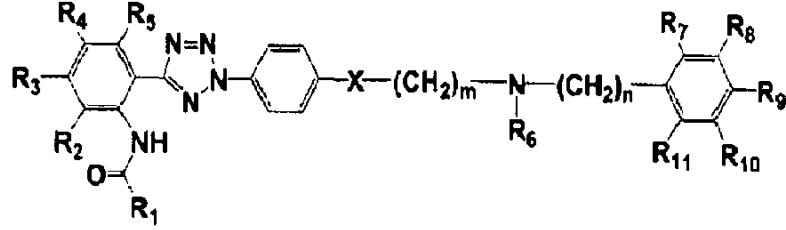


ÖZET**BİR AKTİF İÇERİK MADDESİ OLARAK TETRAZOL TÜREVİNİ İÇEREN GELİŞMİŞ
ÇÖZÜNÜRLÜKLÜ KATI DİSPERSİYONU**

- 5 Mevcut buluş, bir aktif içerik maddesi olarak formül (I)'in bir tetrazol türevi veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren bir amorf katı dispersiyonu ile ilgilidir. Mevcut buluşun katı dispersiyonu, aktif içerik maddesinin, başka bir deyişle formül (I)'in tetrazol türevinin çözünürlüğünü böylece absorpsiyon oranını geliştirmek üzere suda çözünen polimer veya asit içerir ve böylelikle kanser hücrelerindeki çoklu-ilaç direncini
- 10 (MDR) azaltmaya yönelik etkin şekilde kullanılabilir.

İSTEMLER

1. Bir aktif içerik maddesi ve suda çözünen polimer olarak formül (I)'in bir tetrazol türevidir veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren bir amorf katı dispersiyonu olup,



(I)

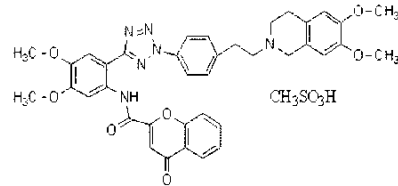
burada,

R₁, kinolin, izokinolin, kinoksalin, piridin, pirazin, naftalin, fenil, tiyofen, furan, 4-okso-4H-kromen veya C₁-C₅alkil, hidroksil, C₁₋₅alkoksi, halojen, triflorometil, nitro veya amino ile süstitüe edilmiş veya edilmemiş sinolindir;

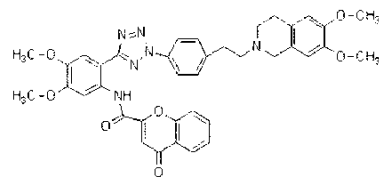
R₂ ila R₅ ve R₈ ila R₁₁'den her biri bağımsız olarak H, hidroksil, halojen, nitro, C₁-C₅alkil veya C₁₋₅alkoksidir; R₆ ve R₇'den her biri bağımsız olarak H, hidroksil, halojen, nitro, C₁₋₅alkil veya C₁₋₅alkoksidir; ve R₆ ve R₇ 4 ila 8 elemanlı halka oluşturmak üzere bağlanabilir;

m ve n'den her biri bağımsız olarak 0 ila 4 aralığında değişen tam sayılardır; ve X, CH₂, O veya S'dir.

2. İstem 1'in amorf katı dispersiyonu olup, özelliği tetrazol türevinin formül (II) veya formül (III)'ün bileşiği olmasıdır:



(II):



(III).

3. İstem 1'in amorf katı dispersiyonu olup, özelliği suda çözünen polimerin hipromelloz hidrokispropil selüloz polivinilpirolidon, polivinil asetal, dietil aminoasetat, polietilen glikol ve karışımından oluşan gruptan seçilmesidir.
- 5 4. İstem 1'in amorf katı dispersiyonu olup, özelliği aktif içerik maddesinin ağırlıkça 1 parçasına dayanarak ağırlıkça 0.1 ila 4 parça miktarında suda çözünen polimer eklenmesidir.
- 10 5. İstem 1'in amorf katı dispersiyonu olup, özelliği katı dispersiyonun asit içermesidir.
- 15 6. İstem 5'in amorf katı dispersiyonu olup, özelliği asidin fosforik asit, hidroklorik asit, sülfürik asit, nitrik asit, asetik asit, borik asit gibi inorganik asit; ve sitrik asit, malik asit, tartarik asit, laktik asit, tosilat, süksinik asit, askorbik asit, glutamik asit, aljinik asit, maleik asit ve adipik asit gibi organik asitten oluşan gruptan seçilmesidir.
- 20 7. İstem 5'in amorf katı dispersiyonu olup, özelliği aktif içerik maddesinin ağırlıkça 1 parçasına dayanarak, ağırlıkça 0.1 ila 3 parça miktarında asidin eklenmesidir.
- 25 8. İstem 1'in amorf katı dispersiyonu olup, özelliği katı dispersiyonunun ortalama partikül boyutunun 150 µm'den daha küçük olmasıdır.
- 30 9. İstem 1'in katı dispersiyonunu içeren bir farmasötik bileşimdir.
- 35 10. Ayrıca bir anti-kanser ajanı içeren İstem 9'un bir farmasötik bileşimidir.
11. İstem 10'un farmasötik bileşimi olup, özelliği anti-kanser ajanının paklitaksel, dosetaksel, vinkristin, vinblastin, vinorelbin, daunomisin, doksorubisin, topotekan, irinotekan, aktinomisin ve etopozidden oluşan gruptan seçilmesidir.
12. Kanser hücrelerindeki çoklu-ilaç direncini tedavi etmeye yönelik, İstemler 1 ila 8'den herhangi birinde tanımlandığı üzere bir katı dispersiyonu veya istemler 9 ila 11'den herhangi birinde tanımlandığı üzere bir farmasötik bileşimdir.

13. Formül (I)'in tetrazol türevini veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu, karışık solüsyon formu oluşturmak üzere bir solventte çözdürmeyi ve akabinde solventi uzaklaştırmayı içeren, istemler 1-8'den herhangi birinin katı dispersiyonunu hazırlamaya yönelik bir yöntemdir.
- 5
14. İstem 13'ün yöntemi olup, özelliği solventi uzaklaştırma yönteminin spreyle kurutma olmasıdır.
- 10
15. İstem 13 veya istem 14'ün yöntemi olup, özelliği solventin metilen klorür : etanol : damıtılmış su = ağırlıkça 0.5 ila 0.85 parça: ağırlıkça 0.1 ila 0.4 parça: ağırlıkça 0.05 ila 0.2 parça oranında metilen klorür, etanol ve damıtılmış sudan oluşan bir karışık solüsyon olmasıdır.

TARİFNAME
BİR AKTİF İÇERİK MADDESİ OLARAK TETRAZOL TÜREVİNİ İÇEREN GELİŞMİŞ
ÇÖZÜNÜRLÜKLÜ KATI DİSPERSİYONU

5 BULUŞUN SAHASI

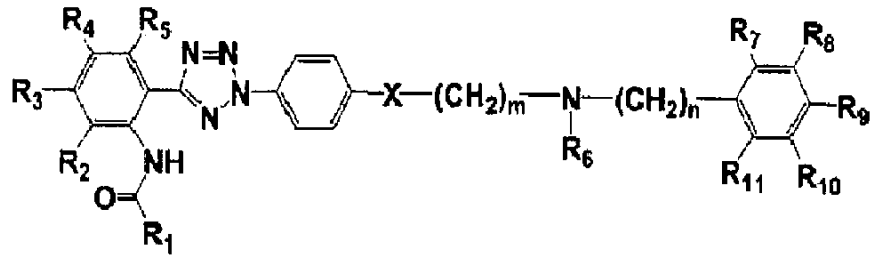
Mevcut buluş, bir aktif içerik maddesi olarak formül (I)'in tetrazol türevini veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren gelişmiş çözünürlüklü amorf katı dispersiyonu ve bunu içeren bir farmasötik formülasyon ile ilgilidir.

10

BULUŞUN ALT YAPISI

Aşağıda bulunan Formül (I)'in tetrazol türevi ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, kanser hücrelerinde çoklu-ilaç direnci üzerinde önleyici aktivitelere sahip p-glikoprotein inhibitörü olarak bilinir (bakınız KR Pat. No. 10-0557093):

15



burada R₁ ila R₁₁, m, n ve X aşağıda tanımlananlar ile aynıdır.

20

P-glikoproteinler mide-bağırsak kanalı ve benzerinin endotelial hücrelerinde bulunur ve bunların, belirli ilaçların oral absorpsiyonunu sınırladıkları bilinir. Oral olarak uygulandıkları takdirde, P-glikoproteinin etkisi sebebiyle, paklitaksel, dosetaksel ve benzeri temel anti-kanser ajanlarından bazıları vücut tarafından çoğunlukla absorbe edilemez (Schinkel et al., Cell, 77, 491-502, 1994). Anti-kanser terapisindeki en ciddi sorunlardan biri, kanser hücrelerindeki anti-kanser ajanlarına karşı direncin ekspresyonudur ve bunlar arasında, en ciddi problemler P-glikoproteinin aşırı ekspresyonu sebebiyle ortaya çıkan çoklu-ilaç direncidir (MDR). Genel olarak, kanser

25

hücrelerindeki MDR, anti-kanser ajanlarının kullanımını arttıkça artar ve bu da kanser sağkalım oranını büyük ölçüde düşüren nedensel bir faktördür.

Buna göre, formül (I)'in tetrazol türevini içeren P-glikoprotein inhibitörü, P-glikoproteinin etkisini kısıtlayabilir, böylece belirli ilaçların oral olarak uygulanmasına olanak tanır ve bu yüzden P-glikoproteinin aşırı ekspresyonu tarafından indüklenen kanser hücrelerindeki MDR'ye karşı etkili olması beklenir.

Bununla beraber, bir tetrazol türevi ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu çok düşük çözünürlüklere sahiptir ve bu yüzden iyi bir *in vivo* absorpsiyon oranı beklemek zordur. Bu nedenle, daha önce söz konusu edilen ilacın çözünürlüğünün ve *in vivo* absorpsiyon oranının geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

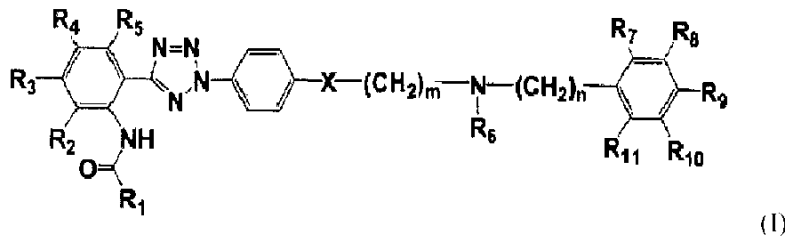
WO 2005/033097, MDR1 inhibitörleri olarak formül (I)'in bileşiklerinin kullanımını tarif eder. US 2005/031692 amorf dispersiyonları oluşturmaya yönelik bir prosesi tarif eder. WO 2007/027494 yetersiz derecede çözülebilen ilaçların amorf dispersiyonlarını tarif eder. Kwak J.O. et al, European Journal of Pharmacology, Vol. 627, No. 1-3, 10-02-10, HM30181'nin bir MDR1 inhibitörü olarak kullanımını tarif eder.

20 BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Buna göre, mevcut buluşun amacı, daha önce söz konusu edilen tetrazol türevinin ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun çözünürlüğünü ve *in vivo* absorpsiyon oranını geliştirmektir.

25

Mevcut buluşun bir amacına göre, bir aktif içerik maddesi ve suda çözünen polimer olarak formül (I)'in tetrazol türevinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun amorf katı dispersiyonu ve bunu içeren bir farmasötik formülasyonu sağlar:



30

burada,

R₁, kinolin, izokinolin, kinoksalin, piridin, pirazin, naftalin, fenil, tiyofen, furan, 4-okso-4H-kromen veya C₁-C₅alkil, hidroksil, C₁₋₅alkoksi, halojen, triflorometil, nitro veya amino ile süstitüe edilmiş veya edilmemiş sinolindir;

R₂ ila R₅ ve R₈ ila R₁₁'den, her biri bağımsız olarak H, hidroksil, halojen, nitro, C₁-C₅alkil veya C₁₋₅alkoksidir; R₆ ve R₇'den her biri bağımsız olarak H, hidroksil, halojen, nitro, C₁₋₅alkilen veya C₁₋₅alkoksidir; ve R₆ ve R₇, 4- ila 8-elemanlı halka oluşturmak üzere bağlanabilir;

m ve n'den, her biri bağımsız olarak 0 ila 4 arasında değişen tamsayılarıdır; ve X, CH₂, O veya S'dir.

10

Buluş niteliğindeki katı dispersiyonu, aktif içerik maddesinin başka bir deyişle formül (I)'in tetrazol türevinin çözünürlüğünü geliştirmek üzere bir suda çözünen polimeri içerir, böylece *in vivo* absorpsiyon oranını geliştirir ve bu sayede kanser hücrelerindeki MDR'yi azaltmaya yönelik olarak etkin bir şekilde kullanılabilir.

15

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

ŞEKİL 1, HM30181A'nın, formül (I)'in tetrazol türevinin ve HM30181A ve suda çözünen polimerin farklı miktarlarını içeren katı dispersiyonlarının çözünürlüklerini gösteren bir grafikdir (Örnekler 1 ila 6).

20

ŞEKİL 2, asidin farklı türlerini ve HM30181A içeren katı dispersiyonlarının çözünürlüğünü gösteren bir grafikdir (Örnekler 7 ila 13).

ŞEKİL 3, HM30181A'nın x-ışını kırılım modelini gösterir.

ŞEKİL 4, Örnek 8'in katı dispersiyonunun x-ışını kırılım modelini gösterir.

25

ŞEKİL 5, buluş niteliğindeki katı dispersiyonu kullanılarak hazırlanan Örnek 14'ün tabletinin ve sadece içerik maddeleriyle karıştırılarak hazırlanan Karşılaştırmalı Örnek 1'in tabletinin çözünmesini gösteren bir grafikdir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

30

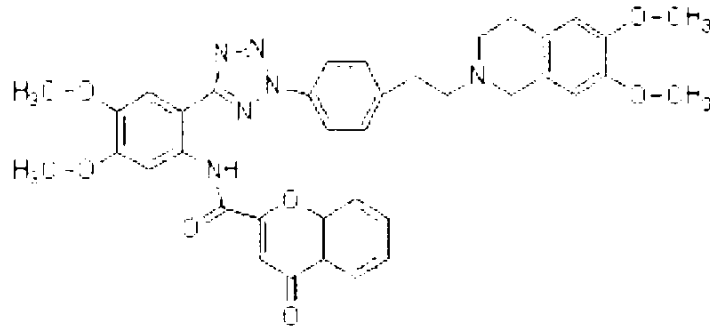
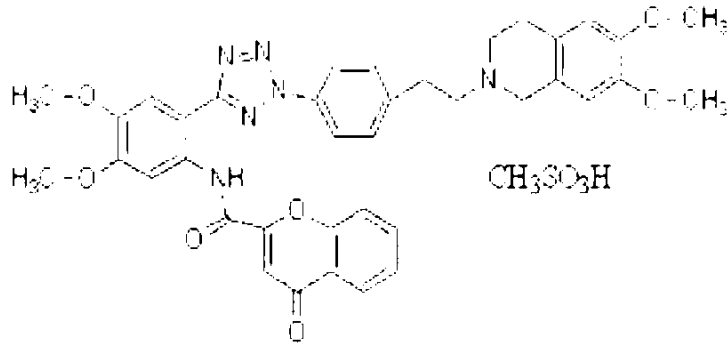
Mevcut buluş aşağıda detaylı olarak açıklanır.

Mevcut buluş, bir aktif içerik maddesi olarak formül (I)'in tetrazol türevini veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren amorf katı dispersiyonu sağlar.

35

Formül (I)'in tetrazol türevi veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, bunu elde etmeye yönelik yöntem ve kullanımı KR Patent Numarası 10-0557093'te açıklanır.

Mevcut buluşun bir spesifik düzenlemesine göre, tetrazol türevi formül (II)'nin bileşiği, kromon-2- karboksilik asit [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksi-3,4-di-hidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetoksifenil]amin mesilat veya formül (III)'ün bileşiği, kromon-2-karboksilik asit [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksi-3,4-di-hidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetoksifenil]amin olabilir:



10 Mevcut buluşun katı dispersiyonu, formül (I)'in tetrazol türevini veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu, karışık bir solüsyon hazırlamak üzere bir solvent, tercihen bir organik solvent içinde çözmek ve ardından geleneksel bir yöntem, tercihen sprey ile kurutma yöntemi kullanarak solventi uzaklaştırmak ile temin edilebilir.

15 Mevcut buluşun katı dispersiyonu ayrıca, formül (I)'in tetrazol türevinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun çözünürlüğünü artırmak amacı ile aktif içerik maddelerinin yanı sıra suda çözünen polimer içerir.

20 Katı dispersiyonları, tetrazol türevi veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzundan hazırlandığında, suda çözünen polimer, aktif içerik maddesini hidrofilitik yapmak üzere

bir suda çözünen taşıyıcı olarak hareket eder, böylece çözünürlüğünü geliştirir ve ayrıca katı dispersiyonu amorf halde muhafaza etmeye yardımcı olur. Suda çözünen polimerlerin örnekleri bunlarla sınırlı kalmamakla birlikte, hipromelloz, hidroksipropil selüloz, polivinilpirolidon, polivinil asetal, dietil aminoasetat, polietilen glikol veya 5 karışımını içerir. Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesinde, katı dispersiyonlar tetrazol türevi veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzundan hazırlandığında, hipromelloz kullanılır.

Suda çözünen polimer, aktif içerik maddesinin ağırlıkça 1 parçasına dayanarak, 10 ağırlıkça 0.1 ila 4 parçalık miktarında eklenebilir. Suda çözünen polimer, aktif içerik maddesinin ağırlıkça 1 parçasına dayanarak, ağırlık olarak 4 parça veya daha az bir miktarda eklendiğinde, çözünürlük artar; ancak miktar ağırlıkça 4 parçayı geçtiğinde, katı dispersiyonun jelasyonu ortaya çıkar, böylece aktif içerik maddesinin salınımını engeller.

15

Mevcut buluşun katı dispersiyonu ayrıca, formül (I)'in tetrazol türevinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun çözünürlüğünü artırmaya yönelik, aktif içerik maddeleri dışında bir asit de içerebilir. Asit, kompleks tuzlar oluşturarak, ana içerik maddeleri ve benzerlerini çevreleyen alanın pH değerini ayarlayarak, aktif içerik maddelerinin 20 çözünürlüğünü geliştirebilir. Buluşun katı dispersiyonunun hazırlanmasına yönelik kullanılacak asit örnekleri fosforik asit, hidroklorik asit, sülfürik asit, nitrik asit, asetik asit, borik asit ve benzeri gibi inorganik asitleri; ve sitrik asit, malik asit, tartarik asit, laktik asit, tosilat, süksinik asit, askorbik asit, glutamik asit, aljinik asit, maleik asit, adipik asit ve benzeri gibi organik asitleri içerir. Çözünürlükteki gelişmenin seviyesi 25 kullanılan asit türüne göre değişebilir. Mevcut buluştaki özel asit örnekleri fosforik asit, malik asit, sitrik asit ve tartarik asidi içerir. Asit, aktif içerik maddesinin ağırlıkça 1 parçasına dayanarak, ağırlıkça 0.1 ila 3 parçalık miktarında eklenebilir.

Mevcut buluşun bir spesifik düzenlemesine göre, bir aktif içerik maddesi olarak formül 30 (I)'in tetrazol türevini veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren katı dispersiyonu suda çözünen polimer ve bir asit içerebilir.

Mevcut buluşa göre katı dispersiyonu, aktif içerik maddesini metilen klorür, etanol ve damıtılmış sudan oluşan karışık solüsyon içinde çözerek ve dağıtarak hazırlanabilir. 35 Metilen klorür : etanol : damıtılmış sudan oluşan karışık solüsyonunun oranı tercihen

- karışık solüsyonun toplamının ağırlıkça 1 parçasına dayanarak, ağırlıkça 0.5 ila 0.85 parça : ağırlıkça 0.1 ila 0.4 parça : ağırlıkça 0.05 ila 0.2 parçadır. Tercih edilen bir düzenlemeye göre, metilen klorür : etanol : damıtılmış sudan oluşan karışık solüsyonunun ağırlık oranı, 60 ~ 80 : 20 ~ 40 : 2 ~ 10'dur. Tercih edilen bir başka
- 5 düzenlemeye göre, metilen klorür : etanol : damıtılmış sudan oluşan karışık solüsyonunun ağırlık oranı 65 ~ 75 : 25 ~ 35 : 4 ~ 6'dır. Karışık solüsyonun oranının söz konusu aralık dışına çıkması durumunda, katmanların ayrılması veya ana içerik maddelerinin solüsyonda çözülemez olması gibi sorunlara sebep olabilir.
- 10 Mevcut buluşun katı dispersiyonu küçük partikül boyutuna sahiptir ve bu sebeple artırılmış bir yüzey alanına sahiptir. Mevcut buluşun katı dispersiyonunun ortalama partikül çapı 150 µm'den az, tercihen 100 µm'den az, daha fazla tercihen 40 µm'den azdır.
- 15 Amorf bir katı dispersiyonu hazırlamak üzere mevcut buluşun tetrazol türevine, suda çözünen bir polimer ve bir düzenlemede bir asit eklenir, böylece tetrazol türevinin çözünürlüğü geliştirilir ve bu sayede söz konusu ilacın *in vivo* absorpsiyon oranı ciddi şekilde geliştirilebilir.
- 20 Mevcut buluş söz konusu katı dispersiyonunu içeren bir farmasötik bileşim sağlar. Buluş niteliğindeki farmasötik bileşim, formül (I)'in sadece tetrazol türevini veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren geleneksel farmasötik bileşimlere kıyasla, kanser hücrelerindeki MDR'yi azaltmada etkilidir.
- 25 Ayrıca, mevcut buluşa göre formül (I)'in tetrazol türevini veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren katı dispersiyonu, anti-kanser ajanlarının absorpsiyonunu artırabilir ve kanser hücrelerine karşı anti-kanser aktivitesini geliştirir ve böylece anti-kanser ajanının, tercihen oral absorpsiyon oranı, P-glikoprotein sebebi ile sınırlanan bir anti-kanser ajanının birlikte uygulanışı, tedavi edici etkilerini arttırmaya yönelik olarak
- 30 kullanılabilir. Bu nedenle, mevcut buluşa göre katı dispersiyonu, bir anti-kanser ajanıyla MDR'yi atlatmaya ve çoklu-ilaç dirençli kanseri tedavi etmeye yönelik olarak kemodirenç kazanan hastalara birlikte uygulanabilir.
- Mevcut buluşa göre katı dispersiyonu ile karışmaya uygun anti kanser ajanları belirgin
- 35 olarak sınırlandırılmaz; fakat bazı örnekler paklitaksel ve dosetaksel gibi taksan bazlı

ajanlar; vinkristin, vinblastin ve vinorelbin gibi vinka alkaloid bazlı ajanlar; daunorubisin ve doksorubin gibi antrasiklin bazlı ajanlar; topotekan ve irinotekan gibi kamptotesin bazlı ajanlar; aktinomisin ve etopozid ve benzerlerini içerir.

5 Mevcut buluşun farmasötik bileşimi geleneksel yöntemlere göre formüle edilebilir ve tabletler, haplar, tozlar, kapsüller, şuruplar, emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar ve diğerleri gibi oral formülasyonlar veya parenteral enjeksiyon örneğinin intramüsküler, intravenöz veya subkütanöz uygulamaya yönelik formülasyonlar formunda hazırlanabilir. Mevcut buluşun farmasötik bileşimi, buluş niteliğindeki katı dispersiyonu ve herhangi bir
10 muhtemel taşıyıcı ve eksipiyani içerebilir. Mevcut buluşun farmasötik bileşimi, oral formülasyon formunda hazırlanırsa, taşıyıcıların ve eksipiyonların örnekleri selüloz, kalsiyum silikat, mısır nişastası, laktoz, sükroz, dekstroz, kalsiyum fosfat, stearik asit, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, jelatin, talk, yüzey aktif maddeler, süspanse edici maddeler, emülgatörler, seyrelticiler ve diğerlerini içerir. Ayrıca, mevcut buluşun
15 farmasötik bileşimi enjekte edilebilen formülasyon formunda hazırlanırsa, taşıyıcıların örnekleri su, salin, glukoz solüsyonu, glukoz solüsyon analogları, alkoller, glikoller, eter (örneğin polietilen glikol 400), yağlar, yağ asitleri, yağ asidi esterleri, gliseridler veya yüzey aktif maddeler, süspanse edici maddeler, emülgatörler ve diğerlerini içerir.

20 Buluş niteliğindeki katı dispersiyonunu içeren farmasötik bileşim teknikte bilinen herhangi bir yöntemle formüle edilebilir ve anti-kanser ajanının uygulanmasından önce veya sonra tek başına uygulanabilir veya bir veya daha fazla anti-kanser ajanıyla birlikte uygulanabilir. Uygulamanın şekli, hastaların semptomları, anti-kanser ajanının fiziksel özellikleri ve benzeri gibi çeşitli faktörlere dayanarak ayarlanabilir.

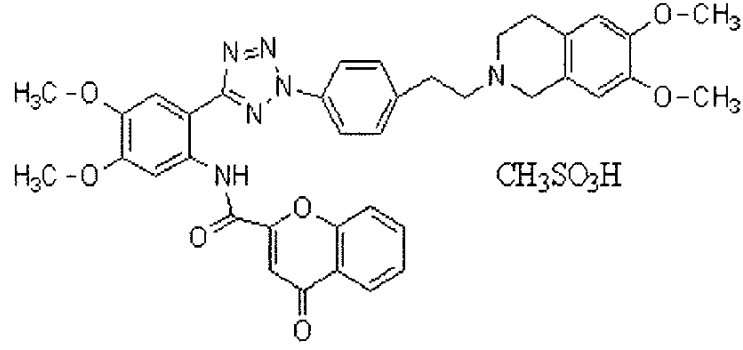
25

Mevcut buluşun katı dispersiyonu, tetrazol türevi veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzuna dayanarak, kanser hücrelerindeki MDR'yi azaltmaya yönelik olarak, bir anti-kanser ajanıyla, 0.1 ila 100 mg/kg (vücut ağırlığı) aralığında insan dahil bir memeliye oral veya parenteral uygulama şekliyle uygulanabilir.

30

Buradan sonra, mevcut buluş aşağıdaki Örnekler ile daha spesifik olarak açıklanır, fakat bunlar yalnızca açıklama amaçlıdır ve mevcut buluş bunlarla sınırlı değildir. Buradan sonra, burada kullanılan 'HM30181A' terimi, KR Pat. No. 10-0557093'te açıklanan formül (I)'in bileşiminin bir örneği olan formül (II)'nin bileşimine, yani kromon-2-

karboksilik asit [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksi-3,4-di-hidro-1H-izokinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetoksifenil]amin mesilata refere eder.



5 Örnekler 1 ila 6: Katı Dispersiyonunun Farklı Miktarda Suda Çözünen Polimerle Hazırlanışı

Tablo 1'de listelenen içerik maddelerine göre, Örnekler 1 ila 6'nın katı dispersiyonları, bir aktif içerik maddesi olarak HM30181A'nın; bir suda çözünen polimer olarak hipromelloz P-645'in; ve bir ekspiyan olarak silikatın, metilen klorür (MC), etanol (EtOH) ve damıtılmış sudan (DW) oluşan bir karışık solüsyonda tamamen çözülmesi ve dağıtılmasıyla ve akabinde ortaya çıkan solüsyonların bir mini sprey kurutucu B-290 (Buchi, İsviçre) kullanılarak sprey ile kurutulmasıyla hazırlanmıştır.

15

[Tablo 1]

İçerik maddesi	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3	Örnek 4	Örnek 5	Örnek 6
HM30181A	150	150	150	150	150	150
Hipromelloz P-645	0	75	150	300	450	600
Silikat (SiO ₂)	0	150	150	150	150	150
MC:EtOH:DW (6.5:3.0:0.5, w/w)	9000	9000	9000	9000	9000	9000

Örnek 7 ila 13: Katı Dispersiyonunun Farklı Asit Türleri ile Hazırlanışı

Tablo 2'de listelenen içerik maddelerine göre, Örnekler 7 ila 13'ün katı dispersiyonları, bir aktif içerik maddesi olarak HM30181A'nın; bir asit olarak fosforik asit, DL-malik asit, sitrik asit, L(+)-tartarik asit, fumarik asit veya oksalik asidin; ve bir suda çözünen

20

polimer olarak hipromelloz P-645'in, MC, EtOH ve DW'dan oluşan bir karışık solüsyonda tamamen çözülmesi ve dağıtılmasıyla ve akabinde ortaya çıkan solüsyonların, bir sprey kurutucu kullanılarak sprey ile kurutulmasıyla hazırlanmıştır.

5

[Tablo 2]

İçerik maddesi	Örnek 7	Örnek 8	Örnek 9	Örnek 10	Örnek 11	Örnek 12	Örnek 13
HM30181A	150	150	150	150	150	150	150
Fosforik asit	100	150	-	-	-	-	-
DL-malik asit	-	-	300	-	-	-	-
Sitrik asit	-	-	-	300	-	-	-
L(+)-tartarik asit	-	-	-	-	300	-	-
Fumarik asit	-	-	-	-	-	300	-
Oksalik asit	-	-	-	-	-	-	300
Hipromelloz	300	300	300	300	300	300	300
MC:EtOH:DW (6.5:3.0:0.5, w/w)	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000

Örnek 14: Tabletın Hazırlanışı

10 Tablo 3'te listelenen içerik maddelerine göre, bir katı dispersiyonu, bir aktif içerik maddesi olarak HM30181A'nın; bir asit olarak fosforik asidin; ve bir suda çözünen polimer olarak hipromelloz P-645'in, MC, EtOH ve DW'dan oluşan bir karışık solüsyonda tamamen çözülmesi ve dağıtılmasıyla ve akabinde ortaya çıkan solüsyonların, bir sprey kurutucu kullanılarak sprey ile kurutulmasıyla hazırlanmıştır.

15 Akabinde, Tablo 4'te listelenen içerik maddelerine göre, Örnek 14'ün tableti, katı dispersiyonunu bir ekşiyan olarak D-mannitol; bir dağıtıcı olarak krospovidon, bir ekşiyan olarak hafif susuz silisik asit; ve bir yağlayıcı madde olarak sodyum stearat fumaratla karıştırarak, akabinde ortaya çıkan karışımı tabletlemeyle hazırlanmıştır.

20

[Tablo 3]

İçerik Maddesi	Miktar (mg/tablet)
HM30181A	60
Fosforik asit	40
Hipromelloz	60

[Tablo 4]

İçerik Maddesi	Miktar (mg/tablet)
Katı Dispersiyonu	160
D-mannitol (SD200)	325
Krospovidon	50
Hafif susuz silisik asit	5
Sodyum stearil fumarat	10

Karşılaştırmalı Örnek 1: Tabletın Hazırlanışı

5

Tablo 5'te listelenen içeriklere göre Karşılaştırmalı Örnek 1'in tableti bir aktif içerik maddesi olarak HM30181A'nın; bir asidik çözme maddesi olarak fosforik asidin; bir suda çözünen polimer olarak hipromelloz P-645'in; bir ekspiyan olarak D-mannitolün; bir dağıtıcı olarak krospovidonun; bir ekspiyan olarak hafif susuz silisik asidin; ve bir yağlayıcı madde olarak sodyum stearil fumaratın karıştırılması ve akabinde ortaya çıkan karışımın tabletlenmesi ile hazırlanmıştır.

10

[Tablo 5]

İçerik Maddesi	Miktar (mg/tablet)
HM30181A	60
Fosforik asit	40
Hipromelloz	60
D-mannitol (SD200)	325
Krospovidon	50
Hafif susuz silisik asit	5

İçerik Maddesi	Miktar (mg/tablet)
Sodyum stearil fumarat	10

Test Örneği 1: Aktif İçerik Maddelerinin Çeşitli Solventler İçindeki Çözünürlükleri

Katı dispersiyonuna yönelik en uygun solventi bulmak amacıyla, bir aktif içerik maddesi olarak çok fazla miktarda HM30181A bir solvante eklenmiş, iki saat çalkalanmış ve 5 akabinde ortaya çıkan karışım santrifüj edilmiş ve çözünürlüğünü ölçmek üzere HPLC ile analiz edilmiştir. Çözünürlük testine yönelik kullanılan solventler MC, metanol, EtOH, hekzan, dietil eter, izopropil alkol, aseton ve DW'dur. Sonuçlar Tablo 6'da gösterilir.

10

[Tablo 6]

Solvent	Çözünürlük (ppm)
Metilen klorür	6848.28
Metanol	10177.50
Etanol	382.63
Hekzan	0.05
Dietil eter	0.00
İzopropil alkol	31.29
Aseton	9.23
Damıtılmış su	0.00

15

Tablo 6'da gösterildiği üzere, tetrazol türevi, HM30181A'nın çözünürlüğü, solventlerin pek çoğu içinde çözüldüğünde düşüktür. Sonuç, katı dispersiyonunun hazırlanışında yalnızca tek bir çeşit solvent kullanılırsa, aktif içerik maddesinin çözünebilirliğine yönelik büyük bir miktar solventi gerektireceği, bunun da üretkenlikte düşüğe ayrıca üretim maliyetlerinde artışa sebep olabileceğini gösterir.

20

Bu sırada, yukarıdaki çözünürlük testinde iyi çözünürlükle sonuçlanan iki solventin diğer bir deyişle, MC ve EtOH'nin kombinasyonu hazırlanmıştır ve HM30181A'nın çözünme karakteristikleri gözlemlenmiştir. İyi derecede çözünürlük gösteren metanol, toksisitesi sebebiyle test dışında bırakılmıştır. Sonuçlar Tablo 7'de gösterilir.

[Tablo 7]

	HM30181A	Metilen klorür	Etanol	Damıtılmış su	Solüsyon görünümü	Çözünürlük (ppm)
Bileşim 1 (mg)	15	450	50	0	Bulanık	10,260
Bileşim 2 (mg)	15	350	150	0	Bulanık	20,370
Bileşim 3 (mg)	15	250	250	0	Bulanık	4,710
Bileşim 4 (mg)	15	450	50	25	Solvent katmanlarının ayrılması	-
Bileşim 5 (mg)	15	350	150	25	Berrak	27,850

Yukarıdaki Tabloda gösterildiği üzere, DW'nin eklenmesinin, aktif içerik maddesinin berrak bir solüsyonda çözünürlüğü artırması sebebiyle, DW eklenmiş MC ve EtOH'den oluşan karışık solüsyonun kullanımının, yalnızca MC ve EtOH'den oluşan karışık solüsyon kullanımından daha avantajlı olduğu teyit edilmiştir. Ayrıca, katı dispersiyonuna yönelik karışık solventin hazırlanışında tercih edilen ağırlık oranının MC : EtOH : DW = 70 : 30 : 5 olduğu sonucuna varılabilir.

10 **Test Örneği 2: Suda Çözünen Polimere Bağlı Olarak Katı Dispersiyonunun Çözünürlüğü**

Örnekler 1 ila 6'da hazırlanan katı dispersiyonları, her numunenin HM30181A'nın 150 mg'ına karşılık gelen uygun miktarlarını kullanarak çözünmeye yönelik tahlil edilmiş ve akabinde çözünürlükleri karşılaştırılmıştır.

<Test Koşulları>

- Çözünme ortamı: damıtılmış su, 900 mL
- Test sistemi: döner numune kabı, 100 rpm
- Sıcaklık: 37°C

<Analitik Koşullar>

- Kolon: LC'ye yönelik oktadesilsilil silika jel (5 µm çapında) ile doldurulmuş paslanmaz çelik kolon (iç çapı yaklaşık 4.6 mm ve uzunluğu 15 cm)
- 5 - Hareketli faz: pH 2.5 tampon (56 : 44)
- Kolon sıcaklığı: 40°C
- Akış hızı: 1.0 mL/dakika
- Enjeksiyon hacmi: 10 µL

10 * pH 2.5 tamponu: 7.0 g sodyum perklorat (NaClO₄) ve 1.7 g potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) 900 mL damıtılmış su içinde çözdürülmüştür, pH'si 2.5'e ayarlamak üzere fosforik asit eklenmiş, akabinde 1 litrelik toplam hacme ulaşmak üzere damıtılmış su eklenmiştir.

15 Örnekler 1 ila 6'da hazırlanan katı dispersiyonlarının çözünürlükleri ŞEKİL 1'de gösterilir. ŞEKİL 1'de gösterildiği üzere, katı dispersiyonlarının tozu çoğu solventin içinde çözünmemiştir; ancak hipromelloz (P-645), başka bir deyişle suda çözünen polimer solvente eklendiğinde, katı dispersiyonun çözünürlüğü gelişmiştir. Ayrıca suda çözünen polimerin miktarı arttıkça, katı dispersiyonlarının çözünürlüğünün arttığı da gözlenmiştir. Özellikle, çözünürlük suda çözünen polimer miktarının, aktif içerik 20 maddesinin miktarının dört katı olacağı noktaya kadar artırılmıştır; ancak aktif içerik maddesini dört katı aşan miktar, katı dispersiyonlarının jelasyonuna sebep olmuştur, bu da aktif içerik maddesinin salınımını engellemiştir.

25 Yukarıdaki sonuçlardan, mevcut buluşun katı dispersiyonuna yönelik en uygun suda çözünen polimer miktarının, aktif içerik maddesinin ağırlıkça 1 parçasına dayanarak, ağırlıkça 0.1 ila 4 parça aralığında olduğu sonucuna varılabilir.

Test Örneği 3: Aside Bağlı Olarak Katı Dispersiyonunun Çözünürlüğü

30 Örnekler 7 ila 13'te hazırlanan katı dispersiyonları, Test Örneği 2'de tarif edilen ile aynı koşullar altında, her numunenin HM30181A'nın 150 mg'ına karşılık gelen uygun miktarlarını kullanarak çözünmeye yönelik tahlil edilmiştir. Sonuçlar ŞEKİL 2'de gösterilir.

ŞEKİL 2'de gösterildiği üzere, katı dispersiyonlarının bir asit olarak fosforik asit (Örnekler 7 ve 8) ve DL-malik asit (Örnek 9) ile hazırlanmış olması durumunda HM30181A'nın 150 mg'na karşılık gelen katı dispersiyonları, 900 mL DW içinde tamamen çözünmüştür ve çözünmüş hal 24 saatten daha fazla muhafaza edilmiştir, böylece katı dispersiyonlarının iyi çözünürlükleri olduğunu göstermiştir (ŞEKİL 2, yalnızca 6 saate kadar süre ilerlemesini gösterir). Ayrıca, dispersiyonların sitrik asit (Örnek 10) ve L(+)-tartarik asit (Örnek 11) kullanılarak hazırlanmış olması durumunda, HM30181A'nın yaklaşık 130 mg'na karşılık gelen katı dispersiyonlar 900mL DW içinde çözünmüştür, böylece katı dispersiyonlarının iyi çözünürlükleri olduğunu göstermiştir.

10

Test Örneği 4: Aktif İçerik Maddesinin Kristalli Yapıdaki Formunun ve Bunu İçeren Katı Dispersiyonlarının Analizi

Aktif içerik maddesinin, başka bir deyişle HM30181A'nın ve Örnek 8'in katı dispersiyonunun X-ışını kırılım modelleri, M18XHF-SRA (Macsciences Co., LTD, Japonya) kullanılarak, Cu X-ışını, 40 kV ve 100 mA ve dakikada 6°'lik tarama hızı koşulları altında belirlenmiştir.

HM30181A'nın ve Örnek 8'in katı dispersiyonunun x-ışını kırılım modellerinin sonuçları, sırasıyla ŞEKİLLER 3 ve 4'te gösterilir. ŞEKİL 3'te gösterildiği üzere, aktif içerik maddesi H30181A M'nin iki-teta (derece) 4.911, 6.474, 7.948, 9.827, 10.712, 11.522, 12.007, 12.936, 13.498, 14.063, 14.744, 15.282, 15.878, 16.686, 18.66, 19.388, 19.698, 21.065, 23.22, 25.222, 26.485, 26.86 ve 28.405'te pikleri olmuştur. Ancak ŞEKİL 4'te gösterildiği üzere, aktif içerik maddesini içeren katı dispersiyonu sprey ile kurutma prosesi aracılığıyla amorf hale gelmiştir.

25

Test Örneği 5: Katı Dispersiyonlarının Partikül Boyutu Analizi

Örnekler 1 ila 13'ün katı dispersiyonlarının ortalama partikül boyutu HELOS/BR (Sypatec, Almanya) kullanılarak lazer kırılımla, 4.5 bar koşulları altında R1 lens ile ölçülmüştür.

30

Sonuçlar, aşağıda bulunan Tablo 8'de gösterilir.

35

[Tablo 8]

	Ortalama Partikül Boyutu
Örnek 1	8 µm
Örnek 2	21 µm
Örnek 3	18 µm
Örnek 4	30 µm
Örnek 5	25 µm
Örnek 6	33 µm
Örnek 7	23 µm
Örnek 8	26 µm
Örnek 9	31 µm
Örnek 10	29 µm
Örnek 11	27 µm
Örnek 12	23 µm
Örnek 13	21 µm

Yukarıda bulunan Tablo 8'de gösterildiği üzere, Örnekler 1 ila 13'ün katı dispersiyonları ortalama 30 µm veya daha küçük bir partikül boyutuna sahiptir.

5 **Test Örneği 6: Tabletlerin Çözünürlük Özelliklerinin Analizi**

Karşılaştırmalı Örnek 1 ve Örnek 14'te hazırlanmış tabletler çözünürlüğe yönelik tahlil edilmiş ve karşılaştırılmıştır.

10 **<Test Koşulları>**

- Çözünme ortamı: damıtılmış su, 900 mL
- Test sistemi: çark, 100rpm
- Sıcaklık: 37°C

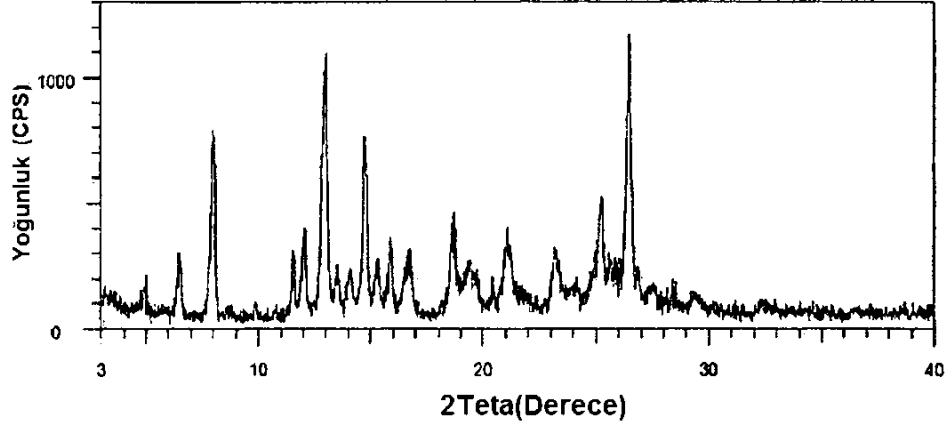
15

<Analitik Koşullar>

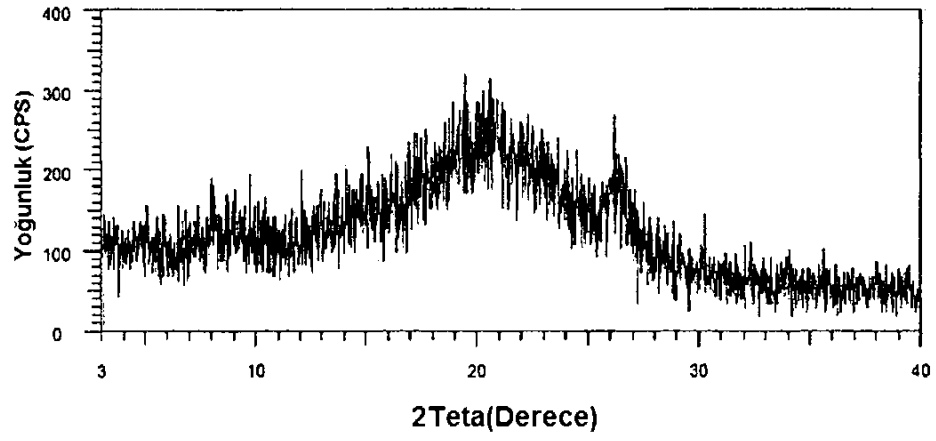
Test Örneği 2 ile aynı koşullar

Sonuçlar ŞEKİL 5'te gösterilir. ŞEKİL 5'te gösterildiği üzere, Örnek 14'ün katı dispersiyonu kullanılarak hazırlanmış tableti 15 dakika içinde tamamen çözünmüştür; ancak Karşılaştirmalı Örnek 1'in yalnızca içerikleri karıştırmak üzere hazırlanmış tableti süre ilerledikçe hiçbir şekilde çözünmemiştir. Bu sonuç, mevcut buluşun tetrazol türevinin çözünürlüğünün, bir tabletin tetrazol türevinin ekşiyanlar ile basitçe karışırılması ile hazırlanması halinde geliştirilemeyeceğini, tersine çözünürlüğün katı dispersiyonu kullanılarak geliştirilebileceğini gösterir.

ŞEKİL 3



ŞEKİL 4



ŞEKİL 5

