

**ÖZET****TOFOGLİFLOZİN İÇEREN KATI PREPARASYONLAR VE AYNISINI ÜRETMEYE  
YONELİK METOT**

- 5 Buluş, bir aktif içerik olarak tofogliflozin içeren bir tablet olan farmasötik bir kompozisyonun üretilmesine yönelik bir metot ile ilgilidir. Özelliği; içerisinde metodun, bir toz karışımını hazırlamak için bir katkı maddesi ve tofogliflozin karıştırılmasını, ve toz karışımdan doğrudan sıkıştırma ile bir tabletin elde edilmesini içermesi, içerisinde katkı maddesinin en az bir doldurucu maddeyi içermesidir.

**İSTEMLER**

1. Bir aktif içerik olarak tofogliflozin içeren bir tablet olan farmasötik bir kompozisyonun üretilmesine yönelik bir metot olup, **özelliği**; içerisinde metodon,  
5 bir toz karışımını hazırlamak için bir katkı maddesi ve tofogliflozin karıştırılmasını, ve  
toz karışımdan doğrudan sıkıştırma ile bir tabletin elde edilmesini içermesi,  
içerisinde katkı maddesinin en az bir doldurucu maddeyi içermesidir.
2. İstem 1'e göre metot olup, **özelliği**; içerisinde doldurucu maddenin, mısır nişastası, patates nişastası, buğday nişastası, pirinç nişastası, kısmi alfa nişastası, alfa nişastası, laktoz hidrat, fruktoz, glukoz, mannitol, susuz dibazik kalsiyum fosfat, kristalin selüloz, ve çökeltilmiş kalsiyum karbonattan oluşan grup arasından seçilmesidir.
3. İstem 1 ya da 2'ye göre metot olup, **özelliği**; içerisinde katkı maddesinin ayrıca en az bir parçalayıcı maddeyi içermesidir.
- 15 4. İstem 3'e göre metot olup, **özelliği**; içerisinde parçalayıcı maddenin, sodyum nişasta glikolat, karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz kalsiyum, karboksimetil nişasta sodyum, kroskarmeloz sodyum, krospovidon, düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz ve hidroksipropil nişastadan oluşan grup arasından seçilmesidir.
5. İstem 1 ila 4'den herhangi birine göre metot olup, **özelliği**; içerisinde katkı maddesinin ayrıca en az bir kayganlaştırıcı maddeyi içermesidir.
- 20 6. İstem 5'e göre metot olup, **özelliği**; içerisinde kayganlaştırıcı maddenin, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, talk, sukroz yağ asidi esteri, sodyum stearyl fumarat ve hidrojene yağdan oluşan grup arasından seçilmesidir.
7. İstem 1 ila 6'dan herhangi birine göre metot olup, **özelliği**; içerisinde kompozisyonun büyük ölçüde kalsiyum silikat içermemesidir.
- 25 8. İstem 1 ila 7'den herhangi birine göre metot olup, **özelliği**; içerisinde tofogliflozin'in, bir kristal form I, bir kristal form II, bir kristal form III, sodyum asetat ile bir birlikte-kristal, potasyum asetat ile bir birlikte-kristal, bir amorf form ya da bunların bir karışımı içermesidir.
- 30 9. İstem 8'e göre metot olup, **özelliği**; içerisinde tofogliflozin'in, bir kristal form I, bir kristal form II, bir amorf form ya da bunların bir karışımı içermesidir.

10. İstem 1 ila 9'dan herhangi birine göre metot olup, **özelliği**; içerisinde aktif içerik tofogliflozin'in bir ağırlık oranının, kompozisyonun toplam ağırlığına göre % 2.5 ila % 40 ağı. aralığında olmasıdır.
- 5 11. İstem 5 ila 10'dan herhangi birine göre metot olup, **özelliği**; içerisinde kayganlaştırıcının bir ağırlık oranının, kompozisyonun toplam ağırlığının % 4.0'dan daha az aralığında olmasıdır.
- 10 12. İstem 3 ila 11'den herhangi birine göre metot olup, **özelliği**; içerisinde doldurucu maddenin bir ağırlık oranının, kompozisyonun toplam ağırlığının % 20 ila % 80 arasında ağı. aralığında olmasıdır ve parçalayıcı maddenin bir ağırlık oranının, kompozisyonun toplam ağırlığının % 1.0 ila % 4.0 arasında ağı. aralığında olmasıdır.
13. İstem 1 ila 12'den herhangi birine göre metot olup, **özelliği**; içerisinde katkı maddesinin, laktoz hidrat, kristalin selüloz, kroskarmeloz sodyum, ve hidrojene yağ ve/veya magnezyum stearat içermesidir.
- 15 14. Bir farmasötik kompozisyon olup, **özelliği**; İstem 1 ila 13'den herhangi birine göre metot ile üretilen bir tablet olmasıdır.
- 15 15. İstem 14'e göre farmasötik kompozisyon olup, **özelliği**; bir aktif içerik olarak tofogliflozin, laktoz hidrat, kristalin selüloz, kroskarmeloz sodyum, ve hidrojene yağ ve/veya magnezyum stearat içermesidir.

## TARİFNAME

### TOFOGLİFLOZİN İÇEREN KATI PREPARASYONLAR VE AYNISINI ÜRETMEYE YONELİK METOT

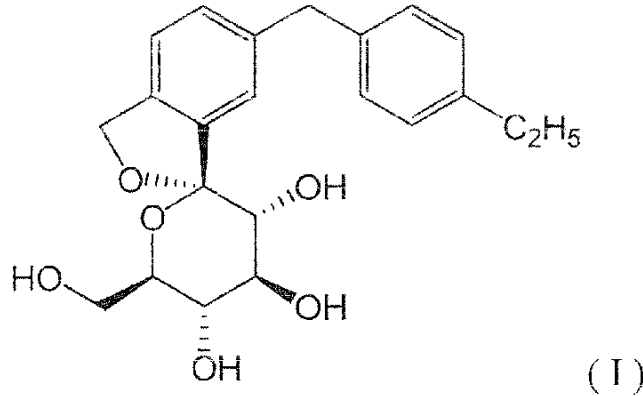
#### 5 TEKNİK ALAN

Mevcut buluş, bir spiroketal türevi olan, 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil) metil-2-(hidroksimetil)fenil]-β-D- glukopiranoz olarak adlandırılan tofogliflozin içeren katı preparasyonlar ve preparasyonları üretme işlemi ile ilgilidir.

#### TEKNİĞİN ARKA PLANI

- 10 Belli bir yapıya sahip olan bir spiroketal türevinin, diyabetin önlenmesi veya tedavi edilmesi için yararlı olduğu bilinmektedir (Patent Dokümanları 1 ve 2). Örneğin, WO 2006/080421 (Patent Doküman 1) sayılı belge, jenerik adı tofogliflozin (kimyasal adı: 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(hidroksimetil)fenil]-β-D- glukopiranoz) olan aşağıdaki formül (1) ile temsil edilen bir bileşiği açıklar ve bileşiğin SGLT2'ye karşı mükemmel bir inhibitör aktiviteye sahip
- 15 olduğunu belirtir.

[Kimyasal Formül 1]



- Ayrıca, WO 2009/154276 (Patent Dokümanı 2) sayılı belge, formül (I) ile temsil edilen bir monohidrat kristali, sodyum asetat ile bir birlikte-kristali ve potasyum asetat ile bir birlikte-
- 20 kristali açıklar. Doküman ayrıca, monohidrat kristalinin (bundan sonra kristal şekli I olarak tanımlanacak), X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 3.5°, 6.9°, 10.4°, 13.8°, 16.0°, 17.2°, 18.4°, 20.8°, 21.4° ve 24.4° kırınım açılarında (2 θ) piklere sahip olduğunu; sodyum asetat ile birlikte-kristalin, X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 4.9°, 8.7°, 9.3°, 11.9°, 12.9°, 14.7°, 16.0°, 17.1°, 17.7°, 19.6°, 21.6° ve 22.0° kırınım açılarınd (2θ) piklere sahip olduğunu;
- 25 potasyum asetat ile birlikte-kristalin, X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 5.0°, 10.0°, 10.4°, 12.4°, 14.5°, 15.1°, 19.0°, 20.1°, 21.4° ve 25.2° kırınım açılarınd (2θ) piklere sahip olduğunu

açıklar.

Bundan başka, WO 2012/115249 (Patent Doküman 3) sayılı belge, formül (I) ile temsil edilen bileşiğin bir monohidrat kristalini açıklar ve monohidrat kristali (bundan sonra kristal şekli II olarak tanımlanacak), X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 4.0°, 7.5°, 10.8°, 12.7°, 14.0°, 14.7°, 18.0°, 18.8°, 19.5° ve 22.7° kırınım açıları nda ( $2\theta$ ) piklere sahip olduğu ile karakterize edilir. Doküman ayrıca, formül (I) ile temsil edilen bileşiğin bir aseton-su solvat kristalinin (bundan sonra kristal form III olarak tanımlanacak), X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 11.0°, 12.3°, 19.2°, 20.2° ve 21.6° kırınım açıları nda ( $2\theta$ ) piklere sahip olduğunu açıklar.

Düşük erime noktalı bir ilacı içeren bir farmasötik preparasyon, yüksek bir sıcaklıkta depolama sırasında ilacın erimesi nedeniyle kaliteyi önemli ölçüde bozar ve bu problemlidir. Tozlarda veya granüllerde, bir ilacın erimesi pıhtılaşmaya neden olur. Tabletlerde, bir ilacın erimesi, örneğin ilacın sızması, lekelenme veya renginin değişmesi, depolama sırasında ve tablet materyalinin tabletleme (sıkışma) sırasında tabletleme makinesine yapışması gibi problemlere neden olur. Bu tür sorunlarla başa çıkmak için, JP 2006-160730 A (Patent Doküman 4) sayılı belge, yüksek sıcaklıkta depolanma sırasında ortaya çıkan düşük erime noktalı bir maddenin sızması ve tozların ve granüllerin pıhtılaşması yanı sıra sıkışma gibi tabletleme kusurları gibi problemleri gidermek için bir yöntemler olarak, kalsiyum silikat, magnezyum hidroksit-alüminyum hidroksit birlikte-çökeltisi ya da sentetik hidrotalsit gibi bir adsorbe edici taşıyıcının bir karışımından granüllerin üretildiğini açıklar. Ayrıca, JP H10-287561 A sayılı belge, kalsiyum silikat veya hafif silisik anhidrit gibi gözenekli bir ekspiyan üzerinde düşük bir erime noktasına sahip olan ibuprofenin adsorbe edilmesiyle elde edilen bir katı preparasyon olduğunu bildirmektedir.

JP S56-145214 A (Patent Doküman 6) sayılı belge, ötektik noktayı arttırmak ve maddenin erimesini önlemek için böylece düşük erime noktalı maddenin tablettten tablete içeriğindeki değişimi azaltmak ve çözünme ve sertlik gibi özelliklerde değişiklikleri azaltmak için bir dengeleyici olarak düşük erime noktalı bir maddeye silikatlar ekleyerek tabletler elde etmeyi açıklar. JP S63-243034 A (Patent Doküman 7) sayılı belge, düşük erime noktalı bir maddenin, maddeyi adsorbe eden kalsiyum silikat ile karıştırılması ve böylece sıkışmanın azaltılması yoluyla elde edilen katı bir preparasyonu açıklar. JP 2000-239185 A (Patent Doküman 8) sayılı belge, örneğin sıkışmayı ve uyarıcı bileşenler (örneğin, acılık) üzerindeki etkisini azaltmak için hafif silisik anhidrit kullanılarak granüle edilmiş olan bir farmasötik kompozisyonu açıklar. JP 2005-104934 A (Patent Doküman 9) sayılı belge, düşük erime noktalı maddenin erimesinden kaynaklanan tablet haline getirmede ilaç içeriğindeki tablettten tablete değişimin önlenmesi veya uzun süreli dağılmasının önlenmesi için (depolama sırasındaki dayanıklılığı arttırmak için) düşük erime noktalı bir maddenin, ilk olarak kalsiyum silikat ile harmanlanarak eritilmesiyle elde edilen bir kompozisyonu açıklar.

Üretim açısından bakıldığında, tabletler geniş bir şekilde aşağıdaki gruplara ayrılmıştır: bir ilacı belirli bir şekle sıkıştırarak üretilen sıkıştırılmış tabletler ve bir ilacın içeriklerinin bir çözücü ile nemlendirilmesi ve nemlendirilmiş karışım belirli bir şekle getirilmesinde biçimlendirilmesi veya kalıplanmasıyla üretilen kalıplanmış tabletler. Sıkıştırılmış tabletlerin üretimi, tüm dozaj formlarının en büyüğüdür. Sıkıştırılmış tabletlerin tipik üretim metotlarına ait örnekler, doğrudan toz sıkıştırılması (doğrudan sıkıştırma) ve ıslak granülasyon sıkıştırmayı içerir. Doğrudan sıkıştırma, toz halindeki tıbbi bir ajanın ve katkı maddelerinin karıştırıldığı ve karışımın doğrudan tabletler halinde sıkıştırıldığı bir işlemdir. Bu işlem, en az aşamayı gerektirirken ve ekonomikken, yetersiz tablet sertliği, toz halindeki tablet yüzeyi ve tablettten tablete ya da her bir tablet içinde içerik homojenliği eksikliği gibi problemlere neden olabilir. Islak granülasyon, bir tıbbi ajan ve katkı maddelerinin ıslak metot ile granüle edildiği ve granüllerin tablet haline bastırıldığı bir işlemdir. Bu işlem birçok aşama gerektirmesine rağmen, sunduğu birçok avantaj nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır; örneğin tıbbi bir ajanın, tabletler içine eşit bir şekilde dağıtılması kolaydır ve suda zayıf bir şekilde çözünen bir tıbbi ajanın yüzeyini, hidrofilik bir polimer (bağlayıcı) ile kaplanması, tabletlerin çözülmesini ve sertliğini artırabilir, yanı sıra tablet yüzeyleri üzerinde tozların görünmesini önleyebilir (Patent dışı Doküman 1).

## **ATIF LİSTESİ**

### **PATENT DOKÜMANLARI**

- 20 Patent Dokümanı 1: WO 2006/080421  
Patent Dokümanı 2: WO 2009/154276  
Patent Dokümanı 3: WO 2012/115249  
Patent Dokümanı 4: JP 2006-160730 A  
Patent Dokümanı 5: JP H10-287561 A  
25 Patent Dokümanı 6: JP S56-145214 A  
Patent Dokümanı 7: JP S63-243034 A  
Patent Dokümanı 8: JP 2000-239185 A  
Patent Dokümanı 9: JP 2005-104934 A

### **PATENT DIŞI DOKÜMANLAR**

- 30 Patent dışı Doküman 1: Yamamoto, K, Editorial supervisor; "Basics of Science of Drug Formulation"; Elsevier Japan; 5 Aralık 2008; syf. 126-129

## **BULUŞUN ÖZETİ**

## TEKNİK PROBLEM

Farmasötik olarak kullanılabilen düşük erime noktalı bir bileşik olan (kristal formu I, yaklaşık 71 °C'lik bir erime noktasına sahip olan) tofogliflozin katı preparasyonları hakkında hiçbir şey rapor edilmemiştir. Buna ilaveten, mevcut başvurunun buluş sahipleri, tofogliflozinin katı preparasyonlarının üretimini araştırmış ve konvansiyonel üretim metotlarının ve formülasyonlarının, yeterli parçalanma ve çözünme özelliklerine sahip katı tofogliflozin preparasyonları vermeyeceğini bulmuşlardır.

Yukarıda belirtilenler ışığında, mevcut buluşun bir amacı, gelişmiş parçalanma ve çözünme özellikleri ile tofogliflozin içeren katı preparasyonları sağlamaktır.

## 10 PROBLEME ÇÖZÜM

Buluş sahipleri, tofogliflozinin, en az bir sürgün, en az bir parçalayıcı ve/veya en az bir kayganlaştırıcı ile karıştırılmasının ve daha sonra karışımın doğrudan sıkıştırma ile tablet haline getirilmesinin geliştirilmiş parçalanma ve çözünme özelliklerine sahip tabletler üretebileceğini bulmuşlardır. Ayrıca, buluş sahipleri, parçalanma ve çözünme özelliklerin, kalsiyum silikatın ağırlık oranının belirli bir düşük seviyeye ayarlanmasıyla geliştirilebileceğini bulmuşlardır.

Mevcut buluş, bu bulgulara dayanılarak elde edilmiştir ve daha spesifik olarak, mevcut buluş, ekteki istemlerde tanımlandığı gibidir. Bunun içinde açıklananlar, aşağıda [1] ila [27] maddeleri arasındadır.

[1] Bir aktif içerik olarak tofogliflozin içeren farmasötik bir kompozisyon olup, içerisinde kompozisyon, tofogliflozin ile birlikte en az bir katkı maddesinin bir toz karışımının doğrudan sıkıştırılmasıyla elde edilen bir tablettir ve katkı maddesi en az bir eksipiyanı içerir.

[2] Madde [1]'e ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde eksipiyan, mısır nişastası, patates, nişasta, buğday nişastası, pirinç nişastası, kısmi alfa nişastası, alfa nişastası, laktoz hidrat, fruktoz, glikoz, manitol, susuz dibazik kalsiyum fosfat, kristalin selüloz ve çökeltilmiş kalsiyum karbonattan oluşan grup arasından seçilmektedir.

[3] Madde [1] ya da [2]'ye ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde katkı maddesi ayrıca en az bir parçalayıcı içerir.

[4] Madde [3] 'e ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde parçalayıcı, sodyum nişasta glikolat, karboksimetil selüloz, karboksimetilselüloz kalsiyum, karboksimetil nişasta sodyum, kroskarmeloz sodyum, krospovidon, düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz ve hidroksipropil nişastadan oluşan grup arasından seçilmektedir.

[5] Madde [1] ile [4] arasında herhangi birine ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde katkı maddesi ayrıca en az bir kayganlaştırıcı içermektedir.

[6] Madde [5]'e ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde kayganlaştırıcı, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, talk, sukroz yağ asidi esteri, sodyum stearyl fumarat ve hidrojene yağdan oluşan grup arasından seçilmektedir.

[7] Madde [1] ile [6] arasında herhangi birine ait farmasötik kompozisyon olup kompozisyon büyük ölçüde kalsiyum silikat içermez.

[8] Madde [1] ile [7] arasında herhangi birine ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde tofogliflozin, bir kristal form I, bir kristal form II, bir kristal form III, sodyum asetat ile bir birlikte-kristal, potasyum asetat ile bir birlikte-kristal, bir amorf form ya da bunların bir karışımından oluşur.

[9] Madde [8]'e ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde tofogliflozin, bir kristal form I, bir kristal form II, bir amorf form ya da bunların bir karışımından oluşur.

[10] Madde [1] ile [9] arasında herhangi birine ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde aktif içerik tofogliflozin'in bir ağırlık oranı, kompozisyonun toplam ağırlığına göre % 2.5 ile % 40 ağırlık aralığındadır.

[11] Madde [5] ile [10] arasında herhangi birine ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde kayganlaştırıcı, kompozisyonun toplam ağırlığının % 4.0 ağırlık'tan daha azına tekabül etmektedir.

[12] Madde [3] ile [11] arasında herhangi birine ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde ekspiyan, kompozisyonun toplam ağırlığının % 10 ile % 80 arasında ağırlık tekabül etmektedir ve parçalayıcı, kompozisyonun toplam ağırlığının % 1.0 ile % 4.0 arasında ağırlık tekabül etmektedir.

[13] Madde [1] ile [12] arasında herhangi birine ait farmasötik kompozisyon olup içerisinde katkı maddesi, ekspiyanlar, bir parçalayıcı ve bir kayganlaştırıcı içerir, ekspiyanlar laktoz hidrat ve kristalli selülozdur, parçalayıcı kroscarmeloz sodyumdur ve kayganlaştırıcı hidrojene yağ, magnezyum stearat veya bunların bir karışımıdır.

[14] Bir aktif içerik olarak tofogliflozin içeren bir tablet olan bir farmasötik kompozisyonun üretilmesine yönelik bir metot olup, içerisinde metot şunları içerir:

bir toz karışımın hazırlanması için bir katkı maddesi ve tofogliflozin karıştırılması, ve

toz karışımdan bir tabletin doğrudan sıkıştırma ile elde edilmesi,

katkı maddesi en az bir ekspiyan içermektedir.



[15] Madde [14]'e ait metot olup içerisinde ekşiyan, mısır nişastası, patates, nişasta, buğday nişastası, pirinç nişastası, kısmi alfa nişastası, alfa nişastası, laktoz hidrat, fruktoz, glikoz, manitol, susuz dibazik kalsiyum fosfat, kristalin selüloz ve çökeltilmiş kalsiyum karbonattan oluşan grup arasından seçilmektedir.

5 [16] Madde [14]'e ait metot olup içerisinde katkı madesi ayrıca en az bir parçalayıcı içerir.

10 [17] Madde [16]'ya ait metot olup içerisinde parçalayıcı, sodyum nişasta glikolat, karboksimetil selüloz, karboksimetilselüloz kalsiyum, karboksimetil nişasta sodyum, kroskarmeloz sodyum, krospovidon, düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz ve hidroksipropil nişastadan oluşan grup arasından seçilmektedir.

[18] Madde [14] ile [17] arasında herhangi birine ait metot olup içerisinde katkı maddesi ayrıca en az bir kayganlaştırıcı içermektedir.

15 [19] Madde [18]'e ait metot olup içerisinde kayganlaştırıcı, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, talk, sukroz yağ asidi esteri, sodyum stearil fumarat ve hidrojene yağdan oluşan grup arasından seçilmektedir.

[20] Madde [14] ile [19] arasında herhangi birine ait metot olup kompozisyon büyük ölçüde kalsiyum silikat içermez.

20 [21] Madde [14] ile [20] arasında herhangi birine ait metot olup içerisinde tofogliflozin, bir kristal form I, bir kristal form II, bir kristal form III, sodyum asetat ile bir birlikte-kristal, potasyum asetat ile bir birlikte-kristal, bir amorf form ya da bunların bir karışımından oluşur.

[22] Madde [21]'e ait metot olup içerisinde tofogliflozin, bir kristal form I, bir kristal form II, bir amorf form ya da bunların bir karışımından oluşur.

25 [23] Madde [14] ile [22] arasında herhangi birine ait metot olup içerisinde aktif içerik tofogliflozin'in bir ağırlık oranı, kompozisyonun toplam ağırlığına göre % 2.5 ile % 40 ağı. aralığındadır.

[24] Madde [18] ile [23] arasında herhangi birine ait metot olup içerisinde kayganlaştırıcı, kompozisyonun toplam ağırlığının % 4.0 ağı.'dan daha azına tekabül etmektedir.

30 [25] Madde [16] ile [24] arasında herhangi birine ait metot olup içerisinde doldurucu madde, kompozisyonun toplam ağırlığının % 20 ile % 80 arasında ağı. tekabül etmektedir ve parçalayıcı, kompozisyonun toplam ağırlığının % 1.0 ile % 4.0 arasında ağı. tekabül etmektedir.

[26] Madde [14] ila [25] arasında herhangi birine ait metot olup içerisinde katkı maddesi, laktoz hidrat, kristalli selüloz, kroskarmeloz sodyum ve hidrojene yağ, ve/veya magnezyum stearat içerir.

5 [27] Bir aktif içerik, laktoz hidrat, kristalli selüloz, kroskarmeloz sodyum ve hidrojene yağ, ve/veya magnezyum stearat olarak tofogliflozin içeren bir katı preparasyondur.

[28] Madde [27]'ye ait katı preparasyonu olup, bir tablet, bir kapsül ya da bir granül arasından seçilen bir dozaja sahiptir.

10 Teknikte uzman bir kişi, mevcut buluşun, teknikte uzman kişilerin genel teknik bilgisine dayanan teknik olarak birbirleriyle tutarlı olması durumunda, yukarıdaki uygulamaların ikisinin ya da daha fazlasının herhangi birini veya herhangi bir kombinasyonunu içerdiğini takdir edecektir.

### **BULUŞUN AVANTAJLI ETKİLERİ**

15 Mevcut buluşa göre, geliştirilmiş parçalanma ve çözünme özelliklerine sahip katı preparasyonlar elde edilmektedir. Ayrıca, buluş, katı preparasyonun bir katkı maddesi olan kalsiyum silikatın ağırlık oranını düşük bir seviyeye ayarlayarak gelişmiş parçalanma ve çözünme özelliklerine sahip bir katı preparasyonu temin eder. Mevcut buluşun metodunun kullanımı, bir ilaç bileşeninin hızlı bir şekilde salınmasını sağlayan katı bir preparasyonun temin edilmesini mümkün kılar.

### **ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI**

20 Şekil 1, tabletin doğrudan sıkıştırma ile üretildiği bir durum ve tabletin ıslak granülasyon ile üretildiği bir durum için % 20 aktif içerik tofogliflozin hidrat (kristal form I) içeren bir tabletin sertlik ve çözünme zamanı arasındaki ilişkiyi gösteren bir diyagramdır (Test Orneği 2).

Test Orneği 8'de elde edilen f2 fonksiyon değerleri kullanılarak, bir faktör analizi, kalite mühendisliği kullanılarak gerçekleştirilir (the Taguchi method, L18).

25 Şekil 2, Tablo 6'da gösterilen durum seviyelerini (formülasyon koşulu) kullanan bir sebep ve sonuç diyagramıdır.

Şekil 3, doğrudan sıkıştırma ile üretilen % 40 aktif içerik tofogliflozin hidrat (kristal form I) içeren tabletlerin bir başlangıç ürünü ve bir ivmelenmiş ürünün her biri için parçalanma zamanı ve sıkıştırma basıncı arasındaki ilişkiyi gösteren bir diyagramdır (Test Orneği 1).

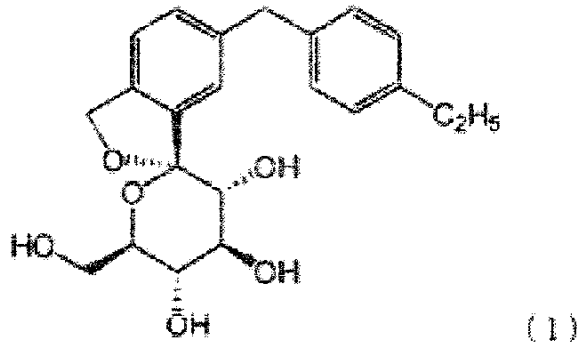
30 Şekil 4, ıslak granülasyonu ile üretilen % 40 aktif içerik tofogliflozin hidrat (kristal form I) içeren tabletlerin bir başlangıç ürünü ve bir ivmelenmiş ürünün her biri için parçalanma zamanı ve sıkıştırma basıncı arasındaki ilişkiyi gösteren bir diyagramdır (Test Orneği 1).

### **UYGULAMALARIN AÇIKLAMASI**

Mevcut buluş, bir aktif içerik olarak tofogliflozin içeren bir farmasötik kompozisyon ile ilgili olup kompozisyon, tofogliflozin ile en az bir katkı maddesinin bir toz karışımının doğrudan sıkıştırılmasıyla elde edilen bir tablet olmaktadır, katkı maddesi en az bir doldurucu maddeyi içerir. Ayrıca, mevcut buluş, kompozisyonun üretilmesine ait bir metot ile ilgilidir.

- 5 Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye "tofogliflozin" terimi, kimyasal adı 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil) metil-2-(hidroksimetil) fenil]-β-D-glukopiranoz sahip bir bileşiği ifade eder ve formül (I) ile temsil edilmektedir.

[Kimyasal Formül 1]



10

Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye "doldurucu madde" terimi, sakaritler (örn., laktoz, laktoz hidrat, fruktoz, glukoz), şeker alkollerini (örn., mannitol), nişastalar (örn., mısır nişastası, patates nişastası, buğday nişastası, piriç nişastası, kısmi alfa nişastası, alfa nişastası), selülozlar (örn., kristalin selüloz) ve inorganik tuzlar (örn., kalsiyum silikat, susuz dibazik kalsiyum fosfat, çökelek kalsiyum karbonat), daha spesifik olarak, mısır nişastası, patates nişastası, buğday nişastası, piriç nişastası, kısmi alfa nişastası, alfa nişastası, laktoz hidrat, fruktoz, glukoz, mannitol, susuz dibazik kalsiyum fosfat, kristalin selüloz ve çökelek kalsiyum karbonat ve daha fazla tercihen laktoz ve kristalin selüloz ile örnek teşkil eder.

15

Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye "parçalayıcı" terimi, nişasta, sodyum glikolat, karboksimetil selüloz, karboksimetilselüloz kalsiyum, karboksimetil nişasta sodyum, kroskarmeloz sodyum, krospondon, düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz ve hidroksipropil nişasta ile örnek teşkil eder. Daha fazla tercihen, bu tür parçalayıcı, kroskarmeloz sodyumdur, örneğin.

20

Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye "kayganlaştırıcı" terimi, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, talk, sukroz yağ asidi esteri, sodyum stearil fumarat ve hidrojen yağ ile örnek teşkil eder. Daha fazla tercihen, bu tür kayganlaştırıcı, magnezyum stearat ya da hidrojen yağdır, örneğin.

25

Yukarıda belirtilen içeriklere ilaveten, mevcut buluşa göre katı preparasyon tipik olarak, bağlayıcılar, yağlayıcı ve renklendirici ajanlar ya da aroma verici ajanları gibi kullanılan ajanları içerebilir ve aynı zamanda ihtiyaç halinde, stabilizatörler, emülsifiye ediciler, emici yüzeyler, sürfaktanlar, pH modifiye ediciler, antiseptikler, antioksidanlar ya da benzerlerini içerebilir. Katı preparasyonlar, katı preparasyonların ham maddeleri olarak yaygın bir şekilde kullanılan içeriklerin kombine edilmesiyle formüle edilebilir.

Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye “katkı maddesi”, katı preparasyonların ham maddeleri olarak yaygın bir şekilde kullanılan içerikleri anlamına gelmesi amaçlanır, bunun örnekleri arasında doldurucu maddeleri, parçalayıcı maddeleri, kayganlaştırıcı maddeler, bağlayıcı maddeler, kayganlaştırıcı ve renklendirici ajanlar, aroma verici ajanlar, stabilizatörler, emülsifiye ediciler, emici yüzeyler, sürfaktanlar, pH modifiye ediciler, antiseptikler ve antioksidanları içerebilir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle, “katı preparasyon”, tabletler, tozlar, ince granüller, granüller, kaplanmış tabletler, kapsüller, kuru şuruplar, drajeler, fitiller gibi dozaj formlarını ifade eder. Dozaj formu, bitmiş bir farmasötik ürünün kendisinin ya da benzerinin formunu ifade eder. Mevcut buluşa göre katı preparasyonun dozaj formu tercihen kapsüller, tabletler ya da granüllerdir ve daha fazla tercihen kapsüller ya da tabletlerdir, ancak diğer formları tipik olarak farmasötik formülasyon alanında kullanılan içeriklere ve tipik şekiller ve boyutlara sahiplerse kullanılabilir.

Tabletlerin sertliği, örneğin tabletlerin hazırlanmasında kullanılan katkı maddelerinin tipine ya da sıkıştırma basınçlarına göre ayarlanabilir. Mevcut buluşun farmasötik kompozisyonunun oluşturulmasında kullanılan sıkıştırma basıncı, örneğin 5 ila 20 kN arasında, daha spesifik olarak 6,5 ila 18,5 kN arasında ve yine daha spesifik olarak 8 ila 12 kN arasındadır. Ayrıca, mevcut buluşun farmasötik kompozisyona ait tabletinin sertliği, örneğin 20 ila 200 N arasında, daha spesifik olarak 30 ila 150 N arasında ve yine daha spesifik olarak 50 ila 100 N arasındadır.

Farmasötiklere ilave edilmesine izin verilen renklendiriciler kompozisyonda kullanılabilir. Kullanılacak aroma verici ajanlar, kakao tozu, mentol, aromatik toz, menta yağı, Borneo kafur ve tarçın tozu içerebilir.

Elbette, bu tür tabletler veya granüller uygun şekilde şeker kaplama veya başka uygun kaplama ile kaplanabilir. Ayrıca, bir şurup veya enjeksiyon gibi bir sıvı preparasyonun üretilmesinde, pH modifiye edici, çözücü ve tonisite ajanı gibi ajanlar artı çözüldürücü ve dengeleyici gibi ajanlar, uygun şekilde, preparasyonu formüle etmek üzere mevcut buluşa uygun bir bileşiğe ya da bunların farmakolojik olarak kabul edilebilir bir tuzuna ilave edilir.

Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye, “kristal form I”, formül (I) ile temsil edilen bileşiğin bir

monohidrat kristalini ifade eder. Monohidrat kristali, X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 3.5°, 6.9°, 10.4°, 13.8°, 16.0°, 17.2°, 18.4°, 20.8°, 21.4° ve 24.4° kırınım açıları (2 θ) piklere sahip olduğu açıklanır (Patent Dokümanı 2).

5 Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye, "kristal form II", formül (I) ile temsil edilen bileşiğin bir monohidrat kristalini ifade eder. Monohidrat kristalinin, X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 4.0°, 7.5°, 10.8°, 12.7°, 14.0°, 14.7°, 18.0°, 18.8°, 19.5° ve 22.7° kırınım açıları (2 θ) piklere sahip olması ile karakterize edildiği açıklanır (Patent Dokümanı 3).

10 Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye, "kristal form III", formül (I) ile temsil edilen bileşiğin bir aseton- su solvat kristalini ifade eder. Aseton-su solvat kristalinin, X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 11.0°, 12.3°, 19.2°, 20.2°, ve 21.6° kırınım açıları (2θ) piklere sahip olduğu açıklanır (Patent Dokümanı 3).

Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye, "sodyum asetat ile birlikte-kristal", formül (I) ile temsil edilen bileşiğin sodyum asetat ile bir birlikte-kristalini ifade eder. Sodyum asetat ile birlikte-kristalinin, X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 4.9°, 8.7°, 9.3°, 11.9°, 12.9°, 14.7°, 16.0°, 17.1°, 17.7°, 19.6°, 21.6° ve 22.0° kırınım açıları (2θ) piklere sahip olduğu açıklanır (Patent Dokümanı 2).

20 Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye, "potasyum asetat ile birlikte-kristal", formül (I) ile temsil edilen bileşiğin potasyum asetat ile bir birlikte-kristalini ifade eder. Potasyum asetat ile birlikte-kristalinin, X ışını toz kırınım modelinde yaklaşık 5.0°, 10.0°, 10.4°, 12.4°, 14.5°, 15.1°, 19.0°, 20.1°, 21.4° ve 25.2° kırınım açıları (2θ) piklere sahip olduğu açıklanır (Patent Dokümanı 2).

Tercihen, mevcut buluşa ait katı preparasyonda kullanılan tofogliflozin, bir kristal form I, bir kristal form II, bir kristal form III, sodyum asetat ile bir birlikte-kristal, potasyum asetat ile bir birlikte-kristal, bir amorf form ya da bunların bir karışımından oluşan grup arasından seçilir. 25 Daha fazla tercihen, katı preparasyonda kullanılan tofogliflozin, bir kristal form I, bir kristal form II, bir amorf form ya da bunların bir karışımından oluşan grup arasından seçilir. Yine daha fazla tercihen, katı preparasyonda kullanılan tofogliflozin, bir kristal form I'dir. Tofogliflozin içerisinde bulunan kristal formlarının oranları, NRI ölçümü, katı-hal NMR, X-ışını toz kırınım metodu, Raman spektrometrisi veya benzeri kullanılarak belirlenebilir.

30 Mevcut buluşa ait katı preparasyon, sadece tofliflozin ve en az bir doldurucu maddesi değil, aynı zamanda en az bir parçalayıcı ve/veya en az bir kayganlaştırıcı maddenin karıştırılması ve ardından karışımın doğrudan sıkıştırılmasıyla üretilir. Ayrıca, mevcut buluş, tofliflozin, en az bir doldurucu madde ve en az bir parçalayıcı ve/veya en az bir kayganlaştırıcı içeren ve doğrudan sıkıştırma ile oluşturulan katı bir preparasyon üretmek için bir metodu sağlar.

Mevcut buluşta kullanıldığı şekliye “doğrudan sıkıştırma”, bir aktif içerik ve toz formu halinde katkı maddelerinin karıştırıldığı ve karışımın doğrudan tabletler halinde sıkıştırıldığı bir işlemi ifade eder. "Islak granülasyon", bir tıbbi ajan ve katkı maddelerinin ıslak metot ile granüle edildiği ve granüllerin tabletler halinde preslendiği bir işlemi ifade eder. "Islak metot", bir tıbbi ajan ve bir katkı maddesinin karıştırılması ve daha sonra doğrudan toz karışımın üzerine su püskürtülmesi ya da toz karışımı üzerine, içinde bir bağlayıcının çözüldüğü ya da dağıtıldığı eski formda bir sulu çözelti yerleştirilerek granül kütle üretilmesine ait bir işlemi ifade eder.

Tablet yapımında kullanılan sıkıştırma basıncı, içeriğe ya da bir tabletin istenen sertliğine bağlı olarak ayarlanabilir. Tablet sertliği, örneğin tabletin hazırlanmasında ya da sıkıştırma basıncında kullanılan katkı maddelerinin tipine göre ayarlanabilir. Mevcut buluşun farmasötik kompozisyonun oluşturulmasında kullanılan sıkıştırma basıncı, örneğin 5 ila 20 kN arasında, daha spesifik olarak 6,5 ila 18,5 kN arasında ve yine de spesifik olarak 8 ila 12 kN arasındadır. Ayrıca, mevcut buluşun farmasötik kompozisyonun tablet sertliği, örneğin 20 ila 200 N arasında, daha spesifik olarak 30 ila 150 N arasında ve yine daha spesifik olarak 50 ila 100 N arasındadır.

Mevcut buluşa göre katı preparasyonun dozu, semptom seviyesine, yaşa, cinsiyete, vücut ağırlığına, uygulama yoluna, tuz tipine, spesifik hastalık tipine ve benzerlerine bağlı olarak seçilebilir.

Mevcut buluşta kullanıldığı şekliyle, “ büyük ölçüde kalsiyum silikat içermeyen”, katı preparasyonunun, preparasyonun kalsiyum silikat ağırlık oranının tercihen % 2.5’den daha az ya da % 2.0’den daha az, daha fazla tercihen % 1.75’den daha az, % 1.5’den daha az, % 1.25’den daha az, % 1.0’den daha az, ya da % 0.75’den daha az olacak şekilde doğrudan sıkıştırma ile üretilmektedir.

Mevcut buluşun sınırlandırılmamış bir uygulamasında, ancak sınırlandırılmamış olarak, katı preparasyonun büyük ölçüde sadece kalsiyum silikat içermemesi değil ancak aynı zamanda hafif silisik anhidrit, hidratlı silikon dioksit, kalsiyum silikat, magnezyum hidroksit-alüminyum hidroksit ko-çökelek, sentetik alüminyum silikat, sentetik hidrotalsit ya da magnezyum alüminometasilikat içermemesi tercih edilir.

Mevcut buluşta kullanıldığı şekliyle "ağırlık oranı", bir aktif içeriğin ya da bir katkı maddesinin ağırlığının farmasötik preparasyonun toplam ağırlığı ile karşılaştıran bir oranını ifade eder.

Mevcut buluşa ait bir uygulamada, katı preparasyonda tofogliflozin’in ağırlık oranı, tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, % 1.0 ağı. ila % 80 ağı. arasında, % 1.0 ağı. ila % 70 ağı. arasında, % 1.0 ağı. ila % 60 ağı. arasında, % 1.0 ağı. ila % 50 ağı. arasında, % 2.5 ağı. ila % 40 ağı. arasında, % 10 ağı. ila % 40 ağı. arasında, ya da % 20 ağı. ila % 40 ağı. arasında aralıktadır. Preparasyon, tofogliflozin hidrat kullanılarak üretilir ve bu durumda,

tofogliflozinin ağırlık oranı, hidrat içinde bulunan tofogliflozin ağırlığına bağlı olarak hesaplanır.

5 Tabletleme kusurlarını önleme bakış açısına göre, katı preparasyonda tofogliflozin ağırlık oranı, tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, % 60 ağı. ya da daha az, % 50 ağı. ya da daha az, % 40 ağı. ya da daha az, % 30 ağı. ya da daha az ya da % 20 ağı. ya da daha azdır. Ayrıca, oran tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak % 1.0 ağı. ya da daha fazla, % 2.5 ağı. ya da daha fazla, ya da % 5.0 ağı. ya da daha fazladır.

10 Mevcut buluşa ait bir uygulamada, katı preparasyondaki bir doldurucu maddenin ağırlık oranı tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, % 5.0 ila ağı. % 95 arasında, ağı. % 10 ila ağı. % 90 arasında, ağı. % 15 ila ağı. % 85 arasında ya da ağı. % 20 ila ağı. % 80 arasında aralığındadır.

Mevcut buluşa ait bir uygulamada, katı preparasyondaki laktoz hidrat ve kristalin selülozun toplam ağırlık oranı tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, % 5.0 ağı. ila % 95 ağı. arasında, % 10 ağı. ila % 90 ağı. arasında, % 15 ağı. ila % 85 ağı. arasında, ya da % 20 ağı. ila % 80 ağı. arasında aralığındadır.

15 Mevcut buluşa ait bir uygulamada, katı preparasyondaki bir parçalayıcının ağırlık oranı tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, % 50 ağı. ya da daha az, % 30 ağı. ya da daha az, % 20 ağı. ya da daha az, % 10 ağı. ya da daha az, % 8.0 ağı. ya da daha az, % 6.0 ağı. ya da daha az, % 4.0 ağı. ya da daha az, % 2.0 ağı. ya da daha az, ya da % 1.0 ağı. ya da daha azdır.

20 Mevcut buluşa ait bir uygulamada, katı preparasyondaki kroskarmelozun ağırlık oranı tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, % 10 ağı. ya da daha az, % 8.0 ağı. ya da daha az, % 6.0 ağı. ya da daha az, % 4.0 ağı. ya da daha az, % 2.0 ağı. ya da daha az, ya da % 1.0 ağı. ya da daha azdır. Ayrıca, oran tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, en az % 0.1 ağı. ya da en az % 0.5 ağı.'dır.

25 Mevcut buluşa ait bir uygulamada, katı preparasyondaki kayganlaştırıcının ağırlık oranı tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, % 20 ağı.'dan daha az, % 10 ağı.'dan daha az, % 8.0 ağı.'dan daha az, % 6.0 ağı.'dan daha az, ağı. % 5.0 ağı.'dan daha az, ağı. % 4.0 ağı.'dan daha az, % 3.0 ağı.'dan daha az, ya da % 2.0 ağı.'dan daha azdır. Ayrıca, oran tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, en az % 0.1 ağı., en az % 0.5 ağı. ya da en az % 1.0 ağı.'dır.

30 Mevcut buluşa ait bir uygulamada, katı preparasyondaki hidrojene yağ ve magnezyum stearat ağırlık oranı tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, % 10 ağı.'dan daha az, % 8.0 ağı.'dan daha az, % 6.0 ağı.'dan daha az, % 5.0 ağı.'dan daha az, % 4.5 ağı.'dan daha az, % 4.0 ağı.'dan daha az, % 3.5 ağı.'dan daha az, % 3.0 ağı.'dan daha az ya da % 2.5 ağı.'dan daha azdır. Ayrıca, oran tercihen, ancak sınırlandırılmamış olarak, en az % 0.1 ağı., en az %

0.5 ağ., en az % 1.0 ağ., ya da en az % 1.5 ağ.'dır.

Mevcut buluşun sınırlayıcı olmayan bir uygulaması, bir % 20 ağırlık oranında aktif içerik tofogliflozin'i, bir % 55 ağırlık oranında laktöz hidrat'ı, bir % 20 ağırlık oranında kristalin selüloz, bir % 2 ağırlık oranında kroskarmeloz sodyumu içeren bir tablet sağlar; ve toplamda  
5 % 3 ağırlık oranında hidrojene yağ ve magnezyum stearatı içeren bir tableti sunar.

"ve/veya" terimi, tarifnamedeki katkı maddelerinin bir kombinasyonunu ifade etme bağlamında kullanıldığında, "ve" ve "veya" olası herhangi bir kombinasyonunu ifade eder. Daha spesifik olarak, "doldurucu maddeler, parçalayıcı maddeler ve/veya kayganlaştırıcı maddeler" katkı maddelerin aşağıdaki varyasyonlarını ifade eder: (a) doldurucu maddeler,  
10 (b) parçalayıcı maddeler, (c) kayganlaştırıcı, (d) doldurucu maddeler ve parçalayıcı maddeler, (e) doldurucu maddeler ve kayganlaştırıcı, (f) doldurucu maddeler parçalayıcı maddeler ve (g) doldurucu maddeler, parçalayıcı maddeler ve kayganlaştırıcılar.

Teknikte uzman bir kişi, mevcut buluşun, teknikte uzman kişilerin genel teknik bilgisine dayanan teknik olarak birbiriyle tutarlı olması durumunda, yukarıdaki uygulamaların ikisinin  
15 ya da daha fazlasının herhangi birini veya herhangi bir kombinasyonunu içerdiğini takdir edecektir.

Atıfta bulunulan önceki teknik dokümanlar bunun içinde bu dokümanlara tamamen referans olarak dahil edilmiştir.

## ÖRNEKLER

### 20 Karşılaştırmalı Örnek 1 (ıslak granülasyon, tofogliflozin hidrat konsantrasyonu = % 40)

Tablo 1'de gösterilen formülasyon ve miktarlara uygun olarak tofogliflozin hidrat (kristal form I), laktöz hidrat, kristalin selüloz, düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz ve hidroksipropilselüloz bir harç içinde yeterince karıştırılır ve daha sonra 3.5 g saflaştırılmış su, ıslak granüller üretmek için karışıma ilave edilir. Granüller, 710 µm gözenekli bir elek içinden  
25 geçirilir ve daha sonra 4 saat boyunca 50 °C'de bir fırında kurutulur. Daha sonra, kurutulmuş granüller bir çoklu torbada magnezyum stearat ile karıştırılır. Elde edilen karışım, düz tabletler (çap; 7.5 mm; tablet ağırlığı; 200 mg) oluşturmak üzere her biri 500 kgf, 1000 kgf, 1500 kgf ve 2000 kgf olan sıkıştırma basınçlarında bir tablet bölücü kullanılarak sıkıştırılmıştır. Yapışma, sıkıştırma basıncı 500 kgf ve 1000 kgf'de gözlemlenmiştir. Hafif  
30 yapışma, sıkıştırma basıncı 1500 kgf ve 2000 kgf'de gözlemlenmiştir.

[Tablo 1]

Tablo 1: Formülasyon ve Miktar

Ham madde	Formülasyon (%)	Miktar (g)
-----------	-----------------	------------



Tofogliflozin hidrat (kristal form I)	40.0	8.0
Laktoz hidrat	34.0	6.8
Kristalin selüloz	15.0	3.0
Düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz	7.5	1.5
Hidroksipropilselüloz	3.0	0.6
Magnezyum stearat	0.5	0.1
Toplam	100.0	20.0

Ornek 1 (doğrudan sıkıştırma, tofogliflozin hidrat konsantrasyonu = % 40)

5 Tablo 2'de gösterilen formülasyon ve miktarlara uygun olarak tofogliflozin hidrat (kristal form I), laktoz hidrat, kristalin selüloz ve düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz, V-şekilli bir karıştırıcıda yeterince karıştırılır ve magnezyum stearat ilave edilir ve bir toz karışımını vermek üzere tekrar karıştırılır. Toz harman, düz tabletler (çap, 7.5 mm; tablet ağırlığı, 200 mg) oluşturmak üzere her 500 kgf, 1000 kgf, 1500 kgf ve 2000 kgf sıkıştırma basınçlarında her birinde bir tablet bölücü kullanılarak sıkıştırılmıştır. Yapışma her bir basınçta gözlemlenmiştir.

10 [Tablo 2]

Tablo 2: Formülasyon ve Miktar

Ham madde	Formülasyon (%)	Miktar (g)
Tofogliflozin hidrat (kristal form I)	40.0	8.0
Laktoz hidrat	27.5	5.5
Kristalin selüloz	25.0	5.0
Düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz	6.5	1.3
Magnezyum stearat	1.0	0.2
Toplam	100.0	20.0

Test Örneği 1 (Karşılaştırmalı Ornek 1 ve Ornek 1 üzerine parçalanma testi ve tablet sertliği ölçümünün sonuçları)

15 Bir parçalanma testi ve bir tablet sertliği ölçümü Karşılamalı Ornek 1 ve Ornek 1'de elde edilen tabletler üzerine gerçekleştirilir. Tablo 3 sonuçları göstermektedir. Tablet sertliğinde, iki örnek arasında neredeyse hiçbir fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, Karşılamalı Ornek 1'deki parçalanma Zamanı, 14.5 ila 20.6 dakika arasında iken, Ornek 1'deki 5.2 ila 9.6 dakika

arasındadır. Sonuçlar, % 40 ađ. tofogliflozin hidrat (kristal form I) içeren katı farmasötiklerin üretiminde, doğrudan sıkıştırma ile üretilen tabletin, aynı seviyede tablet sertliğine sahip olmasına rağmen, ıslak granülasyon ile üretilen tablettten daha kısa bir parçalanma zamanına sahip olduğunu doğrulamıştır.

5

[Tablo 3-1]

Tablo 3-1: Parçalanma Test Sonuçları (Kaplanmamış Tablet)

Sıkıştırma basıncı (kgf)	Parçalanma Zamanı (dak.)	
	Karşılaştırma 1	Örnek 1
500	14.5 ± 0.3	5.2 ± 0.2
1000	19.1 ± 0.8	9.3 ± 0.3
1500	18.7 ± 1.0	9.2 ± 0.4
2000	20.6 ± 0.9	9.6 ± 0.2

\*1: n= 3, "±" sonrası nümerik değer standart sapmadır.

10

[Tablo 3-2]

Tablo 3-2: Tablet Sertlik Test Sonuçları (Kaplanmamış Tablet)

Sıkıştırma basıncı (kgf)	Tablet Sertliği (N)	
	Karşılaştırma 1	Örnek 1
500	136.3 ± 2.5	122.0 ± 2.0
1000	146.7 ± 4.7	141.0 ± 3.0
1500	135.7 ± 4.9	149.3 ± 2.1
2000	146.0 ± 6.6	142.7 ± 3.1

\*2: n= 3, "±" sonrası nümerik değer standart sapmadır.

Hızlandırılmış koşulların (sert koşullar) Karşılaştırmalı Örnek 1 ve Örnek 1 'de elde edilen tabletler üzerindeki etkisini değerlendirmek için, bir parçalanma testi, tabletleri 40 °C - % 75 RH'de ve 4 saat boyunca daha sonra 60 °C'de ilave 2 saat boyunca saklamak suretiyle hazırlanan numuneler ile yapılmıştır. Sonuçlar Tablolar 3-3, 3-4 ve Şekiller 3 ve 4'te gösterilmektedir. Sonuçlar, hızlandırılmış ürünlerin parçalanma zamanının, her iki Karşılaştırmalı Örnek 1 ve Örnek 1'de artmasının muhtemel olduğunu göstermiştir. İlaç maddesi bir düşük erime noktalı bileşiktir ve bu nedenle tabletler içindeki ilaç maddesinin bir kısmının, erime noktasından daha yüksek olmayan bir sıcaklıkta bile depolama sırasında eritildiği ve böylece dağılma gecikmesiyle sonuçlandırıldığı anlaşılmıştır.

10 [Tablo 3-3]

Tablo 3-3: Parçalanma Test Sonuçları (Başlangıç)

Sıkıştırma basıncı (kgf)	Parçalanma Zamanı (dak.)	
	Karşılaştırma 1	Örnek 1
500	14.5 ± 0.3	5,2 ± 0.2
1000	19.1 ± 0.8	9.3 ± 0.3
1500	18.7 ± 1.0	9.2 ± 0.4
2000	20.6 ± 0.9	9.6 ± 0.2

\*1: n= 3, "±" sonrası nümerik değer standart sapmadır.

[Tablo 3-4]

15 Tablo 3-4: Parçalanma Test Sonuçları (hızlandırılmış)

Sıkıştırma basıncı (kgf)	Parçalanma Zamanı (dak.)	
	Karşılaştırma 1	Örnek 1
500	19.9 ± 1.6	6.6 ± 0.5
1000	27.2 ± 1.7	12.8 ± 0.4
1500	28.8 ± 1.6	13.2 ± 0.4
2000	27.6 ± 2.7	14.1 ± 0.5

\*2: n= 3, "±" sonrası nümerik değer standart sapmadır.

Karşılaştırmalı Örnek 2 (ıslak granülasyon, tofogliflozin hidrat konsantrasyonu = % 20)

Tablo 4'de gösterilen formülasyon ve miktarlara uygun olarak tofogliflozin hidrat (kristal form I), laktoz hidrat, kristalin selüloz, düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz ve hidroksipropilselüloz bir harç içinde yeterince karıştırılır ve daha sonra 5.0 g saflaştırılmış su, ıslak granüller üretmek için karışıma ilave edilir. Granüller, 710 µm gözenekli bir elek içinden geçirilir ve daha sonra 4 saat boyunca 50 °C'de bir fırında kurutulur. Daha sonra, kurutulmuş granüller bir çoklu torbada magnezyum stearat ile karıştırılır. Elde edilen karışım, düz tabletler (çap; 7.5 mm; tablet ağırlığı; 200 mg) oluşturmak üzere her biri 300 kgf, 500 kgf, 1000 kgf ve 1500 kgf olan sıkıştırma basınçlarında bir tablet bölücü kullanılarak sıkıştırılmıştır. Yapışma, herhangi bir basınçta gözlemlenmez.

[Tablo 4]

15

Tablo 4: Formülasyon ve Miktar

Ham madde	Formülasyon (%)	Miktar (g)
Tofogliflozin hidrat (kristal form I)	20.0	4.0
Laktoz hidrat	54.0	10.8
Kristalin selüloz	15.0	3.0
Düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz	7.5	1.5
Hidroksipropilselüloz	3.0	0.6
Magnezyum stearat	0.5	0.1
Toplam	100.0	20.0

Örnek 2 (doğrudan sıkıştırma, tofogliflozin hidrat konsantrasyonu = % 20)

Tablo 5'de gösterilen formülasyon ve miktarlara uygun olarak tofogliflozin hidrat (kristal form I), laktoz hidrat, kristalin selüloz ve düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz, V-şekilli bir karıştırıcıda yeterince karıştırılır ve magnezyum stearat ilave edilir ve bir toz karışımını vermek üzere tekrar karıştırılır. Toz harman, düz tabletler (çap, 7.5 mm; tablet ağırlığı, 200 mg) oluşturmak üzere her 500 kgf, 1000 kgf ve 1500 kgf sıkıştırma basınçlarında her birinde bir tablet bölücü kullanılarak sıkıştırılmıştır. Yapışma herhangi bir basınçta gözlemlenmemiştir.

20

[Tablo 5]

Tablo 5: Formülasyon ve Miktar

Ham madde	Formülasyon (%)	Miktar (g)
Tofogliflozin hidrat (kristal form I)	20.0	4.0
Laktoz hidrat	47.5	9.5
Kristalin selüloz	25.0	5.0
Düşük ornatılmış hidroksipropilselüloz	6.5	1.3
Magnezyum stearat	1.0	0.2
Toplam	100.0	20.0

5 Test Orneği 2 (Karşılaştırmalı Ornek 2 ve Ornek 2 üzerine parçalanma testi ve tablet sertliği ölçümünün sonuçları)

Bir parçalanma testi ve bir tablet sertliği ölçümü Karşılamalı Ornek 2 ve Ornek 2'de elde edilen tabletler üzerine gerçekleştirilir. Tablo 6 sonuçları göstermektedir. Karşılamalı Ornek 2'deki parçalanma zamanı, 1.5 ila 17.5 dakika arasında iken, Ornek 2'de 0.7 ila 2.7 dakika arasındadır. Karşılamalı Ornek 2'deki tablet sertliği 81.7 ila 190.7 N arasında iken, Ornek 2'de 94.4 ila 136.3 N arasındadır. İki örnek tablet sertliğinde farklılık gösterdiğinden, sertlik ile parçalanma zamanı arasındaki ilişki iki üretim metodu arasında karşılaştırılmıştır. Bu Şek. 1.'de gösterilmiştir. Sonuç, aynı sertlikte, doğrudan sıkıştırma ile üretilen tabletin parçalanma zamanının, ıslak granülasyon tarafından üretilen tablete göre çok daha kısa olduğunu doğrulamıştır.

[Tablo 6-1]

Tablo 6-1: Parçalanma Test Sonuçları (Kaplanmamış Tablet)

Sıkıştırma basıncı (kgf)	Parçalanma Zamanı (dak.)	
	Karşılaştırma 2	Ornek 2
300	1.5 ± 0.1	gerçekleştirilmemiş
500	3.9 ± 0.3	0.7 ± 0.0
1000	9.4 ± 0.1	2.1 ± 0.0
1500	17.5 ± 1.0	2.7 ± 0.0

\*1: n= 3, "±" sonrası nümerik değer standart sapmadır.

[Tablo 6-2]

Tablo 6-2: Tablet Sertlik Test Sonuçları (Kaplanmamış Tablet)

Sıkıştırma basıncı (kgf)	Parçalanma Zamanı (dak.)	
	Karşılaştırma 2	Örnek 2
300	81.7 ± 5.9	Gerçekleştirilmemiş, Birlikte gerçekleştirilmiş
500	120.7 ± 7.1	94.4 ± 3.1
1000	179.0 ± 1.7	123.7 ± 7.6
1500	190.7 ± 6.1	136.3 ± 1.5

\*2: n= 3, “±” sonrası nümerik değer standart sapmadır.

5

Örnekler 3 ila 9 (doğrudan sıkıştırma: formülasyon, ilaç maddesi konsantrasyonun etkileri üzerine araştırma = % 20)

Farmasötik preparasyonların parçalanma özelliklerini etkilediği yaygın olarak bilinen formülasyonlardaki parçalayıcılar ve kayganlaştırıcıların miktarları parçalanma Zamanı üzerindeki etkileri değerlendirmek için çeşitlendirilmiştir. Aşağıdaki Örneklerde, farmasötikler, tofogliflozin hidrat (kristal form I) miktarının, aktif içerik tofogliflozin, tabloda gösterilen miktarda içerecek şekilde ayarlanmasıyla hazırlanır. Bu işlemde, hidratlı suyuna bağlı tofogliflozin hidratın ağırlık oranındaki bir artış, laktoz hidratın ağırlık oranının, toplam ağırlık oranının % 100 olduğu şekilde ayarlanmasıyla düzenlenmiştir.

Tablo 7'de gösterilen formülasyon ve miktarlara göre, tofogliflozin hidrat (kristal form I), laktoz hidrat, kristalin selüloz ve kroskarmeloz sodyum bir döner tambur karıştırıcısında yeterince karıştırılır ve daha sonra hidrojene yağ ve magnezyum stearat ilave edilir ve bir toz karışımı vermek için tekrar karıştırılır. Toz karışım, R tabletleri oluşturmak için sıkıştırma basınçları her birinde 6 kN, 8 kN, 10 kN, 12 kN, ve 14 kN'lık bir döner tablet basıncı kullanılarak sıkıştırılmıştır (çap; 6.0 mm; tablet ağırlığı; 100 mg). Yapıştırma ve toz halinde tablet yüzeyi gibi kusurlar, hiçbir basınçta gözlenmemiştir.

[Tablo 7-1]

Tablo 7-1: Formülasyon

İçerikler	Örnek 3	Örnek 4	Örnek 5	Örnek 6	Örnek 7	Örnek 8	Örnek 9
Tofogliflozin	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Laktoz hidrat (doldurucu)	55.0	56.0	53.0	56.0	54.0	56.5	52.5
Kristalin selüloz (doldurucu)	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Kroskarmeloz sodyum (parçalayıcı)	2.0	1.0	4.0		2.0	2.0	2.0
Hidrojene yağ (kayganlaştırıcı)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0.0	4.0
Magnezyum stearat (kayganlaştırıcı)	1.5	1.5	1.5	0.5	2.5	1.5	1.5
Toplam (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[Tablo 7-2]

Tablo 7-2 : Miktar

İçerikler	Örnek 3	Örnek 4	Örnek 5	Örnek 6	Örnek 7	Örnek 8	Örnek 9
Tofogliflozin	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Laktoz hidrat (doldurucu)	2.750	2.800	2.650	2.800	2.700	2.825	2.625
Kristalin selüloz	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Kroskarmeloz sodyum (parçalayıcı)	0.100	0.050	0.200	0.100	0.100	0.100	0.100
Hidrojene yağ (kayganlaştırıcı)	0.075	0.075	0.075	0.075	0.075	0.000	0.200

Magnezyum stearat (kayganlaştırıcı)	0.075	0.075	0.075	0.025	0.125	0.075	0.075
Toplam (kg)	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000

Test Örneği 3 (Örnekler 3 ila 9 üzerine parçalanma testi ve tablet sertliği ölçümünün sonuçları)

5 Bir parçalanma testi ve bir tablet sertliği ölçümü Örnekler 3 ila 9'da elde edilen tabletlerde gerçekleştirilir. Tablo 8 sonuçları göstermektedir. Sertlikte, formülasyondaki farklılığa rağmen tabletler arasında büyük bir fark gözlenmez. Parçalanma zamanı, tabletlerin hızlı bir şekilde parçalandığını doğrulayan Örneklerin herhangi birinde 5 dakika içinde olmuştur. Özellikle, kayganlaştırıcıların toplam ağırlık oranının, yani hidrojene yağ ve magnezyum stearatın daha az % 4.0 olduğu formülasyonlar ile üretilen tabletlerin (Örnekler 3, 4, 5, 6 ve 8), öncekilerin  
10 tablet sertliğinde sonrakilerden daha yüksek olmasına rağmen kayganlaştırıcıların toplam ağırlık oranının % 4.0 ya da daha fazla olduğu (Tabletler 7 ve 9) olduğu formülasyona sahip olan tabletlerden daha hızlı parçalandığı görülmüştür.

[Tablo 8-1]

Tablo 8-1: Parçalanma Test Sonuçları (Kaplanmamış Tablet)

Sıkıştırma basıncı	Örnek 3	Örnek 4	Örnek 5	Örnek 6	Örnek 7	Örnek 8	Örnek 9
6 kN	1.5 ±	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.1	1.6 ± 0.0	2.4 ± 0.2	1.7 ±	3.0 ± 0.1
8 kN	1.9 ± 0.1	2.5 ±	2.7 ± 0.1	2.0 ±	3.0 ± 0.1	2.1 ± 0.2	3.5 ± 0.1
10 kN	2.4 ± 0.1	2.8 ±	2.8 ± 0.1	2.5 ±	3.0 ± 0.1	2.5 ± 0.1	3.7 ± 0.0
12 kN	2.8 ± 0.1	3.2 ±	3.2 ± 0.0	2.8 ±	3.4 ± 0.1	2.7 ± 0.1	4.0 ± 0.1
14 kN	3.1 ±	3.2 ±	3.2 ± 0.1	3.1 ±	3.5 ± 0.1	3.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1

\* 1: n= 6, birim = dak.; hedef zaman = 5 dak. içerisinde; "±" sonrası nümerik değer standart

15

[Tablo 8-2]



Tablo 8-2: Tablet Sertlik Sonuçları (Kaplanmamış Tablet)

Sıkıştırma basıncı	Ornek 3	Ornek 4	Ornek 5	Ornek 6	Ornek 7	Ornek 8	Ornek 9
6 kN	60.9 ± 3.5	63.8 ± 4.3	62.3 ± 2.4	63.6 ± 3.6	51.8 ± 3.5	62.1 ± 3.7	61.7 ± 3.0
8 kN	69.6 ± 2.9	69.3 ± 2.8	70.5 ± 3.8	70.1 ± 4.0	58.5 ± 2.6	70.8 ± 2.8	67.3 ± 2.6
10 kN	70.9 ± 4.6	73.9 ± 3.5	74.6 ± 5.2	72.3 ± 3.8	61.6 ± 3.5	77.8 ± 3.1	68.3 ± 3.0
12 kN	75.3 ± 3.6	Gerçekleştirilmemiş	76.2 ± 4.2	76.3 ± 4.1	62.7 ± 2.6	78.7 ± 3.5	69.8 ± 3.2
kN 14 kN	78.6 ± 2.9	75.6 ± 3.4	78.5 ± 3.4	76.1 ± 4.0	65.3 ± 2.7	80.4 ± 3.4	71.5 ± 3.8

\*1: n= 20; birim = N, hedef = 50 N ya da daha fazla: "±" sonrası nümerik değer standart sapmadır.

#### Test Örneği 4 (Ornekler 3 ila 9'un çözünme testi sonuçları)

5 Bir çözünme testi, Ornekler 3 ila 9'da 10 kN'lik bir sıkıştırma basıncında elde edilen tabletler üzerine gerçekleştirilir. Tablo 9 sonuçları göstermektedir. Bütün bu Orneklerde, bunun doğrulandığı doğrulandı. % 85 ya da daha fazla tofogliflozinin 15 dakika içinde çözüldüğü ve tıbbi bileşenin hızlı bir şekilde salındığı doğrulanmıştır.

[Tablo 9]

Tablo 9: Çözünme testi sonuçları

	Ornek 3	Ornek 4	Ornek 5	Ornek 6	Ornek 7	Ornek 8	Ornek 9
15 dak.'da çözünme oranı (%)	99.8 ± 2.7	104.4 ± 2.5	97.9 ± 1.3	99.3 ± 1.5	98.4 ± 0.9	97.1 ± 3.3	102.4 ± 2.1

10 \* 1: n= 6; hedef = 15 dakikada en az % 85 çözünme.; "±" sonrası nümerik değer standart sapmadır.

Ornek 3A (doğrudan sıkıştırma: çözünme özelliği, ilaç maddesi konsantrasyonun hızlandırmanın etkilerinin araştırılması = % 20)

15 dakika içinde çözünme üzerine hızlandırılmanın etkilerini değerlendirmek üzere, Tablo 9-1 ve 9-2'de gösterilen miktarları ve formülasyonları ile tofogliflozin hidrat (kristal form I),  
 5 laktoz hidrat, kristalin selüloz ve kroskarmeloz sodyum (formülasyon, Ornek 3'deki ile aynıdır) bir döner tambur karıştırıcısında yeterince karıştırılır ve daha sonra hidrojene yağ ve magnezyum stearat ilave edilir ve bir toz karışımı verecek şekilde tekrar karıştırılır. Kullanılması için tofogliflozin hidrat (kristal form I) miktarının, aktif içerik tofogliflozin, tabloda gösterilen miktarda içerecek şekilde ayarlanır. Bu işlemde, hidratlı suyuna bağlı tofogliflozin  
 10 hidratın ağırlık oranındaki bir artış, laktoz hidratın ağırlık oranının, toplam ağırlık oranının % 100 olduğu şekilde ayarlanmasıyla düzenlenmiştir. Toz karışım, R tabletleri oluşturmak için sıkıştırma basınçları her birinde 10 kN, 14 kN, ve 18 kN 'lık bir döner tablet basıncı kullanılarak sıkıştırılmıştır (çap; 6.0 mm; tablet ağırlığı; 100 mg). Yapıştırma, hiçbir basınçta gözlenmemiştir.

15 [Tablo 9-1]

Tablo 9-1: Formülasyon (%)

	<u>İçerikler</u>	<u>Ornek 3A</u>
	<u>Tofogliflozin</u>	20.0
20	<u>Laktoz hidrat (doldurucu)</u>	55.0
	<u>Kristalin selüloz (doldurucu)</u>	20.0
	<u>Kroskarmeloz sodyum (parçalayıcı)</u>	2.0
	<u>Hidrojene yağ (kayganlaştırıcı)</u>	1.5
25	<u>Magnezyum stearat (kayganlaştırıcı)</u>	1.5
	<u>Toplam (%)</u>	100.0

[Tablo 9-2]

30

Tablo 9-2: Miktar

<u>İçerikler</u>	<u>Ornek 3A</u>
------------------	-----------------

	<u>Tofogliflozin</u>	3.000
	<u>Laktoz hidrat (doldurucu)</u>	8.250
	<u>Kristalin selüloz (doldurucu)</u>	3.000
	<u>Kroskarmeloz sodyum</u>	
5	<u>(parçalayıcı)</u>	0.300
	<u>Hidrojene yağ (kayganlaştırıcı)</u>	0.225
	<u>Magnezyum stearat (kayganlaştırıcı)</u>	0.225
	<u>Toplam (%)</u>	15.000

10 Test Örneği 4A (Örnek 3A'nın çözünme testi sonuçları)

Örnek 3A'da 10 kN, 14 kN, ya da 18 kN'lik sıkıştırma basıncında elde edilen tablet, bir çözünme testinin yürütülmesi için 1 ya da 3 ay boyunca kapalı bir kapta 40 °C - % 75 RH, ya da 40 °C'de saklanmıştır. Sonuçlar Tablo 9-4'te gösterilmektedir. Tüm numunelerde, % 85 ya da daha fazla tofogliflozinin 15 dakika içinde çözüldüğü ve tıbbi bileşenin hızlı bir şekilde salındığı doğrulanmıştır.

[Tablo 9-3]

Tablo 9-3: Çözünme testi sonuçları (15 dakikada çözünme oranı.)

Sıkıştırma basıncı	10 kN	14 kN	18 kN
Başlangıç	100.5 ± 0.3	97.5 ± 0.5	99.4 ± 1.3
40 °C - % 75 RH 1M	98.5 ± 1.4	97.7 ± 2.1	96.8 ± 2.8
40 °C - % 75 RH 3M	97.7 ± 3.1	97.9 ± 2.1	97.5 ± 1.7
40 °C kapalı 1M	99.8 ± 1.6	99.1 ± 0.9	99.4 ± 1.8
40 °C kapalı 3M	99.3 ± 1.1	99.3 ± 1.7	99.3 ± 1.4

\*1: birim= %; n= 3; hedef = 15 dakikada en az % 85 çözünme.; "±" sonrası nümerik değer standart sapmadır

Örnekler 10 ila 12 arası (doğrudan sıkıştırma: ilaç maddesi kristalin formu, ilaç madde konsantrasyonunun etkilerinin araştırılması = % 20)

Tablet üretiminde kullanılan tofogliflozin hidrat, üç kristalin formunu içerir: kristal form I,

kristal form II. ve amorf formlar. Parçalanma zamanı ve tablet sertliği üzerindeki etkileri değerlendirmek için, her biri kristalli formlardan birini daha yüksek oranda içeren üç tür ilaç maddesi kullanılarak üretilmiştir. Aşağıdaki Örneklerin farmasötiklerinin üretilmesinde, tofogliflozin hidrat (kristal form I, kristal form II ve amorf formlar) miktarı, aktif içerik 5 tofogliflozin, tabloda gösterilen miktarda içerecek şekilde ayarlanır. Bu işlemde, hidratlı suyuna bağlı tofogliflozin hidratın ağırlık oranındaki bir artış, laktoz hidratın ağırlık oranının, toplam ağırlık oranının % 100 olduğu şekilde ayarlanmasıyla düzenlenmiştir.

Tablo 10'da gösterilen formülasyon ve miktarlara göre, tofogliflozin hidrat, laktoz hidrat, kristalin selüloz ve kroscarmeloz sodyum bir döner tambur karıştırıcısında yeterince 10 karıştırılır ve daha sonra hidrojene yağ ve magnezyum stearat ilave edilir ve bir toz karışımı vermek için tekrar karıştırılır. Toz karışım, R tabletleri oluşturmak için sıkıştırma basınçları her birinde 6 kN, 8 kN, 10 kN, 12 kN, ve 14 kN'lık bir döner tablet basıncı kullanılarak sıkıştırılmıştır (çap; 6.0 mm; tablet ağırlığı; 100 mg). Yapıştırma hiçbir basınçta gözlenmemiştir.

15 [Tablo 10-1]

Tablo 10-1: Kullanılan İlaç Maddesinde Kristalin Formlarının Oranları

	Ornek 10 ( kristal içeriğinde yüksek)	Ornek 11 (kristal form II içeriğinde yüksek)	Ornek 12 (amorf form içeriğinde yüksek)
Kristal form Oranı (%)	% 93	% 18	% 47
Kristal form Oranı (%)	< % 0	% 53	< % 0
Amorf form Oranı (%)	% 8	% 29	% 58

[Tablo 10-2]

Tablo 10-2: Formülasyon ve Miktar: Örnekler 10-12'de Yaygın halde Kullanılan

Ham madde	Formülasyon (%)	Miktar (g)
Tofogliflozin	20.0	900.0
Laktoz hidrat	55.0	2475.0
Kristalin selüloz	20.0	900.0
Kroscarmeloz Sodyum	2.0	90.0
Hidrojene yağ	1.5	67.5

Magnezyum stearat	1.5	67.5
Toplam	100.0	4500.0

Test Örneği 5 (Örnekler 10 ila 12 üzerinde çözünme testi sonuçları ve tablet sertliği ölçümleri)

5 Bir parçalanma testi ve tablet sertliği ölçümü Örnekler 10 ila 12 arasında elde edilen tabletlerde gerçekleştirilmiştir. Tablo 11 sonuçları göstermektedir. Sertlikte, formülasyondaki farklılığa rağmen tabletler arasında büyük bir fark gözlenmemiştir. Parçalanma zamanı'nın Örneklerin herhangi birinde 5 dakika içinde olduğu ve tabletlerin hızla parçalandığı doğrulanmıştır.

[Tablo 11-1]

10 Tablo 11-1: Parçalanma Test Sonuçları (Kaplanmamış Tablet)

Sıkıştırma basıncı	Örnek 10	Örnek 11	Örnek 12
6 kN	1.3 ± 0.0	2.0 ± 0.1	1.5 ± 0.1
8 kN	1.9 ± 0.1	2.7 ± 0.3	2.2 ± 0.1
10 kN	2.1 ± 0.1	3.4 ± 0.2	2.6 ± 0.1
12 kN	2.4 ± 0.1	4.1 ± 0.1	3.2 ± 0.1
14 kN	2.7 ± 0.0	4.4 ± 0.2	3.5 ± 0.1

\*1: n= 6, birim = dak.; hedef zaman = 5 dak. içerisinde; “±” sonrası nümerik değer standart sapmadır.

[Tablo 11-2]

Tablo 11-2: Tablet Sertlik Sonuçları (Kaplanmamış Tablet)

Sıkıştırma basıncı	Örnek 10	Örnek 11	Örnek 12
6 kN	55.6 ± 2.7	52.2 ± 3.1	gerçekleştirilmemiş
8 kN	58.2 ± 3.1	59.3 ± 3.0	53.1 ± 2.7
10 kN	67.1 ± 4.1	66.5 ± 2.7	60.7 ± 2.6
12 kN	64.0 ± 4.3	67.3 ± 3.3	57.5 ± 2.5

14 kN	69.6 ± 2.9	70.6 ± 3.2	59.2 ± 2.9
-------	------------	------------	------------

\*1: n= 20; birim = N; Hedef = en az 50 N; “±” sonrası nümerik değer standart sapmadır.

Karşılaştırmalı Örnek 3 (Patent Dokümanlarındaki bilgiler kılavuz olarak kullanılarak hazırlanan test formülasyonu)

Test Örneği 1'de tarif edildiği gibi, kristal formu 1 erime noktası yaklaşık 71 ° C olan tofogliflozin içeren katı bir preparasyonun düşük erime noktalı bir bileşiğe, yani tablet parçalanmasında gecikme, spesifik formülasyonda bir probleme sahiptir. Böylece, buluş sahipleri, buluşta ARKA PLANINDA tarif edilen Patent Dokümanlarla referansla tofogliflozin hidrat (kristal form I) 'i kalsiyum silikat ile karıştırarak formülasyondaki olası problemleri çözmeye çalıştılar. Tablo 12'de gösterilen formülasyon ve miktarlara uygun olarak, tofogliflozin hidrat (kristal form I), laktoz hidrat, kristalin selüloz, kroskarmeloz sodyum ve kalsiyum silikat, V şeklinde bir karıştırıcıda yeterince karıştırılmıştır ve magnezyum stearat, talk ve hidrojene yağ ilave edilir ve bir toz karışımı elde etmek için tekrar karıştırılır. Tofogliflozin hidrat (kristal form I) miktarı, aktif içerik tofogliflozin, tabloda gösterilen miktarda içerecek şekilde ayarlanır. İşlemden, hidratlı suyuna bağlı tofogliflozin hidratın ağırlık oranındaki bir artış, toplam ağırlık oranı % 100 olacak şekilde laktoz hidratın ağırlık oranının ayarlanmasıyla düzenlenmiştir. Toz harmanı, R tabletleri oluşturmak için 1000 kgf bir basınçta tek bir tablet presi kullanılarak sıkıştırılmıştır, (çap, 6 mm; tablet ağırlığı, 100 mg). Kullanım (tablet ağırlığı varyasyonu), yapışma ve çatırdama değerlendirmesinde tablet defekti gözlenmemiştir.

20

[Tablo 12]

Tablo 12: Formülasyon ve Miktar

Ham madde	Formülasyon (%)	Miktar (g)
-----------	-----------------	------------

Tofogliflozin	20.0	60.0
Laktoz hidrat	42.0	126.0
Kristalin selüloz (Prosolv)	20.0	60.0
Kroskarmeloz sodyum	6.0	18.0
Kalsiyum silikat	5.0	15.0
Magnezyum stearat	2.5	7.5
Talk	1.5	4.5
Hidrojene yağ	3.0	9.0
<b>Toplam</b>	<b>100.0</b>	<b>300.0</b>

**Test Örneği 6 (Karşılaştırmalı Örnek 3'ün çözünme testi sonuçları)**

Karşılaştırmalı Örnek 3'te elde edilen tabletlerle ilgili olarak, çözünme testi, bir başlangıç ürünü ve hızlandırılmış ürün üzerine gerçekleştirilmekte olup başlangıç ürünü 50 °C - % 75 RH'de 2 hafta süreyle saklanır. Ayrıca, başlangıçtaki ve hızlandırılmış ürünlerin f2 fonksiyonları, 5, 10, 15 ve 20 dakikadaki çözünme hızlarından hesaplanır, burada en büyük değişikliklerin oranı gerçekleştir (f2 fonksiyonu 50 ya da daha yüksekse, numuneler hızlandırma öncesi ve sonrası çözünme özelliği karşılaştırılabilir kabul edildi). Sonuçlar Tablo 13'te gösterilmiştir. Başlangıç ürünün % 85 çözünmesi, 9.3 dakika olup; bu, ilaç bileşeninin hızlı bir şekilde çözüldüğünü doğrulamıştır. Öte yandan, hızlandırılmış ürünün % 85 çözülme süresi 39.4 dakika olup, bu da hızlandırmanın bu formülasyonun tabletinde büyük bir çözülme gecikmesine neden olduğunu doğrulamıştır.

[Tablo 13]

15 Tablo 13: Çözünme Test Sonuçları

	Karşılaştırmalı Örnek 3
Başlangıç	9.3 dak.
Hızlandırılmış	39.4 dak.
F2 fonksiyonu	10.1

Ornekler 1 ila 18 arası (çözülme gecikmesinin neden olduğunun araştırmasının formülasyonları)

- 5 Tablolar 14 ve 15'de gösterilen formülasyon ve miktarlara uygun olarak, tofogliflozin hidrat (kristal form I), laktoz hidrat, kristalin selüloz, kroskarmeloz sodyum ve kalsiyum silikat, V şeklinde bir karıştırıcıda yeterince karıştırılmıştır ve magnezyum stearat, talk ve hidrojene yağ ilave edilir ve bir toz karışımı elde etmek için tekrar karıştırılır. Tofogliflozin hidrat (kristal form I) miktarı, aktif içerik tofogliflozin, tabloda gösterilen miktarda içerecek şekilde ayarlanır. İşlemden, hidratlı suyuna bağlı tofogliflozin hidratın ağırlık oranındaki bir artış, toplam ağırlık oranı % 100 olacak şekilde laktoz hidratın ağırlık oranının ayarlanmasıyla düzenlenmiştir.
- 10 Toz harmanı, R tabletleri oluşturmak için 1000 kgf bir basınçta tek bir tablet presi kullanılarak sıkıştırılmıştır, (çap, 6 mm; tablet ağırlığı, 100 mg). Kullanım (tablet ağırlığı varyasyonu), yapışma ve çatırdama değerlendirmesinde tablet defekti gözlenmemiştir.

[Tablo 14-1]







[Tablo 15-1]

Tablo 15-1: Miktar (%)

Ham madde	Numune 1	Numune 2	Numune 3	Numune 4	Numune 5	Numune 6	Numune 7	Numune 8	Numune 9
Tofogliflozin	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00
Laktoz hidrat	172.50	159.00	145.50	159.75	146.25	153.00	148.50	148.50	144.00
Kristalin selüloz (Ceolus PH-101)	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00
Kroskarmeloz Na	6.00	6.00	6.00	12.00	12.00	12.00	18.00	18.00	18.00
Ca Silikat	0.00	3.75	7.50	0.00	3.75	7.50	0.00	3.75	7.50
Mg Stearat	1.50	4.50	7.50	1.50	4.50	7.50	4.50	7.50	1.50
Talk	0.00	2.25	4.50	2.25	4.50	0.00	0.00	2.25	4.50
Hidrojene yağ	0.00	4.50	9.00	4.50	9.00	0.00	9.00	0.00	4.50
Toplam	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00



[Tablo 15-2]

Tablo 15-2: Miktar (%)

Ham madde	Numune 10	Numune 11	Numune 12	Numune 13	Numune 14	Numune 15	Numune 16	Numune 17	Numune 18
Tofogliflozin	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00
Laktoz hidrat	157.50	159.75	159.75	159.00	152.25	147.75	143.25	152.25	145.50
Kristalin selüloz (Prosolv)	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00
Kroskarmeloz Na	6.00	6.00	6.00	12.00	12.00	12.00	18.00	18.00	18.00
Ca Silikat	0.00	3.75	7.50	0.00	3.75	7.50	0.00	3.75	7.50
Mg Stearat	7.50	1.50	4.50	4.50	7.50	1.50	7.50	1.50	4.50
Talk	4.50	0.00	2.25	4.50	0.00	2.25	2.25	4.50	0.00
Hidrojene yağ	4.50	9.00	0.00	0.00	4.50	9.00	9.00	0.00	4.50
Toplam	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00	300.00

Test Orneği 7 (1 ila 18 arasındaki Numunelerin çözüme testi sonuçları)

1 ila 18 Numunelerde elde edilen tabletlerle ilgili olarak, çözüme testi, bir başlangıç ürünü ve hızlandırılmış ürün üzerine gerçekleştirilmekte olup başlangıç ürünü 50 °C - % 75 RH'de 2 hafta süreyle saklanır. Ayrıca, başlangıçtaki ve hızlandırılmış ürünlerin f2 fonksiyonları, 5, 10, 15 ve 20 dakikadaki çözüme hızlarından hesaplanır, burada en büyük değışikliklerin oranı gerçekleştir. Sonuçlar Tablo 16'da gösterilmiştir. Başlangıç ürünün % 85 çözüme, 7.4 ila 12.1 dakika arasında olup; bu, ilaç bileşeninin hızlı bir şekilde çözüldüğünü doğrulamıştır. Öte yandan, hızlandırılmış ürünün % 85 çözüme süresi 8.1 ila 38.11 dakika arasındadır. 6, 9, 15 ve 18 nolu numunelerde, % 85 çözüme için çözüme süresi 15 dakikayı aşar. Bu, hangi formülasyonların hızlandırılmış koşullar altında büyük bir çözüme gecikmesi olduğunu doğrulamıştır.

[Tablo 16-1]

15

20

Table 16-1: Çözünmesi için % 85 İlaç Bileşeni için Zaman (dak.)

	Numune 1	Numune 2	Numune 3	Numune 4	Numune 5	Numune 6	Numune 7	Numune 8	Numune 9
Başlangıç	9.7	7.4	8.9	7.6	9.4	8.4	10.2	8.9	8.4
Hızlandırılmış	9.0	8.8	9.6	9.8	8.6	19.6	8.1	9.8	22.4
F2 fonksiyonu	61.8	55.5	58.0	52.3	55.6	19.2	41.3	63.3	19.8

[Tablo 16-2]

Table 16-2: Çözünmesi için % 85 İlaç Bileşeni için Zaman (dak.)

	Numune 10	Numune 11	Numune 12	Numune 13	Numune 14	Numune 15	Numune 16	Numune 17	Numune 18
Başlangıç	10.8	9.9	9.1	12.1	9.1	9.2	10.4	9.3	8.7
İvmelenmiş	13.4	9.1	10.9	9.1	13.7	21.0	9.5	9.3	38.1
F2 fonksiyon	52.6	47.5	59.5	49.4	40.7	21.6	59.3	76.2	10.5

5

\*1: n= 3; hedef = 15 dak. içerisinde en az % 85 çözünme.



Test Örneği 8

Test Örneği 7'de elde edilen 12 fonksiyon değeri kullanılarak, bir faktör analizi, çözünme gecikmesinin nedenini belirlemek için kalite mühendisliği (Taguchi metodu, ortogonal L18:  $2 \times 3^7$  dizisi) kullanılarak yapılmıştır. Koşul seviyeleri (formülasyon koşulu) Tablo 17'de gösterilmiş ve bir sebep sonuç etkisi şeması Şek. 2.'de gösterilmiş. Şekil 2, seviye C1'den C3'e geçtiğinde SN oranının (f2 değeri) azaldığını göstermektedir. Bu, f2 değerinin kalsiyum silikat miktarı arttıkça azaldığını göstermekte olup bu da kalsiyum silikatın hızlandırılması sonrası çözünme gecikmesini etkilediğini göstermiştir.

[Tablo 17-1]

10

Tablo 17-1: Analiz Faktörler ve Koşul Seviyeleri

		Seviye 1 (C1)	Seviye 2 (C2)	Seviye 3 (C3)
A	Kristalin selüloz	PH-101	Prosolv	-
B	Kroskarmeloz Na	2	4	6
C	Kalsiyum silikat	0	1.25	2.5
D	Mg Stearat	0.5	1.5	2.5
E	Talk	0	0.75	1.5
F	Hidrojene yağ	0	1.5	3
G	Ayar yok	-	-	-
H	Ayar yok	-	-	-

15

20

[Tablo 17-2]

Tablo 17-2: Karşılaştırmalı Örnekler 4 ila 21'nin Dağılım Tablosu

Numune No.	Kontrol Faktörü							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	2	2	2	2	2	2
3	1	1	3	3	3	3	3	3
4	1	2	1	1	2	2	3	3
5	1	2	2	2	3	3	1	1
6	1	2	3	3	1	1	2	2
7	1	3	1	2	1	3	2	3
8	1	3	2	3	2	1	3	1
9	1	3	3	1	3	2	1	2
10	2	1	1	3	3	2	1	1
11	2	1	2	1	1	3	3	2
12	2	1	3	2	9	1	1	3
13	2	2	1	2	3	1	3	2
14	2	2	2	3	1	2	1	3
15	2	2	3	1	2	3	2	1
16	2	3	1	3	2	3	1	2
17	2	3	2	1	3	1	2	3
18	2	3	3	2	1	2	3	1

## 5 [Referans Örnek 1] Parçalanma Test Metodu

Test, her bir tablet için çözünmeyi belirlemek üzere Japon Farmakopesinde tarif edilen prosedüre uygun olarak bir parçalanma test cihazı (Toyama Sangyo Co.) firmasından kullanılarak belirtilen miktarlarda tablet üzerinde gerçekleştirilir. Test sıvısı,  $37 \pm 2$  °C sıcaklıkta sudur. Elde edilen ölçümlerden, ortalama değer ve standart sapma hesaplanır.

## 10 [Referans Örnek 2] Tablet Sertliği Ölçüm Metodu

Test, her tabletin sertliğini belirlemek için bir tablet sertlik test cihazı (Pharma Test Co.) kullanarak belirli miktarlarda tablet üzerinde gerçekleştirilir. Elde edilen ölçümlerden, ortalama değer ve standart sapma hesaplanır.

## [Çözünme Test Metodu]

Çözülme süresi, aşağıdaki koşullar altında bir çözünme test cihazı (Hanson Co.'nun) kullanılarak yapılan tablet miktarları için belirlenir. Test sıvısı sudur (900 mL,  $37 \pm 2$  °C).

- 5 Pedal dönüşü 50 rpm'ye ayarlanmıştır ve örnekleme süreleri 2, 5, 10, 15, 20, 30 ve 60 dakika olarak ayarlanmıştır. Elde edilen numuneler yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak analiz edilir.

## [F2 fonksiyon Hesaplama Metodu]

Aşağıdaki denklem uyarınca, bir f2 fonksiyonu hesaplanır. Orandaki en büyük değişikliklerin gerçekleştiği 5, 10, 15 ve 20 dakikalık çözünme hızları, ilk ve hızlandırılmış tabletlerin eğrilerinin benzerliğini değerlendirmek için denklemde kullanılmıştır.

10

## [Formül 1]

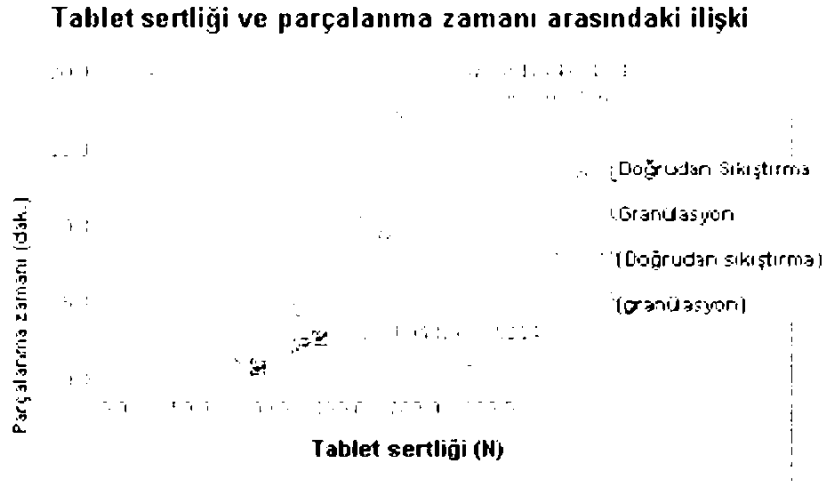
$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

**ENDÜSTRİYEL UYGULANABİLİRLİK**

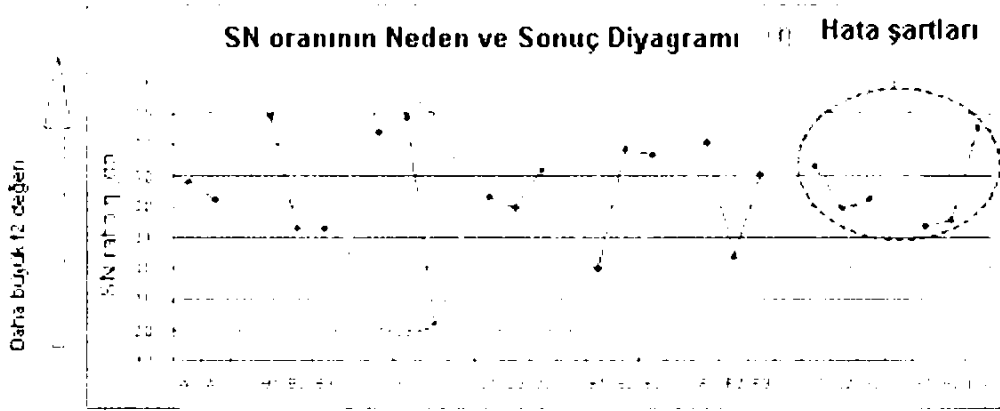
Mevcut buluşa ait metodun kullanımı, bir ilaç bileşeninin hızlı bir şekilde salınmasını sağlayan katı bir preparasyonun sağlanmasını mümkün kılar.

15

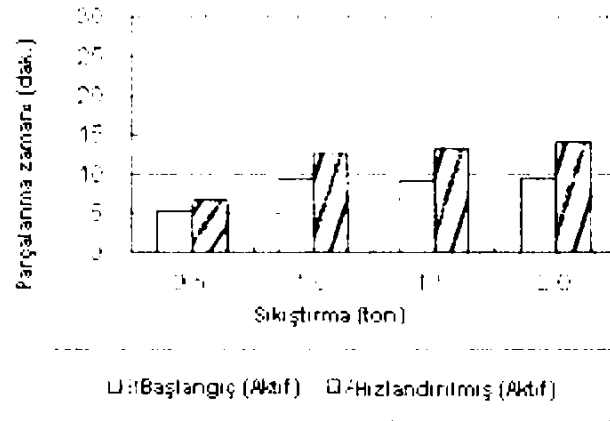
Şekil 1



Şekil 1



Şekil 3



Şekil 4

