

## ÖZET

### TERBUTALİN VE GUAİFENESİN İÇEREN STABİL ORAL LİKİT BİLEŞİM

5 Mevcut buluş, Terbutalin veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, Guaifenesin, bir şelatlayıcı ajan, sodyum metabisülfid ve en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içeren stabil oral likit bir bileşim ile ilgilidir. Buluş ayrıca, bronkokonstriksiyonu azaltarak astımla bağlantılı hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma, nefes alma güçlükleri, öksürük vb. semptomların hafifletilmesi için kullanılan ve sözkonusu buluşun hazırlanması ile ilgilidir.

## İSTEMLER

1. Oral likit bir bileşim olup Terbutalin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, Guaifenesin, bir şelatlayıcı ajan, sodyum metabisülfid ve en az bir veya daha fazla bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan içermesidir.  
5
2. İstem 1'e göre oral likit bir bileşim olup, bileşimde Terbutalinin sülfat tuzu olarak bulunmasıdır.
3. İstem 1'e göre oral likit bir bileşim olup, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %0.03 ila %0.08 miktarında Terbutalin sülfat içermesidir.  
10
4. İstem 1'e göre oral likit bir bileşim olup, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça % 0.5 ila %3.0 miktarında Guaifenesin içermesidir.
5. İstem 1'e göre oral likit bir bileşim olup, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça % 0.03% ila % 0.07 miktarında sodyum metabisülfid içermesidir.  
15
6. İstem 1 veya 5'e göre oral likit bir bileşim olup, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça % 0.05 oranında sodyum metabisülfid içermesidir.  
20
7. İstem 1'e göre oral likit bir bileşim olup, şelatlayıcı ajanın disodium EDTA olmasıdır.
8. İstem 1'e göre oral likit bir bileşim olup, en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyanın koruyucu, tatlandırıcı ajan, viskosite ajanı ve ph ayarlama ajanından seçilmesidir.  
25
9. İstem 1'e göre oral likit bir bileşim olup, bronkokonstriksiyonu azaltarak astımla ilişkili hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma, nefes alma güçlükleri, öksürük, vb. gibi semptomların hafifletilmesi için kullanılmasıdır.  
30
10. İstem 1'e göre oral likit bir bileşim olup, RRT 0.88'de gelen oksidasyon impüritesinin % 0.3'ten az olmasıdır.

# TARİFNAME

## TERBUTALİN VE GUAİFENESİN İÇEREN STABİL ORAL LİKİT BİLEŞİM

### BULUŞUN DAHİL OLDUĞU TEKNİK ALAN

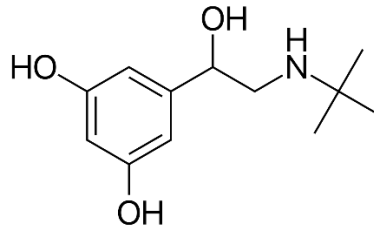
5

Mevcut buluş, Terbutalin veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, Guaifenesin, bir şelatlayıcı ajan, sodyum metabisüfit ve en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içeren stabil bir oral likit bileşim ile ilgilidir. Buluş ayrıca, bronkokonstriksiyonu azaltarak astımla bağlantılı hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma, nefes alma güçlükleri, öksürük vb. semptomların hafifletilmesi için kullanılan ve sözkonusu bileşimin hazırlanması ile ilgilidir.

10

### TEKNİĞİN BİLİNER DURUMU

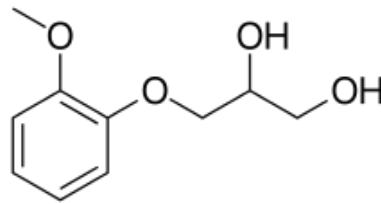
15 Terbutalin, formül (I)'de gösterildiği gibi kimyasal olarak 5-[2-(tert-butilamino)-1-hidroksietil]benzen-1,3-diol'dür:



(I)

20 Terbutalin bir  $\beta_2$  adrenerjik reseptör agonistidir. Bronşiyollerdeki bu reseptörlerin agonizmi adenilil siklazı aktive ederek hücre içi siklik adenozin monofosfatı (cAMP) artırır, böylece artan cAMP hücre içi kalsiyumu azaltır, protein kinaz A'yı aktive eder, miyozin hafif zincir kinazı inaktive eder, miyozin hafif zincir fosfatazı aktive eder ve sonunda bronşiyolde düz kasları gevşetir. Terbutalin, yukarıda belirtildiği gibi astım semptomlarının tedavisinde "rahatlatıcı" bir inhaler olarak kullanılır.

25 Guaifenesin, formül (II)'de gösterildiği gibi 3-(2-metoksifenoksi) propan-1,2-diol'dür:



(II)

Soğuk algınlığı, bronşit ve/veya diğer solunum yolu hastalıkları ile ilişkili tıkanmış göğüsler ve öksürüklerin semptomatik olarak giderilmesinde yaygın olarak kullanılan bir balgam söktürücüdür. Guaifenesin, öksürük refleksinin etkinliğini artırmak ve balgamın atılmasını kolaylaştırmak için trakea ve bronşlardaki balgamın hacmini artırıp viskozitesini azaltarak balgam söktürücü görevi görür. Ek olarak, Guaifenesin, kas gevşetici ve antikonvülsan özelliklere sahiptir ve bir NMDA reseptör antagonisti olarak işlev görebilir. Genellikle diğer ilaçlarla birlikte kullanılır ve özellikle ağızdan alındığında daha etkilidir.

10 Terbutalin (sülfat tuzu olarak) ve Guaifenesin kombinasyonu, iyi bilinen bir kombinasyondur ve solunum yollarındaki balgamı yumuşatarak öksürüğü gidermek için Bricanyl Duo® ticari adıyla satılan bir şuruptur. Bricanyl Duo® hava yolunu genişleterek astım veya benzeri hastalıklara sahip hastaların nefes almasını kolaylaştırır. Bricanyl Duo® yetişkinlerde bir günde üç kez (10-15 ml) alınabilir.

15 Bricanyl Duo®'nun dozu çocuklarda toplam vücut ağırlığına göre ayarlanmalı ve 6 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. 6 yaşından büyük çocuklarda kullanıldığından etkinliği ve stabilitesi oldukça önemlidir.

Bricanyl Duo® sorbitol, gliserin, sitrik asit, sodyum hidroksit, sodyum benzoat, disodyum edetat, sodyum sakkarin, etanol, metanol, ahududu aroması ve deiyonize su içeren bir şuruptur.

US 3937838 ilk olarak Terbutalin bileşimini ve bunun hazırlanması için prosesleri, farmasötik bileşimleri ve bunun bronşiyal astım, kronik bronşit, akut bronkospazm, astım, bronkospazm profilaksisi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanımını açıklamaktadır.

US 4390732 ilk olarak Guaifenesin bileşimini ve bunun iyi verim ve saflıkla hazırlanma proseslerini açıklar.

30

TR 2017/20846, bileşimin toplam ağırlığına göre %0.01 - %0.1 miktarında Terbutalin sülfat ve %0.1-8 miktarında Guaifenesin içeren farmasötik şurup bileşimini ve üretim prosesini açıklar.

TR 2017/20845, toplam bileşimin ağırlığına göre %0.01- %0.1 miktarında Terbutalin sülfat içeren farmasötik şurup bileşimini ve üretim prosesini açıklar.

5 WO 2003068206 A1, aktif maddeler olarak salbutamol ve terbutalin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya türevi ve guaifenesin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya türevi arasından seçilen bir bronkodilatör kombinasyonunu içeren farmasötik bir bileşimi açıklar.

10 Herhangi bir teoriye bağlı olmaksızın, Bricanyl Duo®'nun pazarlanan bileşiminde koruyucu ve şelatlayıcı ajan kullanım amacının Terbutalin oksidasyonundan kaynaklanan bozulma safsızlığı, özellikle de oksidasyon safsızlığının kontrol edilmesi olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, orijinatörün pazarlanan bileşiminin ve piyasada bulunan diğer jenerik ürünlerin safsızlık seviyesini kontrol ettiğimizde, RRT 0.88'de gelen söz konusu oksidasyon safsızlık seviyesinin ICH tarafından belirlenen 15 beklenen sınırın dışında olduğunu gözlemledik.

Bu nedenle, söz konusu bileşimin stabilitesinden ve etkinliğinden ödün vermeden kararlı ve verimli bir bileşim elde etme ihtiyacı hala mevcuttur.

20 Bu problemin üstesinden gelmek için, mevcut buluşun buluş sahipleri bir dizi deney yapmışlar ve stabilite sırasında bahsedilen oksidasyon safsızlıklarını kontrol etmek için oral solüsyonda kullanılmasına izin verilen farklı ajanları kontrol etmişler ve 25 şaşırtıcı bir şekilde Sodyum metabisülfidin Terbutalin ve Guaifenesin içeren oral solüsyonun etkinliğinden ve gücünden ödün vermeden bahsedilen oksidasyon safsızlığını kontrol edebilme kabiliyetine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Uygun antioksidan seçilirken, Bütillenmiş Hidroksi Toluen, Bütillenmiş Hidroksi Anisol vb. dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere bilinen antioksidanlar kullanılarak birçok deneme yapılmış ancak tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir.

30

### **BULUŞUN AMACI**

Mevcut buluşun ana amacı, piyasada bilinen eşdeğer ürünlere kıyasla üstün stabiliteye sahip olan Terbutalin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve Guaifenesin içeren stabil bir oral likit bileşim elde etmektir.

Mevcut buluşun başka bir amacı, Terbutalin veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve Guaifenesin ve ICH kılavuzuna göre kabul edilebilir miktarda oksidasyon safsızlığı içeren stabil bir oral likit bileşim elde etmektir.

5 Mevcut buluşun yine bir başka amacı, Terbutalin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve Guaifenesin içeren, oksidasyon safsızlığı miktarının ICH kılavuzuna göre belirli bir periyot boyunca spesifikasyon dahilinde kaldığı stabil bir oral likit bileşim elde etmektir.

10 Mevcut buluşun yine bir başka amacı, Sodyum metabisülfid kullanımının söz konusu bileşimin potansiyelini ve etkinliğini azaltmadığı, Terbutalin veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ve Guaifenesin'i içeren stabil bir oral likit bileşim elde etmektir.

15 Mevcut buluşun yine bir başka amacı, Terbutalin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve Guaifenesin içeren, önceki tekniğin problemlerinin üstesinden gelen stabil bir oral likit bileşim elde etmektir.

20 Buluşun yine başka bir amacı, Terbutalin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve Guaifenesin içeren oral likit bileşimin hazırlanması için ticari olarak ölçeklenebilir, uygun maliyetli, çevre dostu ve etkili bir proses elde etmektir.

### **BULUŞUN ÖZETİ**

25 Mevcut buluş bir açıdan, Terbutalin veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, Guaifenesin, bir şelatlayıcı ajan, sodyum metabisülfid ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içeren stabil bir oral likit bileşimini açıklar.

30 Mevcut buluş başka bir açıdan, bileşimde sülfat tuzu olarak Terbutalin içeren stabil bir oral likit bileşimi açıklar.

Mevcut buluş başka bir açıdan, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %0.03 ila %0.08 miktarında Terbutalin sülfat içeren stabil bir oral likit bileşimi açıklar.

Mevcut buluş başka bir açıdan, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %0.5 ila %3.0 miktarında Guaifenesin içeren stabil bir oral likit bileşimi açıklar.

5 Mevcut buluş başka bir açıdan, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %0.03 ila %0.07 miktarında Sodyum metabisülfid içeren stabil bir oral likit bileşimi açıklar.

Mevcut buluş başka bir açıdan, şelatlayıcı ajan olarak disodyum EDTA içeren stabil bir oral likit bileşimi açıklar.

10 Mevcut buluş başka bir açıdan, koruyucu, tatlandırıcı ajan, viskozite ajanı ve pH ayarlayıcı ajandan seçilen en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan içeren stabil bir oral likit bileşimi açıklar.

15 Mevcut buluş başka bir açıdan, astımla bağlantılı hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma, nefes alma güçlükleri, öksürük, vb. semptomların bronkokonstriksiyonu azaltarak hafifletilmesi için kullanılan stabil bir oral likit bileşimi açıklar.

20 Mevcut buluşun bir veya daha fazla uygulamalarının detayları aşağıdaki açıklamada belirtilmektedir. Buluşun diğer özellikleri, amaçları ve avantajları açıklamadan anlaşılacaktır.

### **BULUŞUN DETAYLI AÇIKLANMASI**

25 Mevcut buluş aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

Mevcut buluşta aksi belirtilmediği sürece, tüm bileşen konsantrasyonları ağırlık/hacim %'si (%w/v) birimlerinde sunulur.

30 Mevcut buluşta kullanılan "yaklaşık" terimi, belirtilen değer yüzde 10'luk bir farkını gösterebilir. Burada kullanıldığı şekliyle sayısal aralıkların, özellikle açıklanmış olsun ya da olmasın, bu aralık içinde yer alan her sayıyı ve sayı alt kümesini içermesi amaçlanmıştır. Ayrıca, bu sayısal aralıklar, o aralıktaki herhangi bir sayı veya sayı alt kümesine yönelik bir iddia için destek sağlıyor olarak yorumlanmalıdır.

Mevcut buluşta kullanılan "oral likit bileşim" terimi, genellikle uygun bir likit bazda bir veya daha fazla aktif bileşenin bir çözeltisinden, bir emülsiyonundan veya bir süspansiyonundan oluşan homojen likit preparasyonlar olan farmasötik bir bileşim anlamına gelir. Bu şekilde veya seyreltmeden sonra oral uygulama için hazırlanırlar.

5

Mevcut buluşta kullanılan "Terbutalin" terimi, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, Terbutalin, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, farmasötik olarak kabul edilebilir solvatları, farmasötik olarak kabul edilebilir hidratları, farmasötik olarak kabul edilebilir enantiomerleri, farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri, farmasötik olarak kabul edilebilir polimorfları, farmasötik olarak kabul edilebilir prodruglarını ve bunların yanı sıra çeşitli kristal ve amorf formlarını açıklar.

10

Mevcut buluşta kullanılan "Guaifenesin" terimi, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, Guaifenesin, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, farmasötik olarak kabul edilebilir solvatları, farmasötik olarak kabul edilebilir hidratları, farmasötik olarak kabul edilebilir enantiomerleri, farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri, farmasötik olarak kabul edilebilir polimorfları farmasötik olarak kabul edilebilir prodruglarını ve bunların yanı sıra çeşitli kristal ve amorf formlarını açıklar.

15

Mevcut buluşta kullanılan "stabil" terimi, bir farmasötik ürünün veya mevcut buluşun bir yönteminin, bileşiminin, ICH stabilite kılavuzuna göre saklandığında bir veya daha fazla bozunma ürünü oluşturmak üzere önemli ölçüde ayrışmadığı anlamına gelir. Örneğin, mevcut buluşun bileşimi ICH stabilite kılavuzuna göre saklandığında RRT 0.88'de gelen oksidasyon safsızlığı %0.3'ten fazla değildir, daha tercihen %0.2'den az ve daha da tercihen %0.1'den azdır.

20

Mevcut buluşta kullanılan "RRT" terimi relatif alıkonma zamanını ifade eder. Genel olarak, safsızlıklar spektroskopik olarak ve/veya başka bir fiziksel yöntemle tanımlanır ve daha sonra bir kromatogramdaki gibi bir pik veya bir TLC plakası üzerindeki bir nokta ile ilişkilendirilir. Bundan sonra, safsızlık, kromatogramdaki konumun, numunenin kolona enjeksiyonu ile belirli bileşenin dedektör aracılığıyla elüsyonu arasında dakikalar ile ölçüldüğü relatif konumu ile tanımlanabilir. Kromatogramdaki relatif konum, "alıkonma süresi" (RT) olarak bilinir.

30

Alıkonma süresi, cihazın durumuna ve diğer birçok faktöre bağlı olarak ortalama bir değere kadar değişebilir. Bu tür varyasyonların bir safsızlığın doğru tanımlanması üzerindeki etkilerini azaltmak için, teknikte uzman kişiler safsızlıkları belirlemek için "bağıl alıkonma süresi" (relative retention time) (RRT) kullanır. Bir safsızlığın RRT'si, tutma süresinin bir referans işaretçisinin tutma süresine bölümüdür.

Mevcut buluşta kullanılan "ICH terimi" terimi, Uluslararası Harmonizasyon Topluluğu kılavuzlarına atıfta bulunur. Herhangi bir ilaç ürünündeki safsızlık seviyeleri, biyolojik veya toksikolojik verilerine göre tanımlanır. İlaç onayının "mevzuat" yönü açısından da "safsızlıkların" sınırlandırılmasını sağlaması oldukça önemlidir. Bu nedenle, herhangi bir formülasyonun safsızlık profilini incelemek ve bir formülasyonun üretimi sırasında kontrol etmek gereklidir. ICH kılavuzuna göre, likit formülasyon, inert bir yüzeyle (örn. cam veya teneke kutu) saklandığında bile, hızlandırılmış stabilite koşullarında (örn., 40°C, 75% bağıl nemde 3 ay boyunca) bozulmaya başlar, ürünün uygunsuz olduğuna işaret eder. Küçük miktarlarda mevcut olmasına rağmen, oksitlenmiş safsızlık seviyesi (uzun süreli stabiliteden sonra), maksimum günlük doza göre hesaplanan nitelik eşiğini ve tanımlama eşiğini aşmaktadır. (Bkz. ICH Guidance for Industry Q3B@ Impurities in New Drug Products, November, 2003).

Mevcut buluşun buluş sahipleri, RRT 0.88'de bulunan Terbutalin bileşiğinin oksidasyonundan gelen oksidasyon safsızlığı miktarının, orijinatörün pazarlanan bileşiminin yanı sıra jeneriklerin bileşimlerinde de belirtilen limitin dışında olduğunu gözlemlemiştir. Üretim ve stabilite sırasında sözkonusu oksidasyon safsızlığının artan miktarı ile bağlantılı problemin üstesinden gelmek için, mevcut buluşun buluş sahipleri, şaşırtıcı bir şekilde, sodyum metabisülfidin, butillenmiş hidroksi toluen (BHT) ve bütillenmiş hidroksi anisol (BHA) gibi diğer antioksidan ile karşılaştırıldığında, sözkonusu oksidasyon safsızlığını kontrol etmede etkili olduğunu belirlemişlerdir.

Bunun yanı sıra, BHT ve BHA'nın sudaki çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle, bileşime ayrı ayrı etanol içinde BHT ve BHA çözüldükten sonra çözeltiye eklenmiş ancak çözeltide çökme meydana geldiği gözlemlenmiştir. Buna karşılık, çözeltiye sodyum metabisülfid ilave edilmesi çözeltinin çökmesine izin vermeksizin berrak bir çözelti elde edilmesini sağlamıştır.

Kısacası, sodyum metabisülfitin mevcut buluşun bileşiminde belirli bir konsantrasyonda bir antioksidan olarak kullanılması, referans ürüne kıyasla daha iyi stabilite sonuçlarına ve istenen safsızlık profiline sahip bir şurup sağladığı şaşırtıcı bir şekilde bulunmuştur. (Bricanyl Duo®).

5

Genel uygulamada, mevcut buluş, Terbutalin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, Guaifenesin, bir şelatlayıcı ajan, sodyum metabisülfid ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir bir ekşiyan içeren stabil bir oral likit bileşimi açıklar.

10 Belirli uygulamalarda, Terbutalini sülfat tuzu olarak içeren stabil bir oral likit bileşimi açıklar.

Belirli uygulamalarda mevcut buluşun stabil oral likit bileşimi, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %0.03 ila %0.08'i, daha tercihen %0.06 miktarında Terbutalin içerir.

15

Belirli uygulamalarda mevcut buluşun stabil oral likit bileşimi, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %0.5 ila %3.0, daha tercihen %1.3 miktarında Guaifenesin içerir.

20 Belirli uygulamalarda mevcut buluşun stabil oral likit bileşimi, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %0.03 ile %0.07, daha tercihen %0.05 miktarında sodyum metabisülfid içerir.

Belirli uygulamalarda mevcut buluşun stabil oral likit bileşimi, şelatlayıcı ajan olarak disodyum EDTA içerir.

25

Şelatlayıcı ajanlar, stabil, suda çözünür bir kompleks oluşturmak için metal iyonlarıyla reaksiyona giren kimyasal bileşiklerdir. Ayrıca şelatlar, şelatörler veya şelatlayıcı ajanlar olarak da bilinirler. Şelatlayıcı ajanlar arasında sınırlandırıcı olmamak koşuluyla etilendiamintetraasetik asit (EDTA), 2,3-dimerkaptopropansülfonik asit (DMPS) ve tiamin tetrahidrofurfuril disülfid (TTFD) bulunur. Şelatlayıcı ajan bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %0.1 ila %0.5'i arasındaki bir miktarda kullanılabilir. Mevcut buluşta, EDTA şelatlayıcı ajan tercih edilmiştir.

30

Belirli uygulamalarda mevcut buluşun stabil oral likit bileşimi, koruyucu, tatlandırıcı ajan, viskozite ajanı ve pH ayarlayıcı ajandan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir bir ekşiyan içerir.

5 Koruyucular, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte sodyum benzoat, kresol, etil paraben, gliserin, heksetidin, imidür, metil paraben, monotiyogliserol, fenol, fenoksietanol, fenilmerkürük asetat, potasyum benzoat, propiyonik asit, propilen glikol, sodyum etil paraben, sodyum propil paraben ve benzalkonyum klorid içerir. Koruyucu, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %0.01 ila %0.2'si arasında bir miktarda kullanılabilir. Mevcut  
10 buluşta koruyucu olarak tercihen sodyum benzoat kullanılır.

Tatlandırıcı maddeler, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, asesülfam K, aspartam, dekstroz, fruktoz, galaktoz, inülin, maltitol, maltoz, mannitol, sodyum sakkarin, sodyum siklamat, sorbitol, sukraloz, sukroz, trehaloz, ksilitol içerir. Tatlandırıcı ajan, bileşimin  
15 toplam hacminin ağırlıkça %20 ila %30'u arasındaki bir miktarda kullanılabilir. Mevcut buluşta tatlandırıcı ajan olarak tercihen sodyum sakkarin kullanılır.

Viskozite ajanları, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, gliserin, karboksimetilselüloz sodyum NF, dekstrin, jelatin, guar zamkı, hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz,  
20 hidroksipropil metilselüloz, magnezyum alüminyum silikat, poloksamer, polietilen oksit, polivinil alkol, povidon, propilen glikol aljinat, silikon dioksit, sodyum aljinat içerir. Viskozite ajanı, bileşimin toplam hacminin ağırlıkça %15 ila %25'i arasındaki bir miktarda kullanılabilir. Mevcut buluşta viskozite ajanı olarak tercihen gliserin kullanılır.

25 pH ayarlayıcı maddeler, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, asetik asit, hidrobromik asit, sitrik asit, glukonik asit, potasyum asetat, sodyum hidroksit, hidroklorik asit, sülfürik asit, potasyum sülfat, baryum karbonatı içerir. pH ayarlayıcı madde, pH 4.0-5.0'e ulaşana kadar yeterli miktarda kullanılabilir. Mevcut buluşta pH ayarlama maddesi olarak tercihen sodyum hidroksit kullanılır.

30

Mevcut buluşun oral likit bileşimi, Terbutalin sülfat ve Guaifenesin'in suda ısıtılarak çözülmesi ve daha sonra çözeltiye ekşiyanlar uygun şekilde eklenerek hazırlanır.

Mevcut buluşun oral likit bileşimi ağızdan kullanıma yönelik şurup şeklindedir.

Mevcut buluşun oral likit bileşimi, astım veya benzeri hastalıkları olan hastalarda solunum yollarındaki balgamı yumuşatarak öksürüğü gidermek için ilaç olarak kullanır, havayolunu açar ve nefes almayı kolaylaştırır.

5

Mevcut buluş bunlarla sınırlı olmamakla birlikte aşağıdaki örnekler aracılığıyla ile daha ayrıntılı bir şekilde tarif edilecektir

### Örnekler:

#### 10 Örnek 1: Terbütalin sülfat ve Guaifenesin içeren oral likit bileşimi

Tablo-1

İçindekiler	mg / mL
Terbütalin Sülfat	0.3
Guaifenesin	13.3
%70 Sorbitol	250.0
Sodyum benzoat	1.0
% 96 Etanol	9.896
Sodyum sakkarin	1.0
Gliserin	180.0
Sitrik asit monohidrat	15.0
Disodyum EDTA	1.0
Mentol	0.04
Çilek aroması	1.0
Sodyum hidroksit	4.390
Su	521.570

15

20

25

### Üretim yöntemi:

1. Üretim seri boyunun %50'si kadar su üretim kazanına alındı, 30-35°C'ye kadar ısıtıldı ve %5 kadar su yıkama için ayrıldı.
2. Guaifenesin eklenip çözününceye kadar karıştırıldı, çözünme işlemi gerçekleşikten sonra ısıtma işlemi sonlandırıldı.
3. EDTA ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.
4. Terbutalin ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.

30

5. Sorbitol, gliserol, sodyum sakkarin, sodyum benzoat, sitrik asit monohidrat sırasıyla ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.
6. Mentol ve çilek aroması alkol içinde çözündürüldü ve üretim kazanına ilave edilerek karıştırıldı.
- 5 7. Su ilave edilerek toplam hacme tamamlandı ve en az 15 dakika karıştırıldı. (pH kontrol edildi ve hedef pH 4.1-4.3'e ayarlandı.)

Tablo-1'deki bileşimin impürite profilleri aşağıda belirtilen koşullarda kontrol edilmiştir.

10

**Tablo 2**

<b>Koşullar</b>	<b>RRT 0.88'de Oksidasyon İmpüritesi</b>
Başlangıç	0.57%
50°C'de 5 gün	0.99%
15 80°C'de 3 gün	0.97%

15

Tablo-2'den anlaşıldığı üzere, sodyum metabisülfite gibi bir antioksidan kullanılmadan hazırlanan bileşimin RRT 0.88'deki oksidasyon impürite seviyesinin başlangıçta %0.2'den fazla olduğu ve zamanla arttığı açıktır.

20

**Örnek 2: Azot ilavesi ile Terbutalin sülfat ve Guaifenesin içeren oral likit bileşimin hazırlanması**

**Tablo 3**

<b>İçindekiler</b>	<b>mg / mL</b>
Terbutalin Sülfat	0.3
Guaifenesin	13.3
%70 Sorbitol	250.0
Sodyum benzoat	1.0
% 96 Etanol	9.896
Sodyum sakkarin	1.0
Gliserin	180.0
Sitrik asit monohidrat	15.0
Disodyum EDTA	1.0

Mentol	0.04
Çilek aroması	1.0
Sodyum hidroksit	4.390
Su	521.570

5

### Üretim yöntemi:

1. Üretim seri boyunun %50'si kadar su üretim kazanına alındı, 30-35°C'ye kadar ısıtıldı ve %5'i kadar su yıkama için ayrıldı.
- 10 2. Guaifenesin eklenip çözününceye kadar karıştırıldı, çözünme işlemi gerçekleştirildikten sonra ısıtma işlemi sonlandırıldı.
3. EDTA ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.
4. Terbutalin ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.
5. Sorbitol, gliserol, sodyum sakkarin, sodyum benzoat, sitrik asit monohidrat ilave
- 15 edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.
6. Mentol ve çilek aroması alkol içinde çözündürüldü üretim kazanına ilave edilerek karıştırıldı.
7. Su ilave edilerek toplam hacme tamamlandı ve en az 15 dakika karıştırıldı. (pH kontrol edildi ve hedef pH 4.1-4.3'e ayarlandı.)

20

Tablo-3'teki bileşimin impürite profilleri aşağıda belirtilen koşullarda kontrol edilmiştir.

**Tablo 4**

<b>Koşullar</b>	<b>RRT 0.88'de Oksidasyon İmpüritesi</b>
Başlangıç	0.04%
7.gün	<b>0.30%</b>

25

Geleneksel yaklaşıma göre, mevcut buluşun buluş sahipleri, RRT 0.88'de gelen oksidasyon impüritesinin kontrol edilmesi için nitrojen gazı altında bir oral likit bileşim üretmiştir. Ancak, 7 gün boyunca normal şartlar altında saklandığında bahsedilen oksidasyon impüritesinin arttığı ve belirlenen limitin dışında olduğu açıktır.

30

**Örnek 3: Terbutalin sülfat, Guaifenesin ve sodyum metabisülfid içeren oral likit bileşim**

**Tablo 5**

<b>Ingredients</b>	<b>mg / mL</b>
Terbütalin Sülfat	0.3
Guaifenesin	13.3
%70 Sorbitol	250.0
Sodyum benzoat	1.0
% 96 Etanol	9.896
Sodyum sakkarin	1.0
Gliserin	180.0
Sitrik asit monohidrat	15.0
Disodyum EDTA	1.0
Sodyum metabisülfid	0.5
Mentol	0.04
Çilek aroması	1.0
Sodyum hidroksit	4.390
Su	521.070

**Üretim yöntemi:**

1. Üretim seri boyunun %50'si kadar su üretim kazanına alındı, 30-35°C'ye kadar ısıtıldı ve %5'i kadar su yıkama için ayrıldı.
2. Guaifenesin eklenip çözününceye kadar karıştırıldı, çözünme işlemi gerçekleştirildikten sonra ısıtma işlemi sonlandırıldı.
3. EDTA ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.
4. Sodyum metabisülfid ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.
5. Terbutalin ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.
6. Sorbitol, gliserol, sodyum sakkarin, sodyum benzoat, sitrik asit monohidrat ilave edildi ve çözününceye kadar karıştırıldı.
7. Mentol ve çilek aroması alkol içinde çözündürüldü ve üretim kazanına ilave edilerek karıştırıldı.
8. Su ilave edilerek toplam hacme tamamlandı ve en az 15 dakika karıştırıldı. (pH kontrol edildi ve hedef pH 4.1-4.3'e ayarlandı.)

Mevcut buluşun oral likit bileşimi bileşimin toplam ağırlığının ağırlıkça %0.05'i miktarında sodyum metabisülfid kullanılarak nitrojen gazı altında üretilmiştir. Daha sonra başlangıçta ve 6 gün sonra impürite profilleri kontrol edilmiştir.

5

**Tablo 6**

<b>Koşullar</b>	<b>İmpürite</b>
Başlangıç	T/E
6.gün	<b>0.06</b>

10

Sodyum metabisülfid kullanımının RRT 0.88'de gelen oksidasyon impüritesini etkin bir şekilde kontrol ettiği Tablo 6'da açıkça görülmektedir.

15 **Örnek 4: Örnek 3'ün stabilitesi**

Örnek-3'e göre hazırlanan bir oral likit bileşimdeki sodyum metabisülfidin RRT'de 0.88'de gelen oksidasyon impüritesi üzerindeki anti-oksidan etkisini görmek için 4 saat boyunca %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve 2 saat boyunca %30 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile stres koşulları altında kontrol edilmiştir. Tablo 7'den görülebileceği gibi, %30 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stres koşulundan sonra bile RRT 20 0.88'de gelen oksidasyon impüritesi tespit edilmemiştir. (T/E)

**Tablo 7**

<b>Koşullar</b>	<b>RRT 0.88'de Oksidasyon İmpüritesi</b>
Başlangıç	T/E
3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 4 saat	T/E
30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 2 saat	T/E

25

30 **Örnek 5: Örnek-3'ün oral likit bileşiminin karşılaştırmalı stabilite analizi**

Aşağıda Tablo 8'de mevcut buluşun impürite profili (başlangıçta), orijinatörün pazarlanan bileşimi ve diğer jeneriklerin bileşimleri analiz edilmiş ve karşılaştırılmıştır.

35

**Tablo 8**

<b>RRT 0.88 Oksidasyon İmpüritesi</b>			
<b>Örnek 3 (Başlangıç)</b>	<b>Bricanyl Duo® (ALB02881)</b>	<b>Brelax® (22676005A)</b>	<b>Bicana® (22C032211)</b>
T/E	1.24	0.40	0.32

5

10

15

20

25

30