

ÖZET**POSAKONAZOL İÇEREN KATI FARMASÖTİK KOMPOZİSYON**

- 5 Mevcut buluş, posakonazol serbest bazını veya posakonazolün farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, kristalin polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve bir dispersiyon taşıyıcı içeren bir farmasötik kompozisyonla ilgilidir. Üstelik, kompozisyon, etkili bir proses kullanılarak elde edilmektedir.

İSTEMLER

1. Granüller ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içeren bir farmasötik tablet olup, özelliği; granüllerin, posakonazol ve dispersiyon taşıyıcı içermesidir.
- 5 2. İstem 1'e göre farmasötik tablet olup, özelliği; granüller içindeki toplam posakonazol miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %5.0 ile %43.0 arasında olmasıdır.
3. İstem 1'e göre farmasötik tablet olup, özelliği; söz konusu posakonazolün kristalin polimorf formda olmasıdır.
- 10 4. İstem 1'e göre farmasötik tablet olup, özelliği; d (0.1) partikül boyutunun, 50 µm'den az, d (0.5) partikül boyutunun 60 µm'den az, d (0.9) partikül boyutunun 70 µm'den az olmasıdır.
- 5 6. İstem 1'e göre farmasötik tablet olup, özelliği; granüllerin kompozisyondaki toplam miktarlarının toplam kompozisyonun ağırlıkça %40.0 ile %80.0 arasında olmasıdır.
- 15 7. İstem 1'e veya 6'ya göre farmasötik tablet olup, özelliği; posakonazolün hidroksipropil metilselüloz asetat suksinata oranının ağırlıkça 4:1 ile 1:4, tercihen ağırlıkça 3:1 ile 1:3 arasında olmasıdır.
- 20 8. İstem 7'ye göre farmasötik tablet olup, özelliği; granül içindeki hidroksipropil metilselüloz asetat suksinatın toplam miktarının, granülün ağırlıkça %40.0 ile %75.0 arasında olmasıdır.
9. İstem 1'e göre farmasötik tablet olup, özelliği; granül içindeki dispersiyon taşıyıcının etil akrilat veya metil metakrilat kopolimeri veya bunların karışımları olmasıdır.
- 25 10. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik tablet olup, özelliği; granüllerin en az bir yüzey aktif madde içermesidir.

11. İstem 10'a göre farmasötik tablet olup, özelliği; en az bir yüzey aktif maddesinin, alfa tokoferol, dokusat sodyum, gliseril monooleat, gliseril monostearat, makrogol 15 hidroksistearat, fosfolipidler, poliyoksilgliseritler, polietilen glikol, triasetin, polisorbitat, sodyum lauril sülfat, sorbitan esterleri, potasyum setilfosfat, etilen glikol distearat, sodyum dodesanoat, diostil sodyum sülfosuksinat, sodyum stearat, benzalkonium klorürler, polisorbitatlar, poloksamerler, polyoksietilen kastor yağı türevleri, safra tuzları, lesitin, 12-Hidroksistearik asit-polietilen glikol kopolimeri, sodyum dodesan sülfonat, sodyum oleil sülfat ve sodyum laurat, alkililtrimetilamonyum bromürler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
12. İstem 11'e göre farmasötik tablet olup, özelliği; granül içindeki yüzey aktif maddelerin toplam miktarlarının granülün ağırlıkça %0.1 ile %5.0 arasında olmasıdır.
13. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik tablet olup, özelliği; ayrıca, dağıtıcılar, dolgu maddeleri, lubrikanlar, glidantlar, kaplama maddeleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içermesidir.
14. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik tablet olup, özelliği; tabletin;
ağırlıkça %40.0-80.0 granül
ağırlıkça %15.0-38.0 mikrokristalin selüloz
ağırlıkça %1.0-10.0 krospovidon
ağırlıkça %0.01-3.0 magnezyum stearat
ağırlıkça %1.0-15.0 kaplama maddesi
içermesidir.
15. İstem 14'e göre farmasötik tablet olup, özelliği; granülün;
ağırlıkça %5.0-43.0 posakonazol
ağırlıkça %40.0-75.0 hidroksipropil metilselüloz asetat suksinat
opsiyonel olarak, ağırlıkça %0.1-5.0 yüzey aktif madde
içermesidir.
16. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik tablet olup, özelliği; söz konusu granüllerin sıcak eritme ekstrüzyon, direkt baskı, sprey kurutma, yaş granülasyon veya kuru granülasyon veya bunların karışımları kullanılarak elde edilmesidir.
17. İstem 16'ya göre farmasötik tablet olup, özelliği; granüllerin sprey kurutma veya sıcak eritme ekstrüzyon ile elde edilmesidir.

18. İstem 17'ye göre farmasötik tablet olup, özelliği; granüllerin, sıcak eritme ekstrüzyonunun sonunda ekstrüdatan elde edilmesidir.
19. İstem 18'e göre farmasötik tablet olup, özelliği; söz konusu ekstrüdatın 250 µm'den az, daha tercihen 200 µm'den az d (0.9) partikül boyutuna sahip olmasıdır.
- 5 20. İstem 17'ye göre farmasötik tablet olup, özelliği; granülün sprej kurutma ile elde edilmesidir.
21. İstem 20'ye göre farmasötik tablet olup, özelliği; sprej kurutma prosesinde bir çözücünün kullanılmasıdır.
- 10 22. İstem 21'e göre farmasötik tablet olup, özelliği; çözücünün, diklorometan, 0.1N HCl, etanol, izopropil alkol, benzil alkol, propilen glikol, polietilen glikol, gliserin, siklometikon, gliserin triasetat, dietilen glikol monoetil eter, gliserol formal, propilen karbonat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
23. İstem 17'ye göre farmasötik tableti hazırlama prosesi olup, özelliği;
- 15 a) Posakonazol ile en az bir polimeri ve opsiyonel olarak bir yüzey aktif maddeyi birlikte karıştırma
- b) karışımı, diklorometan veya HCl veya etanol veya metanol veya bunların karışımları içerisinde çözündürme
- c) bu karışımı, sprej kurutma ile kurutma
- d) granül elde etme
- 20 e) granülü, dolgu maddesi ve dağıtıcı ile birlikte homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırma
- f) magnezyum stearat ekleme
- g) ardından, bu karışımı tabletler şeklinde basma
- h) tabletleri, kaplama ile kaplama
- 25 adımlarını içermesi; burada granüllerin sprej kurutma ile elde edilmesidir.

24. İstem 17'ye göre farmasötik tableti hazırlama prosesi olup, özelliği;

- a) hidroksipropil metilselüloz asetat suksinati, posakonazol, opsiyonel olarak yüzey aktif madde ile birlikte homojen bir karışım elde edilene kadar kuru karıştırma yapma
- b) (a) adımımda hazırlanan karışım ısıtılarak bir eriyik ürün oluşturma
- c) (b) adımımda elde edilen eriyik ürünü soğutma
- d) ekstrüdatları granüllere dönüştürme
- e) mikrokristalin selüloz ve krospovidonu ayrı bir tankta karıştırma
- f) granülleri, adım (e) karışımına ekleme
- g) ardından, bu karışımı tabletler şeklinde basma
- h) tabletleri, kaplama maddeleri ile kaplama

adımlarını içermesi; burada granüllerin sıcak eritme ekstrüzyon ile elde edilmesidir.

15

20

25

30

35

TARİFNAME

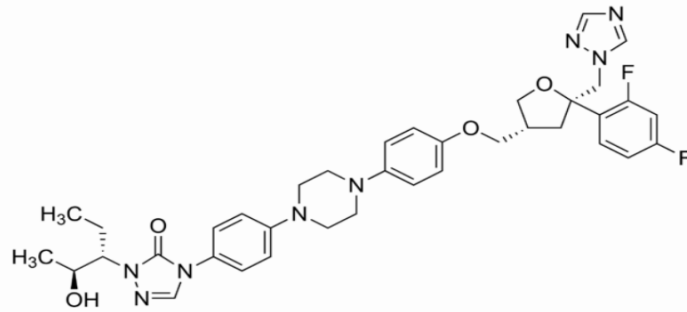
POSAKONAZOL İÇEREN KATI FARMASÖTİK KOMPOZİSYON

5 Buluşun Alanı

Mevcut buluş, posakonazol serbest bazını veya posakonazolün farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, kristalin polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve bir dispersiyon taşıyıcı içeren bir farmasötik kompozisyonla ilgilidir. Üstelik, kompozisyon, etkili bir proses kullanılarak elde edilmektedir.

Tekniğin Bilinen Durumu

Posakonazol, bir itrakonazol türevidir ve ikinci nesil triazol antifungal ajanları sınıfına aittir. Posakonazolün kimyasal adı 4-[4-[4-[4-[(3R,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-5-(1,2,4-triazol-1-ilettil)oxolan-3-il]metoksi]fenil]piperazin-1-il]fenil]-2-[(2S,3S)-2-hidroksipentan-3-il]-1,2,4-triazol-3-ondur. Posakonazolün, aşağıda (Formül I) gösterilen kimyasal yapısı olup, $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$ formül yapısıdır ve molekül ağırlığı 700.792 g/mol'dür.



Formül I

Posakonazol, invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endike bir triazol antifungal ajandır. Posakonazol molekülü, US5703079 ve US5661151 numaralı patentlerinde açıklanmaktadır. Posakonazolün üç kristalin polimorf formu vardır, bunlar; form I, II ve III'tür. Bu formlar WO9918097 numaralı patent başvurusunda açıklanmaktadır. Posakonazol, Merck Sharp & Dohme tarafından Noxafil® ticari adı altında pazarlanmaktadır.

Önceki teknikte, oral farmasötik dozaj formlarında posakonazolün açıklandığı birkaç patent bulunmaktadır. Bununla birlikte, teknikteki formülasyonların birçoğu, ilacın üretim maliyetini artıracak ve ilacın yanlış uygulanmasına yol açacak işlev bozukluğunun görülebileceği karmaşık tekniklerle formüle edilmektedir.

5

Teknikte hala posakonazolün yüksek çözünürlüğe, dissolüsyon hızına ve dolayısıyla yüksek biyoyararlanıma ve uzun süreli stabiliteye sahip olan ve aynı zamanda etkili bir proses kullanılarak elde edilen gelişmiş bir oral farmasötik kompozisyonuna ihtiyaç duyulmaktadır.

10 **Buluşun Ayrıntılı Açıklaması**

Mevcut buluşun esas amacı, etkili bir proses kullanılarak eksipiyanların belirli bir oranda seçilmesiyle yüksek çözünürlük, yüksek biyoyararlanım, yüksek fiziksel ve kimyasal stabilite ve uzun bir raf ömrü sağlanmasıdır.

15

Bu tarifnamede kullanıldığı şekliyle “posakonazol” terimi, serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuz, kristalin polimorf, solvat, hidrat, ester veya bunların karışımları formunda posakonazol anlamına gelmektedir.

20 Bu buluşun bir uygulamasına göre farmasötik tablet, granüller ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içermekte olup, özelliği; granüller, posakonazol ve dispersiyon taşıyıcı içermektedir.

25 Bu buluşun bir uygulamasına göre, granül içindeki posakonazolün toplam miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %5.0 ile %43.0 arasında, %10.0 ile 35.0 arasında, daha tercihen %11.0 ile 30.0 arasında ve %12.0 ile 25.0 arasındadır.

30 Posakonazol, suda çözünürlüğü zayıftır. Posakonazol, midede yaklaşık 0,8 mg/ml çözünürlüğe sahiptir. 6.4 veya üzeri pH değerinde posakonazol çözünürlüğü 1 µg/ml'den azdır. Kristalin polimorf formlarının çözünürlüğü, amorf formların çözünürlüğüne göre daha yüksektir. Dolayısıyla posakonazolün kristalin polimorf formlarda (form I, form II, form III), tercihen kristalin polimorf form I'de olması tercih edilebilir.

35 Bu tarifnamede kullanıldığı şekliyle ‘partikül boyutu’, lazer difraksiyon yöntemi (Malvern analizi) gibi konvansiyonel olarak kabul edilmiş herhangi bir yöntemle test edilen kümülatif hacim boyut dağılımı anlamına gelmektedir. d (0.1) terimi, partikül hacminin %10'un daha

ince olduğu boyut, $d(0.5)$ terimi, partikül hacmince %50'nin daha ince olduğu boyut ve $d(0.9)$ terimi ise partikül hacmince %90'ın daha ince olduğu boyut anlamına gelmektedir.

5 Lazer difraksiyonu ile partikül boyutu dağılımları, bir lazer ışını dağılmış bir partikül numunesinden geçerken saçılan ışık yoğunluğunda meydana gelen açısal değişim ölçülerek belirlenir. Lazer ışını büyük partiküllerden küçük açılarla saçılım göstererek geçerken lazer ışını, küçük partiküllerden büyük açılarla saçılım göstererek geçer. Daha sonra, saçılımı oluşturan partiküllerin boyutunu hesaplamak için açısal saçılma yoğunluğu verileri analiz edilir. Partikül boyutu, hacim eşdeğeri küre çapı olarak geçmektedir.

10

Buluşa konu olan kompozisyonlar, önceki teknikte bilinen problemleri aşmak için posakonazolün mikron boyutundaki partiküllerini içermektedir. Bu buluş şaşırtıcı şekilde daha iyi dissolüsyon hızı sunmaktadır.

15 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre posakonazol, 50 μm 'den az, 40 μm 'den az, 30 μm 'den az, 25 μm 'den az, 20 μm 'den az, 10 μm 'den az bir $d(0.1)$ partikül boyutuna sahiptir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre posakonazol, 60 μm 'den az, 50 μm 'den az, 40 μm 'den az, 30 μm 'den az, 25 μm 'den az, 20 μm 'den az, 10 μm 'den az bir $d(0.5)$ partikül boyutuna sahiptir.

20

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre posakonazol, 70 μm 'den az, 60 μm 'den az, 50 μm 'den az, 40 μm 'den az, 30 μm 'den az, 25 μm 'den az, 20 μm 'den az, 10 μm 'den az bir $d(0.9)$ partikül boyutuna sahiptir.

25

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre posakonazol, 50 μm 'den az $d(0.1)$ partikül boyutuna, 60 μm 'den az $d(0.5)$ partikül boyutuna, 70 μm 'den az $d(0.9)$ partikül boyutuna sahiptir.

30 Mevcut buluşta, kompozisyondaki granüllerin toplam miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %40 ile %80, tercihen %55 ile %70, daha tercihen %58 ile %68 arasındadır.

Mevcut buluşta kompozisyon, dispersiyon taşıyıcılarda moleküler olarak dağılmış veya çözünmüş posakonazol içermektedir.

35

Uygun dispersiyon taşıyıcılar, polimerler veya polimer olmayan maddeler arasından seçilmektedir. Uygun polimerler, hidroksipropil metilselüloz asetat suksinat (HPMC-AS) ve

türevleri, hidroksipropil selüloz, polivinilpirrolidon, etil akrilat veya metil metakrilat kopolimeri (Eudragit L100 55), polivinilasetat dietilaminoasetat, vitamin E polietilen glikol suksinat, polivinil kaprolaktam-polivinil asetat-polietilen glikol graft kopolimeri, polyoksil 40 hidrojene hint yağı, hidrojene hint yağı, polioksil 15 hidroksistearat, polioksil 35 hint yağı, polioksil hint yağı, polivinil alkol / polietilen glikol graft kopolimeri, setearil etil heksanon & izopropil miristat, glikeril monostearat, polietilen glikol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, seçilen polimerlerin enterik polimer özellikleri olabilir. Örneğin; etil akrilat veya metil metakrilat kopolimeri (Eudragit L100-55), hidroksipropil selüloz-asetat suksinat (HPMC-AS) ve hidroksipropil selüloz enteric polimerlerdir.

Bu buluşta, dispersiyon taşıyıcı, HPMC-AS polimeri, başka bir deyişle hidroksipropilmetilselüloz-asetat suksinat polimeridir. Ayrıca, HPMC-AS polimeri, yüksek ince (HF), orta ince (MF) ve düşük ince (LF) sınıfı arasından seçilebilir. Granül içindeki toplam HPMC-AS miktarı granülün ağırlıkça %40.0 ile % 75.0, ağırlıkça %42.0 ile %65.0, ağırlıkça %43.0 ile %55.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre posakonazol, HPMC-AS'de çözünmektedir. Şaşırtıcı şekilde, mevcut kompozisyondaki posakonazolün fiziksel ve kimyasal stabilitesini arttırmak için posakonazolün stabil ve homojen bir çözeltisinin HPMC-AS ile hazırlanabileceği bulunmuştur.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre posakonazolün HPMC-AS'ye oranı, ağırlıkça 4:1 ile 1:4 arasında, tercihen ağırlıkça 3:1 ile 1:3 arasındadır. Bu oran, mevcut kompozisyonda stabiliteyi sağlamak için önemlidir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre, dispersiyon taşıyıcı, etil akrilat veya metil metakrilat kopolimeridir (Eudragit L100 55).

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre granüller, en az bir yüzey aktif madde içermektedir.

Mevcut kompozisyon, çeşitli anyonik, katyonik, non-iyonik, amfoterik, zwitteriyonik yüzey aktif maddelerden birini içerebilir.

Uygun yüzey aktif maddeleri, alfa tokoferol, dokusat sodyum, gliseril monooleat, gliseril monostearat, makrogol 15 hidroksistearat, fosfolipidler, poliyoksilgliseritler, polietilen glikol, triasetin, sodyum lauril sülfat, sorbitan esterleri, potasyum setilfosfat, etilen glikol distearat,

sodyum dodesanoat, diostil sodyum sülfosuksinat, sodyum stearat, benzalkonium klorürler, polisorbattlar, poloksamerler, polyoksietilen kastor yağı türevleri, safra tuzları, lesitin, 12-Hidroksistearik asit-polietilen glikol kopolimeri, sodyum dodesan sülfonat, sodyum oleil sülfat ve sodyum laurat, alkililtrimetil amonyum bromürler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, granüller içindeki yüzey aktif maddenin toplam miktarı, granülün ağırlıkça %0.1 ile %5.0 arasındadır.

10 Mevcut buluşta, farmasötik kompozisyon, oral uygulama için uygundur. Etkin antifungal aktivite ve biyoyararlanım için kuru oral dozaj kullanılmaktadır. Uygun dozaj formları, tabletler, kapsüller, granüller, tozlar, pellet ve birim dozaj paketlerini içeren gruptan seçilmektedir. Bu buluşta, kompozisyon, tablet formundadır. Bazı uygulamalarda, oral dozaj formları, oral dozaj formu başına en az 20 mg'lık bir ilaç yükleme kapasitesine sahiptir.

15

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, kompozisyon, ayrıca, dağıtıcılar, dolgu maddeleri, lubrikanlar, glidantlar, kaplama maddeleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içermektedir.

20 Uygun dağıtıcılar, krospovidon, düşük ikameli selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, çapraz bağlı sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

25 Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, sukroz, buğday, mısır pirinci ve patatesten elde edilen nişastalar, jelatin ve kitre, aljinik asit, sodyum karboksimetil selüloz sodyum aljinat, amonyum kalsiyum aljinat, polivinilpirolidon, metilselüloz, sodyum kroskarmeloz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

30 Uygun lubrikanlar, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, sodyum stearil fumarat, potasyum stearat, stearik asit, yüksek erime noktasına sahip mumlar, sodyum klorür, sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum oleat, polietilen glikoller veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

35 Uygun glidantlar, koloidal silikon dioksit, suda çözünen eksipiyan, hidrofilik polimerler, silikon dioksit veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmekte olup, tercihen glidant, koloidal silikon dioksittir.

Uygun kaplama maddeleri, polimetakrilatlar, tercihen etil akrilat veya metil metakrilat kopolimeri (Eudragit L100 55), hidroksipropil metilselüloz, trietil sitrat, laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), talk, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat® IR) etilselüloz dispersiyonları (Surelease®), polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), tüm Opadry® çeşitleri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit, su veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Seçilen kaplama maddeleri, enterik kaplama özelliklerine sahip olabilir. Enterik kaplama, etkin maddenin mide ortamında çözünmesini veya dağılmasını önleyen oral uygulamaya yönelik enterik polimerler yardımıyla elde edilmektedir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre farmasötik tablet, şunları içermektedir;
ağırlıkça %40.0-80.0 granül
ağırlıkça %15.0-38.0 mikrokristalin selüloz
ağırlıkça %1.0-10.0 krospovidon
ağırlıkça %0.01-3.0 magnezyum stearat
ağırlıkça %1.0-15.0 kaplama maddesi

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre granül, şunları içermektedir;
ağırlıkça %5.0-43.0 posakonazol
ağırlıkça %40.0-75.0 HPMC-AS
opsiyonel olarak, ağırlıkça %0.1-5.0 yüzey aktif madde

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, granülü hazırlama prosesi, sıcak eritme ekstrüzyon (hot-melt ekstrüzyon), direkt baskı, sprej kurutma, yaş granülasyon, kuru granülasyon veya bunların karışımlarıdır. Tercihen sprej kurutma veya sıcak eritme ekstrüzyon kullanılmaktadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre granüller, sıcak gazla hızla kurutmak suretiyle bir likitten kuru toz elde etme yöntemi olan sprej kurutma ile elde edilmektedir. Sprej kurutma, birçok ilacın kurutulmasında tercih edilen yöntemdir. Söz konusu yöntem, tablette istenen stabilizeyi verir. Proses sırasında çözücü kullanılır.

Uygun çözücüler, diklorometan, 0.1N HCl, metanol, etanol, izopropil alkol, benzil alkol, propilen glikol, polietilen glikol, gliserin, siklometikon, gliserin triasetat, dietilen glikol monoetil eter, gliserol formal, propilen karbonat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Farmasötik tablet ağırlıkça %40.0-80.0 granül, ağırlıkça %15.0-38.0 dolgu maddesi, ağırlıkça %1.0-10.0 dağıtıcı, ağırlıkça %0.01-3.0 lubrikan, ağırlıkça %1.0-15.0 kaplama maddesi içermektedir. Formülasyon, sprey kurutma yöntemi ile üretilmektedir.

- 5 Sprey kurutma ile işlenen farmasötik tableti hazırlama prosesi aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:
- a) Posakonazol ile en az bir polimeri ve opsiyonel olarak yüzey aktif maddeyi karıştırma
 - b) karışımı, diklorometan veya HCl veya etanol veya metanol veya bunların karışımları içerisinde çözündürme
 - 10 c) karışımı, sprey kurutma yöntemi ile kurutma
 - d) granüller elde etme
 - e) granülleri, dolgu maddesi ve dağıtıcı ile homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırma
 - f) lubrikan ve glidant ekleme ve karıştırma
 - 15 g) ardından, bu karışımı tabletler şeklinde basma
 - h) tabletleri kaplama ile kaplama

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre granüller, sıcak eritme ekstrüzyonun sonunda elde edilmekte, ekstrüdat formu, granüllere dönüştürülmektedir.

20

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre, sıcak eritme ekstrüzyon kullanılarak elde edilen ekstrüdatın d (0.9) partikül boyutu, 250 µm'den azdır, daha tercihen 200 µm'den azdır. Ekstrüdatın bu boyutu, şaşırtıcı şekilde daha iyi çözünürlük ve stabilite sağlamaktadır.

- 25 Sıcak eritme ekstrüzyon (hot-melt ekstrüzyon (HME)), ilaç endüstrisinde öne çıkan bir teknolojidir. HME, kullanılan proses adımlarını azaltarak, nihai ürün için daha kısa ve daha etkili zaman potansiyeli sunar. HME, bir matriste etkin maddeyi moleküler düzeyde dağıtmak, böylece katı çözeltiler oluşturmak için kullanılmaktadır. Bu yöntem, az çözünen etkin madde için kullanılmakta ve istenen dissolüsyon hızı ve stabilite elde edilmektedir.

30

Sıcak eritme ekstrüzyon, etkin maddenin bir dispersiyon taşıyıcıda ısıtıldığı veya çözündürüldüğü ve karıştırılarak stabilize edildiği amorf katı dispersiyonların üretilmesi için kullanılan bir tekniktir. Yüzey aktif maddeler gibi fonksiyonel ekspiyanlar, çoğunlukla, işlenebilirliğe yardımcı olmak için veya formülasyonun dissolüsyon hızını iyileştirmek için

35

eklenmektedir.

Buna ek olarak, ayrı vida elemanlarının modüler konsepte olması ve proses haznesi boyunca farklı ısıtma zonlarının kullanılması, işleme bölümünün farklı ürün ve formülasyon gerekliliklerine ayrı ayrı adapte edilmesine izin vermektedir.

- 5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, aşağıda açıklanan ısıtma sıcaklıkları, sıcak eritme ekstrüzyon bölgelerinde kullanılmaktadır. Sıcaklık, dispersiyon taşıyıcıların ve posakonazolün özelliklerine göre seçilmektedir.

Tablo 1: Sıcak eritme ekstrüzyon zonlarının sıcaklıkları

Zon 1	Zon 2	Zon 3	Zon 4	Zon 5	Zon 6	Zon 7	Zon 8
20-80 °C	40-100 °C	70-140 °C	80-150 °C	85-155 °C	90-160 °C	95-165 °C	100-170 °C

10

Tercihen, kompozisyonun homojenliğini sağlamak için posakonazol, dağılım taşıyıcıları içeren karışımın akış sıcaklığından daha yüksek bir sıcaklık sağlanmaması için ısıtma sınırlıdır.

- 15 Tercihen ısıtma sıcaklığı, 1. zonda 25°C ile 60°C arasında, 2. zonda 50°C ile 90°C arasında, 3. zonda 80°C ile 130°C arasında, 4. zonda 100°C ile 145°C arasında, 5. zonda 100°C ile 150°C arasında, 6. zonda 110°C ile 150°C arasında, 7. zonda 110°C ile 155°C arasında, 8. zonda 120°C ile 160°C arasında seçilmektedir.

- 20 Yukarıda belirtilen sıcaklık aralıkları, bu buluşta, yüksek çözünürlük, yüksek fiziksel ve kimyasal stabilite sağlamak için uygundur.

Soğutma sıcaklığı, 23°C'de glikol kullanılarak sağlanmaktadır.

- 25 Farmasötik tablet, ağırlıkça %40.0-80.0 granül, ağırlıkça %15.0-38.0 mikrokristalin selüloz, ağırlıkça %1.0-10.0 krospovidon, ağırlıkça %0.01-3.0 magnezyum stearat, ağırlıkça %1.0-15.0 kaplama maddesi içermektedir. Kompozisyonun tablet formu, sıcak eritme ekstrüzyon kullanılarak üretilmektedir.

- 30 Granüller, ağırlıkça %10.0-43.0 posakonazol, ağırlıkça %52.0-75.0 HPMC-AS, ağırlıkça %0.1-5.0 yüzey aktif madde içermektedir.

Sıcak eritme ekstrüzyon ile işlenen farmasötik tableti hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır;

- a) HPMC-AS, posakonazolü ve opsiyonel olarak yüzey aktif maddeyi, homojen bir karışım elde edilene kadar kuru karıştırma yapma
- 5 b) (a) adımı hazırlanan karışım ısıtılarak bir eriyik ürün oluşturma
- c) (b) adımı elde edilen eriyik ürünü soğutma
- d) bu ekstrüdatları granüllere dönüştürme
- e) dolgu maddesi ve dağıtıcıyı, ayrı bir tankta karıştırma
- f) granülleri, adım (e) karışımına ekleme ve karıştırma
- 10 g) ardından, bu karışım tabletler şeklinde basma
- h) tabletleri kaplama

Bu buluşta, (b) ile (c) adımları arasında eriyik ürün, istenen çapraz kesitsel şekle sahip bir ekstrüdat elde etmek üzere ekstrüzyona tabi tutulur.

15

Besleme hızı ve vida hızı değeri, ekstrüdat ve kompozisyonda homojenlik sağlamak için önemlidir.

Bununla birlikte, vida hızı değeri, posakonazolün termal bozunma riskini en aza indirmektedir. Aşağıdaki değerler, kompozisyon için en iyi stabilite sonucunu vermektedir.

Sıcak eritme ekstrüzyon sıcaklığı, yaklaşık 40°C ila yaklaşık 160°C aralığında ayarlanır ve vidanın dönüş hızı, yaklaşık 150 ila yaklaşık 280 rpm aralığında ayarlanır.

25 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, sıcak eritme ekstrüzyon prosesi sırasında vida hızı, 150 rpm ile 280 rpm arasındadır. Aynı zamanda, sıcak eritme ekstrüzyon prosesi sırasında vida hızı, 150 rpm ile 180 rpm arasında, 180 rpm ile 220 rpm arasında, 220 rpm ile 250 rpm arasında, 250 rpm ile 280 rpm arasındadır.

30 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, sıcak eritme ekstrüzyon prosesi sırasında besleme hızı, 15 g/dak ile 30 g/dak arasındadır. Aynı zamanda, sıcak eritme ekstrüzyon prosesi sırasındaki besleme hızı, 15 g/dak ile 18 g/dak, 18 g/dak ile 20 g/dak, 20 g/dak ile 25 g/dak, 25 g/dak ile 28 g/dak, 28 g/dak ile 30 g/dak arasındadır.

35 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, sıcak eritme ekstrüzyon prosesi sırasında tork değeri, %25 ile %27 arasındadır.

Mevcut buluşun tercih edilen bir başka uygulamasına göre, söz konusu formülasyon, granülasyon fazı esnasında herhangi bir likit çözücü kullanılmayan bir sıcak eritme ekstrüzyon aracılığıyla elde edilmektedir.

- 5 Buluşun kompozisyonları, çabuk salım, uzatılmış salım, sürekli salım, kontrollü salım, modifiye salım ve gecikmiş tip salım veya bunların kombinasyonunu içeren bir tablet formunda geliştirilebilir. Bu tür kompozisyonlar, hız kontrol edici polimerler kullanılarak hazırlanabilir.

10 **Örnek 1: Sıcak eritme ekstrüzyon ile hazırlanan tablet kompozisyonu**

	miktar (a/a)
Granüller	%40.0-80.0
Dolgu maddeleri	%15.0-38.0
Dağıtıcılar	%1.0 - 10.0
Lubrikanlar	%0.01-3.0
Glidantlar	%0.01-3.0
Kaplama maddeleri	%2.0-13.0
Toplam	100

Örnek 2: Sıcak eritme ekstrüzyon ile hazırlanan tablet kompozisyonu

	miktar (a/a)
Granüller	%56.0-68.0
Mikrokristalin selüloz	%27.0-38.0
Dağıtıcılar	%2.0 - 10.0
Lubrikanlar	%0.01-3.0
Glidantlar	%0.01-3.0
Kaplama maddeleri	%2.0-13.0
Toplam	100

Örnek 3: Sıcak eritme ekstrüzyon ile hazırlanan tablet kompozisyonu

	miktar (a/a)
Granüller	%56.0-70.0
Mikrokristalin selüloz	%15.0-38.0
Krospovidon	%1.0-20.0
Magnezyum stearat	%0.01-5.0
Kolloidal silikon dioksit	%0.01-3.0
Kaplama maddeleri	%2.0 - 10.0
Toplam	100

Örnek 4: Sprey kurutma ile hazırlanan tablet kompozisyonu

	miktar (a/a)
Granüller	%40.0-78.0
Dolgu maddeleri	%15.0-35.0
Dağıtıcılar	%1.0 - 10.0
Lubrikanlar	%0.1 - 3.0
Glidantlar	%0.01-3.0
Kaplama maddeleri	%2.0-15.0
Toplam	100

5 Örnek 5: Sprey kurutma ile hazırlanan tablet kompozisyonu

	miktar (a/a)
Granüller	%50.0-70.0
Mikrokristalin selüloz	%15.0-30.0
Krospovidon	%1.0-35.0
Lubrikanlar	%0.1 - 3.0
Glidantlar	%0.01-3.0
Kaplama maddeleri	%2.0-15.0
Toplam	100

Örnek 6: Buluşun granül kompozisyonu

	miktar (a/a)
Posakonazol	%5.0-43.0
Dispersiyon taşıyıcı	%40.0-75.0
Toplam	100

Örnek 7: Buluşun granül kompozisyonu

	miktar (a/a)
Posakonazol	%5.0-43.0
HPMC-AS (HF, MF, LF sınıfı)	%40.0-75.0
Yüzey Aktif Maddeler	%0.1 - 5.0
Toplam	100

Örnek 8: Buluşun granül kompozisyonu

	miktar (a/a)
Posakonazol	%5.0-43.0
Eudragit L100-55	%40.0-75.0
Yüzey Aktif Maddeler	%0.1 - 5.0
Toplam	100

5 **Örnek 9: Buluşun granül kompozisyonu**

	miktar (a/a)
Posakonazol	%10.0-35.0
HPMC-AS (HF, MF, LF sınıfı) ve hidroksipropil selüloz	%40.0-75.0
Yüzey Aktif Maddeler	%0.1 - 5.0
Toplam	100

Örnek 10: Buluşun granül kompozisyonu

	miktar (a/a)
Posakonazol	%5.0-43.0
HPMC-AS (HF, MF, LF sınıfı) ve hidroksipropil selüloz	%40.0-75.0
Toplam	100

Örnek 1,2,3'e göre granülleri hazırlama prosesi, şunları içermektedir;

- 10 a) HPMC-AS, posakonazol ve opsiyonel olarak yüzey aktif maddeyi, homojen bir karışım elde edilene kadar kuru karıştırma yapma
- b) (a) adımı hazırlanan karışım ısıtılarak bir eriyik ürün oluşturma
- c) (b) adımı elde edilen eriyik ürünü soğutma
- d) ekstrüdatı granüllere dönüştürme

Örnek 1, 2, 3'e göre sıcak eritme ekstrüzyon ile tablet kompozisyonu hazırlama prosesi, şunları içermektedir;

- e) dolgu maddesi ve dağıtıcıyı, ayrı bir tankta karıştırma
- f) granülleri, adım (e) karışımına ekleme
- g) ardından, bu karışımı tabletler şeklinde basma
- h) tabletleri kaplama

Örnek 4 ve 5'e göre granülleri hazırlama prosesi, şunları içermektedir;

- a) posakonazolü en az bir polimerle ve opsiyonel olarak bir yüzey aktif madde ile karıştırma
- b) karışımı, diklorometan veya HCl veya etanol veya metanol veya bunların karışımları içerisinde çözündürme
- c) karışımı, sprey kurutma ile kurutma
- d) granüller elde etme

Örnek 4 ve 5'e göre sprey kurutma ile tablet kompozisyonu hazırlama prosesi, şunları içermektedir;

- e) granülleri, dolgu maddesi ve dağıtıcıyla birlikte homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırma
- f) magnezyum stearat ekleme
- g) ardından, bu karışımı tabletler şeklinde basma
- h) tabletleri kaplama ile kaplama