

ÖZET**PROPİVERİN VEYA PROPİVERİNİN FARMASÖTİK OLARAK KABUL EDİLEBİLİR BİR
TUZUNU İÇEREN PELLETT KOMPOZİSYONU**

5 Mevcut buluş, oral uygulama için modifiye salımlı olarak formüle edilen, propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir pellet kompozisyonu ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir pellet kompozisyonu olup, özelliği; pellet kompozisyonunun modifiye salımlı olarak formüle edilmesidir.
- 5 2. İstem 1'e göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun propiverin hidroklorür olmasıdır.
3. İstem 2'ye göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; propiverin hidroklorür miktarının pelletin ağırlığına %5.0 ile %40.0 arasında olmasıdır.
- 10 4. İstem 2'ye göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; propiverin hidroklorür miktarının toplam kompozisyonun ağırlığına %1.0 ile %30.0 arasında olmasıdır.
5. Önceki istemlerden herhangi birine göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; pelletlerin ayrıca en az bir salım modifiye edici ajan içermesidir.
- 15 6. İstem 5'e göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; salım modifiye edici ajanın poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat), poli(metil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-metakrilik asit), etil selüloz, metil selüloz, hidroksipropilmetilselüloz, selüloz asetat, selüloz asetat ftalat, selüloz asetat trimelitat, hidroksipropil metilselüloz ftalat, hidroksipropil metilselüloz asetat süksinat, poli(metakrilik asit-ko-etilakrilat), polivinilklorür, polivinil asetat ftalat, poli(vinilpirolidon-ko-vinilasetat), silikon elastomerleri, şellak, zein, rosin esterleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 20 7. İstem 5 veya 6'ya göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; salım modifiye edici ajan miktarının pelletin ağırlığına %1.0 ile %25.0 arasında olmasıdır.
8. İstem 5 veya 6'ya göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; salım modifiye edici ajan miktarının toplam kompozisyonun ağırlığına %0.5 ile %10.0 arasında olmasıdır.
- 25 9. Önceki istemlerden herhangi birine göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; kompozisyonun tablet veya kapsül formunda olmasıdır.
10. İstem 9'a göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; kompozisyonun tablet formunda olmasıdır.
11. İstem 10'a göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; tabletin ayrıca dolgu maddeleri, pH ayarlayıcılar, bağlayıcılar, dağıtıcılar, plastikleştiriciler, lubrikanlar, glidantlar,

süspansiyon ajanları, geçirgenlik arttırıcı ajanlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içermesidir.

12. İstem 11'e göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; dolgu maddesi miktarının pelletin ağırlığına %5.0 ile %35.0 arasında olmasıdır.

5 13. İstem 11'e göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; dolgu maddesi miktarının toplam kompozisyonun ağırlığına %50.0 ile %87.0 arasında olmasıdır.

10 14. İstem 11'e göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; pH ayarlayıcıların sitrik asit, alüminyum potasyum sülfat, potasyum karbonat, susuz sodyum dihidrojen fosfat, dibazik potasyum sülfat, kalsiyum karbonat, nikotinik asit, seyreltik hidroklorik asit, glasiyal asetik asit, laktik asit, maleik asit, monobazik potasyum fosfat, fosforik asit, adipik asit, sodyum asetat, sodyum bikarbonat, sodyum karbonat, sodyum sitrat, sodyum dihidrojen fosfat dihidrat, tartarik asit, tribazik sodyum fosfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

15 15. İstem 14'e göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; asidik maddenin (pH ayarlayıcılar) propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna ağırlıkça oranının 0.1 ile 6.0, 0.5 ile 5.0, 1.0 ile 4.0 ve tercihen 1.5 ile 3.5 arasında olmasıdır.

16. İstem 14'e göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; pH ayarlayıcı miktarının pelletin ağırlığına %30.0 ile %60.0 arasında olmasıdır.

20 17. İstem 14'e göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; pH ayarlayıcı miktarının toplam kompozisyonun ağırlığına %1.0 ile %30.0 arasında olmasıdır.

18. İstem 10'a göre pellet kompozisyonu olup, özelliği; pelletlerin aşağıdakileri içermesidir:

- Propiverin hidroklorür
- Nötral mikrokristalin selüloz pelleti
- Sitrik asit
- 25 – Polivinilpirolidon
- Laktoz
- Etil akrilat veya metil metakrilat veya az miktarda metakrilik asit esteri
- Poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat) 1:2
- Poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat) 1:1
- 30 – Poli(metil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-metakrilik asit) 7:3:1
- Trietilsitrat
- Talk

TARİFNAME

PROPİVERİN VEYA PROPİVERİNİN FARMASÖTİK OLARAK KABUL EDİLEBİLİR BİR TUZUNU İÇEREN PELLETT KOMPOZİSYONU

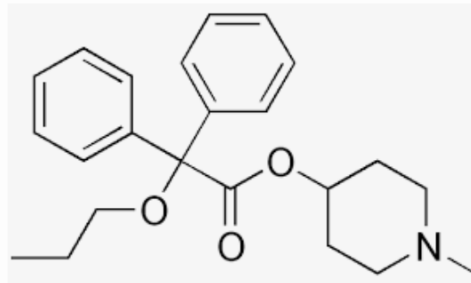
Teknik Alan

- 5 Mevcut buluş, oral uygulama için modifiye salımlı olarak formüle edilen, propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir pellet kompozisyonu ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

- 10 Aşırı aktif mesane (AAM) ve ilişkili bir bozukluk olan sıkışma tipi üriner inkontinans, depolama fonksiyonunun başka bir majör bozukluğunu temsil etmektedir. Bu iki bozukluk, yoğun bir istekle (aciliyet) sık idrara çıkma ihtiyacı (sıklık) ve gece idrara çıkma ihtiyacı (noktüri) ile karakterizedir. Stres tipi üriner inkontinansın aksine, AAM ve sıkışma tipi üriner inkontinans, üretral sfinkter kontrolüyle ilişkili olmamakla birlikte, mesane fonksiyonlarında ve bu fonksiyonların düzenlenmesindeki bozukluklarla ilgilidir.
- 15 Antimuskarinik ajanlar dahil birçok ilaç sınıfı, aşırı aktif mesane tedavisinde ve yönetiminde kullanılmıştır. Etkilerini muskarinik reseptörler üzerinde gösteren ve mesane duvarı düz kaslarının (detrusor) istemsiz kasılma şiddetini baskılayan veya azaltan antimuskarinik ajanlar, AAM için ilk tercih edilen farmakoterapi olup, etkililiği sorgulanmayan tek tedavi olabilir. Propiverin hidroklorür, kapsamlı olarak incelenmiş bir antimuskarinik ve kalsiyum
- 20 kanal blokeri ajandır.

Propiverin, aşırı aktif mesane ve üriner inkontinans tedavisinde en sık kullanılan reçeteli antimuskarinik ilaçtır. Propiverinin kimyasal adı (1-metil-4-piperidil difenilpropoksiasetat) olup, Formül I'de gösterildiği gibi bir benzilik asit türevidir.



Formül I

Propiverin, BCS (Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi) Sınıf III'e dahil bir ilaç olup, düşük geçirgenliği ve yüksek çözünürlüğe sahiptir.

5 Mictonorm gibi hızlı salımlı oral dozaj formları şeklinde preparatlar olarak hidroklorür tuzu formundaki propiverin, yıllardır piyasada mevcuttur. Şimdiye kadar kullanılan dozajlar, örneğin günde üç kez alınan 15 mg propiverin- hidroklorür içeren Mictonorm hapının her biri, tekrarlayan günlük pikler sergileyen nispeten oldukça fazla dalgalanan kan düzeylerine neden olur. Propiverinin antikolinerjik etkisi nedeniyle, kan düzeyindeki hızlı artışla birlikte akomodasyon bozuklukları gibi tipik antikolinerjik yan etkileri de kabul edilmelidir. Dolayısıyla, bu yan etkiler 10 ile 20 mg modifiye olmayan, hızlı salımlı dozaj formlarının mümkün olan 10 birim doz miktarını kısıtlamaktadır.

Hidroklorür tuzu formundaki propiverin halihazırda çabuk salımlı (IR) ve modifiye salımlı (MR) olmak üzere iki farklı dozaj formu halinde Apogepha Arzneimittel GmbH tarafından Mictonorm® / Detrunorm®/ Proprinorm® ticari adlarıyla pazarlanmaktadır.

15 TR 2012/11270 numaralı patent başvurusunda bir antikolinerjik etkin madde olarak propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren oral farmasötik bir kompozisyon ortaya konmaktadır.

20 Önceki teknikte de propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren oral farmasötik dozaj formlarının ortaya konduğu birkaç patent bulunmaktadır. Bununla birlikte, teknikteki formülasyonların birçoğu, ilacın üretim maliyetini artıracı karmasık tekniklerle formüle edilmekte olup, etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri göz önünde bulundurulmadan oluşturulmuştur.

Bu nedenle, önceki teknikte yukarıda açıklanan sorunları ortadan kaldıran ve bunlara ek avantajlar getiren, propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir kompozisyona hala ihtiyaç bulunmaktadır.

25 **Buluşun Ayrıntılı Açıklaması**

Mevcut buluşun esas amacı, bir pellet kompozisyonu kullanılarak yüksek stabilite sağlanmış, propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir kompozisyonunun sunulmasıdır.

30 Buluşun başka bir amacı, bu tür bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya yirmi dört saatlik (24sa) bir süre boyunca sürekli ve terapötik düzeyde propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu sağlayabilen modifiye salımlı bir dozaj formülasyonunun elde edilmesidir. Daha spesifik olarak, mevcut buluş propiverin veya propiverinin farmasötik olarak

kabul edilebilir bir tuzunu içeren pellet formunda bir oral dozaj formuyla ilgili olup, etkin maddenin salımı, pH ayarlayıcıların varlığında bir salım modifiye edici ajanla kontrol edilmektedir.

5 “Modifiye salım” terimi, ilacı uzun bir zamana yayarak serbest bırakmak suretiyle hastanın kan dolaşımında ilacın sabit seviyelerde kalmasını sağlayan farmasötik formülasyonlar için kullanılır. Modifiye salım, etkin maddeyi, 12 ila 24 saatlik bir süre boyunca yavaş yavaş ve öngörülebilir şekilde serbest bırakmak üzere formüle edilmiştir.

10 Propiverinin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun fizikokimyasal özellikleri nedeniyle modifiye salımlı bir formülasyon yapılmasına uygun değildir. Bunun nedeni, propiverinin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, özellikle de propiverin hidroklorürün kullanılan ekzipsiyonlara ve çevresel koşullara karşı hassas olmasıdır. Bu nedenle, modifiye salım için kullanılan polimerler ve adımlar mevcut buluşta önemlidir.

15 Pelletler geçimsiz etkin maddeleri iletmek üzere karıştırılabilir. Pellet formülasyonlarının tekrarlanabilirliği, tek birim dozaj formlarının tekrarlanabilirliğinden çok daha iyidir. Bunlar düşük yüzey alanı-hacim oranları itibarıyla film kaplama için uygun sistemlerdir. Ayrıca, pellet formülasyonlarının avantajlı özelliklerinden birisi, nem, hava ve ışık gibi dış faktörlere karşı iyi direnç göstermeleridir. Pelletler ayrıca mükemmel akış özelliklerine sahiptir. Bu avantajlar göz önünde bulundurulduğunda, propiverin içeren formülasyonlarda kullanım için en uygun form pellet formudur.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, pellet kompozisyonu propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içermekte olup, pellet kompozisyonu modifiye salımlı olarak formüle edilmektedir.

25 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu propiverin hidroklorürdür.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, propiverin hidroklorür miktarı pelletin ağırlığınca %5.0 ile %40.0, %7.0 ile %35.0, %10.0 ile %30.0, %11.0 ile %25.0, %12.0 ile %20.0 ve %12.0 ile %18.0 arasındadır.

30 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, propiverin hidroklorür pellet dışında da bulunmaktadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, propiverin hidroklorür miktarı toplam kompozisyonda ağırlıkça %1.0 ile %30.0, %1.0 ile %25.0, %1.0 ile %20.0, %1.0 ile %15.0, %1.0 ile %10.0 ve %1.0 ile %6.0 arasındadır.

5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, pelletler ayrıca en az bir salım modifiye edici ajan içermektedir.

Uygun salım modifiye edici ajanlar, poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat), poli(metil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-metakrilik asit), etil selüloz, metil selüloz, hidroksipropilmetilselüloz, selüloz asetat, selüloz asetat ftalat, selüloz asetat trimelitat, hidroksipropil metilselüloz ftalat, hidroksipropil metilselüloz asetat süksinat, poli(metakrilik asit-ko-etilakrilat), polivinilklorür, polivinil asetat ftalat, poli(vinilpirolidon-ko-vinilasetat), silikon elastomerleri, şellak, zein, rosin esterleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, salım modifiye edici ajanın miktarı pelletin ağırlığınca %1.0 ile %25.0, %2.0 ile %20.0, %3.0 ile %15.0 ve %5.0 ile %10.0 arasındadır.

15 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, salım modifiye edici ajanın miktarı toplam kompozisyon içerisinde ağırlıkça %0.5 ile %10.0, %1.0 ile %8.0, %1.0 ile %6.0 ve %1.0 ile %4.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, salım modifiye edici ajan poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat) 1:2 (Eudragit S 100) veya poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat) 1:1 (Eudragit L 100) veya poli(metil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-metakrilik asit) 7:3:1'dir (Eudragit FS 30 D) ve bunlar birlikte veya ayrı ayrı kullanılabilir.

25 Eksipiyanların optimum miktarları, örneğin ilgili karışımların kompozisyonu, mesela istenen geciktirme etkisi, spesifik bir çözünürlüğe ve geçirgenliğe sahip salım modifiye edici ajanın türü ve asidik maddenin etkin madde propiverine oranı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu parametreler tamamen birbirlerinden bağımsız olarak değişkenlik göstermekte olup, propiverinin kontrollü ve uzun süreli modifiye salımı için oldukça yüksek önem teşkil etmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, tercih edilen dozaj formları, daha uygun ve uygulanması daha kolay olduğundan, pelletlerle doldurulmuş tablet veya kapsül şeklindedir.

30 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, kompozisyon tablet formundadır. Pellet bir tabletin içinde yer alır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, tablet ayrıca dolgu maddeleri, pH ayarlayıcılar, bağlayıcılar, dağıtıcılar, plastikleştiriciler, lubrikanlar, glidantlar, süspansiyon ajanları, geçirgenlik arttırıcı ajanlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içermektedir.

- 5 Uygun dolgu maddeleri, nötral mikrokristalin selüloz pelletler, laktoz, mikrokristalin selüloz, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dehidrat, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, sıkıştırılabilir şeker, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, eritritol, etilselüloz, fruktoz, izomalt, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, 10 sodyum klorür, sorbitol, nişasta, sukroz, şeker küreleri, sülfobütiler beta-siklodekstrin, kitre, trehaloz, polisorbitat 80, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dolgu maddelerinin miktarı pelletin ağırlığınca %5.0 ile %35.0, %7.0 ile %30.0, %9.0 ile %25.0 ve %10.0 ile %20.0 arasındadır.

- 15 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dolgu maddelerinin miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %50.0 ile %87.0, %55.0 ile %84.0, %60.0 ile %80.0 ve %65.0 ile %75.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dolgu maddesi, nötral mikrokristalin selüloz pelletleri veya laktoz veya mikrokristalin selüloz veya bunların karışımlarıdır.

- 20 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dolgu maddelerinin propiverin hidroklorür ile etkileşime girmesini engellemek amacıyla bu maddeler mümkün olduğunca inert olmalı ve sadece propiverin hidroklorür iletimini sağlamak için bir taşıyıcı olarak işlev görmelidir. Dolayısıyla, nötral mikrokristalin selüloz pelletleri, örneğin propiverin hidroklorürün çözünürlüğünü arttırarak, dissolüsyonu iyileştirerek ve stabilizeyi arttırarak formülasyonu desteklemektedir. Bu nedenle pelletler içerisinde dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz 25 pelletleri kullanılmaktadır.

- 30 Tercih edilen buluşa konu kompozisyonlar, 6.65'ten düşük bir pKa değerine sahip, farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir organik veya inorganik asit içermektedir. Asidik bileşik, mevcut propiverin tuzunun türünden bağımsız olarak tüm bağırsak kanalında yeterli bir salım sağlayacak şekilde propiverin ve asit arasında bir quazi iyon çifti oluşturarak, propiverin ve tuzlarının pH'tan bağımsız çözünürlüğünü sağlamak amacıyla kullanılır.

Uygun pH ayarlayıcılar, sitrik asit, alüminyum potasyum sülfat, potasyum karbonat, susuz sodyum dihidrojen fosfat, dibazik potasyum sülfat, kalsiyum karbonat, nikotinik asit, seyreltik

hidroklorik asit, glasiyal asetik asit, laktik asit, maleik asit, monobazik potasyum fosfat, fosforik asit, adipik asit, sodyum asetat, sodyum bikarbonat, sodyum karbonat, sodyum sitrat, sodyum dihidrojen fosfat dihidrat, tartarik asit, tribazik sodyum fosfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, asidik maddenin (pH ayarlama ajanı) propiverin veya propiverinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna ağırlıkça oranı 0.1 ve 6.0, 0.5 ile 5.0, 1.0 ile 4.0 veya tercihen 1.5 ile 3.5 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, pH ayarlama maddelerinin miktarı pelletin ağırlığınca %30.0 ile %60.0, %32.0 ile %50.0 ve %35.0 ile %45.0 arasındadır.

- 10 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, pH ayarlayıcıların miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %1.0 ile %30.0, %3.0 ile %25.0, %5.0 ile %20.0 ve %7.0 ile %15.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, pH ayarlayıcı sitrik asittir.

- 15 Uygun bağlayıcılar, polivinilpirolidon, şekerler, glukoz şurubu, doğal zamlar, jelatin, agar, aljinatlar, kopovidon, sodyum aljinat, guar zımkı, nişasta zımkı, arap zımkı, bentonit, laponit, setostearil alkol, polidekstroz, polietilen oksit, pektin, alüminyum hidroksit, hyalüronik asit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, bağlayıcıların miktarı pelletin ağırlığınca %1.0 ile %25.0, %3.0 ile %16.0 ve %4.0 ile %10.0 arasındadır.

- 20 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, bağlayıcıların miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %1.0 ile %25.0 arasında, %3.0 ile %16.0 arasında ve %4.0 ile %10.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre bağlayıcı, polivinilpirolidondur.

Uygun plastikleştiriciler, polietilen glikol, trietil sitrat, triasetin, tribütil sitrat, klorobütanol, dibütil ftalat, dibütil sebasat, dimetil ftalat, gliserin, mannitol, petrolatum, lanolin alkoller veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 25 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, plastikleştiricilerin miktarı pelletin ağırlığınca %0.05 ile %5.0 ve %0.5 ile %3.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, plastikleştiricilerin miktarı toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.01 ile %5.0 arasında ve %0.05 ile %3.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre plastikleştirici, trietil sitrattır.

Uygun dağıtıcılar, kroskarmelloz sodyum, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, çapraz bağlı sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

5

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dağıtıcı miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %1.0 ile %15.0 arasındadır.

10

Uygun lubrikanlar, magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, polietilen glikol, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, gliseril palmitostearat, hidrojene doğal yağlar, çinko stearat, kalsiyum stearat, silika, talk, stearik asit, polietilen glikol, parafin veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir. Tercihen lubrikan, magnezyum stearattır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, lubrikanların miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.05 ile %5.0 arasında, %0.5 ile %3.0 arasındadır.

15

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre lubrikan, magnezyum stearattır.

Uygun glidantlar, koloidal silikon dioksit, suda çözünen ekspiyan, hidrofilik polimerler, silikon dioksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, glidant miktarı toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.05 ile %5.0, %0.5 ile %3.0 arasındadır.

20

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre glidant, koloidal silikon dioksittir.

Uygun süspansiyon maddeleri, talk, ksantan zımkı, guar zımkı, gliserol, polivinil alkol, polivinil pirolidon, polietilen oksit, selüloz türevleri, etil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksietil metil selüloz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, süspansiyon maddesi talktır.

25

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, süspansiyon maddesinin miktarı pelletin ağırlığınca %5.0 ile %25.0, %8.0 ile %20.0 ve %9.0 ile %17.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, süspansiyon maddesinin miktarı toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.5 ile %10.0 ve %1.0 ile %8.0 arasındadır.

Uygun geçirgenlik arttırıcı ajanlar, etil akrilat, metil metakrilat ve az miktarda metakrilik asit esteri, etanol, izopropil alkol, propilen glikol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

5 Propiverin, BCS (Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi) Sınıf III'e dahil bir ilaç olup, düşük geçirgenliğe sahiptir. Dolayısıyla, geçirgenlik arttırıcı ajanların kullanılması önemlidir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, geçirgenlik arttırıcı ajanların miktarı pelletin ağırlığına %0.5 ile %6.0 ve %1.0 ile %4.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, geçirgenlik arttırıcı ajanların miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %0.05 ile %4.0 ve %0.1 ile %2.0 arasındadır.

10 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, geçirgenlik arttırıcı ajan etil akrilat veya metil metakrilat veya az miktarda metakrilik asit esteri (Eudragit RS veya Eudragit RL) veya bunların karışımlarıdır.

15 Bahsedilen farmasötik kompozisyon, direkt baskı veya kuru granülasyon ya da yaş granülasyon sonrasında tablet şeklinde basılmaktadır. Tabletler konvansiyonel olarak film kaplı olabilir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, pelletler aşağıdakileri içermektedir:

- Propiverin hidroklorür
- Nötral mikrokristalin selüloz pelleti
- Sitrik asit
- 20 • Polivinilpirolidon
- Laktoz
- Etil akrilat veya metil metakrilat veya az miktarda metakrilik asit esteri (Eudragit RS veya Eudragit RL)
- Poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat) 1:2 (Eudragit S 100)
- 25 • Poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat) 1:1 (Eudragit L 100)
- Poli(metil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-metakrilik asit) 7:3:1 (Eudragit FS30D)
- Trietilsitrat
- Talk
- Magnezyum stearat

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre tablet, aşağıdakileri içermektedir:

- Propiverin hidroklorür
- Nötral mikrokristalin selüloz pelleti
- Sitrik asit
- 5 • Polivinilpirolidon
- Laktoz
- Etil akrilat veya metil metakrilat veya az miktarda metakrilik asit esteri (Eudragit RS veya Eudragit RL)
- Poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat) 1:2 (Eudragit S 100)
- 10 • Poli(metakrilik asit-ko-metilmetakrilat) 1:1 (Eudragit L 100)
- Poli(metil akrilat-ko-metil metakrilat-ko-metakrilik asit) 7:3:1 (Eudragit FS30D)
- Trietilsitrat
- Talk
- Magnezyum stearat
- 15 • Mikrokristalin selüloz Ph101
- Koloidal silikon dioksit

ÖRNEK 1: PROPİVERİN HİDROKLORÜR BARINDIRAN PELLETLER İÇEREN BİR TABLET

5

10

15

20

	İçerik maddeleri	(%) Miktar (a/a)
Pellet	Propiverin hidroklorür	1.0 – 30.0
	Nötral mikrokristalin selüloz pelleti	0.5 – 30.0
	Sitrik asit	2.0- 40.0
	Polivinilpirolidon	0.5 – 15.0
	Laktoz	0.01 – 20.0
	Eudragit RS	0.01 – 20.0
	Eudragit RL	0.01 – 20.0
	Eudragit S 100	0.01 – 20.0
	Eudragit L 100	0.01 – 20.0
	Eudragit FS 30 D	0.01 – 20.0
	Trietilsitrat	0.01 – 20.0
	Talk	0.01 – 20.0
	Magnezyum stearat	0.001 – 10.0
	Mikrokristalin selüloz Ph101	30.0 – 85.0
	Polivinilpirolidon	0.5 – 30.0
	Kolloidal silikon dioksit	0.01 – 20.0
	Magnezyum stearat	0.001 – 10.0
	Toplam	100

ÖRNEK 2: PROPİVERİN HİDROKLORÜR BARINDIRAN PELLETLER İÇEREN BİR TABLET

		İçerik maddeleri	(%) Miktar (a/a)
5	Pellet	Propiverin hidroklorür	1.0 – 15.0
		Nötral mikrokristalin selüloz pelleti	1.0 – 7.0
		Sitrik asit	5.0- 20.0
		Polivinilpirolidon	1.0 – 7.0
		Laktoz	0.5 – 5.0
10		Eudragit RS	0.01 – 10.0
		Eudragit RL	0.01 – 10.0
		Eudragit S 100	0.01 – 10.0
		Eudragit L 100	0.01 – 10.0
		Eudragit FS 30 D	0.01 – 20.0
15		Trietilsitrat	0.01 – 10.0
		Talk	0.01 – 10.0
		Magnezyum stearat	0.001 – 5.0
		Mikrokristalin selüloz Ph101	60.0 – 75.0
20		Polivinilpirolidon	0.5 – 20.0
		Kolloidal silikon dioksit	0.01 – 10.0
		Magnezyum stearat	0.001 – 5.0
		Toplam	100

Örnek 1 veya 2 için proses:**Pellet için:**

- 5 a) Propiverin hidroklorür, nötral mikrokristalin selüloz pellet, sitrik asit, polivinilpirolidon, laktoz, Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit S 100, Eudragit L 100, Eudragit FS 30 D, trietilsitrat, talk ve magnezyum stearat bir homojenizatöre eklenir ve karıştırılır,
- b) Ardından, elde edilen pelletler akışkan yataklı kurutucuya konur,

Pellet elde edildikten sonraki adımlar:

- 10 c) Polivinilpirolidon içeren granülasyon çözeltisi mikrokristalin selüloz Ph101 ile granül haline getirilir,
- d) Granüller elenir ve nem %0.3 altına düşene kadar kurutulur,
- e) Granüller tekrar elenir,
- f) Kolloidal silikon dioksit ve hazırlanan pelletler eklenir ve karıştırılır,
- g) Magnezyum stearat eklenir ve karıştırılır,
- h) Ardından, basılarak tablet oluşturulur,
- 15 i) Tabletler kaplama maddeleri ile kaplanır.

ÖRNEK 3: PROPİVERİN HİDROKLORÜR BARINDIRAN PELLETLER İÇEREN BİR TABLET

5		İçerik maddeleri	(%) Miktar (a/a)
	Pellet	Propiverin hidroklorür	1.0 – 30.0
		Nötral mikrokristalin selüloz pelleti	0.5 – 30.0
10		Sitrik asit	2.0- 40.0
		Polivinilpirolidon	0.5 – 15.0
		Laktoz	0.01 – 20.0
		Eudragit RS	0.01 – 20.0
15		Eudragit RL	0.01 – 20.0
		Eudragit S 100	0.01 – 20.0
		Eudragit L 100	0.01 – 20.0
		Eudragit FS 30 D	0.01 – 20.0
20		Trietilsitrat	0.01 – 20.0
		Talk	0.01 – 20.0
		Magnezyum stearat	0.001 – 10.0
25		Propiverin hidroklorür	1.0 – 15.0
		Kroskarmelloz sodyum	1.0 – 15.0
		Mikrokristalin selüloz Ph101	30.0 – 85.0
		Polivinilpirolidon	0.5 – 30.0
30		Kolloidal silikon dioksit	0.01 – 20.0
		Magnezyum stearat	0.001 – 10.0
		Toplam	100

Örnek 3 için proses:**Pellet için:**

- 5 a) Propiverin hidroklorür, nötral mikrokristalin selüloz pellet, sitrik asit, polivinilpirolidon, laktoz, Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit S 100, Eudragit L 100, Eudragit FS 30 D, trietilsitrat, talk ve magnezyum stearat bir homojenizatöre eklenir ve karıştırılır,
- b) Ardından, elde edilen pelletler akışkan yataklı kurutucuya konur,

Pellet elde edildikten sonraki adımlar:

- 10 c) Polivinilpirolidon içeren granülasyon çözeltisi mikrokristalin selüloz Ph101, kroscarmelloz sodyum ve propiverin hidroklorür ile granül haline getirilir,
- d) Granüller elenir ve nem %0.3 altına düşene kadar kurutulur,
- e) Granüller tekrar elenir,
- f) Koloidal silikon dioksit ve hazırlanan pelletler eklenir ve karıştırılır,
- g) Magnezyum stearat eklenir ve karıştırılır,
- h) Ardından, basılarak tablet oluşturulur,
- 15 i) Tabletler kaplama maddeleri ile kaplanır.

20

25

30

35