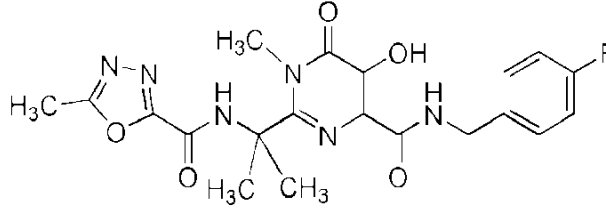


ÖZET**BİR ANTI-ÇEKİRDEKLEŞTİRİCİ AJAN İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİM**

5 Katı dozaj formlarında oral uygulamaya yönelik olarak uygun farmasötik bileşimler açıklanır. Bileşimler, bir tuz formunda bir etkili miktarda bir ilaç bileşiği içerir, burada ilaç tuzu belirli pH koşulları altında ilaç bileşiğinin bir daha az çözünebilir formuna dönüştürülmesi ve bir anti-çekirdekletirici ajan ile karakterize edilir.

İSTEMLER

1. Aşağıdakileri içeren bir katı doz olarak oral uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşim olup: (a) hidroksialkilselüloz içeren ağırlıkça %0.5 ila 20 anti-çekirdekletirici ajan ve (b) etkili bir miktarda Bileşik A'nın ağırlıkça %5 ila 75 bir potasyum tuzu, özelliği Bileşik A'nın aşağıdaki olması:



- ve ayrıca bir seyreltici, bir dağıtıcı ve bir yağlayıcı içermesidir.
2. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği anti-çekirdekletirici ajanın hidroksipropilmetilselüloz olmasıdır.
3. İstem 1'e veya istem 2'ye göre farmasötik bileşim olup, özelliği seyrelticinin mikrokristalli selüloz olması, dağıtıcının kroskarmeloz sodyum olması ve yağlayıcının magnezyum stearat olmasıdır.
4. İstemler 1-3'ten herhangi birine göre farmasötik bileşim olup, özelliği Bileşik A'nın potasyum tuzunun Bileşik A'nın Form 1 potasyum tuzu olmasıdır.
5. İstemler 1-4'ten herhangi birine göre farmasötik bileşim olup, özelliği bileşimin kapsüle edilmesi veya bir tablet halinde sıkıştırılmasıdır.
6. İstem 5'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği Bileşik A'nın potasyum tuzunun yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 900 mg miktarında bir serbest fenol bazında kullanılmasıdır.
7. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği HIV enfeksiyonunun tedavisinde veya profilaksisinde kullanıma yönelik olmasıdır.

TARİFNAME

BİR ANTI-ÇEKİRDEKLEŞTİRİCİ AJAN İÇEREN FARMASÖTİK BİLEŞİM

BULUŞUN SAHASI

5

Mevcut buluş, bir ilaç ürününün tuzunu ve bir anti-çekirdekleştirici ajan içeren oral uygulamaya yönelik farmasötik bileşimlere yöneliktir, burada ilaç tuzu, mide veya bağırsak yolunda bulunan pH koşulları altında bir daha az çözünebilir forma (örneğin, bir nötr, tuzsuz form) dönüşme eğilimindedir.

10

BULUŞUN ALT YAPISI

Nispeten zayıf sulu çözünübilirliğe sahip oral olarak uygulanan ilaçlar gastrointestinal yolda zayıf emilim sergileyebilir. Bu tür ilaçların çözünübilirliği çoğu zaman tuzlar formundaki ilaçların uygulanmasıyla iyileştirilebilir. Diğer taraftan, bazı ilaç tuzları, belirli pH koşulları altında nispeten yüksek çözünübilirliğe sahiptir, ancak pH değiştiğinde daha az çözünebilir formlara dönüşür. Örneğin bazik tuzlar, nötr veya bazik sulu ortamlarda bir dereceye kadar çözünebilir, ancak asidik koşullar altında daha az çözünebilir bir forma dönüşebilir. Bu tür ilaç tuzları oral olarak uygulandığında, bunların çözünübilirlikleri midede tipik olarak karşılaşılan asidik koşullarda kaybolabilir veya önemli ölçüde azaltılabilir, bu yine ilacın sistemik dolaşıma zayıf emilimine yol açar. Diğer taraftan, asit tuzları güçlü bir şekilde asidik ortamda (örneğin, pH <4) bir dereceye kadar çözünebilir, ancak daha az asidik koşullarda (örneğin, yaklaşık 5 veya daha yüksek pH) bir daha az çözünebilir forma dönüşebilir. Bu doğrultuda bu ilaç tuzlarının oral uygulaması midede yeterli çözünübilirlik, ancak bağırsak yolunun daha az asidik ortamında, zayıf genel absorpsiyona yol açarak, yetersiz çözünübilirlik ile sonuçlanabilir.

Bazı durumlarda, daha fazla miktarda ilaç tuzunun (örneğin, dozun boyutunun ve/veya sıklığının artırılmasıyla) uygulanmasıyla problemin üstesinden gelinebilir, böylece ilacın bir etkili miktarı dolaşıma girebilir ve vücutta hedeflenen bölgeye (bölgelere) ulaşabilir. Bu yaklaşımın bir dezavantajı ilaç israfı olmasıdır. Başka dezavantaj, doz sıklığının artırılmasının hastanın ilaç rejimi ile kasıtsız veya kasıtlı uyumsuzluğuna yol açabilmesidir. Bazı durumlarda, çözülemezlik problemi, oral uygulamanın bir pratik

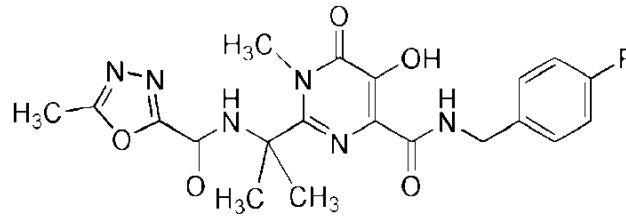
seçenek olmayacağı kadar ciddidir. Buna göre, bu tür ilaçların ve ilaç tuzlarının verimli ve etkili oral uygulamasını sağlayan yeni araçlara yönelik bir ihtiyaç mevcuttur.

- 5 HIV integraz inhibitörleri teknikte bilinir. Örneğin, WO 03/035077, HIV integrazının *N*-süstitüeli hidroksipirimidinon karboksamid inhibitörleri ve bunların HIV enfeksiyonunun önlenmesinde ve tedavisinde kullanımı ile ilgilidir.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

- 10 Mevcut buluş, belirli asidik koşullar altında ilacın bir daha az çözünebilir formuna dönüşen bir ilaç bileşiği tuzunu içeren oral uygulamaya yönelik farmasötik bileşimlere yöneliktir.

- 15 Daha özel olarak, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren bir katı doz olarak oral uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşim içerir: (a) bir hidroksialkilselüloz içeren ağırlıkça %0.5 ila 20 anti-çekirdekletirici ajan ve (b) bir etkili miktarda Bileşik A'nın bir ağırlıkça %5 ila 75 potasyum tuzu, burada Bileşik A aşağıdakidir:



20

ve ayrıca bir seyreltici, bir dağıtıcı ve bir yağlayıcı içerir.

- 25 Bir "katı doz" olarak oral uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşim, bunlarla sınırlı olmamak üzere, tozlar, granüller, haplar, toz dolgulu kapsüller, granül dolgulu kapsüller ve tabletler dahil olmak üzere herhangi bir uygun katı formda oral olarak uygulanan bir farmasötik bileşim anlamına gelir.

- 30 "Gastrointestinal-ilgili pH" (veya "GI ile ilgili pH") terimi, yaklaşık 8'den daha düşük olan bir pH'a sahip olan bir sıvı faz sulu ortama refere eder. "Doğal pH" terimi, ilacın tampon yokluğunda su içinde çözünmesinden ortaya çıkan pH'a refere eder. GI ile ilgili pH bir asidik pH olabilir, burada "asidik pH" terimi, 7'den daha düşük olan bir pH'a sahip olan bir sıvı faz sulu ortama refere eder. GI ile ilgili pH, asidik pH ve doğal pH elbette ki tipik

olarak fizyolojik sıcaklık (örneğin, insanlara yönelik olarak 37 °C) olan aynı sıcaklıkta ölçülür.

İlacın bir daha az çözünebilir forma dönüşmesi, ilacın formundaki, başlangıç ilaç formunun (burada bir ilaç tuzu) ilacın doğal pH'ından farklılık gösteren bir GI ile ilgili pH'a (örneğin, bir asidik pH) sahip olan bir sulu ortama sokulmasıyla ortaya çıkan herhangi bir kimyasal veya kimyasal olmayan değişikliğe refere eder. Dönüşüm, ilacın iyonlaşma durumunda bir pH ile tahrik edilen değişiklik olabilir (örneğin, ilacın bir iyonize, çözülebilir formundan bir şarj-nötr çözünemez forma dönüşüm) veya iyonlaşmada bir eşlik eden değişiklik olsun veya olmasın ilahtaki bir fiziksel değişiklik (örneğin, bunun hidrasyon durumundaki bir değişiklik) olabilir.

Açıklanan ilaç bileşimi tuzları, örneğin, nötr veya bazik aralıkta bir doğal pH'a sahip olanları ve tipik olarak insan midesinde bulunan ortam gibi yaklaşık 5'ten daha az bir pH'a (örneğin, bir yaklaşık 2 ila yaklaşık 5 aralığındaki bir pH) sahip olan bir sıvı-faz sulu ortam içinde bir daha az çözünebilir forma dönüşenleri içerir. Bu tür bir ilaç tuzunun bir insan deneğe oral uygulaması nispeten zayıf emilim ve böylece midede karşılaşılan asidik koşullarda tuzun bir dereceye kadar çözünemeyen forma (örneğin, bir metal fenoksit tuzunun serbest fenol oluşumu ile orantısızlaştırılması) dönüşümünün bir sonucu düşük oral biyoyararlanım ile sonuçlanabilir. Açıklanan diğer ilaç tuzları, örneğin, bir güçlü bir şekilde asidik doğal pH'a sahip olan ve yaklaşık 6 ila yaklaşık 8 aralığındaki bir pH'a sahip olan bir sıvı-faz sulu ortam içinde bir daha az çözünebilir forma dönüşen tuzları içerir. Bu tür oral olarak uygulanan tuzlar, zayıf bir şekilde asidikte (diğer bir ifadeyle, 6 ila 7'den daha az pH) nispeten çözünemeyen, zayıf bir şekilde emilen formlara bağırsak yolunda karşılaşılan nötr veya zayıf bir şekilde bazik koşullara (7 ila yaklaşık 8 pH) dönüşebilir. Mevcut buluş, tuzun bir anti-çekirdekleştirici ajan ile formüle edilmesiyle bu problemleri çözer. Mevcut buluşun bir anti-çekirdekleştirici ajan içeren oral formülasyonları, anti-çekirdekleştirici ajan içermeyen benzer formülasyonlara kıyasla, hayvan çalışmalarında *test tüpü içinde* çözünme testlerinde iyileştirilmiş çözünebilirlik ve iyileştirilmiş farmakokinetik (PK) sergilemiştir. Mevcut buluşun oral formülasyonları aynı zamanda insanlarda da uygun PK sergilemiştir. Herhangi bir özel teori ile sınırlandırılmak istenmemekle birlikte, anti-çekirdekleştirici ajanın, ilacın dolaşıma daha verimli bir şekilde emilmesine izin vermek üzere, midenin asidik koşulları veya bağırsağın pH koşulları altında ilaç bileşiminin

çökmesini yeterli bir şekilde inhibe edebildiğine ve/veya geciktirebildiğine (veya başka bir şekilde belirtilirse, uzatılmış aşırı doygunluk sağlayabildiğine) inanılır.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

5

Şekil 1, Örnek 2'de hazırlanan Bileşik A'nın potasyum tuzuna yönelik X ışını toz kırınım modelidir.

Şekil 2, Örnek 2'de hazırlanan Bileşik A'nın potasyum tuzuna yönelik DSC eğrisidir.

10

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Mevcut buluşun bir farmasötik bileşimine dahil edilmeden faydalanabilen ilaç bileşiği tuzları (diğer bir ifadeyle, belirli pH koşulları altında bir daha az çözünabilir forma dönüşenler), ilacın kendi doğal pH'ındaki çözünürlüğüne göre ilgilenilen pH koşulları altında çözünürlükte bir düşüş olup olmadığını belirlemek üzere ilacın çözünürlüğünün pH'ın bir fonksiyonu olarak ölçülmesiyle tanımlanabilir. Aşağıdaki test kullanılabilir: İlaç, uygun aralıklarda ilacın pKa'sı (pKa'ları), doğal pH'ı ve fizyolojik koşulların temsilcilerinin üstünde ve altında olan bir pH aralığını kapsayan bir dizi tamponlanmış sulu çözeltiye ilave edilir. İlaç, stabiliteden ödün vermeden denge koşullarını elde etmek üzere yeterli bir süre periyodu boyunca veya alternatif olarak, GI kanalında kalma süreleri ile ilgili bir süre periyodu boyunca ve tercih edildiği üzere, 37 °C'de ajitasyon ile her bir tampon çözeltiye ilave edilebilir. İlaç, katının daha fazla çözünmediği bir noktaya kadar ilave edilir. Süspansiyon filtrelenir ve ortaya çıkan berrak çözeltinin konsantrasyonu, her bir sorgulanan pH'ta çözelti içindeki gerçek ilaç konsantrasyonunu belirlemek üzere analiz edilir (örneğin, spektroskopik ve/veya HPLC yöntemleri ile). Molekülde bir pH tarafından tahrik edilen iyonlaşma değişikliğinin mevcut olması halinde bir çözünürlük artışı veya azalması beklenebilir.

Mevcut buluş tarafından kabul edilen farmasötik bileşimlerde kullanılan ilaç bileşiği tuzlarının farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar olduğu anlaşılır. "Farmasötik olarak kabul edilebilir tuz" terimi, ana bileşiğin etkinliğine sahip olan ve biyolojik olarak veya başka bir şekilde istenmeyen olmayan (örneğin, bunun alıcısına yönelik olarak toksik veya başka şekilde zararlı değildir) bir tuza refere eder. Uygun tuzlar baz tuzları (aynı zamanda burada bazik tuzlar olarak da refere edilir); diğer bir ifadeyle, ilaç bileşiğinin,

örneğin alkali metal tuzları (örneğin, sodyum veya potasyum tuzları), toprak alkali metal tuzları (örneğin, kalsiyum veya magnezyum tuzları) ve amonyum tuzları dahil olmak üzere bir baz ile reaksiyonu ile oluşturulan tuzlar, içerir. Bileşiklerin alkali metal tuzları, bir uygun çözücü içinde çözünmüş bileşiğin alkali metal hidroksitinin bir sulu çözeltisi (örneğin, NaOH veya KOH) ile işleme tabi tutulmasıyla oluşturulabilir. Uygun tuzlar aynı zamanda, örneğin, mevcut buluşun bir bileşiğinin bir çözeltisinin hidroklorik asit, sülfürik asit, asetik asit, trifloroasetik asit veya benzoik asit gibi bir farmasötik olarak kabul edilebilir asit çözeltisi ile karıştırılmasıyla oluşturulabilen asit ilaveli tuzları da içerir.

- 10 Burada kullanıldığında, "bileşim" teriminin, doğrudan veya dolaylı olarak, belirtilen içeriklerin birleştirilmesinden sonuçlanan herhangi bir ürünün yanı sıra belirtilen içerikleri içeren bir ürünü kapsamaları tasarlanır.

- 15 Burada kullanıldığında, "etkili miktar" terimi, bir araştırmacı, veteriner, tıp doktoru veya başka doktor tarafından beklenen bir dokuda, sistemde, hayvanda veya insanda biyolojik veya tıbbi yanıtı ortaya çıkaran aktif bileşik veya farmasötik ajan miktarı anlamına gelir. Etkili miktar, tedavi edilmekte olan hastalığın veya durumun semptomlarının hafifletilmesine yönelik olarak bir "terapötik olarak etkili miktar" olabilir. Etkili miktar aynı zamanda, önlenmekte olan hastalığın veya durumun semptomlarının 20 profilaksisine yönelik olarak bir "profilaktik olarak etkili miktar" da olabilir. İlaç bileşiği bir enzimin hareketini inhibe ettiğinde (örneğin, HIV integrası - bakınız aşağıda), terim aynı zamanda enzimi inhibe etmek ve böylece beklenmekte olan yanıtı ortaya çıkarmak üzere yeterli aktif bileşik miktarına (diğer bir ifadeyle, bir "inhibisyon etkili miktar") da refere eder.

25

- Bir ilaç bileşiğinin bir belirli tuzu ile kullanıma yönelik olarak uygun anti-çekirdekleştirici ajanlar, bir özel anti-çekirdekleştirici ajanın varlığında ve yokluğunda uygun pH koşulları altında (örneğin, bir uygun pH'da tamponlanmış ve ortamda -- 20 ila 25 °C -- veya fizyolojik -- 37 °C -- sıcaklıkta tutulmuş bir sulu ortam) tuz ile çözünebilirlik 30 testlerinin gerçekleştirilmesiyle tanımlanabilir, burada bileşiğin anti-çekirdekleştirici ajanın varlığında uzatılmış aşırı doygunluk sergilenmesi ajanın uygunluğunu belirtir. Testler, daha fazla testlemeye yönelik olarak bir uygun konsantrasyon bulmak üzere bir dizi konsantrasyonda bir tek anti- çekirdekleştirici ajan ile yürütülebilir. Testler aynı zamanda, ilave *test tüpü içinde* testler *ve/veya yaşayan organizma içinde* PK 35 çalışmaları vasıtasıyla daha fazla taramaya yönelik olarak bir veya daha fazla ajan

seçmek üzere her biri aynı konsantrasyonda veya konsantrasyonlar dizisinde bir dizi ajan ile yürütülebilir.

Nötr veya bazik pH aralığındaki bir doğal pH ile ve oldukça asidik koşullar altında bir daha az çözünebilir forma dönüştürülmesi ile karakterize edilen bir ilaç tuzuna yönelik bir uygun çözünebilirlik testi aşağıdaki gibidir: ilaç bileşiği tuzunun bir tamponlanmamış çözeltisi (5 ila 10 mL) bir anti-çekirdekleştirici ajan ile veya bir anti-çekirdekleştirici olmaksızın 37 °C'de dengelenmiş bir tampon çözeltisi (pH = 2-4; 500 ila 900 mL) içeren bir USP II çözünme kabına (diğer bir ifadeyle, bir karıştırma şaftı tarafından bir değişken hızlı motora bağlanmış bir karıştırma kanadı ile donatılmış bir çözünme kabı) içine verilir, burada çözünme kabındaki başlangıç toplam ilaç konsantrasyonu tampondaki nötr ilacın denge çözünebilirliğinin yaklaşık 5 ila 10 katıdır. Çözelti karıştırılır (örneğin, 50 rpm) ve ilacın nötr formunun çökmesi nedeniyle tortulu hale gelebilir. Numuneler periyodik zaman aralıklarında (örneğin, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 180 ve 240 dakika) ortamdan uzaklaştırılır ve filtrelendir (0.2 µm filtre). Filtrat, ilacın çözünebilirliğinin ortamdaki başlangıç toplam ilaç konsantrasyonundan daha yüksek olduğu bir uygun çözücü ile seyreltilir. Seyreltilmiş çözelti numunesindeki ilacın konsantrasyonu daha sonra HPLC analizi veya UV spektrofotometrisi vasıtasıyla belirlenir. Daha sonra ajanın ilaç aşırı doygunluğunun uzatılmasındaki etkinliğini değerlendirmek üzere tamponlu çözelti içinde bir çekirdekleştirici ajan varlığında ve yokluğunda zamana karşı ilaç çözünebilirliğinin krokileri kullanılır. Bu testin kullanımı aşağıdaki Örnek 4'te örneklenir. PH aralığının uygun şekilde ayarlanması ile, aynı tipteki test, oldukça asidik pH aralığında bir doğal pH ile ve zayıf bir şekilde asidik veya bazik koşullar altında bir daha az çözünebilir forma dönüştürülmesi ile karakterize edilen ilaç tuzları ile kullanıma yönelik olarak uygun anti-çekirdekleştirici ajanları belirlemek üzere kullanılabilir.

Mevcut buluşa göre, aslen yukarıda tanımlandığı gibi olan farmasötik bileşim (diğer bir ifadeyle, Buluşun Kısa Açıklaması'nda ileri sürülen bileşim), bir hidroksialkilselüloz olan bir suda çözünebilir polimeri içeren bir anti-çekirdekleştirici ajanı içerir. "Suda çözülebilen polimer" terimi burada suda serbestçe çözünebilir olan veya suda mevcut buluşun bileşimlerinde anti-çekirdekleştirici aktivite sağlamak üzere yeterli bir miktarda (örneğin, bir en azından yaklaşık 0.005 mg/ml miktarda) çözünen veya çözülen bir polimere refere eder. Uygun hidroksialkilselülozlar hidroksipropilmetilselüloz (HPMC), hidroksietilselüloz ve hidroksipropilselülozu içerir. Suda çözünebilir polimerler, mevcut

- buluŖta tek baŖlarına veya karıŖımlar halinde kullanılabilir. Teknikte, farmasötik formölasyonlarda stabilize edici ajanlar olarak henüz açıklanan suda öözünebilir polimerlerin kullanılması bilinir; örneğın bunlar hastalara uygulanmalarından önce (oral veya baŖka Ŗekilde) ilaē partiküllerinin dispersiyonlara yerleŖmesini önlemek veya en
- 5 aza indirmek üzere kullanılabilirler. Mevcut buluŖta, bu polimerler anti-ēekirdekleŖtirici ajanlar olarak kullanılır, diğeri bir ifadeyle bunların birincil rolü, oral uygulamadan sonra ilacın deneğın midesinde ve/veya bağırsağında öökөлmesini inhibe etmek ve/veya geciktirmektir.
- 10 Mevcut buluŖa göre, aslen yukarıda ileri sürüldüğü gibi olan farmasötik bileŖim, bir düŖük viskoziteli, suda öözünebilir polimer içeren bir anti-ēekirdekleŖtirici ajan içeri. "DüŖük viskoziteli" terimi, suda öözünebilir polimerin, 20 °C'de bir yaklaşık %2 ila yaklaşık 100 santipuz (cps) (1 cps = 1 mPa saniye) aralığında bir viskoziteye sahip olan bir ağırlıkça %2 (diğeri bir ifadeyle, polimer ağırlığı/su ağırlığı) sulu öözelti ürettiğı
- 15 anlamına gelir. DüŖük viskoziteli, suda öözünebilir polimer tipik olarak 20 °C'de bir yaklaşık 2 ila yaklaşık 50 cps (örneğin, yaklaşık 3 ila yaklaşık 20 cps) aralığında bir viskoziteye sahip olan bir ağırlıkça %2 öözelti üreti. Uygun düŖük viskoziteli, suda öözünebilir polimerler hidroksialkil selölözleri içeri. Uygun hidroksialkilselölözler hidroksipropilmetilselölöz (HPMC), hidroksietilselölöz ve hidroksipropilselölözü içeri.
- 20 DüŖük viskoziteli, suda öözünebilir polimerler tek baŖlarına veya iki veya daha fazlasının (örneğin, iki veya daha fazla HPMC polimeri) karıŖımları halinde kullanılabilir, burada polimer karıŖımı düŖük viskozite aralığında bir ortalama viskoziteye sahip bir ağırlıkça %2 öözelti üreti. Polimer karıŖımının ortalama viskozitesi tipik olarak her bir bileŖen polimerinin viskozitesinden farklılık gösterir.
- 25 Mevcut buluŖa yönelik olarak, aslen yukarıda ileri sürüldüğü gibi olan farmasötik bileŖim bir hidroksialkilselölöz içeren bir anti-ēekirdekleŖtirici ajan içeri. Bu düzenlemenin bir bakış açısında, anti-ēekirdekleŖtirici ajan HPMC'dir (veya bir iki veya daha fazla HPMC'nin karıŖımı). Uygun HPMC'ler 20 °C'de bir yaklaşık 3 ila yaklaşık
- 30 150,000 cps aralığında viskozitelere sahip su içinde ağırlıkça %2 sulu polimer öözeltileri üretenleri (tek olarak veya karıŖım halinde) içeri. Uygun HPMC'ler METHOCEL® (Dow Chemical) (örneğin, METHOCEL dereceleri K100LVP, K4M, K15M ve K100M) ve METOLOSE® (Shin-Etsu) markası altında satılanları içeri. Uygun HPMC'ler aynı zamanda U.S. Pharmacopeia standart sübstütüsyon tipleri 2208, 2906
- 35 ve 2910'u da içeri.

Mevcut buluşun yine başka düzenlemesi, aslen yukarıda ileri sürüldüğü gibi olan farmasötik bileşimdir, burada anti-çekirdekleyici ajan bir düşük viskoziteli hidroksialkilselülozu içerir. Bu düzenlemenin bir bakış açısında, anti-çekirdekleyici ajan 20 °C'de bir yaklaşık 2 ila yaklaşık 100 cps aralığında bir viskoziteye sahip olan bir

5 ağırlıkça %2 sulu çözelti üreten HPMC'dir (veya bir iki veya daha fazla HPMC'nin karışımı). Bu düzenlemenin başka bakış açısında, anti-çekirdekleyici ajan, 20 °C'de bir yaklaşık 2 ila yaklaşık 50 cps aralığında (örneğin, yaklaşık 3 ila yaklaşık 20 cps) bir viskoziteye sahip olan bir ağırlıkça %2 sulu çözelti üreten HPMC'dir (veya bir iki veya daha fazla HPMC'nin karışımı). Yine başka bakış açısında, anti-çekirdekleyici ajan,

10 bir ağırlıkça yaklaşık %7 ila yaklaşık %12 hidroksipropil içeriğine, bir ağırlıkça yaklaşık %28 ila yaklaşık %30 metoksi içeriğine ve %2 w/w sulu çözeltilere yönelik olarak bir yaklaşık 3 ila yaklaşık 20 cps viskoziteye sahip olan bir HPMC'dir. Yine başka bakış açısında, HPMC, Shin-Etsu Chemical Co.'dan PHARMACOAT olarak ulaşılabilir olan HPMC 2910 (6 cps) gibi U.S. Pharmacopeia standart süstitüsyon tipi 2208, 2906 veya

15 2910'dur.

Mevcut buluşa göre, aslen yukarıda ileri sürüldüğü gibi veya önceki düzenlemelerin herhangi birinde ileri sürüldüğü gibi olan farmasötik bileşimde, ilaç bileşiğinin tuzu bir ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık 75 miktarında kullanılır ve anti-çekirdekleyici ajan

20 bileşimin toplam ağırlığına bağlı olarak bir ağırlıkça en azından yaklaşık %0.5 ila 20 (örneğin, en azından yaklaşık %1) miktarında kullanılır. Bu düzenlemenin bakış açıları, Aşağıdaki ilaç bileşiği tuzu ve anti-çekirdekleyici ajan (örneğin, bir düşük viskoziteli HPMC gibi HPMC) miktarlarının kullanıldığı belirtildiği henüz ileri sürüldüğü üzere farmasötik bileşimi içerir:

25

Ağırlıkça% İlaç Tuzu	Ağırlıkça% Anti-çekirdekleyici ajan
yaklaşık 5 ila yaklaşık 75	yaklaşık 1 ila yaklaşık 20
yaklaşık 5 ila yaklaşık 75	yaklaşık 2 ila yaklaşık 15
yaklaşık 5 ila yaklaşık 60	yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 20
yaklaşık 5 ila yaklaşık 60	yaklaşık 1 ila yaklaşık 20
yaklaşık 5 ila yaklaşık 60	yaklaşık 2 ila yaklaşık 15
yaklaşık 15 ila yaklaşık 50	yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 20
yaklaşık 15 ila yaklaşık 50	yaklaşık 1 ila yaklaşık 20

Ağırlıkça% İlaç Tuzu	Ağırlıkça% Anti-çekirdekletirici ajan
yaklaşık 15 ila yaklaşık 50	yaklaşık 2 ila yaklaşık 15

Mevcut buluşun başka düzenlemesi, aslen yukarıda ileri sürüldüğü gibi veya önceki düzenlemelerin herhangi birinde ileri sürüldüğü gibi olan farmasötik bileşimdir, burada bileşim bir tablet içine halinde veya sıkıştırılır.

5

Bileşik A, iplik transferinin rekombinant integrası tarafından katalize edildiği bir integras inhibisyon analizinde test edilmiş olan ve HIV integrasının aktif inhibitörleri olduğu bulunmuş olan bir HIV integras inhibitörüdür. İntegras inhibisyon aktivitesi, örneğin Hazuda et al., J. Virol. 1997, 71: 7005-7011'de açıklanan analiz kullanılarak belirlenebilir. Bileşik A'nın, Vacca et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91: 4096-4100 ile uyumlu olarak yürütülen T-lenfoid hücrelerinin akut HIV enfeksiyonunun inhibisyonuna yönelik bir analizde aktif olduğu da bulunmuştur. HIV integras inhibitörlerinin daha fazla açıklaması, bunların hazırlanmasına yönelik yöntemler ve bunların integras inhibisyon aktivitelerinin ve bunların HIV çoğalmasının inhibisyonunun ölçülmesine yönelik analizler WO 03/035077'de bulunabilir. Bu bileşiklerin baz tuzları (örneğin, alkali metal tuzları) tipik olarak nötr veya bazik sulu ortamlarda çözünebilir (diğer bir ifadeyle, tipik olarak bir doğal pH-7'ye sahiptir), fakat orantısızlaştırma vasıtasıyla asidik koşullar altında bir daha az çözünebilir, serbest fenol forma dönüşebilir, bunun bir sonucu olarak, oral olarak uygulandığında bileşikler zayıf emilim ve düşük biyoyararlanım sergileyebilir. Bileşik A baz tuzlarının anti-çekirdekletirici ajanlar ile formüle edilmesi, iyileştirilmiş oral biyoyararlanım ile sonuçlanabilir.

Mevcut buluşa göre, yukarıda ileri sürüldüğü gibi Bileşik C1'e yönelik olarak, Bileşik I'nin baz tuzu Bileşik A'nın bir potasyum tuzudur. Bu düzenlemenin bir bakış açısında Bileşik A'nın potasyum tuzu Bileşik A'nın Form 1 kristalimsi potasyum tuzudur, burada Form 1 K tuzu, 5.9, 12.5, 20.0, 20.6 ve 25.6 derecelerinde 2 Θ değerleri içeren (diğer bir ifadeyle, 2 Θ değerlerinde yansımalar) bakır K α radyasyonu kullanılarak (diğer bir ifadeyle, radyasyon kaynağı bir Cu K α_1 ve K α_2 radyasyonu kombinasyonudur) elde edilen bir X-ışını toz difraksiyon deseni ile karakterize edilen bir susuz kristalimsi tuzdur.

Mevcut buluşun yine diğer düzenlemeleri, aşağıdaki özellikler (iii) ila (v)'in birinin veya daha fazlasının dahil edildiği aslen ileri sürüldüğü gibi ve Bileşim C1'in önceki düzenlemelerinin herhangi birinde ileri sürüldüğü gibi olan Bileşim C1'i içerir:

- 5 (iii-a) anti-çekirdekletirici ajan bir hidroksialkilselülozu (örneğin, bir düşük viskoziteli hidroksialkilselüloz) içerir; veya
- (iii-b) anti-çekirdekletirici ajan HPMC'dir (örneğin, HPMC 2910 gibi bir düşük viskoziteli HPMC);
- (iv-a) Bileşim C1 ayrıca bir seyreltici, bir dağıtıcı ve bir yağlayıcı da içerir;
- 10 (iv-b) Bileşim C1 ayrıca mikrokristalin selüloz olan bir seyreltici, kroscarmeloz sodyum olan bir dağıtıcı ve magnezyum stearat olan bir yağlayıcı içerir;
- (v-a) Bileşim C1 kapsülendir;
- (v-b) Bileşim C1, bir yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 1000 mg (örneğin, yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 900 mg veya yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 600 mg veya yaklaşık 10 mg
- 15 ila yaklaşık 400 mg) miktarda Bileşik I baz tuzu içeren bir kapsül sağlamak üzere kapsülendir. veya
- (v-c) Bileşim C1 bir tablet halinde sıkıştırılır; veya
- (v-d) Bileşim C1, bir yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 1000 mg (örneğin, yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 900 mg veya yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 600 mg veya yaklaşık 10 mg
- 20 ila yaklaşık 400 mg) miktarda Bileşik I baz tuzu içeren bir tablet halinde sıkıştırılır.

Yine, burada herhangi bir ilaç bileşiği tuzu miktarına referansın ilacın bunun serbest, tuzsuz formundaki miktarı anlamına geldiği not edilmelidir. Böylece, örneğin, bir

25 yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 1000 mg miktarında Bileşik I baz tuzu içeren bir tablet bileşimi, yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 1000 mg ana Bileşik I'e (serbest fenol) eşdeğer bir miktarda ilaç tuzu içeren bir tablet bileşimi anlamına gelir.

Aksi belirtilmediği sürece, buradaki ağırlık yüzdeleri bileşimdeki tüm bileşenlerin toplam

30 ağırlığına bağlıdır (daha önce belirtildiği gibi, ilaç tuzu bileşiğinin ağırlık yüzdesinin ana ilacın ağırlık yüzdesi olarak ifade edildiğini aklınızda bulundurunuz).

Yukarıda açıklandığı gibi, mevcut buluşun farmasötik bileşimleri bir seyreltici, bir dağıtıcı ve bir yağlayıcı içerir. Bir seyreltici (aynı zamanda teknikte "dolgu maddesi"

35 olarak da refere edilir), bileşime hacim kazandırmak üzere kullanılan bir maddedir.

Örneğin, bileşimin bir pratik boyuta sahip olan bir tablet halinde sıkıştırılmasına izin vermek üzere yeterli hacim sağlamak üzere bir seyreltici kullanılabilir. Uygun seyrelticiler susuz dibazik kalsiyum fosfat, dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, tribazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, karboksimetilselüloz kalsiyum, mikrokristalli selüloz, 5 toz haline getirilmiş selüloz, glukoz, fruktoz, laktoz, mannitol, dekstrin, dekstroz, dekstratlar, kaolin, laktitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltitol, maltodekstrin, maltoz, nişasta, sukroz ve talk içerir. Buluşun bir bakış açısında, buluşun farmasötik bileşiminde kullanılan seyreltici laktoz, mikrokristalli selüloz, mannitol, susuz dibazik kalsiyum fosfat veya dibazik kalsiyum fosfat dihidrattır. Başka bakış açısında, 10 farmasötik bileşim Bileşim C1 olduğunda, seyreltici laktoz veya mikrokristalli selülozdur. Yine başka bakış açısında, farmasötik bileşim Bileşim C1 olduğunda, seyreltici mikrokristalli selülozdur.

Buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanıma yönelik olarak uygun mikrokristalin selüloz 15 formları, AVICEL PH-101, AVICEL PH-102, AVICEL PH-103 ve AVICEL PH-105 olarak satılan materyalleri (tümüne FMC Corporation'dan ulaşılabilir) ve bunların karışımlarını içerir. Böylece, örneğin, Bileşim C1'de kullanılan mikrokristalli selüloz AVICEL PH-102 veya AVICEL PH-105 veya bunların bir karışımı olabilir.

20 Dağıtıcı, uygulamadan sonra bunun ayrılmasını veya dağılımını kolaylaştırmak üzere bileşimde kullanılan bir madde veya bir maddeler karışımıdır. Uygun dağıtıcılar aljinik asit, karboksimetilselüloz kalsiyum, karboksimetilselüloz sodyum, koloidal silikon dioksit, kroskarmeloz sodyum, krospovidon, guar zamkı, magnezyum alüminyum silikat, metilselüloz, mikrokristalin selüloz, poliakrilin potasyum, povidon, sodyum 25 aljinat, sodyum nişasta glikolat ve nişasta içerir. Buluşun farmasötik bileşiminde kullanılan dağıtıcı kroskarmeloz sodyum, krospovidon veya sodyum nişasta glikolat gibi bir süper dağıtıcı olabilir. Buluşun bir bakış açısında, farmasötik bileşim Bileşim C1 olduğunda, dağıtıcı süper dağıtıcı kroskarmeloz sodyumdur.

30 Yağlayıcı, bileşimin dozaj formuna bağlı olarak bir veya daha fazla fonksiyona sahip olabilir. Yağlayıcı, örneğin, sıkıştırılmış tabletlerin sıkıştırma ekipmanına yapışmasını önleyebilir, bunların sıkıştırılmasından veya kapsüllenmesinden önce bileşimin granülasyonu vasıtasıyla hazırlanan granüllerin akışını iyileştirebilir ve/veya bir kapsülün doldurulmasında granüle edilmemiş bir tozun akışını iyileştirebilir.

Uygun yağlayıcılar kalsiyum stearat, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, hidrojene hintyağı, hidrojene bitkisel yağ, hafif mineral yağı, magnezyum stearat, mineral yağı, polietilen glikol, stearik asit, talk, çinko stearat ve sodyum stearyl fumaratı içerir. Buluşun bir bakış açısında, buluşun bileşiminde kullanılan yağlayıcı magnezyum stearat veya stearik asittir. Başka bakış açısında, farmasötik bileşim Bileşim C1 olduğunda, yağlayıcı magnezyum stearattır.

Farmasötik bileşimin aktif içeriğinin ve/veya diğer bileşenlerinin oksidatif bozunmasını önlemek veya en aza indirmek üzere buluşun farmasötik bileşiminde bir antioksidan kullanılabilir. Uygun antioksidanlar bir tokoferol veya bunun bir esteri, bir alkil gallat (örneğin, propil gallat), bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitolüen (BHT), askorbik asit, sodyum askorbat, sitrik asit ve sodyum metabisülfiti içerir. Mevcut buluşun farmasötik bileşimleri örneğin BHA'yı içerebilir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimleri sıkıştırılmış tabletler veya kapsüller halinde formüle edilebilir. Sıkıştırılmış tabletler granülasyon vasıtasıyla hazırlanabilir, burada bir formülasyonun genel partikül boyutu daha küçük partiküllerin kalıcı toplanmasıyla artırılır. Islak veya kuru granülasyon kullanılabilir. Islak granülasyon, örneğin, harman içindeki partiküllerin daha büyük partiküller oluşturmak üzere birbirine yapışacağı şekilde kuru harmanı nemlendirmek üzere kuru bileşenlerin bir iyi karışmış harmanının (örneğin, ilaç bileşiği tuzu, anti-çekirdeklandırıcı ajan, seyreltici veya iki seyreltici, dağıtıcı ve isteğe bağlı olarak bir antioksidan), yeterli çözücü ile (örneğin, su veya bir alkol yardımcı çözücülü su) ıslatılmasıyla ve daha sonra elenmesiyle, öğütülmesiyle veya partiküllerin boyutlarının başka şekillerde uyarılmasıyla gerçekleştirilebilir. Oluşturulduktan sonra, ortaya çıkan ıslak granülat daha sonra kurutulabilir ve uygun boyutta partiküller halinde (diğer bir ifadeyle, granüller) öğütülebilir, granüller bir yağlayıcı ile harmanlanır ve yağlanmış granüller tabletler halinde sıkıştırılır.

Neme duyarlı bileşimlere yönelik olarak, granülasyon bir sulu olmayan çözücü ile ıslak granülasyonla veya kuru granülasyonla gerçekleştirilebilir. Kuru granülasyon aynı zamanda, bileşim termal olarak hassas olduğunda ve ıslak granüllerin kurutulması sırasında kullanılan sıcaklıklarda bozulmaya maruz kaldığında ıslak granülasyona bir çekici alternatif olabilir. Kuru granülasyon, örneğin, ilaç bileşiği tuzunun, anti-çekirdeklandırıcı ajanın, bir yağlayıcının bir birinci kesitinin ve isteğe bağlı olarak diğer içeriklerin (örneğin, bir seyreltici ve bir dağıtıcı veya iki seyreltici ve bir dağıtıcı) kuru

harmanlanmasıyla ve daha sonra harmanlanmış karışımın slaglar halinde sıkıştırılmasıyla veya harmanlanmış karışımın bir kompakt madde halinde yuvarlanmasıyla gerçekleştirilebilir. Daha sonra slaglar veya kompakt madde, daha sonra yağlayıcının geri kalan kısmı (ve isteğe bağlı olarak, bir seyreltici veya

5 seyrelticiler harman içinde kullanıldığında, bir ilave seyreltici veya seyrelticiler miktarı) ile harmanlanabilen kuru granülleri elde etmek üzere boyutlandırılabilir (örneğin, bir örgütel elekten veya bir öğütme değirmeninden geçirilerek) ve yağlanmış granüller tabletler halinde sıkıştırılır.

- 10 Sıkıştırılmış tabletler, tableti atmosferik bozulmadan korumak üzere herhangi bir hoş olmayan tat veya filmi maskeleyerek üzere şeker kaplı olabilir. Uygun film kaplama süspansiyonları aşağıdaki bileşenlerden bir, iki veya üçünün kombinasyonlarını içerir: karboksimetilselüloz sodyum, karnauba mumu, selüloz asetat ftalat, setil alkol, pudra şekeri, etil selüloz, jelatin, hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil
- 15 metilselüloz, sıvı glikoz, maltodekstrin, metil selüloz, mikro kristalli balmumu, Opadry I ve Opadry II, polimetakrilatlar, polivinil alkol, şellak, sukroz, talk, titanyum dioksit ve zein. Filmler süspansiyonun tabletler üzerine püskürtülmesiyle ve sonra kurutulmasıyla uygulanabilir. Mevcut buluşla kullanıma yönelik olarak uygun olan film kaplama teknikleri ve materyalleri Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by
- 20 A. R. Gennaro, 1990, Mack Publishing Co., pp. 1665-1675'de açıklanır.

- Mevcut buluşun kapsüllenmiş farmasötik bileşimleri, örneğin farmasötik bileşimin içeriklerinin (diğer bir ifadeyle, ilaç bileşiği tuzu ve anti-çekirdekleştirici ajan ve isteğe bağlı olarak bir seyreltici ve/veya yağlayıcı gibi bir veya daha fazla başka içerik),
- 25 doldurma kapsüllerinin (örneğin, sert jelatin kapsülleri) bit uygun miktarda harmanlanmış içerikler ile kuru harmanlanmasıyla ve kapsüllerin mühürlenmesiyle oluşturulabilir. Alternatif olarak, içerikler yukarıda açıklandığı gibi ıslak veya kuru granülasyon vasıtasıyla granüller halinde oluşturulabilir ve kapsüller bir uygun miktarda granüller ile doldurulur ve mühürlenir. Granüllerin kullanımı, granüle edilmemiş harman
- 30 zayıf hacimli akış özelliklerine sahip olduğunda tercih edilir.

- Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinin katı dozaj formlarının hazırlanmasına yönelik olarak uygun teknoloji ve ekipman (örneğin, kapsüller ve sıkıştırılmış tabletler) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, 1990,
- 35 Chapter 89'da açıklanır.

Aynı zamanda yukarıda açıklanan, yukarıda açıklandığı gibi bir A bileşiğinin bir baz tuzunun etkili bir miktarını, bir anti-çekirdekleştirici ajan, bir birinci seyreltici, bir ikinci seyreltici, bir dağıtıcı ve bir yağlayıcı içeren bir sıkıştırılmış tablet farmasötik bileşiminin hazırlanmasına yönelik bir işlemdir (alternatif olarak burada "İşlem P1" veya "P1 işlemi" olarak refere edilir), burada yöntem aşağıdakileri içerir:

- (A) Bileşik A baz tuzunun bir karışımı, anti-çekirdekleştirici ajan, seyreltici bir birinci kesitin hiçbirinin veya hepsinin, dağıtıcının ve yağlayıcının bir birinci kesitin harmanlanması;
- 10 (B) (i) harmanlanmış karışımın bir veya daha fazla slag oluşturmak üzere sıkıştırılması veya (ii) harmanlanmış karışımın bir kompakt madde oluşturmak üzere yuvarlanması ve daha sonra ortaya çıkan bir veya daha fazla slag veya ortaya çıkan kompakt maddenin granüller oluşturmak üzere boyutlandırılması;
- (C) granüllerin seyreltici tümü, hiçbir veya geri kalan kısmı veya seyreltici geri
- 15 kalan kısmı ile harmanlanması; ve
- (D) tableti elde etmek üzere Adım C'deki yağlanmış granüllerin sıkıştırılması.

Henüz açıklandığı üzere işlem aşağıdaki gibi özellikler (i) ila (xiv)'ün bir veya daha fazlasını dahil edebilir:

- 20 (i-a) Bileşik A'nın baz tuzu Bileşik A'nın bir alkali metal tuzudur;
- (i-b) Bileşik A'nın baz tuzu, bir sodyum tuzu veya Bileşik A'nın bir potasyum tuzudur;
- (i-c) Bileşik A'nın baz tuzu Bileşik A'nın bir alkali metal tuzudur;
- 25 (i-d) Bileşik A'nın baz tuzu Bileşik A'nın bir potasyum tuzudur; veya
- (i-e) Bileşik A'nın baz tuzu Bileşik A'nın Form 1 kristalli potasyum tuzudur;
- (ii) Bileşik A'nın baz tuzu, bir ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık %75 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık %60 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %15 ila yaklaşık 50) aralığında kullanılır;
- 30 (iii-a) anti-çekirdekleştirici ajan bir hidroksialkilselülozdur (örneğin, bir düşük viskoziteli hidroksialkilselülozdur); veya
- (iii-b) anti-çekirdekleştirici ajan HPMC'dir (örneğin, HPMC 2910 gibi bir düşük viskoziteli HPMC);

- (iv) anti-çekirdekletirici ajan, bir ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %20 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %20 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %2 ila yaklaşık %15 aralığında kullanılır;
- (v) seyreltici mikrokristalin selülozdur;
- 5 (vi) seyreltici, bir ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık %85 (veya ağırlıkça yaklaşık %15 ila yaklaşık %75) aralığındaki bir miktarda kullanılır;
- (vii) dağıtıcı kroskarmeloz sodyumdur;
- (viii) dağıtıcı bir ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 (veya ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %5) aralığındaki bir miktarda kullanılır.
- 10 (ix) yağlayıcı magnezyum stearattır;
- (x) yağlayıcı ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %10 (veya ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %3) aralığındaki bir miktarda kullanılır;
- (x-a) işlem ayrıca aşağıdakileri içerir: (E) sıkıştırılmış tabletin kaplanması; veya
- (x-b) işlem ayrıca aşağıdakileri içerir: (E) kaplamanın sıkıştırılmış tabletin
- 15 ağırlığının yaklaşık %1 ila yaklaşık %5'i olduğu bir kaplanmış tablet vermek üzere sıkıştırılmış tabletin bir film kaplama süspansiyonu ile kaplanması; ve
- (xi-a) Bileşik I'nin baz tuzu (örneğin, Bileşik A'nın potasyum tuzu), bir tablet başına bir yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 1000 mg aralığında kullanılır; veya
- (xi-b) Bileşik I'nin baz tuzu (örneğin, Bileşik A'nın potasyum tuzu), bir tablet
- 20 başına yaklaşık 5 ila yaklaşık 600 mg (örneğin, yaklaşık 100 mg, yaklaşık 200 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 400 mg, yaklaşık 500 mg veya yaklaşık 600 mg) miktarda kullanılır.

Aynı zamanda açıklanan, etkili bir miktarda bir Bileşik A potasyum tuzu, düşük

25 viskoziteli HPMC, mikrokristalli selüloz, kroskarmeloz sodyum ve magnezyum stearat içeren bir sıkıştırılmış tablet farmasötik bileşimin hazırlanmasına yönelik bir işlemdir, burada yöntem aşağıdakileri içerir:

- (A) bir Bileşik A K tuzu, HPMC (örneğin, HPMC 2910), kroskarmeloz sodyum ve
- 30 magnezyum stearatın bir birinci kesiti karışımının harmanlanması;
- (B) harmanlanmış karışımın bir kompakt madde oluşturmak üzere yuvarlanması ve daha sonra ortaya çıkan kompakt maddenin granüller oluşturmak üzere boyutlandırılması;
- (C) granüllerin mikro kristalli selüloz (örneğin, AVICEL PH-102) ve magnezyum
- 35 stearatın kalan kısmı ile harmanlanması;

(D) tableti elde etmek üzere Adım C'deki yağlanmış granüllerin sıkıştırılması; ve
(E) isteğe bağlı olarak sıkıştırılmış tabletin bir sulu film kaplama süspansiyonu ile kaplanması (örneğin, bir Opadry I süspansiyonu).

5 Henüz açıklandığı gibi işlemin bir bakış açısı aşağıdaki özellikleri dahil eder:

- (i) Bileşik A'nın potasyum tuzu bir ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık %75 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık %60 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık 15 ila yaklaşık 50 aralığında kullanılır;
- 10 (ii) HPMC, bir ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila ağırlıkça yaklaşık %20 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık 20 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %2 ila yaklaşık 15 aralığında kullanılır;
- (iii) mikrokristalin selüloz bir ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık 85 (veya ağırlıkça yaklaşık %15 ila yaklaşık 75) aralığında kullanılır;
- 15 (iv) kroskarmeloz sodyum bir ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık 10 (veya ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık 5) aralığındaki bir miktarda kullanılır;
- (v) magnezyum stearat bir ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %10 (veya ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık 3) aralığındaki bir miktarda kullanılır; ve
- (vi) isteğe bağlı kaplama, sıkıştırılmış tabletin ağırlığının yaklaşık %1 ila 5'idir.

20

Aynı zamanda açıklanan, aslen yukarıda ileri sürüldüğü üzere İşlem P1 veya P1 işleminin yukarıdaki düzenlemelerinin herhangi birinde ileri sürüldüğü üzere hazırlanan bir sıkıştırılmış tablet farmasötik bileşimidir.

25 Aynı zamanda açıklanan, yukarıda açıklandığı gibi bir A bileşiğinin bir baz tuzunun etkili bir miktarını, bir anti-çekirdekleştirici ajan, bir birinci seyreltici, isteğe bağlı olarak bir ikinci seyreltici, bir dağıtıcı ve bir yağlayıcı içeren bir sıkıştırılmış tablet farmasötik bileşiminin hazırlanmasına yönelik olarak bir işlemdir (alternatif olarak burada "İşlem P2" veya "P2 işlemi" olarak refere edilir), burada yöntem aşağıdakileri içerir:

30

(A) bir Bileşik A baz tuzu, anti-çekirdekleştirici ajan, birinci seyreltici, isteğe bağlı ikinci seyreltici ve dağıtıcı karışımının ıslak granüle edilmesi ve daha sonra isteğe bağlı olarak ıslak granüle karışımının öğütülmesi;

(B) Adım A'nın ıslak granüle karışımının kurutulması;

35

(C) Adım B'nin kurutulmuş karışımının öğütülmesi;

(D) Adım C'nin öğütülmüş karışımının yağlayıcı ile yağlanması; ve

(E) Adım D'nin yağlanmış karışımını bir tablet haline sıkıştırılması.

P2 işlemi henüz açıklandığı üzere aşağıdaki gibi özellikler (i) ila (xii)'nin bir veya daha fazla fazlasını dahil eden işlemi içerebilir:

- (i-a) Bileşik A'nın baz tuzu Bileşik A'nın bir alkali metal tuzudur;
- (i-b) Bileşik A'nın baz tuzu, bir sodyum tuzu veya Bileşik A'nın bir potasyum tuzudur;
- 10 (i-c) Bileşik A'nın baz tuzu Bileşik A'nın bir alkali metal tuzudur;
- (i-d) Bileşik A'nın baz tuzu Bileşik A'nın bir potasyum tuzudur; veya
- (i-e) Bileşik A'nın baz tuzu Bileşik A'nın Form 1 kristalli potasyum tuzudur;
- (ii) Bileşik A'nın baz tuzu bir ağırlıkça yaklaşık %5 miktarında (veya ağırlıkça en azından yaklaşık %10 veya bir ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık 75 aralığında
- 15 veya bir ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık 60 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %15 ila yaklaşık 50 aralığında kullanılır;
- (iii-a) anti-çekirdekleştirici ajan hidroksialkilselülozdur (örneğin, bir düşük viskoziteli hidroksialkilselüloz); veya
- (iii-b) anti-çekirdekleştirici ajan HPMC'dir (örneğin, HPMC 2910 gibi bir düşük
- 20 viskoziteli HPMC);
- (iv) anti-çekirdekleştirici ajan bir ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık 20 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık 20 aralığında veya bir ağırlıkça yaklaşık %2 ila yaklaşık 15 aralığında kullanılır;
- (v) seyreltici mikrokristalin selülozdur;
- 25 (vi) seyreltici bir ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık 85 (veya ağırlıkça yaklaşık %15 ila yaklaşık 75) aralığındaki bir miktarda kullanılır;
- (vii) dağıtıcı kroskarmeloz sodyumdur;
- (viii) dağıtıcı bir ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık 10 (veya ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık 5) aralığındaki bir miktarda kullanılır.
- 30 (ix) yağlayıcı magnezyum stearattır;
- (x) yağlayıcı bir ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık 10 (veya ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık 3) aralığındaki bir miktarda kullanılır; ve
- (x-a) işlem ayrıca aşağıdakileri içerir: (E) sıkıştırılmış tabletin kaplanması; veya

(x-b) işlem ayrıca aşağıdakileri içerir: (F) kaplamanın sıkıştırılmış tabletin ağırlığının yaklaşık %1 ila yaklaşık 5'i olduğu bir kaplanmış tablet vermek üzere sıkıştırılmış tabletin bir film kaplama süspansiyonu ile kaplanması.

- 5 Aynı zamanda açıklanan, aslen yukarıda ileri sürüldüğü üzere İşlem P2 veya P2 işleminin yukarıdaki düzenlemelerinin herhangi birinde ileri sürüldüğü üzere hazırlanan bir sıkıştırılmış tablet farmasötik bileşimidir.

- Aynı zamanda açıklanan, bu tür tedaviye veya profilaksiye ihtiyaç duyan bir denekte, (i) bir hastalığın veya durumun tedavisi veya profilaksisine yönelik olarak uygun bir ilaç bileşiğinin bir etkili miktarını, burada ilaç bileşiği bir tuz formundadır ve tuz ilaç bileşiğinin bunun doğal pH'ının üstünde veya altında bir GI ile ilgili pH'ta (örneğin, bir asidik pH) bir daha az çözünebilir forma dönüştürülmesi ile karakterize edilir ve (ii) bir anti-çekirdeklendirici ajan içeren bir farmasötik bileşimin bir katı doz olarak oral olarak uygulanmasını içeren bir hastalığın veya durumun tedavisi veya profilaksisidir, Bu farmasötik bileşim aslen Buluşun Kısa Açıklaması'nda tanımlandığı gibi bileşime karşılık gelir. Bu yöntemin düzenlemeleri, aslen tanımlandığı gibi olan farmasötik bileşimin bunun yukarıda açıklanan düzenlemeleri ile değiştirildiği henüz açıklanmış gibi olan yöntemi içerir.

20

- Mevcut buluşun C1 bileşimleri ve P1 ve P2 işlemleri tarafından hazırlanan sıkıştırılmış tablet bileşimleri, HIV integrazının inhibisyonunda, HIV ile enfeksiyonun tedavisi veya profilaksisinde ve tedavi, profilaksi veya AIDS gibi sonuçta ortaya çıkan patolojik durumların ortaya çıkışındaki gecikmede kullanışlıdır. AIDS'in tedavi edilmesi, AIDS'in profilaksisi, AIDS'in başlangıcını geciktirilmesi, HIV enfeksiyonunun tedavi edilmesi veya HIV enfeksiyonunun profilaksisi, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdaki geniş bir HIV enfeksiyonu durumu aralığının tedavisi veya profilaksisi dahil olmamak üzere tanımlanır: AIDS, hem semptomatik hem de asemptomatik ARC ve HIV'ye gerçek veya potansiyel maruz kalma. Örneğin, bu buluşun bileşimleri, kan transfüzyonu, vücut sıvıları değişimi, ısırıklar, kazara iğne batması gibi araçlarla HIV'e maruz kalma veya ameliyat sırasında hastanın kanına maruz kalma sonrası şüpheli hale geldikten sonra HIV ile enfeksiyonun tedavi edilmesinde veya profilaksisinde kullanışlıdır.

30

"Denek" terimi (burada "hasta" ile birbirinin yerine geçecek şekilde kullanıldığında), tedavi, gözlem veya deneyin objesi olan bir hayvana, tercih edildiği üzere bir memeliye, en çok tercih edildiği üzere bir insana refere eder.

- 5 Mevcut buluşun bir farmasötik bileşimi bir başka ajan ile kombinasyon halinde kullanıldığında veya uygulandığında (örneğin, C1 bileşimi bir anti-HIV ajanı ile kombinasyon halinde uygulandığında), bileşim ve ajan ayrı ayrı veya birlikte uygulanabilir ve ayrı olarak uygulandığında, bileşim ve ajan eş zamanlı olarak veya farklı zamanlarda (örneğin, dönüşümlü olarak) verilebilir.

10

- Aynı zamanda açıklanan, (i) aşağıdakilerde kullanıma yönelik olarak, (ii) aşağıdakilere yönelik olarak bir ilaç olarak kullanıma yönelik olarak veya (iii) aşağıdakilere yönelik olarak bir ilacın hazırlanmasında kullanıma yönelik olarak Buluşun Kısa Açıklaması'nda aslen tanımlandığı ve açıklandığı üzere bir tuz formunda bir ilaç bileşeni ve bir anti-
15 çekirdekleştirici ajan içeren bir katı doz olarak oral uygulamaya yönelik olarak bir farmasötik bileşimdir: ilaç bileşiği tarafından tedavi edilmekte veya önlenmekte olan hastalık veya durumun tedavisi veya profilaksisi. Bu kullanımların düzenlemeleri, aslen tanımlandığı gibi olan farmasötik bileşimin bunun yukarıda açıklanan düzenlemeleri ile değiştirildiği, henüz açıklanan gibi olan kullanımları içerir.

20

- Aynı zamanda açıklanan, (i) aşağıdakilerde kullanıma yönelik olarak, (ii) aşağıdakilere yönelik olarak bir ilaç olarak kullanıma yönelik olarak veya (iii) aşağıdakilere yönelik olarak bir ilacın hazırlanmasında kullanıma yönelik olarak aslen tanımlandığı gibi olan bir Bileşim C1'dir: (a) HIV integrazının inhibe edilmesi, (b) HIV ile enfeksiyonun tedavi
25 edilmesi veya profilaksisi veya (c) AIDS'in tedavi edilmesi, profilaksisi veya AIDS'in ortaya çıkışının geciktirilmesi. Bu kullanımlarda, mevcut buluşun C1 bileşimleri isteğe bağlı olarak HIV antiviral ajanları, anti-enfektif ajanlar ve immünomodülatörlerden seçilen bir veya daha fazla anti-HIV ajanı ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

30

- "Anti-HIV ajanı" terimi, aşağıdaki kullanımlardan bir veya daha fazlasında etkili olan bir ajan (Formül I'in bir bileşiği dışında) anlamına gelir: HIV replikasyonu veya enfeksiyonuna yönelik olarak gerekli olan integraz veya başka enzimin inhibe edilmesi, HIV enfeksiyonu profilaksisi, HIV enfeksiyonunun tedavi edilmesi, AIDS'in başlangıcının geciktirilmesi, AIDS'in profilaksisi ve AIDS'in tedavi edilmesi.

Bileşim C1 ile kombinasyon halinde kullanıma yönelik olarak uygun HIV antiviral ajanları, örneğin, HIV proteaz inhibitörleri (örneğin, indinavir, isteğe bağlı olarak ritonavir, sakunavir veya nelfinavir ile birlikte lopinavir), nükleosit HIV ters transkriptaz inhibitörleri (örneğin abakavir, lamivudin (3TC), zidovudin (AZT) veya tenofovir) ve nükleosit olmayan HIV ters transkriptaz inhibitörleri (örneğin, efavirenz veya nevirapin) içerir. Bu ajanlar serbest formlarında veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar formunda kullanılabilir. Bu ajanlar aynı zamanda kendi başlarına da kullanılabilir, ancak tipik olarak uygun farmasötik bileşimlere dahil edilirler.

- 10 Aynı zamanda açıklanan, bir tuz formunda oral olarak uygulanan bir ilaç bileşiğinin farmakokinetiklerinin iyileştirilmesine yönelik bir yöntemdir, burada tuz, ilaç bileşiğinin doğal pH'ının üstünde veya altında bir GI ile ilgili pH'ta (örneğin, bir asidik pH'ta) bir daha az çözünebilir forma dönüştürülmesiyle karakterize edilir; burada yöntem, ilaç bileşiği tuzunun bir anti-çekirdekletirici ajan içeren bir katı dozaj farmasötik bileşiminde bir bileşen olarak uygulanmasını içerir. Bir ilacın farmakokinetiklerindeki (PK) bir iyileşme burada, ilaç bileşik tuzunun aynı şekilde oral uygulanması ile elde edilen ve anti-çekirdekletirici ajan içermeyen bir benzer bileşimi kullanan karşılık gelen değerlere kıyasla bir anti-çekirdekletirici ajana sahip bir bileşimdeki ilaç bileşik tuzunun oral uygulanmasının bir sonucu olarak aşağıdaki PK parametrelerinin bir veya daha fazlasındaki bir artış anlamına gelir: zirve plazma konsantrasyonu (C_{maks}), oluk plazma konsantrasyonu (C_{min}), zamana karşı plazma konsantrasyonunun eğrisi altındaki alanla ölçüldüğü gibi kan dolaşımındaki ilaç miktarı (AUC_{0-t} ; burada t, son numuneleme zamanıdır; 24 saat gibi) ve yarı ömür ($T_{1/2}$). Bu yöntemin düzenlemeleri, anlatılan farmasötik bileşimin yukarıda ileri sürülen farmasötik bileşimin düzenlemeleri ile değiştirildiği, henüz açıklanan gibi yöntemi içerir.

- Aynı zamanda açıklanan, bir katı doz olarak oral uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşimde bir anti-çekirdekletirici ajan kullanımıdır, burada bileşim bir tuz formunda bir ilaç bileşiği içerir ve burada tuz ilaç bileşiğinin bunun doğal pH'ının üstünde veya altında bir GI ile ilgili pH'ta (örneğin, bir asidik pH) bir daha az çözünebilir forma dönüştürülmesi ile karakterize edilir, burada kullanım ilaç bileşiğinin PK'sinin geliştirilmesine yöneliktir. Aynı zamanda açıklanan, bir katı doz olarak oral uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşimde bir anti-çekirdekletirici ajan kullanımıdır, burada bileşim bir tuz formunda bir ilaç bileşiği içerir ve burada tuz ilaç bileşiğinin bunun doğal pH'ının üstünde veya altında bir GI ile ilgili pH'ta (örneğin, bir asidik pH) bir daha az

çözünebilir forma dönüştürülmesi ile karakterize edilir, burada kullanım ilaç bileşiğinin PK'sinin geliştirilmesine yönelik bir ilacın imalatındadır.

Bu buluşun farmasötik bileşimleri oral uygulamaya yönelik olarak uygun bir katı formda uygulanabilir. Bileşimler örneğin kapsüller veya tabletler formunda uygulanabilir. Bileşimler, tek bir dozda veya bölünmüş dozlarda gün başına memeli (örneğin, insan) vücut ağırlığının bir yaklaşık 0.001 ila yaklaşık 1000 mg/kg dozaj aralığında aktif içerik sağlamak üzere uygulanabilir. Bir tercih edilen dozaj aralığı tek bir dozda veya bölünmüş dozlarda gün başına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 500 mg/kg vücut ağırlığıdır. Tercih edilen başka dozaj aralığı tek veya bölünmüş dozlarda gün başına yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 100 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Bileşim C1 ve bunların düzenlemeleri uygun bir şekilde oral uygulamaya yönelik olarak tabletler veya kapsüller formunda sağlanabilir, burada her bir tablet veya kapsül, dozajın tedavi edilecek hastaya semptomatik ayarlanmasına yönelik olarak yaklaşık 1 ila yaklaşık 1000 miligram aktif içerik, özellikle 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 ve 1000 miligram aktif içerik içerir. Özellikle, Bileşik A'nın bir potasyum tuzunu içeren (örneğin, Form 1) mevcut buluşun farmasötik bileşimleri tercih edildiği üzere yetişkin insanlara kapsül veya tabletler olarak dozlanır, burada dozaj gün başına iki kez 100 mg ila 600 mg Bileşik A'dır.

Herhangi bir belirli hastaya yönelik spesifik doz seviyesi ve dozaj sıklığı kullanılan belirli ilaç bileşiğinin aktivitesi, bu bileşiğin metabolik stabilitesi ve etki uzunluğu, yaş, vücut ağırlığı, genel sağlık, cinsiyet, diyet, uygulama şekli ve süresi, atılma oranı, ilaç kombinasyonu, belirli durumun ciddiyeti ve tedavi altındaki konakçı dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olacaktır. Belirli bir hastaya yönelik olarak uygun belirli bir ilacın uygun doz seviyesi gereksiz deney olmaksızın teknikte sıradan uzmanlığa sahip birisi tarafından belirlenebilir.

Aksine açıkça beyanda bulunulmadığı sürece, burada belirtilen bütün aralıklar kapsayıcıdır. Örneğin, bir ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık 75 aralığında bir bileşik ilaç tuzu içeren bir farmasötik bileşim, bileşimin ağırlıkça yaklaşık %5 ana ilacı, ağırlıkça yaklaşık %75 ana ilacı veya bunların aralarındaki herhangi bir miktarı içerebileceği anlamına gelir.

Bir "kararlı" bileşik, hazırlanabilen ve izole edilebilen ve yapısı ve özellikleri kalan veya burada açıklanan amaçlara (örneğin, buluşun bir farmasötik bileşiminde bir tuz formunda kullanım) yönelik olarak bileşiğin kullanımına izin vermek üzere yeterli bir zaman periyodu boyunca esasen değişmeden kalmasına neden olunabilen bir bileşiktir.

Formül A bileşikleri aynı zamanda keto-enol totomerizmi nedeniyle totomerler olarak da var olabilirler. Formül I'in hidrokspirimidinon bileşiklerinin tüm tatomerlerinin hem tek tek hem de karışımlar halindeki tuzları mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanılabilir.

Burada kullanılan kısaltmalar aşağıdakileri içerir:

	ACN = asetonitril
15	AIDS = edinilmiş immün yetersizlik sendromu
	ARC = AIDS ile ilgili kompleks
	Cbz = benziloksikarbonil
	DIEA = diizopropiletilamin
	DMADC = dimetilasetilen dikarboksilat
20	DMF = N, N-dimetilformamid
	DMSO = dimetilsülfoksit
	DSC = diferansiyel taramalı kalorimetre
	EtOH = etanol
	Eq.= eşdeğer(ler)
25	GI = gastrointestinal
	HIV = insan immün yetersizlik virüsü
	HPLC = yüksek performanslı sıvı kromatografisi
	HPMC = hidroksipropilmetilselüloz
	IPA = izopropil alkol
30	KF = Suya yönelik Karl Fisher titrasyonu
	LC = sıvı kromatografi
	LCAP = LC alanı yüzdesi
	LCWP = LC ağırlık yüzdesi
	Me = metil
35	MeOH = metanol

MSA = metansülfonik asit

MTBE = metil tersiyer bütıl eter

MW = moleküler ağırlık

NMM = N-metilmorfolin

5 NMR = nükleer manyetik rezonans

PK = farmakokinetik(ler)

TG = termogravimetrik

THF = tetrahidrofuran

XRPD = x ışını toz kırınımı

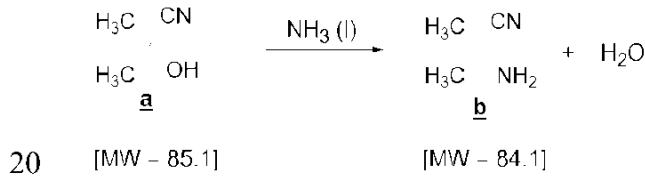
10

Aşağıdaki örnekler sadece buluşu ve bunun pratiğini göstermek üzere hizmet verir.

ÖRNEK 1

15 Bileşik A'nın ve bunun kristalli bir potasyum tuzunun hazırlanması

Adım 1: Strecker Amin Oluşumu



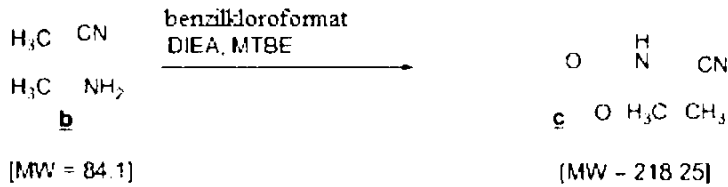
Materyal	MW	Eş değeri	Mol	Kütle	Hacim	Yoğunluk (g/ml)
aseton siyanohidrin (a)	85,1	1.0	129.3	11,0 kg	11.8 L	0.932
MTBE		4.0			44 L	
amonyak (g)	17.03	1.5	193.9	3,30 kg	4,9 L	0.674

25 Aseton siyanohidrin (11.5 kg, 12.3 L), 5-galon bir otoklava yüklenmiştir ve kap, 5 psi nitrojen basıncı altında yerleştirilmiştir. Otoklav 10 °C'ye soğutulmuştur ve 30 psi'ye basınçlandırılan amonyak gazı (~3.44 kg), reaksiyon, GC analizi (%0.5'ten düşük **a**) ile belirlendiği üzere tam dönüşüme ulaşana kadar kaba beslenmiştir. Elde edilen

süspansiyon, bir poli-testiye aktarılmıştır ve otoklav MTBE (yaklaşık 17 L) ile durulanmıştır. Reaksiyon karışımı ve durulama daha sonra, bir 100-L ekstraktöre, akabinde MTBE'ye (15 L) yüklenmiştir, karışım çalkalanmıştır ve katmanlar dikkatli bir şekilde ayrılmıştır. Aköz katman, MTBE (5 L) ile geriye özütlenmiştir ve katmanlar dikkatli bir şekilde ayrılmıştır. Organik katmanlar kombine edilmiştir ve sıralı bir filtre üzerinden, bir yığın konsantratörü ile donatılan bir 100 L şişeye yüklenmiştir ve yığın, tüm aşırı amonyağın giderilmesi amacıyla yaklaşık 20 L oranında konsantre edilmiştir (15-20 °C, düşük vakum). Aminonitril, MTBE içerisinde bir solüsyon olarak NMR ile %97 analiz veriminde (11.1 kg) elde edilmiştir.

10

Adım 2: Benziloksikarbonil (CBz) Koruyucu Grubun Eklenmesi



15

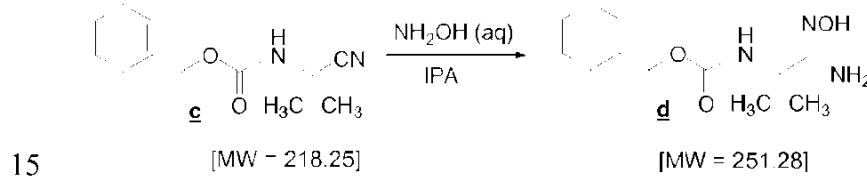
Materyal	MW	Eş değer	Mol	Kütle	Hacim
aminonitril (b)	84.1		52.85	4.44 analiz kg	
benzilokloroformat	170.6	1.2	63.4	10,8 kg	
DIEA	129.25	1.3	68.7	8.88	
MTBE					62,5 L

Bir 5-L ek huniyi, termokupl ve nitrojen girişini içeren görsel olarak temiz 100-L şişeye, MTBE'de (4.44 analiz kg) ağırlıkça %59 oranında siyanoamin **b** solüsyonu yüklenmiştir.

20 Solüsyon ayrıca, konsantrasyonu yaklaşık 15 mL/g'ye getirmek üzere MTBE (62.5) ile seyreltilmiştir. Benzilokloroformat (1.20 eşdeğer, 10.42 kg, 61.10 mol), daha sonra yığın sıcaklığını 35°C'nin altında tutacak bir hızda ekleme hunisi vasıtasıyla 15 dakikadan fazla bir sürede yüklenmiştir. Yığın sıcaklığı 35°C'nin altında tutularak, DIEA (1.3 eşdeğer, 8.88 kg, 68.70 mol), 1.5 saat boyunca sarı çamura ilave edilmiştir. Çamur, 25 DIEA ilave edildiğinde biraz daha çözünür hale gelmiştir, ancak karıştırma

durdurulduğunda iki faz gözlemlenmiştir. Reaksiyon karışımı, 20-25 ° C'de 16 saat boyunca bekletilmiştir, daha sonra DI su (20 L, 4.5 mL / g) yığına yüklenmiştir. Yığın daha sonra 100-L'lik bir ekstraktöre aktarılmıştır ve fazlar ayrılmıştır. Organik katman daha sonra 3 x 10 L su ve daha sonra 15L tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik katman, 10 µm sıralı filtre aracılığıyla bir 100 L yuvarlak dipli bir şişeye aktarılmıştır ve akabinde solvent 90:10 heptan:MTBE'ye değiştirilmiştir. Solvent değişimi esnasında kristalizasyon meydana gelmiştir ve elde edilen beyaz kristalli ürün filtrelenmiş ve 3 x 5 L 90:10 heptan:MTBE ile yıkanmıştır. 10.1 kg ürünün (%88 verim) bir toplamı, %99 HPLC A'ya göre daha yüksek olarak elde edilmiştir. 26.7 kg ürünün bir toplamı, %86 ortalama bir izole verime sahip 3 yığında elde edilmiştir.

Adım 3: Amidoksim Oluşumu



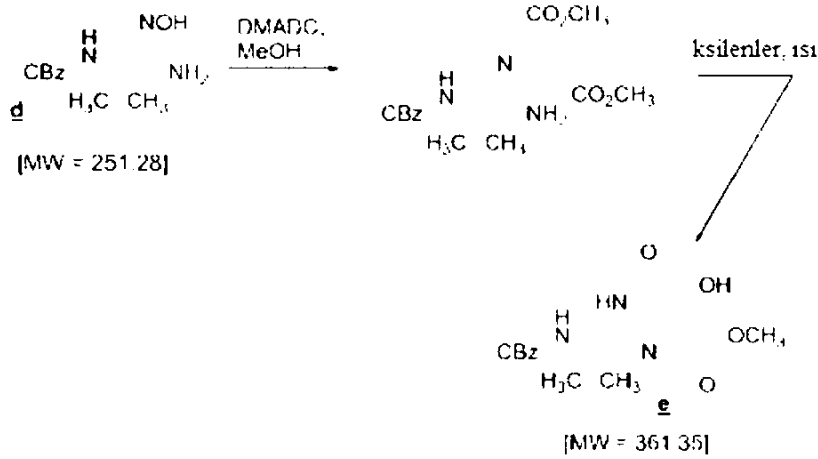
Materyal	MW	Eş değer	Kütle	Hacim
korunan aminonitril (<u>c</u>)	218.25	1	15 g	
NH ₂ OH (suda ağırlıkça %50)		1,2		5,05 mL
IPA				40 mL + 10 mL
n-heptan				40 mL + 50 mL

IPA (40 mL) içerisindeki bir aminonitril (15 g) solüsyonu, karıştırılırken 60 °C'ye ısıtılmıştır ve sudaki (5.05 mL) NH₂OH, 20 dakikalık bir sürede bu sıcaklıkta ilave edilmiştir. Temiz karışım daha sonra 3 saat boyunca 60 °C'de bekletilmiştir, burada ürün, 2 saat sonra bu sıcaklıkta solüsyondan kristalli hale gelmeye başlamıştır. Çamur daha sonra 0°-5°C'e soğutulmuştur ve n-heptan (40 mL) 20 dakika üzerinde damlalar halinde ilave edilmiştir. 0°-5°C'de 2 saat boyunca karıştırmanın ardından, çamur filtrelenmiştir ve kek heptan solüsyonunda %20 IPA ile yıkanmıştır ve daha sonra %88

verim ile saf amid oksimin verilmesi amacıyla oda sıcaklığında bir nitrojen akışı ile vakum altında kurutulmuştur.

Adım 4: Hidroksipirimidinon Oluşumu

5



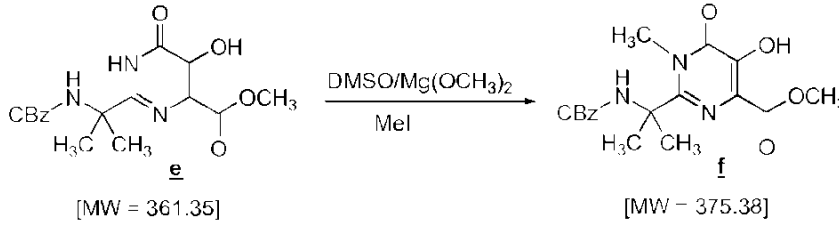
Materyal	MW	Eş değeri	Kütle	Hacim	Yoğunluk (g/mL)
amidoksim (d)	251,28	1	2,9 kg		
DMADC	142,11	1,08	1,77		1,16
MeOH				12 L + 6 L	
ksilenler				15 L	
MTBE				9 L	

- 10 Metanol (12 L) içerisindeki bir amidoksim (2.90 kg) çamuruna, 20 dakika üzerinde dimetil asetilendikarboksilat (1.77 kg) ilave edilmiştir. Çamurun sıcaklığının 15-20 dakika boyunca 20°C'den 30°C'ye yükseleceği şekilde yavaş bir ekso term ortaya çıkmıştır. 1.5 saat sonrasında, HPLC, ara cis / trans eklentilerine göre %95 oranını belirtmiştir. Solvent daha sonra indirgenmiş basınç altında (maksimum sıcaklık = 50°C) ksilenlere değiştirilmiştir, burada 2 hacim [2 x 7.5 L] ilave edilmiştir ve 7.5 L oranında
- 15 nihai bir hacme indirgenmiştir. Reaksiyon karışımı daha sonra 90°C'ye ısıtılmıştır ve 2 saat boyunca bu sıcaklıkta tutulmuştur, bu esnada bir nitrojen süpürmesiyle birlikte geride kalan MeOH'u boşaltmıştır. Sonra sıcaklık, 10°C'lik artışlarla 3.5 saatten fazla bir sürede 125°C'ye yükseltilmiş ve bu sıcaklıkta 2 saat tutulmuştur. Sıcaklık daha sonra nihai olarak 5 saat boyunca 135°C'ye artırılmıştır. Reaksiyon karışımı daha

sonra 60°C'ye soğutulmuştur ve MeOH (2.5 L) ilave edilmiştir. 30 dakika sonrasında MTBE (9 L), bir tohum yatağının yavaş bir şekilde inşa edilmesi amacıyla ilave edilmiştir. Yığın daha sonra 14 saat boyunca 0°C'ye soğutulmuştur ve daha sonra ayrıca -5°C'ye soğutulmuştur ve filtrasyon öncesinde 1 saat bekletilmiştir. Katılar, %10 MeOH/MTBE (6 L daha sonra 4 L; önceden 0°C'ye soğutulur) ile yıkanan yer değişimi olmuştur ve 2.17 kg (%51.7 düzeltilmiş verim; ağırlıkça %99.5) elde etmek üzere bir nitrojen süpürmesi altında filtre kabında kurutulmuştur.

HPLC yöntemi: Kolon: Zorbax C-8 4.6 mm x 250 mm; %40 ACN/ %60 %0.1 H₃PO₄ ile %90 ACN / %10 %0.1 H₃PO₄ 12 dakika üzerinde, 3 dakika tutulur akabinde 1 dakika üzerinde %40 ACN'ye geri döner. Tutma süresi: amidoksim **d** - 2.4 dakika, DMAD- 6.7 dakika, ara maddeler - 8.4 ve 8.6 dakika (8.4 dakika pik daha hızlı siklize olur), ürün **e** - 5.26 dakika, ksilenler - yaklaşık 10.4 -10.7 dakika civarında birçok pik.

15 **Adım 5: N-Metilasyon**

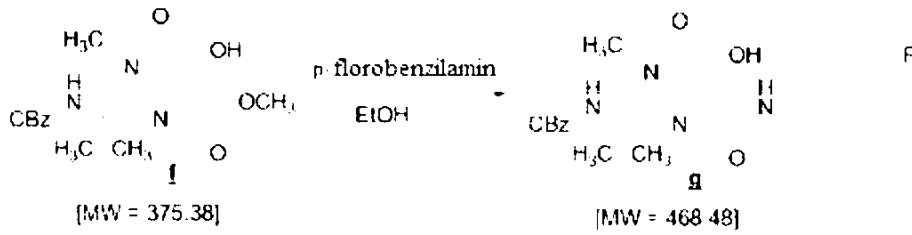


Materyal	MW	Eş değer	Kütle	Hacim
pirimidin diol (e)	361,35	1	2 kg	
Mg(OMe) ₂ , MeOH'de ağırlıkça %8		2	11,95 kg	13,4 L
Mel		4	3,14 kg	1,38 L
DMSO				16 L
2M HCl				20 L
MeOH				14 L
Suda ağırlıkça %5 Na bisülfid				2 L
su				60 L

DMSO (16 L) içerisinde bir pirimidin diol **e** (2 kg) solüsyonuna, MeOH (11.95 kg) içerisinde bir $Mg(OMe)_2$ solüsyonu ilave edilmiştir, bunun sonrasında MeOH, 30 dakika boyunca 40°C'de vakum (30 mm Hg) altında buharlaştırılmıştır. Karışım daha sonra 20°C'ye soğutulmuştur, bunun ardından MeI (1.38 L) ilave edilmiştir ve karışım, 20-25°C'de 2 saat boyunca ve daha sonra kapalı bir şişe içerisinde basınç altında 60°C'de 2 saat boyunca karıştırılmıştır. HPLC, reaksiyonun tamamlanmış olduğunu göstermiştir. Karışım daha sonra 20°C'ye soğutulmuştur, bunun ardından MeOH (14 L) ilave edilmiş, akabinde 60 dakika üzerinde 2 M HCl (20 L) [eksoterm] yavaş bir şekilde eklenmiştir. Sodyum bisülfid (ağırlıkça %5, 2 L) daha sonra solüsyon beyaza dönmek üzere su katılmış ilaveye eklenmiştir. Su (40 L) daha sonra 40 dakika üzerinde ilave edilmiştir ve çamur bir buz banyosu içerisinde 40 dakika boyunca karıştırılmış ve daha sonra filtrelenmiştir. Filtre keki ilk olarak su (20 L) ve daha sonra O ile metile edilen yan ürünün giderilmesi amacıyla MTBE:MeOH 9/1 (30 L) ile yıkanmıştır. HPLC, yıkama sonrasında %0.5 A O ile metile edilen üründen daha azını göstermiştir. Katı, 1.49 kg N-metil pirimidon (başlangıç materyali ve ürünün saflığına yönelik olarak düzeltilen %70 verim) vermek üzere bir N_2 akışı ile vakum altında oda sıcaklığında gece boyunca kurutulmuştur.

Adım 6: Amin bağlaşımı

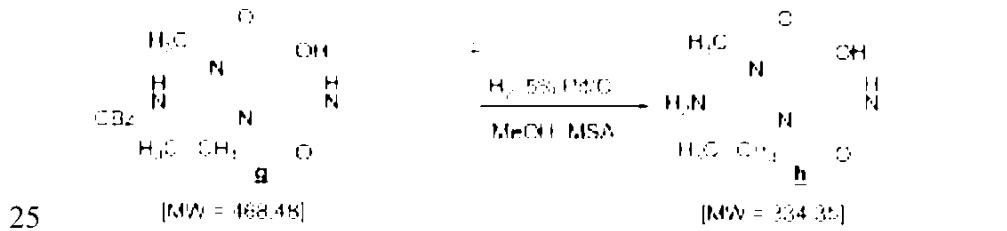
20



Materyal	MW	Eş değer	Kütle	Hacim
N-metilpirimidinon (f)	375,38	1	1,4 kg	
4-florobenzilamin	125,15	2,2	1,05 kg	
EtOH				14 L
su				14 L
asetik asit				0,55 L

4°C'de EtOH (14 L) içerisindeki *N* ile metile edilen pirimidinonun **f** (1.4 kg) bir çamuruna, yavaş bir şekilde 15 dakika üzerinde 4-florobenzilamin (1.05 kg) ilave edilmiştir, burada 9°C'ye yönelik bir eksoterm, aminin birinci 1 mol eşdeğerinin ilave edilmesi esnasında gözlemlenmiştir. Çamur çok kalınlaşmıştır ve kuvvetli bir şekilde karıştırılması gerekli hale gelmiştir. Reaksiyon 2 saat boyunca 72°C'ye ısıtılmıştır ve bu sıcaklıkta 1 saat 45 dakika muhafaza edilmiştir. Solüsyon 45°C'de aşırı derecede viskozlu hale gelmiştir, burada 50°C'de küçük bir eksoterm gözlemlenmiştir, bunun ardından çamur yavaş bir şekilde oluşturulmuştur ve 1 saat sonrasında 72°C'de homojen hale gelmiştir. Reaksiyonun sonundaki bir HPLC numune analizi (HPLC yöntemi yukarıdaki Adım 4'te kullanılan ile benzer olmuştur), %0.5 A *N* ile metile edilen pirimidinondan daha azını göstermiştir. Reaksiyon daha sonra 60°C'ye soğutulmuştur ve 30 dakika üzerinde asetik asit (0.55L) ilave edilmiştir, akabinde 30 dakika üzerinde su (6.7 L) ilave edilmiştir ve daha sonra kristalizasyonun başlatılması amacıyla tohum (3.0 g) ilave edilmiştir. 60°C'de 30 dakikanın ardından, 30 dakika üzerinde daha fazla su (7.3 L) ilave edilmiştir ve reaksiyon karışımının, gece boyunca ortam sıcaklığına soğutulmasına izin verilmiştir. 13 saat sonra, sıcaklık 20°C olmuştur, bu noktada reaksiyon karışımı filtrelenmiştir ve çamur %50 su/EtOH (2 x 4 L) ile yıkanmıştır. Katılar, bir beyaz katı ürünün (1.59 kg; % 90 düzeltilmiş verim; yukarıdaki Adım 4'te kullanılabenzer olan HPLC yöntemi ile belirlendiği üzere %99 LCWP ve %99.7 LCAP) elde edilmesi amacıyla sabit bir ağırlıkta vakum/N₂ akışı altında filtre kabı üzerinde kurutulmuştur.

Adım 7: Cbz-amid hidrojenasyonu



Materyal	MW	mmol	Kütle	Hacim
CBz amid (g)	468,48	21,33	10 g	
MeOH				80 mL
%5 Pd/C (%50 ıslak)			0.15 g	

Materyal	MW	mmol	Kütle	Hacim
MSA	96,1	22,4		1,45 mL
su				8 mL
kek yıkama (4:1 MeOH:H ₂ O)				20 mL
1 N NaOH		22,4		22,4 mL
nihai kek yıkama (su)				30 mL

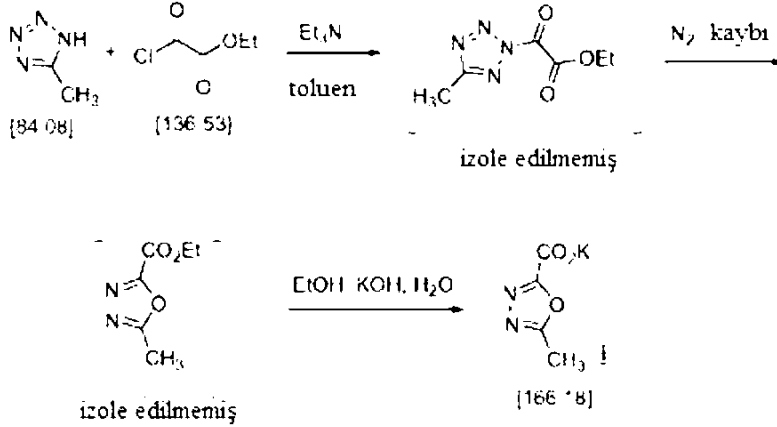
- Paslanmaz çelik bir hidrojenasyon kabı, aşağıda açıklanan reaksiyon koşulları altında MeOH, Pd/C katalizör ve MSA ile önceden hazırlanmıştır. Cbz-amid **g** (10 g) daha sonra önceden hazırlanmış kaptaki MeOH (80 mL) içerisinde çamur haline getirilmiştir.
- 5 MSA (1.45 mL), oda sıcaklığında bölümler halinde çamura ilave edilmiştir. %5 Pd/C (0.15g, %50 ıslak) ayrıca hidrojenasyon kabına ilave edilmiştir. Hidrojen, birbirini izleyen üç vakum/hidrojen akış döngüsünde kaba yüklenmiştir, bunun ardından karışım 50°C'de 3-4 saat boyunca 40 psig'de hidrojenize edilmiştir. Hidrojenasyonun akabinde, su (8 mL) reaksiyon karışımına eklenmiştir, karışım karıştırılmış ve katalizör
- 10 filtrelenmiş ve 4:1 MeOH:su (20 mL) ile yıkanmıştır. Kombine filtratların pH'ı bir katıyı çöktüren 1 N NaOH'un (22.4 mL) yavaş bir şekilde ilave edilmesiyle pH 1 ila 8.0'a ayarlanmıştır. Çamur 0-5 °C'de 4 saat boyunca karıştırılmış ve katı filtrelenmiş, su (30 mL) ile yıkanmış, toplanmış ve 50°C'de in vacuo kurutulmuştur. Amin ürünü (hidrat olarak) %96 verimde (KF'ye yönelik olarak düzeltilmiştir), %89LCWP, %99.8 LCAP,
- 15 ağırlıkça %KF=11 olmak üzere bir beyaz kristal katı (7.7g) olarak elde edilmiştir.

- HPLC Yöntemi A (ürün analizi): kolon: 25 cm x 4.6 mm Zorbax RX-C8; mobil faz: A = %0.1 H₃PO₄, B = CH₃CN, 0 dakika (%80 A/ %20 B), 20 dakika (%20 A/ %80 B), 25 dakika (%20 A/ %80 B); akış: 1.0 mL/dakika; dalga uzunluğu: 210 nm; kolon sıcaklığı:
- 20 40 °C; tutma süreleri: des-floroamin yan ürünü - 5.5 dakika, amin ürünü - 5.85 dakika, toluen - 16.5 dakika, Cbz-amid - 16.82 dakika.

- HPLC Yöntemi B (ürün saflığı): kolon: 25 cm x 4.6 mm YMC-bazik; mobil faz: A = 25 mmol KH₂PO₄ pH=6.1'e ayarlanmıştır, B = CH₃CN, 0 dakika (%90 A/ %10 B), 30
- 25 dakika (%30 A/ %70 B), 35 dakika (%30 A/ %70 B); akış: 1 mL/dakika; dalga uzunluğu: 210nm; kolon sıcaklığı: 30 °C; tutma süreleri: des-floroamin - 9.1 dakika, amin - 10.1 dakika, toluen - 24.2 dakika, Cbz amid - 25.7 dakika.

Adım 8: Oksadiazol Bağlaşımı

Bölüm A: Oksadiazol K Tuzunun Hazırlanışı



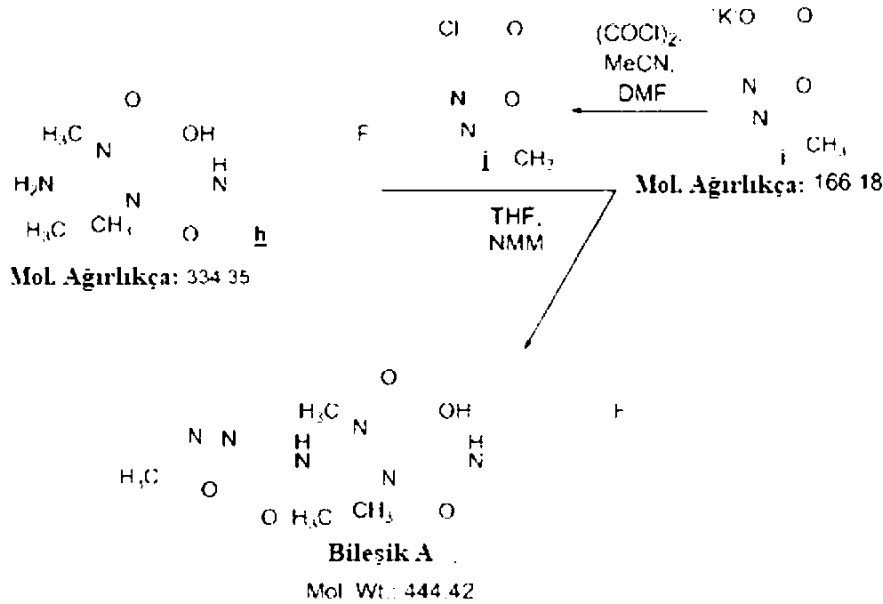
Materyal	Eş değer	Mol	Kütle	Hacim	Yoğunluk
5-metiltetrazol (ağırlıkça %96)	1,0	28,54	2.5 kg (2.4 kg)		
etiloksalil klorid	1,03	29,4	4,014 kg	3.29 L	1,22
triethylamin	1,05	29,97	3,033 kg	4.21 L	0,72
toluen				74 L	
EtOH (dikkatli)				61 L	
MTBE				15 L	
KOH aq. *ağırlıkça %20)				8 L	
%10 tuzlu su				5 L	

- 10 Etil oksalilklorid (4.01 kg), sıcaklığın 5°C altında kaldığı bir oranda olduğu şekilde 0°C'de toluen (32 L) içerisinde bir 5-metiltetrazol (2.50 kg), trietilamin (3.03 kg) karışımına yavaş bir şekilde ilave edilmiştir. Elde edilen çamur 0-5°C'de 1 saat boyunca karıştırılmıştır, daha sonra trietilamin/HCl tuzu filtrelenmiştir. Katı, 27 L soğuk toluen (5°C) ile yıkanmıştır. Kombine edilen filtratlar 0°C'de tutulmuştur ve 40-50 dakika üzerinde (N₂ gaz değişimi) bir sıcak toluen solüsyonuna yavaş bir şekilde ilave edilmiştir, daha sonra solüsyon 1 saat boyunca 60-65°C'de bekletilmiştir. 20°C'de
- 15 soğutulduktan sonra, toluen solüsyonu, 5 L %10 tuzlu su ile yıkanmıştır, daha sonra solvent, etanole (8 L'ye indirgenmiştir, daha sonra 17 L EtOH ilave edilmiştir, daha

sonra 8 L'ye aşağı yönde konsantre edilmiştir, daha sonra 33 litre EtOH 41 L nihai hacmin ayarlanması amacıyla ilave edilmiştir) dönüştürülmüştür. Etanol solüsyonu 10°C'ye ve KOH aq'ya soğutulmuştur. (8.0 L) 30 dakika üzerinde ilave edilmiştir ve elde edilen kalın çamur daha sonra oda sıcaklığında 40 dakika boyunca karıştırılırken oksadiazol K tuzu kristal hale getirilmiştir. Katı filtrelenmiş, 11 L EtOH ve nihai olarak 15 L MTBE ile yıkanmıştır. Katı, 4.48 kg (%90.8) K-tuzu **ı** verimini vermek üzere bir nitrojen akışı ile birlikte 20°C'de vakum altında gece boyunca kurutulmuştur.

Bölüm B: Oksadiazol Bağlaşımı

10



Reaktif	Kütle	mL	Mol	Eş değer
oksadiazol K tuzu ı	33.8 g (ağırlıkça %96.1)		0,20	2,2
ACN		280 mL		
DMF	0.33			
oksalil klorid	23.7 g	16,3 mL	0.19	2.1
serbest amin h	30 g (ağırlıkça %99)		0.089	1
THF		821 mL		
NMM	21.56 g	23,4 mL	0,21	2,4
NH ₄ OH (H ₂ O'da %30)	62.3 g	69 mL	0,53	6

Reaktif	Kütle	mL	Mol	Eş değer
HCl (2N)		500 mL		
IPA		920 mL		
su		400 mL		
MeOH		300 mL		

500 mL yuvarlak dipli bir şişe, oksadiazol K tuzu (33.8 g), akabinde güçlü şekilde karıştırılarak ACN (280 mL) ve DMF (0.33 mL) ile yüklenmiştir. Elde edilen çamur daha sonra 0-5°C'ye soğutulmuştur ve oksalil klorid (23.7 g), dahili sıcaklığı 5°C'den daha az bir oranda muhafaza etmek amacıyla 20 dakikalık bir zaman diliminde ilave edilmiştir. Elde edilen asil klorid içeren çamur daha sonra 1 saat boyunca bekletilmiştir.

2 L yuvarlak dipli bir şişeye, serbest amin h (30 g), akabinde THF (821 mL) ilave edilmiştir. Elde edilen çamur 0-5°C'ye soğutulmuştur, bunun ardından NMM (21.56 g) ilave edilmiştir ve bu şekilde elde edilen çamur, soğuk sıcaklıkta 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. Daha önceden hazırlanan asil klorid içeren çamur, sıcaklığın 5 °C'yi aşmamış olduğu şekilde 20 dakikalık bir zamanda serbest amin çamuruna yavaş bir şekilde ilave edilmiştir. Çamur daha sonra 0-5 °C'de 1.5 saat boyunca bekletilmiştir. Bu sürede HPLC, daha fazla amin h (<%0.5 LCAP, %100 dönüşümü) göstermemiştir. Reaksiyon miktarı daha sonra 3 dakikalık bir zamanda ilave edilmiş olunan NH₄OH (suda %30) (69 mL) ile söndürülmüştür. Elde edilen sarı çamur daha sonra, 10°C'den düşük sıcaklıklarda ek bir saat boyunca karıştırılmıştır. Sarı çamur daha sonra HCl (2N) (500 mL) ile pH 2-3'e asitleştirilmiştir. Elde edilen kırmızı şarap renkli solüsyona IPA (920 mL) ilave edilmiştir. Düşük kaynama noktalı organik solventler daha sonra oda sıcaklığında indirgenmiş basınç altında (40 torr) 1100 mL'lik nihai bir solüsyon hacmine buharlaştırılmıştır, burada hacim kristalli Bileşik A çökmeye başlamıştır. Su (400 mL) daha sonra, 10 dakikalık bir zamanda bu yeni çamura ilave edilmiştir ve çamur oda sıcaklığında gece boyunca bekletilmiştir. Bekletilmiş olan çamur 25 filtrelenmiştir ve elde edilen katı su (170 mL), akabinde soğuk MeOH (300 mL, bir buz banyosunda daha önceden soğutulmuştur) ile cazip bir yıkama ve nihai olarak su (700 mL) ile bir cazip yıkama ile yıkanmıştır. Bu şekilde elde edilen katı, 35.5 g Bileşik A (%91 verim) vermek üzere vakum ve nitrojen altında gece boyunca kurutulmuştur.

Adım 9: Bileşik A'nın kristalli bir potasyum tuzunun oluşumu

Asetonitril (50 mL) ve anhidroz Bileşik A (5.8 g, ağırlıkça %97.4), mekanik bir karıştırıcı ile donatılan ve bir nitrojen girişi ile donatılan (diğer bir deyişle kristalizasyon nitrojen altında yürütülmüştür) kılıflı 125 mL yuvarlak dipli bir şişeye oda sıcaklığında yüklenmiştir. Elde edilen çamur, katılar tamamen solüsyonda olana kadar 45°C'de çalkalanmıştır. Form 1 kristal Bileşik A K tuzu daha sonra, tohum (0.184 g, teorik K tuzuna yönelik olarak ağırlıkça 3) olarak solüsyona yüklenmiştir. Aköz KOH %30 w/v solüsyonu (0.98 eş değer, 2.33 mL, 0.0125 mol) daha sonra, yığın 45°C'de muhafaza edilirken aşağıdaki yükleme profili ile ilave edilmiştir.

5 saat üzerinde 0.466 mL, 0.0932 mL/saat (%20 mol)
7 saat üzerinde 1.864 mL, 0.2663 mL/saat (%80 mol)

Elde edilen çamur 20°C'ye soğutulmuştur ve ana çözelti içerisindeki bileşik A'nın bileşimi, 4 g/L'den daha az olarak ölçülmüş olana kadar 20°C'de bekletilmiştir. Yığın filtrelenmiştir, kek ACN (3 x 12 mL) ile yıkanmıştır ve daha sonra küçük bir nitrojen süpürmesiyle, termogravimetrik analiz ile belirlendiği üzere mevcut olan ACN ve su miktarı ağırlıkça %1'den az olana kadar 45°C'de vakum altında kurutulmuştur. Bileşik A'nın K tuzu, HPLC analizi ile >%99 A içerisinde elde edilmiştir.

ÖRNEK 2

Form 1 Bileşik A'nın Kristalli Potasyum tuzu

Bölüm A: Hazırlık

Etanol (147 mL), su (147 mL) ve Bileşik A (HPLC ile 97.9 g analizi), mekanik karıştırıcı, ilave huni, nitrojen girişi (diğer bir deyişle nitrojen altında yürütülen akış) ve bir termokupl ile donatılan 1 L yuvarlak dipli bir şişeye yüklenmiştir. Aköz KOH (%45 w/w, 0.98 eş değer, 18.5 mL, 216 mmol), 21 °C'de 10 dakika üzerinde süspansiyona ilave edilmiştir. Elde edilen süspansiyon, 0.5 saat boyunca çalkalanmış, süreç, katıların büyük çoğunluğunun çözülmesiyle sonuçlanmıştır, bunun ardından yığın, 1 µm filtre üzerinden, mekanik karıştırıcı, ek huni, nitrojen girişi ve termokupl ile donatılan 5 L yuvarlak dipli bir şişe içerisine doğrudan filtrelenmiştir. 1 L şişe, 1:1 (v/v) su/EtOH (48 mL) ile durulanmıştır ve durulama 5 L kristalizasyon kabına filtrelenmiştir. Filtrelenen solüsyon, oda sıcaklığında kristal Form 1 bileşik A K tuzu ile tohumlanmıştır ve daha

sonra iyi bir tohum yatağının inşa edilmesine yönelik olarak 1 saat boyunca bekletilmiştir, bunun ardından süspansiyon 1.5 saat üzerinde 20 °C'de EtOH (1.57 L) ile seyreltilmiştir. Yığın daha sonra yaklaşık 4 °C soğutulmuştur ve ana çözeltideki Bileşik A konsantrasyonu 4.7 g/L olacak şekilde ölçülene kadar bekletilmiştir. Yığın 5 filtrelenmiştir, kristalizasyon kabı, filtre içerisinde 50 mL EtOH ile durulanmıştır, kek EtOH (4 x 100 mL) ile yıkanmıştır ve daha sonra NMR ile mevcut olan EtOH miktarı, potasyum tuzuna göre yaklaşık %0.4 mol olana kadar vakum ve bir nitrojen çadırı altında kurutulmuştur. Bileşik A'nın potasyum tuzu % 88 verimle elde edilmiştir (HPLC ile 91.5 g analiz, HPLC analizi ile %99 alan).

10

Bölüm B: Karakterizasyon

Bölüm A'da açıklandığı şekilde hazırlanan bir K tuzunun bir XRPD modeli, yaklaşık 12 dakika üzerinde (diğer bir deyişle 40 saniye/adım ile 0.02° adım boyutu), 2.5 ila 40 15 derece 2 Θ olmak üzere sürekli bir tarama, 2 RPS aşama rotasyonu ve goniyo tarama eksenini kullanılarak bir Philips Analytical X'Pert Pro X-ışını tozu difraktometresi üzerinde üretilmiştir. Kaynak olarak Bakır K-Alfa 1 ($K_{\alpha 1}$) ve K-Alfa 2 ($K_{\alpha 2}$) radyasyonu kullanılmıştır. Deney, ortam koşulları altında gerçekleştirilmiştir. XRPD düzenindeki karakteristik 2 Θ değerleri (Şekil 1'de gösterilir) ve karşılık gelen d-açıklığı aşağıdakileri 20 içerir:

Pik No.	d-açıklığı (Å)	2 Teta
1	14,9	5,9
2	7,1	12,5
3	4,4	20,0
4	4,3	20,6
5	3,5	25,6

Bölüm A'da açıklandığı şekilde hazırlanan A K tuzu ayrıca, bir nitrojen atmosferindeki 25 kıvrımlı iğne delikli alüminyum tavada oda sıcaklığından 350°C'ye olmak üzere 10°C/dakika bir ısıtma oranında bir TA Instruments DSC 2910 diferansiyel taramalı kalorimetre ile analiz edilmiştir. DSC eğrisi (Şekil 2'de gösterilir), yaklaşık 279°C bir pik

sıcaklığına sahip tekli, keskin bir endotermi ve yaklaşık 230.0 J/gm füzyonun ilişkili bir ısısını göstermiştir. Endotermin erime sonucunda ortaya çıktığına inanılır.

- Termogravimetrik analiz, oda sıcaklığından yaklaşık 350 °C'ye olmak üzere
5 10°C/dakika bir ısıtma oranında nitrojen altında bir Perkin-Elmer Model TGA 7 ile gerçekleştirilmiştir. TG eğrisi, 250°C'ye ısıtma esnasında %0.3 oranında bir ağırlık kaybını göstermiştir.

- Higroskopisite verileri, bir VTI Simetrik Buhar Sorpsiyon Analiz Cihazı Modeli SGA-1
10 üzerinde elde edilmiştir. Veriler oda sıcaklığında %5-95 bağıl nemden ve adım başına %5 bağıl nem değişiminden toplanmış ve geri alınmıştır. Denge koşulları, maksimum 180 dakikalık bir dengeleme süresi ile 5 dakikada ağırlık yüzde 0.01 değişimi olmuştur. Veri, materyalin, 25 °C'de %95 RH'de dengelenmiş olduğunda %1.8'lik ağırlığa sahip olmuş olduğunu belirtmiştir. %5 Rh'ye geri dengelendiğinde, materyal, yaklaşık kuru
15 ağırlığına geri döndürülmüştür. Higroskopiklik deneyinden sonra materyalin bir XRPD analizi, materyalin fazlarının değişmediğini göstermiştir.

- Bölüm A'da açıklandığı üzere hazırlanan K tuzu ayrıca, bir Brinkmann Metrohm 716
DMS Titrino kullanılarak HCl titrasyonu ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçları, tuzun bir
20 monopotasyum tuzu olduğunu belirtir.

ÖRNEK 3

Bileşik A Potasyum Tuzu İçeren Sıkıştırılmış Tabletlerin Hazırlanması

25

Kısım A -

İçerik	Tablet başına Miktar (mg)	parti başına miktar (ağırlıkça yüzde)
Bileşik A K tuzu ¹	111.2	27.8
(serbest fenol bazda)	(100)	(25.0)
mikrokristalin selüloz (AVICEL PH-102)	189.6	47.4

İçerik	Tablet başına Miktar (mg)	parti başına miktar (ağırlıkça yüzde)
laktoz monohidrat	63.2	15.8
kroskarmeloz sodyum	12.0	3.0
HPMC 2910 (6 santipüaz)	20.0	5.0
magnezyum stearat (intragranüler)	2.0	0.5
magnezyum stearat (ekstragranüler)	2.0	0.5

¹ Bileşik A'nın 1 Form 1 kristalli monopotasyum tuzu; dönüşüm faktörü (saflik dahil) = 1.112.

Bir serbest fenol bazda 100 mg Bileşik A içeren sıkıştırılmış tabletler, ekstragranüler magnezyum stearat hariç, yukarıda listelenen tüm içeriklerin bir harmanlayıcıda (Turbula® Tip T2F çalkalayıcı karıştırıcı, Basel, İsviçre) 10 dakika boyunca harmanlanmasıyla hazırlanmıştır. Yaklaşık olarak 1 gram ağırlığındaki harmanlanmış materyalin kesitleri, kompakt maddeleri (veya slaglar) halinde bir tezgah baskı makinesinde (Auto Carver Model Auto "C", Katalog No. 3888, Carver, Inc., Wabash, Indiana) 1 x 0.5 inç dikdörtgen kalıp sistemi kullanılarak 12 MPa'ya (4 KN) sıkıştırılmıştır. Daha sonra slaglar, bunların 1 mm'lik açıklıklara sahip bir elek içinden geçirilmesiyle granüller halinde boyutlandırılmıştır. Granüller, Turbula harmanlayıcıda 5 dakika boyunca ekstragranüler magnezyum stearat ile harmanlanmıştır ve yağlanmış granüller, 13/32 inç standart içbükey yuvarlak kalıp sistemi ile Auto Carver baskı makinesi kullanılarak tabletler halinde sıkıştırılmıştır. Aşağıda açıklanan farmakokinetik çalışmalarda kullanılan tabletler (bakınız, Örnek 5), 15 KN'a varan bir kuvvet ile sıkıştırılarak hazırlanmıştır ve *test tüpü içinde* çözünme çalışmasına yönelik tabletler (bakınız, Örnek 4), bir 5 ila 15 KN aralığındaki kuvvetlere sıkıştırılarak hazırlanmıştır.

Aynı büyüklükte fakat ağırlıkça %10 ve ağırlıkça %15 HPMC içeren (ağırlıkça %5 HPMC) tabletler, *test tüpü içinde* çözünme çalışmasına yönelik olarak önceki paragrafta açıklanan şekilde hazırlanmıştır, burada laktoz ve mikrokristalin selüloz miktarları ilave HPMC barındırmak üzere sırasıyla ağırlıkça %14.6 ve 12.8'e ve ağırlıkça %43.9 ve 38.4'e düşürülmüştür. Ek olarak, aynı zamanda aynı büyüklükte

fakat hiç HPMC içermeyen tabletler (diğer bir ifadeyle, "referans" tabletler) de, *test tüpü içinde* çözünme çalışmasına yönelik olarak önceki paragrafta açıklanan şekilde hazırlanmıştır, burada laktoz ve mikrokristalin selüloz miktarları HPMC'nin yokluğunu telafi etmek üzere sırasıyla ağırlıkça %17.1 ve 51.2'ye arttırılmıştır.

5

Kısım B -

İçerik	Tablet başına Miktar (mg)	parti başına miktar (ağırlıkça yüzde)
Bileşik A K tuzu ¹	110	27.5
(serbest fenol bazda)	(100)	(25.0)
mikrokristalin selüloz (AVICEL PH-102)	175.2	43.8
mikrokristalin selüloz (AVICEL PH-105)	9.2	2.3
laktoz monohidrat	61.6	15.4
kroskarmeloz sodyum	12.0	3.0
HPMC 2910 (6 santipüaz)	20.0	5.0
magnezyum stearat (intragranüler)	4.0	1.0
magnezyum stearat (ekstragranüler)	8.0	2.0

¹ Bileşik A'nın 1 Form 1 kristalli monopotasyum tuzu; dönüşüm faktörü (safılık dahil) = 1.112.

Yukarıdaki tabloda ileri sürülen bileşime sahip olan sıkıştırılmış tabletler, Kısım A'da ileri sürülene benzer bir prosedür kullanılarak hazırlanmıştır.

10

ÖRNEK 4

Test tüpü içinde Çözünme Çalışması

Örnek 3'ün Kısım A'sında açıklanan şekilde hazırlanan tabletlerin (diğer bir ifadeyle, bir serbest fenol bazında 100 mg Bileşik A ve ağırlıkça %0, 5, 10 veya 15 HPMC içeren tabletler) çözünme özellikleri aşağıdaki şekilde test edilmiştir: Çözünme ortamı (ortam sıcaklığı) olarak 500 mL 0.01 N HCl (pH = 2) içeren bir USP Tip II çözünme kabına ağırlıkça %0, 5, 10 veya 15 HPMC içeren iki tablet ilave edilmiştir. Tabletlerin kabın dibine batmasına izin verildikten sonra, ortam 100 rpm'de 60 dakika boyunca ve daha sonra 150 rpm'de bir ilave 120 dakika kadar daha karıştırılmıştır. Numuneler (5 mL) 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90 ve 120 dakikada ve testin sonunda (180 dakika) ortamdan uzaklaştırılmıştır. Her bir numune, 1:1 oranında 50:50 (hacim:hacim) asetonitril:su ile seyreltilmiştir ve daha sonra çözelti içindeki Bileşik A konsantrasyonunu belirlemek üzere HPLC veya UV spektrofotometrisi vasıtasıyla analiz edilmiştir. (Not: HPLC ve UV yöntemleri eşdeğer olacak şekilde belirlenmiştir; belirli bir teste yönelik yöntemin seçimi ekipmanın ulaşılabilirliği gibi faktörlere bağlı olmuştur.)

HPLC: kolon = Agilent Zorbax RX-C8; mobil faz = 60:40 (h:h) %0.1 H₃PO₄: ACN; akış hızı = 1.5 mL/dakika; kolon sıcaklığı = ortam; enjeksiyon hacmi = 20 µL; algılama dalga boyu = 303 nm; çalışma süresi = 5 dakika.
UV: numuneleme = 25 saniye pompa süresi ve 3 saniye bekleme süresi ile eğri kamış; yol uzunluğu = 1mm; dalga boyu = 303 nm.

HPMC içeren tabletler, HPMC içermeyen referans tabletlerine göre uzatılmış ilaç süperdoğunluğu sergilemiştir, burada 120 ve 180 dakikalık çözünme sürelerinde HPMC içeren tabletlere yönelik ilaç konsantrasyonları, referans tabletlerine yönelik olarak elde edilenden en azından 2 kat daha büyük olmuştur. Ağırlıkça %10 ve ağırlıkça %15 HPMC içeren tabletler, çözünme kabında ağırlıkça %5 HPMC içeren tabletlerden daha yavaş çözülme ve daha yavaş ilaç salımı sergilemişlerdir, ancak yine de uzatılmış süper doğunluk da elde etmişlerdir.

Yukarıda açıklanan çalışmaya benzer, ancak formüle edilmemiş Bileşik A K tuzu kütlesi ve granüller halinde formüle edilmiş kütle ile ve 37 °C'de (fizyolojik sıcaklık) yürütülen *test tüpü içinde* çözünme çalışmaları, ağırlıkça %2.5'e eşdeğer bir HPMC seviyesinde bile daha belirgin ve elverişli bir HPMC etkisini göstermiştir. HPMC yokluğunda çözünmeye karşı HPMC varlığında formüle edilmiş ve formüle edilmemiş ilaç kütlesi çözünmesine yönelik olarak 60 ila 180 dakikalık çözünme sürelerinde ilacın çözünabilirliğinde bir 10 kat artış gözlenmiştir.

ÖRNEK 5

Farmakokinetik Çalışma

- 5 Bileşik A'nın farmakokinetik (PK) değerleri, Örnek 3'ün Kısım A'sında açıklanan şekilde hazırlanan ve ağırlıkça %100 Bileşik AK tuzu (serbest fenol baz) ve ağırlıkça %5 HPMC içeren sıkıştırılmış tabletler ile oral yoldan dozlanmış Beagle köpeklerinde belirlenmiştir. Tüm çalışmalarda erkek, amaca yönelik olarak yetiştirilmiş beagle köpekleri (Marshall Çiftlikleri) kullanılmıştır. Köpekler, USDA yönergelerine uygun olarak bir AAALAC onaylı tesiste barındırılmıştır. Çalışmalar WP-IACUC tarafından onaylanmış bir protokol altında yürütülmüştür. Köpek ağırlıkları dozlamadan önce ölçülmüştür ve kaydedilmiştir. Köpek ağırlıkları yaklaşık olarak 8 ila 10 kg aralığında değişmiştir. Çalışmaların her birinde benzer ağırlıklara sahip olan köpekler kullanılmıştır. Her bir çalışmada üç veya dört köpek kullanılmıştır. Doz yaklaşık olarak 15 vücut ağırlığının kg'ı başına 10 mg (diğer bir ifadeyle, 10 mpk) olmuştur.

- Dozlama: Bir gecelik açlığı takiben bütün köpekler, yaklaşık olarak dozlamadan bir yarım saat önce pentagastrin (0.064 mg/kg, 0.1 mL/kg) ile deri altından işleme tabi tutulmuştur. Köpeklere oral olarak 5 mL/kg su tarafından takip edilen tablet 20 formülasyonları uygulanmıştır. Dozlamadan 2 saat sonra su geri döndürülmüştür ve dozlamadan 4 saat sonra yemek geri döndürülmüştür. Kan, ön dozda sefalik vene yerleştirilen 21 ölçü kateterden ve dozlamadan 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 ve 24 saat sonra alınmıştır. Plazma santrifüjleme ile (2500 g'de 15 dakika) ayrılmıştır ve ertesi gün LC/MS/MS'ye yönelik olarak gece boyunca -70 °C'de depolanmıştır.

- 25 Numune hazırlama ve analiz: Plazma numuneleri katı faz ekstraksiyonu kullanılarak ekstre edilmiştir. Plazma ekstratları bir Waters Xterra MS C18, 2x50 mm, 5 µm HPLC kolonuna enjekte edilmiştir ve su içinde %0.1 formik asit ve asetonitrilde %0.1 formik asitten oluşan bir 4.61 dakikalık gradyan kullanılarak analiz edilmiştir. Numune 30 ekstratları bir TurbolonSpray arayüzü kullanılarak iyonize edilmiştir ve pozitif iyonizasyon modunda seçilmiş reaksiyon izleme (SRM) ile izlenmiştir. LC/MS/MS analizinin dinamik aralığı, bir 50 µL köpek plazması alikotuna bağlı olarak 5-8000 ng/mL olmuştur.

PK Hesaplamaları: Bir son numunelemeye ($AUC_{0-24\text{ s}}$) plazma konsantrasyonu v. süre krokinine yönelik eğri altındaki alan, gözlemlenen maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve C_{maks} (T_{maks}) süresi bir doğrusal trapezoidal, bölümlü olmayan WinNonLin v3.1 modeli kullanılarak hesaplanmıştır. Ortalamalar ve SD, Excel® 97 SR-2(f) kullanılarak hesaplanmıştır. Plazma profilleri, Windows'a yönelik SigmaPlot v. 8.0 kullanılarak üretilmiştir.

Analog PK çalışmaları, bir ağırlıkça %5 metilselüloz sulu Bileşik AK tuz çözeltisi, bir kuru doldurulmuş ilaç kütlesi kapsülü ("DFC") ve Örnek 3'te açıklandığı gibi HPMC içermeyen referans tablet ile yapılmıştır. Veriler, referans tablet ve kuru doldurulmuş kapsüle yönelik olarak elde edilen $AUC_{0-24\text{ s}}$ değerlerine kıyasla HPMC içeren tablete yönelik olarak $AUC_{0-24\text{ s}}$ 'de bir 2 kat iyileşme göstermiştir. HPMC içeren tabletin $AUC_{0-24\text{ s}}$ 'i, metilselüloz çözeltisinininkine eşdeğer olmuştur.

15 ÖRNEK 6

Bileşik A Potasyum Tuzu İçeren Film Kaplı Sıkıştırılmış Tabletlerin Hazırlanması

İçerik	Tablet Miktar (mg)	başına parti (ağırlıkça yüzde)	başına miktar
Bileşik A K tuzu ¹	434.4	54.3	
(serbest fenol bazda)	(400)	(50.0)	
mikrokristalin selüloz (AVICEL PH-102; 187.7 ekstragranüler)		23.5	
laktozmonohidrat	93.9	11.7	
kroskarmeloz sodyum	24.0	3.0	
HPMC 2910 (6 santipüaz)	40.0	5.0	
magnezyum stearat (intragranüler)	6.0	0.75	
magnezyum stearat (ekstragranüler)	14.0	1.75	
Opadry Beyaz 20A 18273 (film kaplama)	16.0 ²	4.0 ²	

¹ Bileşik A'nın 1 Form 1 kristalli monopotasyum tuzu; dönüşüm faktörü = 1.086.

² Çekirdek tablete göre film kaplama sırasında hedef ağırlık kazancı.

Bir serbest fenol bazında 400 mg Bileşik A içeren sıkıştırılmış tabletler, ekstragranüler mikrokristalli selüloz, magnezyum stearat ve Opadry Beyaz hariç, yukarıda listelenen tüm içeriklerin, aynı blender içinde intragranüler magnezyum stearat ile 5 dakika boyunca yağlama tarafından takip edilen, bir harmanlayıcıda (Patterson-Kelly V harmanlayıcı; buradan sonra "V-harmanlayıcı") 10 dakika boyunca harmanlanmasıyla hazırlanmıştır. Harman daha sonra 60 bar'lık bir silindir basıncında bir 25 mm'lik tırtıklı rulo kullanılarak bir Alexanderwerk WP 120 silindirli sıkıştırıcı içindeki şeritlere yuvarlanarak sıkıştırılmıştır. Şeritler daha sonrasında 2.0 mm ve 0.8 mm boyutunda elekler ile donatılmış döner ince granülatör (WP 120 silindir kompaktörünün bir ayrılmaz kısmı) kullanılarak granüller halinde öğütülmüştür. Granüller daha sonra, aynı harmanlayıcıda ekstragranüler magnezyum stearat ile 5 dakika yağlama tarafından takip edilen, V-harmanlayıcısında 10 dakika boyunca ekstragranüler mikrokristalin selüloz ile harmanlanmıştır. Yağlanmış granüller daha sonra bir döner tablet presi (Korsch) üzerinde 2 x 16/32 "standart yuvarlak içbükey kalıp sistemi kullanılarak 800 mg görüntü tablete sıkıştırılmıştır. Çekirdek tabletlerin sertliği 10 ila 15 kilopond arasında (kp = 1) arasında olacak şekilde ölçülmüştür. Daha sonra çekirdek tabletler, çekirdek tablete göre bir yaklaşık olarak %4'lük ağırlık kazancına sahip film kaplı tabletler kazandırmak üzere bir Vector film kaplayıcıda (1.3 L tava) Opadry Beyaz ile kaplanmıştır.

20

ÖRNEK 7

Bileşik A Potasyum Tuzu İçeren Film Kaplı Sıkıştırılmış Tabletlerin Hazırlanması

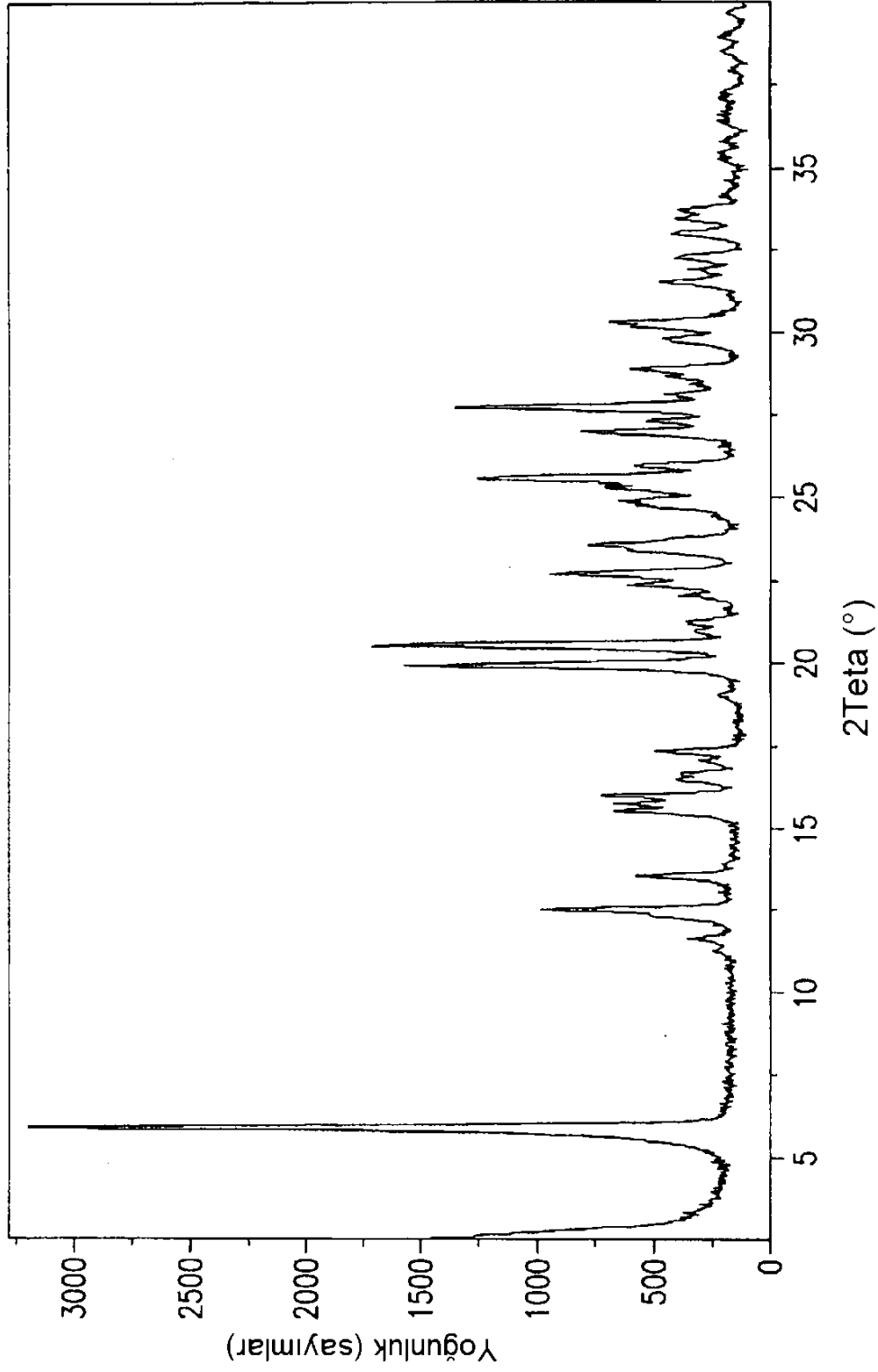
25 Aşağıdaki bileşime sahip olan sıkıştırılmış tabletler Örnek 6'da açıklanan prosedüre uygun olarak hazırlanmıştır:

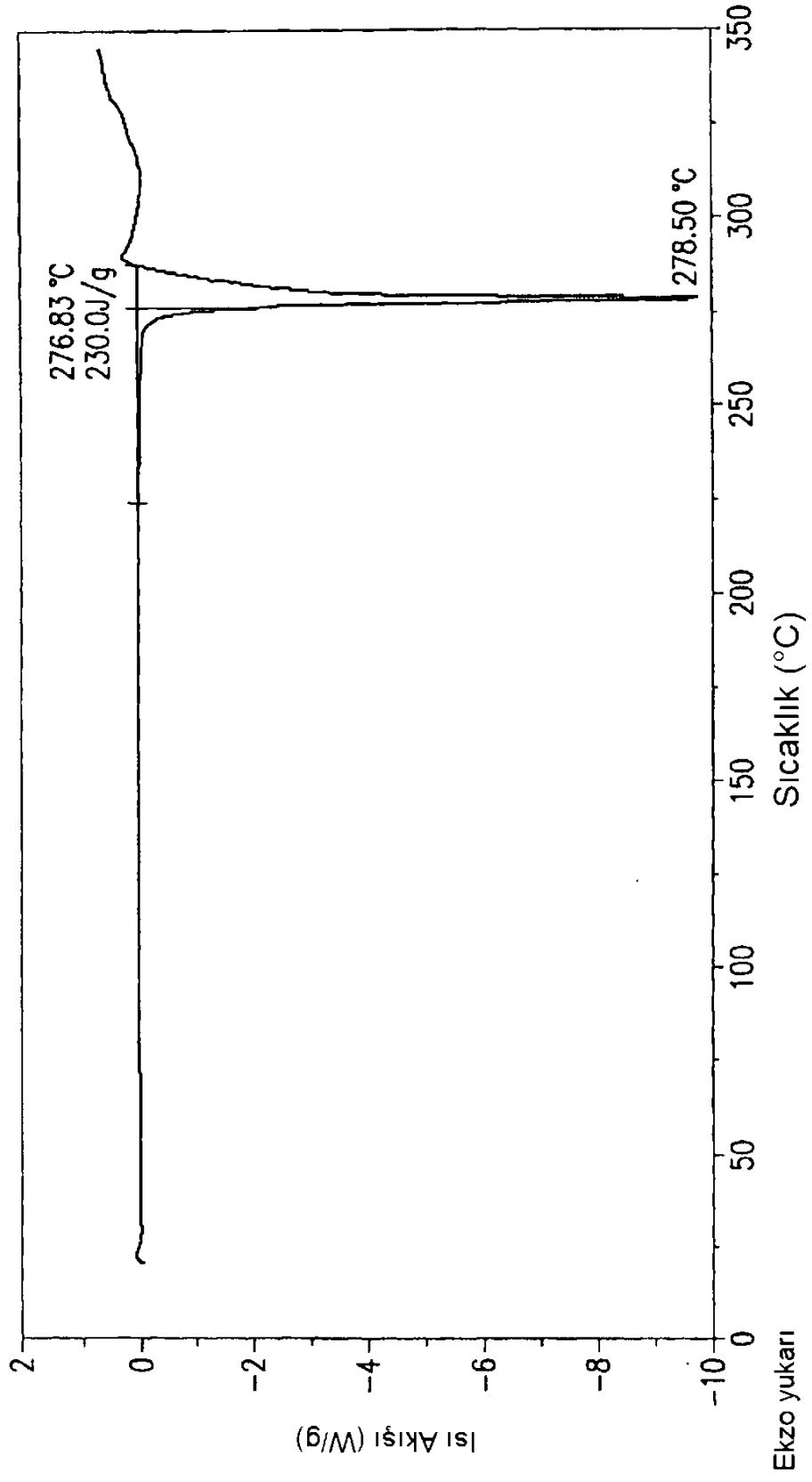
İçerik	Tablet başına Miktar (mg)	parti başına miktar (ağırlıkça yüzde)
Bileşik A K tuzu ¹	434.4	54.3
(serbest fenol bazda)	(400)	(50.0)
mikrokristalin selüloz	141.8	17.725
(AVICEL PH-102; ekstragranüler)		

İçerik	Tablet başına Miktar (mg)	parti başına miktar (ağırlıkça yüzde)
dibazik kalsiyum fosfat	141.8	17.725
kroskarmeloz sodyum	24.0	3.0
HPMC 2910 (6 santipüaz)	40.0	5.0
magnezyum stearat (intragranüler)	8.0	1.0
magnezyum stearat (ekstragranüler)	10.0	1.25
Opadry Beyaz 20A 18273 (film kaplama)	16.0 ²	4.0 ²

¹ Bileşik A'nın 1 Form 1 kristalli monopotasyum tuzu; dönüşüm faktörü = 1.086.

² Çekirdek tablete göre film kaplama sırasında hedef ağırlık kazancı.

**ŞEKİL 1**



ŞEKİL 2