

## **ÖZET**

Mevcut buluş tikagrelor içeren formülasyonların üretim yöntemine ve söz konusu formülasyonların akut koroner sendromlu hastalarda trombotik olayların önlenmesinde kullanımına ilişkindir.

## İSTEMLER

1. Tikagrelor veya farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunu içeren bir formülasyon için üretim yöntemi olup özelliği tikagrelor veya farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun üretim esnasında bir çözücü veya çözücü karışımı içerisinde çözündürülmesi ve/veya disperse edilmesi olup üretim yöntemi yaş granülasyon içermektedir.  
5
2. İstem 1'e göre üretim yöntemi olup özelliği kullanılan çözücünün metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, izobutanol, diklorometan, butanon, aseton, dimetil sülfoksit, gliserin, propilen glikol, su veya bunların birbirleri ve/veya farmasötik açıdan uygun herhangi bir organik ve/veya inorganik çözücü ile karışımından seçilmesidir.  
10
3. İstem 1'deki üretim yöntemi ile elde edilen bir formülasyon olup özelliği %10-50 aralığında, tercihen %20-40 aralığında tikagrelor veya farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içermesidir.  
15
4. İstem 1'deki üretim yöntemi ile elde edilen bir formülasyon olup özelliği 30-360 mg aralığında, tercihen 60-120 mg aralığında tikagrelor veya bu miktara eşdeğer farmasötik açıdan kabul edilebilir herhangi bir tuzunu içermesidir.
5. İstem 1'deki üretim yöntemi ile elde edilen bir formülasyon olup özelliği dolgu maddesi, bağlayıcı, dağıtıcı, lubrikant veya bunların kombinasyonu arasından seçilen en az bir yardımcı madde içermesidir.  
20
6. İstem 5'e göre formülasyon olup özelliği dolgu maddesinin manitol, sorbitol, dekstrin, maltodekstrin, maltoz, laktoz, izomalt, pullulan, dibazik kalsiyum fosfat, dibazik kalsiyum fosfat anhidrat, tribazik kalsiyum fosfat, nişasta, prejelatinize nişasta, mikrokristalin selüloz veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.  
25
7. İstem 6'ya göre formülasyon olup özelliği dolgu maddesinin manitol, dibazik kalsiyum fosfat, nişasta, prejelatinize nişasta veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.  
30
8. İstem 6 ve 7'ye göre formülasyon olup özelliği %20-70 aralığında tercihen %30-50 aralığında dolgu maddesi içermesidir.

9. İstem 5'e göre formülasyon olup özelliği bağlayıcının hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, metilselüloz, karboksimetilselüloz, polivinilpirolidon, copovidon, nişasta, prejelatinize nişasta, aljinik asit, jelatin veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.
- 5 10. İstem 9'a göre formülasyon olup özelliği bağlayıcının hidroksipropil selüloz, nişasta, prejelatinize nişasta veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.
11. İstem 9 ve 10'a göre formülasyon olup özelliği %0-10 aralığında tercihen %0-5 aralığında bağlayıcı içermesidir.
- 10 12. İstem 5'e göre formülasyon olup özelliği dağıtıcının sodyum nişasta glikolat, kroskarmelloz sodyum, krosprovidon veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.
13. İstem 12'ye göre formülasyon olup özelliği dağıtıcının sodyum nişasta glikolat, 15 krosprovidon veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.
14. İstem 12 ve 13'e göre formülasyon olup özelliği %1-10 aralığında tercihen %2-5 aralığında dağıtıcı içermesidir.
- 20 15. İstem 5'e göre formülasyon olup özelliği lubrikantın stearik asit, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, polietilen glikol, sodyum stearyl fumarat veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.
16. İstem 15'e göre formülasyon olup özelliği lubrikantın magnezyum stearat olmasıdır.
- 25 17. İstem 15 ve 16'ya göre formülasyon olup özelliği %0.5-2 aralığında lubrikant içermesidir.
18. İstem 1'e göre üretim yöntemi olup özelliği,
- a. tikagrelor etken maddesinin uygun bir çözücü içerisinde çözündürülmesi ve/veya disperse 30 edilmesi ile granülasyon çözeltisinin hazırlanması
- b. bir veya birden fazla yardımcı maddenin kuru karıştırılması
- c. b basamağında elde edilen kuru karışımın a basamağında hazırlanan tikagrelor içeren granülasyon çözeltisi ile granüle edilmesi
- d. c basamağında elde edilen granüllerin kurutulması ve uygun dozaj formuna getirilmesi

basamaklarından oluşmasıdır.

19. İstem 1'e göre üretim yöntemi olup özelliği,

- 5 a. tikagrelor etken maddesinin uygun bir çözücü/çözücü karışımı içerisinde çözündürülmesi ve/veya disperse edilmesi ile granülasyon çözeltisinin hazırlanması,
- b. bir veya birden fazla yardımcı maddenin kuru karıştırılması,
- c. b basamağında elde edilen kuru karışımın a basamağında hazırlanan tikagrelor içeren granülasyon çözeltisi ile granüle edilmesi,
- d. c basamağında elde edilen granüllerin kurutulması ve elenmesi,
- 10 e. d basamağında elde edilen granüllerin a basamağındaki granülasyon çözeltisinden farklı bir granülasyon çözeltisi/çözelti karışımı ile tekrar granüle edilmesi,
- f. e basamağında elde edilen granüllerin kurutulması, elenmesi ve uygun dozaj formuna getirilmesi basamaklarından oluşmasıdır.

15

## TARİFNAME

### TİKAGRELOR İÇEREN FORMÜLASYONLAR İÇİN ÜRETİM YÖNTEMİ

#### 5 Buluşun ilgili olduğu teknik saha

Mevcut buluş tikagrelor içeren formülasyonların üretim yöntemine ve söz konusu formülasyonların akut koroner sendromlu hastalarda trombotik olayların önlenmesinde kullanımına ilişkindir.

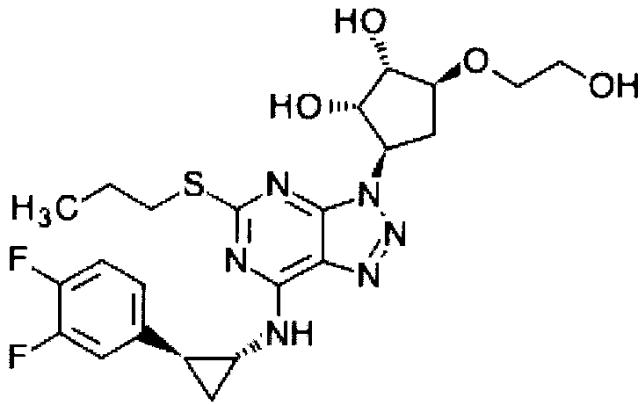
#### 10 Tekniğin bilinen durumu

Trombosit aktivasyonu akut koroner sendrom (AKS) oluşumunda temel basamaklardan biridir. Bu nedenle trombosit aktivasyonunun inhibisyonu tedavinin en önemli noktalarından birini oluşturur. Trombosit aktivasyonunun inhibisyonunda üç hedef vardır. Bunlardan birincisi siklooksijenaz inhibisyonu, ikincisi adenzin 5-difosfat (ADP inhibisyonu (P2Y12 reseptör inhibisyonu ile)) ve sonuncusu glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibisyonudur.

15

Etkisini adenzin 5-difosfat inhibisyonu ile gösteren bileşiklerden biri tikagrelor'dur. Tikagrelor, P2Y12 reseptörünün selektif geri dönüşümlü antagonistir. Kimyasal adı (1S,2S,3R,5S)-3-(7-{{(1R,2S)-2-(3,4-Diflorfenil)siklopropil}amino}-5-(propilsülfanil)-3H-[1,2,3]triazol[4,5-d]pirimidin-3-yl)-5-(2-hidroksietoksi)siklopentan-1,2-diol olup molekül yapısı formül 1'de gösterildiği gibidir. Tikagrelor bileşiği ilk kez WO9905143 numaralı patent dokümanında, daha spesifik olarak ise WO0034283 numaralı patent dokümanında tarif edilmiştir.

20



25 (Formül 1)

Tikagrelor bileşimini içeren ürün AstraZeneca tarafından Brilique ve/veya Brilinta ticari markaları altında 60 mg ve 90 mg oral tablet dozaj formu şeklinde pazarlanmaktadır.

### **Buluşun çözümünü amaçladığı teknik problemler**

- 5 Oral yoldan uygulanan farmasötik formülasyonlarda olması istenen kriterlerden biri uygun biyoyararlanımdır. Biyoyararlanım uygulanan etken madde miktarının sistemik dolaşıma geçen oranını temsil eder. Tikagrelor, oral yoldan uygulanmakta olup, biyoyararlanımı göreceli olarak düşük bir seviye olan %36 civarındadır.
- 10 Biyoyararlanımı etkileyen en önemli etmenlerden birisi etken maddenin final dozaj formundan salınımıdır. Bu nedenle etken maddenin tamamının final dozaj formundan salınması önemlidir. Etken maddenin final dozaj formundan salınımı, dozaj formunun salınım profilinin tasarımı dışında, etken maddenin fiziksel özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Etken maddenin sahip olduğu çözünürlük özellikleri bu salınımın oranında önemli rol oynayan
- 15 fiziksel özelliklerden birisidir.

Tikagrelor'un sudaki çözünürlüğü son derece düşük olup yaklaşık olarak 10 µg/mL'dir. Ayrıca düşük geçirgenlik özelliğine sahiptir. Bu nedenle Biyofarmasötik Sınıflandırma Sisteminde düşük çözünürlük ve düşük geçirgenlik özelliğine sahip bileşiklerin bulunduğu sınıf 4 içerisinde

20 yer almaktadır.

Tekniğin bilinen durumunda tikagrelor etken maddesinin çözünürlüğünün artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. EP2515871 B1 numaralı patent belgesinde çözünürlüğünün artırılması amacıyla D90 değeri 1 µm ila 150 µm aralığında olan tikagrelor etken maddesi içeren katı dozaj

25 formları geliştirilmiştir ve söz konusu dozaj formunun istenen çözünürlük ve biyoyararlanım özelliklerini taşıdığı belirtilmiştir.

Söz konusu patent dokümanına göre istenilen partikül büyüklüğüne sahip tikagrelor etken maddesinin elde edilmesinde öğütme işlemi uygulanmaktadır. Partikül büyüklüğünün

30 küçültülmesine bağlı olarak elde edilen geniş yüzey alanı çözünürlüğün artmasını ve final dozaj formunda içerik tek düzelığinin iyileşmesini sağlamaktadır.

Ancak öğütme gibi etken maddeye uygulanan fiziksel prosesler etken maddenin degradasyonuna sebep olabilir. Ayrıca bu tarz proseslerin etken maddenin polimorfik formunun

değişmesine neden olduğu, özellikle kristal formdaki etken maddelerin amorf forma dönüşme eğilimine neden olduğu gözlenmiştir. Amorf formların kristal formlara kıyasla daha higroskopik olması ve daha az stabil olması farmasötik formülasyonlarda daha az tercih edilmelerine sebep olmaktadır.

5

İlave olarak partikül boyutu küçültülmesinin etken maddenin akış özelliğinin kötüleşmesine neden olduğu bilinmektedir. İyi akış özelliğine sahip olmayan etken madde partikülleri formülasyon üretimi esnasında zorluklara sebep olmakta, final dozaj formu içerisinde içerik tek düzeliğinin sağlanamamasına ve düzgün bir çözünürlük profili sergileyememesine neden olmaktadır.

10

Son olarak etken maddenin sentezlenmesinden sonra uygulanan partikül boyutunun belli limitler dahilinde ayarlanması işlemleri üretim prosesinin uzamasına, ek ekipman kullanımına ve maliyet artışına sebebiyet vermektedir.

15

Tekniğin bilinen durumunda etken maddenin formüle edilmeden önce partikül boyutunun ayarlanması sebebiyle karşılaşılan problemlerin üstesinden gelmek amacıyla, etken maddenin partikül boyutundan bağımsız olarak uygulanabilecek formülasyon üretim yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

20

#### **Buluşun açıklaması**

Buluş sahipleri şaşırtıcı bir şekilde tikagrelor etken maddesini partikül boyutundan bağımsız olarak formüle etmeyi ve dolayısıyla tekniğin bilinen durumunda etken maddenin partikül boyutunun ayarlanmadığı durumda karşılaşılan yeterli çözünürlük ve içerik tekdüzeliğinin sağlanamaması problemlerinin üstesinden gelmeyi başarmışlardır.

25

Buluş konusu üretim yönteminde tikagrelor etken maddesinin partikül boyutunun önceden ayarlanmasına ihtiyaç bulunmamaktadır. Dolayısı ile söz konusu proses geniş bir aralık içerisinde yer alan farklı partikül boyutundaki tikagrelor etken maddesi için uygulanabilmekte ve sonuç olarak benzer çözünürlük profili ve içerik tekdüzeliğine sahip stabil formülasyonlar elde edilmektedir.

30

Partikül boyutundan bağımsız bir yöntem olan buluş konusu üretim yönteminde tikagrelor etken maddesi bir çözücü içerisinde çözündürülmekte ve/veya disperse edilmektedir. Söz

konusu çözücü tikagrelor etken maddesinin içerisinde çözüldüğü ve/veya disperse edildiği organik veya inorganik bir çözücü veya bunların karışımından oluşabilir.

5 Buluş konusu üretim yönteminde tikagrelor etken maddesinin içerisinde çözüldüğü ve/veya disperse edildiği çözücü, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, izobutanol, diklorometan, butanon, aseton, dimetil sülfoksit, gliserin, propilen glikol, su veya bunların birbirleri ve/veya farmasötik açıdan uygun herhangi bir organik ve/veya inorganik çözücü ile karışımından oluşabilir.

10 Bahsi geçen çözücü karışımları iki veya daha fazla organik veya inorganik çözücü karışımından oluşabilmektedir ve çözücü sayısı için herhangi bir sınırlama bulunmamaktadır.

Burada bahsi geçen çözücü karışımları verilenler ile sınırlandırılmamakla birlikte, metanol/su, metanol/izopropanol, metanol/diklorometan, metanol/diklorometan/izopropanol, 15 metanol/diklorometan/su, metanol/diklorometan/izopropanol/su, etanol/su, etanol/izopropanol, etanol/diklorometan, etanol/diklorometan/su, etanol/diklorometan/izopropanol, etanol/diklorometan/izopropanol/su, propilen glikol/su, propilen glikol/etanol, propilen glikol/su/etanol gibi çözücü karışımları arasından seçilebilir.

20 Söz konusu çözücü karışımı içerisinde yer alan her bir çözücünün miktarı ağırlıkça % 0,1 ila %99,9 aralığında olabilir. Örneğin çözücülerin birbirlerine ağırlıkça yüzde oranları % 99,9:0,1 ila % 0,1:99,9 aralığında, % 99,8:0,1:0,1 ila % 0,1:99,8:0,1 ila % 0,1:0,1:99,8 aralığında olabilir.

25 Buluş konusu üretim yönteminde tikagrelor etken maddesi bir çözücü içerisinde çözüldürüldükten ve/veya disperse edildikten sonra formülasyon içerisinde yer alacak diğer yardımcı maddeler ile karıştırılır.

Bu açıdan değerlendirildiğinde buluş konusu üretim yöntemi temelde yaş granülasyon 30 yöntemini içerir. Buluş konusu üretim yönteminde tikagrelor etken maddesi granülasyon çözeltisi/çözelti karışımı içerisinde çözüldürülür ve/veya disperse edilir.

Yaş granülasyon yöntemi parçalayıcı granülatör, yüksek parçalayıcılı granülatör veya akışkan yataklı granülatör gibi eczacılık ve ilaç sanayinde yaygın olarak bilinen ve kullanılan yaş granülatörlerin kullanımının tamamını içerir.

- 5 Mevcut buluş konusu üretim yöntemi temelde;
- a. tikagrelor etken maddesinin uygun bir çözücü/çözücü karışımı içerisinde çözündürülmesi ve/veya disperse edilmesi ile granülasyon çözeltisinin hazırlanması,
  - b. bir veya birden fazla yardımcı maddenin kuru karıştırılması,
  - c. b basamağında elde edilen kuru karışımın a basamağında hazırlanan tikagrelor içeren granülasyon çözeltisi ile granüle edilmesi,
- 10 d. c basamağında elde edilen granüllerin kurutulması, elenmesi ve uygun dozaj formuna getirilmesi basamaklarından oluşmaktadır.

Mevcut buluş konusu üretim yöntemi daha spesifik olarak;

- 15 a. tikagrelor etken maddesinin uygun bir çözücü/çözücü karışımı içerisinde çözündürülmesi ve/veya disperse edilmesi ile granülasyon çözeltisinin hazırlanması,
- b. bir veya birden fazla yardımcı maddenin kuru karıştırılması,
  - c. b basamağında elde edilen kuru karışımın a basamağında hazırlanan tikagrelor içeren granülasyon çözeltisi ile granüle edilmesi,
- 20 d. c basamağında elde edilen granüllerin kurutulması ve elenmesi,
- e. d basamağında elde edilen granüllerin a basamağındaki granülasyon çözeltisinden farklı bir granülasyon çözeltisi/çözelti karışımı ile tekrar granüle edilmesi,
  - f. e basamağında elde edilen granüllerin kurutulması, elenmesi ve uygun dozaj formuna getirilmesi basamaklarından oluşmaktadır.

- 25 Mevcut buluş konusu formülasyon %10-50 aralığında, tercihen %20-40 aralığında tikagrelor veya farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içermektedir.

- Bir başka açıdan değerlendirildiğinde buluş konusu formülasyon 30-360 mg aralığında
- 30 tikagrelor veya bu miktara eşdeğer farmasötik açıdan kabul edilebilir herhangi bir tuzunu içermektedir. Buluş konusu formülasyon tercihen 60-120 mg aralığında tikagrelor veya bu miktara eşdeğer farmasötik açıdan kabul edilebilir herhangi bir tuzunu içermektedir.

Mevcut buluş konusu formülasyonda kullanılan tikagrelor etken maddesinin partikül boyutunun önceden ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

5 Buluş sahipleri deneme amaçlı yürütmüş oldukları çalışmalarda tikagrelor etken maddesinin partikül büyüklüğünü lazer kırınım yöntemi ile ölçmüşlerdir. Lazer kırınım yönteminin temeli, tanelerin büyüklüğü ile ışınların kırılma açısı arasındaki ters orantı ilişkisine dayanmaktadır. Lazer kırınım yönteminde, tanelerin üzerine lazer ışınları gönderilmekte ve tanelere çarparak kırılan ve ileri yönde yansıyan ışınlar bir mercekten geçtikten sonra detektörün üzerine düşmektedir. Detektörün üzerine düşen ışınlar bir dönüştürücü vasıtasıyla sayısallaştırılarak

10 bilgisayar aracılığıyla tane büyüklüğü ve yüzdesi hesaplanmaktadır. Buluş sahipleri deneme amaçlı yürütmüş oldukları çalışmalarda tikagrelor etken maddesinin partikül büyüklüğünü ölçmek için Malvern Mastersizer 2000 cihazını kullanmışlardır. Etken madde partiküllerinin bir dispersiyon ajanı içerisinde diperse edilerek ölçüm yapıldığı (25°C, 2000 rpm, 30 san.) yaş metod tercih edilmiştir.

15 Buluş sahipleri yürütmüş oldukları farklı partikül büyüklüğüne sahip tikagrelor içeren formülasyon çalışmalarında, tüm formüllerin benzer çözünürlük profili ve içerik tek düzeliğine sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Dahası buluş konusu formülasyon hâlihazırda pazarda bulunan Brilanta isimli ürüne kıyasla daha iyi çözünürlük profili sergilemektedir.

20 Tablo 1 buluş konusu formülasyon örnekleri ile Brilanta isimli ürüne ait karşılaştırmalı çözünürlük profillerini göstermektedir.

25 Tablo 2 buluş konusu formülasyon örneklerine ait içerik tekdüzeliği verilerini göstermektedir.

Buluş sahipleri deneme amaçlı yürütmüş oldukları formülasyon çalışmalarda D90 değeri 15 µm ila 500 µm aralığında değişen farklı boyutlardaki tikagrelor etken maddesini kullanmışlardır.

30 D90 değeri, partiküllerin hacimce %90'ının sahip olduğu partikül büyüklüğünü ifade eder.

Mevcut buluş konusu formülasyonun içerdiği yardımcı maddeler, dolgu maddesi, bağlayıcı, dağıtıcı, lubrikant arasından seçilmektedir.

Buluş konusu formülasyonun içerdiği dolgu maddesi, mannitol, sorbitol, dekstrin, maltodekstrin, maltoz, laktoz, izomalt, pullulan, dibazik kalsiyum fosfat, dibazik kalsiyum fosfat anhidrat, tribazik kalsiyum fosfat, nişasta, prejelatinize nişasta, mikrokristalin selüloz veya bunların karışımı arasından seçilebilir.

5

Mevcut buluş konusu formülasyon %20-70 aralığında tercihen %30-50 aralığında dolgu maddesi içermektedir.

10 Buluş konusu formülasyonda dolgu maddesi olarak tercihen mannitol, dibazik kalsiyum fosfat, nişasta, prejelatinize nişasta veya bunların karışımı kullanılmaktadır.

Buluş konusu formülasyonun içerdiği bağlayıcı, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, metilselüloz, karboksimetilselüloz, polivinilpirolidon, copovidon, nişasta, prejelatinize nişasta, aljinik asit, jelatin veya bunların karışımı arasından seçilebilir.

15

Mevcut buluş konusu formülasyon %0-10 aralığında tercihen %0-5 aralığında bağlayıcı içermektedir.

20 Buluş konusu formülasyonda bağlayıcı olarak tercihen hidroksipropil selüloz, nişasta, prejelatinize nişasta veya bunların karışımı kullanılmaktadır.

Buluş konusu formülasyonun içerdiği dağıtıcı, sodyum nişasta glikolat, kroskarmelloz sodyum, krosprovidon veya bunların karışımı arasından seçilebilir.

25 Mevcut buluş konusu formülasyon %1-10 aralığında tercihen %2-5 aralığında dağıtıcı içermektedir.

Buluş konusu formülasyonda dağıtıcı olarak tercihen sodyum nişasta glikolat, krosprovidon veya bunların karışımı kullanılmaktadır.

30

Buluş konusu formülasyonun içerdiği lubrikant, stearik asit, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, polietilen glikol, sodyum stearil fumarat veya bunların karışımı arasından seçilebilir.

Mevcut buluş konusu formülasyon %0.5-2 aralığında lubrikant içermektedir.

Buluş konusu formülasyonda lubrikant olarak tercihen magnezyum stearat kullanılmaktadır.

### **Buluşun sanayiye uygulanma biçimi**

Mevcut buluş konusu üretim yöntemi ile üretilen formülasyonlar akut koroner sendromlu hastalarda trombotik olayların önlenmesinde kullanılmaktadır.

Aşağıdaki örnekler buluş konusunun daha net anlaşılması için verilmiş olup hiçbir şekilde buluş konusunu sınırlandırmak amaçlı kullanılamaz.

#### **10 Örnek 1**

D90 değeri 12 µm olan 900 mg tikagrelor etken maddesi 250 ml etanol içerisinde çözülür/disperse edilir. 1260 mg mannitol, 630 mg dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, 90 mg hidroksipropil selüloz, 90 mg sodyum nişasta glikolat karıştırılır. Karışıma tikarelor-etanol çözeltisi ilave edilir ve karıştırılmaya devam edilir. Elde edilen granüller kurutulur, elenir ve su ile tekrar granüle edilir. Oluşan ikincil granüller kurutulur elenir 20 mg magnezyum stearat ile karıştırılır ve tablet formunda basılır.

#### **Örnek 2**

D90 değeri 55 µm olan 900 mg tikagrelor etken maddesi 250 ml etanol içerisinde çözülür/disperse edilir. 1260 mg mannitol, 630 mg dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, 90 mg hidroksipropil selüloz, 90 mg sodyum nişasta glikolat karıştırılır. Karışıma tikarelor-etanol çözeltisi ilave edilir ve karıştırılmaya devam edilir. Elde edilen granüller kurutulur, elenir ve su ile tekrar granüle edilir. Oluşan ikincil granüller kurutulur elenir 20 mg magnezyum stearat ile karıştırılır ve tablet formunda basılır.

25

#### **Örnek 3**

D90 değeri 142 µm olan 900 mg tikagrelor etken maddesi 250 ml etanol içerisinde çözülür/disperse edilir. 1260 mg mannitol, 630 mg dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, 90 mg hidroksipropil selüloz, 90 mg sodyum nişasta glikolat karıştırılır. Karışıma tikarelor-etanol çözeltisi ilave edilir ve karıştırılmaya devam edilir. Elde edilen granüller kurutulur, elenir ve su ile tekrar granüle edilir. Oluşan ikincil granüller kurutulur elenir 20 mg magnezyum stearat ile karıştırılır ve tablet formunda basılır.

30

#### **Örnek 4**

D90 değeri 270 µm olan 900 mg tikagrelor etken maddesi 250 ml etanol içerisinde çözülür/disperse edilir. 1260 mg mannitol, 630 mg dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, 90 mg hidroksipropil selüloz, 90 mg sodyum nişasta glikolat karıştırılır. Karışıma tikarelor-etanol çözeltisi ilave edilir ve karıştırılmaya devam edilir. Elde edilen granüller kurutulur, elenir ve su ile tekrar granüle edilir. Oluşan ikincil granüller kurutulur elenir 20 mg magnezyum stearat ile karıştırılır ve tablet formunda basılır.

#### **Örnek 5**

10 D90 değeri 446 µm olan 900 mg tikagrelor etken maddesi 250 ml etanol içerisinde çözülür/disperse edilir. 1260 mg mannitol, 630 mg dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, 90 mg hidroksipropil selüloz, 90 mg sodyum nişasta glikolat karıştırılır. Karışıma tikarelor-etanol çözeltisi ilave edilir ve karıştırılmaya devam edilir. Elde edilen granüller kurutulur, elenir ve su ile tekrar granüle edilir. Oluşan ikincil granüller kurutulur elenir 20 mg magnezyum stearat ile  
15 karıştırılır ve tablet formunda basılır.

**Tablo 1 - Buluş konusu formülasyon ile Brilanta isimli ürüne ait karşılaştırmalı çözünürlük profilleri (Saf su, %0,20 Tween 80 75 rpm, 900mL)**

Zaman (dakika)	Çözünürlük					
	Brilanta	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3	Örnek 4	Örnek 5
5	58,50	81,70	80,90	80,50	82,10	81,50
10	71,40	91,80	92,00	90,80	89,80	91,60
20	78,90	92,10	92,50	92,30	91,00	92,10
30	82,60	92,90	92,80	93,10	92,80	92,70

**5 Tablo 2 -Buluş konusu formülasyon örneklerine ait içerik tek düzeligi verileri**

Örnek	Ağırlık (mg)	Miktar Tayini	Sonuç (%)	Ortalama (%)	Standart Sapma
Örnek 1	309	96,52	99,42	99,4	0,21
Örnek 2	308,4	96,52	99,22	99,2	
Örnek 3	307,8	96,52	99,03	99,0	
Örnek 4	307,7	96,52	99,00	99,0	
Örnek 5	309,1	96,52	99,45	99,4	