

ÖZET

OPİOİD RESEPTÖR MODÜLATÖR DOZAJ FORMÜLASYONLARI

- 5 Mevcut buluş, 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asit içeren oral dozaj formülasyonlarla, bu formülasyonları hazırlanmasına ve uygulanmasına yönelik proseslerle ilgilidir.

İSTEMLER

1. Ağırlıkça %5-%20 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil]-amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit, ağırlıkça %60-%80 silisleşmiş mikrokristalin selüloz, ağırlıkça %0,45-%1,0 koloidal silika, ağırlıkça %2-%8 krospovidon, ağırlıkça %1-%20 mannitol ve ağırlıkça %0,45-%1 magnezyum stearat ihtiva eden suistimal önleyici bir formülasyon şeklinde katı farmasötik dozaj formülasyonu **olup, özelliği;**
- söz konusu formülasyonun ilaveten
- (i) bir film kaplama ve/veya
- (ii) farmasötik olarak kabul edilen çözünme hızı modifiye edici ajandan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir plastikleştiriciden, farmasötik olarak kabul edilebilir bir renklendirme ajanından, farmasötik olarak kabul edilebilir bir opaklaştırıcıdan, farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidandan, farmasötik olarak kabul edilebilir koruyucudan, aroma vericiden, nötrleştirici maddeden, bir tampon ajanından ve bunların kombinasyonundan seçilen en az bir inert farmasötik eksipiyan içermesidir.
2. İstem 1'e uygun katı farmasötik dozaj formülasyon **olup, özelliği;** bir tablet ya da kapsül olarak formüle edilmesidir.
3. Önceki istemlerden herhangi birine uygun katı farmasötik dozaj formülasyon **olup, özelliği;** ilaveten bir film kaplama ihtiva etmesidir.
4. İstem 1'e uygun katı farmasötik dozaj formülasyon **olup, özelliği;** söz konusu katı farmasötik dozaj formülasyonun bir durumu tedavi etmeye yönelik tek doz uygulamaya uygun olan, temel olarak yaklaşık 20mg/doz ile yaklaşık 200 mg/doz arasında 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil]-amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit, ağırlıkça yaklaşık %60-%80 silisleşmiş mikrokristalin selüloz, ağırlıkça yaklaşık %0,55-

%0,95 mannitol, ağırlıkça yaklaşık %3-%7 krospovidon ve ağırlıkça yaklaşık %0,55-%0,95 magnezyum stearat içeren bir suistimal önleyici, monofazik farmasötik bileşim olması ve söz konusu formülasyonun ilaveten

5 (i) bir film kaplama ve/veya

(ii) farmasötik olarak kabul edilen çözünme hızı modifiye edici ajandan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir plastikleştiriciden, farmasötik olarak kabul edilebilir bir renklendirme ajanından, farmasötik olarak kabul edilebilir bir opaklaştırıcıdan, farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidandan, farmasötik olarak kabul edilebilir koruyucudan, aroma vericiden, nötrleştirici maddeden, bir tampon ajanından ve bunların kombinasyonundan seçilen en az bir inert farmasötik eksipiyan içermesidir.

15 5. İstem 4'e uygun katı farmasötik dozaj formülasyon **olup, özelliği;** söz konusu suistimal engelleyici, monofazik farmasötik bileşimin temel olarak 20 mg/doz ile yaklaşık 200 mg/doz arasında 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1 H-imidazo l-2-il)-etil] - amino } -metil)-2-metoksi- benzoik asit, ağırlıkça yaklaşık %71 silisleşmiş mikrokristalin selüloz, ağırlıkça yaklaşık %0,75 koloidal silika, ağırlıkça yaklaşık %10 mannitol, ağırlıkça yaklaşık %5 krospovidon ve ağırlıkça yaklaşık %0,75 magnezyum stearat içeren suistimal engelleyici monofazik farmasötik bileşim sağlaması ve söz konusu formülasyonun opsiyonel olarak

(i) bir film kaplama ve/veya

(ii) farmasötik olarak kabul edilen çözünme hızı modifiye edici ajandan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir plastikleştiriciden, farmasötik olarak kabul edilebilir bir renklendirme ajanından, farmasötik olarak kabul edilebilir bir opaklaştırıcıdan, farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidandan, farmasötik olarak kabul edilebilir koruyucudan, aroma vericiden, nötrleştirici maddeden, bir tampon ajanından ve bunların kombinasyonundan seçilen en az

bir inert farmasötik eksipiyan.

6. Opioid reseptör aracılı bir durumu tedavi ya da iyileştirme yönteminde kullanıma yönelik önceki istemlerden herhangi birine uygun katı farmasötik dozaj formülasyon olup, özelliği; söz konusu tedaviye ihtiyacı olan bireye önceki istemlerden herhangi birinde belirtilen katı farmasötik dozaj formülasyonunun uygulanmasını ihtiva etmesidir.

7. İstem 6'da belirtilen kullanıma uygun katı farmasötik dozaj formülasyon **olup, özelliği;** ilgili uygulamanın, 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil-propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } - metil)-2-metoksi-benzoik asidin ilgili bireye

i) günlük iki uygulama ile günlük sekiz uygulama arasında ya da

ii) günde bir defa uygulanmasını içermesidir.

8. Önceki istemlerden herhangi birine uygun katı farmasötik dozaj formülasyon hazırlama yöntemi **olup, özelliği;**

i) 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asidin silisleşmiş mikrokristalin selüloz, mannitol, koloidal silika ve krospovidonla karıştırılması; ve

ii) kuru karışımın katı dozaj formülasyon olarak şekillendirilmesi aşamalarını içermesidir.

9. Opioid reseptör aracılı bir durumun tedavi edilmesine yönelik başlıca

yaklaşık 75 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1- (4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } - metil)-2-metoksi-benzoik asit; yaklaşık 426 mg silisleşmiş mikrokristalin selüloz;

ağırlıkça yaklaşık 4,5 mg koloidal silika; yaklaşık 60 mg mannitol; yaklaşık 30 mg krospovidon ve ağırlıkça yaklaşık 4,5 mg magnezyum stearat içeren tek doz uygulamasına uygun suistimal önleyici, monofazik farmasötik bileşim **olup,**

özelliği; söz konusu formülasyonun opsiyonel olarak ilaveten

(i) bir film kaplama ve/veya
(ii) farmasötik olarak kabul edilen çözünme hızı modifiye edici ajandan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir plastikleştiriciden, farmasötik olarak kabul edilebilir bir renklendirme ajanından, farmasötik olarak kabul edilebilir bir opaklaştırıcıdan, farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidandan, farmasötik olarak kabul edilebilir koruyucudan, aroma vericiden, nötrleştirici maddeden, bir tampon ajanından ve bunların kombinasyonundan seçilen en az bir inert farmasötik eksipiyan içermesidir.

10. Opioid reseptör aracılı bir durumun tedavi edilmesine yönelik başlıca yaklaşık 100 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] - amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit; yaklaşık 568mg silisleşmiş mikrokristalin selüloz; yaklaşık 6mg koloidal silika; yaklaşık 80mg mannitol; yaklaşık 40mg krospovidon; ve ağırlıkça yaklaşık 6mg magnezyum stearat, söz konusu formülasyonun ilaveten

(i) bir film kaplama ve/veya
(ii) farmasötik olarak kabul edilen çözünme hızı modifiye edici ajandan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir plastikleştiriciden, farmasötik olarak kabul edilebilir bir renklendirme ajanından, farmasötik olarak kabul edilebilir bir opaklaştırıcıdan, farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidandan, farmasötik olarak kabul edilebilir koruyucudan, aroma vericiden, nötrleştirici maddeden, bir tampon ajanından ve bunların kombinasyonundan seçilen en az bir inert farmasötik eksipiyan içermesidir.

11. İstem 1-5 ve 9-10'dan herhangi birine uygun katı farmasötik dozaj formülasyon olup, özelliği; söz konusu formülasyonun suda çözünebilir, pH'den bağımsız film kaplama şeklinde bir film kaplama içermesidir.

12. İstem 1-5 ve 9-11'dan herhangi birine uygun katı farmasötik dozaj formülasyon olup, özelliği; söz konusu formülasyonun ağırlıkça yaklaşık %3 farmasötik bileşende mevcut film kaplama ihtiva etmesidir.

TARİFNAME

OPIOİD RESEPTÖR MODÜLATÖR DOZAJ FORMÜLASYONLARI

5 İLGİLİ BAŞVURULARA ÇAPRAZ REFERANS

Bu başvuru, 14/03/2013 tarihinde düzenlenen 13/829.984 sayılı ABD Başvurusundan rüçhan hakkı talep eder.

TARİFNAME ALANI

- 10 Mevcut tarifname, 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit içeren oral dozaj formülasyonlarla, bu formülasyonların hazırlanmasına ve uygulanmasına yönelik proseslerle ilgilidir.

15

BULUŞUN GEÇMİŞİ

- Bir hastaya aktif farmasötik bileşen ("5-([2-Amino-3-(4-karbamoil- 2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1 -(4-fenil- 1H-imidazo 1-2-il)-etil]-amino } -metil)- 2-metoksi-benzoik asit") verilmesi, bir molekülün ve kullanımının tanımlanmasından daha fazlasını gerektirir. Bir 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit, bir hastaya verilmek üzere formüle edilmelidir ve bu
- 20 formülasyon (5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit aktivitesine ilaveten) ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) ile Avrupa İlaç Kurumu (EMA) gibi ruhsatlandırma kurumları tarafından değerlendirilir. FDA,
- 25 diğer özelliklerin yanı sıra salınım, özellikler, stabilite, tutarlılık ve imalat kontrollerine yönelik formülasyonları değerlendirir. Belirli bir formülasyonun söz konusu özelliklerini değerlendirmeye ilişkin önemli bir faktör, 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propionil] - [1
- 30 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-
- 35

metoksi-benzoik asit dozaj formülasyonu bileşimi ve formudur. Her 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit farklıdır ve aynı 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit içeren farklı formülasyonlarda çok farklı stabilite ve ilaç salınımı özellikleri mevcut olabilir (örn, farmakokinetik).

10 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit, simültane μ opioid reseptör (MOR) agonizmasını ve δ opioid reseptör (DOR) antagonizmasını etkileyen bir opioid reseptör modölatörü olup, ağrı ve diyareik sendromlar,

15 post-operatif ileus ve konstipasyon gibi gastrointestinal bozukluklar ile post-operatif ağrı içeren visceral ağrı, irritabl bağırsak sendromu ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi çeşitli memeli hastalık durumlarının tedavisinde ve önlenmesinde kullanım açısından faydalı

20 olabilir (örneğin, bkz. Breslin ve ark. ile ilgili ABD Patent No.7.741.356). İrritabl bağırsak sendromu, batı ülkelerinde popülasyonun yaklaşık %10-15'ini etkileyen bir yaygın fonksiyonel gastrointestinal hastalıktır (Lovell ve ark., Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10(7):712-21). İrritabl bağırsak

25 sendromu, reküren abdominal rahatsızlık hissiyle ve değişen bağırsak alışkanlıklarıyla ilgili ağrıyla karakterizedir (Drossman DA, Gastroenterol 2006;130(5):1377-1390). Halihazırda irritabl bağırsak sendromu alt tipleri diyare (IBS-D), konstipasyon (IBS-C) ya da karma konstipasyon ve

30 diyare (IBS-A1) içerir. İrritabl bağırsak sendromu, bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek doğrudan ya da dolaylı anlamlı zararlar sonuçlanabilir (Drossman DA. Rome III The Functional GI Disorders. 3. Basım. Lawrence: Allen Press, Inc, 2006). IBS-D'ye yönelik mevcut güvenli ve etkili farmakolojik

35 tedaviler sınırlı olup, antispazmodikleri, antidepresanları,

antidiyareik ajanları ve alosetronu içerir (Brandt ve ark., Am J Gastroentrol 2009;104 (Ek 1):S1-35).

Mu, delta ve kappa içeren opioid reseptörler gastrointestinal kanal boyunca ifade edilir ve gastrointestinal motilitenin,

5 sekresyonun ve viseral sensasyonun regüle edilmesinde kilit rol oynar ((Bagnol ve ark., Neuroscience 1997;81 (2):579-591; Dokray GJ, Physiology of Enteric Neuropeptides. Bulunduğu Yayın: Editör Johnson LR Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3. Basım. New York: Raven, 1994; 169-209; Bitar ve
10 ark., Nature 1982;297(5861):72-74). Ekzojen opioidler, MOR aktivasyonu yoluyla gastrointestinal geçişi azaltır ve akut durumlarda diyareyi tedavi edebilir (Holzer P., Regulatory Peptides 2009; 155:11-17). Aynı anda MOR'u aktive ederken DOR'u antagonize eden ajanların farklı gastrointestinal
15 etkileri vardır ve bu ajanlar, saf MOR agonistlerine kıyasla artan analjezik potansiyel barındırabilir (Ananthan S. karma μ/δ opioid reseptör etkileşimleri gösteren opioid ligandlar: yeni analjeziklere yeni yaklaşım (Opioid ligands with mixed μ/δ opioid receptor interactions: an emerging approach to
20 novel analgesics). AAPS Journal 2006;8(1):E118-E125; Dietis ve ark., British Journal of Anaesthesia 2009;103(1):38-49). Söz konusu karma MOR agonisti/DOR antagonisti profili IBS-D'ye bağlı diyare ve abdominal ağrı tedavisinde avantaj sağlayabilir.

25 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit kabıza neden olan yan etkiler olmadan diyareli irritabl bağırsak sendromu (IBS-D) yaşayan hastalarda ağrının ve diyarenin azaltılması açısından özellikle faydalı olabilir.

30 *In vitro* olarak intestinal dokuda kontraktileiteyi azaltır ve nörojenik aracılı sekresyonu inhibe eder (Wade ve ark., Br J Pharmacol 2012; 167(5): 1111-1125). *In vivo* olarak ise stresli ve stressiz farelerde gastrointestinal geçişi tamamen inhibe etmeden geniş doz aralığında gastrointestinal geçişi ve fekal
35 çıkışı azaltır(aynı eserde geçer). Aksine, loperamid, aynı

stresli ve stressiz modellerde dar doz aralığında olmuş ve doza dayalı şekilde fekal çıkışı tamamen engellemiştir (aynı eserde geçer).

5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asit ve bu molekülü oluşturma yöntemleri 7.741.356 sayılı ABD Patentinde tarif edilmektedir. 7.741.356 sayılı ABD Patenti, Örnek 9'da 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asidin hidroklorür tuzu oluşturulmaktadır. Başvuru sahipleri ayrıca 5-([2-amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazol-2 il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asidin ikiz yükünün ve bu ikiz yükünlerin iyi yeni kristalinin oluşturulmasına ilişkin prosesi keşfetmişlerdir (örneğin bkz. Anzalone ve ark. ile ilgili 2011/0263868 sayılı ABD. Patent Yayını).

5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asidin oral administrasyonu, gastrointestinal kanalda periferik opioid reseptörlerde işleyerek stresli deneklerde gastrointestinal (GI) motilitenin normalleştirilmesinde ve sıçanlarda anti-viseral hiperalezik etkiler sağlanmasında etkilidir. Ayrıca 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asidin parenteral administrasyonunun hayvan modellerinde CNS'e bağlı etkilerle sonuçlandığı dikkate alınmış olup, bu durumun mu-opioid reseptör ("MOR") agonist özelliklerine bağlı olduğuna inanılmaktadır.

ABD Gıda ve İlaç Kurumu (Gıda ve İlaç Kurumu 2010) tarafından sektöre yönelik olarak ilaçların bağımlılık potansiyellerine ilişkin değerlendirmeye ilgili yakın zamanlı düzenlenen taslak kılavuzda, *in vitro* laboratuvar değerlendirme prosedürlerine yönelik genel talimatlar sağlanmaktadır. Bu

taslak kılavuzda "[ne kadar ilaç etkin maddesinin salınabileceğine ve sıçanda ilacın kasten ya da kasıtlı olmadan suistimali halinde ilaç ürününden ilaç salınımına bağlı gerçekleşebilecek her türlü değişikliğe ilişkin bilgi edinilmelidir." Kılavuzda ayrıca "pH, sıcaklık ve solvent polaritesinin müstahzar matrisinin bozunmasına etkisi değerlendirilmelidir. İlave deney değişkenleri solvante maruz kalma sürelerini, çalkalamayı, yüzey alanı çeşitlendirmeyi (intakt yüzeyden öğütülmüş, ezilmiş ya da parçalarına ayrılmış yüzeye) ve tabletleri ezme kolaylığıyla matrinden dozajı imha etmeyi içerebilir." ifadesi geçmektedir. Bu kılavuz ilkeler, opioid reseptör agonistlerini içermek ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere suistimal, kötüye kullanım ve/veya sapma konusunda her türlü potansiyele sahip olduğu anlaşılan bileşenlerle ilgilidir. Burada amaç, piyasaya sürülen dozaj formülasyonların suistimalini veya sapmasını azaltmak ve mümkün olduğu kadar halka hasar verilmesini ya da halk bağımlılığını önlemeye yönelik olarak söz konusu durumda 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit şeklindeki belirli formülasyonların etkin madde suistimalini sınırlandırmaya veya önlemeye etkisini belirlemektir.

Dolayısıyla 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin oral dozaj formülasyonlarının kötüye kullanım yatkınlığının değerlendirmesi, söz konusu oral formülasyonlarının kötüye kullanım veya saptırma potansiyelini minimuma indirirken ya da ortadan kaldırırken opioid reseptör hastalıklarının etkili tedavisini sağlayabilecek oral formülasyon bileşimlerini ve karakteristiklerini tanımlamak üzere gerçekleştirilmiştir.

MEVCUT BULUŞUN ÖZETİ

Mevcut buluş, ağırlıkça %5-%20 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-

- 2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit, ağırlıkça %60-%80 silisleşmiş mikrokristalin selüloz, ağırlıkça %0,45-%1,0 koloidal silika, ağırlıkça %2-%8 krospovidon, ağırlıkça %1-%20 mannitol ve ağırlıkça %0,45-%1
- 5 magnezyum stearat ihtiva eden suistimal önleyici bir formülasyon şeklinde katı farmasötik dozaj formülasyonu sağlamakta olup, özelliği; söz konusu formülasyonun opsiyonel olarak ilaveten şunları içermesidir
- (i) bir film kaplama ve/veya
- 10 (ii) farmasötik olarak kabul edilen çözünme hızı modifiye edici ajandan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir plastikleştiriciden, farmasötik olarak kabul edilebilir bir renklendirme ajanından, farmasötik olarak kabul edilebilir bir opaklaştırıcıdan, farmasötik olarak kabul edilebilir
- 15 antioksidandan, farmasötik olarak kabul edilebilir koruyucudan, aroma vericiden, nötrleştirici maddeden, bir tampon ajanından ve bunların kombinasyonundan seçilen en az bir inert farmasötik eksipiyan.
- 20 Mevcut buluş ayrıca, bir opioid reseptör aracılı bir durumu tedavi etme ya da iyileştirme yönteminde kullanıma yönelik mevcut buluşa uygun katı farmasötik dozaj formülasyonun söz konusu tedaviye ihtiyacı olan kişiye uygulanmasını ihtiva eden, mevcut buluşa uygun katı farmasötik dozaj formülasyonu
- 25 sağlamaktadır.
- Mevcut buluş ayrıca, mevcut buluşa uygun katı farmasötik dozaj formülasyon hazırlanmasına yönelik aşağıdakileri ihtiva eden bir yöntem sağlamaktadır:
- i) 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-
- 30 propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asidin silisleşmiş mikrokristalin selüloz, mannitol, koloidal silika ve krospovidonla karıştırılması; ve
- ii) kuru karışımın katı dozaj formülasyon olarak
- 35 şekillendirilmesi.

Mevcut buluş ilaveten bir opioid reseptör aracılı bir durumun tedavi edilmesine yönelik tek doz uygulamasına uygun olan ve başlıca

- 5 yaklaşık 75 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit; yaklaşık 426 mg silisleşmiş mikrokristalin selüloz;
- yaklaşık 4,5 mg koloidal silika;
- yaklaşık 60 mg mannitol;
- 10 yaklaşık 30 mg krospovidon; ve
- ağırlıkça yaklaşık 4,5mg magnezyum stearat,
- ihativa eden bir suistimal engelleyici monofazik farmasötik bileşim sağlamakta olup, özelliği; söz konusu formülasyonun ilaveten aşağıdakileri ihtiva etmesidir:
- 15 (i) bir film kaplama ve/veya
- (ii) farmasötik olarak kabul edilen çözünme hızı modifiye edici ajandan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir plastikleştiriciden, farmasötik olarak kabul edilebilir bir renklendirme ajanından, farmasötik olarak kabul edilebilir bir
- 20 opaklaştırıcıdan, farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidandan, farmasötik olarak kabul edilebilir koruyucudan, aroma vericiden, nötrleştirici maddeden, bir tampon ajanından ve bunların kombinasyonundan seçilen en az bir inert farmasötik eksipiyen.
- 25 Mevcut buluş ilaveten bir opioid reseptör aracılı bir durumun tedavi edilmesine yönelik tek doz uygulamasına uygun olan ve başlıca
- yaklaşık 100 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -
- 30 amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit; yaklaşık 568mg silisleşmiş mikrokristalin selüloz;
- yaklaşık 6mg koloidal silika;
- yaklaşık 80mg mannitol;
- yaklaşık 40mg krospovidon; ve
- 35 ağırlıkça yaklaşık 6mg magnezyum stearat,

ihativa eden bir suistimal engelleyici monofazik farmasötik bileşim sağlamakta olup, özelliği; söz konusu formülasyonun opsiyonel olarak ilaveten şunları ihtiva etmesidir:

(i) bir film kaplama ve/veya

- 5 (ii) farmasötik olarak kabul edilen çözünme hızı modifiye edici ajandan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir plastikleştiriciden, farmasötik olarak kabul edilebilir bir renklendirme ajanından, farmasötik olarak kabul edilebilir bir opaklaştırıcıdan, farmasötik olarak kabul edilebilir
- 10 antioksidandan, farmasötik olarak kabul edilebilir koruyucudan, aroma vericiden, nötrleştirici maddeden, bir tampon ajanından ve bunların kombinasyonundan seçilen en az bir inert farmasötik eksipiyan.

Mevcut buluş sahipleri gelişmiş stabiliteye, raf ömrüne, etkin

- 15 maddenin kötüye kullanımını veya oral formülasyonların sapmasını önleyen ya da sınırlayan benzersiz fiziko-kimyasal özelliklere sahip katı oral 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit formülasyonları
- 20 keşfetmişlerdir. Dolayısıyla bu tarifnameyle sağlanan düzenlemeler suistimal önleyici 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6- dimetil-fenil)-propionil] - [1 -(4-fenil- 1H-imidazol-2-il) - etil] -amino } -metil)-2- metoksi-benzoik asit farmasötik formülasyonu içerir.

- 25 Burada 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ve silislenmiş mikrokristalin selülozdan, koloidal silikon dioksitten, krospovidondan (polivinilpirrolidon; yüksek çapraz bağlı

- 30 polivinilpirrolidon (PVP)), manitolden ve magnezyum stearattan seçilen bir inert madde ihtiva eden katı farmasötik formülasyon açıklanmaktadır. Spesifik bir düzenlemede söz konusu farmasötik formülasyon, nalokson gibi bir ayrı opioid antagonistten büyük ölçüde ya da tamamen arı olabilir. Bağlı
- 35 bir düzenleme 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-

propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ile silisleşmiş mikrokristalin selülozdan, koloidal silikon dioksitten, krospovidondan, mannitolden ve magnezyum stearattan seçilen bir inert madde

5 ihtiva eden bir farmasötik formülasyon sağlar.

Burada 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ve silislenmiş mikrokristalin selüloz, koloidal silikon dioksit, krospovidon

10 (polivinilpirrolidon; yüksek çapraz bağlı polivinilpirrolidon (PVP)), manitol ve magnezyum stearat içeren bir inert madde ihtiva eden katı farmasötik formülasyon açıklanmaktadır. Spesifik bir düzenlemede söz konusu farmasötik formülasyon, nalokson gibi bir ayrı opioid

15 antagonistten büyük ölçüde ya da tamamen ari olabilir. Bağlı bir düzenleme 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ile silisleşmiş mikrokristalin selüloz, koloidal silikon dioksit, krospovidon, manitol ve

20 magnezyum stearat şeklinde inert maddeler ihtiva eden bir farmasötik formülasyon sağlar.

Burada 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ve silislenmiş mikrokristalin

25 selülozdan, koloidal silikon dioksitten, krospovidondan (polivinilpirrolidon; yüksek çapraz bağlı polivinilpirrolidon (PVP)), manitolden ve magnezyum stearattan seçilen bir inert madde ihtiva eden bir katı oral dozaj formülasyon açıklanmaktadır. Spesifik bir düzenlemede söz

30 konusu katı oral dozaj formülasyon, nalokson gibi bir ayrı opioid antagonistten büyük ölçüde ya da tamamen ari olabilir. Bağlı bir düzenleme 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino

35 }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ile silisleşmiş mikrokristalin selülozdan, koloidal silikon dioksitten, krospovidondan,

mannitolden ve magnezyum stearattan seçilen bir inert madde ihtiva eden bir katı oral dozaj formülasyon sağlar. Bu düzenlemelerde söz konusu oral dozaj formülasyonlar standart tekniklerle şeker kaplı, jelatin kaplı, film kaplı ya da enterik kaplı içermek üzere kaplanabilir.

Burada 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ve silislenmiş mikrokristalin selülozdan, koloidal silikon dioksitten, krospovidondan (polivinilpirrolidon; yüksek çapraz bağlı polivinilpirrolidon (PVP)), manitolden ve magnezyum stearattan seçilen bir inert madde ihtiva eden bir oral tablet formülasyonu açıklanmaktadır. Spesifik bir düzenlemede söz konusu oral tablet formülasyonu, nalokson gibi bir ayrı opioid antagonistten büyük ölçüde ya da tamamen ari olabilir. Bağlı bir düzenleme 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ile silisleşmiş mikrokristalin selülozdan, koloidal silikon dioksitten, krospovidondan, manitolden ve magnezyum stearattan seçilen bir inert madde ihtiva eden bir oral tablet formülasyonu sağlar. Bu düzenlemelerde söz konusu oral tablet formülasyonlar standart tekniklerle şeker kaplı, jelatin kaplı, film kaplı ya da enterik kaplı içermek üzere kaplanabilir.

Burada 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ve silislenmiş mikrokristalin selülozdan, koloidal silikon dioksitten, krospovidondan (polivinilpirrolidon; yüksek çapraz bağlı polivinilpirrolidon (PVP)), manitolden ve magnezyum stearattan seçilen bir inert madde ihtiva eden bir film kaplı oral tablet formülasyonu açıklanmaktadır. Spesifik bir düzenlemede söz konusu film kaplı oral tablet formülasyonu, nalokson gibi bir ayrı opioid antagonistten büyük ölçüde ya da tamamen ari

- olabilir. Bağlı bir düzenleme 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ile silisleşmiş mikrokristalin selülozdan, koloidal silikon dioksitten,
- 5 krosprovidondan, mannitolden ve magnezyum stearattan seçilen bir inert madde ile bir film kaplama ihtiva eden bir film kaplı oral tablet formülasyonu sağlar. Bu düzenlemelerde film kaplama, sulu film kaplama olabilir.
- Burada opioid reseptör aracılı bir durumu tedavi etmeye ya da
- 10 iyileştirmeye yönelik tek dozlu uygulamaya uygun olan, temel olarak yaklaşık 20 mg/doz ila yaklaşık 200 mg/doz 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit, ağırlıkça yaklaşık %60-80 silisleşmiş
- 15 mikrokristalin selüloz, ağırlıkça yaklaşık koloidal silika, ağırlıkça yaklaşık %50-90 mannitol, ağırlıkça yaklaşık %20-50 krosprovidon ve ağırlıkça yaklaşık %2-8 magnezyum stearat ihtiva eden bir suistimal önleyici, mono-fazik farmasötik bileşim açıklanmaktadır.
- 20 Burada, söz konusu tarifnamenin katı oral formülasyonunu tedaviye ihtiyacı olan hastaya uygulayarak bir opioid reseptör aracılı bir durumun tedavi edilmesine ya da iyileştirilmesine ilişkin bir yöntemde kullanıma yönelik olarak mevcut
- 25 tarifnameye uygun katı oral formülasyonda 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit açıklanmaktadır. Spesifik bir düzenlemede söz konusu uygulama, nalokson gibi bir opioid antagonistin ayrı ya da eş zamanlı uygulanması yokluğunda gerçekleştirilebilir. Spesifik
- 30 düzenlemelerde söz konusu yöntemler, ilgili hastaya 20 mg ile 200 mg arasında bir miktarda 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir.
- 35 Spesifik düzenlemelerde söz konusu yöntemler, ilgili hastaya

- yaklaşık 10 mg ile 125mg arasında bir miktarda 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir. Spesifik düzenlemelerde söz
- 5 konusu yöntemler, ilgili hastaya yaklaşık 50mg ile 100 mg arasında bir miktarda 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir. Spesifik düzenlemelerde söz konusu yöntemler
- 10 hastaya yaklaşık 75 mg miktarda 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil- fenil-propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazol-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi- benzoik asit uygulanmasını içerebilir. Spesifik düzenlemelerde söz konusu yöntemler, ilgili hastaya yaklaşık 100 mg miktarda 5-([2-
- 15 Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir.
- Spesifik düzenlemelerde söz konusu yöntemler hastaya günde iki uygulamayla günde sekiz uygulama arasında bu tarifnameye uygun
- 20 formülasyonda 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir. Spesifik düzenlemelerde söz konusu yöntemler, hastaya mevcut buluşa uygun bir formülasyonda günde iki uygulama ile günde
- 25 altı uygulama arasında 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir. Spesifik düzenlemelerde söz konusu yöntemler, hastaya mevcut buluşa uygun bir formülasyonda günde iki
- 30 uygulama ile günde dört uygulama arasında 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)- propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir.

(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit içeren katı dozaj formülasyonlarıyla, söz konusu formülasyonların hazırlanmasına ve uygulanmasına yönelik düzenlenmiştir.

Mevcut tarifname amaçları doğrultusunda "5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit" referansı aynı zamanda "5-[[[-2-amino-3-[4-(aminokarbonil)-2,6-dimetilfenil]-1-oksopropil] [-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil]amino]metil]-2-metoksibenzoik asit" anlamına gelmekte olup, iki kimyasal adlarının birbiri yerine kullanılması amaçlanmıştır. "Etkin madde" terimine referans, 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ve farmasötik olarak kabul edilebilir enantiomerlerini, diastereomerlerini, rasematlarını, ikiz yükünlerini ve tuzlarını içerir.

5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit en az iki kiral merkez içerdiğinden, diastereomer olarak mevcut olabilir. Söz konusu izomerler hazırlayıcı kromatografi gibi klasik tekniklerle ayrılabilir ve rasemik formda ya da sterespesifik sentez veya ayrıştırma yöntemiyle münferit diasteromerler olarak hazırlanabilir. Örneğin bileşikler, (-)-di-p-toluoil-D-tartarik asit ve/veya (+)-di-p-toluoil-L-tartarik asit gibi optik olarak aktif bir asitle tuz oluşumuyla stereoizomerik çiftlerin oluşumu ve ardından fraksiyonel kristalleştirme ile serbest bazın tekrar oluşumu gibi standart tekniklerle kendi bileşen diasteromerlerine çözündürülebilir. Bileşikler ayrıca stereoizomerik esterlerin veya amidlerin formasyonu ile çözünebilir ve bu işlemi, kiral yardımcı maddesinin kromatografik ayrıştırılması ve çıkarılması izler. Alternatif olarak bileşikler bir kiral HPLC kolonu kullanılarak çözünebilir. Tüm stereoizomerlerin,

rasemik karışımların, diastereomerlerin ve enantiomerlerin mevcut buluşta "5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asit" ya da "etkin madde"ye her türlü referans kapsamına alındığı anlaşılabacaktır.

Örneğin "5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asite" ya da "etkin maddeye" referans özellikle aşağıdakileri içerir:

a) 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asit,

b) 5-([(2S)-2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4 fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asit,

c) 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asit ve/veya

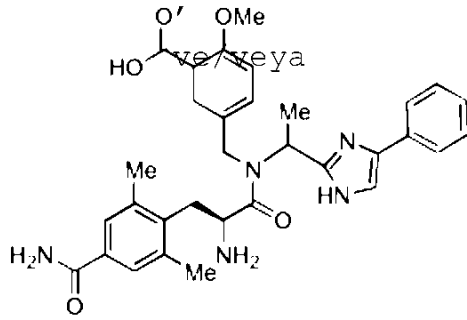
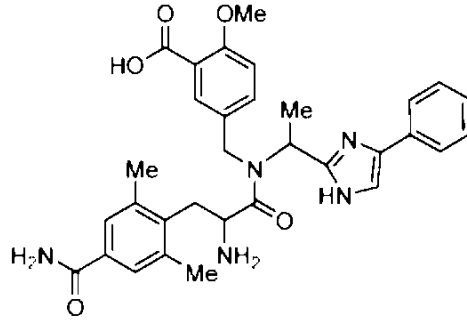
d) 5-([(2S)-2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[(1S) 1 -(4-fenil- 1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi- benzoik asit ile

e) söz konusu bileşiklerin hidrobromik, hidriodik, perklorik, sülfürik, nitrik, fosforik, asetik, propionik, glikolik, laktik, sukkinik, maleik, fumarik, malik, tartarik, sitrik, benzoik, mandelik, metansülfonik, hidroksietansülfonik, benzensülfonik, oksalik, pamoik, 2-naftalendisülfonik, p-tolüensülfonik, sikloheksansülfamik, salisilik, sakkarinik ya da trifluoroasetik asit tuzu veya

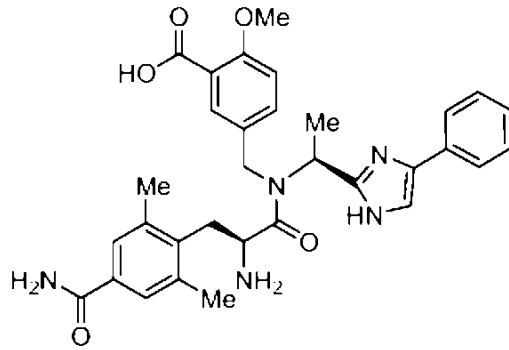
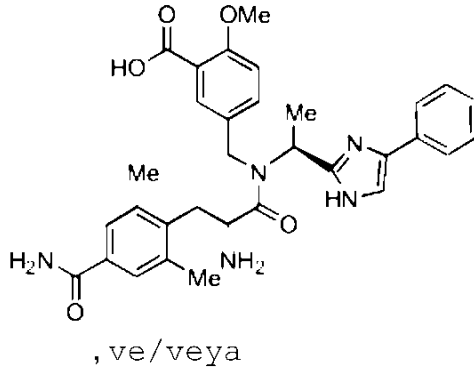
f) söz konusu bileşiklerin benzatin, kloroprokain, kolin, dietanolamin, etilenediamin, meglumin, prokain, alüminyum,

kalsiyum, lityum, magnezyum, potasyum, sodyum ya a çinko tuzu.

Benzer şekilde "5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit" ya da "etkin madde" özellikle aşağıdaki kimyasal yapıya sahip bir bileşiği içerir:



,
ve/veya



söz konusu kimyasal yapıların hidrobromik, hidriodik, perklorik, sülfürik, nitrik, fosforik, asetik, propionik, glikolik, laktik, sukkinik, maleik, fumarik, malik, tartarik, sitrik, benzoik, mandelik, metansülfonik, hidroksietansülfonik, benzensülfonik, oksalik, pamoik, 2-naftalendisülfonik, p-tolüensülfonik, sikloheksansülfamik, salisilik, sakkarinik ya da trifluoroasetik asit tuzu veya benzatin, kloroprokain, kolin, dietanolamin, etilenediamin, meglumin, prokain, alüminyum, kalsiyum, lityum, magnezyum, potasyum, sodyum ya da çinko tuzu.

Mevcut buluşta kullanıldığı üzere "denek", "hasta", "birey" gibi terimlerin sınırlandırıcı olmaması ve genellikle birbirini yerine kullanılabilmesi amaçlanmıştır. Yani, "hasta" ifadesiyle belirtilen bireyin belirli bir hastalığa sahip olması gerekli değildir, kendisi yalnızca doktora başvurmuş olabilir.

Burada kullanıldığı üzere "tedavi etme" ve "önleme terimlerinin mutlak terimler olması amaçlanmamıştır. Tedavi, semptom başlangıcında her türlü gecikme, semptomların

- sıklığında ya da şiddetinde düşüş, semptomların iyileşmesi, hasta konforunda ve/veya gastrointestinal fonksiyonda artış vb. ile ilgili olabilir. Tedavinin etkisi, hasta, söz konusu tedaviden faydalanmamış bir bireyle ya da toplulukla
- 5 kıyaslanarak ya da aynı hastanın tedavi öncesindeki ve tedavi kesildikten sonraki durumu kıyaslanarak görülebilir.
- "Engelleme" veya "iyileştirme" terimi, bir hastada opioid reseptör hastalığının ya da bozukluk semptomlarının meydana gelmesindeki azalmayla ilgilidir. Engelleme ya da iyileştirme
- 10 tam (semptomların tespit edilememesi) ya da uzaktan tedavide gerçekleştirilecek semptomlardan daha az semptomların gözlemleneceği şekilde kısmi olabilir.
- "Opioid reseptörle ilgili bozukluklar" ifadesi Breslin ve ark. ile ilgili 7.741.356 sayılı ABD Patentinde daha detaylı tarif
- 15 edildiği üzere örneğin ağrı ve diyareik sendromlar gibi gastrointestinal bozuklukları, post-operatif ileus ve konstipasyon içeren motilite bozuklukları ve post-operatif ağrı içeren viseral ağrı, irritabl bağırsak sendromu ve enflamatuvar bağırsak bozuklukları ihtiva eden çeşitli memeli
- 20 hastalık durumlarıyla ilgili olabilir.
- "Suistimal edici" ya da "suistimal edici" şekilde terimi, mevcut buluşa uygun formülasyonların oral uygulama ötesinde enjeksiyon ya da burundan çekme gibi yollarla kullanımıyla ilgilidir.
- 25 Burada kullanıldığı üzere "suistimal önleyici" terimi, formülasyon suistimaline ya da kötüye kullanımına, yani etkin maddenin burundan çekilerek ya da enjeksiyon yöntemiyle çıkarılmasına ve içe çekilmesine yönelik oldukça sınırlı bir potansiyel barındıracak şekilde opioid reseptör modülatörü
- 30 etkin maddesinin söz konusu tedaviye ihtiyacı olan bir kişiye oral yolla uygulanmasıyla terapötik kullanımına olanak veren fiziko-kimyasal karakteristikler içeren bir formülasyonla ilgilidir.
- Burada kullanıldığı üzere "terapötik olarak etkili miktar"
- 35 yukarıda tarif edildiği üzere hastalığı ya da bozukluğu tedavi

etmeye ya da iyileştirmeye yeterli terapötik ajan miktarıyla ilgilidir. Örneğin, belirli bir parametreye yönelik olarak terapötik olarak etkili miktar en az yaklaşık %5, %10, %20, %25, %30, %40, %50, %60, %70, %80, %90 veya %100 artış ya da azalma gösterecektir. Terapötik etkililik ayrıca “- kat” artış ya da azalma olarak ifade edilebilir. Örneğin terapötik olarak etkili miktar en az 1,2 kat, 1,5 kat, 2 kat, 5 kat ya da kontrol değeri üzerinde daha fazla etkiye sahip olabilir. İrritabl bağırsak sendromuyla, tercihen diyare ağırlıklı irritabl bağırsak sendromuyla ilgili terapötik etkililik en kötü abdominal ağrının (WAP) ya da dışkı kıvam skoru (Bristol Dışkı Skoru ya da BBS) ölçümlerinde ifade edilebilir. Burada kullanıldığı üzere “katı dozaj formülasyonu” terimi tabletleri, kapsülleri, hapları ve benzerini içermekte olup, klasik ya da yavaş salınımlı bileşimlerde mevcut olabilir. Burada kullanılan terminoloji, belirli düzenlemelerin tarifleriyle ilgili olup, terminolojinin sınırlandırıcı olmaması amaçlanmıştır. Burada kullanıldı üzere “bir” ve “ilgili” şeklinde belirtilen tekil formlar, içerik ve bağlam açısından aksi belirtilmedikçe çoklu imlemler içerir. Dolayısıyla örneğin “bir marker” ile ilgili referans, iki ya da daha fazla sayıda benzer markerin kombinasyonunu içerir. Aksi tanımlanmadıkça, tüm bilimsel ya da teknik terimlerin, ilgili oldukları teknikte yaygın kullanılan anlamlara geldiği anlaşılabacaktır. Mevcut buluş amaçları doğrultusunda aşağıdaki terimler, yine aşağıda tanımlandığı gibidir. Ayrıca “veya” bağlacı, aksi belirtilmedikçe “ve/veya” anlamına gelir. Benzer şekilde “ihtiva eder”, “ihtiva etmektedir”, “ihtiva eden”, “içerir”, “içermektedir ve “içeren” ifadeleri birbirleri yerine kullanılabilir ve sınırlandırıcı değildir. Ayrıca “ihtiva eden” teriminin kullanıldığı çeşitli düzenlemelere ilişkin açıklamalarda teknikte uzman kişilerce bazı spesifik durumlarda bir düzenlemenin alternatif olarak “temel olarak ihtiva eden” ya da “ihtiva eden” terimleriyle açıklanabileceği anlaşılabacaktır.

Opioid reseptörle ilgili bozuklukların tedavisine ilişkin bazı düzenlemelerde, mevcut buluşa uygun formülasyonlara dahil edilebilen 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit dozu, arzu edilen uygulanacak tedavi dozajına dayalı olup, yaklaşık 20 mg ile yaklaşık 200 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit aralığında değişiklik gösterebilir. Başka düzenlemelerde etkin madde dozu yaklaşık 10 mg ile 125 mg arasındadır. Bazı düzenlemelerde ise mevcut buluşa uygun formülasyonlardaki etkin madde dozu yaklaşık 10 mg ile yaklaşık 200mg arasında, örneğin 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg ve 200 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit şeklindedir. Bir düzenlemede doz yaklaşık 75 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asittir. Başka bir düzenlemede doz, yaklaşık 100 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil] - amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asittir. Başka bir düzenlemede doz, 50 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asittir. Başka bir düzenlemede doz yaklaşık 150 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asittir. Başka bir düzenlemede doz, yaklaşık 37,5 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil] - amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asittir.

- Uygulanan dozdaki artışlara, bir farmakokinetik parametredeki oransal artışlar eşlik ettiğinde doz oransallığı meydana gelir. Mevcut buluşa uygun dozaj formülasyonları tercihen yaklaşık 25 mg ile 100 mg arasında 5-({[2- Amino-3-(4-
- 5 karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit etkin maddesinde doz oransal formülasyon olarak tasarlanır. Mevcut buluşa uygun suistimal önleyici formülasyonlar aşağıdakiler ihtiva eden katı farmasötik dozaj formülasyonları
- 10 içerir:
- ağırlıkça yaklaşık %5-%20 5-({[2- Amino3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit, tercihen
- 15 ağırlıkça yaklaşık %10-%15 5-({[2- Amino3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit, tercihen
- ağırlıkça yaklaşık %12,5 5-({[2- Amino3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit;
- 20 ağırlıkça yaklaşık %60-%80 silisleşmiş mikrokristalin selüloz (USP Silisleşmiş Mikrokristalin Selüloz; derinlemesine ilgili mikrokristalin selüloz ve koloidal silikon dioksit partikülleri; tercih edilen bir özellikte yüksek yoğunluklu
- 25 silisleşmiş mikrokristalin selüloz "HD-90"); tercihen ağırlıkça yaklaşık %65-%75 silisleşmiş mikrokristalin selüloz, tercihen ağırlıkça yaklaşık %71 silika ince mikrokristalin selüloz;
- ağırlıkça yaklaşık %0,45-%1,0 oranında glidant, örneğin
- 30 koloidal silika, tercihen ağırlıkça yaklaşık %0,55-%0,95 oranında koloidal silika, tercih edilen bir düzenlemede ağırlıkça yaklaşık %0,65-%0,85 oranında koloidal silika, tercih edilen başka bir düzenlemede ağırlıkça yaklaşık %0,75 oranında koloidal silika;
- 35 ağırlıkça yaklaşık %1-%20 oranında mannitol (mannitol, USP)

tercihen ağırlıkça yaklaşık

%5-%15 oranında mannitol, tercih edilen bir düzenlemede ağırlıkça yaklaşık %7,5-%12,5 oranında mannitol, tercih edilen başka bir düzenlemede ağırlıkça yaklaşık %10 mannitol;

- 5 ağırlıkça yaklaşık %2-%8 oranında krospovidon (polivinilpirolidonun (PVP) yüksek çapraz bağlı modifikasyonu), tercihen ağırlıkça yaklaşık %3-%7 oranında krospovidon, tercih edilen bir düzenlemede ağırlıkça yaklaşık %4-%6 krospovidon, tercih edilen başka bir düzenlemede
- 10 ağırlıkça yaklaşık %5 krospovidon ve ağırlıkça yaklaşık %0,45-%1 magnezyum stearat (Magnezyum Stearat USP), tercihen ağırlıkça yaklaşık %0,55-%0,95 magnezyum stearat, tercih edilen bir düzenlemede ağırlıkça yaklaşık %0,65-%0,85 magnezyum stearat, tercih edilen başka
- 15 bir düzenlemede ağırlıkça yaklaşık %0,75 magnezyum stearat.

Bazı düzenlemelerde suistimal önleyici katı farmasötik dozaj formülasyonlar, bir film kaplamayla kaplıdır. Bazı düzenlemelerde kaplama suda çözülebilir, pH-bağımsız film kaplamadır. Söz konusu kaplama katı dozaj formülasyonu

- 20 içeriklerinin hızlı, aktif salınımına yönelik hızlı parçalanmaya olanak verir. Mevcut buluşa uygun katı dozaj formülasyonlarında kullanışlı olan, piyasada bulunan kaplamalardan biri Opadry (RTM) ve tercihen Opadry II(RTM) şeklindedir. Spesifik düzenlemede suistimal önleyici katı
- 25 farmasötik dozaj formülasyonlar ağırlıkça yaklaşık %0,5-%5,5 oranında film kaplama, tercihen ağırlıkça yaklaşık %1-%5 oranında film kaplama, tercih edilen bir düzenlemede ağırlıkça yaklaşık %2-%4 oranında film kaplama, tercih edilen başka bir düzenlemede ağırlıkça yaklaşık %3 oranında film kaplama
- 30 içerir.

Bazı durumlarda opioid reseptör agonisti ilaçları, söz konusu formülasyonu suistimale dirençli hale getirmek üzere bir opioid antagonistiyile (opioid antagonistisi nalokson gibi) birlikte formüle edilerek piyasaya sürülmüştür. Mevcut buluş

- 35 ayrıca şaşırtıcı bir keşif olarak en azından kısmen mevcut

buluş tarifnamesine uygun formülasyonların suistimal önleyici karakteristiklere sahip olmasına dayalıdır. Örneğin söz konusu formülasyon kurcalanamaz ve dolayısıyla 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidi formülasyondan izole etme ve purifikasyon kolaylığını sınırlar. Dolayısıyla mevcut buluşun spesifik düzenlemelerinde söz konusu formülasyonlar büyük ölçüde nalokson içermez. Dolayısıyla mevcut buluşun spesifik düzenlemelerinde söz konusu formülasyonlar büyük ölçüde naloksona aridir. Söz konusu formülasyonlar avantajlıdır çünkü nalokson yokluğunda etkili suistimal önleme sağlayabilir.

Söz konusu formülasyonlar ayrıca opsiyonel olarak bir inert farmasötik olarak kabul edilebilir ayrışma-hızı modifiye edici ajan, farmasötik olarak kabul edilebilir bir plastikleştirici, farmasötik olarak kabul edilebilir renklendirme ajanı (örn. FD&C Mavi #1), farmasötik olarak kabul edilebilir opaklaştırıcı madde (örn. titanyum dioksit), farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidan (örn. tokoferol asetat), farmasötik olarak kabul edilebilir koruyucu, aroma vericiler (örn. sakarin ve nane), nötrleştirici ajanlar (örn. sodyum hidroksit), tampon ajanları (örn. monobazik ya da tribazik sodyum fosfat) ya da bunların kombinasyonlarını içerebilir. Tercihen söz konusu bileşenler en fazla formülasyonun nihai ağırlığının yaklaşık %1'i kadar münferiden mevcut olup, söz konusu miktar, formülasyonun diğer bileşenlerine dayalı değişiklik gösterebilir.

Tabletler gibi mevcut buluşa uygun formülasyonların hazırlanmasına yönelik olarak 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit, tercih edilen düzenlemelerde eksipiyanların etkin maddeyle homojen bir karışımını ihtiva eden katı preformülasyon bileşimi oluşturmak üzere bir ya da daha fazla sayıda farmasötik eksipiyanla karıştırılır. Söz konusu preformülasyon bileşimleri "homojen"

olarak anıldığında etkin maddenin, bileşim tabletler ya da kapsüller gibi eşit derecede etkili birim dozaj formlara kolayca bölünebilecek şekilde bileşimin tamamına eşit şekilde dağıtılacağı ifade edilmektedir. Ardından bu katı

5 preformülasyon örneğin yaklaşık 10 ile yaklaşık 200 miligram etkin madde içeren yukarıda açıklanan tipte birim dozaj formlarına bölünür.

Bir düzenlemeye göre mevcut buluşa uygun katı dozaj formülasyon aşağıdaki işlemlerle hazırlanır:

- 10 i)
- 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil- 1H-imidazo 1-2-il)-etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asidin silisleşmiş mikrokristalin selüloz, mannitol, koloidal silika ve krospovidon gibi farmasötik olarak kabul
- 15 edilebilir inert eksipiyenlerle karıştırılması;

ii) yukarıdaki karışımın magnezyum stearat katkısıyla birlikte öğütülmesi;

iii) kuru karışımın uygun büyüklükte tabletlere sıkıştırılması veya kapsüllere doldurulması.

- 20 Başka bir düzenlemeye göre katı dozaj formülasyon aşağıdaki işlemlerle doğrudan sıkıştırma kullanılarak hazırlanır:

i)

5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil- 1H-imidazo 1-2-il)-etil] -amino } -metil)-2-metoksi-

25 benzoik asidin silisleşmiş mikrokristalin selüloz, mannitol, koloidal silika ve krospovidon gibi farmasötik olarak kabul edilebilir inert eksipiyenlerle karıştırılması;

ii) karışımın, magnezyum stearat katkısıyla yağlanması;

iii) karışımın uygun büyüklükte tabletlere sıkıştırılması.

- 30 Başka bir düzenlemeye göre, kapsüller aşağıdaki işlemlerle formüle edilebilir:

i)

5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil- 1H-imidazo 1-2-il)-etil] -amino } -metil)-2-metoksi-

35 benzoik asidin silisleşmiş mikrokristalin selüloz, mannitol,

koloidal silika ve krospovidon gibi farmasötik olarak kabul edilebilir inert eksipiyenlerle karıştırılması;

ii) karışımın, magnezyum stearat katkısıyla yağlanması,

iii) karışımın kapsül kabuklarına doldurulması.

5 Başka bir düzenlemeye göre, kapsüller aşağıdaki işlemlerle formüle edilebilir:

i)

5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil- 1H-imidazo 1-2-il)-etil] -amino } -metil)-2-metoksi-
10 benzoik asidin silisleşmiş mikrokristalin selüloz, mannitol, koloidal silika ve krospovidon gibi farmasötik olarak kabul edilebilir inert eksipiyenlerle karıştırılması;

ii) yukarıda belirtilen karışımın birlikte öğütülmesi,

iii) karışımı yağlamak üzere magnezyum stearat eklenmesi,

15 iv) karışımın kapsül kabuklarına doldurulması.

Başka bir düzenlemeye göre, kapsüller aşağıdaki işlemlerle de formüle edilebilir:

i) 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil- 1H-imidazo 1-2-il)-etil] -amino } -
20 metil)-2-metoksi-benzoik asidin silisleşmiş mikrokristalin selüloz, mannitol, koloidal silika ve krospovidon gibi farmasötik olarak kabul edilebilir inert eksipiyenlerle karıştırılması;

ii) yukarıda belirtilen karışımın birlikte öğütülmesi,

25 iii) karışımı yağlamak üzere magnezyum stearat eklenmesi,

iv) karışımın tabletlere sıkıştırılması.

Mevcut buluşa göre söz konusu dozaj formülasyonlarını hazırlamaya ilişkin bu düzenlemelerde, tabletler ya da kapsüller film kaplı olabilir ve/veya bulk halde
30 ambalajlanabilir ya da birim dozajlı paketlenir (yani blister ambalajlama)

Mevcut buluşa uygun formülasyonlardaki etkin madde faydalı opioid reseptör modülatörlerdir. Özellikle belirli bileşikler ağrı ve gastrointestinal bozukluklar gibi durumların
35 tedavisinde veya iyileştirilmesinde faydalı opioid reseptör

agonistlerdir. Ağrı örnekleri merkezi kaynaklı ağrı, periferik kaynaklı ağrı, yapısal ya da yumuşak doku yaralanmasına bağlı ağrı, enflamasyona bağlı ağrı, ilerleyen hastalığa bağlı ağrı, nöropatik ağrı ve akut yaralanma, travma veya cerrahi nedeniyle akut ağrı ve nöropatik ağrı durumları, diyabetik periferik nöropati, post-herpetik nöralji, trigeminal nöralji, inme sonrası ağrı sendromları ya da küme veya migren baş ağrıları gibi kronik ağrıları içermekte olup bunlarla sınırlı değildir. Mevcut buluşa uygun formülasyonlardaki etkin maddeler tercihen abdominal ağrıyı tedavi etmeye ya da iyileştirmeye yönelik faydalıdır. Gastrointestinal bozukluk örnekleri diyareik sendromları, diyare baskın, konstipasyon baskın ya da değişken irritabl bağırsak sendromu içeren irritabl bağırsak sendromu gibi motilite bozuklukları ve ülseratif kolit ve Crohn hastalığını içeren enflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkili viseral ağrı ve diyare içermekte olup, bunlarla sınırlı değildir.

5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin faydalı olabileceği gastrointestinal bozukluk örnekleri konstipasyon baskın irritabl bağırsak sendromu, kronik ağrının opiyatlarla tedavisine ilişkin konspitasyon dahil ancak bununla sınırlı olmayan post-operatif ileus ve konstipasyon içerir. Birden fazla opioid reseptör alt türünün modülasyonu aşağıdaki gibi faydalıdır: karma mu OR agonisti ve delta OR antagonisti şeklindeki bir bileşik, derin şekilde kabızlaştırıcı olmayan antidiareyal özelliklere sahip olabilir. Karma mu OR agonisti ve delta OR agonisti şeklindeki bir bileşik, saf mu OR agonistleriyle tedaviye refrakter şiddetli diyare durumlarında faydalıdır veya inflamasyonla ve diyareyle ilgili viseral ağrıyı tedavi konusunda ilave fayda sağlar.

Mevcut buluşa uygun bir katı dozaj formülasyonunun günlük dozu, irritabl bağırsak sendromunun, tercihen diyare baskın irritabl bağırsak sendromu tedavisine yönelik terapötik olarak etkin

bir doz olabilmekte olup, özelliği; bir hastanın günlük WAP skorunda, hasta bazal WAP skorundan (örneğin $\geq 3,0$ bazal WAP skoru (0-10 numerik oran ölçeğinde 0 ağrı olmayan, 10 düşünülebilecek en kötü ağrının olduğu durum) yaklaşık ≥ 10

5 ortalama düşüşü, tercihen WAP skorunda yaklaşık ≥ 20 düşüş, daha tercihen WAP skorunda yaklaşık ≥ 30 düşüş görülmesidir. Mevcut buluşa uygun dozaj formülasyonun günlük dozu, irritabl bağırsak sendromu, tercihen diyare baskın irritabl bağırsak sendromu için terapötik olarak etkili bir doz olup, özelliği;

10 hastanın 2 ile 5 arası, tercihen 3 ya da 4 şekilden ortalama BSS skoruna sahip olmasıdır (burada 1 sert, topaklı dışkıyı, 7 ise sulu, sıvı dışkıyı ifade eder).

Mevcut buluşa uygun katı dozaj formülasyonun günlük dozu yetişkin insan başına günlük yaklaşık 20 mg ile yaklaşık 7000

15 mg arasında geniş bir aralıkta değişiklik gösterebilen etkin madde; tercihen söz konusu doz, yetişkin insan başına günlük yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 2100 mg aralığında etkin madde olacaktır. Oral uygulamaya yönelik olarak, söz konusu formülasyonlar tedavi edilecek hastaya ilişkin dozajın

20 semptomatik ayarlanmasına yönelik tercihen yaklaşık 75 ile yaklaşık 200 miligram arasında, daha tercihen yaklaşık 75 ile yaklaşık 100 miligram arasında etkin madde ihtiva eden film kaplı tabletler şeklinde sağlanır. Avantajlı olarak mevcut buluşa uygun dozaj formülasyonlar tekil günlük dozda

25 uygulanabilir ya da toplam günlük dozaj günde iki, üç ya da dört doza bölünmüş halde uygulanabilir. Günde iki defa uygulandığında her doz günde 6 saat ile yaklaşık 12 saatte bir, tercihen günlük yaklaşık 8 saatte yaklaşık 12 saatte bir, tercihen günlük yaklaşık 10 saatte 12 saatte bir, tercihen

30 günlük yaklaşık 10 saatte bir ya da tercihen günlük yaklaşık 12 saatte bir uygulanabilir. Tercih edilen bu düzenlemelerde toplam günlük doz günde iki defa uygulanır.

Belirli düzenlemelerde söz konusu yöntemler, mevcut buluşa uygun bir formülasyonda 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-

35 dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-

etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin bir hastaya gün aşırı (qod) doz rejiminde, haftada üç gün doz rejimiyle, haftada iki gün doz rejimiyle ya da haftada bir gün doz rejimiyle uygulanmasını içerebilir.

- 5 Belirli düzenlemelere göre söz konusu yöntemler mevcut buluşa uygun bir formülasyonda hastaya ayda iki doz rejiminde ya da ayda bir doz rejiminde 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir.

- 10 Belirli düzenlemelere göre söz konusu yöntemler, mevcut buluşa uygun bir formülasyonda hastaya gerektiğinde (prn) doz rejimine dayalı 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir.

- 15 Dolayısıyla mevcut buluşa uygun sağlanan düzenleme, söz konusu tedaviye ihtiyacı olan hastaya uygulanmasıyla bir opioid reseptörle ilgili bozukluğu tedavi ya da iyileştirmeye ilişkin yöntemde kullanıma yönelik mevcut buluşa uygun bir formülasyondur. Bir düzenlemede söz konusu uygulama, opioid antagonist naloksonun ayrı ya da eş zamanlı uygulanması yokluğunda gerçekleştirilebilir. Spesifik düzenlemelerde söz konusu yöntemler hastaya yaklaşık 20 mg ile yaklaşık 200 mg, tercihen yaklaşık 75 mg, yaklaşık 100 ya da yaklaşık 200 miligrada, daha tercihen yaklaşık 75 ya da yaklaşık 100 miligram miktarda 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulanmasını içerebilir.

- 25 Başka bir düzenlemede, bu uygulama yemek verilmeksizin, yemek verilmeden önce ya da yemekle birlikte gerçekleştirilebilir. Bir düzenlemeye göre, 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit hastaya bir ya da daha fazla sayıda günlük yemekle, daha tercihen kahvaltıyla ve 35 akşam yemeğiyle birlikte uygulanır.

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesi, örneğin tercihen diyareik sendromlar, post-operatif ileus ve konstipasyonu içeren motilite bozuklukları ve post-operatif ağrıyı içeren viseral ağrı, irritabl bağırsak sendromu ve enflamatuvar 5 bağırsak bozuklukları gibi burada açıklanan her türlü ağrı ve gastrointestinal bozukluğun bir opioid reseptör aracılı bir durumun tedavisinde ya da iyileştirilmesinde kullanıma yönelik her türlü formülasyonla ilgilidir.

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesi, bir opioid reseptör 10 aracılı örneğin diyareik sendromlar, post-operatif ileus ve konstipasyon motilite bozuklukları ile post-operatif ağrı, irritabl bağırsak sendromu ve enflamatuvar bağırsak bozuklukları içeren viseral ağrı gibi burada açıklanan gastrointestinal bozukluklar gibi bir durumun tedavisine veya 15 iyileştirilmesine yönelik bir ilaç hazırlanmasında mevcut buluşa uygun herhangi bir formülasyonun kullanımıyla ilgilidir.

Artık genel olarak açıklanan mevcut buluş yalnızca mevcut buluşa uygun düzenlemelerin belirli yönlerinin gösterimi 20 amaçlarına yönelik dahil edilen aşağıdaki örneklere referanslarla daha kolay anlaşılacaktır. Teknikte uzman bir kişi tarafından yukarıda belirtilen ifadelerden ve aşağıdaki örneklerden diğer tekniklerle ve yöntemlerle istemlerin yerine getirilebileceği ve belirtilen buluş kapsamından ayrılmadan 25 uygulanabileceği anlaşılabilirliği üzere örneklerin mevcut buluşu sınırlandırması amaçlanmamıştır.

ÖRNEKLER

Örnek 1 - Mevcut Buluşun İki Formülasyonunun Açıklaması ve Bileşimi

30 Dozaj Form Açıklaması

Etkin madde, 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]- [1 -(4-fenil-1 H-imidazol-2-il)-etil]-amino } -metil)-2-metoksi- benzoik asit 75 mg'lik ve 100 mg'lik film kaplı tabletler olarak formüle edilmiştir. Söz konusu 35 formülasyon 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-

propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ile Tablo 1'de liste halinde belirtilen inaktif bileşenlerden oluşmaktadır.

Bileşim

5 Tablo 1: Tabletlerin Bileşimi 75-mg ve 100-mg

Bileşen ve Kalite Standardı (ve Sınıf)	Fonksiyon	Etkinlik (etikette)			
		75 mg		100 mg	
		mg	%	mg	%
Etkin madde	Etkin	75	12,	100	12,
Silisleşmiş Mikrokristalin	Dolgu	426	71,	568	71,
Koloidal silika (NF, Ph.	Glidant	4,5	0,7	6	0,7
Mannitol (USP, Ph. Eur.)	Dolgu	60	10,	80	10,
Krospovidon (PolyP XL10)	Dağıtıcı	30	5,0	40	5,0
Magnezyum stearat (NF, Ph.	Lubrikan	4,5	0,7	6	0,7
Nominal Tablet Ağırlığı	-	600	100	800	100
Opadryll 85F18422 (Şirket	Film	18	3,0	24	3,0
Spesifikasyonu	Karalama				
Saf su, USP	Film	a	-	a	-
Toplam	-	618	-	824	-

^a İşleme sırasında alınmış

Örnek 2 - Bir İmalat Prosesinin (ve Proses Kontrollerinin) Açıklaması

10 75 ve 100 mg oral tabletlere yönelik imalat yöntemine ilişkin akış diyagramı Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil 1'de belirtilen imalat prosesi açıklaması

1. Silisleşmiş mikrokristalin selüloz, mannitol, krospovidon ve koloidal silikayı 20 meş elekten ve magnezyum stearatı 30
15 meş elekten geçirin.

2. Ardından aşağıdakini 650-F toplayıcı kutuya aktarın: silisleşmiş mikrokristalin selülozun yarısı, etkin maddenin tamamı, mannitol, koloidal silika, krospovidon ve silisleşmiş mikrokristalin selülozun kalan yarısı. 12 devir/dakika hızda
20 10 dakika süreyle karıştırın. Magnezyum stearat ekleyin, 5 dakika süreyle 12 devir/dakikada karıştırın ve numune alın.

3. Stoke 34D tablet presi ya da benzer bir pres kullanarak

35- 45 devir/dakika hızda tabletleri sıkıştırın. Sıkıştırma çalışması boyunca numuneleri toplayın.

4. Opadry II 85F18422 maddesini suda çözerek ve karıştırarak kaplama süspansiyonunu hazırlayın. Kaplama süspansiyonunu,

5 aşağıdaki parametrelere sahip yaklaşık 121 cm'lik (48 inç) Accela Cota kaplayıcıda 300 g/dakikada bir sprej tabancasıyla uygulayın:

10 Tablo 2: Tablet Kaplama Parametreleri

Kaplama Parametresi	Ayar
Saptırıcı Sayısı	4
Sprej Tabanca Sayısı	4
Sprej Aparatı	Schlick (patern ve atomizasyon avarlı Modül 0317-1535)
Nozül Çapı/Havalı	1,2 mm/Havalı Kapak 4 mm
Salınım Sistemi	Peristalik Pompa
Tabancadan Yatağa	9" (8-11")
Ayar Noktası Salım	300 ± 50 g/dakika/4 Tabanca
Pan Hızı ^a	4,5 (4 - 8) devir/dakika
Atomize Hava ^a	30 ± 5 psi
Patern Havası ^a	25 ± 5 psi
Giriş Havası	60±10°C
Hava Hacmi (Giriş)* ¹	1500 ±500 cfm

Yalnızca rehberlik amaçlıdır - uygun kaplama prosesi elde etmek için gerektiği gibi ayarlayın

15 5. Tabletleri soğutun ve torba bağları içeren çift polietilen torbalarla astarlanmış, darası alınmış, etiketli yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) kaplarda depolayın.

6. Nihai ambalajı ACLAR blisterlerde ya da HDPE şişelerde hazırlayın.

20 Örnek 3 - Oral Formülasyonun Suistimal Yatkınlığı Değerlendirmesi

Suistimal yatkınlığı değerlendirilmesi, morfin verilmiş maymunlarda ayırt edici uyarıcı sağlayabilecek, eroir verilmiş
25 maymunlarda ise pozitif takviye etkileri (münferit uygulama)

sağlayabilecek 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin akut intravenöz uygulanmasını müteakip olarak dozları ve sistematik maruz kalma düzeylerini belirlemek üzere makaklarda gerçekleştirilmiştir. İlaç ayırma çalışmaları, morfine şartlandırılmış maymunların salin ile 10 mg/kg üzeri 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin IV dozu arasında ayırım yaptığını ortaya çıkarmaktadır. Münferit uygulama çalışmaları, münferit uygulanan eroine şartlandırılmış maymunlarda 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin (3,2 mg/kg/IV infüzyonu) münferit uygulamaya yönelik güçlendirme sağlandığını ortaya çıkarmıştır. Ancak 1 mg/kg morfinle ya da eroine koşullandırılmış primatlarda bir sinyal üretmemiştir.

Dolayısıyla en azından hayvanlarda 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin oral uygulaması, suistimal edilen ilaçlarda prototipiği olan CNS etkileri üretmemektedir. Ancak parenteral uygulamanın söz konusu etkileri ürettiği görülmez. Tipik olarak söz konusu etki paterni hayvanlarda gözlemlendiğinde, "en kötü durum senaryosu"nu yansıtan terapötik yol (yani oral) ve IV yol kullanılarak insan laboratuvar suistimal potansiyeli çalışması gerçekleştirilmesi tavsiye edilir.

İlaveten, enjeksiyon veya burundan çekme (örn. *in vitro* ekstrakte edilebilir/kurcualanabilirlik çalışmaları) gibi alternatif uygulama yollarıyla suistimale yönelik 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit hazırlama kolaylığını ve fizibilitesini belirlemek üzere *in vitro* çalışmalar gerçekleştirilmesi

tavsiye edilir. Bu, taslak halindeki "Sektör Kılavuzu: İlaçların Suistimal Potansiyelinin Değerlendirilmesi" (FDA, 2010) ile tutarlıdır. Bu örnek, söz konusu *in vitro* ekstrakte edilebilirlik/kurcalanabilirlik çalışmalarının bulgularını

5 açıklamaktadır.

FDA kılavuzuna dayalı olarak, bir dizi *in vitro* laboratuvar değerlendirme çalışması, 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1 H-imidazol-2-il)-etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asidin suistimal potansiyelini keşfetmek üzere tasarlanmıştır. Laboratuvar değerlendirmesine yönelik tanımlanan spesifik alanlar aşağıdaki gibi olmuştur:

- Fiziksel manipülasyonlar ve ön tedavi etkileri
- Sulu ve organik solvent ekstraksiyonları
- 15 • Şırınga edilebilirlik değerlendirmeleri
- Simüle sislendirme değerlendirmeleri

Laboratuvar deneyleri, enjeksiyon, intranazal uygulama ve sisleme içeren alternatif uygulama yollarıyla uygulamaya uygun kurcalanmış ürünü üretebilen sonuçlara yönelik hedeflenmiştir.

20 Deney tasarımı, 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ile formülasyon eksipiyenlerinin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin dikkate alınmasıyla başlamıştır. 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-

25 dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin çözünübilirlik profilinin suda "kısmen çözünür" (1-10 mg/ml) ile asidik pH2 tampon çözeltilerinde "eser miktarda çözünür" (10-33 mg/ml) ve 0,1N NaOH çözeltisinde "serbest şekilde çözünür" (100-1000

30 mg/ml) arasında değişiklik gösterecek şekilde karakterize edilmiştir. Sonuç olarak çekirdek laboratuvar

değerlendirmeleri grubu, 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin, söz konusu formülasyon matrisinden "ekstrakte edilebilirliğini"

35

karakterize eden deneylere yönlendirilmiştir. Test edilen formülasyon Örnek 1, Tablo 1'de 75 mg ve 100 mg'lık tabletlerdedir.

Çalışmanın ilk aşaması, söz konusu formülasyonun fiziksel manipülasyon kolaylığı (örn. ezme, film kaplamanın alınması ve ön tedaviler), seçilen sulu ve organik solventlerle ekstrakte edilebilirlik, tayin sonuçlarına filtrasyon etkileri, simüle sislendirme deneyleri ve şırınga edilebilirlik açısından değerlendirilmesini ihtiva etmektedir.

Fiziksel manipülasyonların (kesme/ezme/öğütme değerlendirmeleri, dondurma ve ısıtmayla ön tedavi ve kaplamanın çıkarılması) ve simüle sislendirme deneylerinin birinci faz değerlendirmelerinin ilgili konularda net ve tam veri kümesi sağladığı ve ilave değerlendirmelerine gerek olmadığı belirlenmiştir. Ekstraksiyonun birinci faz değerlendirmeleri, söz konusu formülasyondan ikinci, resmi ekstraksiyon çalışması aşamasına yönelik bir temel oluşturur.

Bu tablet formülasyonlarının tüm değerlendirmeleri, fiziksel manipülasyon istisnasıyla 100 mg 5- ([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit dozaj tabletle (toplam tablet ağırlığı = 824 mg) gerçekleştirilmiş ve Süreç çalışmaları 75 mg kuvvet tabletiyle gerçekleştirilmiştir. İki dozaj kuvveti, ekspiyanlara bağlı doz oransallığına (ortak karışım) ve aynı kaplamaya sahiptir.

Güvenilir, doğru verilerin oluşturulmasını garanti etmek üzere laboratuvar protokollerinin deneysel tasarımı aşağıdaki elemanları içermektedir: yöntem değişkenlerinin değerlendirilmesi için yeterli replikaların kullanımı; uygun olduğunda kıyaslama amacıyla kontrollerin dahil edilmesi; geniş kapsamlı kimyasal ve fiziksel koşullarda araştırma; analitik yöntemlerin doğrulanması ve valide metodolojilerin aktarıldığı bağımsız laboratuvarların kullanımı.

A. Fiziksel Manipülasyonlar ve Ön tedaviler

Tabletleri kesme ve ezme kolaylığı, jiletler, kaşıklar,

kargaburun, tablet eziciler, çekiç, oklava, havan ve tokmak içeren, kolay bulunabilen bir dizi ev gereciyle değerlendirilmiştir. -20°C derecede dondurma ve 100°C derecede ısıtmayla tablet ön tedavisinin etkisi de değerlendirilmiştir.

- 5 Kaplamanın çıkarılması, tabletlerin yaş kağıt havlularla ovulmasıyla değerlendirilmiştir.

Sonuç Özeti ve Tartışma

- Tabletlerin "kırılması" kısmen zor olmasına rağmen, çeşitli yaygın ev gereciyle ezme gerçekleştirilebilmiştir. Tabletlerin 10 dondurulması veya fırında ısıtma, tablet "ezilebilirliğini" etkilememiştir. Kabın alınması, yaş kağıt havluyla kolayca gerçekleştirilebilmiştir.

B. Ekstraksiyonlar

Solvent Ekstraksiyonu

- 15 Enjeksiyona yönelik tablet hazırlığını simüle etmek üzere tasarlanan deneyler, 10 ml solvent içeren tek tozlu ya da intakt tabletin, sulu ve organik bazlı solventlerle (su, 0,1M HCl, etanol, hekzan, pH 2.0 tampon, pH 4,0 tampon, pH 7,0 tampon, pH 10,0 tampon, salin, %10 etanol, aseton ve izopropil 20 alkol) 15, 30 dakikada 25°C sıcaklıkta ekstrakte edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Su ve etanol ekstraksiyonları 95°C sıcaklıkta tekrarlanmıştır.

Sonuç Özeti ve Tartışma

- 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi- 25 benzoik asidin solvent ekstraksiyonlarına yönelik 25°C sıcaklıkta yüzde gerikazanımları, solvent tipiyle değişkenlik göstermiştir. Su bazlı solventler, polar olmayan organik solventlere kıyasla daha etkili olmuştur (örn. hekzan). Asidik 30 ya da bazik solventler, suya veya etanole kıyasla daha etkili olmuştur. İzopropil alkole (60 dakika/25°C'de %80, öğütülmüş tablet) ve suya (60 dakika/95°C'de %118) ilişkin beklenmedik şekilde olağanüstü yüksek 5- ([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol- 2-il)- 35 etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit gerikazanımları

gözlemlenmiştir. Söz konusu deneylerin filtrelenmemiş alikotlarla gerçekleştirildiği ve bu durumun çözünmemiş 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit partiküllerinin analiz sırasında HPLC ortamına transfer edilerek bu ortamda çözündürüldüğü ve böylece süregelen 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit dissolüsyonunun (ekstraksiyon) gerçek yüzdesini yanlışlıkla artırmış olabileceği şüphesi doğurmuştur.

Filtrasyonun 5-([2]-2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4 fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit Ekstrakte Edilebilirliğine

Etkileri

Filtrelenmemiş ekstraksiyonların tam ekstrakte edilmiş (çözünmüş) 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazol-2-il)-etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit ve çözünmemiş madde süspansiyonlarının bir kombinasyonu olabileceği şüphesiyle filtrasyon etkisini belirlemek üzere ilave ekstraksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Ekstraktlar öncelikle HPLC analizi öncesinde 0,45µm PTFE filtreler aracılığıyla filtrelenmiştir. Tek tam ve öğütülmüş tabletler 10 ml solventle 25°C sıcaklıkta 15, 30 ve 60 dakika süreyle su, aseton, izopropil alkol, etanol pH 2,0 tampon, pH 4,0 tampon, pH 7,0 tampon, pH 10,0 tamponla ekstrakte edilmiştir.

Sonuç Özeti ve Tartışma

Filtrasyon adımının eklenmesi, tüm solventlere yönelik geri kazanımları azaltmıştır. En büyük azalmalar organik solventlerle elde edilmiştir. 60 dakikada (10 ml solventle 25°C) öğütülmüş tabletlere yönelik ekstrakte edilen 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin yüzde kıyaslaması aşağıda Tablo 3'te

gösterilmektedir. Net şekilde çözünmemiş partiküller, yanlışlıkla artan 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] - amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit geri kazanımı tahminlerine ve münferit saptamalarda önemli ölçüde dağılıma yol açmıştır.

Tablo 3. Öğütülmüş tabletlerden ekstrakte edilen 5-([(2S)-2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[(1S) 1 - (4-fenil- 1H-imidazol-2-il)-etil]-amino} -metil)-2-metoksi-benzoik asit yüzdesinin kıyaslanması

Solvent	Geri kazanım %	Geri kazanım %
Su	63	38
Aseton	30	2
İzopropil	80	0
Etanol	52	5
pH 2 Tampon	103	36
pH 4 Tampon	58	12
pH 7 Tampon	81	22
pH 10 Tampon	100	33

C. Şırınga edilebilirlik

Tablet ekstraktlarının şırınga edilebilirliğini belirlemek üzere deneyler gerçekleştirilmiştir. Söz konusu değerlendirmeler birinci faz ekstraksiyonlarında 25°C sıcaklıkta üretilen çözeltilerin kalan kısımlarında (5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1 H-imidazol-2-il)-etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit geri kazanımı yüzdesinin belirlenmesine yönelik alikuot alınmasını müteakiben) gerçekleştirilmiştir. Çözeltiler 25 gauge iğnelerle teçhiz edilmiş tek kullanımlık şırıngalara aspire edilmiştir.

Sonuç Özeti ve Tartışma

Tüm solüsyonlar başarılı şekilde 25 gauge iğneyle teçhiz edilmiş tek kullanımlık şırıngalara doldurulmuş olup, bu durum ekstrakte edilen solüsyonların şırınga edilebilirlik açısından herhangi bir direnç göstermediğini belirtmektedir.

D. Simüle Sislendirme Değerlendirmesi

Etkin maddenin simüle sislendirilmesi, öğütülmüş ya da intakt tabletlerin, buharlaştırılmış 5-({[2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit toplayan bir

5 aparatı takılı bir test tüpünde ısıtılmasıyla değerlendirilmiştir. Isıtma blokundaki ısı, sızdırmazlığı sağlanan test tüpüne uygulandığında hava tüp yoluyla, ısıtılan ürün yüzeyi üzerinden çekilmiştir. Hava, ısıtılan ürün üzerinde bulunan bir kollektör kartuşundan (C18 Sep-Pak

10 kartuş) çıkmıştır. Madde yakılana kadar ürün 225°C sıcaklığa kadar ısıtılmıştır (genellikle yaklaşık 5 dakika). Numuneler toplam 10 dakika ısıtılmıştır. İlaveten saf 5-({[2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik

15 asit de aynı şekilde işleme tabi tutulmuştur. Aparatın buharlaşmış 5-({[2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit toplama kapasitesi, kartuştan standart 5-({[2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-

20 propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit solüsyonu geçirilmesini ve seri bağlı kartuşlarda "ilerleme" açısından test etmeyi içeren bir dizi testle doğrulanmıştır. Kollektör tarafından yakalanan standart miktarda 5-({[2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-

25 fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit referans materyal geri kazanımları esasen kantitatif olmuştur. Öğütülmüş ve intakt tabletlerin bir şalomayla son derece yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılması da denenmiş ve ve buharlaştırılmış madde gaz

30 vericili kollektörle toplanmıştır.

Sonuç Özeti ve Tartışma

Tabletler ve öğütülmüş ürün, ısıtma blokunda 225°C sıcaklığa

35 ya da en üst sıcaklığa bir şalomayla ısıtıldığında esmerleşme

ve yanma görünür hale gelmiştir. Her iki yöntemle de 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asidin ısıtma sırasında öğütülmüş tabletlerden intakt 5 tabletlere buharlaştırılmamıştır. Saf 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asit, aynı koşullar altında ısıtıldığında 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asidin 10 son derece önemsiz izleri buharlaştırılmıştır. Isıtılan test tüplerinde kalan 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asit analiz edilerek kütle 15 denkliği analizi denenmiştir. Genel olarak 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asit gerikazanımları düşük olmuş ve bu durum söz konusu koşullar altında ısıtmanın 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asidin termal ayrışmasını ortaya 20 çıkarmıştır. Sonuç olarak, sislendirme 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asit uygulamasına yönelik geçerli bir yol olmadığı sonucuna 25 varılması güvenli görülmektedir.

E. Sulu Solvent Ekstraksiyonu

Enjeksiyona yönelik solüsyonların hazırlanması için kullanılabilecek ekstraksiyon prosedürlerini simüle etmek 30 üzere çeşitli ev solventleriyle ve tamponlarla küçük hacimde ekstraksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyonlar 10 ml solventle 10 dakika süreyle altı öğütülmüş ve intakt tablet replikasında gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyonlar 100 devir/dakika hızda orbital çalkalayıcıda çalkalanmış ve HPLC 35 analizine yönelik alikotlar çıkarılarak 0,45µm PTFE

filtrelerle filtrelenmiştir. Bu değerlendirmelerde kullanılan solventler su, salin, sirke, 0,1M HCl, %10 etanol, %40 etanol, pH 2,0 tampon, pH 4,0 tampon, pH 7,0 tampon ve pH 10,0 tampon şeklindedir. Sonuçlar aşağıda Tablo 4'te geri kazanım %'si (etiket belirtim %'si) ve konsantrasyon (mg/ml) olarak ifade edilmiştir.

Sonuç Özeti ve Tartışma

Tablo 4. Ortalama sonuç özeti (n=6) aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Solvent	°C Sıcaklık	Geri kazanım %'si,	Geri kazanım %'si	Kon. (mg/mL) , Öğütülmüş	Kon. (mg/mL) , İntakt
Su	25	22,1	16,4	2,2	1,6
	95	39,9	38,7	4,0	3,9
Salin	25	13,7	17,0	1,4	1,7
	95	38,9	61,4	3,9	6,1
Sirke	25	80,0	24,2	8,0	2,4
	95	77,7	77,9	7,8	7,8
0.1MHCl	25	33,5	50,1	3,3	5,0
	95	65,4	59,6	6,5	6,0
%10 Etanol	25	19,3	12,6	1,9	1,3
	95	80,9	70,8	8,1	7,1
%40 Etanol	25	23,9	27,9	2,4	2,8
	95	91,6	64,6	9,2	6,5
pH 2	25	56,1	32,7	5,6	3,3
	95	67,5	73,2	6,8	7,3
pH 4	25	8,8	8,1	0,9	0,8
	95	27,8	24,2	2,8	2,4
pH 7	25	10,8	14,7	1,1	1,5
	95	41,3	40,0	4,1	4,0
pH 10 Tampon	25	38,5	38,3	3,9	3,8
	95	83,9	65,4	8,4	6,5

Replikalar arasında önemli değişiklikler olduğu halde

genellikle ortalama 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit salınım miktarı (gerikazanım %'si), öğütülmüş tabletlerle intakt tabletler arasında kıyaslanabilir olmuştur. Beklendiği üzere kaynamaya yakın koşullarda (95°C) ekstraksiyon, ilaç salınımını artırmıştır. Öğütülmüş tabletlerin 25°C sıcaklıkta ekstraksiyonuna yönelik (>%50) en etkili solventler sirke ile pH 2 tampon olmuştur. Artırılan sıcaklıkta öğütülmüş ürünün >%50 geri kazanımına olanak veren solventler 0,1M HCl, %10 etanol, %40 etanol, pH 2 tampon ve pH 10 tampon olmuştur. Tüm koşullarda 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin öğütülmüş ve intakt tabletlerde ekstrakt konsantrasyonları 0,8 mg/ml ile 9,2 mg/ml arasında değişiklik göstermiştir.

F. Organik Solvent Ekstraksiyonu

Bu ekstraksiyonlar dizisi daha önce açıklanan sulu solvent ekstraksiyonlarıyla benzer şekilde gerçekleştirilmiştir. Öğütülmüş ve intakt tabletler 10 dakika süreyle 100 devir/dakikada orbital çalkalayıcıda 10 ml'lik solventte ekstrakte edilmiştir. Alikuotlar çıkarılmış ve HPLC analizine yönelik 0,45µm PTFE filtrelerle filtrelenmiştir. Bu değerlendirmelerde kullanılan solventler %95 etanol, izopropil alkol, aseton ve heksan olmuştur.

25 Sonuç Özeti ve Tartışma

Tabletlerin organik solvent ekstraksiyonu (<%10) tüm koşullarda yetersiz olmuştur. Bu değerlendirmede kullanılan en etkili solvent ortalama %8,2 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit (aralık %6,0-%10,3) gerikazanım %'si sağlayan %95 etanol olmuştur.

G. Şırınga Değerlendirmesi

Sulu ekstraksiyonlardan kalan, ekstrakte edilen çözeltilerin şırınga edilebilirliği değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede kalan 7 ml'lik ekstrakte edilmiş çözeltiyi mümkün olduğu kadar

şırıngaya çekmek üzere 25 gauge iğne takılı 10 ml'lik şırınga kullanılmıştır. Bir pamuk yumağı kullanılmış ve çözelti aspirasyon sırasında iğne, pamuk yumağına sokularak çözelti filtrelenmiştir. Başarılı şekilde şırıngaya aspire edilen 5 çözelti hacmi hesaplanmış ve şırıngaya doldurulan 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asidin miligram hacmini belirlemek üzere bir alikuot test edilmiştir.

10 *Sonuç Özeti ve Tartışma*

Toz tablet ekstraksiyonundan kalan çözeltinin kalan 7 ml'lik hacminden, 25 gauge iğne (pamuk yumağı filtrasyonu) takılı 10 ml'lik şırıngaya doldurulabilecek tipik hacim 4-5 ml'lik çözelti olmuştur. Dolayısıyla, intravenöz enjeksiyona yönelik 15 bir çözelti hazırlanmasının simüle değerlendirmesinde elverişli çözelti yaklaşık %30 ile %43 arasında değişiklik göstermiştir. Mutlak 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asit miktarı, solvent tipiyle 20 değişiklik göstermiştir. Genel olarak, bu değerlendirmelerde şırınga edilebilirliğe yönelik herhangi bir direnç kanıtı mevcut değildir.

H. Çoklu Tablet Ekstraksiyonu

Bu ilk ekstraksiyonlar dizisi tabletlerin enjeksiyona yönelik 25 hazırlanmasına ilişkin seçilen su bazlı solventlerin ekstraksiyon verimliliğini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Ekstraksiyonlar, eşdeğer 2 ve 4 tablet ağırlığına sahip öğütülmüş tabletlerde su ve 0,1M HCl ile gerçekleştirilmiştir. Söz konusu ekstraksiyon 95°C sıcaklıkta 30 100 devir/dakika hızda orbital çalkalayıcıda 10 dakika süreyle 10 ml solventle gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon sonrasında alikuotlar çıkarılmış ve HPLC analizine yönelik 0,45µm PTFE filtrelerle filtrelenmiştir. Bu çalışmanın tasarımına ilişkin gerekçe, kişilerin ısı kullanımı yoluyla ve muhtemel asidik 35 ortam kullanımıyla daha büyük dozda 5-([2-Amino-3-(4-

karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ekstrakte etme girişimi ihtimali olmuştur. 10 ml'lik hacim, enjeksiyon açısından büyük olmasına rağmen bilhassa 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin sınırlı çözünebilirliği bilindiğinde söz konusu hacmin denenebilmesi olasıdır. Ayrıca, yüksek asiditeye sahip çözelti enjeksiyonunun (0,1M HCl) rahatsızlık ve doku yaralanmasıyla sonuçlanmasına rağmen bazı bireylerin söz konusu prosedürleri deneyeceğine dikkat edilmelidir.

Sonuç Özeti ve Tartışma

Bu ekstraksiyon değerlendirmesindeki 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin ortalama ekstraksiyon verimlilikleri ile konsantrasyonu Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Ekstraksiyon değerlendirmesinde etkin maddenin ortalama ekstraksiyon etkililikleri

Solvent	Tablet Eşdeğer	Geri kazanım	Konsantrasyon
	Sayısı	%'si	mg/mL
Su	2	41,2	8,2
	4	22,4	9,0
0.1MHCl	2	76,8	15,4
	4	46,1	18,5

Suyun ve 0,1M HCl'in 95°C sıcaklıkta iki tablete eşdeğer ekstraksiyon koşulu altında 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin çözünmesine ilişkin kapasiteye hemen hemen yaklaştığı görülebilir. Potansiyel olarak ekstrakte edilebilir 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit miktarının dört eş değere çıkarılmasının etkisi, suda ve asit çözeltilisinde hemen hemen eşit 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-

2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit konsantrasyonları sağlamıştır. Aynı zamanda 4 tablet koşuluna ilişkin gerikazanım %'si iki tablet koşulun yaklaşık yarısı kadar olmuş ve bu da her solventin kapasite sınırlandırıcı koşula eriştiğini göstermiştir.

İ. Büyük Hacimli Ekstraksiyon

(5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1 H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin bazı solventlerde sınırlı çözünürlük sergilediği farz edilirse istenmeyen yollarla uygulamaya yönelik (5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1-(4-fenil-1 H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidi izole etmeye çalışan kişiler daha büyük hacimli ekstraksiyonu denemiş olabilir. Bu ekstraksiyon değerlendirmesi, öğütülmüş ve intakt tabletlerle gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyonlar 25°C sıcaklıkta bir orbital çalkalayıcıda 100 devir/dakikada 10 dakika süreyle 30 ml hacimde solventlerle (su, 0,1M HCl, %10 etanol ve %95 etanol) gerçekleştirilmiş olup, HPLC analizine yönelik 0,45 µm PTFE filtreye filtrelenmiştir. *Sonuç Özeti ve Tartışma*

Bu ekstraksiyon değerlendirmesindeki 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin ortalama ekstraksiyon verimlilikleri ile konsantrasyonu Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Ekstraksiyon değerlendirmesinde etkin maddenin ortalama ekstraksiyon etkililikleri

Solvent	Ekstraksiyon	Geri	Geri	Kon. (mg/mL) ,	Kon. (mg/mL) ,
Su	10 dk	19,8	0,9	0,7	0,03
	24 saat	22,1	18,4	0,8	0,7
0.1MHCl	10 dk	67,6	2,9	2,3	0,1
	24 saat	68,1	35,9	2,5	1,3
%10 Etanol	10 dk	26,7	5,1	0,9	0,2

	24 saat	28,8	47,7	1,1	1,8
%95 Etanol	10 dk	27,0	0,06	0,9	0,0
	24 saat	29,9	5,8	1,1	0,2

Ekstraksiyon periyodunun 24 saate uzatılmasıyla kıyaslandığında 10 dakikalık ekstraksiyon periyodu sonrasında öğütülmüş tabletten 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin geri kazanım yüzdesinde çok az değişiklik olmuştur. Aksine 10 dakika süreyle intakt tabletlerin ekstraksiyonu, 24 saate kıyasla büyük ölçüde daha az etkili gerçekleşmiştir. Öğütülen maddenin artan yüzey alanının, 10 dakikalık ekstraksiyon sonucuna yol açma ihtimali vardır. Farklı solvent ekstraktlarındaki 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin tüm konsantrasyonları tutarlı şekilde 3 mg/ml altında gerçekleşmiştir.

J. Küçük Hacimli Ekstraksiyon

Daha küçük hacimli ekstraksiyonlar yaygın şekilde enjeksiyon için çözelti hazırlamaya teşebbüs eden kişiler tarafından kullanılır. Enjeksiyona yönelik su ve tuz yaygın şekilde kullanılan solventler olup, bu çalışma kapsamına alınmıştır. 0,1M HCl'in toksik etkilerinden dolayı solvent olarak kullanılması ihtimali olmadığı görülse de söz konusu madde, tabletlerde 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin çözünübilirlik özellikleri dikkate alındığında "en kötü durum senaryosu" olarak dahil edilmiştir. Bu ekstraksiyon değerlendirmesi, öğütülmüş ve intakt tabletlerle gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyonlar 25°C ve 95°C sıcaklıkta bir orbital çalkalayıcıda 100 devir/dakikada 10 dakika süreyle 30 ml hacimde solventlerle (su, tuz ve 0,1M HCl) gerçekleştirilmiş olup, HPLC analizine yönelik 0,45 µm PTFE filtreyle filtrelenmiştir.

Sonuç Özeti ve Tartışma

Bu ekstraksiyon değerlendirmesindeki 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin ortalama ekstraksiyon verimlilikleri ile konsantrasyonu Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Ekstraksiyon değerlendirmesinde etkin maddenin ortalama ekstraksiyon etkililikleri

Solvent	Sıcaklık °C	Ekstraksiyon	Geri	Geri	Kon. (mg/mL) ,	Kon. (mg/mL) ,
Su	25	10 dk	16,2	16,4	3,2	3,3
	95	10 dk	34,7	32,4	6,9	6,5
	25	24 saat	17,1	17,2	3,4	3,5
	95	24 saat	28,3	25,9	5,7	5,2
Salin	25	10 dk	16,9	17,5	3,4	3,5
	95	10 dk	46,2	41,0	9,2	8,2
	25	24 saat	17,6	17,7	3,5	3,6
	95	24 saat	24,1	23,5	4,8	4,7
0.1MHC1	25	10 dk	100,6	86,2	20,1	17,2
	95	10 dk	90,2	102,3	18,1	20,5
	25	24 saat	91,8	95,1	18,4	19,0
	95	24 saat	79,1	83,9	15,8	16,8

- 10 Ekstraksiyon sıcaklığının 25°C'den 95°C'ye yükseltilmesi, suda ve salinde 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit gerikazanımını ve çözünübilirliğini pekiştirmiştir; ancak ekstraksiyon süresinin
- 15 uzatılmasıyla ilave ilaç ekstrakte edildiği görülmemiştir. Su ve salindeki 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit konsantrasyonu tutarlı şekilde 10 mg/ml altında gerçekleşmiştir. 0,1 M HCl kullanımı,
- 20 çözeltideki 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil- 2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazol-2-il)-etil] -amino } -metil)- 2-metoksi-benzoik asit geri kazanımını (hemen hemen kantitatif) ve konsantrasyonunu büyük ölçüde artırmıştır ancak

95°C sıcaklıkta 24 saatlik ekstraksiyonda 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asit kaybı (ayırışma) yaşandığı görülmüştür. Asit ekstraktlarındaki

5 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asit konsantrasyonları 16-21 mg/ml arasında gerçekleşmiştir.

K. Filtre Değerlendirmesi

- 10 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asit ihtiva eden materyal süspansiyonlarının, ilaç salım ve geri kazanım ölçütlerini yanlış şekilde artırdığının keşfedilmesiyle farklı tipte filtrasyon sistemlerinin ilaç
- 15 salım ölçümlerini nasıl etkileyebileceğini belirlemek üzere bir değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyonlar, öğütülmüş ve intakt tabletlerde yapılmıştır. Ekstraksiyonlar 25°C sıcaklıkta bir orbital çalkalayıcıda 100 devir/dakikada 10 dakika süreyle 5 ml hacimde solventle (su, 0,1M HCl, %10
- 20 etanol ve %95 etanol) gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon sonrasında ekstraktlar aşağıdaki gibi filtrelenmiştir: filtrelenmemiş (kontrol); 0,45 µm PTFE filtre; pamuk yumağı filtre; sigara filtresi ve kağıt kahve filtresi.

Sonuç Özeti ve Tartışma

- 25 Bu ekstraksiyon değerlendirmesindeki 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asidin ortalama ekstraksiyon verimlilikleri ile konsantrasyonu Tablo 8'de gösterilmiştir.
- 30 Tablo 8. Ekstraksiyon değerlendirmesinde etkin maddenin ortalama ekstraksiyon etkililikleri

Solvent	Filtre Tipi	Geri	Geri	Kon. (mg/mL),	Kon. (mg/mL),
Su	Filtrelenmemiş	49,1	61,9	9,8	12,4
	0,45 µm PTFE	16,5	16,9	3,3	3,4

	Pamuk Yumağı	18,2	16,8	3,6	3,4
	Sigara Filtresi	18,5	16,9	3,7	3,4
	Kahve Filtresi	16,8	17,1	3,4	3,4
0.1MHC1	Filtrelenmemiş	74,3	83,2	14,9	16,6
	0,45 µm PTFE	76,7	87,4	15,3	17,5
	Pamuk Yumağı	56,6	86,3	11,3	17,3
	Sigara Filtresi	37,6	82,8	7,5	16,6
	Kahve Filtresi	63,2	85,3	12,6	17,1
%10 Etanol	Filtrelenmemiş	90,7	76,4	18,1	15,3
	0,45 µm PTFE	22,4	23,5	4,5	4,7
	Pamuk Yumağı	24,0	23,7	4,8	4,8
	Sigara Filtresi	24,9	24,4	5,0	4,9
		22,6	22,9	4,5	4,6
%95 Etanol	Filtrelenmemiş	62,0	0,1	12,4	0,03
	0,45 µm PTFE	7,3	0,1	1,5	0,02
	Pamuk Yumağı	26,7	0,04	5,3	0,01
	Sigara Filtresi	16,0	0,02	3,2	0,0
	Kahve Filtresi	10,4	0,03	2,1	0,01

Filtrasyon, 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik aside yönelik sınırlı çözünürlük gösteren solventler (yani su, %10 etanol, %95 etanol) içeren ekstraksiyonlarda görülen ilaç salınımını büyük ölçüde etkilemiştir. Filtrasyon olmadan ilgili kanıt, bu farkların nedeninin partikül süspansiyonu olduğu konusunda ikna edici görünmektedir. Süspansiyonlar, HPLC ile tayine yönelik hazırlandığında 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit, HPLC mobil fazda çözünür hale gelmiş olup, bu durum yüksek "okumaların" (ölçümler) izahıdır. Aksine 0,1M HCl'li ekstraksiyonda, ilaç salınımında çok az fark ve filtrasyonla ya da filtrasyon olmadan gerikazanım görülmüştür. 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit, 0,1M HCl'de çok daha büyük çözülebilirlik sergilediğinden, filtrelenebilecek süspansiyon halinde tutulan partiküller olmamıştır. Bu olağan dışı

davranışın 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit için sınırlı çözünmeyle solventlerde partikül süspansiyonları oluşturma) büyük ölçüde ekstraksiyon sırasında uygulanan koşullara bağlı olabilecek büyük ölçüde değişkenlik kaynağı eklediği dikkate alınmalıdır. Bu benzersiz formülasyon özelliğinin, yaygın ev solventleriyle ekstraksiyona teşebbüs edebilecek kişilerce kolaylıkla keşfedilebilir olması beklenmemektedir.

- 10 Bir ekstraksiyon solventinin bir formülasyonla temasta olduğu uzun süre, etkin maddenin salınma miktarını (ve ekstraksiyon solventinde çözündüğünü) büyük ölçüde etkileyebilir. Bu durum, seçilen solventte sınırlı çözünme gösteren etkin maddeler için kısmen doğrudur. Çalışmada, 30 ml solventle 10 dakika ve 24
- 15 saat süreyle ekstraksiyonu içeren çalışmada oluşturulan veriler incelendiğinde, genellikle 24 saatlik ekstraksiyona kıyasla daha kısa ekstraksiyon süresinde daha büyük değişkenlik (RSD %'si) görülmüştür. Ekstraksiyon süresine etkinin değerlendirilmesi amacıyla, ekstraksiyon süresinin veri değişkenliğine ve tabletlerden 4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin gerikazanım yüzdesine etkisini belirlemek üzere detaylı süreç çalışması gerçekleştirilmiştir.

- 25 Ekstraksiyonlar, tek öğütülmüş ve intakt tabletlerde (75 mg kuvvette) yapılmıştır. Ekstraksiyonlar 25°C sıcaklıkta bir orbital çalkalayıcıda 100 devir/dakikada 22,5 ml hacimde solventle (su, 0,1M HCl, sirke ve pH 7 tampon) gerçekleştirilmiştir. Her zaman noktasında 2 ml'lik alikot çekilmiştir. Zaman noktaları aşağıdaki gibi olmuştur: 10, 20,
- 30 30, 45 ve 60 dakika, 4, 12 ve 24 saat. Ekstraktlar HPLC analizlerine yönelik 0,45 µm PTFE filtreyle filtrelenmiştir.

Sonuç Özeti ve Tartışma

- Bu ekstraksiyon değerlendirmesinde zaman içinde 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin
- 35

ortalama ekstraksiyon verimlilikleri ile RSD%'si (n=6 replika) aşağıda bulunan Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Ekstraksiyon değerlendirmesinde etkin maddenin zaman içindeki ekstraksiyon etkililikleri

Süre	10	20	30	45	1	4 Saat	12	24
Kan	dakika	dakika	Dakika	dakika	Saat		Saat	Saat
Salınan	5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-							
Ortala	27,21	30,10	31,45	33,55	35,51	44,16	53,07	59,37
RSD	28,6	21,7	19,0	21,7	16,3	15,7	13,5	11,0
Salınan	5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-							
Ortala	2,04	12,59	18,75	20,86	25,40	36,81	51,21	55,07
RSD	43,8	63,7	32,8	38,2	24,6	11,8	4,6	4,0
Salınan	5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-							
Ortala	56,90	64,63	70,42	75,04	81,27	91,07	94,43	94,42
RSD	45,1	33,9	26,6	20,6	14,4	4,4	3,6	3,0
Salınan	5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-							
Ortala	80,78	83,66	84,16	87,39	89,43	93,21	93,11	93,32
RSD	6,5	5,8	5,1	5,1	4,8	3,3	3,9	3,0
Salınan	5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-							
Ortala	87,33	89,02	91,07	93,50	92,99	97,84	101,50	101,39
RSD	30,5	30,2	24,7	17,2	18,3	7,3	1,9	2,0
Salınan	5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-							
Ortala	2,69	14,32	31,30	35,88	59,16	77,52	101,48	102,69
RSD	51,7	72,2	44,5	21,8	19,5	9,4	1,9	2,8
Salınan	5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-							
Ortala	99,59	95,96	97,03	96,96	97,30	94,15	86,08	77,39
RSD	1,9	2,1	2,0	2,2	2,3	2,3	2,4	2,5
Salınan	5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-							
Ortala	48,15	71,95	81,70	89,30	93,49	100,44	93,17	82,24
RSD	17,7	8,3	5,1	4,6	2,9	3,1	1,8	2,6

Salınan	5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-							
Ortala	88,42	88,76	90,61	91,82	93,93	98,38	100,89	101,12
RSD	3,6	4,2	3,3	4,3	5,3	2,5	1,8	1,4

Salınan 5-({[2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-
propionil]-[1 -(4-fenil-1H- imidazol-2-il)-etil]-amino }-
metil)-2-metoksi-benzoik asit etikette belirtilen (%) _____ Sirke Ta

Ortal	17,12	18,23	20,04	35,03	42,72	58,04	101,52	105,46
RSD	207,3	171,5	158,6	97,4	67,5	36,9	5,3	2,7

Salınan 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-
propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-

Ortal	94,28	98,54	100,73	101,69	103,65	105,12	104,81	102,88
RSD	11,0	8,6	7,3	5,4	4,6	4,0	4,5	4,4

Salınan 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-
propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-

Ortal	40,62	55,03	83,87	91,96	97,91	111,12	111,29	109,85
RSD	4,1	8,9	23,7	16,5	10,8	4,7	4,5	5,6

Salınan 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-
propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-

Ortal	39,81	44,07	47,83	50,48	52,76		68,50	76,49
RSD	7,5	10,7	16,1	15,7	15,1	14,4	8,8	7,9

Salınan 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-
propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-

Ortal	3,50	6,21	9,15	10,25	13,68	22,74	42,44	54,14
RSD	32,5	67,3	65,5	41,9	15,7	18,7	16,3	10,0

Salınan 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-
propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-

Ortal	58,27	77,50	82,71	87,58	90,99	98,74	98,87	96,37
RSD	23,3	13,8	9,6	5,7	4,3	5,4	4,9	5,0

Salınan 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-
propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-

Ortal	51,73	67,29	74,12	77,83	81,70	97,02	100,80	97,68
RSD	17,1	4,3	7,4	2,4	2,8	4,0	3,4	3,5

Dört solventin tamamında bu verilerden elde edilen ortalama

5 RSD%'sinin bir analizi aşağıda, Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Dört solventin tamamında ortalama RSD%'si

Süre, saat	Ortalama RSD%'si	Ortalama RSD%'si	Ortalama RSD%'si	Ortalama RSD%'si
0,17	17,6	83,8	20,3	11,4
0,33	16,7	93,7	14,6	6,8
0,5	15,8	75,4	11,4	10,3

0,75	14,7	49,8	8,5	7,2
1	13,8	31,8	6,4	5,3
4	10,0	19,2	4,0	3,8
12	6,5	7,0	3,9	3,4
24	5,6	4,9	3,7	3,7

Genel olarak, kısa sürelerde ve 95°C sıcaklığa kıyasla düşük ekstraksiyon sıcaklığında (25°C) tabletlerden 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ekstraksiyonunda büyük değişkenlik olmuştur. Ayrıca 25°C sıcaklıkta tam tablete kıyasla öğütülmüş tablet ekstraksiyonunda daha az değişkenlik görülmüştür.

Farklı ekstraksiyon koşullarında 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin kümülatif gerikazanım yüzdesinin temsili zaman grafikleri Şekil 2'de gösterilmektedir. Grafiklerde kullanılan kısaltmalar aşağıdaki gibidir:

Gr = öğütülmüş tablet; Wh = tam, intakt tablet.

Söz konusu süreç verilerinden elde edilen genel gözlemler aşağıdakileri içerir:

- Kısa ekstraksiyon sürelerinde (örn. 10 dakika), öğütülmüş tabletler, tam tabletlere göre daha etkili ekstrakte edilir.

- Uzayan ekstraksiyon süresinde (örn. 24 saat), tam tabletlere kıyasla öğütülmüş tabletten 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit ekstrakte edilebilirliğinde küçük bir fark vardır

- Isıtma koşullarında (örn. 95°C) ekstraksiyon, kısa ekstraksiyon sürelerinde gerikazanım %'sini büyük ölçüde artırır

- 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1 H-imidazo 1-2-il) - etil] -amino } -metil)-2-metoksi-benzoik asit ekstraksiyonunda asidik

solventler, suya ve pH nötr solventlere kıyasla daha etkilidir

L. Çoklu Tablet Ekstraksiyonuna ilişkin İncelemeler

Çoklu tabletlerin ekstraksiyonlarının yanı sıra, çoklu tabletlerin enjeksiyona hazırlanmasına yönelik optimum koşulları belirlemek üzere ilave deneyler yapılmıştır. Başlangıçta tabletlerden en konsantre geri kazanılabilir 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit çözeltisini ortaya çıkarabilecek doğru solvent kombinasyonlarını tanımlamak teşebbüsünde bulunulmuştur. Söz konusu başlangıç değerlendirmelerine dayalı olarak, 25°C ve 95°C sıcaklıklarda ekstraksiyonların dört tablete eşdeğer toz tabletlerle gerçekleştirildiği bir çalışma tasarlanmıştır. Ekstraksiyonlar 10 dakika, bir saat ve 12 saat süreyle 10 ml su, sirke, 0,1M HCl ve salinle gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon flakonları orbital çalkalayıcıda 200 devir/dakika hızda çalkalanmıştır. Ekstraksiyon sonrasında söz konusu ekstraktlar HPLC analizlerine yönelik 0,45 µm PTFE filtreyle filtrelenmiştir.

20 Sonuç Özeti ve Tartışma

Bu ekstraksiyon değerlendirmesindeki 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asidin zaman içindeki ortalama ekstraksiyon verimlilikleri ile konsantrasyonu Tablo 11'de gösterilmiştir. Dört solvante ilişkin veriler en düşük polarite ve asiditeden (su) en yüksek polariteye ve asiditeye (0,1M HCl) olacak şekilde listelenir

Solvent	Ekstraksiyon	Geri kazanım	Kon. (mg/mL) ,	Geri kazanım	Kon. (mg/mL) ,
Su	10 dk	8,1	3,3	24,2	9,7
	1 saat	9,5	3,8	23,6	9,4
	12 saat	8,9	3,6	25,1	10,0
Salin	10 dk	8,9	3,5	18,5	7,4
	1 saat	9,8	3,9	22,3	8,9
	12 saat	9,8	3,9	24,1	9,6
Sirke	10 dk	5,6	2,2	16,0	6,4
	1 saat	27,7	11,1	48,0	19,2
	12 saat	78,8	31,5	79,5	31,8
0.1MHC1	10 dk	18,0	7,2	34,3	13,7
	1 saat	39,7	15,9	70,2	28,1
	12 saat	88,3	35,3	90,6	36,3

Tablo 11. 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asidin zaman içindeki ekstraksiyon verimlilikleri ve konsantrasyonları

5

Bu veriler, suyla ve salinle ekstrakte edilebilen 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoksi-benzoik asidin maksimum konsantrasyonunun oda sıcaklığında (örn. 25°C) yaklaşık 4 mg/ml olduğunu ve kaynamaya yakın koşullarda (örn. 95°C) yaklaşık 10 mg/ml olduğunu göstermektedir. İlaveeten, ekstraksiyon süresinden bağımsız olarak su ve salinle maksimum konsantrasyonlarda çok küçük bir fark olduğu görülmüştür. Sirke gibi asidik bir solventin ve 0,1 MHC1 gibi yüksek derecede asidik solventin kullanımı,

15

yaklaşık 36 mg/ml maksimum değere sahip daha konsantre 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil- 2,6-dimetil-fenil)-propionil] - [1 -(4-fenil-1 H-imidazol-2-il)-etil] -amino } -metil)- 2-metoksi-benzoik asit ekstraktlarının 12 saatlik ekstraksiyon süresinde üretilmesine yol açmıştır. Söz konusu iki solvante ilişkin zaman ve sıcaklık bağımlılığı mevcut olmuştur. Sirkeyle 10 dakika ve 1 saatlik ekstraksiyon süresinde maksimum konsantrasyon 25°C sıcaklıkta sırasıyla yaklaşık 2-11 mg/ml ve 6-19 mg/ml olmuştur. 0,1M HCl ile 10 dakika ve bir saatlik ekstraksiyon süresinde maksimum konsantrasyon 25°C sıcaklıkta sırasıyla yaklaşık 7-16 mg/ml ve 14-28 mg/ml olmuştur.

Maksimum konsantrasyonlar bilindiğinde, enjeksiyonla 350 mg 5-([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit taşıyabilen gerekli ekstrakte edilen 5- ([2-Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol- 2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asit hacminin tahmini aşağıda Tablo 12’de gösterilmektedir.

Tablo 12. Enjeksiyonla 350 mg etkin madde taşıyabilen ekstrakte edilmiş gerekli 5-([2-Amino-3-(4- karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-metoksi-benzoik asit hacmi tahmini.

Solvent	Ekstraksiyon Süresi	Kon. (mg/mL), 25°C	25°C sıcaklıkta 350 mg 5-([2- Amino-3-(4- karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-	Kon. (mg/mL), 95°C	95°C sıcaklıkta 350 mg 5-([2- Amino-3-(4- karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-
Su	10 dk	3,3	106,1	9,7	36,1
	1 saat	3,8	92,1	9,4	37,2
	12 saat	3,6	97,2	10	35,0

Salin	10 dk	3,5	100,0	7,4	47,3
	1 saat	3,9	89,7	8,9	39,3
	12 saat	3,9	89,7	9,6	36,5
Sirke	10 dk	2,2	159,1	6,4	54,7
	1 saat	11,1	31,5	19,2	18,2
	12 saat	31,5	11,1	31,8	11,0
0.1MHC1	10 dk	7,2	48,6	13,7	25,5
	1 saat	15,9	22,0	28,1	12,5
	12 saat	35,3	9,9	36,3	9,6

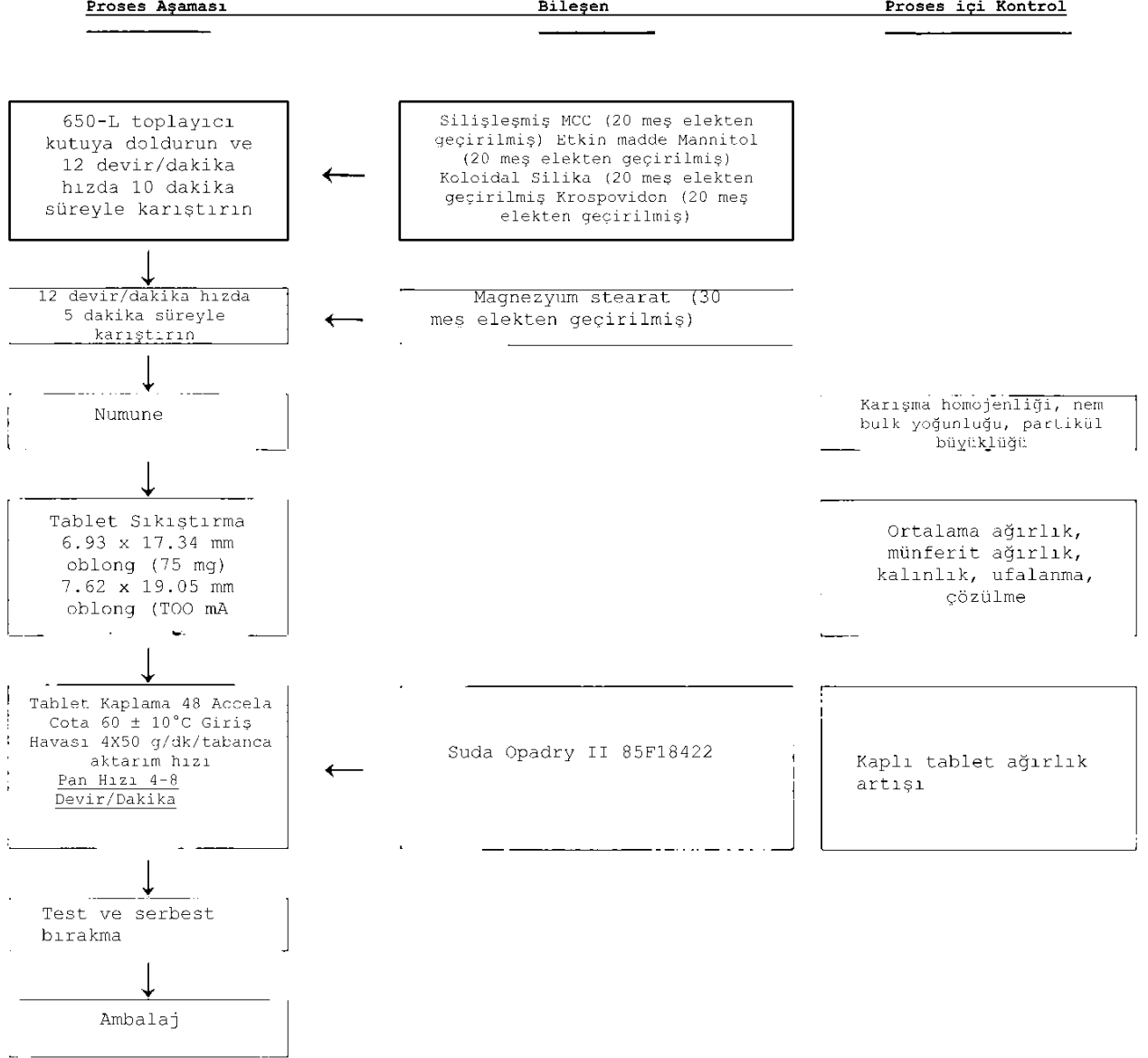
Tipik opioid enjeksiyon hacimleri genellikle 1-3 ml aralığındadır ancak makul şekilde 10 ml'ye kadar çıkabilir. Öforik etki oluşturmak üzere 350 mg enjekte 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit dozunun gerekli olabileceği farz edildiğinde, tipik enjeksiyon solventleri (su, salin) kullanılırken söz konusu tabletlerin yeterli 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit içeriğiyle enjeksiyona hazırlanabilmesi elverişli görünmemektedir. Ekstraksiyonla yeterli konsantrasyonda 5-([2- Amino-3-(4-karbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)- etil]-amino }-metil)-2-metoksi-benzoik asit çözeltisi, sirke ve 0,1M HCl kullanımıyla mümkün görünse de birçok bireyin, söz konusu çözeltilerin taşıdığı potansiyel toksik riskleri kabul edebilmesi mümkün değildir.

Mevcut buluşla ilgili yukarıdaki örnekler, gösterim ve tarif amacıyla sunulmuştur. İlaveten, söz konusu örnekler, mevcut buluşun burada açıklanan forma sınırlandırılması amacı taşımaz. Sonuç olarak, varyasyonlar ve modifikasyonlar, mevcut buluşun tarifine, ilgili teknikteki beceriye veya bilgiye uygun olup, mevcut buluş kapsamındadır. Burada sağlanan örneklerde açıklanan spesifik düzenlemeler, ilaveten mevcut buluşu uygulamaya yönelik en iyi yöntemi açıklama ve teknikte uzman diğer kişilerin söz mevcut buluşu benzer ya da diğer

düzenlemelerde ve mevcut buluşun özel uygulamalarının veya kullanımının gerektirdiği çeşitli modifikasyonlarla kullanmasını olanaklı kılma amacı taşır. Ekli istemlerin, tekniğin bilinen durumunun izin verdiği ölçüde alternatif

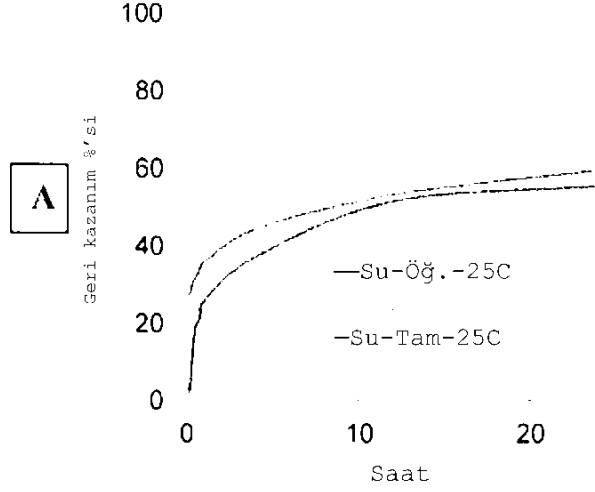
5 düzenlemeleri içerecek şekilde açıklanması amaçlanmıştır.

ŞEKİL 1

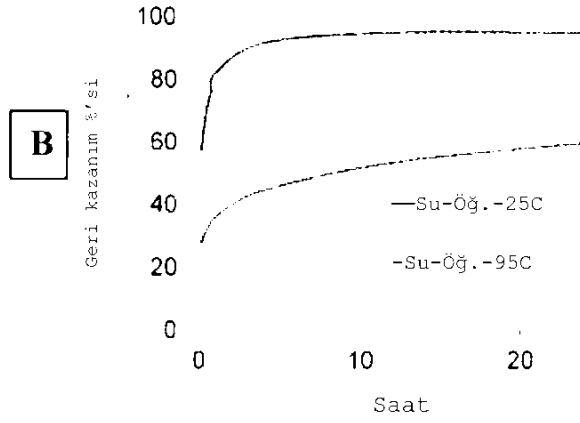


Şekil 2

Kümülatif Sulu
Ekstraksiyon Öğütülmüş
- Tam Tablet



Kümülatif Sulu
Ekstraksiyon 25C - 95C



Kümülatif Ekstraksiyon
Su - 0,1M HCl

