

ÖZET

SİNNARİZİN VE DİMENHİDRİNAT KOMBİNASYONU İÇEREN FARMASÖTİK KOMPOZİSYON

- 5 Mevcut buluş, sinnarizin ve dimenhidrinat kombinasyonu ihtiva eden bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir. Söz konusu kompozisyon terapötik olarak etkili bir miktarda sinnarizin ve dimenhidrinat ilaç etken maddeleri ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva etmektedir. Mevcut buluş ayrıca; vertigo, meniere hastalığı ve/veya baş dönmesinin tedavisinde kullanılmak üzere buluşa göre olan kompozisyonları sağlamaktadır.

İSTEMLER

1. Terapötik olarak etkili bir miktarda sinnarizin ve dimenhidrinat ilaç etken maddeleri ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva eden bir farmasötik kompozisyon.
2. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonda yer alan sinnarizin miktarının 5-60 mg aralığında olmasıdır.
3. İstem 2'ye göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonda yer alan sinnarizin miktarının 20 mg olmasıdır.
4. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonda yer alan dimenhidrinat miktarının 10-120 mg olmasıdır.
5. İstem 4'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonda yer alan dimenhidrinat miktarının 40 mg olmasıdır.
6. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu farmasötik kompozisyonun bir oral farmasötik kompozisyon olmasıdır.
7. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu farmasötik kompozisyonun tablet formunda olmasıdır.
8. İstem 7'ye göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu tablet formunun film kaplı tablet, enterik kaplı tablet, ağızda dağılabilir tablet, uzatılmış salımlı tablet veya değiştirilmiş salımlı tablet arasından seçilmesidir.
9. İstem 8'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu tablet formunun film kaplı tablet olmasıdır.
10. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonun aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmesidir:
 - Ağırlıkça %11-13 sinnarizin
 - Ağırlıkça %22-26 dimenhidrinat
 - Ağırlıkça %28-34 mikrokristalin selüloz PH 101
 - Ağırlıkça %5-13 mısır nişastası
 - Ağırlıkça %6-12 kroscarmeloz sodyum
 - Ağırlıkça %4-8 hidroksipropil metil selüloz

- Ağırlıkça %7-14 mikrokristalin selüloz PH 102
- Ağırlıkça %0.1-1.0 koloidal susuz silika
- Ağırlıkça %0.1-1.0 talk
- Ağırlıkça %0.1-1.5 magnezyum stearat

5

11. İstem 10'a göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonda yer alan sinnarizinin ağırlıkça yüzdesinin yaklaşık %12 olmasıdır.

10

12. İstem 10'a göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonda yer alan dimenhidrinatın ağırlıkça yüzdesinin yaklaşık %25 olmasıdır.

13. İstem 10'a göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonun aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmesidir:

15

- 20.00 mg/tablet sinnazirin
- 40.00 mg/tablet dimenhidrinat
- 51.00 mg/tablet mikrokristalin selüloz PH 101
- 10.00 mg/tablet mısır nişastası
- 15.00 mg/tablet kroscarmeloz sodyum
- 9.00 mg/tablet hidroksipropil metil selüloz
- 17.00 mg/tablet mikrokristalin selüloz PH 102
- 1.00 mg/tablet koloidal susuz silika
- 0.80 mg/tablet talk
- 1.20 mg/tablet magnezyum stearat

20

14. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyonun hazırlanması için bir yöntem olup, özelliği söz konusu yöntemin aşağıdaki adımları ihtiva etmesidir:

30

- terapötik olarak etkili bir miktarda sinnarizinin, en az bir seyreltici, dağıtıcı, bağlayıcı ve çözücü ile karıştırılması,
- elde edilen karışımın yaş granüle edilmesi,
- terapötik olarak etkili bir miktarda dimenhidrinatın, en az bir seyreltici, dağıtıcı, glidant ve bağlayıcı ile karıştırılması,
- kuru karışımların bir araya getirilerek elenmesi ve kuru karışıma bir kaydırıcı maddenin eklenmesi,
- tablet baskının gerçekleştirilmesi, ve
- nihai farmasötik kompozisyonun elde edilmesi.

35

15. İstem 14'e göre sunulan yöntem olup, özelliği söz konusu çözücünün saf su veya etanol olmasıdır.

5 **16.** Vertigo, meniere hastalığı ve/veya baş dönmesinin tedavisinde kullanılmak üzere istem 1 ile 13'ten herhangi birine göre sunulan farmasötik kompozisyon.

Tariffname

SİNNARİZİN VE DİMENHİDRİNAT KOMBİNASYONU İÇEREN FARMASÖTİK KOMPOZİSYON

5 Buluşun İlgili Olduğu Alan

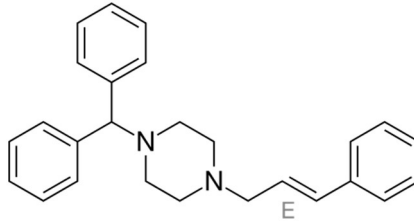
Mevcut buluş, sinnarizin ve dimenhidrinat kombinasyonu ihtiva eden bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir. Daha özel olarak, söz konusu kompozisyon terapötik olarak etkili bir miktarda sinnarizin ve dimenhidrinat ilaç etken maddeleri ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva etmektedir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

Sinnarizin, difenilmetilpiperazin grubunun bir antihistamin ve kalsiyum kanal blokeridir. Araç tutması, kemoterapi, vertigo veya meniere hastalığı nedeniyle bulantı ve kusma için reçete edilir. Söz konusu bileşiğin kimyasal yapısı aşağıda yer alan Formül I'de verilmektedir.

15

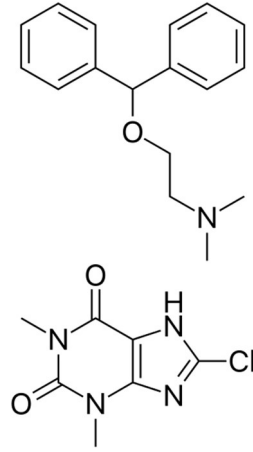


Formül I

20 Dimenhidrinat, antiemetik olarak ve seyahat hastalığına karşı kullanılan bir antihistamindir. Birçok marka adı (Dramamine®, Driminate®, Gravol®, Gravamin®, Dramina®, Vomex®, Vertirosan®, Dramin®, Mareol®, Anautin®, Daedalon®, Antimo®, Xamamina®, Valontan®, Gravicoll®, Biodramina®, Aviomarin®, Viabom®, Vomidrine®, Enjomin®, Biodramina®, Daimenin®, Travamin®, Gravinate®) altında piyasada bulunabilen dimenhidrinat, taşıt tutması
25 ve mide bulantısı tedavisinde kullanılmak üzere sunulan ve reçetesiz satılan bir ilaçtır. Dimenhidrinat, bir etanolamin türevi olan difenhidramin ve bir klorlu teofilin türevi olan 8-kloroteofilinden 1 : 1 oranında oluşan bir teoklat tuzudur.

Söz konusu bileşiğin kimyasal yapısı aşağıda yer alan Formül II'de verilmektedir.

30



Formül II

- 5 Vertigo, tamamen hareketsizken dönme veya sallanma hissidir. Vertigo genellikle, vestibüler aparatın bulunduğu orta kulaktaki bir problemten kaynaklanır. Beyne vücut pozisyonu hakkında geri bildirim göndererek baş dönmesine sebep olabilir. Genel olarak baş dönmesi için kullanılan ilaçların çalışma prensibi, beyne giden bu mesajları durdurmaktadır.
- 10 EP 1622622 A2 sayılı patent belgesi, sinarizin ve dimenhidrinatın veya bunların fizyolojik olarak uyumlu tuzlarının, herhangi bir baş dönmesi formunun tedavisi için kombine kullanımı ile ilgilidir. WO 2013/030119 A1 sayılı patent belgesi, Arlevert® tabletleri olarak da bilinen, iki aktif bileşen olan sinnarizin ve dimehidrinat ihtiva etmektedir. Arlevert® tabletleri, vertigo semptomlarının tedavisinde kullanılmak üzere sunulmaktadır. US 2009/137602 A1 sayılı patent belgesi ise,
- 15 sinnarizin ve dimenhidrinat veya bunların fizyolojik olarak uyumlu tuzlarının kombinasyon halinde kullanımı, vertigo tedavisi için tarif edilmiştir.

Tekniğin bilinen durumunda yer alan sinnarizin ve dimenhidrinat tablet formülasyonlarında yaşanan bir problem, söz konusu formülasyonların yeterince homojen dağılılabirliğe, yüksek çözünürlüğe ve stabiliteye sahip olmamasıdır. Bilinen tablet formülasyonları, stabilite sorununun üstesinden gelmeye yönelik tedbirler içerse de formülasyonlarda yer alan yardımcı maddelerle geçimsizlik sorunları devam etmektedir. Ayrıca ısı, ışık ve nem gibi dış faktörlere karşı yeterince dayanıklılık sağlanamamaktadır. Dolayısıyla teknikte stabilitesi, dayanıklılığı ve çözünme hızı yüksek sinnarizin ve dimenhidrinat tablet formülasyonlarına yönelik ihtiyaç devam etmektedir.

25 Yukarıdaki bilgiler ışığında görülmektedir ki, tekniğin bilinen durumunda sinnarizin ve dimenhidrinat içeren kompozisyonlar mevcuttur ancak ilgili teknik alanda stabilitesi ve dozaj tekdüzeliği yüksek, kompozisyon içerisinde etken maddelerin etkileşiminin engellendiği, çözünme hızı artırılmış farmasötik kompozisyonlara yönelik bir ihtiyaç bulunmaktadır. Mevcut

30 buluş kapsamında bu amaçla, bahsedilen etken maddelerin kombinasyonunda diğer

formülasyonlara göre daha yüksek çözünme hızına, stabiliteye ve dozaj tekdüzeliğine sahip bir farmasötik kompozisyon sunulmaktadır.

Buluşun Kısa Açıklaması

5 Mevcut buluş bir yönüyle, terapötik olarak etkili bir miktarda sinnarizin ve dimenhidrinat ilaç etken maddeleri ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva eden bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir.

10 Söz konusu farmasötik kompozisyonda yer alan sinnarizin miktarı tercihen 5-60 mg aralığında, daha tercihen 20 mg'dır. Söz konusu farmasötik kompozisyonda yer alan dimenhidrinat miktarı ise tercihen 10-120 mg aralığında, daha tercihen 40 mg'dır.

15 Mevcut buluşun tercih edilen yapılanmalarında, söz konusu farmasötik kompozisyon bir oral farmasötik kompozisyonudur. Mevcut farmasötik kompozisyon tercihen, tablet formunda sunulmaktadır.

20 Mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyonun tercih edilen yapılanmalarında, söz konusu tablet formu film kaplı tablet, enterik kaplı tablet, ağızda dağılabilir tablet, uzatılmış salımlı tablet veya değiştirilmiş salımlı tablet arasından seçilmektedir. Söz konusu tablet formu tercihen film kaplı tablettir.

Mevcut buluşun tercih edilen yapılanmalarında, söz konusu farmasötik kompozisyon aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmektedir:

Bileşen	Ağırlıkça %
Sinnazirin	11-13
Dimenhidrinat	22-26
Mikrokristalin selüloz PH 101	28-34
Mısır nişastası	5-13
Kroskarmeloz sodyum	6-12
Hidroksiopropil metil selüloz	4-8
Mikrokristalin selüloz PH 102	7-14
Kolloidal susuz silika	0.1-1.0
Talk	0.1-1.0
Magnezyum stearat	0.1-1.5
Toplam ağırlık	100

25 Mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyon, tercihen ağırlıkça yaklaşık %12 sinnarizin ve ağırlıkça yaklaşık %25 dimenhidrinat ihtiva etmektedir.

Mevcut buluşun tercih edilen daha ileri yapılanmalarında, söz konusu farmasötik kompozisyon aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmektedir:

Bileşen	Miktar (mg/tablet)
Sinnazirin	20.00
Dimenhidrinat	40.00
Mikrokristalin selüloz PH 101	51.00
Mısır nişastası	10.00
Kroskarmeloz sodyum	15.00
Hidroksipropil metil selüloz	9.00
Mikrokristalin selüloz PH 102	17.00
Kolloidal susuz silika	1.00
Talk	0.80
Magnezyum stearat	1.20
Toplam Çekirdek Tablet Ağırlığı	165.00

- 5 Mevcut buluş diğer bir yönüyle, mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyonun hazırlanması için bir yöntem sunmakta olup, söz konusu yöntem aşağıdaki adımları ihtiva etmektedir:
- terapötik olarak etkili bir miktarda sinnarizinin, en az bir seyreltici, dağıtıcı, bağlayıcı ve çözücü ile karıştırılması,
 - elde edilen karışımın yaş granüle edilmesi,
 - 10 – terapötik olarak etkili bir miktarda dimenhidrinatın, en az bir seyreltici, dağıtıcı, glidant ve bağlayıcı ile karıştırılması,
 - kuru karışımların bir araya getirilerek elenmesi ve kuru karışıma bir kaydırıcı maddenin eklenmesi,
 - tablet baskının gerçekleştirilmesi, ve
 - 15 – nihai farmasötik kompozisyonun elde edilmesi.

Mevcut buluşa ait yöntem, ayrıca tercihen çözücü olarak saf su veya etanol ihtiva etmektedir.

- 20 Mevcut buluş başka bir yönüyle, vertigo, meniere hastalığı ve/veya baş dönmesinin tedavisinde kullanılmak üzere mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyonu sunmaktadır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

- 25 Bu ayrıntılı açıklamada, mevcut buluşa ait olan farmasötik kompozisyon, konunun daha iyi anlaşılması için detaylı olarak açıklanmaktadır. Söz konusu kompozisyon, terapötik olarak etkili bir miktarda sinnarizin ve dimenhidrinat ilaç etken maddeleri ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva eden bir farmasötik kompozisyonudur. Mevcut buluşun tercih edilen yapılanmalarında, söz konusu farmasötik kompozisyon bir oral farmasötik kompozisyon olup, tercihen tablet formunda sunulmaktadır.

Mevcut buluşun tercih edilen yapılanmalarında; film kaplı tablet, enterik kaplı tablet, ağızda dağılılabir tablet, uzatılmış salımlı tablet veya değıştirilmiş salımlı tablet arasından seçilen bir tablet formu tercih edilmektedir. Daha tercihen, buluşa ait tablet formundaki oral farmasötik kompozisyon film kaplı tablet formundadır.

Söz konusu yapılanmaya ait sinnarizin ve dimenhidrinat ihtiva eden kompozisyon ile, bahsedilen etken maddelerin kombine edilmesinde çözünme hızı, sıkıştırılabilirlik, miktarsal tayin analizi gibi durumlarda meydana gelen problemlere bir çözüm sunularak ilgili teknik alanda yer alan kompozisyon ve formülasyonlara kıyasla daha yüksek çözünme hızı, kararlılık ve dozaj tekdüzeliğine sahip bir kompozisyon sağlanmaktadır.

Mevcut buluş diğeri bir yönüyle, mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyonun hazırlanması için bir yöntem sunmakta olup, söz konusu yöntem aşağıdaki adımları ihtiva etmektedir:

- terapötik olarak etkili bir miktarda sinnarizinin, en az bir seyreltici, dağıtıcı, bağlayıcı ve çözücü ile karıştırılması,
- elde edilen karışımın yaş granüle edilmesi,
- terapötik olarak etkili bir miktarda dimenhidrinatin, en az bir seyreltici, dağıtıcı, glidant ve bağlayıcı ile karıştırılması,
- kuru karışımların bir araya getirilerek elenmesi ve kuru karışıma bir kaydırıcı maddenin eklenmesi,
- tablet baskının gerçekleştirilmesi, ve
- nihai farmasötik kompozisyonun elde edilmesi.

Tablet teknolojisinde, yaş granülasyonun çeşitli avantajları mevcuttur. Örneğin yaş granülasyon sayesinde, tozların kohezifliği ve basılabilirliği, her bir toz partikülünü kaplayan bağlayıcı çözeltinin ilave edilmesi sayesinde düzeltilmektedir. Yaş granülasyonda kullanılan bağlayıcı miktarı, doğrudan tablet basımında kullanılan kuru bağlayıcı miktarından daha azdır. Çözünür olan düşük dozdaki etken maddeler ve renk katkıları bağlayıcı çözelti içersine katılabilir. Böylece, iyi bir dağılım ve içerik tekdüzeliği sağlanır. Yaş granülasyon ile yüksek dozda, zayıf akış ve zayıf basılabilirlik özelliği olan etken maddeler, basım için uygun akış ve koheziona sahip granüller haline getirilmektedir. Yaş granülasyon sayesinde, tabletleme işlemi esnasında bileşenlerin segregasyonu da önlenmektedir. Ayrıca, çözücü ve bağlayıcı seçimine bağlı olarak çözünmeyen bir etken maddenin çözünme hızı artırılabilmekte veya kontrollü etkin madde salımı sağlanabilmektedir.

Dolayısıyla mevcut yöntem, sinnarizin etken maddesinin hazırlanması adımıyla yaş granülasyon işleminin kullanılması bakımından da avantajlı olmaktadır. Ayrıca, söz konusu yaş granülasyon

aşaması bir çözücü ile sağlanmakta olup, söz konusu çözücü saf su veya etanol olarak tercih edilebilir.

Sinnarizin ve dimenhidrinat etken maddelerinin çözünme hızının düşük olduğu bilinmektedir. Bu durumu ortadan kaldırmak için mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyon kapsamına, seyreltici, dağıtıcı, bağlayıcı ve glidant yardımcı maddeleri dahil edilmiştir. Buluş sahipleri, mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyon ile şaşırtıcı bir şekilde sinnarizin ve dimenhidrinat etken maddelerinin çözünme hızının artmış olduğunu bulmuşlardır.

10 Bu bulgulardan yola çıkılarak tasarlanan mevcut buluş, daha ileri tercihlerde, sinnarizinin ve dimenhidrinat etken maddeleri ve en az bir seyreltici, dağıtıcı, bağlayıcı ve glidant ihtiva eden bir farmasötik kompozisyona yöneliktir.

15 Mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyonda sinnarizin miktarı tercihen 5-60 mg aralığındadır. Sinnarizin örneğin 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg olarak tercih edilebilir. Sinnarizin daha tercihen 20 mg'dır.

20 Mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyondaki dimenhidrinat miktarı ise tercihen 10-120 mg aralığındadır. Dimenhidrinat örneğin 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 mg olarak tercih edilebilir. Dimenhidrinat daha tercihen 40 mg'dır.

Mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyondaki yardımcı madde miktarı tercihen 50-300 mg aralığındadır. Yardımcı madde miktarı daha tercihen 105 mg'dır.

25 Buluş sahipleri, ilgili etken maddelerin ve yardımcı maddelerin yukarıda belirtilen miktarlarda bir araya getirilmesinin buluşa ait kullanıma uygun farmasötik kompozisyonu, vertigo ve meniere hastalığı dahil olmak üzere baş dönmesinin önlenmesinde veya tedavisinde daha etkili hale getirdiğini bulmuşlardır.

30 Buluşa ait kompozisyonda yer alan yardımcı madde, seyreltici olarak tercihen mikrokristalin selüloz PH 101 ve/veya mikrokristalin selüloz PH 102, dağıtıcı olarak mısır nişastası ve/veya kroskarmeloz sodyum, bağlayıcı olarak hidroksipropil metil selüloz, glidant olarak koloidal susuz silika ve/veya talk, kaydırıcı olarak magnezyum stearat seçilebilir. Buluş sahipleri ayrıca, bu yardımcı maddelerle veya bunların kombinasyonlarıyla oluşturulan bir farmasötik kompozisyonun, daha da özel olarak, tablet formundaki bir oral farmasötik kompozisyonun yüksek çözünme hızına, yüksek stabiliteye ve yüksek dozaj tekdüzeliğine sahip olduğunu da bulmuşlardır.

Burada sinnarizin ve dimenhidrinat toplam etken madde miktarı ağırlıkça %32-40 aralığındadır. Ayrıca, mevcut buluşa ait seyreltici miktarı ağırlıkça %35-45, dağıtıcı miktarı ağırlıkça %12-18, bağlayıcı miktarı ağırlıkça %3-8 kaydırıcı miktarı ağırlıkça %0.1-2 ve bağlayıcı miktarı ağırlıkça %0.1-2 aralığındadır.

5

Dolayısıyla mevcut buluş, hem iyi bir dağılım ve içerik tekdüzeliğine sahip bir farmasötik kompozisyon sunması, hem de buluşa ait etken maddelerinin çözünürlük hızını artırması sebebiyle teknikte bilinen kompozisyon ve formülasyonlara karşı avantajlıdır ve bu yönüyle ilgili teknik alanda bir ilerleme sağlamaktadır.

10

Bahsi geçen yardımcı maddelerle sinnarizin ve dimenhidrinat etken maddelerinin mevcut buluş kapsamında bir araya getirilmesi sayesinde yüksek çözünme hızı, kararlılık, dozaj tekdüzeliği ve uygun sıkıştırılabilirliğe sahip bir kompozisyon sağlanmış olmaktadır. Yukarıdaki bilgiler ışığında mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyon, spesifik kombinasyonu sebebiyle avantajlıdır.

15

ÖRNEKLER

Mevcut buluşun tercih edilen yapılanmalarında, söz konusu farmasötik kompozisyon aşağıdaki bileşenleri ihtiva edebilir:

Bileşen	Ağırlıkça %
Sinnazirin	12.12
Dimenhidrinat	24.24
Mikrokristalin selüloz PH 101	30.91
Mısır Nişastası	6.06
Kroskarmeloz sodyum	9.09
Hidroksipropil metil selüloz	5.46
Mikrokristalin selüloz PH 102	10.30
Kolloidal susuz silika	0.61
Talk	0.48
Magnezyum Stearat	0.73
Toplam ağırlık	100

20

Mevcut buluşun tercih edilen daha ileri yapılanmalarında, söz konusu farmasötik kompozisyon aşağıdaki bileşenleri ihtiva edebilir:

Bileşen	Miktar (mg/tablet)
Sinnazirin	20.00
Dimenhidrinat	40.00
Mikrokristalin selüloz PH 101	51.00
Mısır nişastası	10.00
Kroskarmeloz sodyum	15.00

Bileşen	Miktar (mg/tablet)
Hidroksipropil metil selüloz	9.00
Mikrokristalin selüloz PH 102	17.00
Kolloidal susuz silika	1.00
Talk	0.80
Magnezyum stearat	1.20
Toplam Çekirdek Tablet Ağırlığı	165.00

Üretim Yöntemi:

Mevcut buluşa ait üretim yöntemi detaylı olarak aşağıda verilmektedir:

- Hammaddeler üretim formülüne uygun olarak tartılır.
- 5 - Mikrokristalin Selüloz PH-101'un yarısı sinnarizin ile karıştırılır.
- Mikrokristalin Selüloz PH-101'un kalan yarısı, mısır nişastası ve kroskarmeloz sodyum (toplam miktarın 2/3'ü) ile karıştırılır.
- Karıştırma-I ve Karıştırma-II'deki maddeler birlikte elenerek granülatöre aktarılır.
- Toz karışım karıştırılır (Kuru Karışım I).
- 10 - Hidroksipropil metil selüloz (5 cps) (toplam miktarın 1/3'ü) saf suda tamamen çözününceye kadar karıştırılır.
- Yaş granülasyon işlemi tamamlanır.
- Granüller akışkan yataklı kurutucuda kurutulur.
- Kurutulan granüller elenir (kuru karışım II).
- 15 - Dimenhidrinat, mikrokristalin Selüloz PH-102 ile karıştırılır (Kuru karışım III).
- Hidroksipropil metil selüloz (5 cps) (toplam miktarın 2/3'ü), kroskarmeloz sodyum (toplam miktarın 1/3'ü), kolloidal susuz silika ve talk karıştırılır (Kuru karışım IV).
- Kuru karışım III ve kuru karışım IV birlikte elenir (Kuru karışım V).
- Kuru karışım II ve kuru karışım V karıştırılarak kaydırıcı öncesi karışım elde edilir (Kaydırıcı öncesi karışım).
- 20 - Magnezyum stearat elenerek kaydırıcı öncesi karışıma ilave edilir ve 3 dakika karıştırılır.
- Elde edilen final karışım ile uygun zımba kullanılarak tablet basılır.
- PVC/PVDC ve alüminyum folyo kullanılarak blisterleme işlemi tamamlanır.
- Ambalajlanan ürünler karantinaya alınır. Bitmiş ürün kontrolleri için kalite kontrol
- 25 laboratuvarına numune verilir (bitmiş ürün kontrolleri). Onaydan sonra ürünler serbest bırakılır.

Mevcut Buluşa ait Etken Maddelerin Özellikleri:

- Mevcut buluşun tercih edilen yapılanmalarında; mevcut buluşa ait sinnarizin için partikül boyutu
- 30 aşağıdaki gibidir:

Partikül boyutu	CIN/06211070	CIN/06211080	CIN/06211079 (Pilot üretimde kullanılan seri)
d(90): Maks. 30µm	24 µm	29 µm	28 µm

Buluş sahipleri mevcut buluşa ait sinnarizin için partikül boyutunun maksimum 30 µm olması durumunda söz konusu farmasötik kompozisyonun, daha da özel olarak, tablet formundaki bir oral farmasötik kompozisyonun yüksek çözünme hızına, yüksek stabiliteye ve yüksek dozaj tekdüzeliğine sahip olduğunu görmüşlerdir.

Sinnarizin için izomerizm verileri:

Sinnarizin'in kimyasal adı (E)-1-(Difenilmetil)-4-(3-fenilprop-2enil) piperazindir. Bu; içinde kiral merkezinin bulunmadığını gösterir. Bu nedenle, optik izomerizm olasılığı yoktur. Ancak, cis'in çok kararsız olması ve trans izomeri en baskın ürün haline getirmesine rağmen, sinnarizindeki geometrik izomerizmden (cis&trans) molekül yapısındaki çift bağın varlığı sorumludur. Teorik olarak, sinnarizin, çift bağa sahip sinnamil parçasının varlığından dolayı geometrik izomerizim sergilemelidir. Aslında, bu ilaç için cis&trans izomeri rapor edilmiştir. Ancak, cis formu çok kararsızdır, trans formu en baskındır. Bu, trans izomerin belirli koşullar altında UV ışını bombardıman edildiğinde, cis formuna dönüştüğü ile de kanıtlanmıştır. Ancak, oda sıcaklığında kolayca kararlı trans formuna dönüşmektedir.

Sinnarizin için kiralite verisi:

Kimyasal yapısında kiral karbon bulunmadığından optik izomerizmi yoktur.

Sinnarizin için polimorfizm verisi:

Sinnarizinin farklı koşullarda ve farklı çözücü ortamlarında kristalizasyon işlemini gerçekleştirilmiştir. Ardından, tüm numuneler IR, X-RD, DSC için analiz edilmiştir. Sonuçlar, X-RD modelinde önemli bir farklılık olmadığını, DSC'de (başlangıç sıcaklığı ~119 °C) tek zirve ve IR spektrumunun süper geçilmezliğini açıkça göstermektedir. Bu, sinnarizinin herhangi bir polimorfizm göstermediğinin göstergesidir.

Mevcut buluş, söz konusu sinnazirin ve dimenhidrinat etken maddelerinin kombine edilmesinde çözünme hızı, sıkıştırılabilirlik, miktarsal tayin analizi gibi durumlarda meydana gelen problemlere bir çözüm sunarak; ilgili teknik alanda yer alan kompozisyon ve formülasyonlara kıyasla daha yüksek çözünme hızına, kararlılığa, dozaj tekdüzeliğine ve uygun sıkıştırılabilirliğe sahip farmasötik kompozisyonlar sağlaması bakımından avantajlıdır.

Buluşun koruma kapsamı ekte verilen istemlerde belirtilmiş olup teknikte uzman bir kişinin, buluşun ana temasından ayrılmadan yukarıda anlatılanlar ışığında benzer yapılanmalar ortaya koyabileceği açıktır.