

ÖZET

**1-(3-(2-(1-BENZOTİOFEN-5-İL)ETOKSİ)PROPİL)AZETİDİN-
3-OLU VEYA ONUN TUZUNU İÇEREN
KATI FARMASÖTİK BİLEŞİM**

5

Bu katı farmasötik bileşim, mükemmel ölçüde elüe edilebilir ve kalıplanabilir olup uzun süreli saklama koşullarında stabilitesini koruyan 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoksi)propil)azetidin-3-olün veya
10 onun bir tuzunun bulunduğu bir katı farmasötik bileşim olarak kullanıma uygun ve faydalıdır.

İSTEMLER

1. 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoksi)propil)azetidin-3-ölü veya onun bir tuzunu ve mannitol, sorbitol ile izomaltoz arasından seçilen birini veya birden fazlasını içeren bir katı farmasötik bileşim.
5
2. 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoksi)propil)azetidin-3-ölü veya onun bir tuzunu ve mannitol içeren, istem 1'e uygun bileşim.
10
3. İstem 1'e veya 2'ye uygun bileşim olup, burada 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoksi)propil)azetidin-3-ölün veya onun bir tuzunun içerik oranı kütlece %30 ile kütlece %90 arası bir düzeydedir.
15
4. İstemler 1 ilâ 3'ten herhangi birine uygun bileşim olup, ayrıca bir dağıtıcı da içerir.
5. İstem 4'e uygun bileşim olup, burada dağıtıcı bir selüloz türevi, bir nişasta türevi ya da bir polipirolidon türevidir.
20
6. İstem 5'e uygun bileşim olup, burada dağıtıcı bir selüloz türevidir.
7. İstem 6'ya uygun bileşim olup, burada dağıtıcı karmelloz, karmelloz kalsiyum ya da kroskarmelloz sodyumdur.
25

8. İstemler 1 ilâ 7'den herhangi birine uygun bileşim olup, ayrıca bir kayganlaştırıcı da içerir.
9. İstem 8'e uygun bileşim olup, burada kayganlaştırıcı magnezyum stearattır.
10. İstemler 1 ilâ 9'dan herhangi birine uygun bileşim olup, burada katı farmasötik bileşim bir tablettir.
- 10 11. İstem 10'a uygun bileşim olup, burada tablet bir film-kaplı tablettir.

15

20

25

24879

TARİFNAME

5 **1-(3-(2-(1-BENZOTİOFEN-5-İL)ETOKSİ)PROPİL)AZETİDİN-3-OLU VEYA ONUN TUZUNU İÇEREN KATI FARMASÖTİK BİLEŞİM**

Teknik Alan

- 10 Bu buluş, 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoksi)propil)azetidin-3-ölü veya onun bir tuzunu ve mannitol, sorbitol ile izomaltoz arasından bir veya daha fazlasını içeren bir katı farmasötik bileşim ile ilgilidir.

Arka Plan Tekniği

- 15 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoksi)propil)azetidin-3-ol (bundan böyle "Bileşik A" olarak anılacaktır) veya onun bir tuzu, nöro-koruyucu, sinir rejenerasyonunu artırıcı ve nörit büyümesini uyarıcı etkilere sahip olan, merkezi ve periferik nörolojik hastalıklar için bir terapötik
- 20 ajan olarak faydalı bir bileşiği teşkil eder (Patent Yayını 1).

- Bileşik A veya onun bir tuzu oral yolla uygulanır. Dolayısıyla, Bileşik A'yı veya onun bir tuzunu içeren bir oral formülasyona ihtiyaç vardır. Genel itibarıyla en çok tercih edilen dozaj formu tablettir (Patent
- 25 Olamayan Yayın 1). Bununla birlikte, Bileşik A veya onun herhangi bir tuzunun sıkıştırma yoluyla kalıplanabilirliği düşüktür, tabletleme

sırasında sorun (yapışma) çıkarmaya yatkınlığı vardır ve yüksek nem koşulları altında saklamada yeterli bir stabiliteye sahip değildir.

5 Tablet üretiminde, tabletlemeye tâbi tutulacak olan karışık tozun sıkıştırma yoluyla kalıplanabilir olması gereklidir. Tabletlenecek olan karışık tozun sıkıştırma yoluyla kalıplanabilirliğinin düşük olması, nihayetinde elde edilen tabletlerin sertliğinin düşük kalmasına neden olur. Böyle bir durum, tabletlerin ambalajlama veya taşıma sırasında hasar alacağına ya da tabletler bir kaplama makinesinde film-
10 kaplamaya tâbi tutulduğu sırada tabletlerin aşınacağı veya ufalanacağına dair endişe yaratır.

Tabletlemek üzere sıkıştırma yoluyla kalıplanabilirliği yüksek düzeyde olan bir karışık toz üretmek ve bu karışık tozla gereken
15 sertlik seviyesine sahip olan tabletler üretmek için kristalin selüloz gibi kalıplanabilirliği yüksek düzeyde olan bir yardımcı maddenin harmana katılmasına (Patent Olmayan Yayın 2) dayalı olan bir yöntem rapor edilmiştir (Patent Olmayan Yayın 3).

20 Bileşik A veya onun bir tuzunun yanı sıra laktoz, kristalin selüloz ve bir seyreltici içeren tabletler veya benzeri formda bileşimler vardır (Patent Yayını 2), ancak çözünürlük yönünden ve yüksek sıcaklık ve nem koşulları altında saklamada stabilite yönünden iyileştirmeler yapılmasına gereksinim duyulmaktadır. EP 2048145 A1 sayılı patent
25 yayınında, Bileşik A içeren katı bitmiş ürünler, örneğin tabletler açıklanmaktadır.

Tekniğin Bilinen Durumunu Yansıtan Yayınlar

Patent Yayınları

- 5 Patent Yayını 1: WO 2003/035647 sayılı Uluslararası Basılı Yayın
Patent Yayını 2: WO 2004/091605 sayılı Uluslararası Basılı Yayın

Patent Olmayan Yayınlar

- 10 Patent Olmayan Yayın 1: Kenji Fukumuro, "Konpuraiansu wo ageru kufuh 2 (Device for Increasing Compliance 2)", CLINICIAN, '91, No. 405, p. 1020, 1991
Patent Olmayan Yayın 2: Pharm Tech Japan, 19 (12), p. 61 (2069)-p-67 (2075)
- 15 Patent Olmayan Yayın 3: Hisashi Ichibagase, et al. (Eds.), "Iyakuhin No Kaihatsu (Development of Pharmaceutical Product)", vol. 12, 1st Edition, Hirokawa Shoten Co., vol. 12, October 15, 1990, p. 178-185

Buluşun Özeti

20

Teknik Problem

- Bileşik A'yı veya onun bir tuzunu içermekte olup, çözünürlük ve kalıplanabilirlik bakımından mükemmel düzeyde olan ve ayrıca uzun
25 süreli saklamada stabilitesini koruyan bir katı farmasötik bileşime ihtiyaç vardır.

Probleme Getirilen Çözüm

Buluş sahipleri, bu şartlar altında yürütülen kapsamlı çalışmalar sonucunda, Bileşik A'yı veya onun bir tuzunu içermekte olup, 5 çözünürlük ve kalıplanabilirlik bakımından mükemmel düzeyde olan ve ayrıca uzun süreli saklamada stabilitesini koruyan bir katı farmasötik bileşim bulmuşlar ve böylelikle bu buluşun hedeflerini yerine getirmişlerdir.

10 Buluşun Faydalı Etkileri

Bileşik A'yı veya onun bir tuzunu ve yanı sıra mannitol, sorbitol ile izomaltozdan birini veya birden fazlasını içeren bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşim, çözünürlük ve kalıplanabilirlik bakımından 15 mükemmeldir ve ayrıca uzun süreli saklamada stabilitesini korur.

Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşim, Bileşik A'yı veya onun bir tuzunu içeren bir katı farmasötik bileşim olarak kullanıma uygun ve faydalıdır.

20

Buluşun Yapılarına Dair Açıklamalar

Takip eden kısımda buluş ayrıntılı bir dille anlatılacak ve açıklanacaktır.

25

Burada geçen %, aksi belirtilmedikçe kütlece yüzde anlamına gelir.

Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşim, Bileşik A'yı veya onun bir tuzunu ve mannitol, sorbitol ile izomaltoz arasından seçilen birini veya birden fazlasını içerir.

- 5 Bu buluşta kullanılan Bileşik A veya onun bir tuzu, örneğin WO 03/035647 sayılı Uluslararası Yayında anlatıldığı gibi olan bir yöntem ile üretilir.

- 10 Bileşik A veya onun bir tuzu, bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşimde %0,1 ile %96 arası bir oranda, tercihen %30 ile %90 arası bir oranda, daha çok tercihen %40 ile %90 arası bir oranda veya daha da çok tercihen %45 ile %87 arası bir oranda bulunur.

- 15 Bileşik A'nın tuzlarına verilebilecek örnekler arasında, bir amino grubu gibi bazik gruptaki yaygın olarak bilinen tuzlar bulunur.

- 20 Bazik gruptaki tuzlar arasında, örneğin, hidroklorik asit, hidrobromik asit, nitrik asit ve sülfürik asit gibi mineral asitler bulunan tuzlar; formik asit, asetik asit, sitrik asit, oksalik asit, fumarik asit, maleik asit, süksinik asit, malik asit, tartarik asit, aspartik asit, trikloroasetik asit ve trifloroasetik asit gibi organik karboksilik asitler bulunan tuzlar ve metansülfonik asit, benzensülfonik asit, p-toluensülfonik asit, mesitilensülfonik asit ve naftalensülfonik asit gibi sülfonik asitler bulunan tuzlar sayılabilir.

25

Yukarıda bahsi geçen tuzlar arasından tercih edilen tuzlar, farmakolojik açıdan kabul edilebilir olan tuzlardır ve diğerlerine göre daha çok tercih edilen seçenek maleattır.

Bu buluşa konu olan Bileşik A veya onun bir tuzu, bu bileşik veya tuzunun çeşitli formlardaki solvatları, hidratları ve kristallerini de içine alan bir anlam taşır.

- 5 Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşim, mannitol, sorbitol ile izomaltoz arasından birini veya birden fazlasını içerir ve tercihen mannitolü içerir.

- 10 Bu buluşta kullanılan mannitol herhangi bir mannitol olabilir; örnek olarak "Parateck M 200 (Merck & Co., Inc.)" eserinde bahsi geçenler gösterilebilir.

- 15 Mannitol, sorbitol ile izomaltoz birinin veya birden fazlasının katı farmasötik bileşim içindeki toplam oranı, %1 ile %98 arası bir düzeydedir, tercihen %6 ile %60 arası bir düzeydedir veya daha çok tercihen %6 ile %51 arası bir düzeydedir.

- 20 Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşim tercihen bir dağıtıcı da içerir.

- 25 Bu buluşta kullanılabilecek dağıtıcı örnekleri arasında, karmelloz, karmelloz kalsiyum, kroskarmelloz sodyum ve düşük-substitüe hidroksipropilselüloz gibi selüloz türevleri; sodyum karboksimetil nişastası ve kısmen prejelatinize nişasta gibi nişasta türevleri ve krosprovidon gibi polipirolidon türevleri sayılabilir; bunlar arasından tercih edilenler selüloz türevleridir, daha çok tercih edilenler karmelloz, karmelloz sodyum ile kroskarmelloz sodyumdur ve diğerlerine göre daha da çok tercih edilen, kroskarmelloz sodyumdur.

Kullanılabilecek kroskarmelloz sodyum çeşitlerine dair bir sınırlama söz konusu değildir; verilebilecek örnekler arasında, Primellose (DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co., KG), Ac-Di-Sol (FMC) ve Kiccolate (Nichirin Chemical Industries, Ltd.) bulunur.

5

Dağıtıcının katı farmasötik bileşimdeki oranı, %0 ile %10 arası bir düzeydedir veya tercihen %0 ile %5 arası bir düzeydedir.

10 Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşim tercihen bir kayganlaştırıcı da içerir.

15 Bu buluşta kullanıma uygun kayganlaştırıcılara verilebilecek örnekler arasında, sodyum stearil fumarat, stearik asit, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, talk ve sukroz yağ asidi esteri bulunur; bunlardan tercih edilenler magnezyum stearat ile sodyum stearil fumarattır, diğerine göre daha çok tercih edilen ise magnezyum stearattır.

20 Kullanılan kayganlaştırıcının katı farmasötik bileşimdeki oranı, %0,5 ile %3 arası bir düzeydedir veya tercihen %1 ile %2 arası bir düzeydedir.

Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşim ayrıca bir seyreltici de içerebilir.

25 Seyreltici olarak kullanılabilecek örnekler aranda, eritritol ve ksilitol gibi şeker alkoller; sakkaroz, toz şeker, laktoz ve glukoz gibi sakkaritler; α -siklodekstrin, β -siklohekdestrin, γ -siklodekstrin, hidroksipropil β -siklodekstrin ve sodyum sülfobütiler β -

siklodekstrin gibi siklodekstrinler; mısır nişastası, patates nişastası ve bir kısmen prejelatinize nişasta gibi nişastalar; kalsiyum hidrojen fosfat ve anhidr dibazik kalsiyum fosfat gibi fosfatlar ve presipite kalsiyum karbonat gibi karbonatlar sayılabilir. Bu seyrelticiler tek başlarına kullanılabilecekleri gibi, iki veya daha fazla sayıda seyrelticiyi birlikte kullanmak da mümkündür.

Katı farmasötik bileşime ne kadar seyreltici eklenebileceğine dair özel bir sınırlama söz konusu değildir ve kullanılacak olan seyreltici miktarı, kullanılan dozaj formuna göre belirlenebilir.

Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşimin formu tercihen bir tablettir veya daha çok tercihen bir film-kaplı tablettir.

Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşimde, bu buluşun sağladığı avantaj ve faydaların bozulmasına neden olmayacak miktarlarda olmak üzere, farmakolojik ajanlarda yaygın olarak kullanılan katkı maddeleri kullanılabilir.

Bu gibi katkı maddelerine örnek olarak, bir bağlayıcı, bir düzeltici, bir renklendirici ajan, bir aroma maddesi, bir yüzey aktif madde, bir akışkanlaştırıcı ajan, bir kaplama ajanı ve bir plastikleştirici gösterilebilir.

Bağlayıcı olarak kullanılabilecek uygun örnekler arasında, hidroksipropil selüloz, karmelloz sodyum, polivinil pirolidon, polivinil alkol, hipromelloz ve metilselüloz sayılabilir.

Düzeltici olarak kullanılabilecek uygun örnekler arasında, aspartam, sakkarin, stevya, taumatin ve asesülfam potasyum sayılabilir.

Renklendirici ajan olarak kullanılabilecek uygun örnekler arasında,
5 titanyum dioksit, demir seskioksit, sarı demir seskioksit, siyah demir oksit, yenilebilir kırmızı 102, yenilebilir sarı 4 ve yenilebilir sarı 5 sayılabilir.

Aroma maddesi olarak kullanılabilecek uygun örnekler arasında,
10 portakal yağı, limon yağı, nane yağı ve çağ yağı gibi esansiyel yağlar; portakal esansı ve nane esansı gibi esanslar; kiraz aroması, vanilya aroması ve meyve aroması gibi aromalar; elma mikron, muz mikron, şeftali mikron, çilek mikron ve portakal mikron gibi toz aromalar; vanilin ve etilvanilin sayılabilir.

15

Yüzey aktif madde olarak kullanılabilecek uygun örnekler arasında, sodyum lauril sülfat, dioktil sodyum sülfosüksinat, polisorbitatlar, sorbitan yağ asidi esterleri ve polioksietilen hidrojene kastor yağları sayılabilir.

20

Akışkanlaştırıcı ajan olarak kullanılabilecek uygun örnekler arasında, hafif anhidr silisik asit ve hidratlı silikon dioksit gibi silika dioksitler sayılabilir.

25

Kaplama ajanı olarak kullanılabilecek uygun örnekler arasında, hipromelloz, aminoalkilmetakrilat kopolimeri E, aminoalkilmetakrilat kopolimer RS, etil selüloz, selüloz asetat ftalat, hipromelloz ftalat,

hipromelloz asetat süksinat, metakrilik asit kopolimeri L, metakrilik asit kopolimeri LD ve metakrilik asit kopolimeri S sayılabilir.

5 Plastikleştirici olarak kullanılabilecek uygun örnekler arasında, trietil sitrat, makrogol, triasetin ve propilen glikol sayılabilir.

Bu katkı maddeleri tek başlarına kullanılabilecekleri gibi, iki veya daha fazla sayıda katkı maddesini birlikte kullanmak da mümkündür. Bir katkı maddesinin karışıma ne miktarda katılması gerektiğine dair
10 özel bir sınırlama söz konusu değildir; bir katkı maddesi, o katkı maddesinin ne amaçla kullanıldığına bağlı olarak, sahip olduğu etkiyi yeterli ölçüde ortaya koyabilmesini sağlayacak uygun bir miktarda karışıma katılabilir.

15 Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşimin uygulama yöntemi, dozu ve sıklığı, uygulama yapılacak olan hastanın yaşı, vücut ağırlığı ve semptomlarına göre uygun bir şekilde seçilebilir; bununla birlikte, bileşim, sahip olduğu ilaç etkisini ortaya koyabilmesini sağlayacak bir günlük dozda bir defa veya birkaç parça halinde uygulanabilir ve bir
20 yetişkinde normalde, örneğin Bileşik A özelinde 40 ile 1.000 mg arası bir düzeyde olan bir günlük dozda bir defa veya birkaç parça halinde kullanılır.

Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşimi üretmek için
25 kullanılabilecek yöntemler arasında, bir yaş granülasyon yöntemi veya bir kuru granülasyon yöntemi ile elde edilen bir granüllü ürünün tabletlenmesine dayalı bir yöntem ve bir doğrudan tabletleme yöntemi bulunur.

Yaş granülasyon yöntemi için verilebilecek örnekler arasında, akışkan yataklı granülasyon, yaş ezmeli granülasyon, ekstrüzyonlu granülasyon ve karıştırmalı granülasyon bulunur.

- 5 Kuru granülasyon yöntemi için verilebilecek örnekler arasında, bir sıkıştırma yöntemi, bir ön-kompresyon yöntemi ve bir briketleme yöntemi bulunur.

- 10 Bu buluşa konu olan aktı farmasötik bileşimi üretmek için tercih edilen yöntemler arasında, bir doğrudan tabletleme yöntemi ve bir kuru granülasyon yöntemi bulunur.

- 15 Tercih edilen kuru granülasyon yöntemleri, sıkıştırma yöntemi ve ön-kompresyon yöntemidir; bunlardan daha çok tercih edilen ise sıkıştırma yöntemidir. Sıkıştırma yöntemi için verilebilecek örnekler arasında, bir silindirli sıkıştırıcı kullanılarak bir sıkıştırmayla kalıplanmış ürünün üretilmesine ve bu ürünün ezilip ufalanarak granül halindeki partiküller haline getirilmesine dayalı bir yöntem bulunur. Silindirli sıkıştırıcıda silindirlerin uyguladığı sıkıştırma basıncı, 20 kullanılan makine tipine bağlı olarak farklılık gösterir; bununla birlikte, (her ikisi de Freund Corporation mamulü olan) TF-LABO veya TF-MINI kullanıldığında söz konusu değerin 3 ile 9 Mpa arası bir düzeyde olması tercih edilir.

- 25 Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşimi kuru granülasyonla üretmeye yönelik tercih edilen bir üretim yönteminde, (1) Bileşik A'nın veya onun bir tuzunun üzerine bir parça kayganlaştırıcı eklenir ve oluşan içerik karıştırılır; (2) bir kuru granülasyon yöntemi ile

granülasyon gerçekleştirilir; (3) oluşan granül halindeki toz bir elekten geçirilir; (4) kalan kayganlaştırıcı ile birlikte bir dağıtıcı, bir seyreltici ve bir yardımcı madde ilave edilip oluşan içerik karıştırılır; ve (5) karışım tabletlenir.

5

Takip eden kısımda, bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşimin faydaları aşağıda verilen Test Örnekleri çerçevesinde anlatılacaktır.

Test Örneği 1

10

Numune olarak, Örnek 1 ile Karşılaştırma Amaçlı Örnek 1'deki kaplanmamış tabletler ve film-kaplı tabletler kullanıldı.

15

Kaplanmamış tabletlerin sertliği, bir tablet sertliği test aygıtı (Scheuniger mamulü Tablet Hardness Tester 8M) ile üç defa ölçüldü.

20

Film-kaplı tabletlerin çözünürlüğü, Japonya Farmakopesinde belirtilen çözündürme testi (palet yöntemi) ile ölçüldü. Paletin devir sayısı, 50 devir/dakikaya ayarlandı. Her bir numune, 900 mL ABD Farmakopesi çözündürme test çözeltisine (pH 6,8) yüklendi ve oluşan test çözeltisi 15 dakika sonra toplanıp, bir optik yoğunluk yöntemi ile Bileşik A'nın çözünme oranı (%) belirlendi. pH 6,8 çözündürme test çözeltisi, 272,2 g potasyum dihidrojen fosfatın suda çözündürülmesi, bunun üzerine 179,2 mL 5 mol/L sodyum hidroksit ilave edilmesi, çözeltinin suyla 2.000 mL hacmine ayarlanması, bunun 300 mL'sinin alınması ve bunun 5.700 mL suda karıştırılması yoluyla hazırlandı.

25

Elde edilen sonuçlar aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmektedir.

[Tablo 1]

	Örnek 1	Karşılaştırma Amaçlı Örnek 1
Bileşik A'nın Maleatı [mg]	111,88	111,86
Mannitol [mg]	121,87	0,0
Laktoz [mg]	0,0	92,82
Kristalin Selüloz [mg]	0,0	30,94
Kroskarmelloz Sodyum [mg]	12,50	12,50
Magnezyum Stearat [mg]	3,75	1,875
Kaplanmamış Tablet Kütlesi [mg]	250,0	250,0
Kaplanmamış Tablet Sertliği [N]	92	91
Film-Kaplı Tablet Çözünme Oranı [%]	96,8	82,8

5 Seyreltici olarak laktoz ve kristalin selüloz kullanılan film-kaplı tabletin (Karşılaştırma Amaçlı Örnek 1) 15 dakikadan sonra ölçülen çözünme oranı %85'ten az iken, seyreltici olarak mannitol kullanılan tabletin (Örnek 1) 15 dakikadan sonra ölçülen çözünme oranı %85 veya daha yüksekti, dolayısıyla bahsi geçen ikinci tablet son derece mükemmel bir çözünürlüğe sahipti.

10

Örnek 1'deki kaplanmamış tablet aynı zamanda gereken sertlik seviyesine de sahipti.

15 Bileşik A veya onun bir tuzu ile mannitol harmanlanarak elde edilen kaplanmamış tabletin sertliği, laktoz ile kristalin selüloz harmanlanarak elde edilen kaplanmamış tabletin sertliğine denk ve karşılaştırılabilir bir düzeydeydi ve Örnek 1'deki film-kaplı tablet, daha da iyi bir çözünürlüğe sahip olan bir tablet olarak mükemmel bir profile sahipti.

Test Örneği 2

Numune olarak, Örnekler 3 ilâ 6 ile Karşılaştırma Amaçlı Örnekler 2 ilâ 4'teki kaplanmamış tabletler ve film-kaplı tabletler kullanıldı.

5

Kaplanmamış tabletlerin sertliğine ilişkin ölçüm ve film-kaplı tabletlere yönelik çözündürme testi, Test Örneği 1 ile aynı şekilde gerçekleştirildi.

10 Elde edilen sonuçlar aşağıdaki Tablo 2'de gösterilmektedir.

[Tablo 2]

	Örnek 3	Örnek 4	Örnek 5	Örnek 6	Karşılaştırma Amaçlı Örnek 2	Karşılaştırma Amaçlı Örnek 3	Karşılaştırma Amaçlı Örnek 4
Bileşik A'nın Maleatı [mg]	111,88	111,88	111,88	111,88	111,88	111,88	111,88
Mannitol [mg]	126,87	126,87	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
İzomaltoz [mg]	0,0	0,0	126,87	0,0	0,0	0,0	0,0
Sorbitol [mg]	0,0	0,0	0,0	126,87	0,0	0,0	0,0
Eritritol [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	126,87	0,0	0,0
Ksilitol [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	126,87	0,0
Sukroz [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	95,15
Kristalin Selüloz [mg]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	31,72
Kroskarmelloz Sodyum [mg]	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Magnezyum Stearat [mg]	3,75	0,0	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Sodyum Stearil Fumarat [mg]	0,0	3,75	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Kaplanmamış Tabletin Kütlesi [mg]	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0
Kaplanmamış Tabletin Sertliği [N]	111	120	111	123	28	42	55
Film-Kaplı Tabletin Çözünme Oranı [%]	99,8	98,4	89,1	87,9	97,7	97,6	85,8

Seyreltici olarak mannitol, izomaltoz veya sorbitol kullanılan kaplanmamış tabletler (Örnekler 3 ilâ 6), gerekli sertlik seviyesine sahiplerdi ve mütekabil film-kaplı tabletler, 15 dakikadan sonra yapılan ölçüme göre %85 veya daha yüksek olan mükemmel çözünme oranlarına sahiplerdi. Ayrıca, tablette bir kayganlaştırıcı olarak sodyum stearil fumaratın kullanılmış olduğu seyreltici olarak mannitol kullanılan formülasyonlara (Örnek 4) istinaden, kaplanmamış tablet, gerekli sertlik seviyesine sahipti ve film-kaplı tabletin çözünürlüğü mükemmel düzeydeydi.

10

Diğer yandan, seyreltici olarak eritritol, ksilitol ve ayrıca sukroz ve kristalin selüloz kullanılan kaplanmamış tabletin (Karşılaştırma Amaçlı Örnekler 2 ilâ 4) sertliği aşırı düşüktü.

15 Bileşik A veya onun bir tuzu ile mannitol, sorbitol veya izomaltoz harmanlanarak elde edilen film-kaplı tabletlerin çözünürlüğü mükemmel düzeydeydi ve mütekabil kaplanmamış tabletler, gereken sertlik seviyesine sahip olan kaplanmamış tabletler olarak mükemmel bir profile sahiplerdi.

20

Test Örneği 3

Numune olarak, Örnekler 3 ile 7 ilâ 13'teki film-kaplı tabletler kullanıldı.

25

Testin başlangıcında ve 40°C sıcaklık ve %75 bağıl nem koşulları altında 4 haftalık ve 3 aylık saklamadan sonra her bir film-kaplı tabletteki ilgili maddelerin toplam miktarı ve belli bir ilgili maddenin

(D1 formu) miktarı ölçüldü. D1 formu, 3-((3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoksi)propil)amino)propan-1,2-dioldür.

İlgili maddeler, aşağıda belirtilen koşullar altında ölçüldüler.

5 Ölçüm Koşulları

Detektör: ultraviyole absorbsiyometre

Ölçüm dalgaboyu: 230 nm

Kolon: Xterra RP18 (Waters mamulü), 5 µm, 4,6 x 150 mm

On-kolon: Xterra RP18 (Waters mamulü), 5 µm, 3,9 x 20 mm

10 Kolon sıcaklığı: 40°C civarı sabit sıcaklık

Mobil faz A: 0,2 mol/L fosfat tamponu (pH 3,0):su:asetonitril = 10:85:5 (hacim oranı)

Mobil faz B: 0,2 mol/L fosfat tamponu (pH 3,0):su:asetonitril = 10:40:50 (hacim oranı)

15

0,2 mol/L fosfat tamponu, aşağıda anlatılan yöntem ile hazırlandı.

12,25 g potasyum dihidrojen fosfatın üzerine toplam miktarın 450 mL olmasını sağlayacak miktarda su ilave edildi. Elde edilen çözeltiye,

20 13,7 mL fosforik asidin (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. mamulü bir garantili reaktif) su eklenerek 1.000 mL hacmine seyreltilmesi yoluyla elde edilen bir fosforik asit çözeltisi ilave edilerek pH seviyesi 3,0'e ayarlandı. Mobil faz beslemesi: konsantrasyon gradyanı, mobil fazlar A ile B arasındaki karıştırma oranının aşağıda gösterildiği gibi değiştirilip ayarlanması yoluyla

25 kontrol altında tutuldu.

Enjeksiyonun Uzerinden Geçen Süre (dakika)	Mobil Faz A (hacmen %)	Mobil Faz B (hacmen %)
0~30	100→0	0→100
30~40	0	100
40~50	0→100	100→0
50~55	100	0

Akış hızı: 1,0 mL/dakika

Elde edilen sonuçlar aşağıdaki Tablo 3'te gösterilmektedir. Söz
5 konusu tabloda geçen N.D., mütekabil değerin belirleme sınırının altında kalmış olduğu anlamına gelmektedir.

[Tablo 3]

		Örnek 3	Örnek 7	Örnek 8	Örnek 9	Örnek 10	Örnek 11	Örnek 12	Örnek 13
Bileşik A'nın Maleatı [mg]		111,88	111,88	111,88	111,88	111,88	111,88	111,88	111,88
Mannitol [mg]		126,87	126,87	126,87	126,87	126,87	126,87	126,87	134,37
Kroskarmelloz Sodyum [mg]		7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Karmelloz [mg]		0,0	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Karmelloz Kalsiyum [mg]		0,0	0,0	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Düşük-Substitüe Hidroksipropilselüloz [mg]		0,0	0,0	0,0	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Sodyum Karboksimetil Nişastası [mg]		0,0	0,0	0,0	0,0	7,5	0,0	0,0	0,0
Krospovidon [mg]		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,5	0,0	0,0
Kısmen Prejelatinize Nişasta [mg]		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,5	0,0
Magnezyum Stearat [mg]		3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Kaplanmamış Tabletın Kütlesi [mg]		250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0
İlgili Maddelerin Toplam Miktarı [%]	Başlangıçta	0,163	0,146	0,117	0,141	0,144	0,136	0,146	0,148
	4 Hafta Sonra	0,176	0,166	0,173	0,310	0,540	0,442	0,312	0,306
	3 Ay Sonra	0,302	0,179	0,295	0,693	1,603	1,057	0,685	0,655

İlgili Madde D1'in Miktarı [%]	Başlangıçta	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	4 Hafta Sonra	0,017	0,010	0,018	0,036	0,067	0,062	0,035	0,035
	3 Ay Sonra	0,089	0,043	0,083	0,188	0,431	0,300	0,181	0,184

- Bir dağıtıcı olarak kroskarmelloz sodyum, karmelloz veya karmelloz kalsiyum kullanılan film-kaplı tablette (Örnek 3, 7 veya 8), 40°C sıcaklık ve %75 bağıl nem koşulları altında 4 haftalık saklamadan sonra yapılan gözleme göre ilgili maddelerin toplam miktarında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış söz konusu değildi. Ek olarak, Örnekler 3, 7 ve 8'deki film-kaplı tabletlerde, 40°C sıcaklık ve %75 bağıl nem koşulları altında 3 aylık saklamadan sonra yapılan gözleme göre de ilgili maddelerin toplam miktarında anlamlı bir artış yoktu.
- Diğer yandan, bir dağıtıcı olarak düşük-substitüe hidroksipropilselüloz, sodyum karboksimetil nişastası, krospovidon veya kısmen prejelatinize nişasta kullanılan film-kaplı tablette (Örnekler 9 ilâ 12) ve herhangi bir dağıtıcı kullanılmayan film-kaplı tablette (Örnek 13), 40°C sıcaklık ve %75 bağıl nem koşulları altında 4 haftalık saklamadan sonra yapılan gözleme göre Örnekler 3, 7 ve 8'deki film-kaplı tabletlere kıyasla ilgili maddelerin toplam miktarında yaklaşık 2 ilâ 3 katı bir artış ve belli bir ilgili maddenin (D1 formu) miktarında yaklaşık 2 ilâ 7 katı bir artış söz konusuydu. Ek olarak, Örnekler 9 ilâ 12 ile 13'teki film-kaplı tabletlerde, 40°C sıcaklık ve %75 bağıl nem koşulları altında 3 aylık saklamadan sonra yapılan gözleme göre Örnekler 3, 7 ve 8'deki film-kaplı tabletlere kıyasla ilgili maddelerin toplam miktarında yaklaşık 2 ilâ 8 katı bir artış ve belli bir ilgili maddenin miktarında yaklaşık 2 ilâ 10 katı bir artış vardı.
- Bir dağıtıcı olarak kroskarmelloz sodyum, karmelloz veya karmelloz kalsiyum kullanılan film-kaplı tablet (Örnek 3, 7 veya 8), son derece mükemmel bir stabiliteye sahipti.

Diğerleri arasından, Bileşik A veya onun bir tuzu ile mannitol ve kroscarmelloz sodyum, karmelloz veya karmelloz kalsiyum harmanlanarak elde edilen tablet, mükemmel bir çözünürlüğe ve uzun süreli saklama boyunca stabilitesini koruyan bir tablet olarak mükemmel bir profile sahipti.

Test Örneği 4

Numune olarak, Örnekler 14 ile 15'teki kaplanmamış tabletler ve film-kaplı tabletler kullanıldı.

Kaplanmamış tabletlerin sertliğine ilişkin ölçüm ve film-kaplı tabletlere yönelik çözündürme testi, Test Örneği 1 ile aynı şekilde gerçekleştirildi.

Elde edilen sonuçlar aşağıdaki Tablo 4'te gösterilmektedir.

[Tablo 4]

	Örnek 14	Örnek 15
Bileşik A'nın Maleatı [mg]	187,50	223,76
Mannitol [mg]	51,25	14,99
Kroscarmelloz Sodyum [mg]	7,50	7,50
Magnezyum Stearat [mg]	3,75	3,75
Kaplanmamış Tablet Kütlesi [mg]	250,0	250,0
Bileşik A'nın Maleatının Oranı [%]	75,0	89,5
Kaplanmamış Tablet Sertliği [N]	90	69
Film-Kaplı Tablet Çözünme Oranı [%]	90,9	85,2

Bileşik A'nın veya onun bir tuzunun yüksek bir oranda bulunduğu film-kaplı tabletlerin (Ornekler 14 ve 15) 15 dakikadan sonra ölçülen çözünme oranı %85 veya daha yüksekti, dolayısıyla bu tabletler son derece mükemmel bir çözünürlüğe sahipti.

5

Ornekler 14 ve 15'teki kaplanmamış tabletler aynı zamanda gereken sertlik seviyesine de sahipti.

10 Takip eden kısımda, buluş verilen Ornekler ve Karşılaştırma Amaçlı Ornekler çerçevesinde açıklanacaktır. Bununla birlikte, bunların sadece örnek oldukları ve buluş kapsamının bunlarla sınırlı kalmasının hedeflenmediği akılda tutulmalıdır.

15 500 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilmiş olan Bileşik A maleatı kullanıldı.

20 Aksi belirtilmedikçe, kullanılan mannitol (Merck & Co., Inc. mamulü Parreck M 200) ve kroskarmelloz sodyum (DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co. KG mamulü Primellose), 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip öyle kullanılmıştır ve kullanılan magnezyum stearat (Merck & Co., Inc. mamulü Magnesium Stearate), 180 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip öyle kullanılmıştır.

25 Bir kaplama ajanı olarak, Opadry 03F44057 (Nippon Colorcon mamulü, hipromelloz 2910: %71,5; makrogol 6000: %14,166; talk: %7,167; titanyum oksit: %7,067; demir seskioksit: %0,1) kullanıldı.

Karnauba mumu olarak, Polishing Wax-105 (Nippon Wax mamulü) kullanıldı.

Bir kuru granülasyon makinesi olarak TF-LABO (silindirle uygulanan
5 basınç: 3 Mpa, Freund Corporation mamulü), bir tabletleme makinesi olarak HT-P18A (Hata Iron Works Co., Ltd. mamulü) ve bir film-kaplama makinesi olarak DRC-200 (Powrex Corporation mamulü) kullanıldı.

10 Aşağıda verilen Örnekler ve Karşılaştırma Amaçlı Örneklerde üretilen her formülasyon, yaklaşık 8,5 mm uzunluğunda bir çapa ve yaklaşık 4,1 ile 4,7 mm arası uzunlukta bir kalınlığa sahip olan yuvarlak bir tabletti.

15 **Örnek 1**

4,48 g Bileşik A maleatının üzerine 4,87 g mannitol ve 0,50 g kroscarmelloz sodyum ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış
20 tozun üzerine 0,1491 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 12 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg
25 olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 2

452,82 g Bileşik A maleatının üzerine 2,5296 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış toz, bir kuru granülasyon makinesinde sıkıştırma yoluyla kalıplandı ve elde edilen kalıplanmış katı ürünün boyutları ayarlandı. 100,00 gram miktarındaki elde edilen boyutlandırılmış tozun üzerine 112,77 g mannitol ve 6,67 g kroscarmelloz sodyum ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca karıştırıldı. Bu karıştırılmış tozun üzerine 2,7776 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 12 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

20

Örnek 3

53,70 g Bileşik A maleatının üzerine 60,90 g mannitol ve 3,60 g kroscarmelloz sodyum ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun üzerine 1,80 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere

25

çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 4

4,48 g Bileşik A maleatının üzerine 5,07 g mannitol ve 0,30 g kroscarmelloz sodyum ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra, 0,1499 g sodyum stearil fumarat (JRS Pharma GmbH & Co. KG mamulü PRUV) 180 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip bu karıştırılmış tozun üzerine ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 12 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 5

5,07 g izomaltoz (Higuchi Inc. mamulü galenIQ 720) ve 0,30 g kroscarmelloz sodyum 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan

bir elekten geçirilip sırayla 4,48 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun üzerine 0,1505 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 12 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Ornek 6

15

5,07 g sorbitol (Merck & Co., Inc. mamulü Parateck SI 150) ve 0,30 g kroscarmelloz sodyum 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 4,48 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun üzerine 0,1503 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 12 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve

ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 7

5

60,90 g mannitol ve 3,60 g karmelloz (Gotoku Chemical Company Ltd. mamulü NS-300) 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 53,70 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun üzerine 1,80 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

20

Örnek 8

60,90 g mannitol ve 3,60 g karmelloz (Gotoku Chemical Company Ltd. mamulü E.C.G-505) 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 53,70 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun üzerine 1,80 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden

25

30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

10 Örnek 9

60,90 g mannitol ve 3,60 g düşük-substitüe hidroksipropilselüloz (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. mamulü L-HPC LH-11) 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 53,70 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun üzerine 1,80 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 10

60,90 g mannitol ve 3,60 g sodyum karboksimetil nişastası (DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co., KG mamulü Primojel) 850 µm
 5 büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 53,70 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun üzerine 1,80 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel
 10 olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında
 15 kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 11

20

60,90 g mannitol ve 3,60 g krospovidon (ISP mamulü Polyplasdone XL-10) 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 53,70 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak
 25 karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun üzerine 1,80 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli

bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve
5 ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 12

10 60,90 g mannitol ve 3,60 g kısmen prejelatinize nişasta (Nippon Colorcon mamulü Starch 1500) 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 53,70 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun
15 üzerine 1,80 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg
20 olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 13

53,70 g Bileşik A maleatının üzerine 64,50 g mannitol ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak

karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış tozun üzerine 1,80 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 14

398,45 g Bileşik A maleatının üzerine 1,57 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış toz, bir kuru granülasyon makinesinde sıkıştırma yoluyla kalıplandı ve elde edilen kalıplanmış katı ürünün boyutları ayarlandı. 120,00 gram miktarındaki elde edilen boyutlandırılmış tozun üzerine 32,69 g mannitol ve 4,78 g kroscarmelloz sodyum ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca karıştırıldı. Bu karıştırılmış tozun üzerine 1,99 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve

ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Örnek 15

5

398,45 g Bileşik A maleatının üzerine 1,57 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış toz, bir kuru granülasyon makinesinde sıkıştırma yoluyla kalıplandı ve elde edilen

10 kalıplanmış katı ürünün boyutları ayarlandı. 120,00 gram miktarındaki elde edilen boyutlandırılmış tozun üzerine 8,02 g mannitol ve 4,01 g kroscarmelloz sodyum ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Bu karıştırılmış tozun üzerine 1,67 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik 15 takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 10 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış 20 tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Karşılaştırma Amaçlı Örnek 1

25

174,03 g Bileşik A maleatının üzerine 0,9726 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karıştırılmış toz, bir kuru

granülasyon makinesinde sıkıştırma yoluyla kalıplandı ve elde edilen kalıplanmış katı ürünün boyutları ayarlandı. 49,51 g laktoz (Meggle Japan Co., Ltd. mamulü FlowLac 90), 16,50 g kristalin selüloz (Asahi Kasei Chemicals Corporation mamulü Ceolus PH 302) ve 6,67 g kroskarmelloz sodyum 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 60,0 g miktarındaki bu elde edilen boyutlandırılmış tozun üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 10 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Bu karıştırılmış tozun üzerine 0,6667 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 30 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 12 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

20 Karşılaştırma Amaçlı Örnek 2

5,07 g eritritol (B Food Science Co., Ltd. mamulü Erythritol) ve 0,30 g kroskarmelloz sodyum 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 4,48 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Bu karıştırılmış tozun üzerine 0,1497 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış

toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 12 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Karşılaştırma Amaçlı Örnek 3

10

5,07 g ksilitol (Towa Chemical Industry Co., Ltd. mamulü Xilite) ve 0,30 g kroscarmelloz sodyum 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 4,48 g Bileşik A maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Bu karıştırılmış tozun üzerine 0,1490 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 12 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

25

Karşılaştırma Amaçlı Örnek 4

3,81 g sukroz (Nissin Sugar Co., Ltd. mamulü Frost Sugar), 1,27 g kristalin selüloz (Asahi Kasei Chemicals Corporation mamulü Ceolus PH 302) ve 0,30 g kroskarmelloz sodyum 850 µm büyüklüğünde gözeneklere sahip olan bir elekten geçirilip sırayla 4,48 g Bileşik A
5 maleatının üzerine ilave edildiler ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Bu karıştırılmış tozun üzerine 0,1497 g magnezyum stearat ilave edildi ve elde edilen içerik takip eden 5 dakika boyunca manuel olarak karıştırıldı. Elde edilen karıştırılmış toz, 8,5 mm uzunluğunda bir tablet çapına ulaşmak üzere
10 çift kavisli bir yüzeye sahip olan bir tokmakla yaklaşık 12 kN tabletleme basıncı altında tabletlemeye tâbi tutularak, her biri 250 mg olan yuvarlak kaplanmamış tabletler elde edildi. Bu kaplanmamış tabletler, tablet başına 8 mg miktarında kullanılan bir kaplama ajanı ile kaplandılar ve ardından küçük bir miktarda karnauba mumu ilave
15 edilerek film-kaplı tabletler elde edildi.

Endüstriyel Uygulanabilirlik

Bileşik A'yı veya onun bir tuzunu ve yanı sıra mannitol, sorbitol ile
20 izomaltozdan birini veya birden fazlasını içeren bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşim, çözünürlük ve kalıplanabilirlik bakımından mükemmeldir ve uzun süreli saklamada stabilitesini korur.

Bu buluşa konu olan katı farmasötik bileşim, Bileşik A'yı veya onun bir tuzunu içeren bir katı farmasötik bileşim olarak kullanıma uygun
25 ve faydalıdır.

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- EP 2048145 A1 [0006]
- WO 2003035647 A [0007]
- WO 2004091605 A [0007]
- WO 03035647 A [0016]

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

10

- **KENJI FUKUMURO.** Konpuraiansu wo ageru kufuh 2 (Device for Increasing Compliance 2). CLINICIAN, 1991, vol. 91 (405), 1020 [0008]
- **Iyakuhin No Kaihatsu** (Development of Pharmaceutical Product). Hirokawa Shoten Co, 15 October 1990, vol. 12, 178-185 [0008]
- Pharm Tech Japan, vol. 19 (12), 61-67 [0008]

15