

ÖZET

LİSDEKSAMFETAMİN İÇEREN KAPSÜL BİLEŞİMLERİ

Mevcut buluş, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren kapsül bileşiminin akışkanlık özelliklerinin iyileştirilmesi ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Kuru granülasyon ile hazırlanan bir kapsül bileşimi olup, özelliği;

a) Lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları,

b) Dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve

5 c) bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesi ve burada mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.3-0.7 \text{ g/cm}^3$ arasında olmasıdır.

2. İstem 1'e göre kapsül bileşimi olup, özelliği; bahsedilen mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.35-0.60 \text{ g/cm}^3$ arasında olmasıdır.

10 3. İstem 1'e göre kapsül bileşimi olup, özelliği; bahsedilen mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.35-0.46 \text{ g/cm}^3$ arasında olmasıdır.

4. İstem 1'e göre kapsül bileşimlerinin hazırlanması yöntemi olup, özelliği;

a. Lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, bir seyrelticinin ve bir veya daha fazla parçalayıcının karıştırılması,

b. Yağlayıcı eklenmesi ve yağlayıcı ile karıştırılması,

15 c. Eleme ve karıştırma,

d. Yağlayıcı eklenmesi ve yağlayıcı ile karıştırılması,

e. Kapsüllerin doldurulması işlem adımlarını içermesidir.

5. İstem 4'e göre kapsül bileşiminin hazırlanması yöntemi olup, özelliği; bahsedilen yağlayıcının magnezyum stearat olmasıdır.

20 6. İstem 4'e göre kapsül bileşiminin hazırlanması yöntemi olup, özelliği; bahsedilen parçalayıcının kroskarmelloz sodyum olmasıdır.

7. İstem 4'de bahsedilen yöntem ile elde edilen bir kapsül bileşimi.

8. Önceki istemlerden herhangi birine göre kapsül bileşimi olup, özelliği; DEHB ve/veya Orta ila Şiddetli Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu (TYB) tedavisinde kullanılmasıdır.

25

30

TARİFNAME

LİSDEKSAMFETAMİN İÇEREN KAPSÜL BİLEŞİMLERİ

Teknik Alan

5 Mevcut buluş, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren kapsül bileşiminin akışkanlık özelliklerinin iyileştirilmesi ile ilgilidir.

Önceki Teknik

10 Dekstroamfetaminin bir prodrogu olan lisdeksamfetamin, aktivasyonu için enzimatik dönüşüme dayanarak oral uygulama için tasarlanmıştır. Formülasyon zorlukları, kötüye kullanım potansiyelini azaltırken tutarlı terapötik etkiler sağlamak için kontrollü emilim ve metabolizma ihtiyacından kaynaklanmaktadır. Bu tür ön ilaçlar için oral uygulama stratejilerindeki gelişmeler; biyoyararlanımı optimize etmeye, hasta uyumunu arttırmaya ve istikrarlı bir farmakokinetik profili korumaya odaklanmaktadır.

15 Bir kapsül bileşiminin akışkanlık özellikleri, homojen dolum, tutarlı dozlama ve verimli üretim sağlamak için kritik öneme sahiptir. Bu özellikler partikül boyutu, şekli, yüzey dokusu ve yardımcı madde seçimi gibi faktörlerden etkilenmektedir. Akışkanlık özelliklerinin optimize edilmesi; glidantlar, granülasyon teknikleri ve kontrollü partikül morfolojisi kullanılarak sağlanabilir.

20 Bir kapsül lisdeksamfetamin bileşiminin geliştirilmesindeki temel stratejilerden biri, homojen dolum, tutarlı dozaj ve emilimi arttırmak için kapsül bileşim alanının akışkanlık özelliklerini optimize etmek olmuştur.

25 Yukarıdakiler göz önüne alındığında lisdeksamfetamin ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren kapsül bileşimlerinde biyoyararlanımı, stabiliteyi, üniformiteyi, tutarlı dozajı ve disolüsyonu geliştirmeye ihtiyaç bulunmaktadır. Mevcut buluş, lisdeksamfetamin ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren kapsül bileşimlerinde stabilite, üniformite, tutarlı dozlama ve disolüsyonu geliştirerek lisdeksamfetamin kapsül bileşimlerinin akışkanlık özelliklerini optimize ederek bu zorlukları ele almaktadır. Bu gelişmeler, lisdeksamfetamin içeren hasta dostu kapsül bileşiminin geliştirilmesinde önemli bir adımı temsil etmektedir ve ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

Buluşun Kısa Açıklaması

Mevcut buluş, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, bir dolgu maddesi olarak mikrokristalin selülozu ve mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.3-0.7 \text{ g/cm}^3$ arasında olduğu bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı

5 maddeyi içeren kuru granülasyon ile hazırlanan bir kapsül bileşimi sağlamaktadır.

Mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.35-0.6 \text{ g/cm}^3$ arasında olduğu mevcut buluştaki kapsül bileşimidir.

Mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.35-0.46 \text{ g/cm}^3$ arasında olduğu mevcut buluştaki kapsül bileşimidir.

10 Mevcut buluşun başka bir yönü, aşağıdaki adımları içeren kapsül bileşimlerinin hazırlanmasına yönelik bir prosestir:

- a. Lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, bir seyreltici ve bir veya daha fazla parçalayıcının karıştırılması,
- b. Yağlayıcı eklenmesi ve yağlayıcı ile karıştırılması,
- 15 c. Eleme ve karıştırma,
- d. Yağlayıcı eklenmesi ve yağlayıcı ile karıştırılması,
- e. Kapsüllerin doldurulması.

Bir yapılandırmada mevcut buluş bileşimlerindeki yağlayıcı, magnezyum stearat olabilmektedir.

20 Bir yapılandırmada mevcut buluş bileşimlerindeki parçalayıcı, kroskarmelloz sodyum olabilmektedir.

Mevcut buluşun tercih edilen yönü, aşağıdaki adımları içeren kapsül bileşimlerinin hazırlanmasına yönelik bir prosestir:

- a. Lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, mikrokristalin selülozun ve kroskarmelloz sodyumun karıştırılması,
- 25 b. Magnezyum stearat eklenmesi ve magnezyum stearat ile karıştırılması,
- c. Eleme ve karıştırma,
- d. Magnezyum stearat eklenmesi ve magnezyum stearat ile karıştırılması,
- e. Kapsüllerin doldurulması.

30 Mevcut buluşun bir kapsül bileşimi, DEHB ve/veya Orta ila Şiddetli Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu (TYB) tedavisinde kullanılabilir.

Buluşun Detaylı Açıklaması

Mevcut buluş, DEHB ve/veya Orta ila Şiddetli Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu (TYB) tedavisinde lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren farmasötik bileşimlerin hazırlanması ile ilgilidir.

- 5 Mevcut buluş, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı veya yardımcı madde içeren farmasötik bileşimlerin hazırlanması ile ilgilidir.

- 10 Seyreltici yığın yoğunluğu, bir kapsül formülasyonunun bileşimini önemli ölçüde etkilemektedir. Daha yüksek bir yığın yoğunluğu, etkin farmasötik bileşenin (EFB) ve yardımcı maddelerin daha büyük bir kütlelerinin belirli bir kapsül hacmine paketlenmesini sağlamaktadır ve potansiyel olarak doz üniformitesini ve içerik üniformitesini artırır. Aksine, daha düşük bir yığın yoğunluğu; akışkanlık özelliklerini, sıkıştırılabilirliği ve genel üretilebilirliği etkileyebilen kapsül dolum hacminin artmasına neden olabilmektedir. Seyreltici yığın yoğunluğunun doğru seçimi ve kontrolü, nihai dozaj formunun tutarlı ilaç 15 salımını, stabilitesini ve biyoyararlanımını sağlamak için çok önemlidir.

- Seyreltici için spesifik yığın yoğunluk aralıklarının belirlenmesi, tutarlı ve tekrarlanabilir bir kapsül bileşimi elde etmek için çok önemlidir. Yığın yoğunluğu tanımlanan aralığın ötesinde değişirse kapsül dolum ağırlığında dalgalanmalara yol açabilmektedir ve bu da doz doğruluğunu ve biyoyararlanımı etkileyebilmektedir. İyi tanımlanmış bir yığın yoğunluk 20 aralığı, formülasyon içindeki etkin farmasötik bileşenin (EFB) optimal akışkanlığını, sıkıştırma özelliklerini ve homojen dağılımını sağlamaktadır. Üreticiler bu parametreyi dikkatli bir şekilde seçerek ve kontrol ederek partiler arası tutarlılığı koruyabilmektedir, üretim verimliliğini arttırabilmektedir ve nihai ürün için mevzuata uygunluğu sağlayabilmektedir.

- 25 Mevcut buluş, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, bir dolgu maddesi olarak mikrokristalin selülozu ve mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.3-0.7 \text{ g/cm}^3$ arasında olduğu bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeyi içeren kuru granülasyon ile hazırlanan bir kapsül bileşimi sağlamaktadır.

- 30 Buluş sahipleri, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile mikrokristalin selülozun, burada mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.3-0.7 \text{ g/cm}^3$ arasında olduğu kapsül bileşiminde önemli akışkanlık özelliklerini temsil ettiğini ve

lisdeksamfetamin ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren kapsül bileşimlerinde stabilitede iyileşme sağladığını ortaya koymuşlardır.

5 Mevcut buluş, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, bir dolgu maddesi olarak mikrokristalin selülozu ve mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.35-0.6 \text{ g/cm}^3$ arasında olduğu bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeyi içeren kuru granülasyon ile hazırlanan bir kapsül bileşimi sağlamaktadır.

10 Buluş sahipleri, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile mikrokristalin selülozun, burada mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.35-0.6 \text{ g/cm}^3$ arasında olduğu kapsül bileşiminde önemli akışkanlık özelliklerini temsil ettiğini, lisdeksamfetamin ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren kapsül bileşimlerinde stabilite ve üniformitenin, tutarlı dozlama ve disolüsyonda iyileşme sağladığını ortaya koymuşlardır.

15 Mevcut buluş, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, bir dolgu maddesi olarak mikrokristalin selülozu ve mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.35-0.46 \text{ g/cm}^3$ arasında olduğu bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeyi içeren kuru granülasyon ile hazırlanan bir kapsül bileşimi sağlamaktadır.

20 Buluş sahipleri, lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile mikrokristalin selülozun, burada mikrokristalin selüloz yığın yoğunluğunun $0.35-0.46 \text{ g/cm}^3$ arasında olduğu kapsül bileşiminde önemli akışkanlık özelliklerini temsil ettiğini, lisdeksamfetamin ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren kapsül bileşimlerinde stabilite ve üniformitenin, tutarlı dozlama ve disolüsyonda iyileşme sağladığını şaşırtıcı bir şekilde ortaya koymuşlardır.

25 Mevcut buluş bileşimlerindeki bir yapılandırmada lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içermektedir, burada lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları lisdeksamfetamin dimesilat olabilmektedir.

Mevcut buluştaki kapsül bileşimi, %10.00-60.00 (ağırlıkça) arasında bir miktarda lisdeksamfetamin dimesilat içermektedir. Tercihen bir miktarda lisdeksamfetamin dimesilat %25.00-55.00 (ağırlıkça) arasında olabilmektedir. Daha tercihen bir miktarda lisdeksamfetamin dimesilat %40.00 (ağırlıkça) olabilmektedir.

Mevcut buluştaki kapsül bileşimi, 1 mg ila 100 mg arasında bir miktarda lisdeksamfetamin dimesilat içermektedir. Tercihen lisdeksamfetamin dimesilat miktarı 5 mg ile 75 mg arasında olabilmektedir. Daha tercihen lisdeksamfetamin dimesilat miktarı 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg veya 75 mg arasından seçilebilmektedir.

Bir kapsül bileşiminde kullanılan yardımcı maddeler, fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri olumsuz etkileyebilmektedir. Bu yardımcı maddeler etkin maddelerle etkileşime girebilmektedir. Bu sebeple formülasyon geliştirilirken etkin maddeye ek olarak kullanılacak maddelerin dikkatli ve bilinçli bir şekilde seçilmesi gerekmektedir.

Bir yapılandırmada; seyrelticiler, yağlayıcılar, glidantlar, bağlayıcılar, parçalayıcılar, antioksidanlar, emilim arttırıcı ajanlar, çözünürlük arttırıcı ajanlar, koruyucular, tampon ajanlar, çözücüler, aroma ajanları, stabilizatörler, tatlandırıcı ajanlar, bunların karışımları ve teknikte sıradan uzmanlığa sahip bir kişi tarafından bilinen diğer malzemeler ve bunların karışımları dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde gruptan seçilmektedir.

Seyrelticiler, kapsül bileşimlerindeki temel bileşenlerdir, formülasyon hacmini arttırmayı sağlamaktadır, etkin farmasötik bileşenin (EFB) homojen dağılımını sağlamaktadır ve ürünün stabilitesini ve üretilebilirliğini arttırmaktadır. Tutarlı dozlama elde etmeye, tozların akışkanlık özelliklerini iyileştirmeye ve kapsüllerin taşıma ve uygulama için pratik bir boyuta ulaşmasını sağlamaya yardımcı olmaktadır. Seyrelticiler aynı zamanda nihai ürünün görünümüne ve tadına da katkıda bulunmaktadır, böylece hasta uyumunu ve kabul edilebilirliğini arttırmaktadır. Kapsül formülasyonlarında sıkıştırma için gerekli yığıcıyı sağlarken, kapsüllerde dozaj birimini istenen ağırlık ve hacme kadar doldurmaktadır. Enjekte edilebilir formülasyonlar için seyrelticiler izotonikliği ve stabilizeyi korumaya yardımcı olmaktadır.

Kapsül bileşimlerinde yaygın olarak kullanılan seyrelticiler arasında sıkıştırılabilirliği ve çoğu EFB ile uyumluluğu için değer verilen laktoz; mükemmel bağlanma özellikleri ile bilinen mikrokristalin selüloz (MKS) ve iyi akışkanlık sağlayan dikalsiyum fosfat (DKF) bulunmaktadır. Nişasta bağlanma ve dağılma özellikleri için kullanılırken, mannitol ve sorbitol sırasıyla hoş ağız hissi ve tatlı tadı için tercih edilmektedir. Kalsiyum karbonat antasit formülasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır, sodyum klorür enjekte edilebilir formülasyonlarda az miktarda kullanılmaktadır ve sakaroz tatlılığı için çiğnenebilir

kapsüllerde ve pastillerde kullanılmaktadır. Mikrokrystalin selüloz (MKS), olağanüstü bağlanma özellikleri ve kapsüllerin sertliğini ve stabilitesini artırma kabiliyeti nedeniyle oldukça kabul görmektedir. Ayrıca toz karışımlarının akışkanlık özelliklerini geliştirerek çeşitli katı dozaj formlarında çok yönlü bir seyreltici haline getirmektedir. Mevcut buluşta tercih edilen yapılandırmada seyreltici miktarı %45.00 ile 65.00 (ağırlıkça) arasında olabilmektedir.

Mevcut buluştaki tercih edilen yapılandırmada seyreltici, mikrokrystalin selüloz olabilmektedir. Mevcut buluşta tercih edilen yapılandırmada mikrokrystalin selüloz miktarı %45.00 ile 65.00 (ağırlıkça) arasında olabilmektedir.

- 10 Yağlayıcılar, esas olarak kapsül üretim prosesi sırasında sürtünmeyi azaltmak için kullanılan kapsül bileşimlerindeki önemli yardımcı maddelerdir. Kapsül karışımının ekipmana yapışmasını önlemeye yardımcı olarak sorunsuz ve verimli bir üretim prosesi sağlamaktadır. Yağlayıcılar, kapsül karışımının makineden akışını iyileştirerek nihai ürünün üniformitesini ve tutarlılığını arttırmaktadır. Ek olarak kapsüllerin kalıp boşluğundan çıkarılmasına, hasarın önlenmesine ve kapsüllerin bütünlüğünün sağlanmasına yardımcı olmaktadır.

Kapsül bileşimlerinde yaygın olarak kullanılan yağlayıcılar arasında magnezyum stearat, stearik asit, talk, sodyum stearil fumarat, koloidal silikon dioksit ve polietilen glikol (PEG) bulunmaktadır. Mevcut buluşta tercih edilen yapılandırmada yağlayıcı miktarı %0.50 ile 1.5 (ağırlıkça) arasında olabilmektedir.

- 20 Mevcut buluştaki tercih edilen yapılandırmada yağlayıcı, magnezyum stearat olabilmektedir. Tercih edilen yapılandırmada mevcut buluş yağlayıcı miktarı %0.5 ile 1.5 (ağırlıkça) arasında olabilmektedir. Daha tercihen magnezyum stearat miktarı %0.60 ile 1.0 (ağırlıkça) arasında olabilmektedir.

- 25 Kapsül bileşimlerinde yaygın olarak kullanılan parçalayıcılar arasında yüksek su emme kapasitesi ve hızlı dağılma özellikleri için değer verilen kroskarmelloz sodyum; kapsül içeriğinin dağılmasını arttıran mükemmel şişme kabiliyeti ile bilinen sodyum nişasta glikolat ve kılcal etki yoluyla etkili dağılma sağlayan krospovidon bulunmaktadır. Nişasta, suyu emme ve kapsül kabuğunun dağılmasını kolaylaştırma kabiliyeti nedeniyle parçalayıcı olarak da kullanılmaktadır. Ek olarak mikrokrystalin selüloz (MKS), aynı zamanda akışkanlık özelliklerine ve kapsül formülasyonlarının homojen dolumuna katkıda bulunurken dağılmaya yardımcı olabilmektedir.

Mevcut buluştaki tercih edilen yapılandırmada parçalayıcı, kroscarmelloz sodyum olabilmektedir. Mevcut buluşta tercih edilen yapılandırmada kroscarmelloz sodyum miktarı %1.00 ile 5.00 (ağırlıkça) arasında olabilmektedir. Daha tercihen kroscarmelloz sodyum miktarı %2.00 ile 4.00 (ağırlıkça) arasında olabilmektedir.

5 Mevcut buluşun kapsül bileşimi aşağıdakileri içermektedir:

- Ağırlıkça %10.00-%60.00 lisdeksamfetamin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar,
- Ağırlıkça %45.00-%65.00 seyreltici
- Ağırlıkça %1.00-%5.00 parçalayıcı ve
- Ağırlıkça %0.50-%1.50 yağlayıcı.

10

Mevcut buluşun başka bir yönü, aşağıdaki adımları içeren kapsül bileşimlerinin hazırlanmasına yönelik bir prosestir:

- f. Lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, bir seyreltici ve bir veya daha fazla parçalayıcının karıştırılması,
- g. Yağlayıcı eklenmesi ve yağlayıcı ile karıştırılması,
- h. Eleme ve karıştırma,
- i. Yağlayıcı eklenmesi ve yağlayıcı ile karıştırılması,
- j. Kapsüllerin doldurulması.

15

Bir yapılandırmada mevcut buluş bileşimlerindeki yağlayıcı, magnezyum stearat olabilmektedir.

20

Bir yapılandırmada mevcut buluş bileşimlerindeki parçalayıcı, kroscarmelloz sodyum olabilmektedir.

Mevcut buluşun tercih edilen yönü, aşağıdaki adımları içeren kapsül bileşimlerinin hazırlanmasına yönelik bir prosestir:

- a. Lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, mikrokristalin selülozun ve kroscarmelloz sodyumun karıştırılması,
- b. Magnezyum stearat eklenmesi ve magnezyum stearat ile karıştırılması,
- c. Eleme ve karıştırma,
- d. Magnezyum stearat eklenmesi ve magnezyum stearat ile karıştırılması,
- e. Kapsüllerin doldurulması.

25

30

Mevcut buluşun bir kapsül bileşiminin başka bir yönünde DEHB ve/veya Orta ila Şiddetli Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu (TYB) tedavisinde kullanılabilir.

Burada kullanıldığı şekliyle "(ağırlıkça)" terimi, dikkate alınan bileşimin toplam ağırlığına kıyasla ağırlıkça bir yüzdeyi ifade etmektedir.

5 Deneyler

Stabilite Sonuçları

Ürünün stabilitesi aşağıdaki üç koşul altında izlenmiştir. Stabilite süresi boyunca ürünün spesifikasyonları karşıladığı tespit edilmiştir.

25°C ± 2°C / %60 RH ± %5 RH

10 30°C ± 2°C / %65 RH ± %5 RH

40°C ± 2°C / %75 RH ± %5 RH

Stabilite çalışmasının sonucu, mevcut buluşa uygun olarak mevcut lisdeksamfetamin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuz bileşiminin mükemmel depolama stabilitesi sergilediğini göstermektedir.

15 Stabilite süresi boyunca ürünün spesifikasyonlara uygun olduğu tespit edilmiştir.

Örnekler

Örnek 1

Tercih edilen bir başka yapılandırmada buluşa göre farmasötik bileşimdir ve aşağıdakileri içermektedir:

20 Tablo 1: Lisdeksamfetamin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar ve ilgili yardımcı maddeleri içeren farmasötik bileşim

İçerik	Miktar (ağırlıkça %)
Lisdeksamfetamin veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar	%10.00-%60.00
Seyreltici	%45.00-%65.00
Bir veya daha fazla parçalayıcı	%1.00-%5.00

Bir veya daha fazla yağlayıcı	%0.50-%1.50
Toplam	%100.00

Örnek 1'in kapsül bileşiminin hazırlanması için bir prosestir ve aşağıdaki adımları içermektedir:

- 5 a. Lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, mikrokristalin selülozun ve kroscarmelloz sodyumun karıştırılması,
- b. Magnezyum stearat eklenmesi ve magnezyum stearat ile karıştırılması,
- c. Eleme ve karıştırma,
- d. Magnezyum stearat eklenmesi ve magnezyum stearat ile karıştırılması,
- e. Kapsüllerin doldurulması.

10 Örnek 2:

Tercih edilen bir başka yapılandırmada buluşa göre farmasötik bileşimdir ve aşağıdakileri içermektedir:

Tablo 2: Lisdeksamfetamin dimesilat ve ilgili yardımcı maddeleri içeren farmasötik bileşim

İçerik	Miktar (ağırlıkça %)
Lisdeksamfetamin dimesilat	%10.00-%60.00
Mikrokristalin selüloz	%45.00-%65.00
Kroscarmelloz sodyum	%1.00-%5.00
Magnezyum stearat	%0.50-%1.50
Toplam	%100.00

Örnek 1'in kapsül bileşiminin hazırlanması için bir procestir ve aşağıdaki adımları içermektedir:

- a. Lisdeksamfetamin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, mikrokristalin selülozun ve kroscarmelloz sodyumun karıştırılması,
- 5 b. Karışıma magnezyum stearat eklenmesi ve magnezyum stearat ile karıştırılması,
- c. Eleme ve karıştırma,
- d. Karışıma magnezyum stearat eklenmesi ve magnezyum stearat ile karıştırılması,
- e. Kapsüllerin doldurulması.

Deneyisel Çalışmalar

- 10 Değişen yığın yoğunluklarına sahip mikrokristalin selüloz (MKS) numunelerinin akışkanlık özelliklerini değerlendirmek için bir deney gerçekleştirilmiştir. Çalışmada toz akışkanlığının önemli bir göstergesi olan yığın yoğunluğu ile Hausner oranı arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonuçlar, $0.3-0.7 \text{ g/cm}^3$ arasında yığın yoğunluğuna sahip MKS numunelerinin, iyi akışkanlık özelliklerini gösteren kabul edilebilir bir Hausner oranı
- 15 sergilediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte bu aralıkların dışındaki yığın yoğunluklarına sahip numuneler, zayıf akışkanlık ve toz agregasyonuna karşı artan duyarlılığı düşündüren olumsuz Hausner oranları göstermiştir. Bu bulgular, katı dozaj formülasyonlarında tutarlı akışkanlık ve homojen dolum sağlamak için optimal yığın yoğunluğu aralığında MKS seçmenin önemini vurgulamaktadır.
- 20 Hausner oranı, sıkıştırılmış yoğunluğun yığın yoğunluğuna oranı olarak hesaplanan toz akışkanlığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Genel akışkanlık sınıflandırmalarına göre:
 - Hausner oranı $\leq 1.25 \rightarrow$ İyi akışkanlığı göstermektedir.
 - 1.25 ila 1.4 Hausner oranı $\rightarrow$ Kabul edilebilir ile zayıf akışkanlık aralığına işaret
 - 25 etmektedir.
 - Hausner oranı $\geq 1.4 \rightarrow$ Yüksek toz köprülenmesi veya kohezyon riski ile çok zayıf akışkanlık aralığını gösterir.

	0.20 g/cm³ yığın yoğunluğuna sahip MKS	0.25 g/cm³ yığın yoğunluğuna sahip MKS	0.3-0.7 g/cm³ yığın yoğunluğuna sahip MKS
Hausner oranı	1.62	1.28	1.18

Carr İndeks değerlerine odaklanarak farklı yığın yoğunluklarına sahip mikrokristalin selüloz (MKS) numunelerinin akışkanlık özelliklerini değerlendirmek için bir deney gerçekleştirilmiştir. Çalışmada toz sıkıştırılabilirliği ve akışkanlığını değerlendirmek için 5 kritik bir parametre olan yığın yoğunluğu ile Carr İndeksi arasında bir korelasyon kurulması amaçlanmıştır. Sonuçlar, **0.3-0.7 g/cm³** arasında yığın yoğunluğuna sahip MKS numunelerinin, iyi ila mükemmel akışkanlık özelliklerini gösteren **20'nin altında Carr İndeksi** değerleri sergilediğini göstermiştir. Bununla birlikte bu aralığın dışındaki yığın yoğunluklarına sahip numuneler **20'yi aşan Carr İndeksi** değerleri sergilemiştir; bu da artan 10 kohezyon ve zayıf akışkanlığa işaret etmiştir. Bu bulgular, katı dozaj formülasyonlarında verimli toz işleme, homojen dolum ve tutarlı performans sağlamak için optimal yığın yoğunluğu aralığında MKS seçmenin gerekliliğini vurgulamaktadır.

	0.20 g/cm³ yığın yoğunluğuna sahip MKS	0.25 g/cm³ yığın yoğunluğuna sahip MKS	0.3-0.7 g/cm³ yığın yoğunluğuna sahip MKS
Carr İndeksi	38	32	15

Tüm deneyler ve ilgili Hausner oranı ve Carr İndeksi değerleri, belirtilen yığın yoğunluğuna 15 sahip MKS'nin uygun olduğunu göstermiştir.