

ÖZET**TENOFOVİR VE EMTRISİTABİN İÇEREN KATI ORAL FARMASÖTİK BİLEŞİMLER**

- 5 Mevcut buluş, tenofovir veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve emtrisitabin veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik bileşimler ile ilgilidir. Buluş ayrıca bu bileşimlerin tablet formülasyonlarının hazırlanması için bir prosesi açıklamaktadır.

ISTEMLER

1. Tenofovir veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve emtrisitabin veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren katı oral farmasötik bir bileşim olup; özelliği, nişasta ve nişasta türevleri içermemesidir.
5
2. İstem 1'e göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, bileşimin tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin içermesidir.
3. İstem 2'ye göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, bileşimin ağırlıkça %5-60, tercihen %10-50 ve daha tercih edilir olarak %20-40 miktarında tenofovir disoproksil fumarat içermesidir.
10
4. İstem 3'e göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, bileşimin ağırlıkça %5-60, tercihen %5-40 ve daha tercih edilir olarak %10-30 miktarında emtrisitabin içermesidir.
15
5. İstem 4'e göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, tenofovir disoproksil fumaratın emtrisitabine oranının 3:1 ila 0.5:1, tercihen 2:1 ila 1:1 aralığında, daha tercih edilir olarak 1.5:1 olmasıdır.
20
6. Önceki istemlerden herhangi birine göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, bileşimin kaplı tablet, üç katmanlı tablet, çift katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, ağızda dağılan tablet, mini tablet, pellet, şeker pelleti, bukkal tablet, dilaltı tablet, efervesan tablet, hemen salım sağlayan tablet, modifiye salım sağlayan tablet, film kaplı tablet, midede dağılan tablet, hap, kapsül, oral granül, toz, kaplı boncuk sistemi, mikrosfer, tablet içi tablet, içiçe tablet, draje, saşe, ağızdan alınabilir film formunda olmasıdır.
25
7. İstem 6'ya göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, bileşimin film kaplı tablet formunda olmasıdır.
30
8. Önceki istemlerden herhangi birine göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, bileşimin seyrelticiler, dağıtıcılar, lubrikantlar, glidantlar veya bunların karışımlarından seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içermesidir.
35
9. İstem 8'e göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, bileşimin laktoz monohidrat ve mikrokristalin selüloz olmak üzere iki seyreltici içermesidir.

10. İstem 9'a göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, mikrokristalin selülozun laktoz monohidrata oranının ağırlıkça 1:1 ila 3:1, tercihen 1:1 ila 2:1 ve daha tercih edilir olarak 1.5:1 ila 2:1 aralığında olmasıdır.
- 5
11. İstem 8'e göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, bileşimin kroscarmelloz sodyum olmak üzere bir dağıtıcı içermesidir.
12. İstem 11'e göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, kroscarmelloz sodyumun toplam seyreltici ağırlığına oranının 1:1 ila 1:4, tercihen 1:2 ila 1:3 ve daha tercih edilir olarak 1:2 ila 1:2.5 aralığında olmasıdır.
- 10
13. Önceki istemlerden herhangi birine göre katı oral farmasötik bileşim olup; özelliği, bileşimin ağırlıkça
- 15
- %5-60 tenofovir disoproksil fumarat,
 - %5-60 emtrisitabin,
 - %1-50 laktoz monohidrat,
 - %1-50 mikrokristalin selüloz,
 - %5-30 kroscarmelloz sodyum,
 - 20 %0.1-5 magnezyum stearat,
 - %0.1-3 koloidal silikon dioksit,
 - %1-5 nem koruyucu kaplama içermesidir.
14. İstem 13'e göre katı oral farmasötik bileşimin hazırlanmasına yönelik bir proses olup; özelliği,
- 25
- Bir toz karışımın hazırlanması için tenofovir disoproksil fumarat, emtrisitabin, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat ve kroscarmelloz sodyumun ağırlıkça üçte birinin hep beraber karıştırılması
 - Toz karışımın suyla granüle edilmesi
 - 30 - Granüllerin kurutulması
 - Kurutulan granüllerin bir elekten geçirilerek elenmesi
 - Koloidal silikon dioksitin ve kroscarmelloz sodyumun ağırlıkça üçte ikisinin aynı elekten geçirilerek elenmesi ve elenen granüllere eklenerek karıştırılması
 - Magnezyum stearat eklenmesi ve toplam karışımın karıştırılması
 - 35 - Toplam karışımın tabletler halinde basılması

- Kaplama malzemesinin sulu bir çözeltisinin hazırlanması ve tabletlerin bu çözeltiyle bir film katmanı oluşturacak şekilde kaplanması adımlarını içermesidir.

5

10

15

20

25

30

35

TARFINAME**TENOFOVİR VE EMTRISİTABİN İÇEREN KATI ORAL FARMASÖTİK BİLEŞİMLER**

5

Teknik Alan

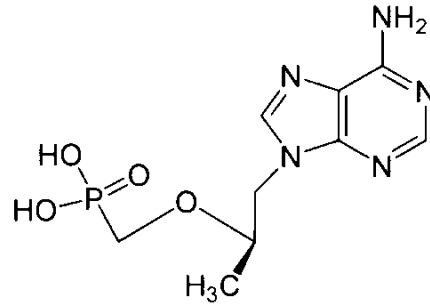
Mevcut buluş, tenofovir veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve emtrisitabin veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik bileşimler ile ilgilidir. Buluş ayrıca bu bileşimlerin tablet formülasyonlarının hazırlanması için bir prosesi açıklamaktadır.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

Tenofovir bir nükleotid analogu revers transkriptaz inhibitörüdür. Tenofovirin kimyasal adı {{{(2R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il]oksi}metil)fosfonik asittir ve aşağıdaki formül I'de gösterilen yapıya sahiptir.

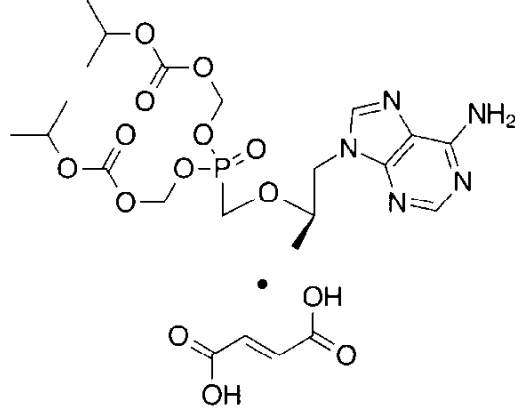
15

**Formül I: Tenofovir**

20

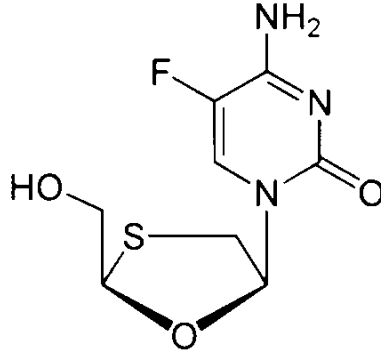
Tenofovir disoproksil fumarat, bir tenofovir ön ilacı olup, VIREAD® marka adı altında pazarlanır. Tenofovir disoproksil fumarat, insan immün yetmezlik virüsü 1 (HIV-1) ve hepatit B virüsü için çok önemli olan revers transkriptaz enzimini bloke eder. Bu nedenle, HIV-1 ve hepatit B tedavisinde kullanılır. Tenofovir disoproksil fumarat aşağıda gösterilen yapısal formüle sahiptir.

25



Formül II: Tenofovir disoproksil fumarat

Emtrisitabin, güçlü antiviral aktiviteye sahip tiyasitidinin sentetik bir fluoro türevidir. Emtrisitabinin kimyasal adı, 4-amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hidroksimetil)-1,3-oksatiyolan-5-yl]-1,2-dihidropirimidin-2-on şeklindedir ve aşağıdaki formül III'te gösterilen yapıya sahiptir.



Formül III: Emtrisitabin

10

Emtrisitabin, hücre içinde emtrisitabin 5'-trifosfat oluşturmak üzere fosforile olur. Bu metabolit, doğal substrat deoksisisitidin 5'-trifosfat ile rekabet ederek ve viral DNA içine yerleşmek suretiyle DNA zinciri uzamasını sonlandırarak insan immün yetmezlik virüsü (HIV) revers transkriptaz aktivitesini inhibe eder.

15

Ticari adı EMTRIVA® olan emtrisitabin, erişkin ve çocuklarda HIV enfeksiyonunun tedavisine yönelik bir nükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür (NRTI).

20

Emtrisitabin aynı zamanda TRUVADA® marka adı altında tenofovir ile sabit doz kombinasyonunda da pazarlanır ve Maruziyet Öncesi Profilaksi endikasyonu için kullanılır ve yalnızca ilk kullanımdan hemen önce ve kullanım boyunca periyodik olarak HIV-negatif olduğu doğrulanan kişilere reçete edilmelidir.

Kombinasyon rejimlerinin formüle edilmesine yönelik birkaç girişimde bulunulmuştur. Kombinasyon tedavisi, hastalar tarafından alınan günlük dozajları azaltır ve dozlama programını basitleştirir; böylelikle hasta uyuncunu artırır. Kombinasyon tedavisi aynı zaman ilaç etkililiğini de artırır. Kombinasyon tedavisinin kullanılması, toksisitenin daha az olduğu bir eşdeğer antiviral etki sunar.

Tekniğin bilinen durumunda, HIV virüsü ile infekte hastaların tedavisi için nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ile nükleotid revers transkriptaz inhibitörlerinin çeşitli kombinasyonları mevcuttur. Emtrisitabine ile pensiklovir, emtrisitabin ile famsiklovir, emtrisitabin ile adefovir, lamivudin ile adefovir, bu kombinasyonlara bazı örneklerdir.

Tenofovir disoproksil fumarat ile emtrisitabin de HIV virüsü üzerinde sinerjik antiviral aktivite sergileyen ve tekniğin bilinen durumunda yer alan bir kombinasyondur.

Bağlayıcı olarak prejelatinize nişastanın ve seyreltici olarak laktoz monohidratın kullanıldığı bir tenofovir disoproksil fumarat ile emtrisitabin tablet kombinasyonu da önceki teknikte yer almaktadır.

Tekniğin bilinen durumunda, prejelatinize nişasta ve laktoz monohidrat, tablet kalitesini artırıcı özellikleriyle bilinmektedir. Bununla birlikte, literatürde, bir tablet formülasyonunda bu iki yardımcı maddenin beraber bulunmasının; yetersiz akış, ayrışma, yetersiz dağılma kabiliyeti ve çözünürlük problemleri gibi bazı dezavantajları olduğu belirtilmektedir. Ayrıca prejelatinize nişastanın bu birlikteliğe bağlı tablet deformasyonuna ve toz oluşturma eğilimine neden olduğundan bahsedilmektedir.

Önceki teknikte yer alan WO2007068934 A2 numaralı patent başvurusu, nükleozid revers transkriptaz inhibitörü ile nükleotid revers transkriptaz inhibitörünün bir dozaj formu kombinasyonunu göstermektedir. Bu dozaj formu, geçimsiz olmaları sebebiyle bu iki inhibitör grubunun ayrı olarak bulunduğu en az iki katmandan oluşur. Dozaj formunun tercih edilen uygulaması, etken madde içermeyen bir ara katmanın da bulunduğu üç katmanlı formu ortaya koymaktadır. Bu dozaj formu, toplam bileşimin ağırlıkça %1 ila %50'si miktarında nişasta türevleri, HPMC, HPC veya povidon gibi bağlayıcılar içerecek şekilde tasarlanmıştır.

WO2015085976 A1 numaralı bir başka patent başvurusu, tenofovir disoproksil fumarat ile emtrisitabin gibi bir başka etken maddenin farmasötik kombinasyonunu açıklamaktadır. Bu kombinasyonun esas özelliği; krospovidon, mısır nişastası ve hidroksipropilselüloz

içeren gruptan seçilen bir dağıtıcı bulundurmasıdır. Ayrıca, stabilitenin sağlanması için kombinasyonun bir asit içerdiği belirtilmektedir.

5 Dolayısıyla, halen daha, HIV-1 enfeksiyonu tedavisi için etken maddelerin geçimsizliğine bağlı etkileşim riskini ortadan kaldıracak ve buna göre raf ömrü boyunca stabilite, terapötik güvenilirlik, etkinlik ve yüksek biyoyararlanım gösterecek bir farmasötik bileşime ihtiyaç vardır.

10 Bunların yanı sıra, önceki teknikte; tenofovir disoproksil fumarat ile emtrisitabinin, nişasta içermeyen, hızlı dağılma ve bunun yanı sıra eşdeğer in vitro çözünme profili sergileyen bir stabil kombinasyonunun nasıl geliştirileceğine ilişkin bir açıklama veya öğreti/öneri bulunmamaktadır.

Buluşun Amacı ve Kısa Açıklaması

15 Mevcut buluşun esas amacı, tenofovir disoproksil fumarat (tenofovir DF) ile emtrisitabinin yukarıda bahsedilen sorunları ortadan kaldıran ve önceki tekniğe ek avantajlar getiren kombinasyon formülasyonlarının elde edilmesidir.

20 Mevcut buluşun bir diğer amacı, yüksek stabilite ve biyoyararlanıma sahip tenofovir DF ile emtrisitabin kombinasyonu formülasyonlarının elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, daha iyi çözünme hızı ve çözünürlük düzeyine sahip tenofovir DF ile emtrisitabin kombinasyonu formülasyonları geliştirmektir.

25 Mevcut buluşun başka bir amacı, nişasta içermeyen bir tenofovir DF ve emtrisitabin tablet formülasyonu sunmaktır.

30 Mevcut buluşun diğer amacı, stabilitenin sağlanması için farmasötik bileşimi neme karşı koruyan en az bir film kaplaması içeren bir tenofovir DF ve emtrisitabin tablet gerçekleştirmektir.

Mevcut buluşun bir başka amacı ise, söz konusu kaplı tabletin hazırlanması için yaş granülasyon ve kaplama tekniklerini içeren bir proses geliştirmektir.

35

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Yukarıda özetlenen amaçlar doğrultusunda, mevcut buluşun ayrıntılı özellikleri burada verilmektedir.

5

Mevcut buluş, etken madde olarak tenofovir veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve emtrisitabin veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren, nişasta ve nişasta türevleri içermeyen farmasötik bileşimler ile ilgilidir.

10

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre, etken maddeler tenofovir disoproksil fumarat (tenofovir DF) ve emtrisitabindir.

15

Tercih edilen bu uygulamaya göre, tenofovir DF'nin miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %5 ile %60'ı arasındadır. Tercihen bu miktar, toplam bileşimin ağırlıkça %10 ile %50'i arasındadır. Daha tercih edilir olarak tenofovir DF toplam bileşimde ağırlıkça %20 ile %40 arasında bulunmaktadır.

20

Tercih edilen bu uygulamaya göre, emtrisitabinin miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %5 ile %60'ı arasındadır. Tercihen bu miktar, toplam bileşimin ağırlıkça %5 ile %40'ı arasındadır. Daha tercih edilir olarak emtrisitabin toplam bileşimde ağırlıkça %10 ile %30 arasında bulunmaktadır.

25

Tenofovir DF, 10 ila 600 mg, tercihen 100 ila 500 mg ve daha tercih edilir olarak 200 ila 400 mg miktarında mevcuttur. 300 mg tenofovir DF, 245 mg tenofovire eşdeğerdir.

30

Diğer yandan, emtrisitabin, 10 ila 600 mg, tercihen 50 ila 400 mg ve daha tercih edilir olarak 100 ila 300 mg miktarında mevcuttur.

Buluşun tercih edilen uygulamasında, tenofovir DF'nin emtrisitabine oranı 3:1 ila 0.5:1, tercihen 2:1 ila 1:1 aralığındadır. En tercih edilen uygulamada ise bu oran 1.5:1'dir.

35

Bu uygulamalara göre bileşim; kaplı tablet, üç katmanlı tablet, çift katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, ağızda dağılan tablet, mini tablet, pellet, şeker pelleti, bukkal tablet, dil altı tablet, efervesan tablet, hemen salım sağlayan tablet, modifiye salım sağlayan tablet, film kaplı tablet, midede dağılan tablet, hap, kapsül, oral granül, toz, kaplı boncuk sistemi, mikrosfer, tablet içi tablet, içiçe tablet, draje, saşe, ağızdan alınabilir film formundadır.

Bileşim tercihen film kaplı tablet formundadır.

5 Buluşun tercih edilen uygulamasına göre, bileşim bağlayıcı içermemektedir. Bu uygulamaya göre bileşim; seyrelticiler, dağıtıcılar, kaydırıcılar veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı bileşen içermektedir.

10 Buluşun bir uygulamasına göre, katı oral farmasötik bileşim; laktoz monohidrat, laktoz, dibazik kalsiyum fosfat, mikrokristalin selüloz, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, dekstroz, sakaroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sakaroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir seyreltici içerir.

15

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre, katı oral farmasötik bileşim; laktoz monohidrat ve mikrokristalin selüloz olmak üzere iki adet seyreltici içermektedir.

20 Laktoz monohidratın miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %1 ile %50'si, tercihen %5 ile %30'u ve daha tercih edilir olarak %10 ile %15'i arasındadır.

Mikrokristalin selülozun miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %1 ile %50'si, tercihen %5 ile %30'u ve daha tercih edilir olarak %15 ile %25'i arasındadır.

25 Buluşun tercih edilen uygulamasında, mikrokristalin selülozun laktoz monohidrata oranı, ağırlıkça 1:1 ila 3:1, tercihen 1:1 ila 2:1 ve daha tercih edilir olarak 1.5:1 ila 2:1 aralığındadır. Tercih edilen bu aralık seçimi, raf ömrü boyunca arttırılmış stabilite ve biyoyararlanım sağlamaktadır.

30 Buluşun bir uygulamasına göre, katı oral farmasötik bileşim; kroskarmeloz sodyum, sodyum karbonat, hidroksipropil selüloz (HPC), çapraz bağlanmış polivinilpirolidon (krospovidon), kopovidon, polikarbofil, düşük-ikameli poloksamer, aljinik asit ve alginatlar, iyon değiştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, sodyum karboksi metil selüloz, karboksi metil selüloz kalsiyum, dokusat sodyum, guar zamkı, 35 poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir dağıtıcı içermektedir.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre, katı oral farmasötik bileşim, kroskarmelloz sodyum olmak üzere bir dağıtıcı içermektedir. Kroskarmelloz sodyumun miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %5 ile %30'u, tercihen %10 ile %20'u arasındadır.

5 Buluşun tercih edilen uygulamasında, kroskarmelloz sodyumun toplam seyreltici ağırlığına oranı, 1:1 ila 1:4, tercihen 1:2 ila 1:3 ve daha tercih edilir olarak 1:2 ila 1:2.5 aralığındadır. Tercih edilen bu aralık seçimi, geliştirilmiş çözünme ve dağılma profilleri sağlamaktadır.

10 Buluşun bir uygulamasına göre, katı oral farmasötik bileşim; sodyum lauril sülfat, sodyum stearyl fumarat, magnezyum stearat, koloidal silikon dioksit, çinko stearat, kalsiyum stearat, mineral yağ, talk, polietilen glikol, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, çinko stearat, stearik asit, hidrojenize doğal yağlar, silika, parafin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir lubrikant ve bir glidant içerir.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre, katı oral farmasötik bileşim, lubrikant olarak magnezyum stearat içermektedir.

20 Magnezyum stearatın miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %0.1 ile %5'i, tercihen %1 ile %2'si arasındadır.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre, katı oral farmasötik bileşim, glidant olarak koloidal silikon dioksit (aerosil) içermektedir.

25 Koloidal silikon dioksitin miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %0.1 ile %3'ü, tercihen %0.2 ile %1'i arasındadır. Tablet formülasyonunda magnezyum stearat ile koloidal silikon dioksitin birlikte bulunması, önceki tekniğe göre ıslanabilirliği ve dağılmayı arttırmaktadır.

30 Buluşun bir uygulamasına göre, katı oral farmasötik bileşim, bileşimin neme karşı korunması ve stabilitenin idamesi için en az bir kaplama katmanı içermektedir. Uygun kaplama bileşenleri; hidroksipropilmetil selüloz (hipromelloz), 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) ve tüm türlerde Opadry™, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya polimetilmetakrilat kopolimerler ve bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Bir uygulamaya göre, kaplama katmanı; laktoz monohidrat, hidroksipropilmetil selüloz (hipromelloz), titanyum dioksit, polietilen glikol (PEG), mavi pigment (FD & C mavisi no.2) içeren Opadry II mavidir.

5

Tercih edilen bir uygulamaya göre, katı oral farmasötik bileşim; etken maddeler olarak tenofovir DF ve emtrisitabin, seyreltici olarak laktoz monohidrat ve mikrokristalin selüloz, dağıtıcı olarak kroscarmelloz sodyum, lubrikant olarak magnezyum stearat, glidant olarak koloidal silikon dioksit ve bir kaplama katmanı içeren kaplı tablet formundadır.

10

Tercih edilen bu uygulamaya göre, bileşim ağırlıkça;

%5-60 tenofovir DF,

%5-60 emtrisitabin,

%1-50 laktoz monohidrat,

15

%1-50 mikrokristalin selüloz,

%5-30 kroscarmelloz sodyum,

%0.1-5 magnezyum stearat,

%0.1-3 koloidal silikon dioksit,

%1-5 kaplama içermektedir.

20

Analitik olarak seçilen bu oranlar, tedavi için gereken etkin dozları temin etmekte ve buluşa konu olan film kaplı tabletin stabilite ve çözünme profilini arttırmaktadır.

Tüm bu uygulamalara göre, aşağıda verilen formülasyonlar, buluşa konu olan katı oral farmasötik bileşimde kullanılabilir. Bu örnekler mevcut buluşun kapsamını sınırlayıcı olmayıp; devam eden ayrıntılı açıklamanın ışığında değerlendirilmelidir.

25

Örnek 1: Film kaplı tablet formülasyonu

Bileşenler	Miktar (%)
Tenofovir DF	20 - 40
Emtrisitabin	10 - 30
Laktoz monohidrat	10 - 15
Mikrokristalin selüloz (PH101)	15 - 25
Kroscarmelloz sodyum	10 - 20
Magnezyum stearat	1 - 2
Koloidal silikon dioksit	0.2 - 1

Kaplama	1 – 5
Kaplama malzemesinin (Opadry II Mavi) bileşenleri	Miktar (%)
Hipromelloz (Methocel E5 LV)	20 – 40
Titanyum dioksit	20 – 30
Laktoz monohidrat	30 – 50
Polietilen glikol tozu (PEG 4000)	5 – 15
Mavi pigment	1 – 5

Ornek 2: Film kaplı tablet formülasyonu

Bileşenler	Miktar (%)
Tenofovir DF	30
Emtrisitabin	20
Laktoz monohidrat	12.5
Mikrokristalin selüloz	20.5
Kroskarmelloz sodyum	15
Magnezyum stearat	1.5
Kolloidal silikon dioksit	0.5
Toplam tablet	100
Kaplama	3
Kaplı tablet	103

Yukarıda bahsedilen farmasötik formülasyonların hazırlanma yöntemi temelde 4 esas aşamayı kapsamaktadır. İlk aşama boyunca, iç faz olarak da adlandırılabilen temel granül yapısı, yaş granülasyon ile oluşturulmaktadır. Bu granüller, etken maddeleri ve yardımcı bileşenlerin bazılarını içermektedir. İkinci aşamada, bu granüller, üzerlerinde dış faz oluşturmak ve stabilite, ıslanabilirlik ve dağılma gibi nihai tablet ürününün özelliklerini iyileştirmek üzere dağıtıcı, lubrikant ve glidant ile işlem görmektedir. Üçüncü aşama bu granüllerin tabletlere basılmasıdır. Dördüncü aşamada, stabilitenin korunması için bu tabletlere neme karşı bir kaplama katmanı uygulanmaktadır.

Buluşa konu olan farmasötik formülasyonlar ayrıntılı olarak aşağıdaki bu adımlarla hazırlanmaktadır:

- 15 - Bir toz karışımının hazırlanması için tenofovir DF, emtrisitabin, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat ve kroskarmelloz sodyumun ağırlıkça üçte birinin hep beraber karıştırılması
- Toz karışımının suyla granüle edilmesi

- Granüllerin tercihen %1 nem oranına sahip olana kadar kurutulması
- Kurutulan granüllerin bir elekten geçirilerek elenmesi
- Kolloidal silikon dioksitin ve kroskarmelloz sodyumun ağırlıkça üçte ikisinin aynı elekten geçirilerek elenmesi ve elenen granüllere eklenerek karıştırılması
- 5 - Magnezyum stearat eklenmesi ve toplam karışımın karıştırılması
- Toplam karışımın tabletler halinde basılması
- Kaplama malzemesinin sulu bir çözeltisinin hazırlanması ve tabletlerin bu çözeltiyle bir film katmanı oluşturacak şekilde kaplanması

10

15

20

25

30

35