ÖZET

MİKRONİZE AMBRİSENTAN İÇEREN BİR FİLM KAPLI TABLET

Mevcut buluş, ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.9) parçacık boyutunun 10 μm'den az olduğu, ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren bir film kaplı tablet formülasyonu ile ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca basit, hızlı, uygun maliyetli, zamandan tasarruf edilmesini sağlayan ve endüstriyel açıdan elverişli bir proses ile ilgilidir.

ABSTRACT

A FILM COATED TABLET COMPRISING MICRONIZED AMBRISENTAN

The present invention relates to a film coated tablet formulation comprising ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts thereof has a d (0.9) particle size less than 10 µm. Further, the present invention also relates to a simple, rapid, cost effective, time-saving and industrially convenient process.

İSTEMLER

1. Ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren bir film kaplı tablet olup özelliği, ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.9) parçacık boyutunun 10 µm'den daha az olmasıdır.

2. İstem 1'e göre film kaplı tablet olup özelliği, ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.9) parçacık boyutunun 8 µm'den daha az, tercihen 6 µm'den daha az olmasıdır.

3. İstem 1'e göre film kaplı tablet olup özelliği, ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.5) parçacık boyutunun 6 µm'den daha az, tercihen 3 µm'den daha az olmasıdır.

4. İstem 1'e göre film kaplı tablet olup özelliği, ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.1) parçacık boyutunun 3 µm'den daha az, tercihen 1 µm'den daha az olmasıdır.

5. İstem 1'e göre film kaplı tablet olup özelliği, ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.9) parçacık boyutunun 8 µm'den daha az, d (0.5) parçacık boyutunun 6 µm'den daha az, d (0.1) parçacık boyutunun ise 3 µm'den daha az olmasıdır.

6. İstem 1'e göre film kaplı tablet olup özelliği, ambrisentan veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının miktarının toplam film kaplı tablet ağırlığı bakımından %2.0 ve %7.0 arasında olmasıdır.

7. İstem 1'e göre film kaplı tablet olup özelliği ayrıca dolgu maddeleri, dağıtıcılar, lubrikanlar/glidanlar, film kaplama ajanları veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeleri içermesidir.

8. İstem 7'ye göre film kaplı tablet olup özelliği, dolgu maddelerinin mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dehidrat, nötr pelletler, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, dekstroz, eritritol, etil selüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, polidekstroz, polimetakrilatlar, polivinilpirolidon, simetikon, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, nişasta, sukroz, şeker küreleri, sülfobütileter beta-siklodekstrin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

9. İstem 7'ye göre film kaplı tablet olup özelliği, dağıtıcıların kroskarmeloz sodyum, krospovidon, aljinatlar, magnezyum aluminyum silis, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum silikat, sodyum nişasta glikolat, karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, poliakrilin potasyum, poloksamer, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum dodesil sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

10. İstem 9'a göre film kaplı tablet olup özelliği, dağıtıcıların miktarının toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %1.0 ile %5.0 arasında olmasıdır.

11. İstem 7'ye göre film kaplı tablet olup özelliği, lubrikanların/glidanların magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, kolloidal silikon dioksit, kalsiyum stearat, talk, sodyum klorat, magnezyum loril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietien glikol, stearik asit, yağ asidi, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum loril sülfat, aluminyum silikat, kolloidal silika, kalsiyum silikat, magnezyum silikat, magnezyum oksit, nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

12. İstem 7'ye göre film kaplı tablet olup özelliği, aşağıdakileri içermesidir;
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %1.0-8.0 ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları,
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %40.0-60.0 laktoz monohidrat,
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %15.0-30.0 mikrokristalin selüloz,
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %1.0-5.0 kroskarmeloz sodyum,
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %0.1-2.0 magnezyum stearat,
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %1.0-6.0 film kaplama ajanı.

12. Islak granülasyon prosesiyle film kaplı tableti hazırlamaya yönelik bir proses olup özelliği, aşağıdaki adımları içermesidir:

a) Ambrisentan, laktoz monohidrat, mikrokristalin selüloz ve kroskarmelloz sodyumun elekten geçirilerek ıslak granülatörde karıştırılması,
b) Etil alkol (%96):saf su (60:40) karışımının eklenerek granüle edilmesi,
c) Karışımın 8 mm elekten geçirilmesi ve ardından karışımın akışkan yatakta kurutulması,
d) Karışımın 1.5 mm elekten geçirilmesi,
e) Magnezyum stearatın eklenerek karıştırılması,
f) Karışımın tabletleri elde edecek şekilde sıkıştırılması,
g) Tabletlerin film kaplamayla kaplanması.

CLAIMS

1. A film coated tablet comprising ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts thereof has a d (0.9) particle size less than 10 µm.

2. The film coated tablet according to claim 1, wherein ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts thereof has a d (0.9) particle size less than 8 µm, preferably less than 6 µm.

3. The film coated tablet according to claim 1, wherein ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts thereof has a d (0.5) particle size less than 6 µm, preferably less than 3 µm.

4. The film coated tablet according to claim 1, wherein ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts thereof has a d (0.1) particle size less than 3 µm, preferably less than 1 µm.

5. The film coated tablet according to claim 1, wherein ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts thereof has a d (0.9) particle size less than 8 µm, a d (0.5) particle size less than 6 µm, a d (0.1) particle size less than 3 µm.

6. The film coated tablet according to claim 1, wherein the amount of ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts is between 2.0% and 7.0% by weight in the total film coated tablet.

7. The film coated tablet according to claim 1, further comprising pharmaceutically acceptable excipients are selected from the group comprising fillers, disintegrants, lubricants/glidants, film coating agents or mixtures thereof.

8. The film coated tablet according to claim 7, wherein fillers are selected from group comprising microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, ammonium alginate, calcium carbonate, calcium phosphate, calcium phosphate dehydrate, neutral pellets, calcium sulfate, cellulose, cellulose acetate, dextrose, erythritol, ethyl cellulose, fructose, glyceryl palmitostearate, lactose, mannitol, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltodextrin, maltose, polydextrose, polymethacrylates, polyvinylpyrrolidone, simethicone, sodium alginate, sodium chloride, sorbitol, starch, sucrose, sugar spheres, sulfobutylether beta-cyclodextrin or mixtures thereof.

9. The film coated tablet according to claim 7, wherein disintegrants are selected from the group comprising croscarmellose sodium, crospovidone, alginates, magnesium aluminium silica, sodium carboxymethyl cellulose, calcium silicate, sodium starch glycolate, carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, low substituted hydroxypropyl cellulose, polyacryline potassium, poloxamer, sodium alginate, sodium glycine carbonate, sodium dodecyl sulfate or mixtures thereof.

10. The film coated tablet according to claim 9, wherein the amount of disintegrants is between 1.0% and 5.0% by weight of the total tablet formulation.

11. The film coated tablet according to claim 7, wherein lubricants/glidants are selected from the group comprising magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, colloidal silicon dioxide, calcium stearate, talc, sodium chlorate, magnesium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium acetate, sodium benzoate, polyethylene glycol, stearic acid, fatty acid, fumaric acid, glyceryl palmito sulphate, sodium lauryl sulphate, aluminium silicate, colloidal silica, calcium silicate, magnesium silicate, magnesium oxide, starch or mixtures thereof.

12. The film coated tablet according to claim 7, comprising;
1.0-8.0% by weight of ambrisentan or pharmaceutically acceptable salts thereof
40.0-60.0% by weight of lactose monohydrate
15.0-30.0% by weight of microcrystalline cellulose
1.0% - 5.0% by weight of croscarmellose sodium
0.1% - 2.0% by weight of magnesium stearate
1.0% - 6.0% by weight of film coating agent in the total tablet formulation.

12. A process for the preparing the film coated tablet processed wet granulation comprise the following steps:

a) Sieving ambrisentan, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and croscarmellose sodium and mixing ay wet granulator,
b) Adding ethyl alcohol (%96):pure water (60:40) mixture and then granulating,
c) Sieving the mixture through 8 mm and then drying the mixture at fluidized bed,
d) Sieving the mixture through 1.5 mm,
e) Adding magnesium stearate and then mixing,
f) Compressing the mixture to form tablets,
g) Coating the tablets with film coating.

TARİFNAME
MİKRONİZE AMBRİSENTAN İÇEREN BİR FİLM KAPLI TABLET

Teknik Alan

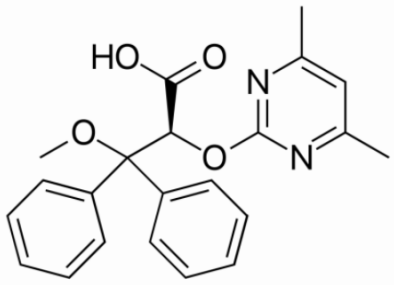
Mevcut buluş, ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.9) parçacık boyutunun 10 μm'den az olduğu, ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren bir film kaplı tablet formülasyonu ile ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca basit, hızlı, uygun maliyetli, zamandan tasarruf edilmesini sağlayan ve endüstriyel açıdan elverişli bir proses ile ilgilidir.

Buluşun Geçmişi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), özel bir pulmoner hipertansiyon tipi olup pulmoner arter duvarındaki düz kas hücrelerinin anormal düzeyde çoğalması ve aşırı vazokonstrüksiyonu ile karakterize ciddi, progresif ve hayati tehlike içeren bir pulmoner vasküler sistem hastalığıdır.

Pulmoner hipertansiyon ilaçları çoğunlukla farkı etki mekanizmalarına göre fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri, prostasiklin ve endotelin reseptör antagonistleri şeklinde ayrılmaktadır. Bunlardan endotelin reseptör antagonistleri, endotelin reseptörlerine tam olarak bağlanabilmekte, bu sayede hastalığın kötüleşmesini geciktirmede başarılı olabilmektedir.

Güçlü seçici bir endotelin reseptör antagonisti olan ambrisentan, pulmoner arteriyel hipertansiyonun ve idiopatik pulmoner fibrozisin tedavisinde kullanılmaktadır. Vasküler düz kas hücreleri ve kalp kas hücrelerindeki endotelin reseptörünü bloke ederek vazokonstrüksiyonu ve düz kas proliferasyonunu önlemektedir. Ambrisentanın kimyasal adı (S)-2-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)oksi)-3-metoksi-3,3-difenil propanoik asittir ve yapı formülü Formül I'de gösterildiği gibidir.



Formül I

Ambrisentan Letairis™ veya Volibris® markasıyla satılmaktadır.

Ambrisentan, suda neredeyse hiç çözünmeyen az çözünen bir ilaçtır ve 0.1mol·L-1 hidroklorik asit çözeltisidir. Tabletler üretilirken çoğu zaman ambrisentana ilişkin düşük

***Talep ERCAN ERGENEKON E-Devlet girişi referans alınarak TURKPATENT kayıtlarına alınmıştır.
***Evrak ve (1) adet eki orjinalinin aynısıdır .(TURKPATENT Bilgi Işlem)

çözünme, hatta niteliksizlik gibi problemlerle karşılaşılmaktadır. Ayrıca ambrisentanın küçük miktarlarda kullanılması, bileşimin üretimi esnasında bireysel bileşim birimlerinde etkin maddenin içerik tekdüzeliği bakımından problemlere yol açabilmektedir. İçerik tekdüzeliği problemleri nedeniyle etken maddenin bazı yardımcı maddelerle etkileşime girme ihtimali söz konusudur. Bu ise içerik tekdüzeliğinin, ilacın çözünmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Tekniğin bilinen durumunda ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren iyileştirilmiş bir farmasötik tablete halen ihtiyaç vardır.

Bu uygulamada tekniğin bilinen durumuna ilişkin bahsedilen problemleri ortadan kaldırmak adına ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.9) parçacık boyutları 10 µm'den daha azdır. Bu ise arzu edilen tablette çözünürlük, içerik tekdüzeliği, sıkıştırılabilirlik özelliklerini sağlamaktadır. Ayrıca film kaplı tablet basit ve uygun maliyetli bir yöntem olan standart teknikler aracılığıyla geliştirilmiştir.

Buluşun Detaylı Açıklaması

Mevcut buluşun esas amacı ambrisentanın yol açtığı sorunları ortadan kaldırmak ve tekniğin bilinen durumuna ilave avantajlar sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir başka amacı arzu edilen çözünme profili, stabilite ve içerik tekdüzeliğine sahip olan ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren bir film kaplı tablet ortaya koymaktır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı arzu edilen sıkıştırılabilirliğe sahip olan bir film kaplı tablet ortaya koymaktır.

Aşağıdaki parçacık boyutlarına sahip olan ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının formülasyon açısından çok önemli olduğu bulgusuna ulaştık. Özellikle çözünme özelliklerini ve toz homojenizasyonunu etkilemektedir. Elde edilen tabletler istenen çözünme profiline sahiptir. Daha homojen bir toz elde edilmektedir. Daha homojen olan tozdan elde edilen tabletlerin içerik tekdüzeliği de daha uygun bir düzeydedir. Dolayısıyla daha iyi biyoyararlanım sağlanmaktadır.

Burada kullanıldığı şekliyle 'parçacık boyutu' lazer kırınımı yöntemi (bir başka ifadeyle Malvern analizi) gibi konvansiyonel olarak kabul görmüş herhangi bir yöntem ile test edilen kümülatif hacim boyut dağılımı anlamına gelmektedir. d (0.1) terimi hacimce parçacıkların %10'unun daha ince olduğu; d (0.5) hacimce parçacıkların %50'sinin daha ince olduğu; d (0.5) ise hacimce parçacıkların %90'ının daha ince olduğu boyut şeklinde tanımlanmaktadır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre film kaplı tablet, ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.9) parçacık boyutunun 10 µm'den az olduğu, ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren bir film kaplı tablettir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre ambrisentan, serbest baz formundadır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.9) parçacık boyutu 8 µm'den daha az, tercihen 6 µm'den daha azdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.5) parçacık boyutu 6 µm'den daha az, tercihen 3 µm'den daha azdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.1) parçacık boyutu 3 µm'den daha az, tercihen 1 µm'den daha azdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre ambrisentanın veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının d (0.9) parçacık boyutu 8 µm'den daha az, d (0.5) parçacık boyutu 6 µm'den daha az, d (0.1) parçacık boyutu ise 3 µm'den daha azdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, ambrisentan veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının miktarı toplam film kaplı tablet ağırlığı bakımından %1.0 ile %8.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, ambrisentan veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının miktarı toplam film kaplı tablet ağırlığı bakımından %2.0 ile %7.0 arasındadır.

Genel anlamda bir formülasyonda bulunan yardımcı maddeler; etkin maddenin çözünürlüğü, absorpsiyonu, biyoyararlanımı gibi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerini olumlu veya olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle bir formülasyon geliştirilirken etkin maddeyle birlikte kullanılacak olan yardımcı maddelerin dikkatli ve bilinçli bir şekilde seçilmesi gerekmektedir. Formülasyonlarda etkin maddeler ile yardımcı maddeler arasında fizikokimyasal uyumsuzluk olmamalıdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre film kaplı tablet ayrıca dolgu maddeleri, dağıtıcılar, lubrikanlar/glidanlar, film kaplama ajanları veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeleri içermektedir.

Uygun dolgu maddeleri; mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dehidrat, nötr pelletler, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, dekstroz, eritritol, estilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktoz, mannitol,

magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, polidekstroz, polimetakrilatlar, polivinilpirolidon, simetikon, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, nişasta, sukroz, şeker küreleri, sülfobütileter beta-siklodekstrin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre dolgu maddesi; mikrokristalin selüloz veya laktoz monohidrat veya bunların karışımıdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, dolgu maddelerinin miktarı toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %15.0 ile %90.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, mikrokristalin selülozun miktarı toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %15.0 ile %30.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, laktoz monohidratın miktarı toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %40.0 ile %60.0 arasındadır.

Uygun dağıtıcılar; kroskarmeloz sodyum, krospovidon, aljinatlar, magnezyum aluminyum silis, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum silikat, sodyum nişasta glikolat, karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, poliakrilin potasyum, poloksamer, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum dodesil sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre dağıtıcı kroskarmelloz sodyumdur.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, dağıtıcıların miktarı toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %1.0 ile %5.0 arasındadır.

Uygun lubrikanlar/glidanlar; magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, kolloidal silikon dioksit, kalsiyum stearat, talk, sodyum klorat, magnezyum loril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietien glikol, stearik asit, yağ asidi, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum loril sülfat, aluminyum silikat, kolloidal silika, kalsiyum silikat, magnezyum silikat, magnezyum oksit, nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre lubrikanlar/glidanlar magnezyum stearattır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, lubrikanların/glidanların miktarı toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %0.1 ile %2.0 arasındadır.

Mevcut buluş konusu tablet, bileşimi nem ve ışıktan koruyarak stabiliteyi muhafaza etmek adına film kaplamayı içermektedir. Uygun film kaplama ajanları; hidroksipropilmetilselüloz,

polietilen glikol (PEG), talk, titanyum dioksit, polivinil alkol (PVA), polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri, polivinilprolidon, lesitin, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), pigmentler, boyalar, demir oksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre film kaplama ajanları; polietilen glikol (PEG-3350, PEG-8000), talk, titanyum dioksit, polivinil alkol (PVA), lesitindir. Bu ajanlar tablette arzu edilen mekanik stabilitenin elde edilmesini sağlamaktadır.

Beklenmedik bir biçimde ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile tüm yardımcı maddeler (lubrikanlar/glidanlar hariç) bir arada ıslak granülasyon prosesinde formüle edildiği zaman mükemmel bir tekdüzeliğe sahip olan ve iyileştirilmiş sıkıştırılabilirlik sergileyen bir film kaplı tablet elde edilebileceği görülmüştür. Islak granülasyon prosesi ayrışmayı etkili bir şekilde önlediği için iyi çözünme ve dağılma özellikleri sağlamaktadır. Bu proseste çözücüler kullanılmaktadır.

Uygun çözücüler saf su, etil alkol, gliserin, sorbitol, polietilen glikol, propilen glikol, isopropil alkol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmekle birlikte, granülasyon çözeltisi tercihen saf su veya etil alkol veya bunların karışımıdır. Tercihen ıslak granülasyon çözeltisi saf su veya etil alkoldür (%96).

Mevcut buluşun bir diğer düzenlemesine göre film kaplı tablet aşağıdakileri içermektedir:
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %1.0-8.0 ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %40.0-60.0 laktoz monohidrat
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %15.0-30.0 mikrokristalin selüloz
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %1.0-5.0 kroskarmeloz sodyum
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %0.1-2.0 magnezyum stearat
toplam tablet formülasyonu ağırlığı bakımından %1.0-6.0 film kaplama ajanı.

Mevcut buluşun diğer bir düzenlemesine göre, ıslak granülasyon prosesiyle film kaplı tableti hazırlamaya yönelik proses aşağıdaki adımları içermektedir:

a) Ambrisentan, laktoz monohidrat, mikrokristalin selüloz ve kroskarmelloz sodyumun elekten geçirilerek ıslak granülatörde karıştırılması,
b) Etil alkol (%96):saf su (60:40) karışımının eklenerek granüle edilmesi,
c) Karışımın 8 mm elekten geçirilmesi ve ardından karışımın akışkan yatakta kurutulması,
d) Karışımın 1.5 mm elekten geçirilmesi,
e) Magnezyum stearatın eklenerek karıştırılması,
f) Karışımın tabletleri elde edecek şekilde sıkıştırılması,

g) Tabletlerin film kaplamayla kaplanması.

Örnek 1: Ambrisentan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren bir film kaplı tablet

Bileşenler	**Miktar (toplam bakımından %)**
Ambrisentan	1.0 - 8.0
Laktoz monohidrat	40.0 - 60.0
Mikrokristalin selüloz	15.0 - 30.0
Kroskarmeloz sodyum	1.0 – 5.0
Magnezyum stearat	0.1 – 2.0
Etil alkol	5.0 – 20.0
Saf su	5.0 – 15.0
Film kaplama ajanları	1.0 – 6.0
Toplam bileşim	**100**

Örnek 2: Ambrisentan içeren bir film kaplı tablet

Bileşenler	**Miktar (toplam bakımından %)**
Ambrisentan	2.6
Laktoz monohidrat	50.2
Mikrokristalin selüloz	21.1
Kroskarmeloz sodyum	2.1
Magnezyum stearat	0.53
Etil alkol	11.11
Saf su	9.5
Film kaplama ajanları	2.6
Toplam bileşim	**100**

Örnek 3: Ambrisentan içeren bir film kaplı tablet

Bileşenler	**Miktar (toplam bakımından %)**
Ambrisentan	5.2
Laktoz monohidrat	47.6
Mikrokristalin selüloz	21.1
Kroskarmeloz sodyum	2.1
Magnezyum stearat	0.53
Etil alkol	11.11
Saf su	9.5
Film kaplama ajanları	2.6
Toplam bileşim	**100**

Örnek 1, 2, 3'e ait proses:

a) Ambrisentan, laktoz monohidrat, mikrokristalin selüloz ve kroskarmelloz sodyumun elekten geçirilerek ıslak granülatörde karıştırılması,
b) Etil alkol (%96):saf su (60:40) karışımının eklenerek granüle edilmesi,
c) Karışımın 8 mm elekten geçirilmesi ve ardından karışımın akışkan yatakta kurutulması,
d) Karışımın 1.5 mm elekten geçirilmesi,
e) Magnezyum stearatın eklenerek karıştırılması,
f) Karışımın tabletleri elde edecek şekilde sıkıştırılması,
g) Tabletlerin film kaplamayla kaplanması.

Film kaplama ajanları

Polivinil alkol	%45.2
Titanyum dioksit	%29.85
Polietilen glikol 3350	%10.7
Talk	%6.8
Polietilen glikol 8000	%5.3
Lesitin	%2.0
FD&C #40/Bayrak Kırmızısı Aluminyum Lake	%1.5