

ÖZET

KURCALAMA VEYA DİRENÇLİ VE DOZ BOŞALIMINA DİRENÇLİ FARMASÖTİK DOZAJ FORMU

5

Buluş, noniyonik akrilik polimerler ve mumsu malzemelerden oluşan gruptan seçilmiş bir uzatılmış salım matrisi malzemesini içeren ve farmakolojik olarak aktif bileşenin uzatılmış salımını, çözücü ekstraksiyonuna karşı direncini, öğütülmeye karşı direncini ve sulu etanolde doz boşalımına direncini sağlayan uzatılmış salım matrisine gömülmüş bir farmakolojik olarak aktif bileşen içeren, kurcalamaveyadirençli bir farmasötik dozaj formu ile ilgilidir.

10

İSTEMLER

1. Bir birinci C₁-C₄-alkil (met)akrilat ve bahsedilen birinci C₁-C₄-alkil (met)akrilattan farklı bir ikinci C₁-C₄-alkil(met) akrilatı içeren bir monomer karışımından türetilen noniyonik akrilik polimerlerden seçilmiş bir uzatılmış salım matrisi malzemesini içeren ve farmakolojik olarak aktif bileşenin uzatılmış salımını, çözücü ekstraksiyonuna karşı direncini, öğütülmeye karşı direncini ve sulu etanol içinde doz boşalımına karşı direncini sağlayan bir uzatılmış salım matrisine gömülmüş farmakolojik olarak aktif bir bileşen içeren kurcalamaya dirençli bir farmasötik dozaj formu **olup, özelliği**; buradaki farmasötik dozaj formunun monolitik olması, en az 300 N'luk bir kırılma mukavemetine ve herhangi bir yönde en az 2.0 mm'lik bir uzantıya sahip olması; veyaveya oligopartikül veya multipartikül olması, burada bireysel parçacıkların en azından bir kısmının en azından 300 N'luk bir kırılma mukavemetine sahip olması ve buradaki bireysel ilaç içeren parçacıkların herhangi bir yönde en azından 2.0 mm'lik bir uzantıya sahip olmasıdır.
2. İstem 1'e göre farmasötik dozaj formu **olup, özelliği**; burada birinci C₁₋₄-alkil (met)akrilatın etil akrilat olması ve ikinci C₁₋₄-alkil (met)akrilatın metil metakrilat olmasıdır.
3. İstem 2'ye göre farmasötik dozaj formu **olup, özelliği**; burada noniyonik akrilik polimer içindeki etil akrilatın nispi molar içeriğinin, noniyonik akrilik polimer içindeki metil metakrilatın nispi molar içeriğinden daha büyük olmasıdır.
4. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik dozaj formu **olup, özelliği**; buradaki noniyonik akrilik polimerin 100.000 g/ mol ila 2.000.000 g/ mol arasında bir ağırlık ortalamalı molekül ağırlığına sahip olmasıdır.

5. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik dozaj formu **olup, özelliği**; burada uzatılmış salım matrisinin ilave bir uzatılmış salım matrisi malzemesi içeriyor olmasıdır.

5 6. İstem 5'e göre farmasötik dozaj formu **olup, özelliği**; burada ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin, Avrupa Farmakopesi'ne göre bir katı yağ veya iyonik akrilik polimer polimerleri, polialkilen glikoller, polialkilen oksitler, selülozlar ve selüloz türevlerinden oluşan gruptan seçilen bir
10 polimer olmasıdır.

7. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik dozaj formu **olup, özelliği**; burada uzatılmış salım matrisi malzemesinin ve isteğe bağlı olarak mevcut olan ilave uzatılmış
15 salım matrisi malzemesinin toplam içeriğinin, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre ağırlıkça %5.0 ila 95 aralığında olmasıdır.

8. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik dozaj
20 formu **olup, özelliği**; buradaki farmakolojik olarak aktif bileşenin kötüye kullanım potansiyeline ve etanol içinde doz boşalımı potansiyeline sahip olmasıdır.

9. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik dozaj
25 formu **olup, özelliği**; buradaki farmakolojik olarak aktif bileşenin bir opioid veya bunun fizyolojik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

10. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik dozaj
30 formu **olup, özelliği**; burada uzatılmış salım matrisinin, ağırlıkça ortalama moleküler ağırlığı en az 200.000 g/ mol olan hiçbir polialkilen oksit içermiyor olmasıdır.

11. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik dozaj formu **olup, özelliği**; bunun eriyik ekstrüde edilmiş olmasıdır.

12. İstemler 1 ila 11'den herhangi birine göre, bir birinci C₁-C₄-alkil (met)akrilat ve bahsedilen birinci C₁-C₄-alkil (met)akrilattan farklı bir ikinci C₁-C₄-alkil (met)akrilatı içeren bir monomer karışımından türetilen noniyonik akrilik polimerlerden seçilmiş bir uzatılmış salım matrisi malzemesini içeren ve farmakolojik olarak aktif bileşenin uzatılmış salımını sağlayan bir uzatılmış salım matrisine gömülü olan farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren, kurcalamaveyadirençli bir farmasötik dozaj formunun üretimi için bir işlem **olup, özelliği**; burada uzatılmış salım matrisi malzemesinin sulu bir dispersiyon formunda kullanılıyor olması ve burada farmakolojik olarak aktif bileşeni ve uzatılmış salım matrisi malzemesini içeren bir karışımın, su varlığında ekstrüde ediliyor olması ve burada suyun, ekstrüzyon işlemi sırasında ekstrüde edilmiş malzemeden buharlaştırılıyor olmasıdır.

TARİFNAME

KURCALAMA VEYA DİRENÇLİ VE DOZ BOŞALIMINA DİRENÇLİ FARMASÖTİK DOZAJ FORMU

Tanım

5 BULUŞUN ALANI

Buluş, uzatılmış bir salım matrisine gömülmüş, noniyonik akrilik polimerlerden oluşan gruptan seçilmiş uzatılmış bir salım matrisi malzemesini içeren ve farmakolojik olarak aktif bileşenin uzatılmış salımı, çözücü ekstraksiyonuna karşı direnç, ufalanmaya karşı direnç ve sulu etanolde doz boşalımına karşı direnç sağlayan farmakolojik olarak aktif bir bileşen içeren, kurcalamaveyadirençli bir farmasötik dozaj formuna ilişkindir.

BULUŞUN ARKA PLANI

15

Çok sayıda farmakolojik olarak aktif madde, kötüye kullanım veya suiistimal edilme potansiyeline sahiptir, yani amaçlanan kullanımla uyumlu olmayan etkiler üretmek için kullanılabilirler. Bu nedenle, şiddetli seviyesinden çok şiddetli seviyesine ağrının kontrol edilmesinde mükemmel bir etkinlik sergileyen opioidler sıklıkla sarhoş olma gibi öforik durumları indüklemek için kötüye kullanılmaktadır. Özellikle, psikotropik etkiye sahip olan aktif maddeler bu yönde kötüye kullanılır.

25

İstismarı sağlamak için, farmasötik dozaj formları veya kapsüller gibi ilgili farmasötik dozaj formları ezilir, örneğin, suiistimal eden kişi tarafından öğütülür, aktif madde bu şekilde elde edilen tozdan tercihen sulu bir sıvı kullanılarak ekstrakte edilir ve isteğe bağlı olarak pamuk yünü veya selüloz dolgudan geçirilerek filtre edilir, sonuçta ortaya çıkan çözelti

parenteral yolla, özellikle damar içine uygulanır. Bu tip bir dozaj, suiistimal eden kişinin arzu ettiği sonuçla, yani kamçılama etkisi ile, oral maddenin ağızdan kötüye kullanımı ile karşılaştırıldığında daha hızlı bir difüzyonuna yol açar. Bu kamçılama etkisi veya bu sarhoş olma benzeri öforik durumlara, toz haline getirilmiş farmasötik dozaj formunun nazal olarak uygulandığı, yani koklandığı takdirde de ulaşılır.

Uyuşturucu kullanımından kaçınmak için çeşitli konseptler geliştirilmiştir.

Farmasötik dozaj formlarına tiksindirici aversif ajanların ve/veya antagonistlerinin, farmasötik dozaj formları ile oynandığı zaman sadece aversif ve/veya antagonize edici etkilerini üretecek şekilde dahil edilmesi önerilmiştir. Bununla birlikte, bu tür aversif ajanların mevcudiyeti esas olarak arzu edilmez ve aversif ajanlara ve/veya antagonistlere güvenmeksizin kurcalamaya karşı yeterli bir direnç sağlama ihtiyacı vardır.

Kötüye kullanımı önlemeye yönelik bir başka konsept, farmasötik dozaj formlarının mekanik özelliklerine, özellikle artan kırılma direncine (ezilmeye karşı direnç) dayanır. Bu tür farmasötik dozaj formlarının başlıca avantajı, bir havanda öğütme veya bir çekiç vasıtasıyla parçalama gibi geleneksel araçlarla ufalanmanın, özellikle toz haline getirmenin imkansız olması veya en azından büyük ölçüde engellenmesidir. Böylece, farmasötik dozaj formlarının kötüye kullanımı açısından gerekli olan ve potansiyel bir suiistimal edici için genellikle kolay bulunabilir araçlar vasıtasıyla gerçekleştirilen toz haline getirme, önlenmiş veya en azından karmaşık hale gelmiş olur. Bu tür farmasötik dozaj formları, geleneksel araçlarla toz haline getirilemedikleri ve bu nedenle, örn., burun yoluyla uygulanamadıkları için, burada ihtiva edilen farmakolojik olarak aktif içeriğin ilaç olarak kötüye kullanımını önlemek için yararlıdır. Mekanik özellikler, özellikle bu farmasötik dozaj

formlarının yüksek kopma mukavemeti bunları kurcalamaya karşı dirençli hale getirir. Bu kurcalamaya dirençli farmasötik dozaj formları bağlamında, örn., WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097, WO 2006/082099, ve WO2009/092601'e atıfta bulunulabilir.

İçerdiği ilaçları kötüye kullanmak için farmasötik dozaj formlarının kurcalanmasının yanı sıra, modifiye salımlı oral formülasyonlardan (doz-boşalım) ilaçların in vivo salımında eş zamanlı olarak etanol alımının potansiyel etkisi, son zamanlarda artan bir endişe haline gelmiştir. Kontrollü veya modifiye salım formülasyonları, tipik olarak, çabuk salımlı muadillerine göre daha yüksek miktarda farmakolojik olarak aktif bileşen içerir. Formülasyonun kontrollü salım bölümü kolayca başarısızlığa uğradıysa, nihai sonuç, aktif ilaca maruz kalmada potansiyel bir artış ve olası güvenlik kaygılarından biridir. Güvenliği geliştirmek ve kasıtlı kurcalamanın üstesinden gelmek için (örn., ilacı çıkarmak için etanolde kontrollü salımlı farmasötik bir dozaj formunun çözülmesi), etanol içinde bu tür formülasyonların modifiye salım fraksiyonlarının çözünmesinde bir azalma yararlı olabilir. Buna göre, alkol içine doz boşalımı için azaltılmış potansiyele sahip yeni formülasyonlar geliştirme ihtiyacı vardır.

WO 2004/026262, kötüye kullanıma müsait bir aktif maddenin ayrı ayrı parçacıklarının farmasötik olarak etkili bir miktarını içeren bir kötüye kullanıma-dirençli kontrollü salımlı farmasötik bileşimini açıklamaktadır, burada adı geçen parçacıkların yüzeyleri, suda çözünmeyen bir kaplama malzemesi ile ıslatılır ve tercihen, bahsedilen bileşim, içinde adı geçen parçacıkların dağıtıldığı bir matris içerir.

WO 2005/079760, bir aktif bileşen içeren farmasötik formülasyonların imalatında bir taşıyıcı olarak kullanılan nötr bir poli(etil akrilat, metil metakrilat) kopolimeri ile

ilgilidir. Formülasyonlar tercihen eriyik ekstrüzyonu ile yapılır ve kauçuksu özelliklere sahip olabilir ve kurcalamaya karşı direnç sergileyebilir. Bununla birlikte, WO 2005/079760'ın multipartikülleri hala alkol ekstraksiyonu ile kötüye kullanıma
5 açıktır. Örneğin, bu multipartiküllerin alkol varlığında, alkolün yokluğuna göre 2 ila 3 kat daha fazla opioid saldıkları bilinmektedir. Bunun, multipartikülün üretilmesi için peletleme işlemi sırasında eriyik ekstrüdatının kesilmesiyle oluşturulan yüzeylerden meydana gelen ilaç salımından kaynaklandığı
10 düşünülmektedir. Bununla birlikte, kötüye kullanım olasılığı nispeten yüksek olduğunda bu, istenmeyen bir durumdur (bkz. WO 2010/140007, sayfa 2).

US 2007/0190142, çözücü ekstraksiyonuna, kurcalanmaya,
15 ezilmeye veya öğütülmeye karşı direnç ile karakterize edilen ve akabinde ilacın uzatılmış bir süre ile kontrol edilebilir salımının yer aldığı bir başlangıç fışkırmasını sağlayan, ilaçların, özellikle de kötüye kullanıma açık ilaçların verilmesine yönelik farmasötik bir dozaj formu ve bir yöntemi
20 açıklar.

WO 2008/033523, en azından kötüye kullanıma müsait bir aktif farmasötik bileşen ihtiva eden bir granül içerebilen bir farmasötik bileşimi açıklamaktadır. Parçacık, hem alkolde
25 çözünebilen, hem de alkolde çözünemeyen ve en azından kısmen suda çözünebilen malzeme içerir. Her iki malzeme de alkol ve su varlığında granüle edilir. Granülat ayrıca, ezilme direnci sergileyen granülat üzerinde bir kaplama içerebilir. Granül üzerinde malzeme biriktirme, bir alkol bazlı çözücü kullanılarak
30 gerçekleştirilir.

WO 2008/107149, kötüye kullanım potansiyeline, en az bir sentetik veya doğal polimere ve en az bir dağıtıcıya sahip olan, farmasötik dozaj formunun her bir bireysel parçasının en az 500 N'lik bir kopma mukavemetine ve 45 dakika sonra aktif maddenin
35 en az %75'inin salımına sahip olduğu bir veveyaha fazla aktif

maddeyi içeren, kötüye kullanımı engellenmiş multipartiküllere sahip farmasötik dozaj formlarını açıklar. Örneklenen kapsüller, farmakolojik olarak aktif bileşenin hızlı salınmasını sağlar.

5 US 2009/0317355 ve US 2010/0172989, oral uygulama için kötüye kullanım potansiyeli azaltılmış bileşimlerle ilgilidir. Tercih edilen bazı düzenlemelerde farmasötik dozaj formları, solvent ekstraksiyonuna; kurcalamaya, ezilmeye veya öğütülmeye karşı direnç ile karakterize edilir. Bazı düzenlemeler, ilacın
10 salımında bir başlangıç fışkırmasını takiben kontrol edilebilir bir uzatılmış ilaç salımı sağlayan farmasötik dozaj formları temin eder.

WO 2010/140007, bir ilacı içeren eriyik ekstrüde edilmiş
15 partikülleri içeren farmasötik dozaj formlarını açıklar, burada söz konusu eriyik ekstrüde edilmiş partiküller bir matris içinde kesintili bir fazda bulunurlar. Farmasötik dozaj formları ilacın uzatılmış salımını sağlar. Eriyik ekstrüde edilmiş partiküller etanol içinde serbestçe çözünebilir ve bu nedenle sırasıyla
20 etanol ekstraksiyonuna ve doz boşalımına karşı koruma sağlamazlar.

US 2010/ 0092553'te, bileşimi ve yapısı kötüye kullanımdan kaçınmayı mümkün kılan katı çok partiküllü oral farmasötik
25 formlar açıklanmaktadır. Mikroparçacıklar, ilacın modifiye salımını sağlayan ve aynı zamanda yanlış kullanımdan kaçınmak için kaplanmış mikroparçacıklara eş zamanlı olarak ezilme direnci veren çok kalın bir kaplama tabakasına sahiptir.

US 2010/249045 sayılı belge, opioid agonistlerinin oral,
30 kötüye kullanıma dirençli farmasötik bileşimlerini, opioid agonistlerinin uzatılmış salımlı farmasötik bileşimlerini ve opioid agonistlerinin uzatılmış salımlı, kötüye kullanıma dirençli farmasötik bileşimlerini ve bunların kullanımını anlatmaktadır.

Bununla birlikte, bu farmasötik dozaj formlarının özellikleri, her açıdan tatmin edici değildir.

5 Buluşun bir amacı, farmakolojik olarak aktif bileşenin uzatılmış salımını sağlayan ve önceki tekniğin farmasötik dozaj formlarıyla karşılaştırıldığında avantajlara sahip olan, kurcalamaya dirençli ve doz boşalımına karşı dirençli farmasötik dozaj formlarının sağlanmasıdır.

10 Bu amaca, patent istemleri ile ulaşılmıştır.

Şaşırtıcı bir şekilde, noniyonik akrilik polimerler ve mumsu malzemelerden oluşan gruptan seçilen yeterli miktarda bir
15 uzatılmış salım matrisi malzemesini içeren bir uzatılmış salım matrisine farmakolojik olarak aktif bir bileşen yerleştirildiğinde uzatılmış salım matrisinin eş zamanlı olarak farmakolojik olarak aktif bileşenin eş zamanlı uzatılmış salımını ve özellikle, sırasıyla, farmakolojik olarak aktif
20 bileşenin çözücü ekstraksiyonuna karşı direnç ve uzatılmış salım matrisinin ve farmasötik dozaj formunun öğütülmesine karşı direnç bakımından kurcalamaya karşı direnç ve farmakolojik olarak aktif bileşenin sulu etanol içinde doz boşalımına karşı direnç sağladığı bulunmuştur.

25 Buluşun bir birinci yönü, bir birinci C₁-C₄-alkil(met)akrilat ve bahsedilen birinci C₁-C₄-alkil(met)akrilattan farklı bir ikinci C₁-C₄-alkil(met)akrilatı içeren bir monomer karışımından türetilen noniyonik akrilik polimerlerden seçilmiş bir uzatılmış
30 salım matrisi malzemesini içeren ve farmakolojik olarak aktif bileşenin uzatılmış salımını, çözücü ekstraksiyonuna karşı direnci, öğütülmeye karşı direnci ve sulu etanol içinde doz boşalımına karşı direnci sağlayan bir uzatılmış salım matrisine gömülmüş farmakolojik olarak aktif bir bileşen içeren
35 kurcalamaya dirençli farmasötik dozaj formuna ilişkindir; burada

farmasötik dozaj formu monolitiktir, en az 300 N'luk bir kırılma mukavemetine ve herhangi bir yönde en az 2,0 mm'lik bir uzantıya sahiptir; veya oligopartikül veya multipartiküldür, burada bireysel parçacıkların en azından bir kısmı en azından 300 N'luk bir kırılma mukavemetine sahiptir ve buradaki bireysel ilaç içeren parçacıklar herhangi bir yönde en azından 2,0 mm'lik bir uzantıya sahiptir. Buluşun bir başka yönü, burada yukarıda tarif edilen, buluşun bir birinci yönüne göre olan ve bir birinci C1-C4-alkil (met)akrilat ve bahsedilen birinci C1-C4-alkil (met)akrilattan farklı bir ikinci C1-C4-alkil (met)akrilatı içeren bir monomer karışımından türetilen noniyonik akrilik polimerlerden seçilmiş bir uzatılmış salım matrisi malzemesini içeren ve farmakolojik olarak aktif bileşenin uzatılmış salımını sağlayan bir uzatılmış salım matrisine gömülü olan farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren, kurcalamaveyadirençli farmasötik dozaj formunun üretimi için bir işlem ile ilgilidir, burada uzatılmış salım matrisi malzemesi sulu bir dispersiyon formunda kullanılır ve burada farmakolojik olarak aktif bileşen ve uzatılmış salım matrisi malzemesini içeren bir karışım, su varlığında ekstrüde edilir ve burada su, ekstrüzyon sırasında ekstrüde edilmiş malzemeden, yani tercihen ekstrüde edilen malzeme, ekstrüderin çıkış deliğinden çıkmadan önce, buharlaştırılır; ve burada tercihen kurcalamaya dirençli farmasötik dozaj formu, noniyonik akrilik polimerlerin oluşturduğu gruptan seçilmiş bir uzatılmış salım matrisi malzemesini içeren bir uzatılmış salım matrisine gömülmüş farmakolojik olarak aktif bir bileşeni içeren ve farmakolojik olarak aktif bileşenin uzatılmış salımını, çözücü ekstraksiyonuna karşı direnci, öğütülmeye karşı direnci ve sulu etanolde doz boşalımına karşı direnci sağlayan buluşa göre olan kurcalamaya dirençli bir farmasötik dozaj formudur.

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa uygun farmasötik dozaj formu, oda sıcaklığında, toz halindeki bir karışımdan yapışkan, damlayıcı olmayan bir yoğunluğa dönüştürülür. Tercihen, dönüşüm,

yapışkan, damlayıcı olmayan bir form vermek için yeterli olan, tercihen en az 10 bar veya en az 30 bar'lık basınçlarda, ortam sıcaklığında sıkıştırılarak gerçekleştirilir.

5 Tercih edilen başka bir düzenlemede buluşa göre olan farmasötik dozaj formu, daha çok tercihen eriyik ekstrüzyonu ile ısı ile şekillendirilir. Isı ile şekillendirme, tercihen, farmasötik dozaj formunun üretimi sırasında kütlenin ortam sıcaklığının üzerinde bir sıcaklığa, tercihen en az 30 °C, en az 40 °C, en az 10 50 °C, en az 60 °C, en az 70 °C veya en az 80 °C'ye ısıtılması ve tercihen en az 10 bar veya en az 30 barlık basınçlarda, yapışkan, damlayıcı olmayan bir form vermek için tercihen yeterli olan basınçlarda sıkıştırılması anlamına gelir. Sıkıştırma kuvveti, ısı uygulaması öncesinde, sırasında veya 15 sonrasında uygulanabilir.

Burada kullanıldığı şekliyle "farmasötik dozaj formu" terimi, farmakolojik olarak aktif bir bileşenden oluşan ve bir hastaya fiilen uygulanan veya hasta tarafından alınan farmasötik bir 20 antiteye karşılık gelir. Üretiminde sıkıştırılmış veya kalıplanmış olabilir ve neredeyse her boyutta, şekilde, ağırlıkta ve renkte olabilir.

Farmasötik dozaj formu tercihen katı veya yarı katıdır.

25 Buluşa uygun farmasötik dozaj formlarının örnekleri arasında tabletler, kapsüller, haplar, granüller, peletler, filmler, şaseler ve efervesan ve tozlar bulunur. Mevcut buluşun bir düzenlemesinde bileşim, bir kapsül içinde formüle edilir. Bu düzenlemeye uygun olarak, farmasötik dozaj formu, sert veya 30 yumuşak bir jelatin kapsül içerir.

Çoğu farmasötik dozaj formunun tamamen yutulması amaçlanır ve buna göre, buluşa göre tercih edilen farmasötik dozaj formları oral uygulama için tasarlanmıştır. Bununla birlikte, alternatif 35 olarak farmasötik dozaj formları ağızda çözülebilir,

çiğnenebilir ve bazıları bir vücut boşluğuna yerleştirilebilir. Dolayısıyla, buluşa uygun farmasötik dozaj formu alternatif olarak bukal, lingual, rektal veya vajinal uygulama için uyarlanabilir. İmplantlar da mümkündür.

5

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu monolitikdir. Bu koşullar altında, uzatılmış salım matrisi tercihen farmasötik dozaj formunun yoğunluğunu oluşturur. Bu bağlamda, monolitik, tercihen, farmasötik dozaj formunun, 10 bağlantı yeri veya kaynaklar olmaksızın oluşturulduğu veya bu biçimde olduğu veya tek bir birimden olduğu veya oluşturduğu anlamına gelir. Tanımlama amacıyla, film kaplı bir monolitik çekirdek de buluşa göre bir monolitik dozaj formu olarak kabul edilecektir. Özellikle, bu bağlamda, monolitik, tercihen, 15 farmasötik dozaj formunun, tercihen, söz konusu oligopartiküller veya multipartiküllerin gömülü olduğu bir dış matris malzemesini içeren bir tablet gibi, dozaj formuna, örn., bir tablete sıkıştırılmış makroskobik oligopartiküller veya multipartiküller içermediği anlamına gelir. Tercihen, buluşa 20 göre olan farmasötik dozaj formu monolitik olduğunda, en az 200 mg, daha tercihen en az 250 mg, en çok tercihen en az 300 mg ve özellikle en az 350 mg bir ağırlığa sahiptir.

Tercih edilen başka bir düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu monolitik değildir. Tercihen, buluşa göre monolitik 25 olmayan farmasötik dozaj formu oligopartiküllüdür. Bu bağlamda, oligopartikül tercihen, farmasötik dozaj formunda bulunan farmakolojik olarak aktif bileşen (= ilaç içeren partiküller) içeren tüm parçacıkların 20 mg veya daha fazla bir ağırlığa sahip olduğu anlamına gelir. Bu düzenlemeye göre, tüm ilaç içeren 30 oligopartiküller tercihen en az 30 mg, daha tercihen en az 40 mg, yine daha tercihen en az 50 mg, en çok tercihen en az 60 mg ve özellikle en az 100 mg ağırlığa sahiptir. Tercihen, tüm ilaç içeren oligopartiküller, 20 ila 1000 mg, daha tercihen 30 ila 800 mg arasında, yine daha tercihen 40 ila 600 mg, daha tercihen 35 50 ila 400 mg, daha da tercihen 60 ila 200 mg, en çok tercihen

70 ila 150 mg ve özellikle 80 ila 120 mg arasında bir ağırlığa sahiptir. Ayrıca, bu düzenlemeye göre, buluşa göre oligopartikül farmasötik dozaj formu tercihen en fazla 10, daha tercihen en fazla 9, yine daha tercihen en fazla 8, yine daha tercihen en fazla 7, daha tercihen en çok 6, en çok tercihen en çok 5 ve özellikle en çok 4 veya 3 veya 2 ilaç içeren oligopartikül içerir.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formu oligopartikül olduğunda, ayrıca, 20 mg'dan daha az bir ağırlığa sahip olabilen, ilaç içermeyen partiküller de içerebilir.

Yine tercih edilen başka bir düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu da monolitik değildir. Tercihen, buluşa göre farmasötik dozaj formu, multipartiküldür, yani çok sayıda parçacık içerir. Bu bağlamda, multipartikül tercihen, farmasötik dozaj formunda bulunan tüm ilaç içeren partiküllerin 20 mg'dan daha az bir ağırlığa sahip olduğu anlamına gelir. Bu düzenlemeye göre, tüm ilaç içeren multipartiküller tercihen 18 mg'dan daha az, daha tercihen 16 mg'dan daha az, yine daha tercihen 14 mg'dan az, yine daha tercihen 12 mg'dan az, daha da tercihen 10 mg'dan az, en çok tercihen 8 mg'dan az ve özellikle 6 veya 4 mg'dan az bir ağırlığa sahiptir. Ayrıca bu düzenlemeye göre, buluşa göre olan multipartikül farmasötik dozaj formu tercihen en az 2, daha tercihen en az 4, yine daha tercihen en az 6, daha tercihen en az 8, daha da tercihen en az 10, en çok tercihen en az 15 ve özellikle en az 20 veya 100 veya 1000 ilaç içeren multipartikülleri içerir. Multipartikül farmasötik dozaj formlarının bir avantajı, partiküllerin, farklı güçlerde farmasötik dozaj formları üretmek için farklı miktarlarda karıştırılabilmeleridir.

Bununla birlikte, multipartikül dozaj formları, monolitik dozaj formları ve oligopartikül dozaj formlarından daha az tercih edilir.

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu, bir MUPS formülasyonu (çoklu birim pelet sistemi) olarak kabul edilebilir. Tercihen, buluşa uygun farmasötik dozaj formu, kapsüllere kıyasla nispeten yüksek bir yoğunluğa sahip olan yoğun kompakt bir birimdeki tüm bileşenleri içerir. Bu koşullar altında, buluşa uygun farmasötik dozaj biçimleri tercihen farklı morfoloji ve özelliklere sahip alt birimler, yani ilaç içeren parçacıklar ve bir dış matris malzemesi içerir, burada parçacıklar dış matris malzemesi içinde kesintili bir faz oluşturur. Dış matris malzemesi uzatılmış salım matrisinin bir bileşeni değildir ve uzatılmış salım matrisi malzemesi ve buluşa göre farmasötik dozaj formunun uzatılmış salım matrisinin isteğe bağlı ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinden ayırt edilmelidir.

Parçacıklar tipik olarak, dış matris malzemesinin mekanik özelliklerinden farklı olan mekanik özelliklere sahiptir. Tercihen, parçacıklar dış matris malzemesinden daha yüksek bir mekanik güce sahiptir. Parçacıklar tercihen katı hal nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, taramalı elektron mikroskobu ve terahertz spektroskopisi gibi geleneksel yollarla görselleştirilebilir.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığı tercihen 0,01 ila 1,5 g aralığında, daha tercihen 0,05 ila 1,2 g aralığında, yine daha tercihen 0,1 g ila 1,0 g aralığında, yine daha tercihen 0,2 g ila 0,9 g aralığında ve en çok tercihen 0,3 g ila 0,8 g aralığındadır. Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığı 500 ± 450 mg aralığında, daha tercihen 500 ± 300 mg, daha tercihen 500 ± 200 mg, daha tercihen 500 ± 150 mg, en çok tercihen 500 ± 100 mg ve özellikle 500 ± 50 mg aralığındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj

formu, bir yuvarlak farmasötik dozaj formudur. Bu düzenlemenin farmasötik dozaj formları tercihen 2 mm ila yaklaşık 25 mm arasında, özellikle yaklaşık 5 mm ila yaklaşık 23 mm, daha özellikle yaklaşık 7 mm ila yaklaşık 13 mm arasında bir çapa ve 2,0 mm ila yaklaşık 10 mm, özellikle 3,0 mm ila yaklaşık 9,0 mm, dahası özellikle 4,0 mm ila yaklaşık 8,0 mm aralığında bir kalınlığa sahiptir.

Tercih edilen başka bir düzenlemede buluşa uygun farmasötik dozaj formu, dikdörtgen bir farmasötik dozaj formudur. Bu düzenlemenin farmasötik dozaj formları, tercihen 2 mm ila yaklaşık 25 mm, özellikle yaklaşık 5 mm ila yaklaşık 23 mm, daha özellikle yaklaşık 7 mm ila yaklaşık 20 mm arasında boylamasına bir uzantıya (uzunlamasına uzantıya); 2 mm ila yaklaşık 25 mm, özellikle yaklaşık 5 mm ila yaklaşık 23 mm arasında, özellikle yaklaşık 7 mm ila yaklaşık 13 mm arasında bir genişliğe; ve 2,0 mm ila yaklaşık 10 mm, özellikle 3,0 mm ila yaklaşık 9,0 mm arasında bir kalınlık, özellikle yaklaşık 4,0 mm ila yaklaşık 8,0 mm arasında bir kalınlığa sahiptir.

Tercihen, buluşa göre farmasötik dozaj formu bir film formunda değildir.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formu isteğe bağlı olarak bir kaplama, örn. kozmetik bir kaplama içerebilir. Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa göre kaplanmış farmasötik dozaj formu monolitiktir. Kaplama tercihen farmasötik dozaj formunun oluşturulmasından sonra uygulanır. Kaplama, kütleme işleminden önce veya sonra uygulanabilir. Buluşa uygun farmasötik dozaj biçimleri tercihen geleneksel film kaplama bileşimleri ile film kaplanır. Uygun kaplama malzemeleri örn. Opadry® ve Eudragit® markaları altında ticari olarak temin edilebilir.

Uygun malzemelerin örnekleri arasında selüloz esterleri ve metilselüloz (MC), hidroksipropilmetilselüloz (HPMC),

hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksietil selüloz (HEC), sodyum karboksimetil selüloz (Na-CMC) gibi selüloz eterleri, aminoalkimetakrilat kopolimerleri, metakrilik asit metilmetakrilat kopolimerleri, metakrilik asit metilmetakrilat kopolimerleri gibi poli(met)-akrilatlar; polivinilpirolidon, polivinil alkol, polivinilasetat gibi vinil polimerler; ve doğal film oluşturunucular bulunur.

Kaplama mide sularına dirençli olabilir ve salım ortamının pH değerinin bir fonksiyonu olarak çözünebilir. Bu kaplama sayesinde, buluşa uygun farmasötik dozaj formunun mideden çözünmemiş halde geçmesini ve aktif bileşiğin sadece bağırsaklarda salınmasını sağlamak mümkündür. Mide sularına dirençli olan kaplama tercihen 5 ile 7.5 arasında bir pH değerinde çözünür.

Kaplama ayrıca, estetik etkiyi ve/veya farmasötik dozaj formlarının tadını ve bunların yutulma kolaylığını geliştirmek için de uygulanabilir. Buluşa uygun farmasötik dozaj formlarının kaplanması ayrıca, örneğin stabilite ve raf ömrünün iyileştirilmesi gibi başka amaçlara da hizmet edebilir. Uygun kaplama formülasyonları, örneğin, polivinil alkol veya hidroksipropil metil selüloz, örn., hipromelloz gibi bir film oluşturunucu polimer örneğin bir glikol, örn., propilen glikol veya polietilen glikol gibi bir plastikleştirici, örneğin titanyum dioksit gibi bir opaklaştırıcı ve örneğin talk gibi bir film yumuşatıcı içerir. Uygun kaplama solventleri, organik çözücülerin yanı sıra sudur. Organik çözücülerin örnekleri, alkoller, örn., etanol veya izopropanol, ketonlar, örn., aseton veya halojenlenmiş hidrokarbonlar, örn., metilen klorürdür. Buluşa göre kaplanmış farmasötik dozaj formları, tercihen, önce çekirdeklerin yapılması ve daha sonra sözü edilen çekirdeklerin, bir kaplama kazanı kaplama gibi geleneksel teknikler kullanılarak kaplanmasıyla hazırlanır.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formu, uzatılmış salım matrisini

içerir. Uzatılmış salım matrisi, uzatılmış bir salım matrisi malzemesi ve farmakolojik olarak aktif bir bileşeni içerir. Farmakolojik olarak aktif bileşen, uzatılmış salım matrisi malzemesi tarafından oluşturulan uzatılmış salım matrisine
5 gömülür. Tercihen, farmakolojik olarak aktif bileşen, uzatılmış salım matrisi malzemesinde dağılmıştır.

Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, örneğin peletler halinde olduğunda, parçacıklar
10 tercihen uzatılmış salım matrisini ve dolayısıyla farmasötik dozaj formunda bulunan farmakolojik olarak aktif bileşenin toplam miktarının en azından bir kısmını içerir. Tercihen, parçacıklar farmasötik dozaj formunda bulunan farmakolojik olarak aktif bileşenin toplam miktarını içerir.

15 Tarifnamenin amacı için, "partikül", "oligopartikül" veya "multipartikül" terimi, katı, örneğin 20 °C'de veya oda sıcaklığında veya ortam sıcaklığında olan münferit bir malzeme kütesini ifade eder. Tercihen bir parçacık 20 °C'de katıdır.
20 Tercihen, parçacıklar monolitlerdir. Tercihen, farmakolojik olarak aktif bileşen ve uzatılmış salım matrisi malzemesi, parçacıklara derinlemesine homojen olarak dağıtılır, böylece parçacıklar, uzatılmış salım matrisi malzemesinin yokluğunda farmakolojik olarak aktif bileşenin bulunduğu veya farmakolojik
25 olarak aktif bileşenin yokluğunda uzatılmış salım matrisi malzemesinin bulunduğu hiçbir segment içermez.

Partiküller filmle kaplandığında, uzatılmış salım matrisi malzemesi tercihen parçacıkların çekirdeğine homojen olarak
30 dağıtılır, yani film kaplama tercihen uzatılmış salım matrisi malzemesi içermez.

Farmasötik dozaj formunda bulunan monolitik farmasötik dozaj formu veya ilaç içeren parçacıklar, herhangi bir yönde en az 2,0
35 mm, daha tercihen en az 2,2 mm, yine daha tercihen en az 2,5 mm,

daha tercihen en az 2,8 mm, daha da tercihen en az 3,0 mm, en çok tercihen en az 3,2 mm ve özellikle en az 3.5 mm veya 4,0 mm'lik bir uzantıya sahiptir. Bu düzenlemeye göre, parçacıklar özellikle tercihen herhangi bir yönde en az 2,0 mm veya 3,0 mm'lik bir uzantıya ve en az 20 mg'lık bir ağırlığa sahiptir.

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa uygun farmasötik dozaj formları kesintili bir faz olarak partiküller içerir, yani partiküller, tercihen sonuçta bir sürekli faz oluşturan bir dış matris malzemesinde kesintili bir faz oluştururlar. Bu bağlamda kesintili, her bir partikülün başka bir partikül ile yakın temas halinde olmadığı, fakat partiküllerin, partiküllerin gömülü olduğu dış matris malzemesi tarafından en azından kısmen birbirinden ayrıldığı anlamına gelir. Başka bir deyişle, parçacıklar tercihen buluşa göre farmasötik dozaj formları içinde tek bir yapışık kütle oluşturmazlar.

Tercihen, farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, buluşa uygun farmasötik dozaj formlarındaki partiküllerin içeriği, farmasötik dozaj formlarının toplam ağırlığına göre ağırlıkça en fazla %95 oranında, daha tercihen ağırlıkça en fazla %90, yine daha tercihen ağırlıkça en fazla %85 oranında, yine daha çok tercihen ağırlıkça en fazla %80, en çok tercihen ağırlıkça en fazla %75 ve özellikle ağırlıkça en fazla %70 oranındadır.

Tercihen, farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, buluşa uygun farmasötik dozaj formlarındaki partiküllerin içeriği, farmasötik dozaj formlarının toplam ağırlığına göre ağırlıkça en az %10, ağırlıkça en az %15, ağırlıkça en az %20 veya ağırlıkça en az %25; daha tercihen ağırlıkça en az %30, ağırlıkça en az %35, ağırlıkça en az %40 veya ağırlıkça en az % 45; en çok tercihen ağırlıkça en az % 50, ağırlıkça en az %55, ağırlıkça en az %60 veya ağırlıkça en az %65; ve özellikle ağırlıkça en az %70,

ağırlıkça en az %75, ağırlıkça en az %80 veya ağırlıkça en az % 85 oranındadır.

Farmasötik dozaj formu monolitik olduğunda, monolitinin şekli tercihen küresel veya dikdörtgendir. Bu düzenlemeye göre, monolitinin yüzeyi tercihen dışbükeydir. Tercihen, buluşa göre monolitinin yüzeyinin hiçbir kısmı içbükey değildir. Özellikle tercihen, buluşa uygun monolitik farmasötik dozaj formu, küresel veya dikdörtgen bir şekle ve dışbükey bir yüzeye sahiptir.

Farmasötik dozaj formu oligopartikül olduğunda, partiküllerin şekli silindirik, küresel veya dikdörtgen olabilir. Tercihen oligopartiküllerin şekli küresel veya dikdörtgendir. Bu düzenlemeye göre, oligopartiküllerin yüzeyi tercihen konveksdir. Tercihen, buluşa göre oligopartiküllerin yüzeyinin hiçbir kısmı içbükey değildir. Özellikle tercihen, buluşa uygun oligopartiküller, yüzeyi dışbükey olan küresel veya dikdörtgen oligopartiküllerdir.

Farmasötik dozaj formu çok partiküllü olduğunda, partiküllerin şekli özellikle sınırlı değildir. Partiküller tercihen sıcak eriyik ekstrüzyonu ile üretildiğinden, buluşa göre farmasötik dozaj formlarında bulunan tercih edilen partikülleri genellikle silindir biçimindedir. Bu tür partiküllerin çapı bu nedenle dairesel kesitlerinin çapları oranındadır. Silindirik şekil, dairesel kesitin çapının ekstrüzyon kalıbının bir fonksiyonu olduğu ekstrüzyon işleminden kaynaklanır ve silindirlerin uzunluğu, ekstrüde edilmiş malzeme şeridinin, tercihen daha fazla veveya az önceden belirlenmiş uzunlukta parçalara kesildiği kesme uzunluğunun bir fonksiyonudur.

Tipik olarak, en boy oranı küresel şeklin önemli bir ölçütü olarak kabul edilir. En/ boy oranı, maksimum çapın (d_{max}) ve ortogonal Feret-çapının oranı olarak tanımlanır. Asferik partiküller için, en boy oranı 1'in üzerinde değerlere sahiptir.

Değer ne kadar küçükse, partikül o kadar küreseldir. Tercih edilen bir düzenlemede, partiküllerin en boy oranı en fazla 1,40, daha çok tercihen en fazla 1,35, yine daha tercihen en fazla 1,30, yine daha tercihen en fazla 1,25, daha da tercihen en fazla 1,20, en çok tercihen en fazla 1,15 ve özellikle en fazla 1,10'dur. Tercih edilen başka bir düzenlemede, partiküllerin en-boy oranı en az 1.10, daha tercihen en az 1,15, yine daha tercihen en az 1.20, daha tercihen en az 1,25, daha da tercihen en az 1,30, en çok tercihen en az 1,35 ve özellikle en az 1,40'dır.

Partiküller ekstrüzyon teknolojisiyle imal edildiğinde, partiküllerin "uzunluğu", ekstrüzyon yönüne paralel olan partiküllerin boyutu oranındadır. Partiküllerin "çapı", ekstrüzyon yönüne dik olan en büyük boyuttur.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formlarında bulunan tercih edilen partiküller, 25 mm⁻¹'den daha az, daha tercihen 20 mm⁻¹'den daha az, daha da tercihen 15 mm⁻¹'den daha az, yine daha tercihen 10 mm⁻¹'den daha az, daha da tercihen 8 mm⁻¹'den daha az, en çok tercihen 5 mm⁻¹'den ve özellikle 3 mm⁻¹'den daha az bir yüzey-hacim oranına sahiptir.

Partiküllerin boyutu, teknikte bilinen herhangi bir geleneksel prosedürle, örn., lazer ışık saçılımı, elek analizi, ışık mikroskobu veya görüntü analizi ile belirlenebilir.

Tercihen, farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, buluşa uygun farmasötik dozaj formunda yer alan çok sayıda partikül, aşağıda "aaw" olarak adlandırılan, aritmetik ortalama ağırlığa sahiptir, burada, çok sayıda partikül içinde bulunan tekil parçacıkların en az %70, daha tercihen en az %75, daha tercihen en az %80, daha tercihen en az %85, en çok tercihen en az %90 ve özellikle en az %95'i, $\pm$ %30 aaw, daha tercihen $\pm$ %25 aaw, yine daha tercihen $\pm$ %20 aaw, daha

tercihen ± 15 aaw, en çok tercihen ± 10 aaw ve özellikle de ± 5 aaw olan bir bireysel ağırlığa sahiptir. Örneğin, buluşa uygun farmasötik dozaj formu, çok sayıda 100 partikül içeriyorsa ve bu çok sayıda partikülün aaw'si 1,00 mg ise, en az 75 tekil parçacık (yani %75), 0,70 ila 1,30 mg ($1,00 \text{ mg} \pm 30$) arasında değişen bireysel bir ağırlığa sahiptir.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, partiküller film kaplı değildir.

Tercih edilen başka bir düzenlemede, farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, partiküller film kaplıdır. Buluşa göre partiküller isteğe bağlı olarak geleneksel bir kaplama ile kısmen veya tamamen sağlanabilir. Partiküller, tercihen geleneksel film kaplama bileşimleri ile film kaplanır. Uygun kaplama malzemeleri örn. Opadry® ve Eudragit® markaları altında ticari olarak temin edilebilir.

Uygun malzemelerin örnekleri arasında selüloz esterleri ve metilselüloz (MC), hidroksipropilmetilselüloz (HPMC), hidroksipropilselüloz (HPC), hidroksietilselüloz (HEC), sodyum karboksimetilselüloz (Na-CMC), etilselüloz (EC), selüloz asetat ftalat (CAP), hidroksipropilmetilselüloz ftalat (HPMCP) gibi selüloz eterleri, aminoalkimetakrilat kopolimerleri, etilakrilat metil-metakrilat kopolimerleri, metakrilik asit metilmetakrilat kopolimerleri, metakrilik asit metilmetakrilat kopolimerleri gibi poli(met)akrilatlar; polivinilpirolidon, polivinil-asetatftalat, polivinil alkol, polivinil alkol-polietilen glikol aşılı kopolimerleri, polivinilasetat; ve doğal film oluşturunucular bulunur.

Kaplama malzemesi, stabilizatörler (örn., makrogol setostearileter ve sodyum dodesilsülfat gibi yüzey aktif maddeler) gibi ekşiyanlar içerebilir. Film kaplama

malzemelerinin uygun eksipiyanları teknikte uzman kişilerce bilinir.

Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, kaplama suda
5 çözünürdür.

Daha az tercih edilmesine rağmen, kaplama esas olarak mide sularına dirençli olabilir ve salım ortamının pH değerinin bir fonksiyonu olarak çözülebilir. Bu kaplama sayesinde, buluşa
10 uygun farmasötik dozaj formunun mideden çözünmemiş halde geçmesini ve aktif bileşiğin sadece bağırsaklarda salınmasını sağlamak mümkündür. Mide sularına dirençli olan kaplama tercihen 5 ile 7,5 arasında bir pH değerinde çözünür. Aktif bileşiklerin gecikmeli salımı ve mide sularına dirençli kaplamaların
15 uygulanması için uygun malzemeler ve yöntemler, teknikte uzman kişilerce örneğin "Coated Pharmaceutical dosage forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials", Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. baskı,
20 1998, Medpharm Scientific Publishers'dan bilinmektedir.

Özellikle tercih edilen bir kaplama polivinil alkol ve isteğe bağlı olarak ksantan sakızı ve/ veya talk gibi başka eksipiyanlar içerir.

25

Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, partiküller en az bir farmakolojik olarak aktif bileşen ve uzatılmış salım matrisi malzemesi içerir. Uzatılmış salım matrisi malzemesi, noniyonik akrilik polimerlerden oluşan
30 gruptan seçilir. Bununla birlikte, tercihen, partiküller, antioksidanlar ve plastikleştiriciler gibi ilave farmasötik eksipiyanlar içerir.

Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, partiküller, örn., bir kapsül içinde gevşek bir

şekilde bulunabilir veya partiküller bir dış matris malzemesine eklenebilir. Makroskobik açıdan bakıldığında, dış matris malzemesi tercihen partiküllerin kesintili faz olarak gömüldüğü sürekli bir faz oluşturur.

5

Tercihen, dış matris malzemesi tercihen homojen bir yapışık kütle, tercihen, katı parçacıkların homojen bir karışımıdır, burada partiküller gömülüdür, böylece partiküllerin birbirinden uzamsal olarak ayrılması sağlanır. Partiküllerin yüzeylerinin
10 birbiriyle temas halinde olması veya en azından birbirine çok yakın olması mümkün olmakla birlikte, çok sayıda partikül tercihen farmasötik dozaj formu içinde tek bir sürekli, yapışık bir kütle olarak kabul edilemez.

15 Başka bir deyişle, farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda ve partiküller bir dış matris malzemesinde yer aldığına, buluşa göre farmasötik dozaj formu tercihen, farmakolojik olarak aktif bileşen ve uzatılmış salım matrisinin dahil olduğu bir birinci tipin hacim elemanı
20 (elemanları) olarak partikülleri ve partikülleri oluşturan malzemeden farklı olup tercihen ne farmakolojik olarak aktif bileşen ne de uzatılmış salım matrisi içermeyen ikinci bir tipin hacim elemanı olarak dış matris malzemesini içerir.

25 Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda ve partiküller bir dış matris malzemesinde yer aldığına, partiküllerin dış matris malzemesine nispi ağırlık oranı özellikle sınırlandırılmamıştır Tercihen, bahsedilen nispi ağırlık oranı $1: 1.00 \pm 0.75$, daha tercihen $1: 1,00 \pm 0,50$, daha
30 tercihen $1: 1,00 \pm 0,40$, daha tercihen $1: 1,00 \pm 0,30$, en çok tercihen $1: 1,00 \pm 0,20$ ve özellikle $1: 1,00 \pm 0,10$ aralığındadır.

Tercihen, dış matris malzemesinin içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre en az ağırlıkça %2,5, en az
35 ağırlıkça %5, en az ağırlıkça %7,5 veya en az ağırlıkça %10; en

az ağırlıkça %12,5, en az ağırlıkça %15, en az ağırlıkça %17,5 veya en az ağırlıkça %20; en az ağırlıkça %22,5, en az ağırlıkça en az %25, en az ağırlıkça %27,5 veya en az ağırlıkça %30; en az ağırlıkça %32,5, en az ağırlıkça %35, en az ağırlıkça %37,5 veya
5 en az ağırlıkça %40; daha tercihen ağırlıkça en az %42,5, en az ağırlıkça %45, en az ağırlıkça %47,5 veya en az ağırlıkça %50; yine daha tercihen en az ağırlıkça %52,5, en az ağırlıkça %55, en az ağırlıkça %57,5 veya en az ağırlıkça %60; daha da tercihen en az ağırlıkça %62,5, en az ağırlıkça %65, en az ağırlıkça %67,5
10 veya en az ağırlıkça %60; en çok tercihen en az ağırlıkça %72,5, en az ağırlıkça %75, en az ağırlıkça %77,5 veya en az ağırlıkça %70; ve özellikle en az ağırlıkça % 82,5, en az ağırlıkça %85, en az ağırlıkça %87,5 veya en az ağırlıkça % 90'dır.

15 Tercihen, dış matris malzemesinin içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre ağırlıkça en fazla ağırlıkça %90, ağırlıkça en fazla %87,5 oranında, ağırlıkça en fazla %85 oranında veya ağırlıkça en fazla %82,5 oranında; daha tercihen ağırlıkça en fazla %80, ağırlıkça en fazla %77,5, ağırlıkça en
20 fazla %75 veya ağırlıkça en fazla %72,5 oranında; daha da tercihen ağırlıkça en fazla %70, ağırlıkça en fazla %67,5, ağırlıkça en fazla %65 veya en fazla ağırlıkça %62,5 oranında; yine daha çok tercihen ağırlıkça en fazla %60, ağırlıkça en fazla %57,5, ağırlıkça en fazla %55 veya ağırlıkça en fazla %52,5
25 oranında; en çok tercihen ağırlıkça en fazla %50, ağırlıkça en fazla %47,5, ağırlıkça en fazla %45 veya ağırlıkça en fazla %42,5 oranında; ve özellikle ağırlıkça en fazla %40 oranında, ağırlıkça en fazla %37,5 oranında veya ağırlıkça en fazla % 35 oranındadır.

30 Tercihen, dış matris malzemesi bir karışımdır, tercihen en az iki farklı bileşenin, daha tercihen en az üç farklı bileşenin homojen bir karışımıdır. Tercih edilen bir düzenlemede, dış matris malzemesinin tüm bileşenleri, dış matris malzemesi tarafından oluşturulan sürekli fazda homojen olarak dağılır.

Tercihen, dış matris malzemesi de partikül formunda sağlanır, yani, buluşa göre farmasötik dozaj formlarının üretimi sırasında, dış matris malzemesinin bileşenleri tercihen partiküller halinde işlenir, daha sonra farmakolojik olarak aktif bileşen ve uzatılmış salım matrisini içeren partiküller ile karıştırılır ve daha sonra farmasötik dozaj formlarına sıkıştırılır.

Tercihen, dış matris malzemesinin partiküllerinin ortalama boyutu, farmakolojik olarak aktif bileşen ve uzatılmış salım matrisini içeren partiküllerin ortalama büyüklüğünün $\pm 60\%$ 'ı, daha tercihen $\pm 50\%$ 'si, daha tercihen $\pm 40\%$ 'ı, daha tercihen $\pm 30\%$ 'u, en çok tercihen $\pm 20\%$ 'si ve özellikle $\pm 10\%$ 'u aralığındadır.

Dış matris malzemesinin partikülleri, granül haline getirme ve sıkıştırma gibi toz karışımlarından agregatların ve aglomeratların hazırlanması için olan geleneksel yöntemlerle üretilebilir.

Tercih edilen bir düzenlemede, dış matris malzemesinin tüm bileşenlerinin karışımı karıştırılır ve önceden sıkıştırılır, böylece önceden sıkıştırılmış bir dış matris malzemesi elde edilir.

Dış matris malzemesi tercihen farmakolojik olarak aktif bir bileşen içermez.

Ayrıca, dış matris malzemesi tercihen, farmasötik dozaj formuna, sulu etanol içinde doz boşalımına karşı herhangi bir önemli direnç kazandırmaz. Bu düzenlemeye göre, dış matris malzemesi tercihen, farmasötik dozaja, noniyonik akrilik polimerler veya mumsu malzemeler gibi sulu etanol içinde doz

boşalımına karşı herhangi bir önemli direnç kazandıracak herhangi bir bileşik içermez.

Tercihen, dış matris malzemesi bir dolgu maddesi veya bir bağlayıcı içerir. Birçok dolgu maddesi bağlayıcı olarak ve bunun tersi şekilde kabul edilebilirken, "dolgu maddesi/ bağlayıcı", tarifnamenin amacı için, dolgu maddesi, bağlayıcı veya her ikisi gibi uygun olan herhangi bir eksipiyanı ifade eder. Böylece, dış matris malzemesi tercihen bir dolgu/ bağlayıcı içerir.

10

Tercih edilen dolgu maddeleri (= dolgu maddeleri / bağlayıcılar), silisyum dioksit (örn. Aerosil®), mikrokristalli selüloz (örn. Avicel®, Elcema®, Emocel®, ExCel®, Vitacell®); selüloz eter (örn. Natrosol®, Klucel®, Methocel®, Blanose®, Pharmacoat®, Viscontran®); manitol; dekstrinler; dekstroz; kalsiyumhidrojen fosfat (örn. Emcompress®); trikalsiyum fosfat, maltodekstrin (örn. Emdex®); laktoz (örn. Fast-Flow Lactose®; Ludipress® Pharmaceutical dosage formtose®, Zeparox®); polivinilpirolidon (PVP) (örn. Kollidone®, Polyplasdone®, Polydone®); sakkaroz (örn. Nu-Tab®, Sugar Tab®); magnezyum tuzları (örn., $MgCO_3$, MgO , $MgSiO_3$); nişastalar ve ön-muamele edilmiş nişastalar (örneğin Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500) içeren gruptan seçilir. Tercih edilen bağlayıcılar aljinatlar; kitosanlar; ve yukarıda belirtilen dolgu maddelerinin herhangi birinden (= dolgu maddeleri / bağlayıcılar) oluşan gruptan seçilir.

Bazı dolgu maddeleri/ bağlayıcılar ayrıca başka amaçlara da hizmet edebilir. Örneğin silisyum dioksitin bir kayganlaştırıcı olarak mükemmel işlev sergilediği bilinmektedir. Bu nedenle, tercihen, dış matris malzemesi, silisyum dioksit gibi bir kayganlaştırıcı içerir.

Tercih edilen bir düzenlemede, dış matris malzemesinde dolgu maddesi/ bağlayıcı içeriği veya dolgu maddelerinin/

bağlayıcıların karışımı, dış matris malzemesinin toplam ağırlığına göre ağırlıkça $\%50 \pm 25$, daha çok tercihen ağırlıkça $\%50 \pm 20$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%50 \pm 15$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%50 \pm 10$, en çok tercihen ağırlıkça $\%50 \pm 7,5$ ve özellikle ağırlıkça $\%50 \pm 5$ aralığındadır. Tercih edilen başka bir düzenlemede, dış matris malzemesinde dolgu maddesi/ bağlayıcı içeriği veya dolgu maddelerinin/ bağlayıcıların karışımı, dış matris malzemesinin toplam ağırlığına göre ağırlıkça $\%65 \pm 25$, daha tercihen ağırlıkça $\%65 \pm 20$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%65 \pm 15$, daha tercihen ağırlıkça $\%65 \pm 10$, en çok tercihen ağırlıkça $\%65 \pm 7,5$ ve özellikle ağırlıkça $\%65 \pm 5$ aralığındadır. Yine tercih edilen başka bir düzenlemede, dış matris malzemesinde dolgu maddesi/ bağlayıcı içeriği veya dolgu maddelerinin/ bağlayıcıların karışımı, dış matris malzemesinin toplam ağırlığına göre ağırlıkça $\%80 \pm 19$, daha çok tercihen ağırlıkça $\%80 \pm 17,5$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%80 \pm 15$, daha tercihen ağırlıkça $\%80 \pm 10$, en çok tercihen ağırlıkça $\%80 \pm 7,5$ ve özellikle ağırlıkça $\%80 \pm 5$ aralığındadır. Tercih edilen başka bir düzenlemede, dış matris malzemesinde dolgu maddesi/ bağlayıcı içeriği veya dolgu maddelerinin/ bağlayıcıların karışımı, dış matris malzemesinin toplam ağırlığına göre ağırlıkça $\%90 \pm 9$, daha tercihen ağırlıkça $\%90 \pm 8$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%90 \pm 7$, daha tercihen ağırlıkça $\%90 \pm 6$, en çok tercihen ağırlıkça $\%90 \pm 5$ ve özellikle ağırlıkça $\%90 \pm 4$ aralığındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formundaki dolgu maddesi/ bağlayıcı içeriği veya dolgu maddelerinin/ bağlayıcıların karışımı, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre ağırlıkça $\%25 \pm 24$, daha çok tercihen ağırlıkça $\%25 \pm 20$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%25 \pm 16$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%25 \pm 12$, en çok tercihen ağırlıkça $\%25 \pm 8$ ve özellikle ağırlıkça $\%25 \pm 4$ aralığındadır. Tercih edilen başka bir düzenlemede, farmasötik dozaj formundaki dolgu maddesi / bağlayıcı içeriği veya dolgu maddelerinin /

bağlayıcıların karışımı, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre ağırlıkça $\%30 \pm 29$, daha çok tercihen ağırlıkça $\%30 \pm 25$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%30 \pm 20$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%30 \pm 15$, en çok tercihen ağırlıkça $\%30 \pm 10$ ve özellikle ağırlıkça $\%30 \pm 5$ aralığındadır. Yine tercih edilen başka bir düzenlemede, farmasötik dozaj formundaki dolgu maddesi/ bağlayıcı içeriği veya dolgu maddelerinin/ bağlayıcıların karışımı, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre ağırlıkça $\%35 \pm 34$, daha çok tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 28$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 22$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 16$, en çok tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 10$ ve özellikle ağırlıkça $\%35 \pm 4$ aralığındadır. Tercih edilen başka bir düzenlemede, farmasötik dozaj formundaki dolgu maddesi / bağlayıcı içeriği veya dolgu maddelerinin / bağlayıcıların karışımı, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre ağırlıkça $\%40 \pm 39$, daha çok tercihen ağırlıkça $\%40 \pm 32$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%40 \pm 25$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%40 \pm 18$, en çok tercihen ağırlıkça $\%40 \pm 11$ ve özellikle ağırlıkça $\%40 \pm 4$ aralığındadır.

20

Tercihen, dolgu maddesi/ bağlayıcı, dış matris malzemesinde bulunur, fakat buluşa göre farmasötik dozaj formunun partiküllerinde yer almaz.

25 Tercihen, dış matris malzemesi, tercihen kalsiyum stearattan, magnezyum stearattan; gliserol monobehenat (örn. Compritol®); Myvatex®; Precirol®; Precirol® Ato5; sodyum stearilfumarat (örn. Pruv®); ve talktan oluşan gruptan seçilen bir seyreltici veya kayganlaştırıcı içerir. Magnezyum stearat özellikle tercih edilir. Tercihen, dış matris malzemesindeki kayganlaştırıcının içeriği, dış matris malzemesinin toplam ağırlığına ve farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça en fazla $\%10.0$, daha çok tercihen ağırlıkça en fazla $\%7.5$, yine daha çok tercihen ağırlıkça en fazla $\%5.0$, yine daha tercihen ağırlıkça

en fazla %2,0, hatta daha tercihen ağırlıkça en fazla %1.0 ve en çok tercihen ağırlıkça en fazla %0,5'dir.

Özellikle tercih edilen düzenlemede, dış matris malzemesi bir
5 dolgu maddesi / bağlayıcı ve kayganlaştırıcı kombinasyonunu içerir.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formlarının dış matris malzemesi ek olarak teknikte bilinen başka ekşiyanlar, örneğin
10 seyrelticiler, bağlayıcılar, granüle edici yardımcı maddeler, renklendiriciler, aroma verici maddeler, kayganlaştırıcılar, ıslaklık düzenleyici maddeler ve parçalayıcılar içerebilir. Teknikte uzman kişi, bu ekşiyanların her birinin uygun miktarlarını kolaylıkla belirleyecektir.

15

Bununla birlikte, tercih edilen bir düzenlemede, buluşa uygun farmasötik dozaj formunun dış matris malzemesi bir veveyaha fazla dağıtıcı, bir veveyaha fazla dolgu maddesi/ bağlayıcı ve bir veveyaha fazla kayganlaştırıcıdan oluşur, ancak başka hiçbir
20 bileşen içermez.

Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, buluşa uygun farmasötik dozaj formunun dış matris malzemesi bir veveyaha fazla jel oluşturuıcı ajan ve/ veya bir silikon içermez.

25

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa uygun farmasötik dozaj formunun dış matris malzemesi, noniyonik akrilik polimerler veya mumsu malzemeler içermez. Dış matris malzemesi noniyonik akrilik polimerler ve/ veya mumsu malzemeler içeriyorsa, noniyonik
30 akrilik polimerlerin ve mumsu malzemelerin toplam içeriği, tercihen dış matris malzemesinin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %30'dan fazla, daha tercihen ağırlıkça %25'ten fazla, yine daha tercihen ağırlıkça %20'den fazla, yine daha tercihen ağırlıkça %15'ten fazla, daha da tercihen ağırlıkça %10'dan

fazla, en çok tercihen ağırlıkça %5.0'dan fazla ve özellikle ağırlıkça %1,0'dan fazla değildir.

Burada kullanıldığı şekliyle "jel oluşturunca ajan" terimi, bir
5 çözücü (örn.,su) ile temas ettiğinde, çözücüyü emen ve şişen,
böylece viskoz veya yarı-viskoz bir madde oluşturan bir bileşiği
ifade eder. Tercih edilen jel oluşturunca ajanlar çapraz bağlı
değildir. Bu madde, hem sulu hem de sulu alkollü ortamlarda
gömülü partiküllerden farmakolojik olarak aktif içerik salımını
10 ölçülü hale getirebilir. Tam hidrasyon üzerine, tipik olarak
çözölmüş farmakolojik olarak aktif bileşen miktarını içerebilen
ve bir şırıngaya çekilebilen serbest çözücü miktarını önemli
ölçüde azaltan ve/veya en aza indiren, kalın bir viskoz solüsyon
veya dispersiyon üretilir. Oluşan jel, farmakolojik olarak aktif
15 bileşenin, jel yapısında farmakolojik olarak aktif içeriğin
tutulmasıyla çözücü ile ekstrakte edilebilen toplam miktarını da
azaltabilir. Böylece jel oluşturunca ajan, buluşa göre farmasötik
dozaj formlarına kurcalamaya direnç kazandırmada önemli bir rol
oynayabilir.

20

Tercihen dış matris malzemelerinde bulunmayan jel oluşturunca
ajanlar arasında, farmasötik olarak kabul edilebilir polimerler,
hidrojel gibi tipik olarak hidrofilik polimerler bulunur. Jel
oluşturunca ajanın temsili örnekleri arasında, polietilen oksit
25 gibi polialkilen oksit, polivinil alkol, hidroksipropilmetil
selüloz, karbomerler, poli(üronik) asitler ve bunların
karışımları bulunmaktadır.

Farmasötik dozaj formunun oligopartikül veya multipartikül
30 olup olmadığına bakılmaksızın, buluşa göre farmasötik dozaj
formu, farmakolojik olarak aktif bileşenin gömülü olduğu bir
uzatılmış salım matrisini içerir. Uzatılmış salım matrisi,
noniyonik akrilik polimerlerden oluşan gruptan seçilen bir
uzatılmış salım matrisi malzemesini içerir.

Uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği, tercihen, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre ağırlıkça %5.0 ila 95, daha tercihen ağırlıkça %10 ila 90, yine daha tercihen ağırlıkça %15 ila 90, yine daha tercihen ağırlıkça %20 ila 90, daha da tercihen ağırlıkça %25 ila 85, en çok tercihen ağırlıkça %30 ila %85 ve özellikle ağırlıkça %35 ila %80 aralığındadır. Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, bu yüzde değerleri tercihen farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına değil, partiküllerin toplam ağırlığına bağlıdır.

Uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği, tercihen uzatılmış salım matrisinin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %5.0 ila 95, daha tercihen ağırlıkça %10 ila 90, yine daha tercihen ağırlıkça %15 ila %85, daha tercihen ağırlıkça %20 ila %80, daha da tercihen ağırlıkça %25 ila 75, en çok tercihen ağırlıkça %30 ila 70 ve özellikle ağırlıkça %35 ila 75 aralığındadır.

Tercihen uzatılmış salım matrisinin toplam içeriği, yani uzatılmış salım matrisi malzemesi ve isteğe bağlı olarak mevcut ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %5.0 ila 95 aralığındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede uzatılmış salım matrisinin toplam içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça en az %2, daha tercihen ağırlıkça en az %5, yine daha tercihen ağırlıkça en az %10, daha tercihen ağırlıkça en az %15 ve özellikle ağırlıkça en az %20 oranındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %10 ± 8, daha tercihen ağırlıkça %10 ± 6, en çok tercihen ağırlıkça %10 ± 4 ve özellikle ağırlıkça %10 ± 2 aralığındadır.

Tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %15 ± 12, daha tercihen ağırlıkça %15 ± 10, en çok tercihen ağırlıkça %15 ± 7 ve özellikle ağırlıkça %15 ± 3 aralığındadır.

Yine tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %20 ± 16, daha tercihen ağırlıkça %20 ± 12, en çok tercihen ağırlıkça %20 ± 8 ve özellikle ağırlıkça %20 ± 4 aralığındadır.

Yine tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %25 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %25 ± 15, en çok tercihen ağırlıkça %25 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %25 ± 5 aralığındadır.

Ayrıca tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %30 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %30 ± 15, en çok tercihen ağırlıkça %30 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %30 ± 5 aralığındadır.

10

Ayrıca yine tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %35 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %35 ± 15, en çok tercihen ağırlıkça %35 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %35 ± 5 aralığındadır.

20

Ayrıca yine tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %40 ± 20, daha tercihen ağırlıkça 40 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %40 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %40 ± 5 aralığındadır.

25

30

Ayrıca yine tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %45 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %45 ± 15 ve

en çok tercihen ağırlıkça %45 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça % 45 $\pm$ 5 aralığındadır.

Bir başka tercih edilen bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %50 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %50 $\pm$ 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %50 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça %50 $\pm$ 5 aralığındadır.

Ayrıca yine tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %55 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %55 $\pm$ 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %55 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça % 55 $\pm$ 5 aralığındadır.

Bir başka tercih edilen bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %60 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %60 $\pm$ 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %60 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça %60 $\pm$ 5 aralığındadır.

Ayrıca yine tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı

olarak ağırlıkça %65 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %65 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %65 ± 10 ve özellikle ağırlıkça % 65 ± 5 aralığındadır.

5 Bir başka tercih edilen bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı
10 olarak ağırlıkça %70 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %70 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %70 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %70 ± 5 aralığındadır.

Ayrıca yine tercih edilen başka bir düzenlemede, uzatılmış
15 salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %75 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %75 ± 15 ve
20 en çok tercihen ağırlıkça %75 ± 10 ve özellikle ağırlıkça % 75 ± 5 aralığındadır.

Bir başka tercih edilen bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisinin genel içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam
25 ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %80 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %80 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %80 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %80 ±
30 5 aralığındadır.

Tercihen, uzatılmış salım matrisinin farmakolojik olarak aktif bileşene nispi ağırlık oranı 20:1 ila 1:20, daha tercihen 15:1 ila 1:15, yine daha tercihen 10:1 ila 1:10, daha tercihen 7:1

ila 1: 7, en çok tercihen 5:1 ila 1: 5 ve özellikle 2:1 ila 1: 2 aralığındadır.

5 Buluşa göre uzatılmış salım matrisi, bir birinci C₁₋₄-alkil (met)akrilat ve adı geçen ilk C₁₋₄-alkil (met)akrilattan farklı bir ikinci C₁₋₄-alkil (met)akrilat içeren bir monomer karışımından türetilen bir noniyonik akrilik polimer içerir.

10 Tarifnamenin amacı için, "(met)akril", akrilin yanı sıra metakril anlamına da gelir.

15 Tarifnamenin amacı için, "noniyonik polimer", tercihen ağırlıkça %1 molden daha fazla iyonik, yani anyonik veya katyonik monomer birimleri içermeyen, tercihen hiç iyonik monomer birimi içermeyen bir polimere karşılık gelir.

20 Tercih edilen C₁₋₄-alkil (met) akrilatlar arasında metil metakrilat, metil akrilat, etil metakrilat, etil akrilat, propil metakrilat, propil akrilat, bütül metakrilat ve bütül akrilat bulunur.

Tercihen, ilk C₁₋₄-alkil (met) akrilat etil akrilatdır ve ikinci C₁₋₄-alkil (met) akrilat metil metakrilatdır.

25 Tercihen, noniyonik akrilik polimer içindeki etil akrilatın nispi molar içeriği, noniyonik akrilik polimer içindeki metil metakrilatın nispi molar içeriğinden daha büyüktür.

30 Tercihen, tercihen etil akrilat olan birinci C₁₋₄-alkil (met)akrilatın, tercihen metil metakrilat olan ikinci C₁₋₄-alkil (met) akrilata molar oranı, 5: 1 ila 1: 3, daha tercihen 4.5: 1 ila 1: 2.5, daha tercihen 4: 1 ila 1: 2, daha da tercihen 3.5: 1 ila 1: 1.5, daha da tercihen 3: 1 ila 1: 1, en çok tercihen 2.5: 1 ila 1.5: 1 ve özellikle yaklaşık 2: 1 aralığındadır.

Tercihen, noniyonik akrilik polimer, 100.000 g/ mol ila 2.000.000 g/ mol arasında bir ağırlık ortalamalı molekül ağırlığına sahiptir. Tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimer, en az 150.000 veya en az 200.000 g/ mol'lük, tercihen en az 250.000 g/ mol veya en az 300.000 g/ mol'lük, daha tercihen yaklaşık 300.000 g/ mol ila yaklaşık 2.000.000 g/ mol ve en çok tercihen yaklaşık 300.000 g/ mol ila yaklaşık 1.000.000 g/ mol aralığında ağırlıkça ortalama moleküler ağırlığa (M_w) veya viskozite ortalama moleküler ağırlığa (M_n) sahiptir. M_w ve M_n 'ı belirlemek için uygun yöntemler, teknikte uzman bir kişi tarafından bilinmektedir. M_n tercihen reolojik ölçümlerle belirlenirken, M_w jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ile belirlenebilir.

15

Tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin ağırlık ortalama moleküler ağırlığı 675.000 ± 500.000 g/ mol, daha tercihen 675.000 ± 450.000 g/ mol, daha da tercihen 675.000 ± 400.000 g/ mol, daha da tercihen 675.000 ± 350.000 g/ mol, daha da tercihen 675.000 ± 300.000 g/ mol, en çok tercihen 675.000 ± 250.000 g/ mol ve özellikle 675.000 ± 200.000 g/ mol aralığındadır.

Noniyonik akrilik polimer, belirli bir ortalama moleküler ağırlığa sahip olan tek bir noniyonik akrilik polimer veya iki, üç, dört veya beş noniyonik akrilik polimerler, örn., aynı kimyasal yapıdaki ancak farklı ortalama molekül ağırlığına sahip noniyonik akrilik polimerler, farklı kimyasal yapıdaki fakat aynı ortalama molekül ağırlığına sahip noniyonik akrilik polimerler, veya farklı kimyasal yapının yanı sıra farklı molekül ağırlığına sahip noniyonik akrilik polimerler gibi farklı noniyonik akrilik polimerlerin bir karışımını (harman) içerebilir.

35 Tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimer,

buluša göre farmasötik dozaj formunda homojen olarak dağıtılır. Bu düzenleme, farmasötik dozaj formu monolitik olduđuunda özellikle tercih edilir.

5 Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğuunda, noniyonik akrilik polimer tercihen farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren, buluša göre olan partiküller içinde homojen olarak dağıılır. Tercihen, farmakolojik olarak aktif bileşen ve noniyonik akrilik polimer, sırasıyla, 10 farmasötik dozaj formunda ve partiküllerde derinlemesine homojen olarak dağıtılır, böylece sırasıyla farmasötik dozaj formu ve partiküller, noniyonik akrilik polimer yokluğuunda farmakolojik olarak aktif bileşenin bulunduğu durumda veya farmakolojik olarak aktif bileşen yokluğuunda noniyonik akrilik polimerin 15 bulunduğu durumda herhangi bir segment içermez.

Farmasötik dozaj formu ve partikülleri, sırasıyla, film kaplandığında, noniyonik akrilik polimer, tercihen, sırasıyla, farmasötik dozaj formunun çekirdeğine ve partiküllere homojen 20 olarak dağıtılır, diğeri bir deyişle, film kaplama tercihen noniyonik akrilik polimer içermez. Bununla birlikte, bu gibi film kaplama, tabii ki, tercihen, çekirdeğin içinde bulunan noniyonik akrilik polimerden farklı olan bir veveyaha fazla polimer içerebilir.

25 Noniyonik akrilik polimer, tercihen 1 ± 15 °C, daha tercihen 1 ± 11 °C aralığında bir cam geçiş sıcaklığına (T_g) sahiptir.

Noniyonik akrilik polimer, tercihen 5 ± 5 °C, daha tercihen 5 ± 2 °C aralığında bir minimum film oluşturma sıcaklığına (MFT) 30 sahiptir.

Buluša uygun farmasötik dozaj formlarında kullanıma uygun noniyonik akrilik polimerler, örn., Evonik'ten ticari olarak temin edilebilir. Örneğin, poli(etil akrilat-ko-metil 35 metakrilat) 2:1'in sulu dispersiyonları olarak sağlanan

Eudragit® NE30D, Eudragit® NE40D ve Eudragit® NM30D, buluşa göre farmasötik dozaj formlarında kullanılabilir. Bu ürünlerin özelliklerine ilişkin ayrıntılar için, örn., ürün spesifikasyonuna değinilebilir.

5

Tercihen, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %1 ila 90, daha tercihen ağırlıkça %3 ila 85, daha tercihen ağırlıkça %5 ila 80, daha da tercihen ağırlıkça %7 ila 75, en çok tercihen ağırlıkça %10 ila 70 ve özellikle ağırlıkça %15 ila 65 arasındadır.

15 Tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça en az %2, 20 daha tercihen ağırlıkça en az %5, yine daha tercihen ağırlıkça en az %10, daha tercihen ağırlıkça en az %15 ve özellikle ağırlıkça en az %20 oranındadır.

Noniyonik akrilik polimerin içeriği tercihen uzatılmış salım 25 matrisinin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %5.0 ila 95, daha tercihen ağırlıkça %10 ila 90, yine daha tercihen ağırlıkça %15 ila 85, daha tercihen ağırlıkça %20 ila 80, daha da tercihen ağırlıkça %25 ila 75, en çok tercihen ağırlıkça %30 ila 70 ve özellikle ağırlıkça %35 ila 75 aralığındadır.

30

Tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren 35 partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça $\%10 \pm 8$,

daha tercihen ağırlıkça %10 $\pm$ 6, en çok tercihen ağırlıkça %10 $\pm$ 4 ve özellikle ağırlıkça %10 $\pm$ 2 aralığındadır.

5 Tercih edilen bir başka düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %15 $\pm$ 12, daha tercihen ağırlıkça %15 $\pm$ 10, en 10 çok tercihen ağırlıkça %15 $\pm$ 7 ve özellikle ağırlıkça %15 $\pm$ 3 aralığındadır.

Yine tercih edilen bir başka düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam 15 ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %20 $\pm$ 16, daha tercihen ağırlıkça %20 $\pm$ 12, en çok tercihen ağırlıkça %20 $\pm$ 8 ve özellikle ağırlıkça %20 $\pm$ 4 20 aralığındadır.

Yine tercih edilen bir başka düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu 25 oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %25 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %25 $\pm$ 15, en çok tercihen ağırlıkça %25 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça %25 $\pm$ 5 aralığındadır.

30

Yine tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak 35 aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı

olarak ağırlıkça %30 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %30 $\pm$ 15, en çok tercihen ağırlıkça %30 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça %30 $\pm$ 5 aralığındadır.

5 Yine ayrıca tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı
10 olarak ağırlıkça %35 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %35 $\pm$ 15, en çok tercihen ağırlıkça %35 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça %35 $\pm$ 5 aralığındadır.

Yine ayrıca tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik
15 polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %40 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %40 $\pm$ 15 ve
20 en çok tercihen ağırlıkça %40 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça % 40 $\pm$ 5 aralığındadır.

Yine ayrıca tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam
25 ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %45 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %45 $\pm$ 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %45 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça %45 $\pm$
30 5 aralığındadır.

Tercih edilen bir başka düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu
35 oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak

aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %50 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %50 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %50 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %50 ± 5 aralığındadır.

5

Yine ayrıca tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %55 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %55 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %55 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %55 ± 5 aralığındadır.

15 Tercih edilen bir başka düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %60 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %60 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %60 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %60 ± 5 aralığındadır.

25 Yine ayrıca tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %65 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %65 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %65 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %65 ± 5 aralığındadır.

35 Tercih edilen bir başka düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu

oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %70 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %70 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %70 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %70 ± 5 aralığındadır.

Yine ayrıca tercih edilen bir düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %75 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %75 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %75 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %75 ± 5 aralığındadır.

15

Tercih edilen bir başka düzenlemede, noniyonik akrilik polimerin içeriği, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %80 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %80 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %80 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %80 ± 5 aralığındadır. Tercihen, noniyonik akrilik polimerin farmakolojik olarak aktif içeriğe nispi ağırlık oranı 20:1 ila 1:20, daha tercihen 15:1 ila 1:15, daha da tercihen 10:1 ila 1:10, yine daha tercihen 7:1 ila 1:7, en çok tercihen 5:1 ila 1:5 ve özellikle 2:1 ila 1:2 arasındadır.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formunun tercih edilen bir düzenlemesinde, uzatılmış salım matrisi, ilave bir uzatılmış salım matrisi malzemesini, yani, uzatılmış salım matrisi malzemesinin yanında noniyonik akrilik polimerlerden oluşan gruptan seçilen ilave bir malzeme içerir. Dolayısıyla, bu ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi, buluşa göre farmasötik dozaj formunun uzatılmış salım matrisinin uzatılmış salım matrisi

malzemesinden ayrılmalıdır. Tercihen, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi Avrupa Farmakopesi'ne göre bir katı yağ veya iyonik akrilik polimer polimerleri, polialkilen glikoller, polialkilen oksitler, selülozlar ve selüloz türevlerinden oluşan 5 gruptan seçilen bir polimerdir.

Avrupa Farmakopesi'ne göre tercih edilen bir katı yağ, hidrojene hintyağıdır.

10 Tercih edilen iyonik akrilik polimerler, anyonik akrilik polimerlerdir. Tercih edilen anyonik akrilik polimerler, bir veya iki farklı C₁₋₄-alkil (met)akrilat monomerinin ve akrilik asit gibi kopolimerleştirilebilir anyonik monomerlerin kopolimerlerini içerir. Tercih edilen temsilciler, metil 15 akrilat, metil metakrilat ve metakrilik asidin üçlü kopolimerleridir, burada monomerlerin nispi molar içeriği tercihen metil akrilat > metil metakrilat > metakrilik asittir. Tercihen, anyonik akrilik polimer, 280.000 ± 250.000 g / mol, daha tercihen 280.000 ± 200.000 g/ mol, daha da tercihen 280.000 20 ± 180.000 g/ mol, daha da tercihen 280.000 ± 160.000 g/ mol, daha da tercihen 280.000 ± 140.000 g/ mol, en çok tercihen 280.000 ± 120.000 g/ mol ve özellikle 280.000 ± 100.000 g/ mol aralığında bir ağırlık ortalama moleküler ağırlığa sahiptir. Ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 280.000 g/ mol olan 25 poli(metil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-metakrilik asit) 7: 3: 1, Eudragit® FS olarak ticari olarak temin edilebilir.

Tercih edilen diğer iyonik akrilik polimerler katyonik akrilik polimerlerdir. Tercih edilen katyonik akrilik polimerler 30 arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir veya iki farklı C₁₋₄-alkil (met)akrilat monomerinin ve kopolimerleştirilebilir katyonik monomerlerin, trimetil-amonyometil metakrilat klorür gibi, kopolimerleri bulunur. Tercih edilen temsilciler, dörtlü amonyum gruplarının, tercihen trimetilamonyometil metakrilat 35 klorürün, tercihen etil metakrilat, metil metakrilat ve düşük

bir metakrilik asit ester içeriğinin kopolimerleridir, burada monomerlerin nispi molar içeriği tercihen metil metakrilat> etil akrilat> kopolimerleştirilebilir katyonik monomerlerdir. Tercihen, katyonik akrilik polimer 32,000 ± 30,000 g/ mol, daha 5 tercihen 32,000 ± 27,000 g/ mol, daha da tercihen 32,000 ± 23,000 g/ mol, daha da tercihen 32,000 ± 20,000 g/ mol, daha da tercihen 32,000 ± 17,000 g/ mol, en çok tercihen 32,000 ± 13,000 g/ mol ve özellikle 32,000 ± 10,000 g/ mol aralığında bir ağırlık ortalama moleküler ağırlığa sahiptir. Ortalama molekül ağırlığı 10 yaklaşık 32.000 g / mol olan sırasıyla poli(etil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-trimetilamonyometil metakrilat klorür) 1: 2: 0.1 ve 1: 2: 0.2, sırasıyla Eudragit® RS-PO ve Eudragit® RL-PO olarak ticari olarak temin edilebilir. Daha düşük trimetilamonyoetil metakrilat klorür içeriğinden dolayı, 15 Eudragit® RS-PO özellikle tercih edilir.

Tercih edilen polialkilen glikoller ve polialkilen oksitler arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, polimetilen oksit, polietilen oksit, polipropilen oksit ve bunların 20 kopolimerleri ve bunların karışımları bulunur.

Tercih edilen bir düzenlemede, polialkilen oksit, en az 200.000 veya en az 500.000 g/ mol'lük sahiptir, tercihen en az 1.000.000 g/ mol veya en az 2.500.000 g/ mol, daha tercihen yaklaşık 25 1.000.000 g/ mol ila yaklaşık 15.000.000 g/ mol ve en çok tercihen yaklaşık 5.000.000 g/ mol ila yaklaşık 10.000.000 g/ mol aralığında ağırlıkça ortalama moleküler ağırlığa (M_w) veya viskozite ortalama molekül ağırlığına (M_n) sahiptir. M_w ve M_n 'ı belirlemek için uygun yöntemler, teknikte uzman bir kişi 30 tarafından bilinmektedir. M_n tercihen reolojik ölçümlerle belirlenirken, M_w jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ile belirlenebilir.

Tarifnamenin amacı için, bir polialkilen glikol, 20,000 g/ 35 mol'e kadar bir moleküler ağırlığa sahipken, bir polialkilen

oksidi, 20,000 g/ mol'den daha fazla bir moleküler ağırlığa sahiptir.

5 Tercih edilen selülozlar ve selüloz türevleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere mikrokristal selüloz (örneğin MCC PH 101), selüloz esterleri ve selüloz eterleri içerir.

10 Tercih edilen selüloz eterleri arasında metilselüloz, etilselüloz, propilselüloz, hidroksimetilselüloz, hidroksietilselüloz, hidroksipropilselüloz ve hidroksipropilmetilselüloz gibi noniyonik selüloz eterlerinin yanı sıra iyonik selüloz eterlerini, yani katyonik selüloz eterleri veya karboksimetil selüloz gibi anyonik selüloz eterleri de bulunmaktadır.

15

Bununla birlikte, sulu etanolde iyi çözünürlükleri göz önüne alındığında, etilselüloz ve propilselüloz tercihen, sadece buluşa göre farmasötik dozaj formunda nispeten düşük miktarlarda (tercihen ağırlıkça en fazla %1.0) bulunur veya hiç bulunmaz.

20

Alternatif veya ek olarak, ilave uzatmalı salım matrisi malzemesi, tercihen polietilen oksit, polipropilen oksit, polietilen, polipropilen, polivinil klorid, polikarbonat, polistiren, polivinilpirolidon, poli(alk)akrilattan oluşan
25 gruptan seçilen bir veveyaha fazla polimer, örneğin poli(3-hidroksibütirat-ko-3-hidroksivalerat) (Biopol®), poli(hidroksivalerik asit), polikaprolakton, polivinil alkol, poliesteramid, polietilen süksinat, polilakton, poliglikolit, poliüretan, poliamid, polilaktit, poliasetal (örneğin isteğe
30 bağlı olarak modifiye edilmiş yan zincirlerle polisakkaritler), ksantan sakızı, guar sakızı, polilaktit/glikolid, polilakton, poliglikolit, polimeroester, polianhidrid, polietilen glikol ve polibutilen tereftalat (Polyactive®), polianhidrit (Polifeprosan) blok polimerleri, bunların kopolimerleri,
35 bunların blok kopolimerleri (örn., Poloxamer®) gibi poli

(hidroksi) yağlı asitler ve belirtilen polimerlerin en az ikisinin veya yukarıdaki özelliklere sahip diğer polimerlerin karışımlarını içerir.

- 5 Tercihen, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi ksantan sakızı, guar sakızı veya bunların bir karışımını içerir.

Tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %1 veya 2, daha tercihen ağırlıkça en az %4 veya 5, daha tercihen ağırlıkça en az %10, daha da tercihen ağırlıkça en az %15 ve özellikle ağırlıkça en az %20'dir.

Uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği, tercihen uzatılmış salım matrisinin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %5.0 ila 95, daha tercihen ağırlıkça %10 ila 90, yine daha tercihen ağırlıkça %15 ila 85, daha tercihen ağırlıkça %20 ila 80, daha da tercihen ağırlıkça %25 ila 75, en çok tercihen ağırlıkça %30 ila 70 ve özellikle ağırlıkça %35 ila 75 aralığındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça $\%10 \pm 8$, daha tercihen ağırlıkça $\%10 \pm 6$, en çok tercihen ağırlıkça $\%10 \pm 4$ ve özellikle ağırlıkça $\%10 \pm 2$ aralığındadır.

Tercih edilen başka bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj

formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %15 ± 12, daha tercihen ağırlıkça %15 ± 10, en çok tercihen ağırlıkça %15 ± 7 ve özellikle ağırlıkça %15 ± 3 aralığındadır.

Yine tercih edilen başka bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %20 ± 16, daha tercihen ağırlıkça %20 ± 12, en çok tercihen ağırlıkça %20 ± 8 ve özellikle ağırlıkça %20 ± 4 aralığındadır.

Yine tercih edilen başka bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %25 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %25 ± 15, en çok tercihen ağırlıkça %25 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %25 ± 5 aralığındadır.

Ayrıca tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %30 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %30 ± 15, en çok tercihen ağırlıkça %30 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %30 ± 5 aralığındadır.

Ayrıca tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj

formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça $\%35 \pm 20$, daha tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 15$, en çok tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 10$ ve özellikle ağırlıkça $\%35 \pm 5$ aralığındadır.

Ayrıca yine tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça $\%40 \pm 20$, daha tercihen ağırlıkça $\%40 \pm 15$ ve en çok tercihen ağırlıkça $\%40 \pm 10$ ve özellikle ağırlıkça $\%40 \pm 5$ aralığındadır.

Ayrıca yine tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça $\%45 \pm 20$, daha tercihen ağırlıkça $\%45 \pm 15$ ve en çok tercihen ağırlıkça $\%45 \pm 10$ ve özellikle ağırlıkça $\%45 \pm 5$ aralığındadır.

Bir başka tercih edilen düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça $\%50 \pm 20$, daha tercihen ağırlıkça $\%50 \pm 15$ ve en çok tercihen ağırlıkça $\%50 \pm 10$ ve özellikle ağırlıkça $\%50 \pm 5$ aralığındadır.

Ayrıca yine tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış

salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %55 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %55 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %55 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %55 ± 5 aralığındadır.

Bir başka tercih edilen düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %60 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %60 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %60 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %60 ± 5 aralığındadır.

Ayrıca yine tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %65 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %65 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %65 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %65 ± 5 aralığındadır.

Bir başka tercih edilen düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %70 ± 20, daha tercihen ağırlıkça %70 ± 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %70 ± 10 ve özellikle ağırlıkça %70 ± 5 aralığındadır.

Ayrıca yine tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %75 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %75 $\pm$ 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %75 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça %75 $\pm$ 5 aralığındadır.

10

Bir başka tercih edilen düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin içeriği en azından ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %80 $\pm$ 20, daha tercihen ağırlıkça %80 $\pm$ 15 ve en çok tercihen ağırlıkça %80 $\pm$ 10 ve özellikle ağırlıkça %80 $\pm$ 5 aralığındadır.

20

Tercihen, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin farmakolojik olarak aktif içeriğe nispi ağırlık oranı 20:1 ila 1:20, daha tercihen 15:1 ila 1:15, daha tercihen 10:1 ila 1:10, daha tercihen 7:1 ila 1:7, en çok tercihen 5:1 ila 1:5 ve özellikle 2:1 ila 1:2 arasındadır.

25

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa uygun farmasötik dozaj formunun uzatılmış salım matrisi, noniyonik akrilik polimerlerden seçilen uzatılmış salım matrisi malzemesini ve tercihen Avrupa Farmakopesi'ne göre bir katı yağ olan veya iyonik akrilik polimer polimerleri, polialkilen glikoller, polialkilen oksitler, ksantan sakızı, guar sakızı, selülozlar ve selüloz türevlerinden oluşan gruptan seçilen bir polimer olan ilave bir uzatılmış salım matrisi malzemesini içerir, burada (i) uzatılmış salım matrisi malzemesinin nispi ağırlık içeriği, tercihen ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin nispi ağırlık içeriğinden

35

daha büyüktür; veya (ii) uzatılmış salım matrisi malzemesinin nispi ağırlık içeriği tercihen ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin nispi ağırlık içeriği ile aynıdır; veya (iii) ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin nispi ağırlık içeriği, tercihen uzatılmış salım matrisi malzemesinin nispi ağırlık içeriğinden daha büyüktür.

Bu düzenlemeye göre, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi ayrıca bir dolgu maddesi/ bağlayıcı, özellikle tercihen trikalsiyum fosfat içerebilir.

Tercihen, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin uzatılmış salım matrisinin uzatılmış salım matrisi malzemesine nispi ağırlık oranı 20:1 ila 1:20, daha tercihen 15:1 ila 1:15, daha tercihen 10:1 ila 1:10, daha tercihen 7:1 ila 1:7 veya 2:1 ila 1:7, daha da tercihen 5:1 ila 1:5 veya 1:1 ila 1:6, en çok tercihen 3:1 ila 1:3 veya 1:1,5 ila 1: 5,5 ve özellikle 2:1 ila 1:2 veya 1:2 ila 1:5.5 aralığındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin uzatılmış salım matrisinin uzatılmış salım matrisi malzemesine nispi ağırlık oranı $1.0 : 2.0 \pm 1.8$, daha tercihen $1.0: 2.0 \pm 1.6$, yine daha tercihen $1.0: 2.0 \pm 1.4$, hala daha tercihen $1.0: 2.0 \pm 1.2$, daha da tercihen $1.0: 2.0 \pm 1.0$, en tercihen $1.0: 2.0 \pm 0.8$, ve özellikle $1.0: 2.0 \pm 0.6$ aralığındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin uzatılmış salım matrisinin uzatılmış salım matrisi malzemesine nispi ağırlık oranı $1.0: 5.0 \pm 3.0$, daha tercihen $1.0: 5.0 \pm 2.0$, yine daha tercihen $1.0: 5.0 \pm 1.5$, hala daha tercihen $1.0: 5.0 \pm 1.0$, daha da tercihen $1.0: 5.0 \pm 0.8$, en tercihen $1.0 : 5.0 \pm 0.6$, ve özellikle $1.0: 5.0 \pm 0.5$ aralığı dahilindedir.

Tercih edilen bir düzenlemede, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin uzatılmış salım matrisinin uzatılmış salım matrisi malzemesine nispi ağırlık oranı 1.0: 2.0 ± 1.8, daha tercihen 1.0: 2.0 ± 1.6, yine daha tercihen 1.0: 2.0 ± 1.4, hala daha tercihen 1.0: 2.0 ± 1.2, daha da tercihen 1.0: 2.0 ± 1.0, en tercihen 1.0 : 2.0 ± 0.8, ve özellikle 1.0: 2.0 ± 0.6 aralığı dahilindedir.

10 Farmasötik dozaj formu veya bu form oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren buluşa göre olan partiküller antioksidanlar, koruyucu maddeler, kayganlaştırıcılar, plastikleştiriciler, dolgu maddeleri ve bağlayıcılar gibi farmasötik dozaj formlarında
15 geleneksel olarak geleneksel miktarlarda bulunan ilave farmasötik eksipiyanlar içerebilir.

Teknikte uzman kişi, uygun eksipiyanları ve bu eksipiyanların her birinin miktarlarını kolaylıkla belirleyecektir. Farmasötik
20 olarak kabul edilebilir taşıyıcıların ve eksipiyanların spesifik örnekleri, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)'da açıklanmaktadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formu veya bu
25 form oligopartikül veya multipartikül olduğunda, buluşa göre farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren partiküller, bir parçalayıcı içermez.

Tercihen, farmasötik dozaj formu veya bu form oligopartikül
30 veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren, buluşa göre partiküller ayrıca bir antioksidan içerir. Uygun antioksidanlar askorbik asit, bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), askorbik asit tuzları, monotiogliserol, fosfor asidi, C vitamini, E vitamini ve
35 bunların türevlerini, koniferil benzoat, nordihidroguajaretik

asit, gallus asit esterleri, sodyum bisülfid, özellikle tercihen bütildihidroksitoluen veya butildihidroksianisol ve α - tokoferol içerir. Antioksidan tercihen, sırasıyla, farmasötik dozaj formunun ve partiküllerin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %0,01
5 ila %10, daha tercihen ağırlıkça %0,03 ila ağırlıkça %5, en çok tercihen ağırlıkça %0,05 ila ağırlıkça %2,5 miktarlarında bulunur.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formu veya bu
10 form oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren, buluşa göre partiküller ayrıca bir asit, tercihen sitrik asit içerir. Asit miktarı, sırasıyla, farmasötik dozaj formunun ve partiküllerin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %0,01 ila ağırlıkça yaklaşık %20, daha tercihen
15 ağırlıkça %0,02 ila ağırlıkça yaklaşık %10, ve daha da tercihen ağırlıkça %0,05 ila ağırlıkça yaklaşık %5 ve en çok tercihen ağırlıkça %0,1 ila ağırlıkça yaklaşık %1,0 aralığındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formu veya bu
20 form oligopartikül veya multipartikül olduğunda, buluşa göre farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren partiküller en az bir kayganlaştırıcı içerir. Tercih edilen başka bir düzenlemede, farmasötik dozaj formu veya bu form oligopartikül veya multipartikül olduğunda, buluşa göre farmakolojik olarak aktif
25 bileşeni içeren partiküller, bir kayganlaştırıcı içermez.

Özellikle tercih edilen kayganlaştırıcılar aşağıdakiler arasından seçilir:

- magnezyum stearat, kalsiyum stearat ve stearik asit;
- 30 - gliolürolün mono-, di- ve triesterleri gibi polioksietilen gliserol yağlı asit esterleri ve moleküler ağırlıkları 200 ila 4000 g/ mol arasında olan makrogollerin di ve monoesterleri, örn., makrogolgliserolkaprilokapat, makrogolgliserollaurat, makrogolgliserolokokat,

makrogolgliserolinoleat, makrogol-20-gliserolmonostearat, makrogol-6-gliserolkapriakaprat, makrogolgliserololeat; makrogolgliserolstearat, makrogolgliserolhidroksistearat ve makrogolgliserolrizinoleat;

- 5 - "Labrasol" ticari adıyla bilinen ve ticari olarak temin edilebilen gibi poliglikolize gliseridler;
- lineer veveyallanmış olabilen yağlı alkoller, örneğin, setilalkol, stearilalkol, setiltstearil alkol, 2-oktildodekan-1-ol ve 2-heksildekan-1-ol; ve
- 10 - 10.000 ila 60.000 g/ mol arasında bir moleküler ağırlığa sahip olan polietilen glikoller.

Özellikle tercih edilen kayganlaştırıcılar stearik asit, kalsiyum stearat ve stearil alkol veya bunların bir karışımını

15 içerir.

Tercihen, kayganlaştırıcı miktarı, sırasıyla farmasötik dozaj formunun ve partiküllerin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %0,01 ila yaklaşık %10 veya 15 arasında, daha tercihen ağırlıkça %0,05

20 ila yaklaşık %7.5 arasında, en çok tercihen ağırlıkça %0,1 ila yaklaşık %5 veya ağırlıkça %1,5 ila yaklaşık %4 arasında, ve özellikle ağırlıkça %0,1 ila yaklaşık %1 veya ağırlıkça %3,5 ila yaklaşık %5,5 arasında değişir.

25 Farmasötik dozaj formu veya bu form oligopartikül veya multipartikül olduğunda, buluşa göre olan partiküller, birden fazla kayganlaştırıcı içerir, tercihen kayganlaştırıcının toplam miktarı, farmasötik dozaj formunun ve partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak, ağırlıkça %3 ila yaklaşık %20 arasında,

30 daha tercihen ağırlıkça %5 ila yaklaşık %15 arasında, en çok tercihen ağırlıkça %7 ila yaklaşık %12 arasında ve özellikle ağırlıkça %8 ila yaklaşık %10 arasındadır.

Tercihen, farmasötik dozaj formu veya bu form oligopartikül

veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren, buluşa göre partiküller ayrıca bir plastikleştirici içerir. Plastikleştirici, sırasıyla uzatılmış salım matrisi malzemesinin ve ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin işlenebilirliğini geliştirir. Tercih edilen bir plastikleştirici, polietilen glikol, trietil sitrat (TEC), triasetin, yağlı asitler, yağlı asit esterleri, mumlar ve/ veya mikrokristal mumlar gibi polialkilen glikoldur. Özellikle tercih edilen plastikleştiriciler, PEG 6000 gibi polietilen glikollerdir. Özellikle tercih edilen plastikleştiriciler, trietil sitrat (TEC), stearik asit, kalsiyum stearat ve stearyl alkol veya bunların bir karışımını içerir.

Tercihen, plastikleştiricinin içeriği, sırasıyla, farmasötik dozaj formunun ve partiküllerin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %0.5 ila ağırlıkça %30, daha tercihen ağırlıkça %1,0 ila ağırlıkça %25, daha tercihen ağırlıkça %2,5 ila ağırlıkça %22,5, daha da tercihen ağırlıkça %5,0 ila ağırlıkça %20, en çok tercihen ağırlıkça %6 ila ağırlıkça %20 ve özellikle ağırlıkça %7 ila ağırlıkça %17.5 aralığındadır.

Tercihen, plastikleştiricinin içeriği, sırasıyla, farmasötik dozaj formunun ve partiküllerin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %1 ila 10, daha tercihen ağırlıkça %2 ila 8, en çok tercihen ağırlıkça %3 ila 6 ve özellikle ağırlıkça %3.5 ila 5.5 aralığındadır.

Farmasötik dozaj formu veya bu form oligopartikül veya multipartikül olduğunda, buluşa göre olan partiküller, birden fazla plastikleştirici içerir, tercihen plastikleştiricinin toplam miktarı, farmasötik dozaj formunun ve partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak, ağırlıkça %3 ila yaklaşık %20 arasında, daha tercihen ağırlıkça %5 ila yaklaşık %15 arasında, en çok tercihen ağırlıkça %7 ila yaklaşık %12 arasında ve özellikle ağırlıkça %8 ila yaklaşık %10 arasındadır.

Plastikleştiriciler bazen bir kayganlaştırıcı görevi görebilir ve kayganlaştırıcılar bazen bir plastikleştirici görevi görebilir.

5

Tercihen, uzatılmış salım matrisi, daha tercihen buluşa göre farmasötik dozaj formunun tamamı, ağırlıkça ortalama moleküler ağırlığı en az 200.000 g/ mol olan hiçbir polialkilen oksit içermez.

10

Tercihen, uzatılmış salım matrisi, daha tercihen buluşa uygun farmasötik dozaj formunun tamamı, ağırlıkça %20'den fazla, daha tercihen ağırlıkça %30'dan fazla, yine daha tercihen ağırlıkça %40'dan fazla, yine daha tercihen ağırlıkça %50'den fazla, en çok tercihen ağırlıkça %60'dan fazla, özellikle ağırlıkça %70'ten fazla, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre etanol içinde hiç çözünmeyen veya çok az çözünebilir bileşikler içerir.

20

Tarifnamenin amacı için, etanol içinde hiç çözünmeyen veya çok zor çözünen bileşikler, sulu etanolde (% 96), oda sıcaklığında, tercihen 1000 mg/ L'den daha az, daha tercihen 800 mg/ L'den daha az, daha da tercihen 500 mg/ L'den daha az, en çok tercihen 100 mg/ L'den az ve özellikle 10 mg/ L'den daha az veya 1 mg / L'den daha az bir maksimum çözünürlüğe sahiptir.

25

Tercihen, uzatılmış salım matrisi, daha tercihen buluşa uygun farmasötik dozaj formunun tamamı, ağırlıkça %50'den fazla, daha tercihen ağırlıkça %60'dan fazla, yine daha tercihen ağırlıkça %70'dan fazla, yine daha tercihen ağırlıkça %80'den fazla, en çok tercihen ağırlıkça %90'dan fazla, özellikle ağırlıkça %95'ten fazla, farmasötik dozaj formunda bulunan polimerlerin toplam miktarına göre etanol içinde hiç çözünmeyen veya çok az çözünebilir polimerler içerir.

30

Buluşa göre etanol içinde çözünmeyen veya çok az çözünebilir tercih edilen polimerler ksantan, guar sakızı ve bazı HPMC tipleridir. Teknikte uzman kişi, buluş anlamında etanol içinde
5 ne tür HPMC'lerin hiç çözünmediğini veya çok az çözünbildiğini bilir.

Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, uzatılmış salım matrisi, daha tercihen buluşa göre farmasötik dozaj formunun
10 tamamı etanol içinde hiç çözünmeyen veya çok az çözünebilen polimerler ve etanol içinde çözünebilen polimerler içerir, burada, dozaj formunda bulunan toplam polimer miktarına göre etanol içinde çözünmeyen veya çok az çözünen polimerlerin miktarı ağırlıkça %30 ila ağırlıkça %100, daha tercihen
15 ağırlıkça %50 ila ağırlıkça %100, daha tercihen ağırlıkça %60 ila ağırlıkça %95 veya ağırlıkça % 100, daha da tercihen ağırlıkça %70 ila ağırlıkça %90 veya ağırlıkça %100, en çok tercihen ağırlıkça %80 ila ağırlıkça %90 veya ağırlıkça %90 ila %100, ve özellikle ağırlıkça %95'ten fazla veya ağırlıkça
20 %99'dan fazladır.

Tercihen, uzatılmış salım matrisi, daha tercihen buluşa göre farmasötik dozaj formunun tamamı polimetilen oksit, polietilen oksit ve polipropilen oksit gibi polialkilen oksit; polietilen,
25 polipropilen, polivinil klorür, polikarbonat, polistiren, polivinilpirolidon, poli(alk)akrilat, poli(hidroksi yağlı asitler), örneğin poli(3-hidroksibütirat-ko-3-hidroksivalerat) (Biopol®), poli(hidroksivalerik asit), polikaprolakton, polivinil alkol, poliesteramid, polietilen süksinat, polilakton,
30 poliglikolit, poliüretan, poliamid, polilaktit, poliasetal (örneğin isteğe bağlı olarak modifiye edilmiş yan zincirlerle polisakkaritler), polilaktit / glikolid, polilakton, poliglikolit, polimeroester, polianhidrit, polietilen glikol ve polibütilen tereftalat blok polimerler (Polyactive®),
35 Polianhidrid (Polifeprosan), bunların kopolimerleri, blok-

kopolimerleri (örn., Poloxamer®) ve belirtilen polimerlerin en az ikisinin karışımlarından oluşan gruptan seçilen hiçbir polimer içermez.

5 Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu nazal geçitleri ve/ veya yutağı tahriş eden maddeleri, yani nazal geçitler ve/ veya yutak yoluyla uygulandığında hasta için örneğin yanma gibi ilacın kullanımına devam etmeyi arzu etmeyeceği veya devam edemeyeceği hoş olmayan fiziksel bir
10 reaksiyon veya aktif bileşiğin alımına, örneğin artan nazal sekresyon veya hapsırma nedeniyle fizyolojik olarak karşı koyan fiziksel bir reaksiyon meydana getiren maddeleri içermez. Nazal geçitleri ve / veya yutağı tahriş eden maddelerin diğer örnekleri, yanma, kaşıntı, hapsırma dürtüsü, artan sekresyon
15 oluşumu veya bu uyaranların en az ikisinin bir kombinasyonuna neden olanlardır. Karşılık gelen maddeler ve geleneksel olarak kullanılacak miktarları, teknikte uzman kişilerce bilinir. Nazal geçitleri ve/ veya yutağı tahriş eden maddelerin bazıları bir sıcak madde ilacının bir veveyaha fazla bileşenine veya bir
20 veveyaha fazla bitki kısmına dayanmaktadır. İlgili sıcak madde ilaçları, başlı başına teknikte uzman kişilerce bilinir ve Prof. Dr. Hildebert Wagner tarafından "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" , 2., gözden geçirilmiş baskı, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, sayfa 82 ve
25 devamında tarif edilir. Karşılık gelen açıklama bir referans olarak tanıtılmış ve açıklamanın bir parçası olarak kabul edilmiştir.

Buluşa göre farmasötik dozaj formu, ayrıca, tercihen
30 farmakolojik olarak aktif bileşen için herhangi bir antagonist, tercihen psikotropik maddelere karşı herhangi bir antagonist, özellikle de opioidlere karşı herhangi bir antagonist içermez. Belirli bir farmakolojik olarak aktif bileşen için uygun antagonistler, teknikte uzman kişilerce bilinmektedir ve bu
35 şekilde veya ilgili türevler, özellikle esterler veya eterler

şeklinde veya her durumda ilgili fizyolojik olarak kabul edilebilir bileşikler formunda, özellikle bunların tuzları veya solvatları formunda mevcut olabilir. Buluşa göre farmasötik dozaj formu, tercihen, her durumda isteğe göre fizyolojik olarak kabul edilebilir bir bileşik formunda, özellikle bir baz, bir tuz veya solvat formunda nalokson, naltrekson, nalmefen, nalid, nalmekson, nalorfin veya nalufin içeren grup arasından seçilen herhangi bir antagonist; ve nöroleptikleri, örneğin haloperidol, prometaksin, flufenazin, perfenazin, levomepromazin, tiyoridazin, perazin, klorpromazin, klorprotiksin, zuklopentiksol, flupentiksol, prothipendil, zotepin, benperidol, pipamperon, melperon ve bromperidol içeren gruptan seçilen bir bileşiği içermez.

Buluşa göre farmasötik dozaj formu ayrıca tercihen emetik içermez. Emetikler, teknikte uzman kişilerce bilinmektedir ve bu şekilde veya ilgili türevler, özellikle esterler veya eterler şeklinde veya her durumda ilgili fizyolojik olarak kabul edilebilir bileşikler formunda, özellikle bunların tuzları veya solvatları formunda mevcut olabilir. Buluşa uygun farmasötik dozaj formu, tercihen, ipecacuanha (ipecac) kökünün bir veveyaha fazla bileşenine dayanan bir emetik, örneğin Prof. Dr. Hildebert Wagner tarafından "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" , 2. gözden geçirilmiş baskı, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982'de tanımlanan emetin bileşenine dayanan bir emetik içermez. Buluşa uygun farmasötik dozaj formu tercihen bir emetik olarak apomorfin de içermez.

Son olarak, buluşa göre farmasötik dozaj formu ayrıca tercihen acı madde de içermez. Acı maddeler ve kullanım için etkili miktarlar US-2003/0064099 A1'de bulunabilir. Acı maddelerin örnekleri, nane yağı, okaliptüs yağı, acı badem yağı, mentol, meyve aroması maddeleri, limondan aroma maddeler, portakallar, misket limonları, greyfurt veya bunların karışımları ve/veya denatonyum benzoat gibi aromatik yağlardır.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formu, tercihen, ne nazal geçitleri ve/veya yutağı tahriş eden maddeleri ne farmakolojik olarak aktif bileşen için antagonistleri, ne emetikleri ne de
5 acı maddeleri içermez.

Buluşa göre farmasötik dozaj formunun uzatılmış salım matrisi, farmakolojik olarak aktif içeriğin uzatılmış salımını sağlar.

10 Tarifnamenin amacı için, "uzatılmış salım" tercihen uygulamadan sonra formülasyondan aktif bileşiğin salım hızının, terapötik aktivitenin muhafaza edilmesi, toksik etkilerin azaltılması veya dozlama sıklığının azaltılması gibi başka bir terapötik amaç için zaman içinde azaltıldığı bir ürün anlamına
15 gelir.

Tercihen fizyolojik koşullar altında, buluşa uygun farmasötik dozaj formu, farmakolojik olarak aktif içeriğin (A) 30 dakika sonra % 0.1 ila 75'ini, 240 dakika sonra %0.5 ila 95'ini, 480
20 dakikadan sonra %1.0 ila 100'ünü ve 720 dakikadan sonra %2.5 ila 100'ünü serbest bırakmıştır. Tercih edilen başka R₁ ila R₆ salım profilleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir [tüm veriler, salınan farmakolojik olarak aktif içeriğin ağırlıkça %'si cinsindendir]:

Zaman	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
60 dk	0-30	0-50	0-50	15-25	20-30	20-50
120 dk	0-40	0-75	0-75	25-40	35-50	40-75
240 dk	3-55	3-95	10-95	40-70	55-75	60-95
480 dk	10-65	10-100	35-100	60-90	80-95	80-100
720 dk	20-75	20-100	55-100	70-100	90-100	90-100
960 dk	30-88	30-100	70-100	>80	95-100	
1440 dk	50-100	50-100	>90			

Zaman	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
2160 dk	>80	>80				

Tercih edilen başka R₇ ila R₁₃ salım profilleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir [tüm veriler, salınan farmakolojik olarak aktif içeriğin ağırlıkça %'si cinsindendir]:

zama	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
n							
30 dk	17.5±7.5	17.5±6.5	17.5±5.5	17.5±4.5	17.5±3.5	17.5±2.5	15±6.5
60 dk	27,0±8.0	27,0±7.0	27,0±6.0	27,0±5.0	27,0±4.0	27,0±3.0	20±7.0
120 dk	41,5±9.5	41,5±8.5	41,5±7.5	41,5±6.5	41,5±5.5	41,5±4.5	25±8.5
240 dk	64,5±12.5	64,5±11.5	64,5±10.5	64,5±9.5	64,5±8.5	64,5±7.5	37±11.5
480 dk	88,0±12.0	88,0±11.0	88,0±10.0	88,0±9.0	88,0±8.0	88,0±7.0	50±11.0
720 dk	96,0±9.0	96,0±8.0	96,0±7.0	96,0±6.0	96,0±5.0	96,0±4.0	58±8.0
840 dk	97,5±7.5	97,5±6.5	97,5±5.5	97,5±4.5	97,5±3.5	97,5±2.5	67±15.5

Tercihen, salım profili, farmakolojik olarak aktif bileşen ve buluşa göre farmasötik dozaaj formunun farmasötik eksipiyanları, tercihen, mühürlenmiş kaplarda 3 ay boyunca, örneğin yüksek sıcaklıklarda, örn. 40 °C'de depolandığında, depolama sonrası sabittir.

Salım profili ile bağlantılı olarak "sabit" terimi, başlangıç salım profilini saklamadan sonraki salım profiliyle karşılaştırırken, herhangi bir zaman noktasında salım profillerinin birbirinden %20'den fazla, daha tercihen %15'ten fazla, daha tercihen %10'dan fazla, yine daha tercihen %7.5'ten fazla, en çok tercihen %5.0'dan fazla ve özellikle %2.5'ten fazla sapmadığını gösterir.

10 İlaç ve farmasötik eksipiyenlerle bağlantılı olarak, "sabit" terimi, farmasötik dozaj formlarının, farmasötik ürünlerin raf ömrü ile ilgili olarak EMEA'nın (Avrupa İlaç Kurumu) gereksinimlerini karşıladığı anlamına gelir.

15 Uygun in vitro koşullar, teknikte tecrübeli kişilerce bilinmektedir. Bu bağlamda, örn., Avrupa Farmakopesi'ne atıfta bulunulabilir. Tercihen, salım profili aşağıdaki koşullar altında ölçülür: Süzgeçsiz şekilde donatılmış palet aparatı, 50 rpm, 37 ± 5 °C, 900 mL simüle bağırsak sıvısı pH 6.8 (fosfat tamponu) veya pH 4.5. Tercih edilen bir düzenlemede, paletin dönme hızı 75 rpm'ye yükseltilir.

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu günde bir kez uygulama için uyarlanmıştır. Tercih edilen bir başka düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu günde iki kez uygulama için uyarlanmıştır. Yine tercih edilen bir başka düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu günde üç kez uygulama için uyarlanmıştır. Tercih edilen başka bir düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu, günde üç kezden daha sık, örneğin günde 4 kez, günde 5 kez, günde 6 kez, günde 7 kez veya günde 8 kez uygulanacak şekilde uyarlanmıştır.

Tarifnamenin amacı için, "günde iki kez", eşit veya neredeyse eşit zaman aralıklarını kasteder, yani her 12 saatte bir gibi

veya mesela, tek tek uygulamalar arasında, 8 ve 16 saat veya 10 ve 14 saatlik farklı zaman aralıkları anlamına gelir.

5 Tarifnamenin amacı için, "günde üç kez", eşit veya neredeyse eşit zaman aralıklarını kasteder, yani her 8 saatte bir gibi veya örn., tek tek uygulamalar arasında, 6, 6 ve 12 saat; veya 7, 7 ve 10 saatlik farklı zaman aralıkları anlamına gelir.

10 Buluşa göre farmasötik dozaj formunun uzatılmış salım matrisi sadece farmakolojik olarak aktif bileşenin uzatılmış salımını sağlamakla kalmaz, ayrıca çözücü ekstraksiyonuna karşı direnç, öğütülmeye karşı direnç ve sulu etanolde doz boşalımına karşı direnç açısından kurcalamaya karşı direnç sağlar.

15 Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle, "kurcalamaya dirençli" terimi, alışılmış yollarla, özellikle nazal ve/veya içerik için uygulama için, yanlış kullanım veya kötüye kullanıma uygun bir forma dönüştürülmeye dirençli farmasötik dozaj biçimlerine değinmektedir.

20

Bu bağlamda, farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, havanda öğütme veya bir çekiç vasıtasıyla ezme gibi geleneksel araçlarla ezilebilir haldedir. Bununla birlikte, farmasötik dozaj formu oligopartikül veya 25 multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküller, geleneksel vasıtalarla daha fazla toz haline getirilemeyecek şekilde mekanik özellikler sergiler. Partiküller makroskobik boyutta olduklarından ve farmakolojik olarak aktif bileşen içerdiklerinden, bunlar nazal olarak uygulanamazlar, 30 böylece farmasötik dozaj formunu kurcalamaya dirençli hale getirirler.

Ayrıca, farmasötik dozaj formlarını bir çekiç veya bir havan vasıtasıyla bozmaya çalışırken, partiküller birbirine yapışmaya

eğilimlidirler ve böylece, işlenmemiş partiküllerden daha büyük boyutta olan agregatlar ve aglomeralar oluştururlar.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formunun uzatılmış salım matrisi, 5 çözücü ekstraksiyonuna karşı direnç sağlar.

Tercihen, intravenöz uygulama yoluyla kötüye kullanıma uygun bir formülasyon hazırlamak için farmasötik dozaj formunu kurcalamaya çalışırken, formülasyonun geri kalanından oda sıcaklığında bir şırınga ile ayrılabilen sıvı kısmı mümkün olduğunca azdır, tercihen, orijinal olarak ihtiva edilen farmakolojik olarak aktif bileşenin ağırlıkça %45 veya %40'ından fazlasını, daha tercihen ağırlıkça %35'ten fazlasını, yine daha tercihen ağırlıkça %30'dan fazlasını, daha tercihen ağırlıkça %25'ten fazlasını, daha da tercihen ağırlıkça %20'den fazlasını, en çok tercihen ağırlıkça %15'ten fazlasını ve özellikle ağırlıkça %10'dan fazla fazlasını içermez.

Tercihen, bu özellik (i) ya intakt veya ya saflaştırılmış su veya sulu etanol (hacmen %40) olan 5 ml çözücü içinde iki kaşık yardımıyla elle öğütülmüş bir farmasötik dozaj formunun dağıtılması, (ii) dağıtımın oda sıcaklığında 10 dakika beklemesine izin verilmesi, (iii) sıcak sıvının bir şırıngaya çekilmesi (sigara filtresiyle donatılmış 21G iğnesi), ve (iv) şırınga içindeki sıvıda bulunan farmakolojik olarak aktif bileşenin miktarının belirlenmesi ile test edilir.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formunun uzatılmış salım matrisi, öğütülmeye karşı direnç sağlar.

30

Tercihen, buluşa göre bir farmasötik dozaj formu ticari bir kahve değirmeni ile, tercihen Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13 ile 2 dakika boyunca muamele edildiğinde, bu şekilde elde edilen malzemenin toplam ağırlığının ağırlıkça $42 \pm 17,5$ 'i, daha tercihen ağırlıkça 42 ± 15 'i, daha tercihen ağırlıkça $42 \pm$

12,5'i, yine daha çok tercihen ağırlıkça 42 ± 10 'u, daha da tercihen ağırlıkça $42 \pm 7,5$ 'i, en çok tercihen ağırlıkça 42 ± 5 'i ve özellikle ağırlıkça $42 \pm 2,5$ 'i gözenek büyüklüğü 1.000 mm olan bir elekten geçmez.

5

Tercihen, buluşa göre bir farmasötik dozaj formu ticari bir kahve değirmeni ile, tercihen Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13 ile 2 dakika boyunca muamele edildiğinde, bu şekilde elde edilen malzemenin toplam ağırlığının ağırlıkça $57 \pm 17,5$ 'i, daha tercihen ağırlıkça 57 ± 15 'i, daha tercihen ağırlıkça $57 \pm 12,5$ 'i, yine daha çok tercihen ağırlıkça 57 ± 10 'u, daha da tercihen ağırlıkça $57 \pm 7,5$ 'i, en çok tercihen ağırlıkça 57 ± 5 'i ve özellikle ağırlıkça $57 \pm 2,5$ 'i gözenek büyüklüğü 1.000 mm olan bir elekten geçmez.

15

Tercihen, buluşa göre bir farmasötik dozaj formu ticari bir kahve değirmeni ile, tercihen Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13 ile 2 dakika boyunca muamele edildiğinde, bu şekilde elde edilen malzemenin toplam ağırlığının ağırlıkça en az %50'si, daha tercihen ağırlıkça en az %55'i, yine daha tercihen ağırlıkça en az %60'ı, daha da tercihen ağırlıkça en az %65'i, daha da tercihen ağırlıkça en az %70'i, en çok tercihen ağırlıkça en az %75'i ve özellikle ağırlıkça en az %80'i, gözenek büyüklüğü 1.000 mm olan bir elekten geçmez.

25 Öğütülmüş farmasötik dozaj formunun parçacık boyutu dağılımları tercihen elek analizi ile belirlenir.

Tercih edilen bir düzenlemede, öğütülmüş farmasötik dozaj formunun parçacıklarının %55'inden fazlası, daha tercihen %60'tan fazlası, yine daha tercihen %65'ten fazlası, yine daha tercihen %70'den fazlası, en çok tercihen %75'ten fazlası ve özellikle %80'den fazlası, 0,2 ila 3,3 nm, daha tercihen 0,4 ila 3,1 nm, en çok tercihen 0,6 ila 2,9 ve özellikle de 0,7 ila 2,8 nm arasında bir boyuta sahiptir.

Tercih edilen partikül dağılımları P_1 ila P_6 , aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

% olarak miktar						
parçacı k boyutu [nm]	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5	P_6
< 0,045	$0,5 \pm 0,4$	$0,1 \pm 0,09$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$
0,045- 0,063	$0,5 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$
0,063- 0,090	$0,5 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$	$1,0 \pm 0,9$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$
0,090- 0,125	$0,5 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,29$	$0,3 \pm 0,29$	$1,0 \pm 0,9$	$0,3 \pm 0,29$	$1,0 \pm 0,9$
0,125- 0,180	$0,5 \pm 0,4$	$3,0 \pm 2,9$	$2,0 \pm 1,5$	$2,0 \pm 1,5$	$1,0 \pm 0,9$	$1,0 \pm 0,9$
0,180- 0,250	$1,5 \pm 1,4$	$1,0 \pm 0,8$	$2,0 \pm 1,5$	$1,0 \pm 0,9$	$2,0 \pm 1,5$	$1,0 \pm 0,9$
0,250- 0,355	$4,0 \pm 3,5$	$5,0 \pm 4,0$	$4,0 \pm 3,5$	$3,5 \pm 2,5$	$5,0 \pm 4,0$	$3,0 \pm 2,9$
0,355- 0,500	$7,0 \pm 6,0$	$5,0 \pm 4,0$	$6,0 \pm 4,5$	$7,0 \pm 6,0$	$7,0 \pm 6,0$	$7,0 \pm 6,0$
0,500- 0,710	$11,0 \pm 8,0$	$9,0 \pm 7,0$	$11,0 \pm 8,0$	$10,0 \pm 7,0$	$13,0 \pm 10,0$	$9,0 \pm 7,0$
0,710- 1,000	$15,0 \pm 12,0$	$10,0 \pm 7,0$	$17,0 \pm 14,0$	$18,0 \pm 15,0$	$18,0 \pm 15,0$	$13,0 \pm 10,0$
1,000- 1,400	$20,0 \pm 17,0$	$18,0 \pm 15,0$	$23,0 \pm 20,0$	$28,0 \pm 25,0$	$25,0 \pm 22,0$	$20,0 \pm 17,0$

% olarak miktar

parçacı	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
k						
boyutu						
[nm]						
1,400-	23,0±20,	19,0±16,	12,0±9,0	18,0±15,	10,0±7,0	22,0±19,
2,000	0	0		0		0
2,000-	13,0±10,	16,0±13,	13,0±10,	11,0±8,0	14,0±11,	12,0±9,0
2,800	0	0	0		0	
2,800-	1,0±0,8	14,0±11,	12,0±9,0	0,3±0,29	4,0±3,5	9,0±7,0
4,000		0				
>4,00	0,5±0,45	0,3±0,29	0,3±0,29	0,5±0,45	0,3±0,29	0,5±0,45

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa uygun farmasötik dozaj formu monolitiktir ve en az 300 N'lik bir kırılma mukavemetine sahiptir. Tercih edilen başka bir düzenlemede buluşa uygun farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikülerdir, burada tekli partiküllerin en azından bir kısmı, yani partiküllerin karışımı içindeki en az bir partikül en az 300 N'lik bir kırılma mukavemetine sahiptir.

10

Tercihen, mekanik özellikler, özellikle kırılma mukavemeti, uzatılmış salım matris malzemesinin mevcudiyetine ve uzamsal dağılımına dayanır, ancak sadece varlığı, söz konusu özellikleri elde etmek için yeterli değildir. Avantajlı mekanik özellikler, farmakolojik olarak aktif bileşenin, uzatılmış salım matrisi malzemesinin, isteğe bağlı olarak ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin ve isteğe bağlı diğer ekşiyanların, farmasötik dozaj formlarının hazırlanması için sadece geleneksel yöntemlerle işlenmesiyle otomatik olarak sağlanamayabilir.

20

Aslında hazırlık için genellikle uygun aparatlar seçilmeli ve kritik işlem parametreleri, özellikle basınç/ kuvvet, sıcaklık

ve zaman ayarlanmalıdır. Dolayısıyla, geleneksel düzenlemeler kullanılsa bile, işlem protokolleri genellikle gerekli kriterleri karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır.

Genel olarak, istenen özellikler, ancak farmasötik dozaj formunun hazırlanması sırasında

- uygun bileşenlerin
- uygun miktarlarda
- yeterli bir basınca
- yeterli bir sıcaklıkta
- yeterli bir süre boyunca maruz kalması ile elde edilebilir.

Dolayısıyla, kullanılan aparattan bağımsız olarak, işlem protokolleri gerekli kriterleri karşılayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu nedenle, kırılma mukavemeti bileşimden ayrılabilir.

Farmasötik dozaj formu veya bu form oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren, buluşa göre olan partiküller en az 300 N'luk, en az 400 N'luk veya en az 500 N'luk, tercihen en az 600 N'luk, daha tercihen en az 700 N'luk, yine daha tercihen en az 800 N'luk, yine daha tercihen en az 1000 N'luk, en çok tercihen en az 1250 N'luk ve özellikle en az 1500 N'luk bir kırılma kuvvetine sahiptirler.

25

Farmasötik dozaj formu dikdörtgen bir tablet olduğunda, tercihen farmasötik dozaj formunun her birinin kırılma mukavemeti boylu boyunca ve uzunlamasına en az 200 N, en az 300 N, en az 400 N, en az 500 N, en az 600 N, en az 700 N, en az 800 N, en az 1000 N veya en az 1500 N'dur.

30

Bir farmasötik dozaj formunun ve bir partikülün "kırılma mukavemeti" (ezilmeye karşı direnç), teknikte uzman kişi

tarafından bilinir. Bu bağlamda, örneğin W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann ve ark., Pharmaceutical dosage forms: Pharmaceutical dosage forms, 2. Cilt, Informa Healthcare; 2. baskı, 1990; 5 ve Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1. Baskı'ya atıfta bulunulabilir.

Tarifnamenin amacı için, kırılma mukavemeti tercihen, sırasıyla bir farmasötik dozaj formunu ve bir partikülü kırmak 10 için gerekli olan kuvvet miktarı olarak tanımlanır (= kırma kuvveti) . Bu nedenle, tarifnamenin amacı için, sırasıyla bir farmasötik dozaj formu ve bir partikül, tercihen kırıldığında istenen kırılma mukavemetini göstermez, yani birbirinden ayrılan en az iki bağımsız parçaya bölünür. Bununla birlikte, tercih 15 edilen başka bir düzenlemede, eğer kuvvet, ölçüm sırasında ölçülen en yüksek kuvvetin % 25'i (eşik değeri) kadar azalırsa, sırasıyla farmasötik dozaj formu ve partikülün kırıldığı kabul edilir (aşağı bakınız).

20 Buluşa göre sırasıyla farmasötik dozaj formları ve partiküller, sırasıyla geleneksel farmasötik dozaj formlarından ve partiküllerinden, kırılma mukavemetleri açısından ayırt edilirler, bunlar, örneğin bir havan eli ve havan, bir çekiç, bir tokmak veya toz haline getirme için bilinen diğer araçlar 25 gibi geleneksel araçlarla, özellikle bu amaç için geliştirilen cihazlar (farmasötik dozaj formu ezicileri) gibi geleneksel araçlarla toz haline getirilemez. Bu bağlamda "toz haline getirme" küçük parçacıklara parçalanmak anlamına gelir. Toz haline getirmeden kurtulmak, oral veya parenteral, özellikle 30 intravenöz veya nazal kötüye kullanımı neredeyse ortadan kaldırır.

Geleneksel farmasötik dozaj formları ve partikülleri, sırasıyla, tipik olarak 200 N'un oldukça altında bir kırılma 35 mukavemetine sahiptir.

Geleneksel yuvarlak farmasötik dozaj formlarının / partiküllerinin kırılma mukavemeti, aşağıdaki ampirik formüle göre tahmin edilebilir:

$$\text{Kırılma Mukavemeti [N cinsinden]} = 10 \times \text{Farmasötik dozaj formunun/ partikülün çapı [mm cinsinden]}$$

Bu nedenle, söz konusu ampirik formüle göre, en azından 300 N'luk bir kırılma mukavemetine sahip olan bir yuvarlak farmasötik dozaj formu/ partikül en az 30 mm'lik bir çap gerektirmektedir. Bununla birlikte, bu tür bir partikül, bir çok partikül içeren bir farmasötik dozaj formu bir yana dursun yutulamaz bile. Yukarıdaki ampirik formül, tercihen gelenekselden ziyade özel olan buluşa göre farmasötik dozaj formu ve partikül için geçerli değildir.

Ayrıca, gerçek çiğneme kuvveti yaklaşık 220 N'dur (kıyaslayınız, örn., P.A. Proeschel ve ark., J Dent Res, 2002, 81(7), 464-468). Bu, sırasıyla 200 N'un oldukça altında bir kırılma mukavemetine sahip olan geleneksel farmasötik dozaj formlarının ve partiküllerinin, spontane çiğneme üzerine ezilebileceği, buna karşılık, buluşa göre olan farmasötik dozaj formları ve partiküllerin, tercihen, ezilemeyeceği anlamına gelir.

Dahası, yaklaşık 9.81 m/s²'lik bir yerçekimi ivmesi uygulandığında, 300 N, 30 kg'dan daha büyük bir çekim kuvvetine karşılık gelir, yani buluşa göre farmasötik dozaj formu ve partikül, tercihen, toz haline getirilmeden 30 kg'dan daha fazla bir ağırlığa dayanabilir.

Kırılma mukavemetini ölçmek için yöntemler, teknikte uzman kişilerce bilinir. Uygun cihazlar ticari olarak temin edilebilir.

Örneğin kırılma mukavemeti (ezilmeye karşı direnç), Avrupa Farmakopesi 5.0, 2.9.8 veya 6.0, 2.09.08 "Farmasötik dozaj formlarının ezilmesine karşı direnç" e uygun olarak ölçülebilir.

5 Partiküller, farmasötik dozaj formuyla aynı veya benzer kırılma mukavemeti testine tabi tutulabilir. Test, tanımlanmış şartlar altında, farmasötik dozaj formlarını ve bireysel partikülleri ezerek bunları bozmak için gereken kuvvet tarafından ölçülen ezilme direncinin belirlenmesini amaçlamaktadır. Cihaz,
10 birbirine bakacak şekilde, biri diğerine doğru hareket eden 2 çeneden oluşur. Çenelerin düz yüzeyleri, hareket yönüne diktir. Çenelerin ezici yüzeyleri düzdür ve sırasıyla, farmasötik dozaj formu ve bireysel partiküller ile temas alanından daha büyüktür. Cihaz 1 Newton hassasiyetinde bir sistem kullanılarak kalibre
15 edilir. Sırasıyla, farmasötik dozaj formu ve partikül, uygulanabilir olduğunda şekil, kırılma işareti ve ibare dikkate alınarak çeneler arasına yerleştirilir; Her bir ölçüm için, sırasıyla, farmasötik dozaj formu ve partikül, kuvvetin (ve kırılma gücünün ölçüleceği uzantının doğrultusu) uygulama yönüne
20 göre aynı şekilde yönlendirilir. Ölçüm, her tespitten önce tüm parçaların çıkarıldığından emin olarak, sırasıyla 10 farmasötik dozaj formu ve partikül üzerinde gerçekleştirilir. Sonuç, tümü Newton cinsinden ifade edilen, ölçülen kuvvetlerin ortalama, minimum ve maksimum değerleri olarak ifade edilir.

25

Kırılma mukavemetinin (kırılma kuvveti) benzer bir açıklaması Amerikan Farmakopesi'nde bulunabilir. Kırılma mukavemeti alternatif olarak, kırılma kuvvetinin, sırasıyla, bir farmasötik dozaj formuna ve partikülün belirli bir düzlemde bozulmasına
30 (yani, kırılmasına) neden olmak için gerekli kuvvet olduğu kuvvet, burada tarif edilen yöntemle göre ölçülebilir. Farmasötik dozaj formları ve partikülleri, sırasıyla, bir tanesi kırılmaya neden olmak üzere sırasıyla, farmasötik dozaj formuna ve partiküle yeterli kuvvet uygulamak için hareket eden iki baskı
35 levhası arasına yerleştirilir. Geleneksel, yuvarlak (dairesel

enine kesitli) farmasötik dozaj formları ve partiküller için, çapları boyunca (bazen çapsal yüklenme olarak adlandırılır) yüklenme ve düzlemde kırılma meydana gelir. Farmasötik dozaj formlarının ve partiküllerinin kırılma kuvveti sırasıyla
5 farmasötik literatürde sertlik olarak adlandırılır; bununla birlikte, bu terimin kullanımı yanıltıcıdır. Malzeme biliminde, sertlik terimi, bir yüzeyin küçük bir proba penetrasyona veya indentasyona karşı direncini ifade eder. Kırılma mukavemeti terimi, aynı zamanda, farmasötik dozaj formlarının ve
10 partiküllerin, sırasıyla, bir sıkıştırma yükünün uygulanmasına karşı direncini tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu terim, testin gerçek yapısını, sertlikten daha doğru bir şekilde tarif etse de, bu, farmasötik dozaj formlarının ve partiküllerin, sırasıyla, test sırasında gerçekten ezildiğini
15 belirtir, ki çoğu zaman durum bu değildir.

Alternatif olarak, kırılma mukavemeti (ezilmeye karşı direnç), Avrupa Farmakopesinde tarif edilen yöntemin bir modifikasyonu olarak kabul edilebilen WO 2008/107149'a uygun olarak
20 ölçülebilir. Ölçüm için kullanılan aparat tercihen bir "Zwick Z 2.5" malzeme testi cihazıdır, maksimum 1150 mm çekiş ile $F_{max} = 2.5$ kN'dur ki bunun bir kolon ve bir mil ile, 100 mm arkasında bir açıklık ve testControl yazılımı ile birlikte 0.1 ila 800 mm/dak arasında ayarlanabilir bir test hızı ile ayarlanması
25 gerekir. Ölçüm, vidalı girişler ve bir silindir (çap 10 mm) ile bir basınç pistonu, bir kuvvet transdüseri kullanılarak, F_{max} 1 kN, çap = 8 mm, sınıf 10 N'den 0.5, sınıf 2 N'den ISO 7500-1'e kadar 1, DIN 55350-18'e (Zwick brüt kuvvet $F_{max} = 1.45$ kN) göre üreticinin test sertifikası M (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm,
30 Almanya'dan temin edilen tüm cihazlar) ile Sipariş No BTC-FR 2.5 TH ile yapılır. Test cihazı için D09, Sipariş No BTC-LC 0050N. Kuvvet transdüseri için P01, merkezleme cihazı için Sipariş No. BO 70000 S06.

35 Tercih edilen bir düzenlemede, sırasıyla, farmasötik dozaj

formu ve partikül en az iki ayrı parça halinde kırılırsa kırılmış olarak kabul edilir.

Buluşa göre sırasıyla farmasötik dozaj formu ve partikülün, 5 spontane çığneme, bir havanda öğütme, dövme vb. ile toz haline getirilmesinin neredeyse imkansız olması için tercihen kırılma mukavemetine (ezilmeye karşı direnç) ek olarak geniş bir sıcaklık aralığında mekanik mukavemet, isteğe bağlı olarak ayrıca düşük sıcaklıklarda (örneğin -24 °C'nin altında, -40 10 °C'nin altında veya muhtemelen sıvı nitrojen içinde bile), yeterli sertlik, darbe direnci, darbe esnekliği, çekme mukavemeti ve/ veya esneklik katsayısı göstermesi tercih edilir. Bu nedenle, tercihen, buluşa göre farmasötik dozaj formunun ve partikülün nispeten yüksek kırılma mukavemeti, düşük veya çok 15 düşük sıcaklıklarda, örn., farmasötik dozaj formu başlangıçta kırılabilirliğini arttırmak için örneğin -25 °C'nin altındaki, -40 °C'nin altındaki sıcaklıklara soğutulduğunda veya hatta sıvı nitrojen içinde bile korunur.

20 Buluşa uygun farmasötik dozaj formu ve partikül, sırasıyla, belirli bir derecede kırılma mukavemeti ile karakterize edilir. Bu aynı zamanda belirli bir sertlik derecesi sergilemesi gerektiği anlamına gelmez. Sertlik ve kırılma mukavemeti farklı fiziksel özelliklerdir. Bu nedenle, farmasötik dozaj formunun 25 kurcalamaya direnci, zorunlu olarak farmasötik dozaj formunun ve partikülün sertliğine bağlı değildir. Örneğin sırasıyla, kırılma mukavemeti, darbe mukavemeti, elastisite katsayısı ve gerilme mukavemeti nedeniyle, sırasıyla farmasötik dozaj formu ve partikül tercihen, örneğin bir çekiç kullanarak bir dış kuvvet 30 uygularken, örn., plastik olarak deforme olabilir, ancak toz haline getirilemez, yani çok sayıda parçaya ufalanamaz. Başka bir deyişle, buluşa göre olan farmasötik dozaj formu ve partikül, belirli bir derecede kırılma mukavemeti ile karakterize edilir, ancak zorunlu olarak belirli bir form stabilitesi derecesine 35 sahip değildir.

Dolayısıyla, tarifname anlamında, belirli bir uzantı doğrultusundaki bir kuvvete maruz kaldığında deforme olan ancak kırılmayan (plastik deformasyon veya plastik akış) bir farmasötik dozaj formu ve partikül, tercihen, bahsedilen uzantı yönünde istenen kırılma mukavemetine sahip olarak kabul edilecektir.

Tercih edilen farmasötik dozaj formları ve partikülleri, sırasıyla, teknikte halihazırda kabul edilen bir test yöntemiyle belirlenen uygun bir gerilme mukavemetine sahip olanlardır. Daha fazla tercih edilen farmasötik dozaj formları ve partikülleri, sırasıyla, tekniğin bir test yöntemiyle belirlenen bir Young Katsayısına sahip olanlardır. Yine tercih edilen farmasötik dozajlar formu ve partiküller, sırasıyla, kırılmada kabul edilebilir bir uzamaya sahip olanlardır.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formunun uzatılmış salım matrisi, sulu etanolde doz boşalımına karşı direnç sağlar.

Farmasötik dozaj formu, alkol ekstre edilebilirliğini değerlendirmek için %0, %20 ve %40 etanol/ simüle edilmiş mide sıvısı kullanılarak *in vitro* olarak test edilebilir. Test, tercihen standart prosedürler, örneğin USP Aparatı 1 (sepet) veya USP Aparatı 2 (palet) kullanılarak, örn. 50 rpm'de, örn. 37 °C'de 500 ml'lik ortamda bir Perkin Elmer UV/ VIS Spectrometer Lambda 20, UV kullanarak, burada bulunan farmakolojik olarak aktif içeriğin saptanması için uygun bir dalga boyunda gerçekleştirilir. Numune zaman noktaları tercihen 0,5 ve 1 saat içerir.

Tercihen, simüle edilmiş mide sıvısındaki, 37 °C'deki *in vitro* salım profilini, etanol/ simüle edilmiş mide sıvısındaki (% 40 hacim), 37 °C'deki *in vitro* salım profiliyle karşılaştırırken, etanol / simüle edilmiş mide sıvısındaki (% 40 hacim) *in vitro*

salım tercihen simüle edilmiş mide sıvısındaki *in vitro* salım ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde hızlandırılmaz. Tercihen, bu bağlamda "önemli ölçüde", herhangi bir zaman noktasında, etanol/ simüle edilmiş mide sıvısındaki *in vitro* salımın (% 40 hacim), simüle edilmiş mide sıvısındaki *in vitro* salımdan göreceli olarak, +%25'ten fazla olmamak üzere, daha tercihen +%20'den daha fazla olmamak üzere, yine daha tercihen +%15'ten fazla olmamak üzere, yine daha tercihen +%10'dan fazla olmamak üzere, daha da tercihen +%7,5'ten fazla olmamak üzere, daha tercihen +%5,0'dan fazla olmamak üzere ve özellikle +%2,5'den fazla olmamak üzere sapma gösterdiği anlamına gelir.

Simüle edilmiş mide sıvısındaki *in vitro* salıma kıyasla etanol/ simüle edilmiş mide sıvısındaki (% 40 hacim) *in vitro* salımının önemli bir nispi ivmesi, buluşa uygun olarak engellenmelidir. Bununla birlikte, simüle edilmiş mide sıvısındaki *in vitro* salım ile karşılaştırıldığında, etanol/ simüle edilmiş mide sıvısındaki (% 40 hacim) *in vitro* salımın önemli bir nispi yavaşlaması, örn., -%25 veveyaha fazla bir nispi sapma mümkün olabilir ve hatta istenebilir.

Farmakolojik olarak aktif bileşen özellikle sınırlı değildir.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formu sadece tek bir farmakolojik olarak aktif bileşen içerir. Tercih edilen başka bir düzenlemede farmasötik dozaj formu, iki veya daha fazla farmakolojik olarak aktif bileşenin bir kombinasyonunu içerir.

Tercihen, buluşa uygun farmasötik dozaj formu, kötüye kullanım potansiyeli olan ve etanolde doz boşalım potansiyeline sahip olan farmakolojik olarak aktif bir bileşeni içerir. Kötüye kullanım potansiyeline sahip aktif bileşenler, teknikte uzman kişilerce bilinir ve örn., sakinleştiriciler, uyarıcılar, barbitüratlar, narkotikler, opioidler veya opioid türevlerini içerir.

Tercihen, farmakolojik olarak aktif bileşen, psikotropik etki sergiler.

5 Tercihen, farmakolojik olarak aktif bileşen, opiatlar, opioidler, uyarıcılar, sakinleştiriciler ve diğer narkotiklerden oluşan gruptan seçilir.

10 Özellikle tercihen, farmakolojik olarak aktif bileşen bir opioiddir. ATC endeksine göre, opioidler doğal opium alkaloidleri, fenilpiperidin türevleri, difenilpropilamin türevleri, benzomorfan türevleri, oripavin türevleri, morfinan türevleri ve diğerlerine ayrılır.

15 Aşağıdaki opiatlar, opioidler, sakinleştiriciler veya diğer narkotikler, psikotropik bir etkiye sahip olan, yani kötüye kullanım potansiyeline sahip olan maddelerdir ve bu nedenle sırasıyla farmasötik dozaj formunda ve partiküllerde bulunurlar: alfentanil, allobarbitol, alilprodin, alfaprodin, alprazolam, amfepramon, amfetamin, amfetamin, amobarbitol, anileridin, apokodein, aksomadol, barbitol, bemidon, benzilmorfin, bezitramid, bromazepam, brotizolam, buprenorfin, butobarbitol, butorfanol, kamazepam, karfentanil, katin/ D-norpsödoefedrin, klordiazepoksit, klobazam klofedanol, klonazepam, klonitazen, 20 klorazepat, kotiazepam, koksazolam, kokain, kodein, siklobarbitol, siklorfan, siprenorfin, delorazepam, desomorfin, dekstromoramid, dekstropropoksifen, dezosin, diampromid, diamorf, diazepam, dihidrokodein, dihidromorfin, dihidromorfon, dimenoksadol, dimeptatamol, dimetiltiambüten, 25 dioksafetilbutirat, dipipanon, dronabinol, eptazosin, estazolam, etheptazin, etilmetilüambüten, etil loflazepat, etilmorfin, etonitazen, etorfin, fakseladol, fenkamfamin, fenetilin, fenpipramid, fenproporeks, fentanil, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloksazolam, eroin, 30 hidrokodon, hidromorfon, hidroksipethidin, izometanon,

hidroksimetilmorfin, ketazolam, ketobemidon, levasetilmetadol
(LAAM), levometadon, levorfanol, levofenasilmorfan,
levoksemakin, lisdexamfetamin dimesilat, lofentanil,
loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol, medazepam,
5 mefenorex, meperidin, meprobamat, metapon, meptazinol,
metazosin, metilmorfin, metamfetamin, metadon, metakuonon, 3-
metilfentanil, 4-metilfentanil, metilfenidat, metilfenamobital,
metilsipilon, metopon, midazolam, modafinil, morfin, miyrofin,
nabilon, nalbufen, nalorfin, narin, nikomorfin, nimetazepam,
10 nitrazepam, nordazepam, norlevorfanol, normetadone, normorfin,
norpipanon, opium, oksazepam, oksazolam, oksikodon, oksimorfon,
Papaver somniferum, papaveretum, pernoline, pentazosin,
pentobarbital, petidin, fenadokson, fenamorfan, fenazoksin,
fenoperidin, piminodin, folkodin, fenmetrazin, fenobarbital,
15 fentermin, pinazepam, pipradrol, piritramid, prazepam, profadol,
proheptazin, promedol, properidin, propoksifen, remifentanil,
secbutabarbital, secobarbital, sufentanil, tapentadol,
temazepam, tetrazepam, tilidin (cis ve trans), tramadol,
triazolam, vinilbital, N- (1-metil-2-piperidinoetil) -N- (2-
20 piridil) propiyonamit, (1R, 2R) -3- (3-dimetilamino-1-etil-2-
metilpropil) fenol, (1R, 2R, 4S) -2- (dimetilamino) metil-4- (p-
fluorobenziloksi) -1- (m-metoksifenil) sikloheksanol, (1R, 2R)
-3- (2-dimetilaminometil-sikloheksil) fenol, (1S, 2S) -3- (3-
dimetilamino-1-etil-2-metil-propil) fenol, (2R, 3R) -1-
25 dimetilamino-3- (3-metoksifenil) -2-metil-pentan-3-ol, (1RS,
3RS, 6RS) -6-dimetilaminometil-1- (3-metoksifenil) -
sikloheksan-1, 3-diol, tercihen rasemat olarak,

3- (2-dimetilaminometil-1-hidroksi-sikloheksil) fenil 2- (4-
30 izobütil-fenil) propiyonat, 3- (2-dimetilaminometil-1-hidroksi-
sikloheksil) fenil 2- (6-metoksi-naftalen-2-il) propionat, 3-
(2-dimetilaminometil-sikloheks-1-enil) -fenil 2- (4-izobütil-
fenil) propiyonat, - (2-dimetilaminometil-sikloheks-1-enil) -
fenil 2- (6-metoksi-naftalen-2-il) propionat, (RR-SS) -2-
35 asetoksi-4-triflorometilbenzoik asit 3- (2-dimetilaminometil-1-

hidroksi-sikloheksil) -fenil ester, RR-SS) -2-hidroksi-4-triflorometil-benzoik asit 3- (2-dimetilaminometil-1-hidroksi-sikloheksil) -fenil ester, RR-SS) -4-kloro-2-hidroksi-benzoik asit 3- (2-dimetilaminometil-1-hidroksisikloheksil) -fenil ester, RR-SS) -2-hidroksi-4-metil-benzoik asit 3- (2-dimetilaminometil-1-hidroksi-sikloheksil) -fenil ester, RR-SS) -2-hidroksi-4-metoksibenzoik asit 3- (2-dimetilaminometil-1-hidroksi-sikloheksil) -fenil ester, RR-SS) -2-hidroksi-5-nitro-benzoik asit 3- (2-dimetilaminometil-1-hidroksi-sikloheksil) -fenil ester, RR-SS) -2', 4'-difloro-3-hidroksi-bifenil-4-karboksilik asit 3- (2-dimetilaminometil-1-hidroksi-sikloheksil) -fenil ester, ve ilgili stereoizomerik bileşikler, her durumda ilgili türevleri, fizyolojik olarak kabul edilebilir enantiyomerler, stereoizomerler, diastereomerler ve rasematlar ve bunların fizyolojik olarak kabul edilebilir türevleri, örn., eterler, esterler veya amidler ve her durumda bunların fizyolojik olarak kabul edilebilir bileşikleri, özellikle bunların asit veya baz ilaveli tuzları ve solvatları, örn., hidroklorürler.

20

Tercih edilen bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen, DPI-125, M6G (CE-04-410), ADL-5859, CR-665, NRP290 ve sebacoyl dinalbuphine esterden oluşan gruptan seçilir.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen, oksimorfon, hidromorfon ve morfinden oluşan gruptan seçilir.

Tercih edilen başka bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen, tramadol, tapentadol, fakseladol ve axomadolden oluşan gruptan seçilir.

Tercih edilen başka bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir: 1,1- (3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-floro-1, 3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol, özellikle bunun hemisitrati;

1,1- [3-dimetilamino-3-(2-tienil)-pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol, özellikle bunun sitratı; ve 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]-6-floroindol, özellikle bunun hemisitratı. Bu bileşikler, örn., WO 2004/043967, WO 2005/066183'ten bilinmektedir.

Farmakolojik olarak aktif bileşen, fizyolojik olarak kabul edilebilir bir tuz, örneğin fizyolojik olarak kabul edilebilir asit ilaveli tuz formunda mevcut olabilir.

Fizyolojik olarak kabul edilebilir asit ilaveli tuzlar, aktif bileşenin baz şeklinin uygun organik ve inorganik asitlerle işlenmesiyle uygun şekilde elde edilebilen asit ilaveli tuz formlarını içerir. Asidik bir proton içeren aktif bileşenler, uygun organik ve inorganik bazlarla işlenerek toksik olmayan metal veya amin ilaveli tuz formlarına dönüştürülebilir. İlave tuz terimi ayrıca, aktif bileşenlerin oluşturabildiği hidratları ve çözücü ilaveli formları da içerir. Bu tür formların örnekleri, örneğin hidratlar ve alkolatlardır.

Farmakolojik olarak aktif bileşenin farmasötik dozaj formunda ve partiküllerdeki içeriğinin, şaşırtıcı bir şekilde kurcalama direnci, parçalanma süresi ve ilaç salımı, ilaç yükü, işlenebilirlik (özellikle farmasötik dozaj formutabilitesi) ve hasta uyumu arasında en iyi uyumu sağlamak için optimize edilebileceği bulunmuştur.

Farmakolojik olarak aktif bileşen, farmasötik dozaj formunda terapötik olarak etkili bir miktarda bulunur. Terapötik olarak etkili bir miktar oluşturan miktar, kullanılan aktif bileşenlere, tedavi edilen duruma, söz konusu durumun ciddiyetine, tedavi edilen hastaya ve uygulama sıklığına göre değişir.

Farmakolojik olarak aktif bileşenin farmasötik dozaj formundaki içeriği sınırlı değildir. Uygulama için adapte edilen farmakolojik olarak aktif bileşenin dozu, tercihen 0,1 mg ila 500 mg aralığında, daha tercihen 1,0 mg ila 400 mg aralığında, daha da tercihen 5,0 mg ila 300 mg aralığında ve en çok tercihen 10 mg ila 250 mg aralığındadır. Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formunda bulunan farmakolojik olarak aktif bileşenin toplam miktarı 0,01 ila 200 mg, daha tercihen 0,1 ila 190 mg, daha tercihen 1,0 ila 180 mg, daha da tercihen 1,5 ila 160 mg, en çok tercihen 2,0 ila 100 mg ve özellikle 2,5 ila 80 mg arasındadır.

Tercihen, farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre ağırlıkça %0,01 ila 80, daha tercihen ağırlıkça %0,1 ila 50, daha tercihen ağırlıkça %1 ila 25 veya ağırlıkça %35 aralığındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriği, her bir durumda, ya farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %5.0 ± 4.5 veya ağırlıkça %7,5 ± 7.0 veya ağırlıkça %10 ± 9,0 veya ağırlıkça %12,5 ± 12,0 veya ağırlıkça %15 ± 14 veya ağırlıkça %17,5 ± 17,0 veya ağırlıkça %20 ± 19 veya ağırlıkça %22,5 ± 22,0 veya ağırlıkça %25 ± 24 veya ağırlıkça %35 ± 30, daha tercihen ağırlıkça %5.0 ± 4.0 veya ağırlıkça %7.5 ± 6.0 veya ağırlıkça %10 ± 8.0 veya ağırlıkça %12.5 ± 12.0 veya ağırlıkça %15 ± 12 veya ağırlıkça %17.5 ± 15.0 veya ağırlıkça %20 ± 19 veya ağırlıkça %22.5 ± 22.0 veya ağırlıkça %25 ± 24 veya ağırlıkça %30 ± 20, daha da tercihen ağırlıkça %5.0 ± 3.5 veya ağırlıkça %7.5 ± 5.0 veya ağırlıkça %10 ± 7.0 veya ağırlıkça %12.5 ± 10.0 veya ağırlıkça %15 ± 10 veya ağırlıkça %17.5 ± 13.0 veya ağırlıkça %20 ± 17 veya

ağırlıkça %22.5 ± 19.0 veya ağırlıkça %25 ± 21 veya ağırlıkça %30 ± 18, yine daha tercihen ağırlıkça %5.0 ± 3.0 veya ağırlıkça %7.5 ± 4.0 veya ağırlıkça %10 ± 6.0 veya ağırlıkça %12.5 ± 8.0, veya ağırlıkça %15 ± 8.0 veya ağırlıkça %17.5 ± 11.0 veya ağırlıkça %20 ± 15 veya ağırlıkça %22.5 ± 16.0 veya ağırlıkça %25 ± 18 veya ağırlıkça %30 ± 15 daha da tercihen ağırlıkça %5.0 ± 2.5 veya ağırlıkça %7.5 ± 3.0 veya ağırlıkça %10 ± 5.0 veya ağırlıkça %12.5 ± 6.0 veya ağırlıkça %15 ± 6.0 veya ağırlıkça %17.5 ± 9.0 veya ağırlıkça %20 ± 13 veya ağırlıkça %22.5 ± 13.0 veya ağırlıkça %25 ± 15 veya ağırlıkça %30 ± 13, en çok tercihen ağırlıkça %5.0 ± 2.0 veya ağırlıkça %7.5 ± 2.0 veya ağırlıkça %10 ± 4.0 veya ağırlıkça %12.5 ± 4.0 veya ağırlıkça %15 ± 4.0 veya ağırlıkça %17.5 ± 7.0 veya ağırlıkça %20 ± 11 veya ağırlıkça %22.5 ± 10.0 veya ağırlıkça %25 ± 12 veya ağırlıkça 30 ± 10; ve özellikle ağırlıkça %5.0 ± 1.5 veya ağırlıkça %7.5 ± 1.0 veya ağırlıkça %10 ± 3.0 veya ağırlıkça %12.5 ± 2.0 veya ağırlıkça %15 ± 2.0 veya ağırlıkça %17.5 ± 5.0 veya ağırlıkça %20 ± 9 veya ağırlıkça %22.5 ± 7.0 veya ağırlıkça %25 ± 9 veya ağırlıkça %30 ± 8 aralığındadır.

20

Ayrıca tercih edilen bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %20±6'dan başlamak üzere daha tercihen ağırlıkça %20 ± 5, yine daha tercihen ağırlıkça %20 ± 4, en çok tercihen ağırlıkça %20 ± 3 ve özellikle ağırlıkça %20 ± 2 aralığındadır. Tercih edilen başka bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriği, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına bağlı olarak veya farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %25±6'dan başlamak üzere daha tercihen ağırlıkça %25 ± 5, yine daha tercihen ağırlıkça %25 ± 4, en çok

tercihen ağırlıkça %25 ± 3 ve özellikle ağırlıkça %25 ± 2 aralığındadır.

5 Teknikte uzman kişi, farmasötik bir dozaj formuna dahil etmek üzere uygun miktarda farmakolojik olarak aktif bileşeni kolaylıkla belirleyebilir. Örneğin, analjezikler durumunda, farmasötik dozaj formunda mevcut olan farmakolojik olarak aktif içeriğin toplam miktarı, analjezi sağlamak için yeterlidir. Bir dozda bir hastaya uygulanan toplam farmakolojik aktif bileşenin 10 miktarı, farmakolojik olarak aktif içeriğin doğası, hastanın kilosu, ağrının şiddeti, uygulanan diğer terapötik ajanların doğası gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişecektir.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif 15 bileşen, farmasötik dozaj formunda 7.5 ± 5 mg, 10 ± 5 mg, 20 ± 5 mg, 30 ± 5 mg, 40 ± 5 mg, 50 ± 5 mg, 60 ± 5 mg, 70 ± 5 mg, 80 ± 5 mg, 90 ± 5 mg, 100 ± 5 mg, 110 ± 5 mg, 120 ± 5 mg, 130 ± 5, 140 ± 5 mg, 150 ± 5 mg, 160 ± 5 mg, 170 ± 5 mg, 180 ± 5 mg, 190 ± 5 mg, 200 ± 5 mg, 210 ± 5 mg, 220 ± 5 mg, 230 ± 5 mg, 240 ± 5 20 mg, 250 ± 5 mg, 260 ± 5 mg, 270 ± 5 mg, 280 ± 5 mg, 290 ± 5 mg veya 300 ± 5 mg miktarında bulunur. Tercih edilen bir başka düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen, farmasötik dozaj formunda 5 ± 2.5 mg, 7.5 ± 2.5 mg, 10 ± 2.5 mg, 15 ± 2.5 mg, 20 ± 2.5 mg, 25 ± 2.5 mg, 30 ± 2.5 mg, 35 ± 2.5 mg, 40 ± 2.5 mg, 45 25 ± 2.5 mg, 50 ± 2.5 mg, 55 ± 2.5 mg, 60 ± 2.5 mg, 65 ± 2.5 mg, 70 ± 2.5 mg, 75 ± 2.5 mg, 80 ± 2.5 mg, 85 ± 2.5 mg, 90 ± 2.5 mg, 95 ± 2.5 mg, 100 ± 2.5 mg, 105 ± 2.5 mg, 110 ± 2.5 mg, 115 ± 2.5 mg, 120 ± 2.5 mg, 125 ± 2.5 mg, 130 ± 2.5 mg, 135 ± 2.5 mg, 140 ± 2.5 mg, 145 ± 2.5 mg, 150 ± 2.5 mg, 155 ± 2.5 mg, 160 ± 2.5 30 mg, 165 ± 2.5 mg, 170 ± 2.5 mg, 175 ± 2.5 mg, 180 ± 2.5 mg, 185 ± 2.5 mg, 190 ± 2.5 mg, 195 ± 2.5 mg, 200 ± 2.5 mg, 205 ± 2.5 mg, 210 ± 2.5 mg, 215 ± 2.5 mg, 220 ± 2.5 mg, 225 ± 2.5 mg, 230 ± 2.5 mg, 235 ± 2.5 mg, 240 ± 2.5 mg, 245 ± 2.5 mg, 250 ± 2.5 mg, 255 ± 2.5 mg, 260 ± 2.5 mg veya 265 ± 2.5 mg miktarında 35 bulunur.

Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen tapentadol, tercihen HCl tuzudur ve farmasötik dozaj formu günde bir kez, günde iki kez, günde üç kez veveyaha sık uygulanacak şekilde uyarlanır. Bu düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen tercihen farmasötik dozaj formunda 25 ila 100 mg arasında bir miktarda bulunur.

Özellikle tercih edilen bir başka düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen tramadol, tercihen HCl tuzudur ve farmasötik dozaj formu günde bir kez, günde iki kez, günde üç kez veveyaha sık uygulanacak şekilde uyarlanır. Bu düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen tercihen farmasötik dozaj formunda 25 ila 300 mg, daha tercihen 80 ila 140 mg arasında bir miktarda bulunur.

Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen oksimorfon, tercihen HCl tuzudur ve farmasötik dozaj formu günde bir kez, günde iki kez, günde üç kez veveyaha sık uygulanacak şekilde uyarlanır. Bu düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen tercihen farmasötik dozaj formunda 5 ila 40 mg arasında bir miktarda bulunur. Özellikle tercih edilen başka bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen oksimorfon, tercihen HCl tuzudur ve farmasötik dozaj formu günde bir kez uygulama için uyarlanmıştır. Bu düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen tercihen farmasötik dozaj formunda 10 ila 80 mg arasında bir miktarda bulunur.

Özellikle tercih edilen bir başka düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen oksikodon, tercihen HCl tuzudur ve farmasötik dozaj formu günde bir kez, günde iki kez, günde üç kez veveyaha sık uygulanacak şekilde uyarlanır. Bu düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen tercihen farmasötik dozaj formunda 5 ila 80 mg arasında bir miktarda bulunur.

Yine tercih edilen bir başka düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen hidromorfon, tercihen bunun HCl'sidir ve farmasötik dozaj formu günde bir kez, günde iki kez, günde üç kez veveyaha sık uygulanacak şekilde uyarlanır. Bu düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen tercihen farmasötik dozaj formunda 2 ila 52 mg arasında bir miktarda bulunur. Özellikle tercih edilen başka bir düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen hidromorfon, tercihen bunun HCl'sidir ve farmasötik dozaj formu günde bir kez, günde iki kez, günde üç kez veveyaha sık uygulanacak şekilde uyarlanır. Bu düzenlemede, farmakolojik olarak aktif bileşen tercihen farmasötik dozaj formunda 4 ila 104 mg arasında bir miktarda bulunur.

Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, buluşa uygun farmasötik dozaj formlarında bulunan partiküller tercihen, bir partikülün toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça %3 ila 75 oranında farmakolojik olarak aktif bileşen, daha tercihen ağırlıkça %5 ila 70 arasında farmakolojik olarak aktif bileşen, daha da tercihen ağırlıkça %7.5 ila 65 arasında farmakolojik olarak aktif bileşen içerir.

Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriği, bir partikülün toplam ağırlığına bağlı olarak tercihen ağırlıkça en az %5.0 veya en az ağırlıkça %10, daha tercihen ağırlıkça en az %15, daha da tercihen ağırlıkça en az %20, daha çok tercihen ağırlıkça en az %25, daha da tercihen ağırlıkça en az %30, en çok tercihen ağırlıkça en az %35 ve özellikle ağırlıkça en az %40'dır.

Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriği, bir partikülün toplam ağırlığına bağlı olarak tercihen ağırlıkça en fazla %70, daha tercihen ağırlıkça en fazla %65, daha da tercihen

ağırlıkça en fazla %60, daha tercihen ağırlıkça en fazla %55, en çok tercihen ağırlıkça en fazla %50'dir.

Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formu
5 oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriği, bir partikülün toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça $\%35 \pm 30$, daha tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 25$, daha da tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 20$, daha tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 15$, en çok tercihen ağırlıkça $\%35 \pm 10$ ve özellikle ağırlıkça
10 $\%35 \pm 5$ aralığındadır. Tercih edilen bir başka düzenlemede, farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriği, bir partikülün toplam ağırlığına bağlı olarak ağırlıkça $\%45 \pm 30$, daha tercihen ağırlıkça $\%45 \pm 25$, daha da tercihen ağırlıkça $\%45 \pm 20$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%45 \pm 15$, en çok tercihen ağırlıkça $\%45 \pm 10$ ve özellikle ağırlıkça $\%45 \pm 5$ aralığındadır. Yine tercih edilen bir başka düzenlemede farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriği, bir partikülün toplam ağırlığına bağlı
20 olarak ağırlıkça $\%55 \pm 30$, daha tercihen ağırlıkça $\%55 \pm 25$, daha da tercihen ağırlıkça $\%55 \pm 20$, yine daha tercihen ağırlıkça $\%55 \pm 15$, en çok tercihen ağırlıkça $\%55 \pm 10$ ve özellikle ağırlıkça $\%55 \pm 5$ aralığındadır.

25 Buluşa uygun farmasötik dozaj formlarının hazırlanmasında yer alan farmakolojik olarak aktif bileşen, tercihen 500 mikrondan daha az, yine daha tercihen 300 mikrondan daha az, yine daha tercihen 200 veya 100 mikrondan daha küçük bir ortalama parçacık boyutuna sahiptir. Ortalama parçacık boyutunda alt sınır yoktur
30 ve boyut örneğin 50 mikron olabilir. Farmakolojik olarak aktif bileşenlerin parçacık boyutu, teknikte bilinen herhangi bir teknikle, örn., lazer ışık saçılımı, elek analizi, ışık mikroskobu veya görüntü analizi ile belirlenebilir. Genel olarak, farmakolojik olarak aktif bileşen partikülünün en büyük

boyutunun, partiküllerin boyutundan (örn., partiküllerin en küçük boyutundan daha az) daha az olması tercih edilir.

5 Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa uygun farmasötik dozaj formu, tercihen partiküller, bir opioidin (agonist) yanı sıra bir opioid antagonisti içerir.

10 Herhangi bir geleneksel opioid antagonisti, örn., naltrekson veya nalokson veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları mevcut olabilir. Nalokson, bunun tuzları dahil, özellikle tercih edilir. Opioid antagonisti, partiküller içinde veya matris içinde mevcut olabilir. Alternatif olarak, opioid antagonisti, farmakolojik olarak aktif bileşenlere ayrı ayrı partiküller halinde sağlanabilir. Bu tür partiküllerin tercih
15 edilen bileşimi, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküller için tarif edilen ile aynıdır.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formlarında opioid agonistin opioid antagonistine oranı, tercihen ağırlıkça yaklaşık 1:1 ila
20 3:1, örneğin ağırlıkça yaklaşık 2:1'dir.

Tercih edilen başka bir düzenlemede, ne partiküller ne de farmasötik dozaj formu, herhangi bir opioid antagonisti içermez.

25 Tercih edilen bir düzenlemede, farmasötik dozaj formunun toplam ağırlığına göre, sulu etanolde herhangi bir çözünürlüğe sahip olabilen farmakolojik olarak aktif bileşenin yanı sıra, buluşa göre olan farmasötik dozaj formu, oda sıcaklığında sulu etanolde (hacmen %40) en az 100 mg/ ml'lik bir çözünürlüğe, daha
30 tercihen en az 75 mg/ ml'lik bir çözünürlüğe, daha da tercihen en az 50 mg/ ml'lik bir çözünürlüğe; yine daha tercihen en az 25 mg/ ml'lik bir çözünürlüğe, daha da tercihen en az 10 mg/ ml'lik bir çözünürlüğe; en çok tercihen en az 5.0 mg/ ml'lik bir çözünürlüğe ve özellikle en az 1.0 mg/ ml'lik bir çözünürlüğe
35 sahip olan, tercihen ağırlıkça en fazla %25, daha tercihen

ağırlıkça en fazla %20, daha çok tercihen ağırlıkça en fazla %15, yine daha çok tercihen ağırlıkça en fazla %10, daha da tercihen ağırlıkça en fazla %5.0, en çok tercihen ağırlıkça en fazla %2.5, ve özellikle ağırlıkça en fazla %1.0 oranındaki bileşenleri (uzatılmış salım matrisi malzemesi, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi ve eksipiyanlar) içerir.

Farmasötik dozaj formu oligopartikül veya multipartikül olduğunda, partiküllerin toplam ağırlıklarına göre farmakolojik olarak aktif bileşenin, uzatılmış salım matrisi malzemesinin, ilave uzatılmış salım matrisi malzemesinin ve partiküllerin eksipiyanlarının tercih edilen içerikleri, aşağıdaki tablolarda B¹ ila B³² düzenlemeleri olarak özetlenmiştir:

ağırlıkça %	B ¹	B ²	B ³	B ⁴
farmakolojik olarak aktif bileşen	40±30	40±20	40±10	40±5
noniyonik akrilat polimer	40±30	40±20	40±10	40±5
ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi	10±10	10±10	10±10	10±10

daha fazla eksipiyan 10±10 10±10 10±10 10±10

ağırlıkça %	B ⁵	B ⁶	B ⁷	B ⁸
farmakolojik olarak aktif bileşen	30±25	30±20	30±10	30±5
noniyonik akrilat polimer	50±30	50±20	50±10	50±5
ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi	10±10	10±10	10±10	10±10

daha fazla eksipiyan 10±10 10±10 10±10 10±10

ağırlıkça %	B ⁹	B ¹⁰	B ¹¹	B ¹²
farmakolojik olarak aktif bileşen	50±30	50±20	50±10	50±5
noniyonik akrilat polimer	30±25	30±20	30±10	30±5
ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi	10±10	10±10	10±10	10±10

ağırlıkça %	B ⁹	B ¹⁰	B ¹¹	B ¹²
daha fazla eksipiyen	10±10	10±10	10±10	10±10
ağırlıkça %	B ¹³	B ¹⁴	B ¹⁵	B ¹⁶
farmakolojik olarak aktif bileşen	35±30	35±20	35±10	35±5
noniyonik akrilat polimer	35±30	35±20	35±10	35±5
ilave uzatılmış salım matris malzemesi	20±10	20±10	20±10	20±10
daha fazla eksipiyen	10±10	10±10	10±10	10±10
ağırlıkça %	B ¹⁷	B ¹⁸	B ¹⁹	B ²⁰
farmakolojik olarak aktif bileşen	20±15	20±12.5	20±10	20±5
noniyonik akrilat polimer	40±30	40±20	40±10	40±5
ilave uzatılmış salım matris malzemesi	30±20	30±15	30±10	30±10
daha fazla eksipiyen	10±10	10±10	10±10	10±10
ağırlıkça %	B ²¹	B ²²	B ²³	B ²⁴
farmakolojik olarak aktif bileşen	40±30	40±20	40±10	40±5
noniyonik akrilat polimer	20±15	20±12,5	20±10	20±5
ilave uzatılmış salım matris malzemesi	30±20	30±15	30±10	30±10
daha fazla eksipiyen	10±10	10±10	10±10	10±10
ağırlıkça %	B ²⁵	B ²⁶	B ²⁷	B ²⁸
farmakolojik olarak aktif bileşen	30±25	30±20	30±10	30±5
noniyonik akrilat polimer	30±25	30±20	30±10	30±5
ilave uzatılmış salım matris malzemesi	20±20	20±15	20±10	20±10
daha fazla eksipiyen	20±20	20±15	20±10	20±10
ağırlıkça %	B ²⁹	B ³⁰	B ³¹	B ³²

ağırlıkça %	B ²⁵	B ²⁶	B ²⁷	B ²⁸
farmakolojik olarak aktif bileşen	10±7,5	10±7,5	10±5	10±5
noniyonik akrilat polimer	40±30	40±20	40±10	40±5
ilave uzatılmış salım matris malzemesi	40±10	40±10	40±10	40±10
daha fazla eksipiyen	10±10	10±10	10±5	10±5

Buluşa uygun farmasötik dozaj formlarının uygulanabildiği denekler özellikle sınırlı değildir. Tercihen, denekler hayvanlar, daha tercihen insanlardır.

5

Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu

- monolitiktir; ve/ veya
- bağlantı yeri veya kaynaklar içermeyen malzemeden oluşur veya meydana gelir veya tek bir birimden oluşur veya oluşturur; ve / veya
- en az 300 N'luk bir kırılma mukavemetine sahiptir; ve / veya
- en az 200 mg'lık bir ağırlığa sahiptir; ve / veya
- tüm farmasötik dozaj formu (eğer varsa, bir kaplamadan bağımsız olarak) üzerinde homojen olarak dağıtılan farmakolojik olarak aktif bileşeni içerir.

20 Tercih edilen bir başka düzenlemede, buluşa göre farmasötik dozaj formu

- uzatılmış salım matrisine gömülmüş farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren çok sayıda oligopartikül içerir; ve/ veya

- oligopartiküller en az 300 N'luk bir kırılma mukavemetine sahipken tercihen 300 N'dan az bir kırılma mukavemetine sahiptir; ve/ veya
- farmakolojik olarak aktif bileşen içeren ve en az 20 mg 5 ağırlığa sahip olan oligopartiküller içerir; ve/ veya
- çözücü ekstraksiyonuna karşı ve sulu etanol içinde doz boşalımına karşı direnç sağlayan oligopartiküller içerir; ve/ veya
- bunun gibi bir havanda öğütme veya bir çekiç vasıtasıyla 10 ezme gibi geleneksel araçlarla ezilebilir. Bununla birlikte, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküller, geleneksel vasıtalarla daha fazla toz haline getirilemeyecek şekilde mekanik özellikler sergiler.

Yine tercih edilen bir başka düzenlemede, buluşa göre 15 farmasötik dozaj formu

- Uzatılmış salım matrisine gömülmüş farmakolojik olarak aktif bileşeni içeren çok sayıda multipartikül içerir; ve/ veya
- multipartiküller en az 300 N'luk bir kırılma mukavemetine 20 sahipken tercihen 300 N'dan az bir kırılma mukavemetine sahiptir; ve/ veya
- multipartiküllerin burada çözücü ekstraksiyonuna karşı ve sulu etanol içinde doz boşalımına karşı direnç sağladığı multipartiküller içerir; ve/ veya
- bunun gibi bir havanda öğütme veya bir çekiç vasıtasıyla 25 ezme gibi geleneksel araçlarla ezilebilir. Bununla birlikte, farmakolojik olarak aktif bileşen içeren partiküller, geleneksel vasıtalarla daha fazla toz haline getirilemeyecek şekilde mekanik özellikler sergiler.

30

Buluşa uygun farmasötik dozaj formu veya bu form oligopartiküler veya multipartikül olduğunda, farmakolojik

olarak aktif bileşen içeren partiküller, kırılmaveyadirençli, sertleştirilmiş, yani monolitik dozaj formları veya partiküller oluşturmak için her ne kadar yüksek sıcaklıkta pres kalıplama veya bir birinci aşamada geleneksel sıkıştırma ile imal edilmiş ve daha sonra ikinci bir aşamada uzatılmış salım matrisi malzemesinin yumuşama sıcaklığının üzerinde ısıtılmış kompaktların ısıtılması gibi diğer termoform yöntemleri de yararlı olabilse de tercihen eriyik ekstrüzyonu ile tercihen ısıyla şekillendirilir. Bu bağlamda, ısı ile şekillendirme, tercihen, ısı uygulamasından önce veya sonra bir kütlenin şekillendirilmesi veya kalıplanması anlamına gelir. Tercih edilen bir düzenlemede, ısıyla şekillendirme, sıcak eriyik ekstrüzyonu ile gerçekleştirilir.

Tercih edilen bir düzenlemede, sıcak eriyik ekstrüzyonu çift vidalı bir ekstrüder vasıtasıyla gerçekleştirilir. Eriyik ekstrüzyonu tercihen, monolitlere kesilmiş olan eriyik-ekstrüde edilmiş ve daha sonra sıkıştırılmış ve biçimlendirilmiş olan bir ipliği temin etmektedir. Tercihen, sıkıştırma, bir kalıp ve bir delgi vasıtasıyla tercihen eriyik ekstrüzyonuyla elde edilen bir monolitik kütleden gerçekleştirilir. Eriyik ekstrüzyonu yoluyla elde edilirse, sıkıştırma aşaması tercihen ortam sıcaklığı, yani 20 ila 25 °C aralığında bir sıcaklık sergileyen bir monolitik kütle ile gerçekleştirilir.

25

Ekstrüzyon yoluyla elde edilen iplikler, ya sıkıştırma basamağına tabi tutulabilir veya sıkıştırma basamağından önce kesilebilir. Bu kesim normal tekniklerle, örneğin döner bıçaklar veya basınçlı hava kullanılarak, yüksek sıcaklıkta, örn., ekstrüde edilmiş iplik, sıcak eriyik ekstrüzyonu nedeniyle hala ılıksa veya ortam sıcaklığında ise, yani ekstrüde edilmiş iplik soğumaya bırakıldıktan sonra yapılabilir. Ekstrüde edilmiş iplik hala ılık olduğu zaman, ekstrüde edilmiş ipliğin sırasıyla ekstrüde edilmiş monolitik farmasötik dozaj formları ve partiküllere singülasyonu, tercihen ekstrüzyon kalıbından

çıktıktan hemen sonra ekstrüde edilmiş ipliği kesmek suretiyle gerçekleştirilir.

Bununla birlikte, ekstrüde edilmiş iplik soğutulmuş halde kesildiğinde, ekstrüde edilmiş ipliği müteakip singülasyon tercihen, hala sıcak olan ekstrüde edilmiş ipliğin konveyör bantları vasıtasıyla isteğe bağlı olarak taşınması, soğumasına ve donmasına izin verilmesi ve ardından kesilmesi suretiyle gerçekleştirilmektedir. Alternatif olarak, şekillendirme, EP-A 240 906'da tarif edildiği gibi ekstrüdatın iki nokta-dönüslü kalandır silindirleri arasından geçirilmesi ve doğrudan farmasötik dozaj formlarına ve partiküllere şekillendirilmesi ile gerçekleştirilebilir. Ekstrüzyona uğramış iplikleri sıkıştırma aşamasına veya ekstrüzyon adımıdan aşağı yukarı hemen sonra hala sıcakken kesme aşamasına tabi tutmak da mümkündür. Ekstrüzyon tercihen bir çift vidalı ekstrüder vasıtasıyla gerçekleştirilir.

Buluşa göre sırasıyla farmasötik dozaj formları ve partikülleri, özellikle tercih edilenlerin aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklandığı farklı işlemlerle üretilebilir. Önceki teknikte birkaç uygun işlem zaten tarif edilmiştir. Bu bağlamda, örneğin, WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097, ve WO 2006/082099 sayılı belgelere atıfta bulunulabilir.

Genel olarak, buluşa göre farmasötik dozaj formlarının ve partiküllerinin üretimi için işlem tercihen aşağıdaki adımları içerir:

(a) tüm bileşenlerin karıştırılması;

(b) tercihen (a) adımıdan elde edilen karışıma ısı ve/ veya kuvvet uygulayarak isteğe bağlı olarak (a) adımıdan elde

edilen karışımın önceden oluşturulması, tedarik edilen ısı miktarı, tercihen uzatılmış salım matrisi malzemesini yumuşama noktasına kadar ısıtmak için yeterli olmaması;

(c) ısı ve kuvvet uygulanarak karışımın sertleştirilmesi, bu, kuvvetin uygulanması sırasında ve/ veya kuvvetin uygulanmadan önce ısıнын temin edilmesi ile ve temin edilen ısıнын uzatılmış salım matrisi malzemesini en azından yumuşama noktasına kadar ısıtmak için yeterli olması ile mümkündür; ve daha sonra malzemenin soğumasına izin verilmesi ve kuvvetin kesilmesi

(d) sertleştirilmiş karışımın isteğe bağlı singülasyonu;

(e) partiküllerin isteğe bağlı olarak şekillendirilmesi; ve

(f) isteğe bağlı olarak bir film kaplama sağlanması.

Isı, örn., temas veya sıcak hava gibi sıcak gaz veya ultrason yardımıyla doğrudan; veya sürtünme ve/ veya kesme yoluyla dolaylı olarak tedarik edilir. Kuvvet uygulanabilir ve/ veya partiküller örneğin doğrudan farmasötik dozaj oluşturma veya uygun bir ekstrüderin yardımı ile, özellikle bir veya iki vida ile donatılmış bir vidalı ekstrüder vasıtasıyla (sırasıyla tek vidalı ekstrüder ve çift vidalı ekstrüder) veya bir gezer dişli ekstrüder vasıtasıyla şekillendirilebilir.

Farmasötik dozaj formlarının ve partiküllerinin son şekli, sırasıyla, ısı ve kuvvet (adım (c)) uygulanarak veya sonraki bir aşamada (aşama (e)) karışımın sertleştirilmesi sırasında sağlanabilir. Her iki durumda da, tüm bileşenlerin karışımı tercihen plastikleştirilmiş durumdadır, yani tercihen, şekillendirme, uzatılmış salım matris malzemesinin yumuşama noktasının en azından üstünde bir sıcaklıkta gerçekleştirilir.

Bununla birlikte, düşük sıcaklıklarda, örn. ortam sıcaklığında ekstrüzyon da mümkündür ve tercih edilebilir.

5 Şekillendirme, örn., uygun şekli olan kalıp ve delgileri içeren bir farmasötik bir dozaj formu oluşturma presiyle gerçekleştirilebilir.

10 Buluşa göre sırasıyla farmasötik dozaj formlarının ve partiküllerinin üretilmesi için özellikle tercih edilen bir işlem, sıcak eriyik ekstrüzyonunu içerir. Bu işlemde, buluşa uygun farmasötik dozaj formları ve partikülleri, tercihen bir ekstrüderin yardımı ile ısıyla biçimlendirme yoluyla, tercihen ekstrüdatın herhangi bir gözle görülür şekilde sonuçlanan renk bozulması olmadan üretilir.

15

Bu işlem şu şekilde karakterize edilir:

- a) tüm bileşenler karıştırılır,
- b) elde edilen karışım ekstrüderde en az uzatılmış salınma matrisi malzemesinin yumuşama noktasına kadar ısıtılır ve
20 ekstrüderin çıkış deliği boyunca kuvvet uygulanmasıyla ekstrüde edilir.
- c) hala plastik olan ekstrüdat singüle edilir ve sırasıyla, farmasötik dozaj formlarına ve partiküller haline getirilir, veya
- 25 d) soğutulmuş ve isteğe bağlı olarak yeniden ısıtılmış, singüle edilmiş ekstrüdat, sırasıyla farmasötik dozaj formları ve partiküller haline getirilir.

Bileşenlerin, sürecin (a) adımına göre karıştırılması, ekstrüderde de devam edebilir.

30

Bileşenler ayrıca teknikte uzman kişilerce bilinen bir

kariştırıcıda da kariştırılabilir. Kariştırıcı, örneğin, bir silindir kariştırıcı, çalkalayıcı kariştırıcı, parçalayıcı kariştırıcı veya siklon kariştırıcı olabilir.

5 Ekstrüder içinde en azından uzatılmış salım matrisi malzemesinin yumuşama noktasına kadar ısıtılan, tercihen erimiş haldeki karişım, en az bir deliğe sahip bir kalıp içinden ekstrüderden ekstrüde edilir.

10 Buluşa uygun işlem, uygun ekstrüderlerin, tercihen vidalı ekstrüderlerin kullanılmasını gerektirir. İki vida (çift vidalı-ekstrüder) ile donatılmış olan vidalı ekstrüderler özellikle tercih edilir.

15 Tercih edilen bir düzenlemede, ekstrüzyon su olmadan gerçekleştirilir, yani su ilave edilmez. Bununla birlikte, su (örn., atmosferik nemin neden olduğu) izleri mevcut olabilir.

Tercih edilen başka bir düzenlemede, özellikle uzatılmış salım
20 matrisi malzemesi ve/ veya ilave uzatılmış salım matrisi malzemesi sulu dispersiyon formunda kullanıldığında, ekstrüzyon, suyun varlığında gerçekleştirilir ve su, ekstrüzyon işlemi sırasında ekstrüde edilmiş malzemeden, yani tercihen ekstrüde edilen malzemenin ekstrüderin çıkış deliğinden çıkmasından önce,
25 buharlaştırılır. Bu nedenle, ekstrüde edilmiş malzemeden (buharlaşan) suyu çıkarmak için bir vakum pompası mekanizması kullanılır. Böylece, ekstrüde edilmiş iplik tercihen su içermez, bu da tercihen ekstrüde edilmiş ipliğın su içeriğının tercihen ağırlıkça en fazla %10 veya ağırlıkça en fazla %7.5 veya
30 ağırlıkça en fazla %5.0 veya ağırlıkça en fazla %4.0 veya ağırlıkça en fazla %3.0 veya ağırlıkça en fazla %2.0, daha tercihen ağırlıkça en fazla %1.7, yine daha tercihen ağırlıkça en fazla %1.5, daha tercihen ağırlıkça en fazla %1.3, daha da tercihen ağırlıkça en fazla %1.0, en çok tercihen ağırlıkça en
35 fazla %0.7 ve özellikle ağırlıkça en fazla %0.5 olduğu anlamına

gelir. Bu amaçla, ekstrüzyon tercihen, belirtilen koşullar altında suyun kaynama noktasının üzerinde bir sıcaklıkta gerçekleştirilir; ekstrüzyon vakum altında gerçekleştirildiğinde, suyun kaynama noktası esas olarak 100 °C'nin altında olabilir. Bununla birlikte, vakum altında ekstrüzyon gerçekleştirilse bile, tercih edilen ekstrüzyon sıcaklığı 100 °C'nin üzerindedir.

Ekstrüder tercihen, en azından iki sıcaklık bölgesinden oluşmakta olup, karışımın en azından uzatılmış salım matrisi malzemesinin yumuşama noktasına kadar ısıtılması bir birinci bölgede gerçekleşmektedir ki bu bölge bir besleme bölgesinin ve isteğe bağlı olarak karıştırma bölgesinin aşağı akış yönündedir. Karışımın verimi tercihen 1.0 kg ila 15 kg/ saat arasındadır. Tercih edilen bir düzenlemede, verim 0,2 kg/ saat ila 3,5 kg/ saat arasındadır. Tercih edilen bir başka düzenlemede, verim 4 kg/ saat ila 15 kg/ saat arasındadır.

Tercih edilen bir düzenlemede, kalıp başlığının basıncı 0.5 ila 200 bar arasındadır. Kalıp başlığı basıncı diğerlerinin yanı sıra kalıp geometrisi, sıcaklık profili, ekstrüzyon hızı, kalıplardaki delik sayısı, vida konfigürasyonu ve ekstrüderdeki ilk besleme adımları açısından ayarlanabilir.

Tercih edilen bir düzenlemede, kalıp başlığının basıncı 20 ± 19 bar, daha tercihen 20 ± 15 bar ve özellikle 20 ± 10 bar arasında; veya kalıp başlığının basıncı 30 ± 20 bar, daha tercihen 30 ± 15 bar ve özellikle 30 ± 10 bar arasında; veya kalıp başlığının basıncı 40 ± 20 bar, daha tercihen 40 ± 15 bar ve özellikle 40 ± 10 bar arasında; veya kalıp başlığının basıncı 50 ± 20 bar, daha tercihen 50 ± 15 bar ve özellikle 50 ± 10 bar arasında; veya kalıp başlığının basıncı 60 ± 20 bar, daha tercihen 60 ± 15 bar ve özellikle 60 ± 10 bar arasında; veya kalıp başlığının basıncı 70 ± 20 bar, daha tercihen 70 ± 15 bar ve özellikle 70 ± 10 bar arasında; veya kalıp başlığının basıncı 80 ± 20 bar, daha tercihen 80 ± 15 bar ve özellikle 80 ± 10 bar

arasında; veya kalıp başlığının basıncı 90 ± 20 bar, daha tercihen 90 ± 15 bar ve özellikle 90 ± 10 bar arasında; veya kalıp başlığının basıncı 100 ± 20 bar, daha tercihen 100 ± 15 bar ve özellikle 100 ± 10 bar aralığındadır.

5 Kalıp geometrisi veya deliklerin geometrisi serbestçe seçilebilir. Kalıp veya delikler buna uygun olarak düz (film), yuvarlak, dikdörtgen veya oval bir enine kesit sergileyebilir, buradaki yuvarlak enine kesit, tercihen ekstrüde parçacıklar için 0.1 mm ila 2 mm çapa ve ekstrüde edilmiş monolitik
10 farmasötik dozaj formları için daha büyük bir çapa sahiptir. Tercihen, kalıp veya delikler yuvarlak bir enine kesite sahiptir. Buluşa göre kullanılan ekstrüderin kılıfı ısıtılabilir veya soğutulabilir. İlgili sıcaklık kontrolü, yani ısıtma veya soğutma, ekstrüde edilecek olan karışımın, uzatılmış salım
15 matrisi malzemesinin yumuşatma sıcaklığına karşılık gelen en azından ortalama bir sıcaklık (ürün sıcaklığı) sergilediği ve işlenecek olan farmakolojik olarak aktif bileşenin zarar görebileceği bir sıcaklığın üzerine yükselmediği şekilde düzenlenmiştir. Tercihen, ekstrüde edilecek olan karışımın
20 sıcaklığı 180°C 'nin altına, tercihen 150°C 'nin altına, en azından uzatılmış salım matrisi malzemesinin yumuşama sıcaklığına ayarlanır. Tipik ekstrüzyon sıcaklıkları 120°C ve 150°C 'dir.

25 Tercih edilen bir düzenlemede, ekstrüderin torku %30 ila 95 arasındadır. Ekstrüder torku, diğerlerinin yanı sıra kalıp geometrisi, sıcaklık profili, ekstrüzyon hızı, kalıplardaki delik sayısı, vida konfigürasyonu ve ekstrüderdeki ilk besleme adımları açısından ayarlanabilir.

30

Erimiş karışımın ekstrüzyonu ve ekstrüde edilmiş ipliğin veya ekstrüde edilmiş ipliklerin isteğe göre soğutulmasından sonra, ekstrüdatlar tercihen singüle edilir. Bu singülasyon tercihen, ekstrüdatları rotatif veya döner bıçaklar, teller, jiletler veya

lazer kesicilerin yardımıyla kesmek suretiyle gerçekleştirilebilir.

Tercihen, isteğe göre singüle edilmiş ekstrüdatın veya 5 farmasötik dozaj formlarının ve partiküllerinin son şeklinin ara madde veya nihai olarak buluşa göre depolanması, örn., oksijen tutucular vasıtasıyla oksijensiz atmosfer altında gerçekleştirilir.

10 Singüle edilen ekstrüdat, sırasıyla, farmasötik dozaj formlarına ve partiküllerine son şeklini vermek üzere, farmasötik dozaj formları ve partiküllere presle biçimlendirilir.

15 Ekstrüderdeki kuvvetin en az plastikleştirilmiş karışım üzerine uygulanması, ekstrüderdeki taşıma cihazının dönme hızının ve bunun geometrisinin kontrol edilmesiyle ve çıkış ağzının, plastikleştirilen karışımın ekstrüde edilmesi için gerekli basıncın ekstrüder içerisinde oluşturulmasını sağlayacak 20 şekilde tercihen ekstrüzyondan hemen önce boyutlandırılmasıyla ayarlanır. Her bir özel bileşim için, arzu edilen mekanik özelliklere sahip bir farmasötik dozaj formuna yol açmak için gerekli olan ekstrüzyon parametreleri, basit ön testlerle oluşturulabilir.

25 Örneğin, ancak sınırlayıcı olmaksızın, ekstrüzyon, 18 veya 27 mm'lik vida çaplı çift vidalı-ekstrüder tip ZSE 18 veya ZSE27 (Leistritz, Nürnberg, Almanya) vasıtasıyla gerçekleştirilebilir. Eksantrik veya kör uçlara sahip vidalar 30 kullanılabilir. Yuvarlak delikli veya her birinin çapı 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 veya 0.6 mm olan çok sayıda delikli, ısıtılabilir bir kalıp kullanılabilir. Ekstrüzyon parametreleri, örneğin aşağıdaki değerlere ayarlanabilir: vidaların dönme hızı: 120 Upm; bir 35 ZSE18 için 2 kg/ saat veya bir ZSE27 için 8 kg/ saat iletim

oranı; ürün sıcaklığı: kalıp önünde 125 °C ve kalıp arkasında 135 °C; ve ceket sıcaklığı: 110 ° C. Bir vakum pompası ile donatılmış bir başka uygun ekstrüder, bir Thermo Scientific* Pharma 16 HME sıcak eriyik çift vidalı ekstrüderdir.

5 Tercihen, ekstrüzyon çift vidalı ekstrüderler veya gezer dişli-ekstrüderler vasıtasıyla gerçekleştirilir, çift vidalı ekstrüderler (birlikte dönen veya tersine dönen) özellikle tercih edilir.

10 Buluşa uygun farmasötik dozaj formları ve partikülleri, tercihen, ekstrüdatların sonuçta herhangi bir gözle görülür şekilde meydana gelen renk bozulması olmaksızın bir ekstrüderin yardımıyla ısı ile şekillendirilerek üretilir.

15 Buluşa göre sırasıyla farmasötik dozaj formlarının ve partiküllerinin hazırlanması için işlem, sürekli olarak gerçekleştirilir. Tercihen işlem, tüm bileşenlerin homojen bir karışımının ekstrüzyonunu içerir. Bu şekilde elde edilen ara madde, örneğin ekstrüzyonla elde edilen iplik, tekbiçimli özellikler sergilediğinde özellikle avantajlıdır. Özellikle arzu edilen, tekbiçimli yoğunluk, aktif bileşiğin tekbiçimli dağılımı, tekbiçimli mekanik özellikler, tekbiçimli gözeneklilik, yüzeyin tekbiçimli görünümü ve bunun gibileridir. Sadece bu koşullar altında, salım profilinin tekbiçimliliği gibi 20 farmakolojik özelliklerin tekbiçimliliği sağlanabilir ve ıskartaların miktarı düşük tutulabilir.

Tercihen, farmasötik dozaj formu oligopartiküler veya multipartikülerdir ve buluşa uygun parçacıklar "ekstrüde edilmiş 30 peletler" olarak kabul edilebilir. "Ekstrüde edilmiş peletler" terimi, teknikte uzman kişiler tarafından anlaşılan yapısal çıkarımlara sahiptir. Teknike uzman bir kişi, peletlenmiş farmasötik dozaj formlarının aşağıdakileri içeren bir dizi teknikle hazırlanabileceğini bilir:

- pelet kaplı şeker veya mikrokristal selüloz boncuk üzerinde ilaç katmanlama,
- püskürtmeyle kurutma,
- püskürtmeyle katılaştırma,
- 5 • rotasyonel granülasyon,
- sıcak eriyik ekstrüzyonu,
- kolay eriyen malzemelerinin küreselleştirilmesi, veya
- ıslak bir kütlenin ekstrüzyon-küreselleştirilmesi.

10 Buna göre, "ekstrüde edilmiş peletler", ya sıcak-eriyik ekstrüzyonu veya ekstrüzyon-küreleştirme ile elde edilebilir.

"Ekstrüde peletler", diğer tip peletlerden ayırt edilebilirler çünkü yapısal olarak farklıdırlar. Örneğin, pelet kaplı şekerler
15 üzerindeki ilaç katmanları bir çekirdeğe sahip çok tabakalı peletler verirken, ekstrüzyon tipik olarak tüm bileşenlerin homojen bir karışımını içeren bir monolitik kütle verir. Benzer şekilde, püskürtmeyle kurutma ve püskürtmeyle dondurma tipik olarak küreler üretirken, ekstrüzyon, tipik olarak daha sonra
20 küreleştirilebilen silindirik ekstrüdatlar verir.

"Ekstrüde edilmiş peletler" ve "topak haline getirilmiş peletler" arasındaki yapısal farklılıklar, aktif maddelerin peletlerden salınmasını etkileyebildikleri ve sonuç olarak
25 farklı farmakolojik profillere neden olacağı için önemlidir. Bu nedenle, farmasötik formülasyon tekniğinde tecrübeli bir kişi "ekstrüde edilmiş peletlerin", "topak haline getirilmiş peletlere" eşdeğer olduğunu düşünmez.

30 Buluşa uygun farmasötik dozaj formları, herhangi bir geleneksel yöntemle hazırlanabilir. Bununla birlikte, tercihen, farmasötik dozaj formları, sıkıştırma ile hazırlanır. Böylece, daha önce tanımlandığı gibi, partiküller, dış matris malzemesi ile tercihen karıştırılır, örneğin harmanlanır ve/ veya granül

haline getirilir (örn., ıslak granüle edilmiş) ve sonuç olarak meydana gelen karışım (örn., harman veya granülat) daha sonra, farmasötik dozaj formları oluşturmak için kalıplar halinde sıkıştırılır. Burada tarif edilen partiküllerin, erime granülasyonu (örn., yağlı alkoller ve/ veya suda çözünür mumlar ve/ veya suda çözünmeyen mumlar kullanılarak) veya yüksek parçalama granülasyonu gibi başka işlemleri kullanarak bir matris içine dahil edilmesi ve ardından sıkıştırma ile birleştirilmesi de düşünülebilir.

10

Buluşa uygun farmasötik dozaj formları bir eksantrik pres vasıtasıyla imal edildiğinde, sıkıştırma kuvveti tercihen 5 ila 15 kN arasındadır. Buluşa uygun farmasötik dozaj formları bir döner pres vasıtasıyla imal edildiğinde, sıkıştırma kuvveti tercihen, bazı düzenlemelerde 25 kN'dan daha büyük, diğer düzenlemelerde yaklaşık 13 kN olmak üzere 5 ila 40 kN aralığındadır.

Buluşun bir başka yönü, yukarıda tarif edilen yöntemlerden herhangi biri ile elde edilebilen farmasötik bir dozaj ile ilgilidir.

Buluşa uygun farmasötik dozaj formu, mükemmel depolama stabilitesi ile karakterize edilir. Tercihen, 4 hafta boyunca 40 °C'de ve %75 nispi nemde saklandıktan sonra, farmakolojik olarak aktif bileşiğin içeriği, depolanmadan önceki orijinal içeriğinin en az %98.0'ı, daha çok tercihen en az %98.5'i, daha tercihen en az %99.0'u, yine daha tercihen en az %99.2'si, en çok tercihen en az %99.4'ü ve özellikle en az %99.6'sı kadardır. Farmakolojik olarak aktif bileşenin içeriğinin, farmasötik dozaj formunda ölçülmesi için uygun yöntemler, teknikte uzman kişilerce bilinmektedir. Bu bağlamda, Avrupa Farmakopesi veya Amerikan Farmakopesi'ne, özellikle ters fazlı HPLC analizine atıfta bulunmaktadır. Tercihen, farmasötik dozaj formu kapalı, tercihen mühürlü kaplarda saklanır.

Buluşa göre olan partiküller ve farmasötik dozaj formları tıpta, örneğin analjezik olarak kullanılabilir. Partiküller ve farmasötik dozaj formları bu nedenle özellikle ağrının tedavisi veya idaresi için uygundur. Bu gibi farmasötik dozaj formlarında, farmakolojik olarak aktif bileşen tercihen bir analjeziktir.

Buluşa göre bir başka yön, ağrı tedavisinde kullanılmak üzere yukarıda tarif edilen farmasötik dozaj formuna ilişkindir.

Buluşa göre başka bir bakış açısı, burada yer alan farmakolojik olarak aktif içeriğin kötüye kullanılmasını önlemek veya engellemek için yukarıda tarif edildiği gibi bir farmasötik dozaj formunun kullanımı ile ilgilidir.

Buluşa göre başka bir bakış açısı, burada yer alan farmakolojik olarak aktif içeriğin kasıtsız aşırı dozunu önlemek veya engellemek için yukarıda tarif edildiği gibi bir farmasötik dozaj formunun kullanımı ile ilgilidir.

Bu bağlamda buluş ayrıca, bir profilaksi ve/ veya bir bozukluğun tedavisi için buluşa göre sırasıyla farmasötik dozaj formlarının ve partiküllerinin üretilmesi için yukarıda tarif edildiği gibi farmakolojik olarak aktif bir bileşenin ve/ veya yukarıda tarif edildiği gibi uzatılmış salım matris malzemesinin kullanımı, böylece farmakolojik olarak aktif bileşenin, özellikle farmasötik dozaj formunun mekanik etki ile parçalanması sonucu aşırı dozunun önlenmesi ile ilgilidir.

ÖRNEKLER

Aşağıdaki örnekler buluşu daha fazla açıklamaktadır, ancak kapsamını sınırlayıcı olarak yorumlanmamalıdır.

Eudragit® NE 40 D poli(etil akrilat-ko-metil metakrilat)
2:1; sulu dispersiyon (%40)

Eudragit® RS PO poli(etil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-trimetilamonyometil metakrilat klorür)
1:2:0.1

Eudragit® RL PO poli(etil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-trimetilamonyometil metakrilat klorür)
1:2:0.2

Tri Ca Fosfat trikalsiyum fosfat

MCC PH101 mikrokristalin selüloz

Karşılaştırmalı örnek 1 (WO 2010/ 140007'nin Örnek 2 ve 3'ü):

5

a) WO 2010/140007'nun 2. Örneği

Aşağıda Tablo 1'de özetlenen bileşim ile eriyik ekstrüde partiküller ilk olarak (akışkan yataklı granülasyon ile) aşağıdaki Tablo 2'de özetlenen bileşim ile plasebo granülleri hazırlayarak, ikinci olarak plasebo granüllerini öğütürerek (0.5 mm'lik bir süzgece sahip bir Retsch öğütücü kullanarak), öğütülmüş plasebo granüllerini, karıştırılmış granüllerin üretilmesi için uygun boyuttaki bir koni karıştırıcısında hidromorfon hidroklorid, nalokson hidroklorür ve magnezyum stearat ile karıştırarak, ve son olarak eriyik ekstrüde partiküllerin elde edilmesi için gerilen ve bir peletleyici ile kesilen bir ekstrüdatın elde edilmesi için bir Leistritz Micro 27 eriyik ekstrüderindeki harmanlanmış granülleri eriyik ekstrüzyonuna maruz bırakarak üretilir. Elde edilen partiküllerin ortalama çapı 0.80 mm ve ortalama uzunluğu 0.84 mm dir.

Tablo 1 - partiküller:

	eriyik partiküller birim]	ekstrüde [mg/ birim]
Hidromorfon HCl	4	
Nalokson HCl	8	
Eudragit® NE 40 D	40 (katı içerik)	
Etilselüloz (N10)	25.8	
Hidroksipropilmetilselüloz E5)	(Methocel 0.15	
Gliseril monostearat	2	
Talk	20	
Laktoz (susuz)	4	
Stearil alkol	5	
Gliserol dibehenat	3	
Magnezyum stearat	1	
Toplam	113	

Tablo 2 - partiküller:

	plasebo granülleri birim]	[mg/ birim]
Eudragit® NE 40 D	40 (katı içerik)	
Etilselüloz (N10)	25.8	
Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel E5)	0.15	
Gliseril monostearat	2	
Talk	20	
Laktoz (susuz)	4	
Stearil alkol	5	
Gliserol dibehenat	3	

	plasebo
	granülleri [mg/ birim]
Magnezyum stearat	1
Toplam	113

Aşağıdaki Tablo 3'te özetlenen bileşime sahip tabletler, partiküllerin hidroksipropil metilselüloz (Methocel K4M) ve magnezyum stearat ile karıştırılması, ardından elde edilen harmanın doğrudan sıkıştırılması (bir Manesty F3 Betapress kullanılarak) ile üretilmiştir.

Tablo 3 - dış matris malzemesindeki partiküller:

	tabletler [mg/ birim]
Hidromorfon / Nalokson partikülleri (birim başına 4 mg/ 8 mg)	113
Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel K4M)	56.5
Magnezyum stearat	1.7
Toplam	171

10 b) WO 2010/140007'nin 3. Örneği

Aşağıdaki Tablo 4'te özetlenen bileşime sahip bir laboratuvar ölçekli tablet grubu, bir Kenwood işlemcisinde çeşitli eksipiyenlerle (sıvı bir bağlayıcı olarak su, bir bağlayıcı olarak hidroksipropil metilselüloz (Methocel K4M) kullanılmıştır) yukarıdaki (a) altında (bkz. Tablo 1) tarif edilen partiküllerin ıslak granülasyonunun ardından bir Manesty F3 Betapress kullanılarak elde edilen granülatın sıkıştırılmasıyla üretilmiştir.

Tablo 4 - dış matris malzemesindeki partiküller:

	tabletler [mg/ birim]
Hidromorfon / Nalokson partikülleri (birim 113 başına 4 mg/ 8 mg)	
Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel K4M)	113
Laktoz	57
Magnezyum stearat	2.26
Saf su	gerektiği kadar
Toplam	285

Partiküller ve tabletler, çözünebilirlik için 37 °C'de, 75
5 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözücü aparatı kullanılarak,
enzim (SGF) olmaksızın pH 1.2'de 500 ml simüle edilmiş mide
sıvısında ve 500 ml %40 etanolde ayrı ayrı test edildi. İn vitro
salım oranlarını ölçmek amacıyla test için standart UV/ VIS
prosedürleri kullanıldı ve elde edilen sonuçlar (üç ölçümden
10 elde edilen ortalama), ekli Şekil 1'de (Şekil 1'deki
açıklamadaki Örnekler 2 ve 3, Karşılaştırma örnekleri 1a) ve 1b)
ile ilgilidir) çizilmiştir.

Etil selüloz ve stearil alkolün, sulu etanolde yüksek oranda
çözünür olduğu görülmektedir. Ayrıca, hidromorfon hidroklorür,
15 nalokson hidroklorür ve laktoz da sulu etanol içinde çözünürdür.

Şekil 1'de, Tablo 1'in partiküllerinin uzatılmış salım
matrisinin, sulu etanol vasıtasıyla doz boşalımı veya çözücü
ekstraksiyonuna karşı direnç sağlamadığı açıkça görülmektedir.
20 WO 2010/ 140007'ye göre, sadece partiküller bir dış matris
malzemesi ile birlikte formüle edildiyse, sulu etanol içinde doz
boşalımı önlenemez.

Örnek 1:

Aşağıda Tablo 5'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile 5 üretilmiştir. İşlem sırasında su buharlaştırılmıştır.

Tablo 5:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116.48	Tramadol HCl	33.28
52.50	MCC PH101	15.00
23.52	PEG 6000	6.72
157.50	Eudragit® NE 40 D	45.00
350.00	-	100.00

Aşağıdaki formatlara sahip olan tabletler üretilmiştir: kesme 10 çubuğu (kalıp çapı 5.0 mm) ve dikdörtgen tabletler (7x17 mm ve 7x17 mm H9).

Eleme analizi

15 Tabletler, 2 dakika boyunca ticari bir kahve öğütücüsü (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) ile muamele edilmiştir.

Şekil 2, dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) eleme analizini (öğütülmüş 100 mg tablet) göstermektedir. Histogram altta Tablo 20 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6:

		fraksiyon [%]		
parçacık büyüklüğü [mm]				
1	< 0.045	0,585	0	0,301
2	0,045-0,063	0,585	0,288	-0,301
3	0,063-0,090	0,292	0,288	-0,602
4	0,090-0,125	0	0,288	-0,602
5	0,125-0,180	0,585	2,882	1,807
6	0,180-0,250	1,754	0,855	2,108
7	0,250-0,355	4,094	4,611	3,916
8	0,355-0,500	7,018	4,899	6,024
9	0,500-0,710	11,696	8,934	11,145
10	0,710-1,000	15,497	9,798	16,556
11	1,000-1,400	20,468	18,444	22,892
12	1,400-2,000	23,392	19,308	11,747
13	2,000-2,800	12,855	15,562	13,253
14	2,800-4,000	0,877	13,833	12,048
15	>4,00	0,292	0	-0,301

Şekil 3, dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm H9) eleme analizini (öğütülmüş 100 mg tablet) göstermektedir. Histogram altta Tablo

5 7'da özetlenmiştir.

Tablo 7:

		fraksiyon [%]		
parçacık büyüklüğü [mm]				
1	< 0.045	0	-0,631	-0,583
2	0,045-0,063	-0,296	0,315	0
3	0,063-0,090	0,798	0	0,274
4	0,090-0,125	1,33	-0,631	1,096
5	0,125-0,180	1,595	1,262	1,095
6	0,180-0,250	0,798	2,208	1,096
7	0,250-0,355	3,457	5,047	3,014
8	0,355-0,500	7,181	6,94	7,397
9	0,500-0,710	10,372	13,249	9,041
10	0,710-1,000	18,351	18,927	13,973
11	1,000-1,400	27,926	25,237	20,274
12	1,400-2,000	17,553	9,779	21,918
13	2,000-2,800	10,638	14,196	12,056
14	2,800-4,000	-0,296	4,101	8,767
15	>4,00	0,532	0	0,548

Kırılma mukavemeti

Kırılma mukavemeti, Amerikan Farmakopesi'nde tarif edilen bir yöntemle ölçülmüştür, burada kırılma mukavemeti, sırasıyla, bir farmasötik dozaj formunun ve partikülün belirli bir düzlemde başarısızlığına (yani, kırılmaya) yol açması için gereken kuvvettir. Tabletler, birinin kırılmaya neden olacağı şekilde tablete yeterli kuvvet uygulamak için hareket eden iki baskı levhası arasına yerleştirilmiştir.

Dikdörtgen tabletlerin kırılma mukavemetleri aşağıdaki Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8:

Newton cinsinden kırılma mukavemeti			
	boydan (7x17 mm H9)	boya uzunlamasına (7x17 mm H9)	uzunlamasına (7x17 mm)
1	1000	1000	1000
2	1000	1000	1000
3	1000	260*	1000
4	1000	306*	1000
5	1000	439*	1000
6	1000	405*	1000
7	1000	—**	1000
8	1000	—**	488*
9	1000	—**	506*
10	1000	—**	476*

* ölçüm hatası: ölçüldükten sonra, tabletler yukarı doğru bükülmüştür

** ölçüm hatası: ölçümler durdurulmuştur çünkü tabletler yukarı doğru bükülmüştür

5

Çözünme

Kesilmiş çubuk tabletler (kalıp çapı 5.0 mm) çözünme için Avrupa Farmakopesi palet çözücü aparatının (USP II) 37 °C'de, 50 rpm'de kullanılması ile 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvı (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml 0.1 N sulu hidroklorik asit içinde; ve 900 ml %40 etanol içinde ayrı ayrı test edilmiştir. Standart UV/ VIS prosedürleri in vitro salım

oranlarını ölçmek amacıyla analiz için kullanılmış ve elde edilen sonuçlar (üç ölçümden ortalama) Şekil 4 ve 5'te çizilmiştir.

- 5 Şekil 4, SIF (n = 3) 'de kesilmiş çubuk tabletlerin (kalıp çapı 5.0 mm) çözünme profilini göstermektedir. Şekil 5, dikdörtgen tabletlerin (7 * 17 mm) SIF, etanol ve HCl (n = 3; DS < % 2) içinde çözünme profilini göstermektedir.

iv-Ekstraksiyon

- 10 Ekstraksiyon 5 ml etanol (% 40) bir intakt farmasötik dozaj formunda ve sırasıyla iki kaşık yardımıyla elle öğütülen bir dozaj formunda dağıtılarak test edilmiştir. Dispersiyonlar oda sıcaklığında 10 dakika beklemeye bırakıldıktan sonra, sıvı, bir şırıngaya (bir sigara filtresi ile donatılmış iğne 21G) çekildi
- 15 ve şırınganın içindeki sıvı içinde bulunan farmakolojik olarak aktif içeriğin miktarı HPLC ile belirlendi.

Tablo 9:

	içerik [mg]	içerik [%]	ortalama [%]	Standart sapma [%]	RSD [%]
intakt	12,57	10,79	10,94	0,13	1,21
	12,78	10,97			
	12,87	11,05			
manipüle edilmiş	53,26	45,72	41,56	3,90	9,39
	47,74	40,99			
	44,24	37,98			

Örnek 2:

- 20 Aşağıda Tablo 10'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift

Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 10:

madde	miktar [%]
Tramadol HCl	33,28
MCC PH101	15,00
PEG 6000	6,72
Eudragit® NE 40 D	45,00
-	100,00

5

Bir iplik şeklinde ekstrüde edildiğinde, tabletler Örnek 1'deki tabletlerinkine benzer bir davranış sergilemiştir; yani, tabletler, alkol tarafından etkilenmeyen uzatılmış bir salım profilini göstermiştir.

10 Çözünme

Tablo 10'un bileşimi pelet halinde ekstrüde edildiğinde, SIF ve etanoldeki çözünme davranışı (% 40) değişmiştir. Pelletler, 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II) kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF); ve 900 ml %40 etanol içinde ayrı ayrı test edilmiştir. İn vitro salım oranlarını ölçmek için standart UV/ VIS prosedürleri kullanılmıştır. Şekil 6, peletlerin çözünme profilini göstermektedir (üç ölçümden ortalama).

Örnek 3:

20 Aşağıda Tablo 11'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 11:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
44,52	MCC PH101	12,72
15,75	Stearil alkol	4,50
15,75	Stearik asit	4,50
157,50	Eudragit® NE 40 D	45,00
350,00	-	100,00

Çözünme

Tabletler, 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II) kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml %40 etanol içinde ayrı ayrı test edilmiştir. İn vitro salım oranlarını ölçmek için standart UV/ VIS prosedürleri kullanılmıştır. Şekil 7, tabletlerin çözünme profilini göstermektedir (üç ölçümden ortalama).

Farmakolojik olarak aktif içeriğin dozaj formundan salınması, plastikleştirici ilavesiyle yavaşlatılabilir. Teoriye bağlı kalmak istememekle birlikte, yavaşlatılmış salımın porozitenin azalmasından kaynaklandığına inanılmaktadır.

Örnek 4:

Aşağıda Tablo 12'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 12:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	25,00

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
97,84	Tri Ca Fosfat	21,00
20,97	Stearil alkol	4,50
20,97	Stearik asit	4,50
209,66	Eudragit® NE 40 D	45,00
465,92	-	100,00

Çözünme

Tabletler, 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II) kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml %40 etanol içinde ayrı ayrı test edilmiştir. İn vitro salım oranlarını ölçmek için standart UV/ VIS prosedürleri kullanılmıştır. Şekil 7, tabletlerin çözünme profilini göstermektedir (üç ölçümden ortalama).

Farmakolojik olarak aktif bileşen miktarının %33.28'den (Örnek 3) %25'e indirilmesiyle (Örnek 4), farmakolojik olarak aktif bileşenin dozaj formundan salınması daha da yavaşlatılabilir.

Kıyaslamalı Örnek 2:

Aşağıda Tablo 13'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 13:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
116,76	Eudragit® RL PO	33,36

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,76	Eudragit® RS PO	33,36
350,00	-	100,00

Çözünme

Tabletler, 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II) kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda ayrı ayrı test edilmiştir. İn vitro salım oranlarını ölçmek için standart UV/ VIS prosedürleri kullanılmıştır.

30 dakika sonra, farmakolojik olarak aktif bileşenin %80'den fazlası salınmıştır (üç ölçümden ortalama). Buna göre, bu tabletler çabuk salım profili sergilemiştir.

Kıyaslamalı Örnek 3:

Aşağıda Tablo 14'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 14:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
233,52	Eudragit® RS PO	66,72
350,00	-	100,00

Çözünme

Tabletler, 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II) kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal

sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda ayrı ayrı test edilmiştir. İn vitro salım oranlarını ölçmek için standart UV/ VIS prosedürleri kullanılmıştır.

- 5 60 dakika sonra, farmakolojik olarak aktif bileşenin %80'den fazlası salınmıştır (üç ölçümden ortalama). Buna göre, bu tabletler çabuk salım profili sergilemiştir.

Kıyaslamalı Örnek 4:

- 10 Aşağıda Tablo 15'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 15:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
52,50	MCC Avicel 101	15,00
23,52	PEG 6000	6,72
157,50	Toz formda Eudragit® FS	45,00
350,00	-	100,00

15 Çözünme

- Tabletler, 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II) kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml %40 etanol içinde ayrı ayrı test edilmiştir. İn vitro salım oranlarını ölçmek için standart UV/ VIS prosedürleri kullanılmıştır.

SIF'de, 3 saat sonra, farmakolojik olarak aktif içeriğin %40'ı ve 5.5 saatten sonra, %60'ı salınmıştır (üç ölçümden ortalama).

Etanolde, tabletler çabuk salım profili sergilemiştir (üç ölçümden ortalama). Buna göre, bu dozaj formlarının alkole dirençli olmadığı kanıtlanmıştır.

5 **Karşılaştırmalı Örnek 5:**

Aşağıda Tablo 16'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

10 Tablo 16:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
116,76	Toz formda Eudragit® FS	33,36
116,76	Eudragit® RS PO	33,36
350,00	-	100,00

Karşılaştırma Örneği 5'in bileşimi, Karşılaştırmalı Örnekler 3 ve 4'ün bir kombinasyonudur.

15 **Çözünme**

Tabletler, 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II) kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml %40 etanol içinde ayrı ayrı test edilmiştir. İn vitro salım oranlarını ölçmek için standart UV/ VIS prosedürleri kullanılmıştır.

SIF'de, farmakolojik olarak aktif bileşen, bir orta hızda (üç ölçümden ortalama) serbest bırakılmıştır, yani salım profili, Karşılaştırmalı Örnekler 3 ve 4'ünkilerin arasındadır.

Etanolde, tabletler çabuk salım profili sergilemiştir (üç ölçümden ortalama). Buna göre, bu dozaj formlarının alkole dirençli olmadığı kanıtlanmıştır.

5 **Örnek 5:**

Aşağıda Tablo 17'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

10 Tablo 17:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
12,25	Stearil alkol	3,5
51,52	Tri Ca Fosfat	14,72
12,25	Stearik asit	3,5
157,5	Eudragit® NE 40 D	45

Aşağıdaki formatlara sahip olan tabletler üretilmiştir: kesme çubuğu (kalıp çapı 5.0 mm) ve dikdörtgen tabletler (7x17 mm).

15

Eleme analizi

Tabletler, 2 dakika boyunca ticari bir kahve öğütücüsü (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) ile muamele edilmiştir.

20

Şekil 8, dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) eleme analizini (öğütülmüş 100 mg tablet) göstermektedir.

Kırılma mukavemeti

Kırılma mukavemeti, Amerikan Farmakopesi'nde tarif edilen bir yönteme göre ölçülmüştür, burada kırılma mukavemeti, sırasıyla, bir farmasötik dozaj formunun ve partikülün belirli bir düzlemde 5 başarısızlığına (yani, kırılmaya) yol açması için gereken kuvvettir. Tabletler, birinin kırılmaya neden olacağı şekilde tablete yeterli kuvvet uygulamak için hareket eden iki baskı levhası arasına yerleştirilmiştir.

10 Dikdörtgen tabletlerin kırılma mukavemetleri aşağıdaki Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18:

Newton cinsinden kırılma mukavemeti	
1	1000
2	1000
3	1000
4	1000
5	1000
6	1000
7	1000
8	287*
9	1000
10	1000

* Ölçüm hatası: Ölçüldükten sonra, tabletler yukarı doğru bükülmüştür

Çözünme

15 Dikdörtgen tabletler (7x17 mm), 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II), kurşun ağırlık tip

1 kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve
pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml ortam asidik %40 etanol (0.1 N
sulu hidroklorik asit) içinde ayrı ayrı test edilmiştir.
Standart UV/ VIS prosedürleri in vitro salım oranlarını ölçmek
5 amacıyla analiz için kullanılmış ve elde edilen sonuçlar (üç
ölçümden ortalama) ekli Şekil 9'da çizilmiştir.

Şekil 9, SIF (n = 3) ve ortam asidik etanol (n = 3) 'de
dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) çözünme profilini
10 göstermektedir.

iv-Ekstraksiyon

Ekstraksiyon 5 ml etanol (% 40) bir intakt farmasötik dozaj
formunda ve sırasıyla iki kaşık yardımıyla elle öğütülen bir
dozaj formunda dağıtılarak test edilmiştir. Dispersiyonlar oda
15 sıcaklığında 10 dakika beklemeye bırakıldıktan sonra, sıvı, bir
şırıngaya (bir sigara filtresi ile donatılmış iğne 21G) çekildi
ve şırınganın içindeki sıvı içinde bulunan farmakolojik olarak
aktif içeriğin miktarı HPLC ile belirlendi. Sonuçlar, aşağıda
Tablo 19'da özetlenmiştir.

20 Tablo 19:

	içerik [mg]	içerik [%]	ortalama [%]	Standart sapma [%]	RSD [%]
intakt	20,81	17,86	19,07	2,55	13,35
	25,62	22,00			
	20,22	17,36			
manipüle edilmiş	70,67	60,67	66,16	5,02	7,58
	78,37	67,29			
	82,13	70,51			

Örnek 6: (Örnek 1'in Doğrulanması)

Aşağıda Tablo 20'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile
5 üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 20:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
52,50	MCC PH 101	15,00
23,52	PEG 6000	6,72
157,5	Eudragit® NE 40 D	45

Aşağıdaki formatlara sahip olan tabletler üretilmiştir: kesme
10 çubuğu (kalıp çapı 5.0 mm) ve dikdörtgen tabletler (7x17 mm).

Eleme analizi

Tabletler, 2 dakika boyunca ticari bir kahve öğütücüsü (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) ile muamele edilmiştir.
15

Şekil 10, dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) eleme analizini (öğütülmüş 100 mg tablet) göstermektedir.

Kırılma mukavemeti

Kırılma mukavemeti, Amerikan Farmakopesi'nde tarif edilen bir
20 yönteme göre ölçülmüştür, burada kırılma mukavemeti, sırasıyla, bir farmasötik dozaj formunun ve partikülün belirli bir düzlemde başarısızlığına (yani, kırılmaya) yol açması için gereken kuvvettir. Tabletler, birinin kırılmaya neden olacağı şekilde

tablete yeterli kuvvet uygulamak için hareket eden iki baskı levhası arasına yerleştirilmiştir.

5 Dikdörtgen tabletlerin kırılma mukavemetleri aşağıdaki Tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21:

	Newton cinsinden kırılma mukavemeti
1	1000
2	1000
3	1000
4	262*
5	1000
6	1000
7	1000
8	1000
9	1000
10	243*

* ölçüm hatası: ölçüldükten sonra, tabletler yukarı doğru bükülmüştür

Çözünme

10 Dikdörtgen tabletler (7x17 mm), 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II), kurşun ağırlık tip 1 kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml ortam asidik %40 etanol (0.1 N sulu hidroklorik asit) içinde ayrı ayrı test edilmiştir. Standart UV/ VIS prosedürleri in vitro salım oranlarını ölçmek 15 amacıyla analiz için kullanılmış ve elde edilen sonuçlar (üç ölçümden ortalama) Şekil 11'de çizilmiştir.

Şekil 11, SIF (n = 3) ve ortam asidik etanol (n = 3) 'de dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) çözünme profilini göstermektedir.

5 **iv-Ekstraksiyon**

Ekstraksiyon 5 ml etanol (% 40) bir intakt farmasötik dozaj formunda ve sırasıyla iki kaşık yardımıyla elle öğütülen bir dozaj formunda dağıtılarak test edilmiştir. Dispersiyonlar oda sıcaklığında 10 dakika beklemeye bırakıldıktan sonra, sıvı, bir 10 şırıngaya (bir sigara filtresi ile donatılmış iğne 21G) çekildi ve şırınganın içindeki sıvı içinde bulunan farmakolojik olarak aktif içeriğin miktarı HPLC ile belirlendi. Sonuçlar, aşağıda Tablo 22'da özetlenmiştir.

Tablo 22:

	içerik [mg]	içerik [%]	ortalama [%]	Standart sapma [%]	RSD [%]
intakt	13,94	11,96	11,21	2,00	17,84
	14,82	12,72			
	10,42	8,94			
manipüle edilmiş	82,99	71,25	65,47	5,25	8,01
	71,07	61,01			
	74,72	64,15			

15

Örnek 7:

Aşağıda Tablo 23'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile 20 üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 23:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
7	Stearil alkol	2
7	Stearik asit	2
34,02	Tri Ca Fosfat	9,72
14	Ksantan	4
14	Guar sakızı	4
1575	Eudragit® NE 40 D	45

Aşağıdaki formatlara sahip olan tabletler üretilmiştir: kesme çubuğu (kalıp çapı 5.0 mm) ve dikdörtgen tabletler (7x17 mm).

5 **Eleme analizi**

Tabletler, 2 dakika boyunca ticari bir kahve öğütücüsü (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) ile muamele edilmiştir.

Şekil 12, dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) eleme analizini (öğütülmüş 100 mg tablet) göstermektedir.

Kırılma mukavemeti

Kırılma mukavemeti, Amerikan Farmakopesi'nde tarif edilen bir yöntemle göre ölçülmüştür, burada kırılma mukavemeti, sırasıyla, bir farmasötik dozaj formunun ve partikülün belirli bir düzlemde başarısızlığına (yani, kırılmaya) yol açması için gereken kuvvettir. Tabletler, birinin kırılmaya neden olacağı şekilde tablete yeterli kuvvet uygulamak için hareket eden iki baskı levhası arasına yerleştirilmiştir.

Dikdörtgen tabletlerin kırılma mukavemetleri aşağıdaki Tablo 24'de özetlenmiştir.

Tablo 24:

Newton cinsinden kırılma mukavemeti	
1	1000
2	379*
3	1000
4	1000
5	1000
6	1000
7	426*
8	456*
9	1000
10	1000

* ölçüm hatası: ölçüldükten sonra, tabletler yukarı doğru bükülmüştür

Çözünme

Dikdörtgen tabletler (7x17 mm), 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa
5 Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II), kurşun ağırlık tip
1 kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve
pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml ortam asidik %40 etanol (0.1 N
sulu hidroklorik asit) içinde ayrı ayrı test edilmiştir.
Standart UV/ VIS prosedürleri in vitro salım oranlarını ölçmek
10 amacıyla analiz için kullanılmış ve elde edilen sonuçlar (üç
ölçümden ortalama) ekli Şekil 13'de çizilmiştir.

Şekil 13, SIF (n = 3) ve ortam asidik etanol (n = 3) 'de
dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) çözünme profilini
15 göstermektedir.

iv-Ekstraksiyon

Ekstraksiyon 5 ml etanol (% 40) bir intakt farmasötik dozaj formunda ve sırasıyla iki kaşık yardımıyla elle öğütülen bir dozaj formunda dağıtılarak test edilmiştir. Dispersiyonlar oda sıcaklığında 10 dakika beklemeye bırakıldıktan sonra, sıvı, bir 5 şırıngaya (bir sigara filtresi ile donatılmış iğne 21G) çekildi ve şırınganın içindeki sıvı içinde bulunan farmakolojik olarak aktif içeriğin miktarı HPLC ile belirlendi. Sonuçlar, aşağıda Tablo 25'da özetlenmiştir.

Tablo 25:

	içerik [mg]	içerik [%]	ortalama [%]	Standart sapma [%]	RSD [%]
intakt	17,56	15,07	13,78	1,79	12,97
	16,93	14,53			
	13,68	11,74			
manipüle edilmiş	69,32	59,51	46,13	12,02	26,05
	49,65	42,62			
	42,24	36,26			

10

Örnek 8:

Aşağıda Tablo 26'da özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile 15 üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 26:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
21	PEG 6000	6
41,02	MCC PH 101	11,72

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
7	Ksantan	2
7	Guar sakızı	2
157,5	Eudragit® NE 40 D	45

Aşağıdaki formatlara sahip olan tabletler üretilmiştir: kesme çubuğu (kalıp çapı 5.0 mm) ve dikdörtgen tabletler (7x17 mm).

5 **Eleme analizi**

Tabletler, 2 dakika boyunca ticari bir kahve öğütücüsü (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) ile muamele edilmiştir.

Şekil 14, dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) eleme analizini (öğütülmüş 100 mg tablet) göstermektedir.

Kırılma mukavemeti

Kırılma mukavemeti, Amerikan Farmakopesi'nde tarif edilen bir yöntemle göre ölçülmüştür, burada kırılma mukavemeti, sırasıyla, bir farmasötik dozaj formunun ve partikülün belirli bir düzlemde başarısızlığına (yani, kırılmaya) yol açması için gereken kuvvettir. Tabletler, birinin kırılmaya neden olacağı şekilde tablete yeterli kuvvet uygulamak için hareket eden iki baskı levhası arasına yerleştirilmiştir.

Dikdörtgen tabletlerin kırılma mukavemetleri aşağıdaki Tablo 27'de özetlenmiştir.

Tablo 27:

Newton cinsinden kırılma mukavemeti

- 1 1000
- 2 408*

Newton cinsinden kırılma mukavemeti

3	1000
4	1000
5	448*
6	1000
7	382*
8	1000
9	1000
10	425*

* ölçüm hatası: ölçüldükten sonra, tabletler yukarı doğru bükülmüştür

Çözünme

Dikdörtgen tabletler (7x17 mm), 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II), kurşun ağırlık tip 5 1 kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml ortam asidik %40 etanol (0.1 N sulu hidroklorik asit) içinde ayrı ayrı test edilmiştir. Standart UV/ VIS prosedürleri in vitro salım oranlarını ölçmek amacıyla analiz için kullanılmış ve elde edilen sonuçlar (üç 10 ölçümden ortalama) ekli Şekil 15'de çizilmiştir.

Şekil 15, SIF (n = 3) ve ortam asidik etanol (n = 3) 'de dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) çözünme profilini göstermektedir.

15 iv-Ekstraksiyon

Ekstraksiyon 5 ml etanol (% 40) bir intakt farmasötik dozaj formunda ve sırasıyla iki kaşık yardımıyla elle öğütülen bir dozaj formunda dağıtılarak test edilmiştir. Dispersiyonlar oda

sıcaklığında 10 dakika beklemeye bırakıldıktan sonra, sıvı, bir şırıngaya (bir sigara filtresi ile donatılmış iğne 21G) çekildi ve şırınganın içindeki sıvı içinde bulunan farmakolojik olarak aktif içeriğin miktarı HPLC ile belirlendi. Sonuçlar, aşağıda

5 Tablo 28'da özetlenmiştir.

Tablo 28:

	içerik [mg]	içerik [%]	ortalama [%]	Standart sapma [%]	RSD [%]
intakt	12,33	10,59	10,50	0,13	1,27
	12,31	10,57			
	12,06	10,35			
manipüle edilmiş	68,69	58,97	57,00	4,52	7,93
	70,13	60,21			
	60,37	51,83			

Örnek 9:

Aşağıda Tablo 29'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir
10 Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 29:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
8,75	Stearil alkol	2,5
23,52	Tri Ca Fosfat	6,72
8,75	Stearik asit	2,5
35	Kalsiyum stearat	10
157,5	Eudragit® NE 40 D	45

Aşağıdaki formatlara sahip olan tabletler üretilmiştir: kesme çubuğu (kalıp çapı 5.0 mm) ve dikdörtgen tabletler (7x17 mm).

5 **Eleme analizi**

Tabletler, 2 dakika boyunca ticari bir kahve öğütücüsü (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) ile muamele edilmiştir.

Şekil 16, dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) eleme analizini (öğütülmüş 100 mg tablet) göstermektedir.

Kırılma mukavemeti

Kırılma mukavemeti, Amerikan Farmakopesi'nde tarif edilen bir yöntemle göre ölçülmüştür, burada kırılma mukavemeti, sırasıyla, bir farmasötik dozaj formunun ve partikülün belirli bir düzlemde başarısızlığına (yani, kırılmaya) yol açması için gereken kuvvettir. Tabletler, birinin kırılmaya neden olacağı şekilde tablete yeterli kuvvet uygulamak için hareket eden iki baskı levhası arasına yerleştirilmiştir.

Dikdörtgen tabletlerin kırılma mukavemetleri aşağıdaki Tablo 30'de özetlenmiştir.

Tablo 30:

Newton cinsinden kırılma mukavemeti

1	1000
2	1000
3	1000
4	1000
5	1000
6	1000

Newton cinsinden kırılma mukavemeti

7 1000

8 1000

9 1000

10 1000

Çözünme

Dikdörtgen tabletler (7x17 mm), 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II), kurşun ağırlık tip 1 kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml ortam asidik %40 etanol (0.1 N sulu hidroklorik asit) içinde ayrı ayrı test edilmiştir. Standart UV/ VIS prosedürleri in vitro salım oranlarını ölçmek amacıyla analiz için kullanılmış ve elde edilen sonuçlar (üç ölçümden ortalama) ekli Şekil 17'de çizilmiştir.

Şekil 17, SIF (n = 3) ve ortam asidik etanol (n = 3) 'de dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) çözünme profilini göstermektedir.

15 iv-Ekstraksiyon

Ekstraksiyon 5 ml etanol (% 40) bir intakt farmasötik dozaj formunda ve sırasıyla iki kaşık yardımıyla elle öğütülen bir dozaj formunda dağıtılarak test edilmiştir. Dispersiyonlar oda sıcaklığında 10 dakika beklemeye bırakıldıktan sonra, sıvı, bir şırıngaya (bir sigara filtresi ile donatılmış iğne 21G) çekildi ve şırınganın içindeki sıvı içinde bulunan farmakolojik olarak aktif içeriğin miktarı HPLC ile belirlendi. Sonuçlar, aşağıda Tablo 31'de özetlenmiştir.

Tablo 31:

	içerik [mg]	içerik [%]	ortalama [%]	Standart sapma [%]	RSD [%]
intakt	28,57	24,53	24,23	0,76	3,12
	27,22	23,37			
	28,88	24,79			
manipüle edilmiş	71,27	61,19	60,54	2,80	4,62
	73,32	62,95			
	66,94	57,47			

Örnek 10:

Aşağıda Tablo 32'de özetlenen bileşim ile tabletler, bir Leistritz ZSE 18 eriyik ekstrüderinde (Eş zamanlı döner Çift Vidalı Ekstrüder MICRO 18 GL-40D Pharma) eriyik ekstrüzyonu ile üretilmiştir. İşlem sırasında su, buharlaştırılmıştır.

Tablo 32:

tablet başına (mg)	madde	miktar [%]
116,48	Tramadol HCl	33,28
62,02	MCC PH 101 + TEC (2:1)	17,72
7	Ksantan	2
7	Guar sakızı	2
157,5	Eudragit® NE 40 D	45

Aşağıdaki formatlara sahip olan tabletler üretilmiştir: kesme çubuğu (kalıp çapı 5.0 mm) ve dikdörtgen tabletler (7x17 mm).

Eleme analizi

Tabletler, 2 dakika boyunca ticari bir kahve öğütücüsü (Bosch MKM6000, 180W, Typ KM13) ile muamele edilmiştir.

5 Şekil 18, dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) eleme analizini (öğütülmüş 100 mg tablet) göstermektedir.

Kırılma mukavemeti

10 Kırılma mukavemeti, Amerikan Farmakopesi'nde tarif edilen bir yöntemle göre ölçülmüştür, burada kırılma mukavemeti, sırasıyla, bir farmasötik dozaj formunun ve partikülün belirli bir düzlemde başarısızlığına (yani, kırılmaya) yol açması için gereken kuvvettir. Tabletler, birinin kırılmaya neden olacağı şekilde tablete yeterli kuvvet uygulamak için hareket eden iki baskı levhası arasına yerleştirilmiştir.

15 Dikdörtgen tabletlerin kırılma mukavemetleri aşağıdaki Tablo 33'de özetlenmiştir.

Tablo 33:

	Newton cinsinden kırılma mukavemeti
1	1000
2	1000
3	1000
4	1000
5	1000
6	74*
7	146*
8	1000
9	24*
10	1000

Newton cinsinden kırılma mukavemeti

* Ölçüm hatası: Ölçüldükten sonra, tabletler yukarı doğru bükülmüştür

Dikdörtgen tabletler kırılma mukavemetini test ettikten sonra tekrar genişledi.

5 **Çözünme**

Dikdörtgen tabletler (7x17 mm), 37 °C'de, 50 rpm'de Avrupa Farmakopesi palet çözünme aparatı (USP II), kurşun ağırlık tip 1 kullanılarak, 900 ml simüle edilmiş intestinal sıvıda (SIF) ve pH 6.8'deki tamponda; ve 900 ml ortam asidik %40 etanol (0.1 N sulu hidroklorik asit) içinde ayrı ayrı test edilmiştir. Standart UV/ VIS prosedürleri in vitro salım oranlarını ölçmek amacıyla analiz için kullanılmış ve elde edilen sonuçlar (üç ölçümden ortalama) ekli Şekil 19'da çizilmiştir.

Şekil 19, SIF (n = 3) ve ortam asidik etanol (n = 3) 'de dikdörtgen tabletlerin (7x17 mm) çözünme profilini göstermektedir.

iv-Ekstraksiyon

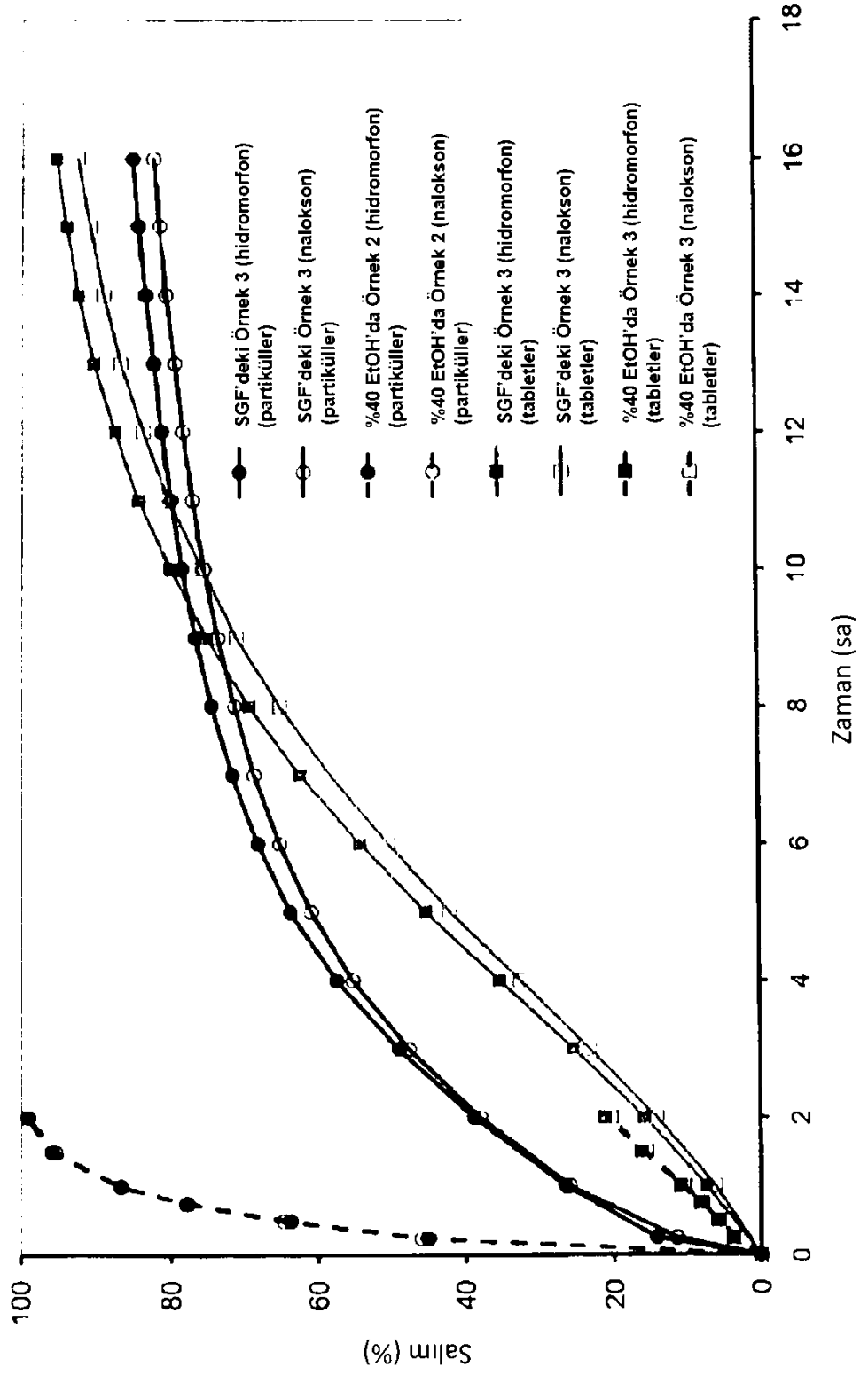
Ekstraksiyon 5 ml etanol (% 40) bir intakt farmasötik dozaj formunda ve sırasıyla iki kaşık yardımıyla elle öğütülen bir dozaj formunda dağıtılarak test edilmiştir. Dispersiyonlar oda sıcaklığında 10 dakika beklemeye bırakıldıktan sonra, sıvı, bir şırıngaya (bir sigara filtresi ile donatılmış iğne 21G) çekildi ve şırınganın içindeki sıvı içinde bulunan farmakolojik olarak aktif içeriğin miktarı HPLC ile belirlendi. Sonuçlar, aşağıda Tablo 34'da özetlenmiştir.

Tablo 34:

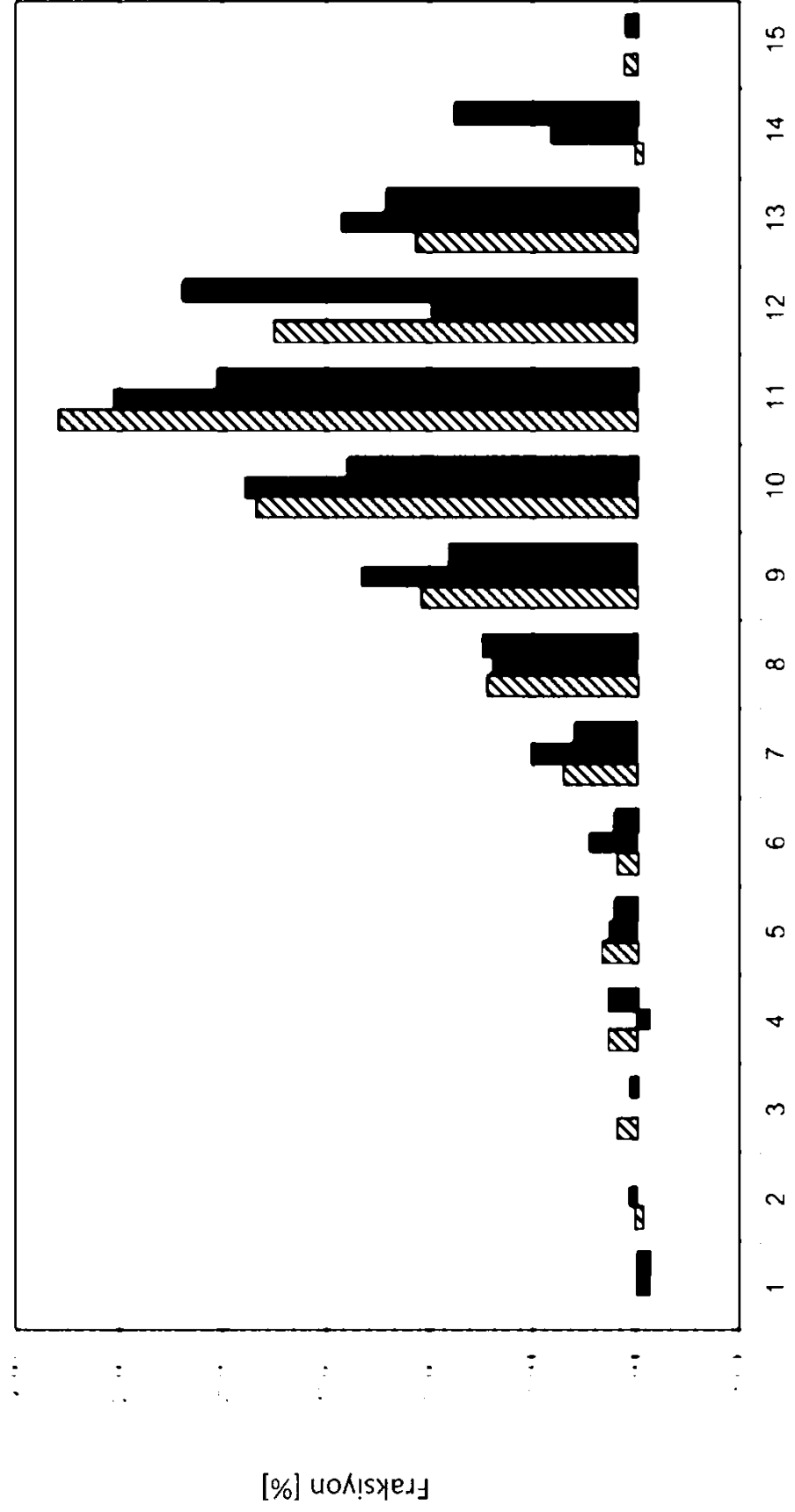
	içerik [mg]	içerik [%]	ortalama [%]	Standart sapma [%]	RSD [%]
intakt	9,50	8,16	8,67	0,47	5,47
	10,61	9,10			
	10,18	8,74			
manipüle edilmiş	64,26	55,17	48,04	13,70	28,53
	66,06	56,71			
	37,55	32,24			

Şekil 1

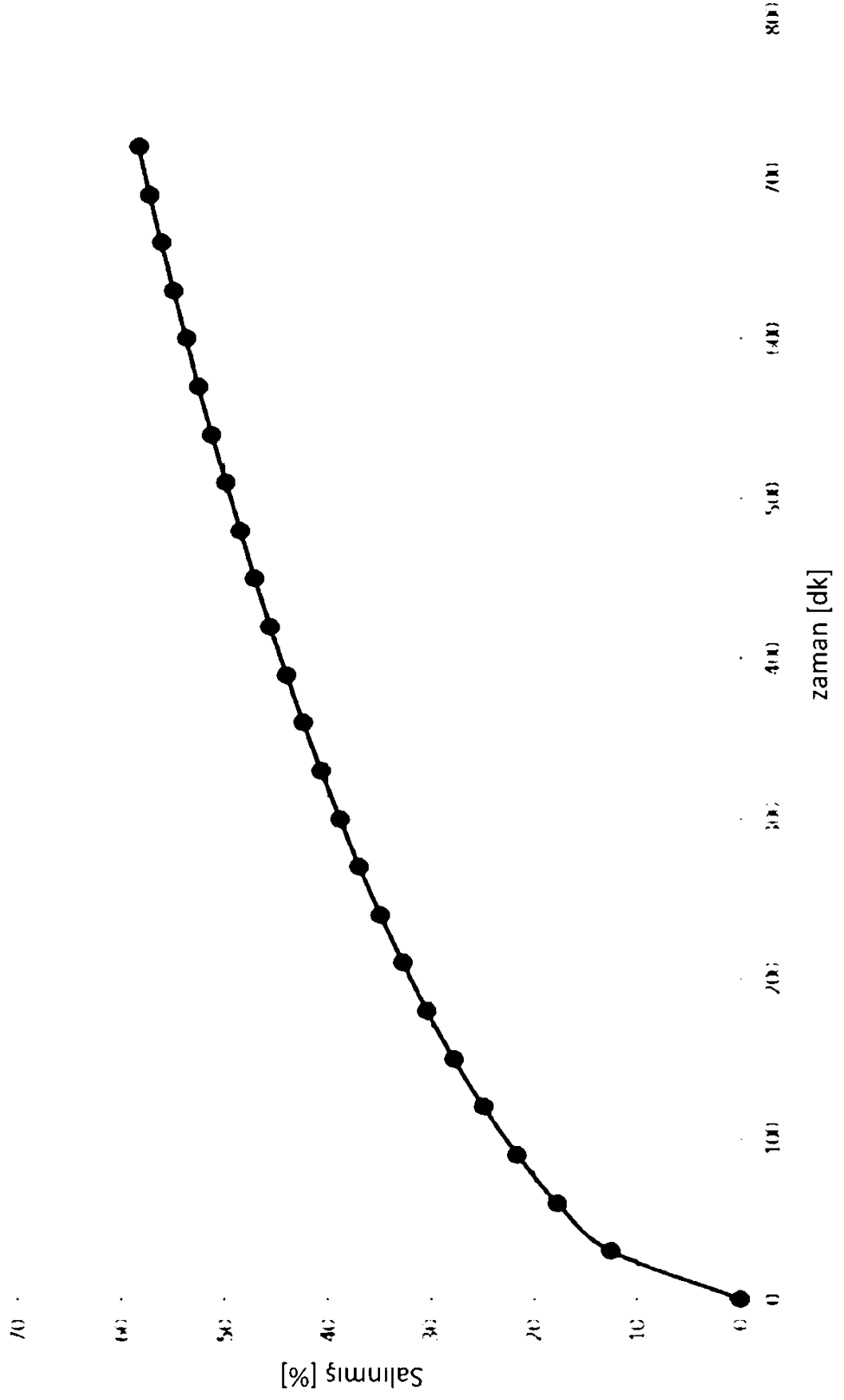
(= WO 2010/140007'nin Şekil 2'si)



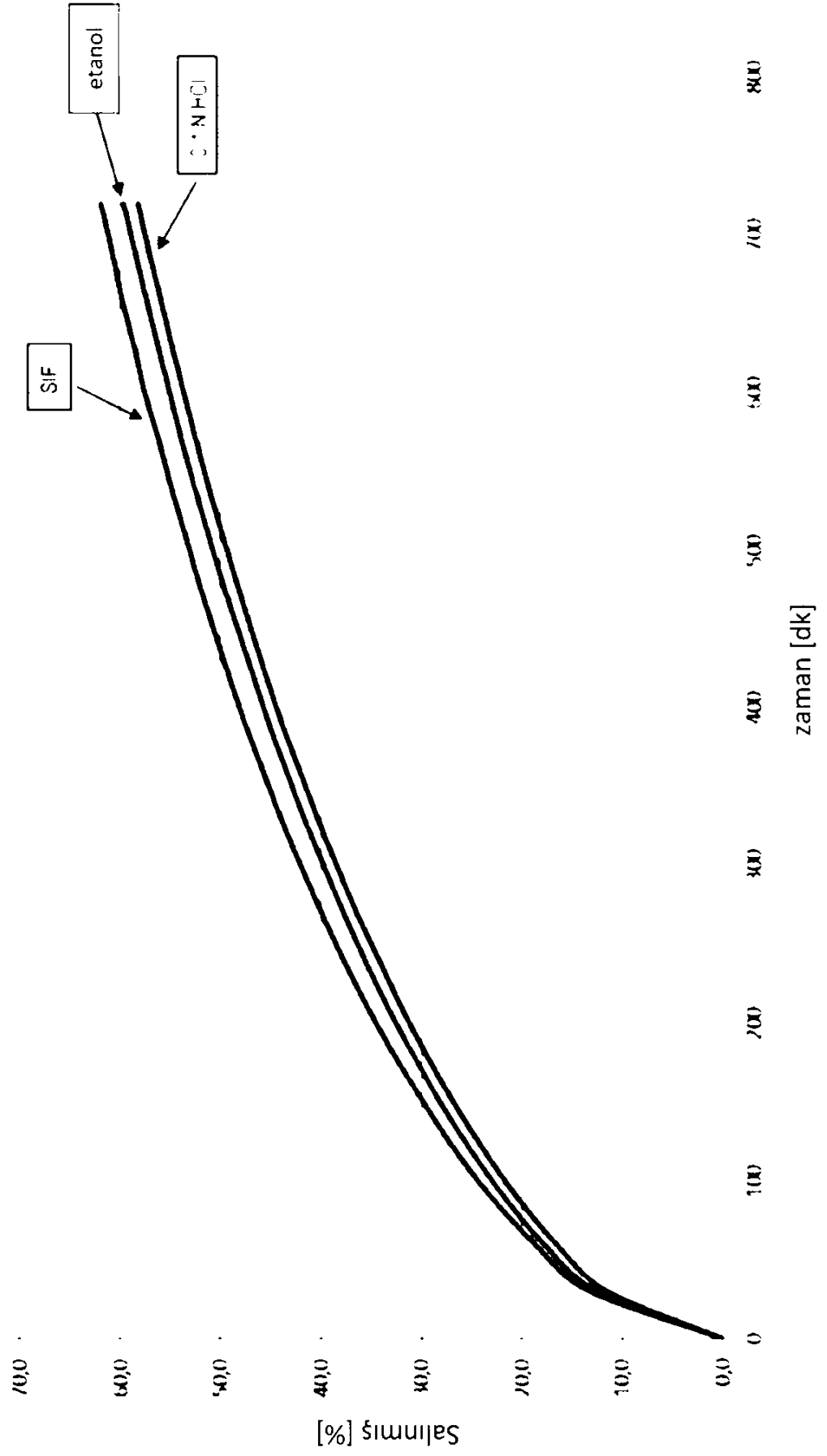
Şekil 3



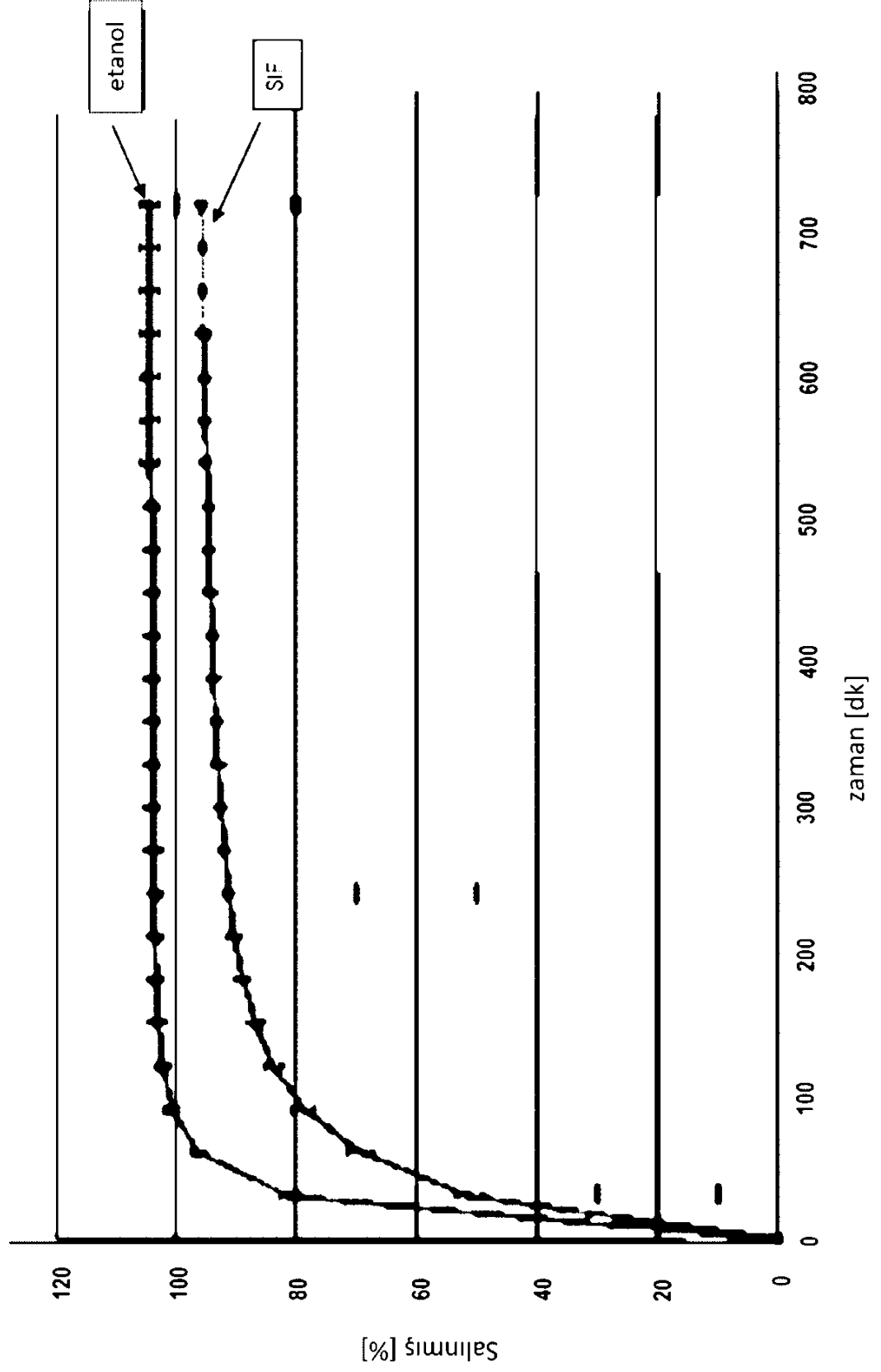
Şekil 4



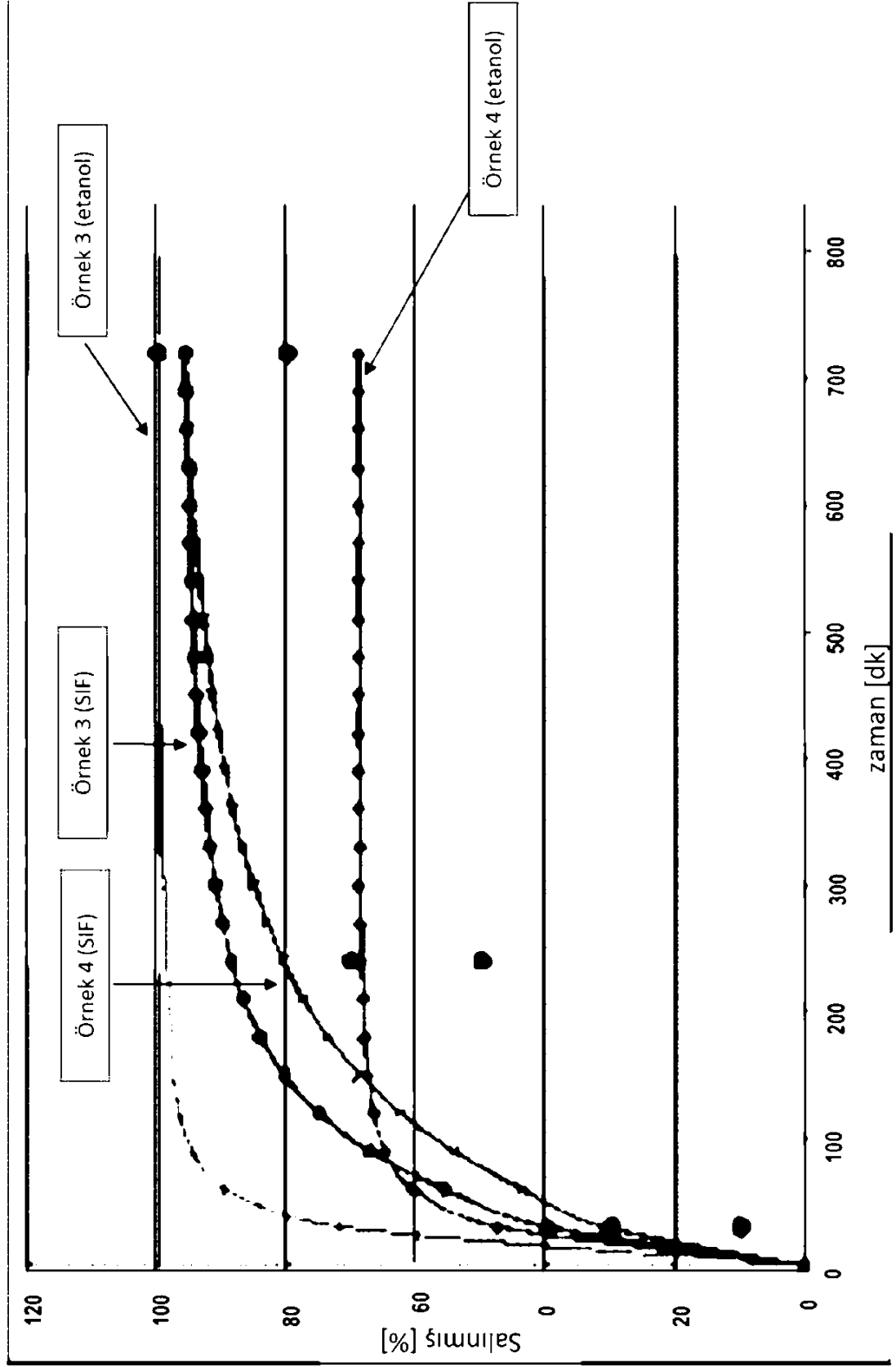
Şekil 5



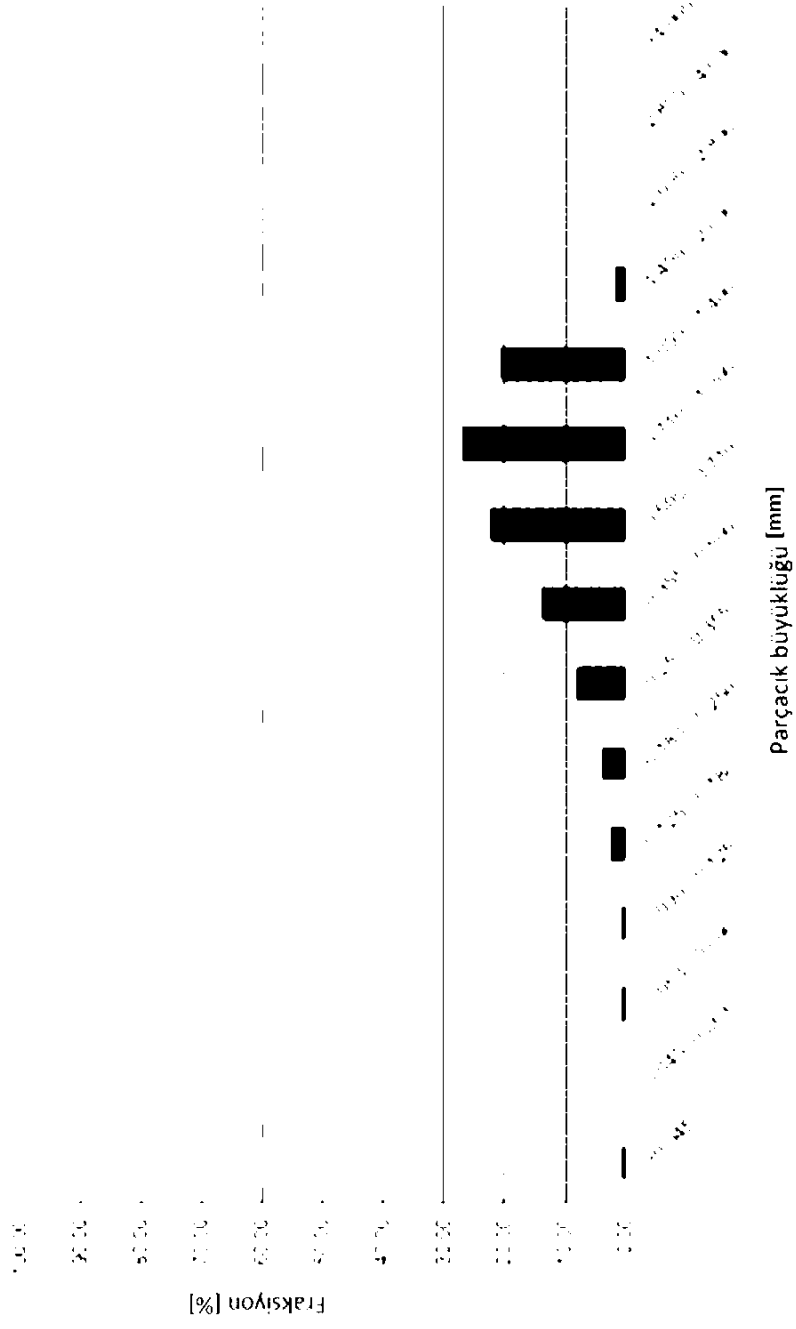
Şekil 6



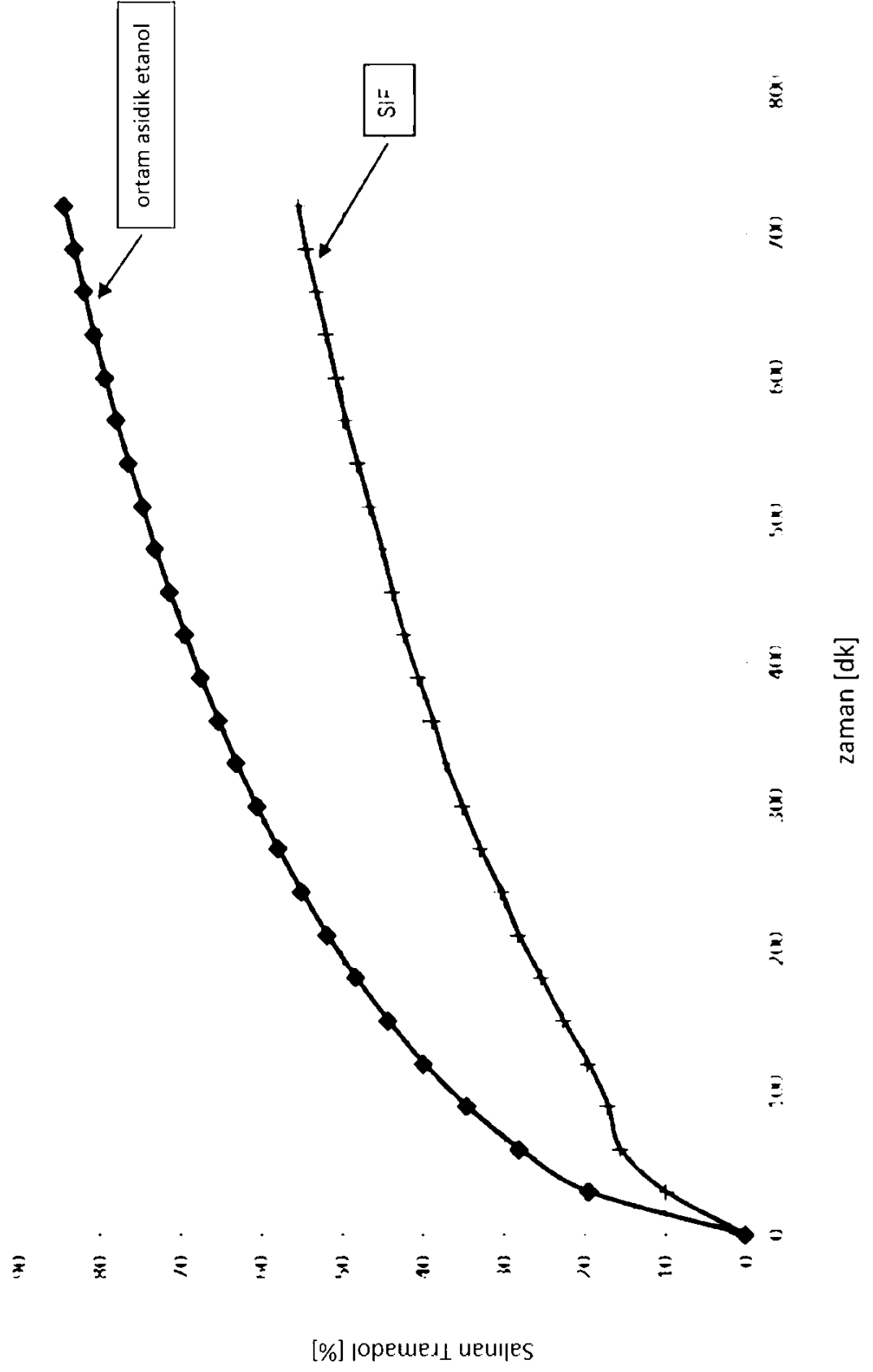
Şekil 7



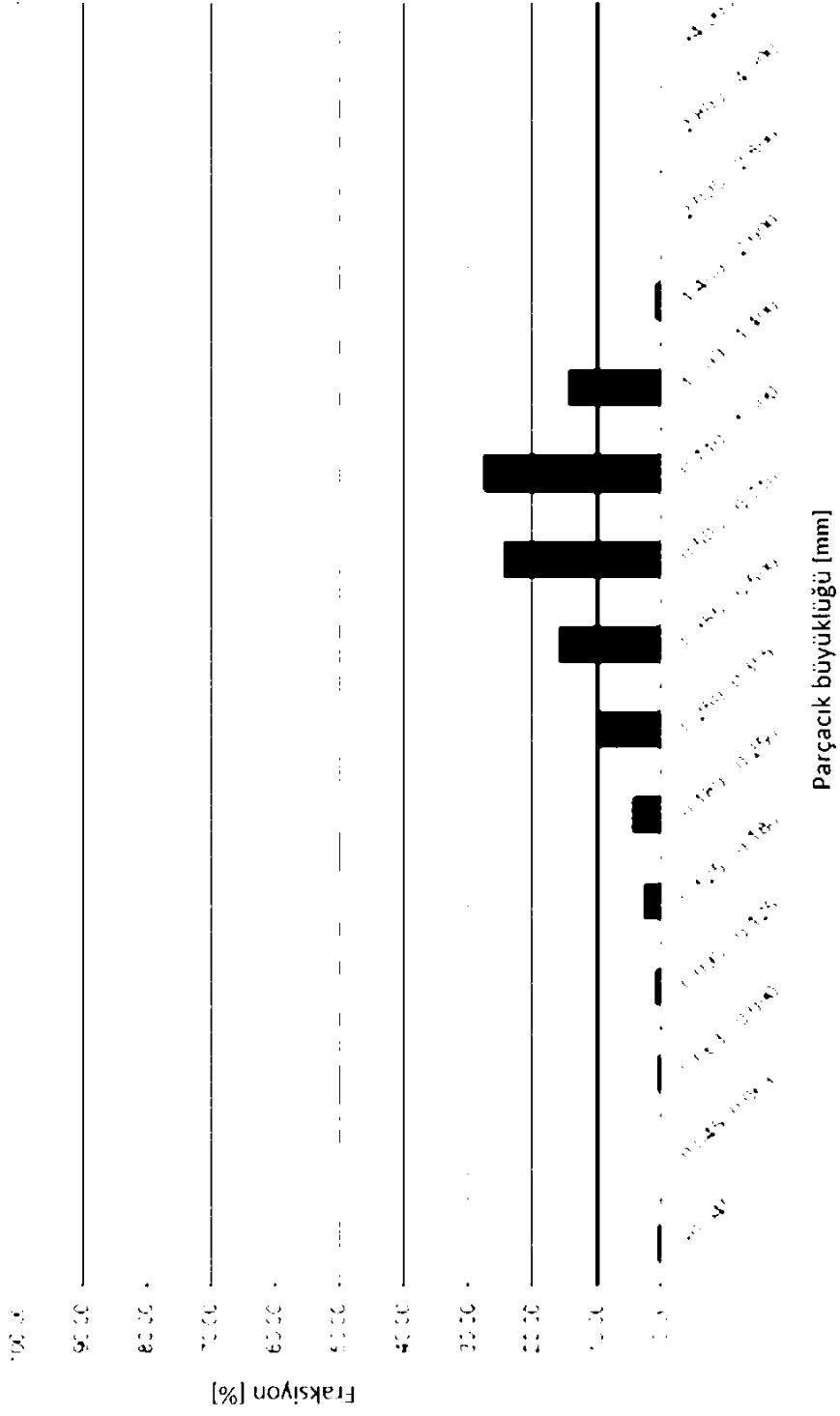
Şekil 8



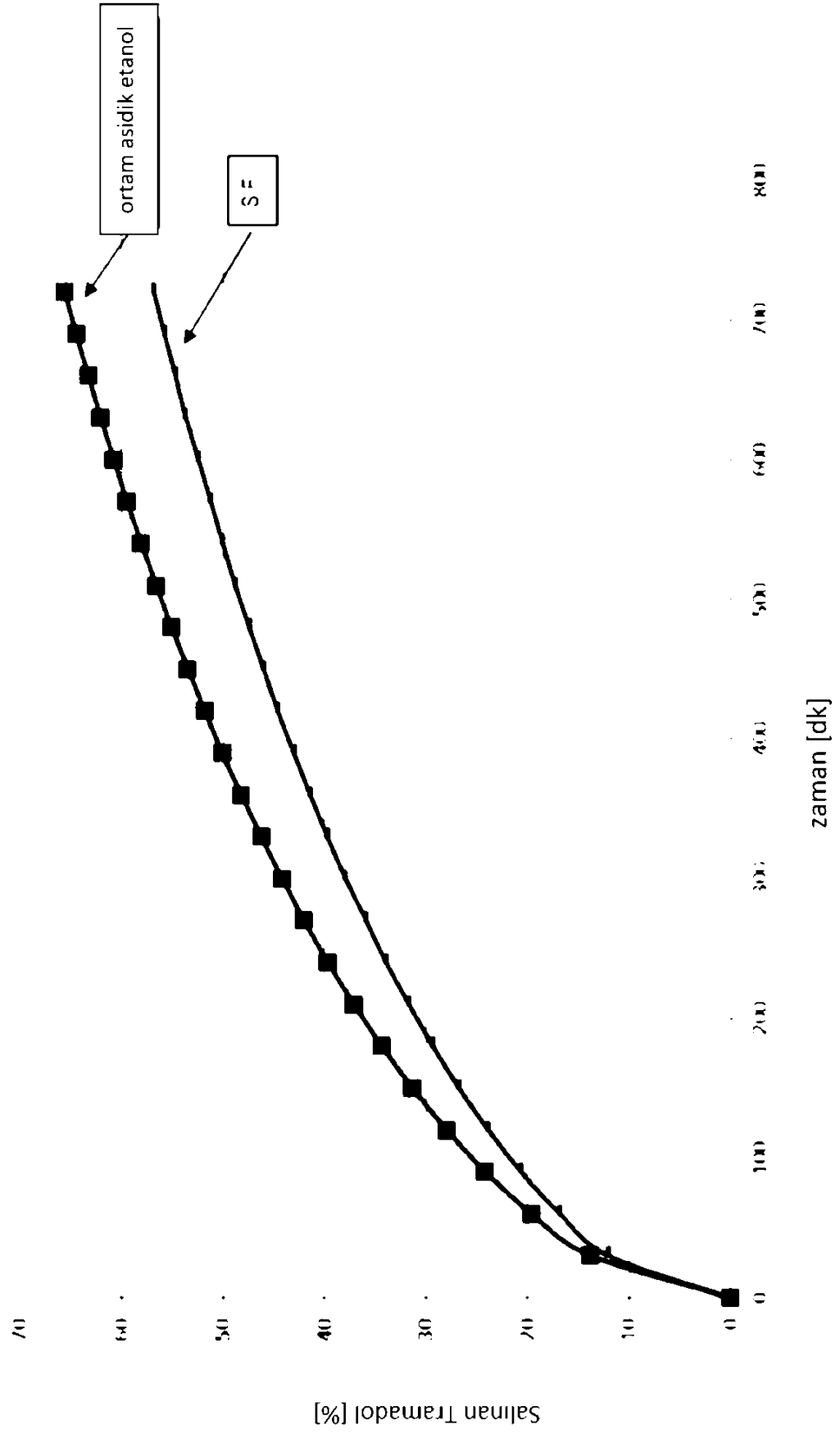
Şekil 9



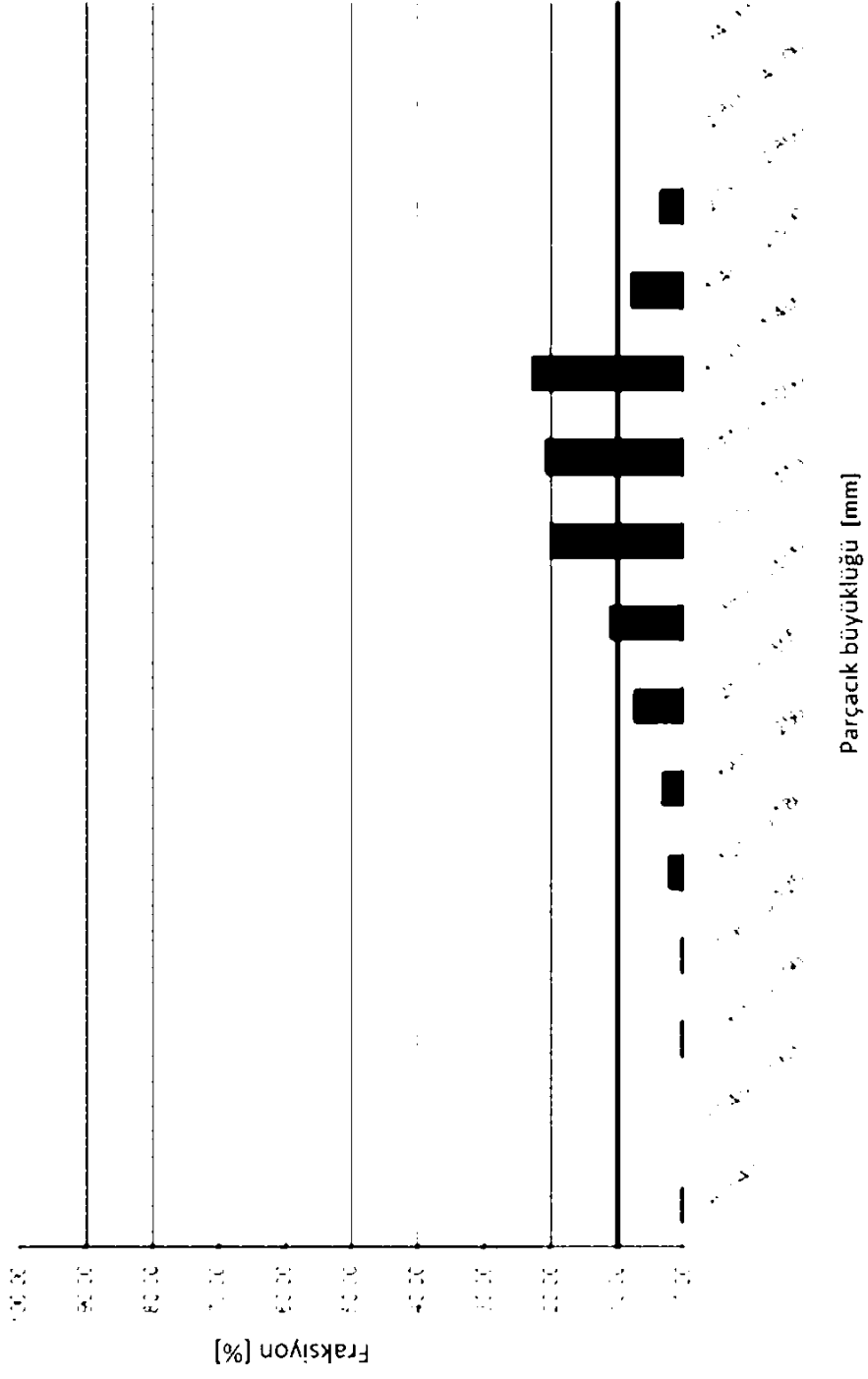
Şekil 10



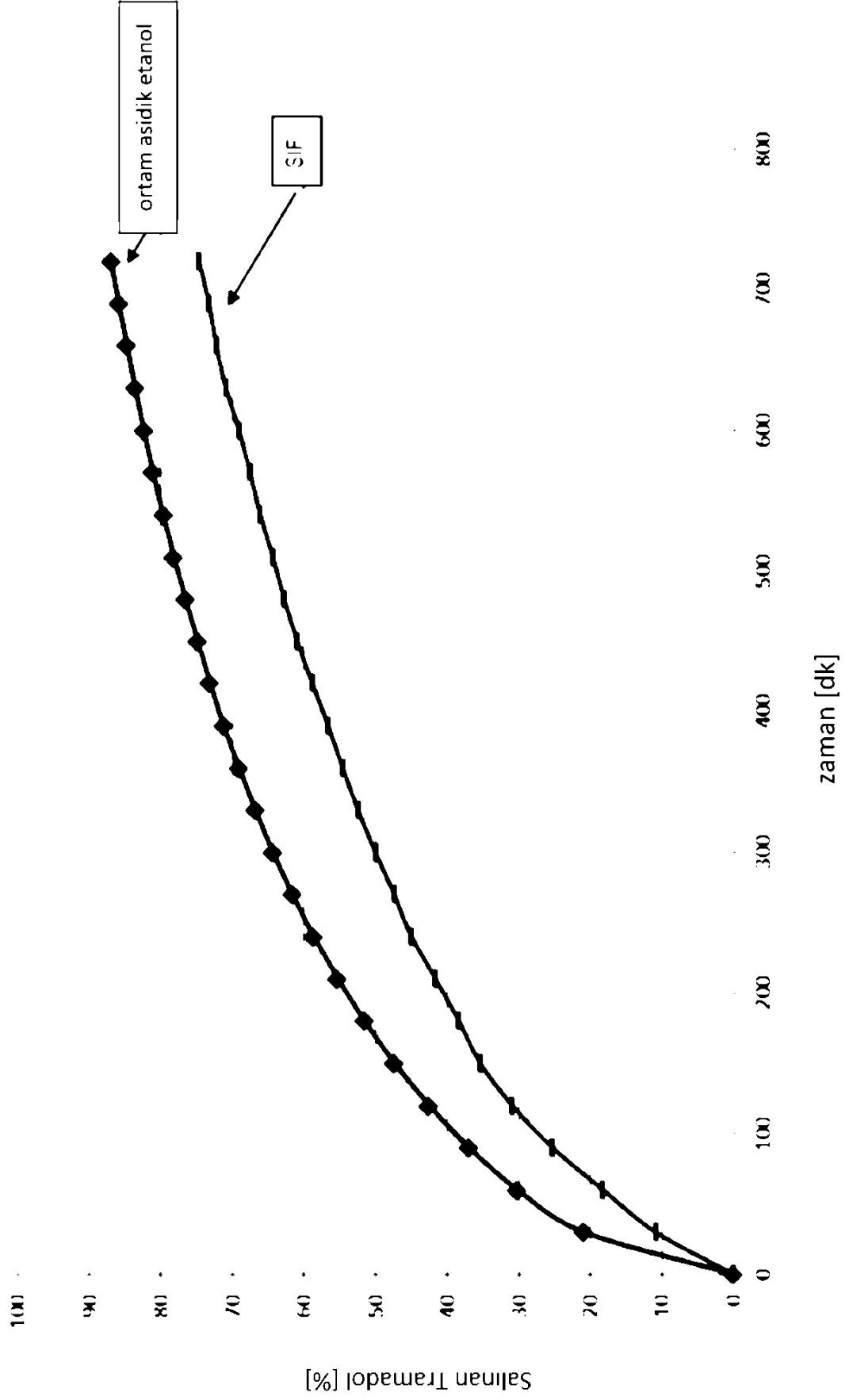
Şekil 11



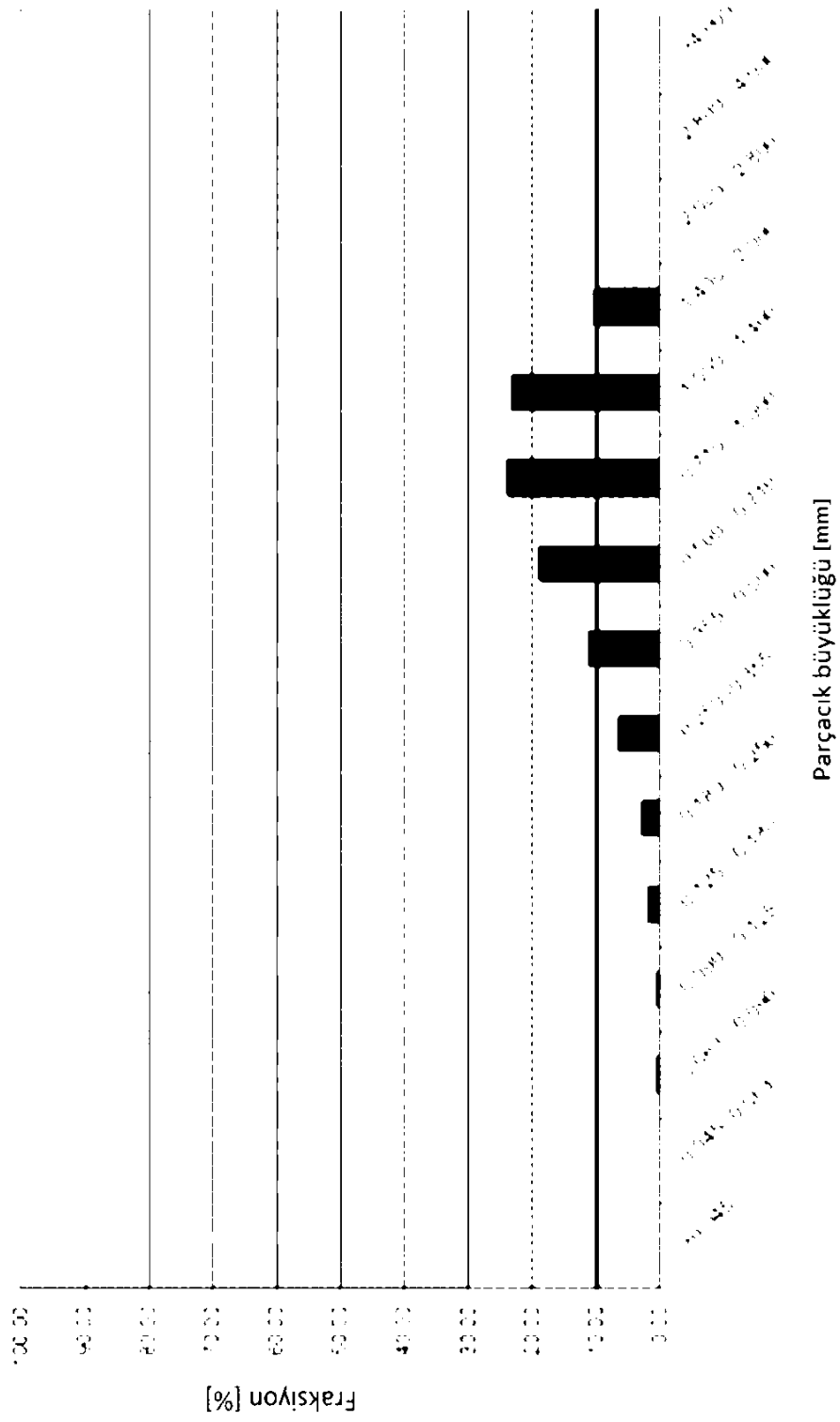
Şekil 12



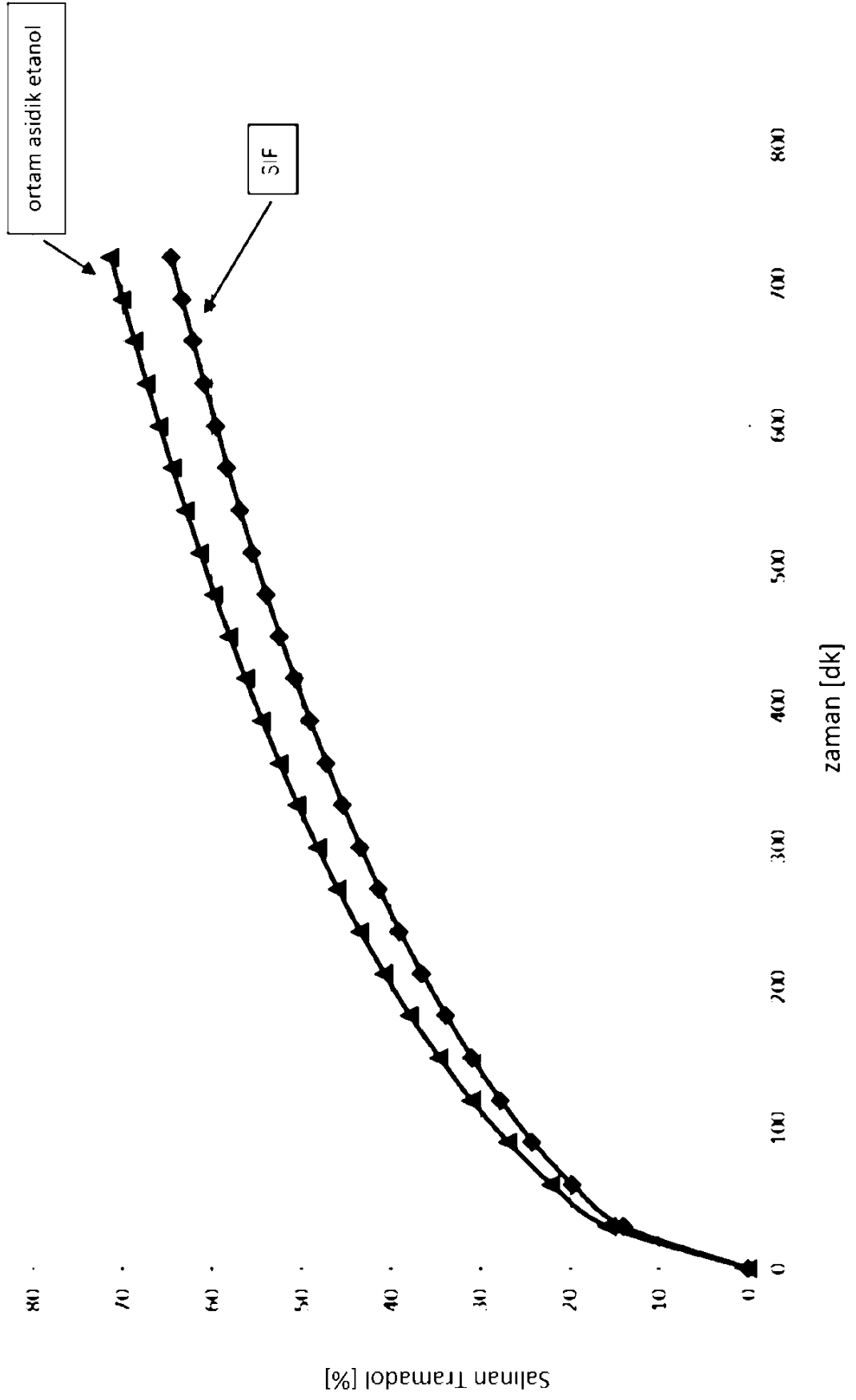
Şekil 13



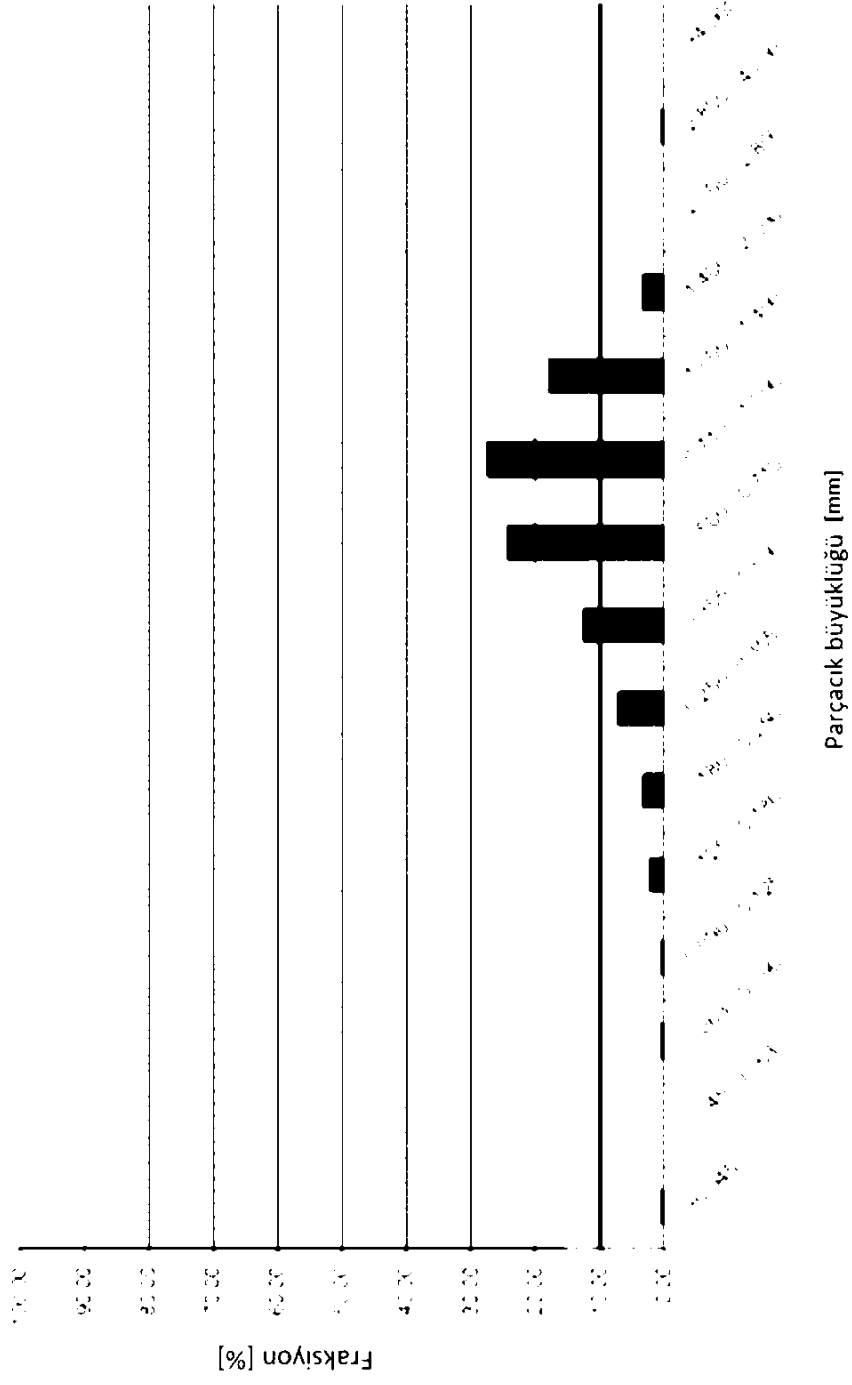
Şekil 14



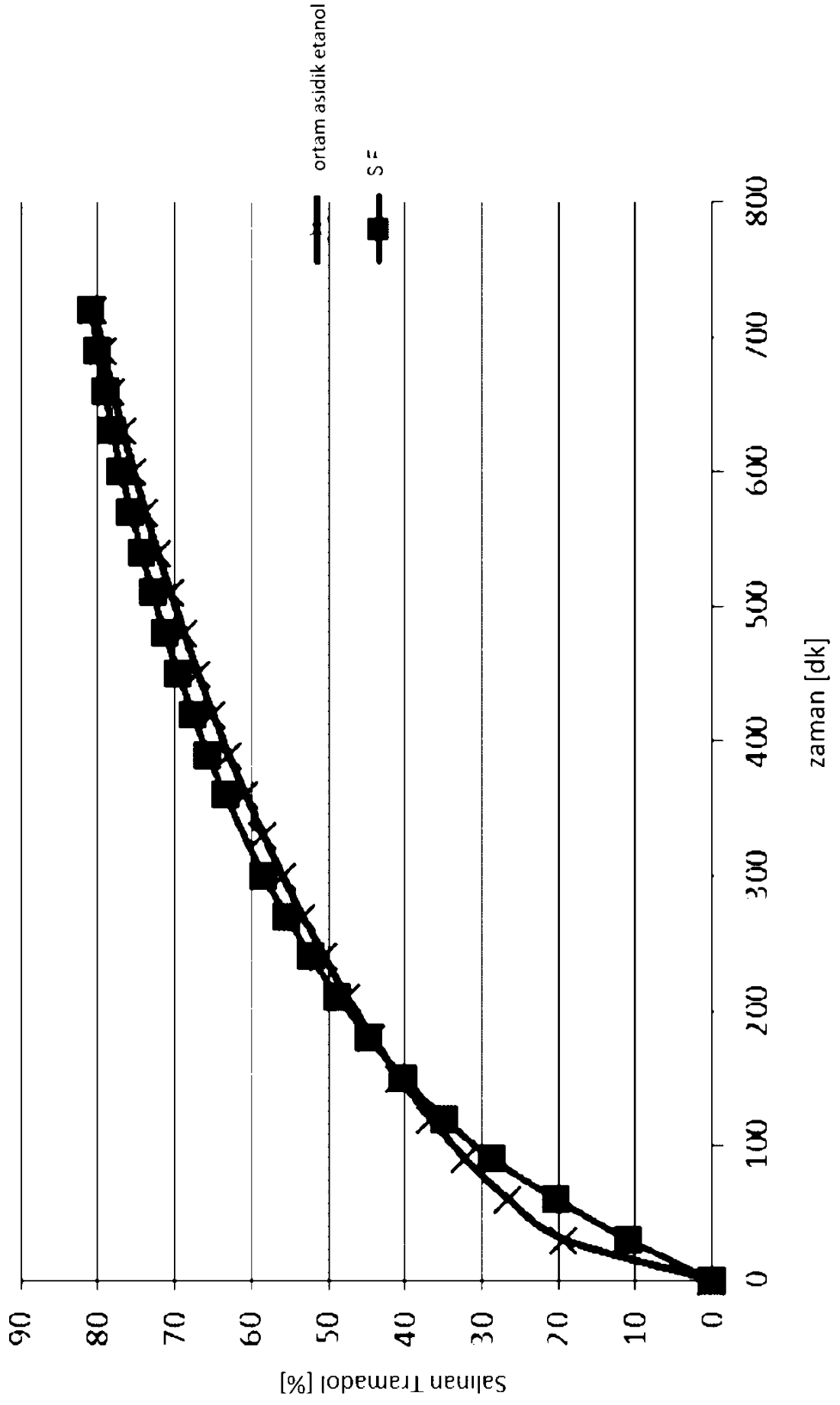
Şekil 15



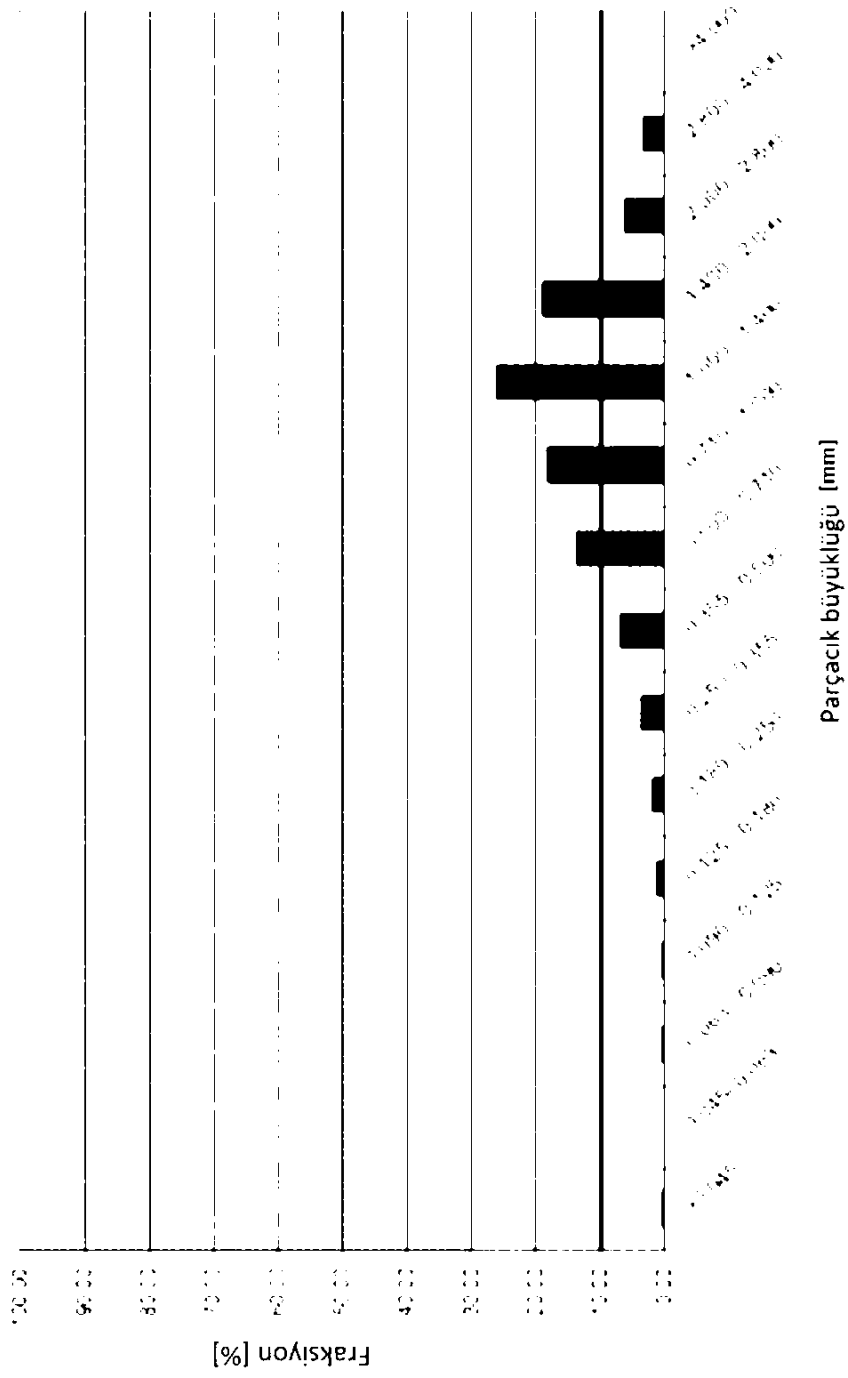
Şekil 16



Şekil 17



Şekil 18



Şekil 19

