

ÖZET**TOLVAPTANIN KATI BİR DİSPERSİYONUNU İÇEREN BİR TABLET**

Mevcut buluş, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun katı bir dispersiyonunu içeren bir tablet ile ilgili olup, özelliği katı dispersiyonun ayrıca en az bir bağlayıcı ve bir solvent karışımı içermesidir. Ayrıca tablet, etkili bir proses kullanılarak elde edilir.

İSTEMLER

1. Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun katı bir dispersiyonunu içeren bir tablet olup, özelliği katı dispersiyonun ayrıca en az bir bağlayıcı ve bir solvent karışımı içermesidir.
- 5 2. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun miktarının, toplam kompozisyonun ağırlıkça %3.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %20.0'si arasında olmasıdır.
3. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği solvent karışımının metanol, su, aseton, etanol, izopropanol, diklorometan, etanol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.
4. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği solvent karışımının, su-metanol karışımı olmasıdır.
- 10 5. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği bağlayıcıların, polivinilpirolidon, polivinil alkol, poli(vinil kaprolaktam), poli(vinil imidazol), poli(vinil pirolidon-ko-vinil imidazol), Polivinil asetat, polivinil kaprolaktam, polietilen glikol, polivinil kaprolaktam - polivinil asetat - polietilen glikol karışımı, hipromelloz, hidroksipropil selüloz, kopovidon, polietilen oksit, polioksietilen-alkil eter, sodyum karboksimetil selüloz, nişasta, önceden jelatinleştirilmiş nişasta, sodyum aljinat,
- 15 6. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği bağlayıcının polivinilpirolidon olmasıdır.
- 20 7. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği bağlayıcı miktarının, toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %12.0'si arasında, %3.0 ile %8.0'i arasında olmasıdır.
8. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği tabletin tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren katı bir dispersiyonunu içermesi, katı dispersiyonun ayrıca polivinilpirolidon ve su-metanol karışımı içermesidir.
- 25 9. Önceki istemlerden herhangi birine göre tablet olup, özelliği ayrıca dağıtıcılar, dolgu maddeleri, lubrikantlar, renklendirici maddeler veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekspiyan içermesidir.
10. İstem 9'a göre tablet olup, özelliği renklendirici maddenin indigo karmin alüminyum lake olmasıdır.

11. Önceki istemlerden herhangi birine göre tablet olup, özelliği tolvaptan ya da bunun kristalin polimorfunun, 2 µm ile 150 µm arasında veya 3 µm ile 100 µm arasında veya 3 µm ile 50 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahip olmasıdır.

12. İstem 9'a göre tablet olup, özelliği tabletin şunları içermesidir:

- 5
- I. Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren katı bir dispersiyon, 2 ile 150 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna ve polivinilpirolidon ve bir solvent karışımına sahiptir
 - II. Indigo karmin alüminyum lake

10 13. İstem 9'a göre tablet olup, özelliği tabletin şunları içermesidir:

- I. Tolvaptan
- II. Polivinilpirolidon
- III. Kroskarmeloz Sodyum
- IV. Laktoz Monohidrat
- 15 V. Mikrokristalin Selüloz
- VI. Magnezyum Stearat
- VII. Indigo karmin alüminyum lake

14. Katı dispersiyon ve bir tabletin hazırlanmasına yönelik bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

- 20
- a) Su ve metanolün (1:1) karıştırılması ve ardından polivinilpirolidon eklenmesi ve karıştırılması,
 - b) Tolvaptan eklenerek karıştırılması ve katı bir dispersiyon elde edilmesi,
 - c) En az bir dolgu maddesi ve en az bir dağıtıcının başka bir tankta karıştırılması,
 - d) (c) adımıdaki karışımın, (b) adımıdaki katı dispersiyon ile granülleştirilmesi ve yaş
 - 25 granüllerin elde edilmesi,
 - e) Kurutma ve ardından eleme,
 - f) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
 - g) En az bir lubrikant eklenerek karıştırılması,
 - h) Karışımın tabletler halinde basılması.

30

15. İstem 14'e göre katı dispersiyon ve bir tabletin hazırlanmasına yönelik bir proses olup, özelliği aşağıdaki adımları içermesidir:

- a) Su ve metanolün (1:1) karıştırılması ve ardından polivinilpirolidon eklenmesi ve karıştırılması,
- b) Tolvaptan eklenerek karıştırılması ve katı bir dispersiyon elde edilmesi,
- c) Laktoz monohidrat, kroskarmeloz sodyum, mikrokristalin selülozun başka bir tankta karıştırılması,
- d) (c) adımındaki karışımın (b) adımındaki katı dispersiyon ile granülleştirilmesi ve yaş granüllerin elde edilmesi,
- e) Kurutma ve ardından eleme,
- f) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
- g) Magnezyum stearat eklenerek karıştırılması,
- h) Karışımın tabletler halinde basılması.

TARİFNAME

TOLVAPTANIN KATI BİR DİSPERSİYONUNU İÇEREN BİR TABLET

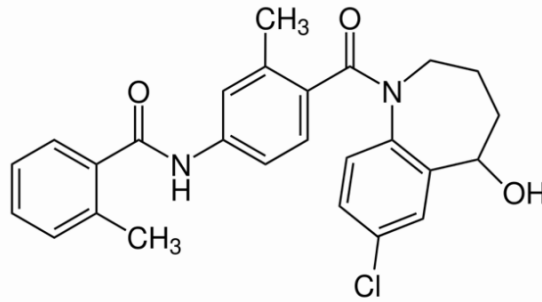
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun katı bir dispersiyonunu içeren bir tablet ile ilgilidir, burada katı dispersiyon ayrıca en az bir bağlayıcı ve bir solvent karışımı içerir. Ayrıca tablet, etkili bir proses kullanılarak elde edilir.

Buluşun Arka Planı

Tolvaptan, hiponatremiyi tedavi etmek için kullanılabilen, oral olarak biyoyararlı, seçici, arginin vazopressin reseptör 2 (V2, AVPR2) antagonistidir. Oral uygulama üzerine tolvaptan, renal toplayıcı kanalların vaskülatür ve luminal membranlarının duvarlarında bulunan V2 reseptörüne seçici ve rekabetçi bir şekilde bağlanır ve bunları bloke eder, böylece vazopressinin V2 reseptörüne bağlanmasını önler. Bu, böbreklerde su emilimini önler ve böbrekler yoluyla elektrolit içermeyen suyun atılımını artırır. Bu, intravasküler hacmi azaltır ve serum sodyum konsantrasyonlarını ve ozmolaliteyi artırır.

Tolvaptan, kimyasal olarak N-(4-(7-Kloro-5-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-karbonil)-3-metilfenil)-2-metilbenzamid olarak tanımlanır. Ampirik formülü, $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ olup, yapısal formülü aşağıdaki gibidir:



Formül I: Tolvaptan

Tolvaptan, klinik olarak anlamlı hipervolemik ve övolemik hiponatreminin tedavisi için Otsuka America Pharmaceutical tarafından SAMSCA® ticari adıyla piyasaya sürülen 15 mg ve 30 mg tolvaptan içeren oral tabletler olarak mevcuttur.

Tolvaptan, BCS sınıflandırmasında bir sınıf IV ilacıdır, yani çözünürlüğü düşük ve hipotonik bir ilaçtır. Az çözünür ilaçlar için, çözünmesi, emilim hızını sınırlayan bir süreçtir ve genellikle biyoyararlanımını etkileyen en önemli faktördür.

5,258.510 no'lu ABD Patenti, tolvaptanı açıklar.

W02011160541 (A1), tolvaptan katı dispersiyonunu ve hazırlama yöntemini açıklar. Katı dispersiyon, 1:0.05-20 ağırlık oranında tolvaptan ve çapraz bağlı polivinilpirolidon içerir. Ayrıca bu başvuru, polivinilpirrolidon, hidroksipropilselüloz, hidroksietilselüloz veya metilselüloz gibi suda çözünür polimerleri açıklar.

W02008156217 (A2), tolvaptan ve ağırlıkça %50 veya daha fazla miktarda bir hidroksipropoksil grubu içeren hidroksipropilselüloz içeren katı bir farmasötik preparasyonu açıklar.

Önceki teknikte tolvaptanı oral farmasötik dozaj formlarında açıklayan birkaç patent de bulunmaktadır. Ancak tolvaptanın çözünme problemine rağmen etkili bir formülasyon ve yöntem ortaya konmamıştır.

10 Teknikte yüksek çözünürlüğe, mükemmel farmakomekanik özelliklere ve buna bağlı olarak yüksek bir biyoyararlanım ve yine etkili bir proses kullanılarak elde edilen uzun vadeli bir stabiliteye sahip olan, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren iyileştirilmiş bir tabletin sağlanmasına hala ihtiyaç vardır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

15 Mevcut buluşun ana amacı, istenen düzeyde çözünme hızına ve yüksek stabiliteye ve akışkanlık, sıkıştırılabilirlik ve içerik tekdüzeliği gibi mükemmel farmakomekanik özelliklere sahip olan, yukarıda açıklanmış olan önceki tekniğe ait problemlerin üstesinden gelen ve onlara göre ilave avantajlara sahip olan bir katı tolvaptan veya kristalin polimorf dispersiyonunu içeren bir tablet sağlamaktır.

20 Mevcut buluşun başka bir amacı, katı dispersiyonu ve tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren bir tablet kompozisyonunu hazırlamak için bir proses sağlamaktır. Proses, basit, hızlı, uygun maliyetli, zaman kazandıran ve endüstriyel olarak uygun bir yöntemdir.

25 Tolvaptan suda az çözünürdür. Tabletlerin fiili üretiminde, genellikle düşük çözünme veya hatta nitelsiz problemlerle karşılaşılır. Ayrıca, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, tek tek kompozisyon birimlerinde etkin madde içeriğinin tek düzeliği ile ilgili olarak kompozisyonun imalatı sırasında önemli problemlere yol açabilecek küçük oranlarda kullanılır. İçeriğin tekdüzeliği problemleri nedeniyle, etkin madde birkaç eksiyan ile etkileşime girebilir. Bu, içerik tekdüzeliğinin ilacın çözünmesinde önemli rol oynadığını yansıtır.

Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu tablette düşük miktarda bulunur. Mevcut buluştaki katı bir dispersiyon sayesinde, düşük miktarda tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna sahip tablet,

mükemmel farmakomekanik özelliklerle geliştirilmiştir. Ayrıca bu, tabletin istenen çözünme profilini sağlar.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre, bir tablet, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun katı bir dispersiyonunu içerir, burada katı dispersiyon ayrıca en az bir bağlayıcı ve bir solvent karışımı içerir.

- 5 Bu buluşun bir düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %3.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %20.0'si arasındadır.

- 10 Bir solvent karışımı metanol, su, aseton, etanol, izopropanol, diklorometan, etanol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir. Tercihen solvent karışımı, buluştaki su-metanol karışımıdır. Solvent karışımı, etkin maddenin istenen çözünmesini sağlar.

Bir bağlayıcının viskozitesi, akış karakteristiklerinin bir ölçüsüdür ve bir bitümlü karışımın performansı viskozitesinden büyük ölçüde etkilenir. Mevcut buluşta düşük viskoziteli bağlayıcılar kullanılmaktadır.

- 15 Uygun bağlayıcılar, polivinilpirolidon, polivinil alkol, poli(vinil kaprolaktam), poli(vinil imidazol), poli(vinil pirolidon-ko-vinil imidazol), Polivinil asetat, polivinil kaprolaktam, polietilen glikol, polivinil kaprolaktam - polivinil asetat - polietilen glikol karışımı, hipromelloz, hidroksipropil selüloz, kopovidon, polietilen oksit, polioksietilen-alkil eter, sodyum karboksimetil selüloz, nişasta, önceden jelaletleştirilmiş nişasta, sodyum aljinat, karboksi metil selüloz, metil selüloz, jelatin, karagenan, guar zamkı, polimetakrilatlar, metakrilat polimerler, hyaluronik asit, pektin, polisakkaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, polidekstrozör veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.
- 20

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre bağlayıcı, polivinilpirolidondur. Düşük viskoziteye sahip polimer, 25°C 'de yaklaşık 10 mPa.s'ye kadar %10 sulu solüsyondan oluşan dinamik viskoziteye sahip povidondur. Povidon, K12, K17, K25, K30, VA 64 ve bunların karışımından, daha tercihen VA 64 ve K25'ten oluşan gruptan seçilir.

- 25 Bu buluşun bir düzenlemesine göre, bağlayıcı miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %12.0'si arasında, %3.0 ile %8.0'i arasındadır.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre, bir tablet, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun katı bir dispersiyonunu içerir, burada katı dispersiyon ayrıca polivinilpirolidon ve su-metanol karışımını içerir. Bu, mükemmel farmakomekanik özellikler ve istenen çözünme profilini sağlar.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre kompozisyon ayrıca dağıtıcılar, dolgu maddeleri, lubrikantlar, renklendirici maddeler veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekşiyan içerir.

5 Uygun dağıtıcılar, kroscarmeloz sodyum, nişasta, mısır nişastası, krospovidon, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcı, kroscarmeloz sodyumdur.

10 Bu buluşun bir düzenlemesine göre, dağıtıcı miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %2.0 ile %20.0'si arasında, tercihen %2.0 ile %15.0'i arasında, tercihen %3.0 ile %9.0'u arasındadır.

15 Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dehidrat, nötr peletler, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, sıkıştırılabilir şeker, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktitol, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, simetikon, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, sakaroz, şeker küreleri, sülfobütiler beta-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz, ksilitol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dolgu maddesi, mikrokristalin selüloz veya laktoz monohidrat veya bunların karışımlarıdır.

20 Bu buluşun bir düzenlemesine göre dolgu maddesi miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %53.0 ile %90.0'ı arasında, %60.0 ile %80.0'i arasındadır.

Uygun lubrikantlar, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, sodyum stearil fumarat, potasyum stearat, stearik asit, sodyum klorür, sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum oleat, polietilen glikoller veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

25 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre lubrikant, magnezyum stearattır.

Uygun renklendirici maddeler, indigo karmin alüminyum lake, demir oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç ve Kozmetik (FD&C) boya (FD&C mavisi, FD&C yeşili, FD&C kırmızısı, FD&C sarısı, FD&C lakeleri), poncau, indigo İlaç ve Kozmetik (D&C) mavisi , indigotin FD&C mavisi, karmoisin indigotin (indigo

Karmin); demir oksitler (örneğin; demir oksit kırmızısı, sarısı, siyahı), kinolin sarısı, alevli kırmızı, karmin, karmoisin, gün batımı sarısı veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre renklendirici madde indigo karmin alüminyum lakedir. Bu eksipiyen, redoks indikatörü olarak bilinir. Oksidatif ve indirgeyici maddelere (stres faktörleri) karşı kendi geri dönüşümlü reaksiyonunu vererek etkin maddenin bozulmasını engeller. Reaksiyon tersine çevrilebilir olduğundan kendi bozunmasıyla tamamen tükenmez ve hammadde stres faktörlerinden (oksidatif ve indirgeyici türler) korunur. Bu da ürünün raf ömrüne olumlu katkı sağlar. Bu renklendirici madde, istenen stabiliteyi sağlar.

Burada kullanıldığı şekliyle "parçacık boyutu dağılımı", Malvern Mastersizer 2000 lazer kırınım parçacık boyutu analiz cihazı ekipmanı tarafından belirlenen lazer kırınım yöntemi olan geleneksel olarak kabul edilen bir yöntemle test edilen kümülatif hacim boyut dağılımı ile tanımlanır. "D (0.9)" veya "d90", parçacıkların hacimce %90'ının daha ince olduğu boyutu, d (0.1), parçacıkların hacimce %10'unun daha ince olduğu boyutu ve d (0.5), parçacıkların hacimce %50'sinin daha ince olduğu boyutu ifade eder. Bu buluşta tolvaptanın d(0.9) veya d(0.5) veya D(0.1) değerinin parçacık büyüklük dağılımı, katı numuneler ile ölçülmüş ve bu değerler Malvern Mastersizer 2000 lazer kırınım parçacık boyutu analiz cihazı ile belirlenmiştir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 2 µm ile 150 µm arasında veya 3 µm ile 100 µm arasında veya 3 µm ile 50 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir. Parçacık boyutu, istenen çözünme profilini sağlar.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre bir katı dispersiyon hazırlandıktan sonra katı bir dispersiyon içeren tablet, yaş granülasyon yöntemi kullanılarak elde edildiğinden, basit ve düşük maliyetli bir üretim yöntemi kullanılmıştır. Yaş granülasyon prosesi, ayrışmayı etkili bir şekilde önler, böylece iyi çözünme ve dağılma özellikleri elde edebilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre tablet şunları içerir:

- I. Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren katı bir dispersiyon, 2 ile 150 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna ve polivinilpirolidon ve bir solvent karışımına sahiptir.
- II. Indigo karmin alüminyum lake.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre tablet şunları içerir:

- I. Tolvaptan
- II. Polivinilpirolidon
- III. Kroskarmeloz Sodyum

- IV. Laktoz Monohidrat
- V. Mikrokristalin Selüloz
- VI. Magnezyum Stearat
- VII. Indigo karmin alüminyum lake

5

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesine göre katı dispersiyon ve bir tabletin hazırlanmasına yönelik proses, aşağıdaki adımları içerir:

- a) Su ve metanolün (1:1) karıştırılması ve ardından polivinilpirolidon eklenmesi ve karıştırılması,
- 10 b) Tolvaptan eklenerek karıştırılması ve katı bir dispersiyon elde edilmesi,
- c) En az bir dolgu maddesi ve en az bir dağıtıcının başka bir tankta karıştırılması,
- d) (c) adımındaki karışımın, (b) adımındaki katı dispersiyon ile granülleştirilmesi ve yağ granüllerin elde edilmesi,
- e) Kurutma ve ardından eleme,
- 15 f) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
- g) En az bir lubrikant eklenerek karıştırılması,
- h) Karışımın tabletler halinde basılması.

20

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesine göre, katı dispersiyon ve bir tabletin hazırlanmasına yönelik bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

- a) Su ve metanolün (1:1) karıştırılması ve ardından polivinilpirolidon eklenmesi ve karıştırılması,
- b) Tolvaptan eklenerek karıştırılması ve katı bir dispersiyon elde edilmesi,
- c) Laktoz monohidrat, kroskarmeloz sodyum, mikrokristalin selülozun başka bir tankta karıştırılması,
- 25 d) (c) adımındaki karışımın (b) adımındaki katı dispersiyon ile granülleştirilmesi ve yağ granüllerin elde edilmesi,
- e) Kurutma ve ardından eleme,
- f) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
- g) Magnezyum stearat eklenerek karıştırılması,
- 30 h) Karışımın tabletler halinde basılması.

Örnek 1:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan	3.0 – 25.0
Su	y.m.
Metanol	y.m.
Polivinilpirolidon VA 64	1.0 – 12.0
Kroskarmeloz Sodyum	2.0 – 20.0
Laktoz Monohidrat	30.0 - 50.0
Mikrokristalin Selüloz	20.0 - 40.0
Magnezyum Stearat	0.5 – 4.0
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0.05 – 1.0
Toplam	100

y.m: yeterli miktarda

Örnek 2:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan	8.6
Su	q.s.
Metanol	y.m.
Polivinilpirolidon VA 64	5.7
Kroskarmeloz Sodyum	5.7
Laktoz Monohidrat	48.9
Mikrokristalin Selüloz	29.8
Magnezyum Stearat	1.1
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0.1
Toplam	100

Örnek 3:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan	17.2
Su	y.m.
Metanol	y.m.
Polivinilpirolidon VA 64	5.7
Kroskarmeloze Sodyum	5.7
Laktoz Monohidrat	40.2
Mikrokristalin Selüloz	29.8
Magnezyum Stearat	1.1
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0.1
Toplam	100

Örnek 1 veya 2 veya 3 için bir proses:

- Su ve metanolün (1:1) karıştırılması ve ardından polivinilpirolidon eklenmesi ve karıştırılması,
- Tolvaptan eklenerek karıştırılması ve katı bir dispersiyon elde edilmesi,
- Laktoz monohidrat, kroskarmeloze sodyum, mikrokristalin selülozun başka bir tankta karıştırılması,
- (c) adımındaki karışımın (b) adımındaki katı dispersiyon ile granüleleştirilmesi ve yaş granüllerin elde edilmesi,
- Kurutma ve ardından eleme,
- Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
- Magnezyum stearat eklenerek karıştırılması,
- Karışımın tabletler halinde basılması.