

OZET**PURUZSUZ, YUKSEK KATI MADDE İÇERİKLİ TABLET**
KAPLAMA BİLEŞİMİ

Buluş, bir suda çözünebilir selüloz eterin etkili bir miktarını, bir
5 poli(N-vinil pirolidon-ko-vinil asetat) kopolimeri, D-glukoza dayanan
bir film oluşturunca ajanı ve bir plastikleştiriciyi içeren bir kaplama
bileşimini tarif eder.

İSTEMLER

1. Bir kuru, serbest akan toz formunda olan ve aşağıdakilerin etkili miktarlarını içeren bir kaplama bileşimidir:
 - (i) suda çözünabilir bir selüloz eterinin %25'i ile %66'sı;
 - 5 (ii) bir poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-vinil asetat) (PVP/VA) kopolimerinin %0.5'i ile %60'ı;
 - (iii) maltodekstrin ve polidekstrozdan seçilen D-glukoza dayanan bir film oluşturuucu ajanın %0.1'i ile %45'i;
 - (iv) ve bir plastikleştiricinin %6'sı ile %22'si;
 - 10 burada adı geçen PVP/VA kopolimeri %55 N-vinil-2-pirolidon: %45 vinil asetat ile %99 N-vinil-2-pirolidon: %1 vinil asetat içerir.
2. İstem 1'e göre bileşim olup, burada adı geçen suda çözünabilen selüloz eteri, karboksimetilselüloz sodyumdan (CMC Na), hidroksietil selülozdan (HEC), hidroksipropil selülozdan (HPC),
 - 15 hidroksipropilmetil selülozdan (HPMC) ve metil selülozdan (MC) meydana gelen hruptan seçilir.
3. İstem 1'e göre bileşim olup, burada adı geçen plastikleştirici sitratlardan, orta-zincirli trigliseritlerden, ftalatlardan, glükollerden, stearatlardan ve triasetinden meydana gelen gruptan seçilir.
- 20 4. Katı maddeleri kaplamak için bir yöntem olup, (a) 1 ile 3 arasındaki istemlerin bileşimlerinden herhangi birini içeren bir kaplama süspansiyonunun meydana getirilmesi, (b) adı geçen kaplama süspansiyonunu tatbik ederek adı geçen katı madde üzerinde bir

tabaka oluşturulması, ve (c) adı geçen katı madde üzerindeki adı geçen tabakanın kurutulması adımlarını ihtiva eder.

5. İstem 4'e göre yöntem olup, burada kaplanmış süspansiyon, su içinde %20 (a/a) ya da daha fazla oranda toplam katı madde içeriğine sahiptir.
6. İstem 5'e göre yöntem olup, burada toplam katı madde içeriği %25 (a/a) ya da daha fazladır.
7. İstem 4'e göre yöntem olup, burada adı geçen katı madde bir tarımsal, besinsel ya da farmasötik katı maddedir.
- 10 8. Bir tarımsal, besinsel ya da farmasötik katı maddenin kaplanmasında 1 ila 3 arasındaki istemlerden herhangi birine tanımlandığı gibi bir bileşimin kullanımı.

24456

TARİFNAME**PURUZSUZ, YUKSEK KATI MADDE İÇERİKLİ TABLET**

5

KAPLAMA BİLEŞİMİ**BULUŞUN SAHASI**

Mevcut buluş, kaplama bileşimleri ve örneğin tabletler, granüller, lozanjlar, şekerleme şeklinde haplar, tohum şeklinde haplar ve benzerleri gibi katı maddelerin bu kaplama bileşimleri ile kaplama yöntemleri ve bu şekilde üretilen ürünler ile ilgilidir.

TEKNİĞİN BİLİNER DURUMU

Kaplamalar (alfabetik sırayla): tarımsal, otomotiv, biyokimyasal, kimyasal, bilgisayar, tüketim malları, gıdalar, elektronik eşyalar, sağlık bakım malzemeleri, beslenme, farmasötik ve veterinerlik dahil birçok endüstri segmentinde önemli roller oynar. Kaplamaların birçok uygulama üzerinde aynı anda birçok yerde olma yetisi aşağıdakiler gibi sağladıkları işlev çeşitliliğine bağlıdır: koruma (örneğin, su absorpsiyonundan, ultraviyole hasardan), ayırma (örneğin, kimyasal uyumsuzlukla), etkin maddelerin salınım değişkenliği (örneğin, hemen, uzatılmış, geciktirilmiş, kontrollü salım) ve duyuşsal algılama modifikasyonu (örneğin, pürüzsüzlük/pürüzlülük, tat, renk).

Bir kaplama, bir yüzeyi, özellikle bir katı yüzeyi kaplayan bir tabaka olarak tanımlanabilir. Bu tabaka, bileşim olarak homojen ya da heterojen olabilir ve bütünlük ve devamlılık bakımından değişebilir.

Aslında bir kaplamanın üzerine ilave kaplamalar ya da materyaller yerleştirilebilir. Çok çeşitli kaplama uygulamalarına bağlı olarak, alıcı yüzeyine kaplamaların tatbik edilmesi için kapsamlı bir yöntem dizisi geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin örnekleri, teknikte uzman kişiler tarafından çok iyi bilinmektedir ve (alfabetik sırayla): bıçaklı presleme, fırçayla kaplama, daldırarak kaplama, elektrodpozisyon, filmle kaplama, silindirli kaplama ve spreyle kaplama yöntemlerini içerir.

Mevcut buluş, kaplama bileşimlerini ve aşırı derecede düşük toksisitelerine bağlı olarak tarımsal, beslenme ve veterinerlik endüstrileri için özellikle çok uygun olan kaplanmış ürünleri ve bunları üretme yöntemlerini tarif eder. Tercih edilen uygulamalarda, bu kaplamalar, oral (örneğin, bukkal, dil altı, yutulan), rektal ve vajinal dozaj formlarında kullanım alanı bulabilir. Bu tip kaplamalar, estetik bir amaç güder yani kaplanmış ürünün görünüşünü (örneğin, renk, parlaklık ve pürüzsüzlük) iyileştirir ve/veya etkin maddeye ani bir salınım sağlar yani kaplamalar, bir eşdeğer, kaplanmamış ürüne kıyasla etkin maddenin salınımını büyük oranda kontrol etmez, geciktirmez, uzatmaz ya da modifiye etmez.

Mevcut buluşun yeniliği, ideal bir kaplamadan talep edilen performans özelliklerinin tarif edilmesiyle daha iyi anlaşılır. Bu şekilde bir kaplama, kaplama preparasyonundan, kaplama uygulama sürecine ve nihai ürün performansına kadar üstün performans sağlar. Bu alanların her biri, formülasyonla ilgilenen bilim adamı için zorluklar yaratır.

Oncelikle, hazır kaplama sistemleri endüstride yüksek oranda tercih edilmektedir ve satın alma komplikasyonlarına ve ürün kalitesinde değişkenliğe yol açabilen son kullanıcı tarafından kaplama formülasyonlarının özelleştirilmesi önlenmektedir. Hazır kaplama sistemi, ortam sıcaklıkları ve nispi nemlilik altında muhafaza edilebilen bir kuru toz olarak sağlanmalıdır. Bu şekilde bir kaplama, tercihen su bazlı olan ve hatta daha tercihen tek çözücü olarak su kullanan basit bir çözücü sisteminde hazırlanması kolay olmalıdır. Susuz çözücüleri ya da özel önceden karıştırma işlemi adımlarını gerektiren kaplama sistemlerinden kaçınılmalıdır. Kuru toz topaklanma, balık gözü ya da köpük üretmeden kolaylıkla dağılmalı ve çözünmelidir ve filtreyi tıkayabilen ya da sprej nozülünü bloke edebilen iri taneler bırakmamalıdır.

Tipik olarak, spreyle kaplama ile gerçekleştirilen kaplama adımı, kaplama kalitesinin bir sonraki testini temsil eder. Kaplama sıvısı, (aynı zamanda tabancaları olarak da anılan) kaplama nozülleri tarafından sorunsuz pompalama ve atomizasyonun gerçekleştirilmesini sağlamak için yeterince düşük viskoziteye sahip olmalıdır. İçeriklerin uygun şekilde seçilmemesinden ya da katı madde içeriğinin çok yüksek olmasından kaynaklanan çok fazla viskoz olan kaplama sıvıları nozülün dolmasına ve tıkanmasına yol açabilir ve bu tıkanıklığın açılması zaman kaybettirici olabilir ve kaplama sıvısının etkili atomizasyonu konusunda sorunlara yol açabilir. İdeal bir kaplama sıvısı temiz bir şekilde atomize olur ve yayılmak, eşit dağılım sağlamak ve tek bir film olarak birleşmek amacıyla substrata (yani tabletlere) temas ettikten sonra yeterince akışkan kalır. Sonuçta, kaplama tabakası kapsamında, kalınlıkta ve

bileşimin homojenitesinde bütünlük meydana gelir. Kaplama sıvısı, yeterince düşük olmayan bir katı seviyesi içerirse, uzun süreli bir kurutma fazı sonucu elde edilebilir. Sonuç olarak, işlem süresi istenmeyen şekilde uzun olabilir ve yüksek oranda kaplanmış substrat yığılması meydana gelme riski mevcut olabilir. İlâveten, bir ideal kaplama işlem süresini azaltmak için yükseltilmiş kurutma sıcaklıklarının kullanımını kolaylaştırır.

Her şeyin ötesinde, ideal kaplama üstün ürün performansı sağlar. Nihai kaplamayı, örneğin iyi kaplama adezyonu ve parlaklığı, yüzey pürüzlülüğünün düşüklüğü, görsel bütünlüğün iyi olması, renk yoğunluğunun ve renk bütünlüğünün iyi olması, kaplama kararlılığının iyi olması ve mükemmel logo (yani oyma) keskinliği gibi çok sayıda özellik karakterize eder. Kaplamanın tatbik edildiği substrat bu özellikleri etkileyebilmesine rağmen, ideal bir kaplama çeşitli substratlar üzerinde kapsamlı kullanımını sağlamak için yeterli sağlamlık sağlar. İlâveten, kaplanmış ürün hap ve kaplama tabakası(ları) arasında nem geçişini sergilemez ve bu da ürün kararlılığını ve salım profillerini değiştirebilir.

Farmasötik olarak kabul edilebilir kaplamaların tarifleri önceki teknikte yapılmış olup, aşağıdakileri içerir: US patentleri 4,576,604; 4,717,569; 5,273,760; 5,286,493; 5,407,686; 5,470,581; 5,630,871; 5,743,947; 5,998,478; 6,468,561; ve 6,723,348. Bununla birlikte, bu kaplamaların bileşimleri ve özellikleri mevcut buluşun niteliklerine erişmez.

Örneğin, International SpecialtyProducts'ın bir ticari broşürü HPMC gibi sadece selüloz eterlerini içeren kaplamalar üzerinde bir geliştirme

olarak hidroksipropilmetil selüloz (HPMC) ve poli(vinilpirolidon-kovinil asetat) (PVP/VA) kaplamalarını tanıtır. Bu tip formülasyonlardan yapılmış kaplamalar da aynı zamanda US 2004/0001884'te tarif edilir. HPMC-PVP/VA kaplamaları düşük viskozite sergiler ve bu nedenle yüksek kaplama üretimi verimini kolaylaştırır. %25 toplam katı madde seviyesinde, %90 PVP/VA ve %10 HPMC (a/a) içeren bir kaplamanın viskozitesi bir %100 HPMC kaplamasından yaklaşık 9.500 cP daha düşüktür. Bu broşürde, HPMC-PVP/VA kaplama örneklerinde, plastikleştirici eksiktir ancak bunun eklenmesi kaplama esnekliği ("sağlamlığı") için gereklidir. Bir kaplamaya eklendiği zaman, PVP/VA ve plastikleştiriciler eklenen renklendiricilerin renk stabilitesini negatif olarak etkileyebilir ki bu da ticari ürünler için ciddi bir dezavantajdır. Mevcut buluş, bu renk stabilitesi sınırlamasının üstesinden gelir ve ilaveten aksi halde elde edilebilenden daha pürüzsüz tabletleri elde eder.

Önceki teknikte aynı zamanda ABD patenti 6.468.561'de öğretilen kaplamalar dahil olmak üzere polidekstroza dayanan kaplamalar da bilinmektedir. Polidekstrozun eklenmesi, sadece HPMC ve PVP/VA içeren kaplamalar için yukarıda not edilen renk kararlılığı problemini çözer. Bununla birlikte, HPMC-polidekstroz kaplamaları, mevcut buluşta ifade edilen katı madde içeriği seviyelerinde püskürtüldüğü zaman viskozitelerine bağlı olarak bir işlenebilirlik sınırlamasından müzdarip olur. '561 sayılı patentin bileşimleri özellikle 600 cP ya da daha fazla viskozitenin rapor edildiği %20 ya da daha fazla katı madde içeren kaplamalar için yüksek bir viskoziteye sahiptir. Yüksek viskozite, kaplamanın düzgün olmayan pompalanması ve atomizasyonu nedeniyle önemli bir sorundur. Bu nedenle, yüksek verimli ticari

uygulamalar, ‘561 patenti ile öğretilen kaplamalar için sınırlıdır. ‘561 patenti aynı zamanda, tablet pürüzsüzlüğü, logo keskinliği ve kaplama bütünlüğü gibi mevcut buluşun başardığı avantajların işlem ve kalite birleşimini tarif etmemektedir.

- 5 Bir PVP/VA bariyeri alt kaplaması Gil et al., (Eur. J. Pharm. Biopharm., 69, 1, 303-331, 2008) tarafından rapor edilmiş olup, propranolol hidroklorürün bir kontrollü salım formülasyonunda “bir su penetrasyonu bariyeri” olarak işlev görür. Makale, PVP/VA taban kaplaması ile kaplanan prototip tabletlerin etkin maddenin bir yavaş
10 salımını sağladığını rapor etmiştir ki bu da mevcut buluşun ani salımlı kaplamasından dahili olarak farklıdır. Aynı zamanda, mevcut buluşun bileşimleri tarafından geliştirilen pürüzsüzlük ve parlaklık gibi yüzey kalitesi özellikleri Gil et al. tarafından tarif edilen bir bariyer alt kaplama tabakası için sıfır ya da çok az önem arz eder.
- 15 US patent 6,723,348, spesifik olarak feksofenadinhidroklorürün bir ağızda dağılan tablet formunda preparasyonu için PVP/VA içerebilen bir tat maskeleyici kaplamayı öğretir. Tarifname, parlaklık, pürüzsüzlük, renk stabilitesi ya da işlem özellikleri hakkında bilgi içermez ve tamamen tamamlanmış dozaj formunun yüzeyi boyunca
20 tatbik edilen bir devamlılık olarak bir film kaplamasını açıklamaz.

WO 02/098393 bir sodyum alginat, bir PVP/VA kopolimeri ve opsiyonel olarak HPMC ve/veya HPC’nin bir karışımını içeren bir tablet kaplama bileşimini tarif eder.

- 25 Önceki tekniğin diğer örnekleri PVP/VA-bazlı kaplamaları öğretir ancak dar bir kapsam dahilinde öğretir. Örneğin, HPMC-PVP/VA kaplamaları, yüksek (%85 - %97 a/a) bir ilaç yükü içeren

2005/0112195 sayılı US patent başvurusunda öğretilmiştir. Bu şekilde bir kaplamanın polimerleri, yüksek ilaç seviyesinin çözünmesine yardımcı olması için patent başvurusunda teyit edilmiştir. Başvuru pürüzsüzlük, parlaklık ve yapışma gibi diğer ürün niteliklerini kapsamaz. İlaveten, yüksek ilaç yüklü uygulamada tarif edilen kaplamanın polimer içeriği çok düşüktür, bu da polimerin gerçek amacının bir elegant film kaplamasının bir tamamlanmış dozaj formunun yüzeyinin üzerine uygulanmasına izin verecek önceki birincil film olarak değil bir bağlayıcı/süspanse edici ajan olarak işlev görmek olduğunu gösterir.

İlaveten, diğer çalışmalarda kaplama bileşimleri tarif edilmiştir ancak bunlarda PVP/VA'nın referansı eksiktir, örneğin: ABD patenti 5.470.581'in aköz maltodekstrin-bazlı kaplamaları; ve ABD patentleri 5.630.871'de ve 5.743.947'de öğretilen selülozik polimer-laktoz kaplaması. Bunlar, PVP/VA polimerinin kullanımını ya da yararlarını açıklamaz.

Ozetle, önceki teknik, hiçbiri burada tarif edilmenlerin birleşik işlevselliği ile olmamak üzere ilgili su bazlı kaplamaların bir tarifini sağlar. Kaplama materyallerindeki ve yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, (kaplama viskozitesi ve yüksek katı madde içeriği ile tarif edildiği gibi) mükemmel işlenebilirlik, iyi kaplama adezyonu, iyileştirilmiş renk stabilitesi sağlayan ve dozaj formundan ilaç salımını olumsuz yönde etkilemeksizin pürüzsüz ve tek yapılı kaplanmış bir yüzey sağlayan kaplamalara halen ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut buluşun amacı, bu ihtiyaçların her birine hitap eden yeni bir kaplama bileşimini açıklamaktır.

BULUŞUN ÖZETİ

Önceki teknikte not edilen eksiklikleri çözen su bazlı kaplamalar keşfedilmiştir. Bu kaplamalar, poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-vinil asetat) kopolimeri, bir suda çözünabilir selüloz eter, D-glukoz kimyasına dayanan bir film oluşturunca ajan ve istem 1’de belirtildiği gibi bir plastikleştirici içerir. Bu tip bileşimler geçmişten bilinmektedir ve kaplama adezyonu, pürüzsüzlük ve renk stabilitesi ve ayrıca işlenebilirlikte geniş kapsamlı iyileştirmeler sağlar. Bu tip bileşimler, katı ya da katı benzeri substratların, özellikle tarımsal, beslenme, 10 farmasötik ve veterinerlik tekniklerindeki substratların kaplanması kullanım içindir.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, Karşılaştırmalı Örnek 2’ye göre üretilen kaplamalar için bir kaplama katı maddesi fonksiyonu olarak bir viskozite grafiğidir.

15 Şekil 2A-D, Karşılaştırmalı Örnek 2’ye göre üretilen kaplamalar için bir damlacık çapının bir fonksiyonu olarak kümülatif hacim ve ağırlık fraksiyonunun grafikleridir.

Şekil 3A-D, Karşılaştırmalı Örnek 2’ye göre üretilen kaplamalar için bir damlacık çapının bir fonksiyonu olarak kümülatif hacim ve ağırlık 20 fraksiyonunun grafikleridir.

Şekil 4A-B, Karşılaştırmalı Örnek 3’e göre üretilen kaplanmış tabletlerin fotoğraflarıdır.

Şekil 5A-B, Karşılaştırmalı Örnek 3’e göre üretilen kaplanmış tabletlerin fotoğraflarıdır.

Şekil 6, Karşılaştırmalı Örnek 3'ye göre üretilen kaplama katı maddelerinin bir spreyci oranı fonksiyonu olarak bir yüzey pürüzlülüğü grafiğidir.

5 Şekil 7, Karşılaştırmalı Örnek 3'ye göre üretilen kaplama katı maddelerinin bir spreyci oranı fonksiyonu olarak bir yüzey pürüzlülüğü grafiğidir.

Şekil 8, Örnek 2'ye göre üretilen bir kaplanmış tabletin bir fotoğrafıdır.

10 Şekil 9A-B, Örnek 4'e göre üretilen kaplanmış tablet enine kesitlerinin mikro grafikleridir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

"İçeren" terimi daha kısıtlayıcı terimler olan "esasen meydana gelir" ve "meydana gelir" terimlerini kapsar.

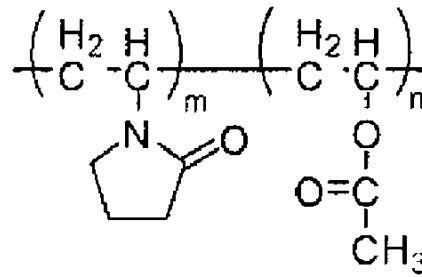
15 Burada kullanılan bütün yüzdelere, oranlar ve proporsiyonlar, aksi belirtilmedikçe bir ağırlık esasına dayanır.

Mevcut buluş, su bazlı kaplamaları ve önceki teknikte bulunmayan özelliklerin bir istisnai kombinasyonunu sağlayan bunların kaplanmış ürünlerini tarif eder. Kaplamalar, poli(N-vinil-2-piro-lidon-ko-vinil asetat) kopolimeri, bir suda çözünabilir selüloz eter, D-glukoz bazlı 20 bir film oluşturucu ve bir plastikleştirici içeren karışımlara dayanır; kaplama boyalar, pigmentler ve lakeler gibi bir renklendirici rolü sergileyebilen içerikleri opsiyonel olarak içerebilir. Bu kaplamalar, kaplama adezyonunu, daha pürüzsüz tabletleri, iyileştirilmiş renk

stabilitesini ve bilinen kaplama bileşimlerinden daha iyi işlenebilirliği kapsayan nitelikleri sağlar.

Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-vinil asetat) kopolimeri

- Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-vinil asetat) (PVP/VA) kopolimeri
5 aşağıdaki formülde gösterilen genel yapıya sahiptir:

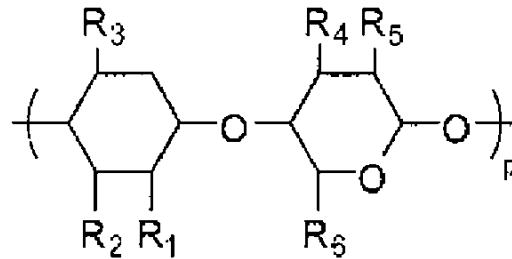


- Burada **m** ve **n**, 1'e eşit ya da daha büyük bir tam sayıyı ifade eder ve PVP/VA kopolimeri N-vinil-2-pirolidon ve vinil asetat olmak üzere iki monomerin bir rastgele, lineer kopolimerizasyonudur. %60'lık N-
10 vinil-2-pirolidon ve %40'lık vinil asetatın spesifik bir oranını içeren kopolimer de kopovidon olarak bilinmektedir. Ticari olarak imal edilen PVP/VA kopolimeri, her ikisi de %60 oranında N-vinil-2-pirolidon: %40 vinil asetat ihtiva eden International SpecialtyProducts'un ürettiği Plasdone® S-630'u ve BASF'nin
15 ürettiği Kollidon® VA64'ü içerir. PVP/VA kopolimerinin moleküler ağırlık dağılımını ölçmek için tercih edilen bir yöntem, çok açılı ışık saçma saptamasını kullanan jel permeasyon kromatografidir. Bu yöntemle ölçülmüş olan PVP/VA kopolimerinin ağırlık ortalamalı moleküler ağırlığı (M_w) yaklaşık 35.000-65.000 atomik kütle (amu)
20 civarındadır.

Vinil asetat monomerin artan içeriği (artan **n** değerleri), PVP/VA kopolimerinin cam geçiş sıcaklığını ve suda çözünübilirliğini azaltma sonucuna sahiptir. Suda çözünübilirliği sağlamak için yaklaşık %50'den fazla N-vinil-2-pirolidon içeren PVP/VA kopolimerleri bu buluşta kullanım için tercih edilir. Buluşta monomer oranları %55 N-vinil-2-pirolidon: %45 vinil asetat ile %99 N-vinyl-2-pirolidon: %1 vinil asetat arasında değişir ve tercihen %55 N-vinil-2-pirolidon: %45 vinil asetat ile yaklaşık %75 N-vinil-2-pirolidon: %25 vinil asetat arasında değişir. Özellikle tercih edilen bir uygulamada, kopolimer yaklaşık %60 N-vinil-2-pirolidon: %40 vinil asetatlık bir oranı içerir.

Selüloz eterleri

Poli(N-vinil-2-pirolidon-ko-vinil asetat) polimerine ek olarak, buluşun kaplamaları aynı zamanda en az bir selüloz eteri içerir. Selüloz eterleri, D-glukoz halkasının 2-, 3- ve/veya 5-hidroksil gruplarının ikame reaksiyonları ile üretilen selülozun yarı sentetik türevleridir. Bunun gibi, burada tarif edilen kaplama bileşimlerinde uygulanan suda çözünebilir selüloz eterlerinin genel bir yapısı aşağıdaki gibidir:



burada her bir **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, ve **R₆** bağımsız olarak seçilir. Film oluşturma işlevi sağlayan selüloz eterlerinin örnekler aşağıdakileri içerir: karboksimetilselüloz sodyum (CMC Na), hidroksietil selüloz (HEC), hidroksipropilselüloz (HPC), hidroksipropilmetil selüloz

(HPMC) ve metil selüloz (MC). Bu selüloz eterleri, çeşitli **R** fonksiyonel grupları, hidroksil grup ikamesi dereceleri ve moleküler ağırlık bakımından farklılaşır.

Karboksimetilselüloz sodyum, selülozun bir polikarboksimetil eterinin bir sodyum tuzu olup, burada **R₁**, **R₂**, **R₄**, ve **R₅** OH'dir; ve **R₃** ve **R₆**, CH₂OCH₂COONa'dır. CMC Na, aşağıdaki üretici tarafından aşağıdaki ticari markalar altında sağlanır: Hercules Inc. (Aqualon® and Blanose®).

Hidroksietil selüloz, selülozun kısmen ikame edilmiş bir poli(hidroksietil) eteri olup, burada **R₁**, **R₂**, **R₄**, ve **R₅**, OH'dir ve/veya O(CH₂CH₂O)_xH'dir; ve **R₃** ve **R₆**, CH₂OH'dir ya da CH₂O(CH₂CH₂O)_xH'dir, burada alt simgeli x hidroksietil monomer birimlerinin sayısını temsil eder. HEC, Hercules Inc. tarafından üretilmiştir (Natrosol® G, HX, HHX, G, ve M).

Hidroksipropil selüloz, selülozun kısmen ikame edilmiş bir poli(hidroksipropil) eteri olup, burada **R₁**, **R₂**, **R₄**, ve **R₅**, OH'dir ve/veya O[CH₂CH(CH₃)O]_yH'dir; ve **R₃** ve **R₆**, CH₂OH'dir ve/veya CH₂O[CH₂CH(CH₃)O]_yH'dir, burada alt simgeli y hidroksipropil monomer birimlerinin sayısını temsil eder. Hercules Inc. tarafından üretilen HPC dereceleri şunları içerir: Klucel® EF, GF, HF, JF, LF ve MF.

Aynı zamanda HPMC kısaltması ile de bilinen hidroksipropilmetil selüloz ve farmasötik dereceleri de jenerik kimyasal isim hipromeloz ile bilinmektedir. HPMC bir kısmen O-metilatlı ve O-(2-hidroksipropilatlı) selüloz olup, burada **R₁**, **R₂**, **R₄**, ve **R₅** OH, OCH₃, ve/veya O[CH₃CH(OH)CH₂]_y'dir; ve **R₃** ve **R₆** CH₂OH, CH₂OCH₃'dir

ve/veya $\text{CH}_2\text{O}[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2]_y$ 'dir, burada alt simgeli y hidroksipropil monomer birimlerinin sayısını temsil eder. Aşağıdaki şirketler HPMC'yi imal eder: Dow Chemical (Methocel™ dereceleri E3, E5, E6, E15, E50, E4M, E10M, F50, K3, K100, K4M, K15M, K100M), Shin-Etsu Chemical Company (Pharmacoat dereceleri 603, 606, 615, 904), ve Hercules Inc. (Benecel® MP 843, 814, ve 844).

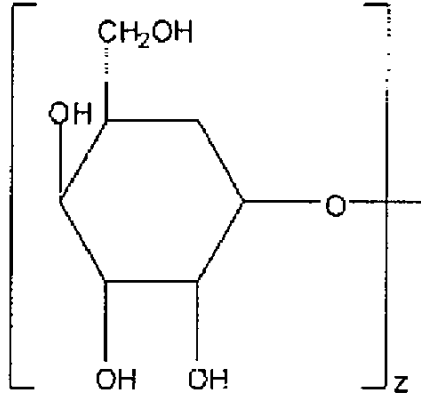
Metilselüloz en basit şekilde ikame edilmiş selüloz eterdir, burada **R₁**, **R₂**, **R₄**, ve **R₅** OH ve/veya OCH₃'tür; ve **R₃** ve **R₆** OH'dir ve/veya CH₂OCH₃'tür. Metilselüloz ticari olarak aşağıdaki şirketler tarafından imal edilir: Dow Chemical Company (Methocel™ A4C, A4M, A15, ve A15C); ve ShinEtsu Chemical Company (Metolose SM).

Plastikleştirici

Tarif edilen buluşta belirtilen plastikleştirici polimerik bileşimin plastik özelliklerini arttıran bilinen bileşimlerden herhangi biri olup, örneğin bileşimin cam geçiş sıcaklığını (T_g) düşürerek esnekliği ve/veya sağlamlığı artırır. Tercihen plastikleştirici insan kullanımı için onaylanmıştır. Bu tip plastikleştiricilerin örnekleri arasında (alfabetik sıralamada): sitratlar (örneğin, asetiltribütil, asetiltrietyl, tribütil, ve trietilsitratelar), glikoller (örneğin, polietilen glikol ve propilen glikol, gliserin), vasat-zinciri trigliseritleri (örneğin, kaprilik asit ve kapsiasit karışımları), ftalatlar (örneğin, dibütil, dietil, ve dimetil ftalatları), stearatlar (örneğin, gliseril monostearat), ve triasetin yer alır. Gereken plastikleştirici ekleme seviyesi, HPMC ve kopovidonun derecelerine ve bu yüzden gereken plastikleştirme derecesine bağlıdır.

D-glukoz film oluşturuçu ajan

İcat edilen kaplamalar aynı zamanda maltodekstrin ve polidekstrozdan meydana gelen gruptan seçilen D-glukoz kimyasına dayanan bir film oluşturuucu ajanı içerir. Bu materyallerin tümü, aşağıdaki formül tarafından önerildiği gibi ortak bir kimyayı paylaşır:



5

burada z, D-glukoz birimlerinin sayısını temsil eder.

Maltodekstrin ampirik formülü $(C_6H_{10}O_5)_z \cdot H_2O$ olan bir suda çözünebilir polisakkarittir. D-glukoz biriminin 1-4 ve 1-6 glikosidik bağlantılarından meydana gelir. Maltodekstrinin ticari olarak mevcut örnekleri arasında Grain Processing Corporation tarafından üretilen Maltrin® M040, M100, M150, M180, M510, M520 ve M700 ürünleri yer alır.

Aynı zamanda poli-D-glukoz olarak bilinen polidekstroz daha küçük sorbitol ve sitrik asit miktarlarına sahip glukozun sentetik, suda çözünebilir, yüksek oranda çapraz bağlı bir polimeridir. Polidekstrozun ampirik formülü $(C_6H_{12}O_6)_z$ 'dir. 1,4-Glikosidik bağlantıları polidekstrozdapredominanttır ancak doğal olarak diğer bağlantılar da meydana gelir. Diğer polimerlere rölatif olarak, polidekstroz düşük moleküler ağırlıklı bir polimer olarak kabul edilebilir çünkü moleküler ağırlık aralığı yaklaşık 500 amu-20,000

15

20

amu arasındadır. Polidekstrozun açıklamaları her ikisi de buraya bütünüyle referans yoluyla eklenen US Pharmacopeia 31/National Formulary 26 (US Pharmacopeia, Rockville, MD, 2007) ve Food Chemical Codex, Sixth Edition (US Pharmacopeia, Rockville, MD, 5 2008)'nin monograflarında sağlanmıştır. Ticari olarak mevcut polidekstroz, aşağıdakileri içeren çok sayıda imalatçıdan ve ticari unvandan tedarik edilebilir: Danisco Sweeteners Ltd. (Litesse®, Litesse® Two ve Litesse® Ultra).

Kopovidon, HPMC, D-glukoza dayanan örneklendirilmiş film- 10 oluşturuıcı ajanlar ve örneklendirilmiş plastikleştiriciler The Handbook of Pharmaceutical Excipients by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, and S.C. Owen (Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2003) ile açıklanmıştır.

Bileşim seviyeleri

15 Bu dört içeriğin ekleme seviyeleri sadece yeterli kaplama preparasyonunu, işlem uygulamasını ve nihai özellikleri sağlama derecesinde kısıtlıdır. Örneğin, PVP/VA kopolimer ekleme seviyeleri N-vinil-2-pirolidon: vinil asetat oranına bağlıdır. %60 N-vinil-2-pirolidon: %40 vinil asetat içeren PVP/VA kopolimeri kullanılırsa, 20 muamele etmek için çok yapış yapış olan kaplamaları önlemek için en fazla %45 oranında PVP/VA kopolimeri içermelidir. Benzer şekilde sağlam filmler meydana getirmek için bir minimum selüloz eteri seviyesi gereklidir ancak üst ekleme seviyesi sadece yüksek (yani, %20'den fazla) katı madde kaplamalarının (örneğin pompalama ya da 25 atomizasyon defoları olmaksızın) işlenebilir olarak kalacağı şekilde kısıtlanır. Nihai olarak, kaplama içindeki plastikleştirici kuru filmi

plastikleştirmek için yeterli (yani kaplama, kurutma ve muamele prosesi esnasında parçalanmasını ve kırılmasını önlemek için yeterince esnek) olmalıdır ancak yine de topaklanmayan kuru, serbest akan bir toz üretmelidir.

5 İstem 1’de tanımlandığı gibi mevcut buluşun kaplamaları içerdikleri zaman tercih edilen özellikleri sergiler:

- yaklaşık %25 ila %66 suda çözünabilir selüloz eteri,
- yaklaşık %0.5 ila %60 PVP/VA kopolimeri,
- D-glukoza dayanan yaklaşık %0.1 ile %45 film-oluşturucu ajan,

10 ve

- yaklaşık %6 ila %22 plastikleştirici.

Tercihen pigmentsiz kaplama bileşimleri aşağıdakileri içerir:

- yaklaşık %30 ila %50 suda çözünabilir selüloz eteri,
- yaklaşık %25 ila %45 PVP/VA kopolimeri,
- D-glukoza dayanan yaklaşık %6 ile %37 film-oluşturucu ajan,

15 ve

- yaklaşık %8 ila %22 plastikleştirici.

Ozellikle tercih edilen pigmente edilmemiş uygulamalarda, kaplama bileşimleri aşağıdakileri içerir:

- 20 • yaklaşık %30 ila %35 suda çözünabilir selüloz eteri,
- yaklaşık %30 ila %35 PVP/VA kopolimeri,

- D-glukoza dayanan yaklaşık %20 ile %25 film-oluşturucu ajan, ve
- yaklaşık %15 ila %20 plastikleştirici.

(Pigmentler, lakeler ve boyalar bunlarla sınırlı olmaksızın dahil olmak üzere) bir renklendirici rolü oynayabilen bir içerik bir kaplama içine eklendiği zaman, yukarıda tanımlanan seviyeler değişir. Dolayısıyla, mevcut buluşa ait renklendirici içeren kaplamalar aşağıdakileri içerdiği zaman istenen özellikleri sergiler:

- yaklaşık %20 ila %45 suda çözünabilir selüloz eteri,
- 10 • yaklaşık %0.5 ila %40 PVP/VA kopolimeri,
- D-glukoza dayanan yaklaşık %0.1 ile %30 film-oluşturucu ajan,
- yaklaşık %5 ila %15 plastikleştirici, ve
- yaklaşık %30'a varan renklendirici.

Daha tercihen, renklendirici içeren kaplama bileşimleri aşağıdakileri içerir:

- yaklaşık %25 ila %35 suda çözünabilir selüloz eteri,
- yaklaşık %20 ila %30 PVP/VA kopolimeri,
- D-glukoza dayanan yaklaşık %5 ile %25 film-oluşturucu ajan,
- yaklaşık %7 ila %15 plastikleştirici, ve
- 20 • yaklaşık %30'a varan renklendirici.

Ozellikle tercih edilen uygulamalarda, renklendirici içeren kaplama bileşimleri aşağıdakileri içerir:

- yaklaşık %25 ila %30 suda çözünabilir selüloz eteri,
- yaklaşık %20 ila %25 PVP/VA kopolimeri,
- 5 • D-glukoza dayanan yaklaşık %10 ile %20 film-oluşturucu ajan,
- yaklaşık %7 ila %13 plastikleştirici, ve
- yaklaşık %30'a varan renklendirici.

Bu kaplama sistemlerini kuru toz olarak üretmek için yöntemler teknikte uzman kişiler tarafından bilinmektedir ve Littleford Day, Inc. tarafından imal edilen tasarımın yüksek kesmeli karıştırıcılarını içeren ticari dereceli karıştırıcılar kullanılarak kuru karıştırma işlemini içerir. Plastikleştirici olarak trietil sitrat gibi sıvı içeriklerin kullanılması avantajlı ise, bunlar toz haline getirilmiş materyallerin kuru karışımının içine ve karıştırılması esnasında spreylenebilir.

15 Su bazlı film kaplamasını tatbik etme yöntemleri teknikte uzman kişiler tarafından bilinmektedir ve bir sıvı yatağı kaplayıcısı (üstten püskürtme, alttan püskürtme ya da teğetsel püskürtme) ya da bir pan kaplayıcısı (katı duvar ve kısmen delinmiş ya da tamamen delinmiş tarafından havalandırılan kaplama panları) içinde bir spreyli atomizasyon tekniği kullanılarak sıvı kaplamanın uygulamasını içerir; 20 film kaplaması bu tekniklerin her birinin ortak bir uygulamasıdır. Uygun kaplama ekipmanlarının ve modellerinin ticari üreticilerinin örnekleri aşağıdaki gibidir: O'Hara Technologies (Labcoat M/MX Tablet Coating System; Labcoat I, II-X, ve III; ve Fastcoat), Manesty

(Premier 200), GEA Process Engineering Inc. (Precision Coater™, Top SprayCoater™, Niro Pharma Spray Dryer™), ve Cronimo Group (Multi Cota).

Yukarıda belirtilen kaplama bileşimlerinin, özellikle de diğer kaplama türleri ile kıyaslandığı zaman teknikte uzman kişilerce normalde beklenenden çok daha agresif olan işlenebilen şaşırtıcı derecede sağlam kaplamalar ürettiği keşfedilmiştir. Bu kaplama bileşimlerinin yararları, (Şekiller 1, 2 ve 3'te gösterildiği gibi) örneklerde sağlanmıştır.

10 ORNEKLER

Örnek 1

Bu buluşun bir kaplama formülü geliştirilmiştir ve Tablo 1'de gösterilen içerikleri ihtiva etmiştir. Bu kaplama, %25'e varan oranda toplam katı maddeden yapılmıştır ve HPMC, kopovidon, polidekstroz, polietilen glikol ve Miglyol® ticari markası altında satılan bir orta zincirli trigliserit içerir. Bu durumda, Miglyol® ve polietilenglikol, ana amaç film esnekliğini arttırmak olmak üzere plastikleştiriciler olarak işlev gösterir.

Bu kaplama, 15 inçlik bir pan takılmış O'Hara Labcoat II-X adlı bir laboratuvar ölçekli kaplayıcı kullanılarak 2 kg'lık kaplanmamış tablet üzerine tatbik edilmiştir. Referans kaplanmış tabletleri üretmek için kullanılan operasyon koşulları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bu kaplamanın sağlamlığı, laboratuvardan pilot ölçekli ekipmana ve nihai olarak üretim ölçekli ekipmana kadar işlem ölçeklemesini sağlamıştır (Tablo 2).

Tablo 1: Örnek 1'in kaplama formülü

	İçerik	Kuru Bazlı Ekleme Seviyesi (a/a)
HPMC	tip 2910, 6 cP	%25.0
kopovidon	Plasdone® S-630	%22.5
polietilen glikol	tipi 3350	%9.5
polidekstroz	Litesse® Two	%15.0
orta-zincirli trigliseritler	Miglyol® 810	%3.0
pigment		%25.0
toplam		%100.0

Tablo 2: Örnek 1'e göre kaplanmış tabletleri oluşturmak için işlem koşulları

işlem parametresi	laboratuvar ölçeği	parametre ayarları pilot ölçek	üretim ölçeği
<u>Ekipman</u>			
<u>Karakteristikleri</u>			
pan tipi	15 inç pan takılmış O'HaraLabcoat II-X	30 inç pan takılmış O'HaraLabcoat II-X	ManestyPremier 200
sprey tabancası tipi	ABC nozülü takılmış Schlick	ABC nozülü takılmış Schlick	ManestyOpticoat
kullanılan sprey tabancalarının sayısı	1	2	3
<u>Kullanılan Spesifik</u>			
<u>Proses Koşulları</u>			
pan yüklemesi (kg)	2	40	170
tabanca-yatak mesafesi (cm)	16	19	25-28
pan hızı (rpm)	15-20	7-10	6-8
işlem hava hacmi (m ³ /saat)	250	600-700	2300-2500
giriş yeri hava nem noktası (°C)	10 - 13	10 - 13	10 - 13
giriş yeri hava sıcaklığı (°C)	55 - 60	55 - 60	60 - 65
tablet yatak sıcaklığı (°C)	42 - 48	38 - 44	38 - 42
çıkış yeri hava sıcaklığı (°C)	45 - 48	35 - 40	45 - 50
atomize hava basıncı	1.0 – 1.5	1.0 – 2.0	1.5 – 3.0

(bar)			
şablon hava basıncı	2.0 – 3.0	2.0 – 3.0	2.0 – 3.5
(bar)			
kaplama katı	20 - 25	20 - 25	20 - 25
maddeleri (% a/a su içi)			
sprey hızı (g/dak.)	15 – 15.5	95 - 100	380 - 420

Karşılaştırmalı Örnek 1

Güçlü bir film oluşturucu olan HPMC'nin film direncini önemli oranda zayıflatan kopovidon ile çözülmesi yoluyla toplam %19 katı maddeye bir karşılaştırmalı kaplama yapılmıştır (Tablo 3). Bu karşılaştırmalı kaplama polidekstroz içermediği ve HPMC'nindaha yüksek bir genel seviyesine sahip olduğu için, teknikte uzman bir kişi tarafından Örnek 1'in formülasyonundan daha sağlam olduğu düşünülecektir (Tablo 1'de gösterilir).

Bu kaplama, Örnek 1'in kaplanmamış tabletlerinin 2 kg'lık aynı lotuna tatbik edilmiştir. Örnek 1'in aynı işlem ekipmanı kullanılmıştır ve koşullar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Kabul edilebilir kaplanmış tabletleri elde etmek amacıyla, bu kaplama için çok hafif bir kaplama işlem koşulu gerekli olmuştur. Kapsama panı rotasyonel hızı, kullanılan belirli pan için daha tipik olan 18 rpm - 20 rpm yerine daha tipik olan dakika başına 12 devir (rpm) olmuştur. Pan rotasyonel hızını arttırma girişimleri aşınmış tablet kenarları ile sonuçlanmıştır. İlaveten kaplama katı maddelerinin seviyesindeki bir artış, kaplanmış tablet kalitesini olumsuz yönde etkilemeksizin yapılamaz. Sonuç olarak, bu karşılaştırmalı örneğin kaplamasının

uygun olmadığı varsayılır ve daha büyük ebatlı ekipmana ölçeklendirmek için seçilmemiştir.

Tablo 3: Karşılaştırmalı Örnek 1'in Kaplama Formülü

İçerik	Kuru Bazlı Ekleme Seviyesi (a/a)
HPMC (derece 2910, 6 cP)	%47,0
kopovidon (%60 VP /%40 VA oranı)	%15,5
polietilen glikol 3350	%12,5
pigment	%25,0
toplam	%100,0
su içindeki kaplama katı maddesi içeriği	%19,0

- 5 Tablo 4: Örnek 1'e göre kaplanmış tabletleri oluşturmak için işlem koşulları

işlem parametresi	ayarlaması
pan tipi	15 inç pan takılmış O'HaraLabCoat II-X
sprey tabancası tipi	ABC nozülü takılmış Schlick
Kullanılan sprej tabancalarının sayısı	1
pan yüklemesi (kg)	2
tabanca-yatak mesafesi (cm)	8
pan hızı (rpm)	12
işlem hava hacmi (m ³ /saat)	250
giriş yeri hava nem noktası (°C)	10 – 13
giriş yeri hava sıcaklığı (°C)	55 – 60
tablet yatak sıcaklığı (°C)	42 – 48
çıkış yeri hava sıcaklığı (°C)	45 – 48
atomize hava basıncı (bar)	1,0 - 1,5
şablon hava basıncı (bar)	2,0 - 3,0
kaplama katı maddeleri (% a/a)	20 – 25
sprej hızı (g/dak.)	15 - 15,5

Karşılaştırmalı Örnek 2

Örnek 1'in kaplaması, piyasada mevcut olan poli(vinil alkol) (PVA)-bazlı kaplama (Opadry® II, BPSI Holdings) ile kıyaslanmıştır. Her bir kaplamanın süspansiyonları, su içindeki aşağıdaki toplam katı maddelerde hazırlanmıştır: %15,%17.5, %20, %22.5, %25, %27.5 ve %30.

Bu süspansiyonların viskoziteleri, 60 mm paslanmaz çelik paralel plakalarının takıldığı bir TA Instruments ARG2 Reometresi kullanılarak ölçülmüştür. Viskoziteler oda sıcaklığında (22°C) ölçülmüştür.

Örnek 1'den alınan kaplama, Karşılaştırmalı Örnek 2'nin kaplamasından daha yüksek viskoziteler üretmiştir (Şekil 1).

Örnek 1'in kaplamasının atomizasyon karakteristikleri ve Karşılaştırmalı Örnek 2'nin kaplaması bir Schlick ABC sprej nozülü kullanılarak incelenmiştir ve damlacık büyüklükleri ve büyüklük dağılımları bir Malvern Lazer Damlacık Büyüklüğü Analizörü kullanılarak ölçülmüştür. Örnek 1'in kaplaması için su içinde %20'de ve %25'te hazırlanan süspansiyonlar ve Karşılaştırmalı Örnek 2'nin kaplaması analiz edilmiştir. Damlacık büyüklüğü nozül ucundan 2 cm incelenmiş ve nozül ucundan 12 cm incelenmiş olup, ikinci bahsedilen mesafe laboratuvar ölçeğindeki kaplama panlarının tipik tabanca-yatak mesafesini temsil eder. Kullanılan sprej hızı 24 g/dakikadır, atomize edici hava basıncı 1.0 bardır ve model hava basıncı 1.5 bardır.

Tablo 5, Şekil 2A-D'de ve Şekil 3A-D'de sunulan kaplama sistemlerini ve ölçülmüş süspansiyon atomizasyon verilerini özetler.

Şaşırtıcı olarak, daha yüksek süspansiyon viskozitelerinin sergilenmesi yerine, Örnek 1'in kaplaması, kaplama sıvısının %20 ya da %25 katı maddede püskürtülmüş olup olmaması göz ardı edilerek atomizasyon üzerinde fark edilir derecede daha ince damlacıklar üretir. Her iki kaplama sistemi bi-modal damlacık büyüklüğü dağılımı üretir. Bununla birlikte, Örnek 1'in kaplama durumunda, daha ince damlacık dağılımının daha büyük bir katkısı vardır ancak Karşılaştırmalı Örnek 2'nin kaplaması durumunda, daha kaba damlacık dağılımından elde edilen katkı daha barizdir.

Tablo 5: Şekil 2A-D'de ve Şekil 3A-D'de sunulan kaplama sistemlerinin ve ölçülmüş süspansiyon atomizasyon verilerinin özeti

şekil	ID	kaplama		parçacık büyüklüğü dağılımı (mm)		
		toplam katı maddeler	tabanca-yatak mesafesi (cm)	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
2A	Karşılaştırmalı Örnek 2	%20	2	9,98	34,89	107,60
2B	Karşılaştırmalı Örnek 2	%20	12	10,19	32,68	75,98
2C	Karşılaştırmalı Örnek 2	%25	2	11,36	37,81	110,16
2D	Karşılaştırmalı Örnek 2	%25	12	14,02	43,62	126,28
3A	Örnek 1	%20	2	9,27	23,75	74,02
3B	Örnek 1	%20	12	9,18	23,60	53,94
3C	Örnek 1	%25	2	8,39	23,72	88,97
3D	Örnek 1	%25	12	8,86	21,70	55,58

Karşılaştırmalı Örnek 3

Örnek 1'in kaplaması ve Karşılaştırmalı Örnek 2'nin kaplamasının her biri, Tablo 6'da taslağı oluşturulan işlem koşulları kullanılarak 2.5 L'lik tamamen delinmiş bir panın takıldığı bir Vektör LDCS

kaplayıcısı içindeki 2 kg'lık kaplanmamış, iç bükey, yuvarlak plasebo tablet serisine tatbik edilmiştir.

Tablo 6: Karşılaştırmalı Örnek 2'ye göre kaplanmış tabletleri oluşturmak için işlem koşulları

parametre	değer
sabit ayarlamalar	
Sprey nozül çapı (mm)	1,0
Pan yüklemesi (kg)	2,0
İşlem hava akışı (m ³ / saat)	102
Giriş yeri hava sıcaklığı (°C)	60
Şablon hava basıncı (bar)	1,0
Pan hızı (rpm)	22
değişken ayarlamaları	
Kaplama katı maddeleri (% a/a)	15 – 25
Sprey hızı (g/dak.)	9 – 16
Atomize hava basıncı (bar)	0,7 – 1,4

5

Şekil 4A ve 4B her biri 9 g/dakikalık bir sprej hızı ve 1.4 bar'lık atomizasyon hava basıncı ile %15 katı maddeye tatbik edilen sırasıyla Örnek 1'in kaplaması ve Karşılaştırmalı Örnek 2'nin kaplaması ile kaplanan tabletleri gösterir. Şekil 5A-B her biri 12,5 g/dakikalık bir sprej hızı ve 1.0 bar'lık atomizasyon hava basıncı ile %20 katı maddeye tatbik edilen sırasıyla Örnek 1'in kaplaması ve Karşılaştırmalı Örnek 2'nin kaplaması ile kaplanan tabletleri gösterir. Daha yüksek viskozitesine rağmen, bu buluşun yüksek oranda katı maddeli kaplaması (Örnek 1) Hirox dijital mikroskobu ile Şekil 4A-B

ve Şekil 5A-B’de belirtildiği gibi Karşılaştırmalı Örnek 2’nin kaplamasından daha pürüzsüz ve daha muntazam tabletler üretmiştir.

Aynı zamanda, Örnek 1’in formülü ile kaplanmış tabletler, Karşılaştırmalı Örnek 2’nin kaplamasından daha keskin ve daha iyi
5 tanımlı oymalar sergiler.

Bu örneğin kaplanmış tabletleri de ışık-tarama profilometrisi ile ölçüldüğü gibi kaplanmış yüzey pürüzlülüğü için değerlendirilmiştir (Nanovea CHR 150, Microphotonics Inc.). Şekil 6, Örnek 1’in kaplanmış tabletleri için yüzey pürüzlülüğü için yanıt yüzey grafiğidir.
10 Şekil 7, Örnek 2’nin kaplanmış tabletleri için yüzey pürüzlülüğü için yanıt yüzey grafiğidir. Örnek 1’in kaplaması ile kaplanmış olan tabletler için yüzey pürüzlülüğü değerleri, Sq, Karşılaştırmalı Örnek 2 için ölçülen değerlerden tutarlı olarak daha düşük olmuştur. Bu veriler, kullanılan kaplama sisteminin yapısının, elde edilen
15 pürüzlülük değerleri üzerinde sprej hızından sonra en büyük etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Bu örneğin sonuçları mantığa aykırıdır. Buraya referans yoluyla eklenen "Film Coat Quality," chapter 13 in thebook Pharmaceutical Coating Technology (G. Cole, et al., Informa Healthcare, 2007)
20 başlıklı M.E. Aulton and A.M. Twitchell’ninmonografi, yüzey pürüzlülüğünün kaplama katı madde içeriği ve çözelti viskozitesi arttıkça arttığını göstermiştir (Tablo 7). %20 toplam katı madde içeriğinde, Örnek 1’in kaplaması daha yüksek bir viskoziteye sahip olmuştur ancak her ikisi de daha düşük bir viskoziteye sahip olan
25 %15’lik ve %20’lik toplam katı maddeye yapılan Karşılaştırmalı

Ornek 2'den alınan kaplamadan görsel olarak daha pürüzsüz ve muntazam tabletler sağlamıştır.

Tablo 7: Kaplama katı madde içeriğinin ve çözelti viskozitesinin bir fonksiyonu olarak yüzey pürüzlülüğü (Aulton and Twitchell,ibid.'ten
5 alınan veriler)

kaplama katı maddesi içeriği	çözelti viskozitesi (cP)	yüzey pürüzlülüğü (µm)
%6 a/a	45	1,83
%9 a/a	166	2,53
%12 a/a	520	3,51

Ornek 2

Bu buluşun bir kaplama formülü geliştirilmiştir ve Tablo 8'de gösterilen içerikleri ihtiva etmiştir. Bu kaplamanın bir süspansiyonu,
10 su içinde %22.5'lik toplam katı madde içeriğiyle yapılmıştır.

Tablo 8: Ornek 2'in kaplama formülü

İçerik	Kuru Bazlı Ekleme Seviyesi (a/a)
HPMC	tip 2910, 6 cP %25,00
kopovidon	Plasdone® S-630 %22,50
polietilen glikol	tipi 3350 %9,50
polidekstroz	Litesse® Two %15,00
orta-zincirli trigliseritler	Miglyol® 810 %3,00
titanyum dioksit	%24,41
FD&C Blue No. 2 Lake (%13)	%0,25
FD&C Red No. 40 Lake (%15)	%0,12
FD&C Yellow No. 6 Lake (%15)	%0,22

toplam	%100,00
---------------	----------------

- Ornek 2'nin kaplaması, 2.5 L'lik tam perforasyonlu bir panın takıldığı bir Vektör LDCS kaplayıcısı kullanılarak 2 kg'lık ibuprofen tabletlerine tatbik edilmiştir. Kullanılarak kaplama işlemi koşulları
- 5 Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Ornek 2'nin kaplama uygulaması için kullanılan işlem koşulları

parametre	değer
Giriş yeri hava sıcaklığı (°C)	60
Çıkış yeri hava sıcaklığı (°C)	38
Sprey hızı (g/dak.)	15
Atomize hava basıncı (bar)	2
Şablon hava basıncı (bar)	2,3
Sprey nozül çapı (mm)	1,0
İşlem hava akışı (m ³ / saat)	102
Pan hızı (rpm)	20
Kaplama katı maddeleri (% a/a)	22,5

- Kaplanmış tabletler muntazam renklidir, pürüzsüzdür ve mükemmel
- 10 logo tanımına sahiptir. Şekil 8, bu Orneğin kaplanmış tabletlerinden birinin foto mikrografıdır.

Örnek 3

Bu buluşun bir kaplama formülü geliştirilmiştir ve Tablo 10’de gösterilen içerikleri ihtiva etmiştir. Bu kaplamanın bir süspansiyonu, su içinde %20’lik toplam katı madde içeriğiyle yapılmıştır.

5

Tablo 10: Örnek 3’in kaplama formülü

İçerik		Kuru Bazlı Ekleme Seviyesi (a/a)
HPMC	tip 2910, 6 cP	%25,00
kopovidon	Plasdone® S-630	%22,50
polietilen glikol	tipi 3350	%9,50
polidekstroz	Litesse® Two	%15,00
orta-zincirli trigliseritler	Miglyol® 810	%3,00
titanyum dioksit		%25,0
toplam		%100,00

Örnek 3’nin kaplaması, 0.5 L’lik tam perforasyonlu bir panın takıldığı bir Vektör LDCS kaplayıcısı kullanılarak 0,45 kg’lık multivitamin tabletlerine tatbik edilmiştir. Kullanılan kaplama işlemi koşulları

10 Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Örnek 3’ün kaplama uygulaması için kullanılan işlem koşulları

parametre	değer
Giriş yeri hava sıcaklığı (°C)	60
Çıkış yeri hava sıcaklığı (°C)	45
Sprey hızı (g/dak.)	4
Atomize hava basıncı (bar)	2

Sprey nozül çapı (mm)	0,7
İşlem hava akışı (m ³ / saat)	76
Pan hızı (rpm)	35
Kaplama katı maddeleri (% a/a)	20

Bu örneğin multivitamin tabletleri, bileşimlerinin içinde tutkalımsı bir bileşen olan yüksek bir fitosterol seviyesi içermiştir ve bunları film adezyonunu kaplamak ve başarmak için zorlu bir substrat haline getirmiştir. Sonuçta elde edilen kaplanmış tabletler muntazam renklidir ve mükemmel logo berraklığına sahiptir.

Örnek 4

Örnek 2'nin kaplaması, su içinde %22.5'lik kat madde içeriğinde hazırlanmıştır. Bu kaplama süspansiyonu, Tablo 12'de gösterilen işlem koşullarına göre 2.5 L'lik tam deliklik bir panın takıldığı bir Vektör LDCS kaplayıcı içindeki multivitamin tabletlerini kaplamak için kullanılmıştır.

Tablo 12 Örnek 4'ün kaplama uygulaması için kullanılan işlem koşulları

parametre	değer
Giriş yeri hava sıcaklığı (°C)	60
Çıkış yeri hava sıcaklığı (°C)	42
Sprey hızı (g/dak.)	11
Atomize hava basıncı (bar)	1,8
Şablon hava basıncı (bar)	2,0
Sprey nozül çapı (mm)	1,0

İşlem hava akışı (m ³ / saat)	102
Pan hızı (rpm)	23
Kaplama katı maddeleri (% a/a)	22,5

Kaplanmamış multivitamin tabletleri benekli bir görünüme sahiptir (Şekil 9A). Bu Orneğin kaplaması, multivitamin tabletin alttaki rengini tamamen maskeleymiştir ve muntazam renkli bir kaplanmış tablet üretmiştir (Şekil 9B).

Ornek 5

Bu buluşun bir kaplama formülü geliştirilmiştir ve Tablo 13’de gösterilen içerikleri ihtiva etmiştir. Bu kaplamanın bir süspansiyonu, su içinde %18’lik toplam katı madde içeriğiyle yapılmıştır.

10

Tablo 13: Ornek 5’in kaplama formülü

İçerik		Kuru Bazlı Ekleme Seviyesi (a/a)
HPMC	tip 2910, 6 cP	%27,5
kopovidon	Plasdone® S-630	%21,0
polietilen glikol	tip 3350	%9,5
polidekstroz	Litesse® Two	%14,0
orta-zincirli trigliseritler	Miglyol® 810	%3,00
titanyum dioksit		%21,0
FD&C Blue No. 2 Lake (%13)		%0,8
FD&C Red No. 1 Lake (%12)		%3,2
toplam		%100.0

Ornek 5'in kaplaması, 25 mg'lık difenhidramin HCl ile 500 mg'lık parasetamol içeren 14.7 kg'lık kaplet şeklinde tabletlere tatbik edilmiştir. Kaplama 24 inç'lik tamamen delinmiş pan ve 2 1/4JAU sprey nozüllerinin (SprayingSystems) takıldığı bir CompuLab Coater (Thomas Engineering) kullanılarak tatbik edilmiştir. Kullanılan kaplama işlemi koşulları Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Ornek 5'in kaplama uygulaması için kullanılan işlem koşulları

parametre	değer
Giriş yeri hava sıcaklığı (°C)	77
Çıkış yeri hava sıcaklığı (°C)	52
Sprey hızı (g/dak.)	58
Atomize hava basıncı (bar)	3,4
İşlem hava akışı (m ³ / saat)	680
Pan hızı (rpm)	10-12
Kaplama katı maddeleri (% a/a)	18

10 Sonuçta elde edilen kaplanmış tabletler pürüzsüzdür, muntazam renklidir ve kusurlardan aridir.

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- US 4576604 A [0009]
- US 4717569 A [0009]
- US 5273760 A [0009]
- US 5286493 A [0009]
- US 5407686 A [0009]
- US 5470581 A [0009] [0015]
- US 5630871 A [0009] [0015]
- US 5743947 A [0009] [0015]
- US 5998478 A [0009]
- US 6468561 B [0009] [0011]
- US 6723348 B [0009] [0013]
- US 20040001884 A [0010]
- WO 02098393 A [0013]
- US 20050112195 A [0014]

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

10

- **GIL et al.** Eur. J. Pharm. Biopharm., 2008, vol. 69 (1),303-331 [0012]
- **R.C. ROWE; P.J. SHESKEY ; S.C. OWEN.** The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2003 [0034]
- Film Coat Quality. **M.E. AULTON ; A.M. TWITCHELL ; G. COLE et al.** Pharmaceutical Coating Technology. Informa Healthcare, 2007 [0060]

ŞEKİLLERDEKİ YAZILARIN ANLAMLARI

ŞEKİL 1

A = viskozite (cP)

B = Örnek 1'in kaplaması

5 C = Karşılaştırmalı Örnek 2'in kaplaması

D = katı madde (%)

ŞEKİL 2A

E = hacim sıcaklığı

F = kümülatif hacim

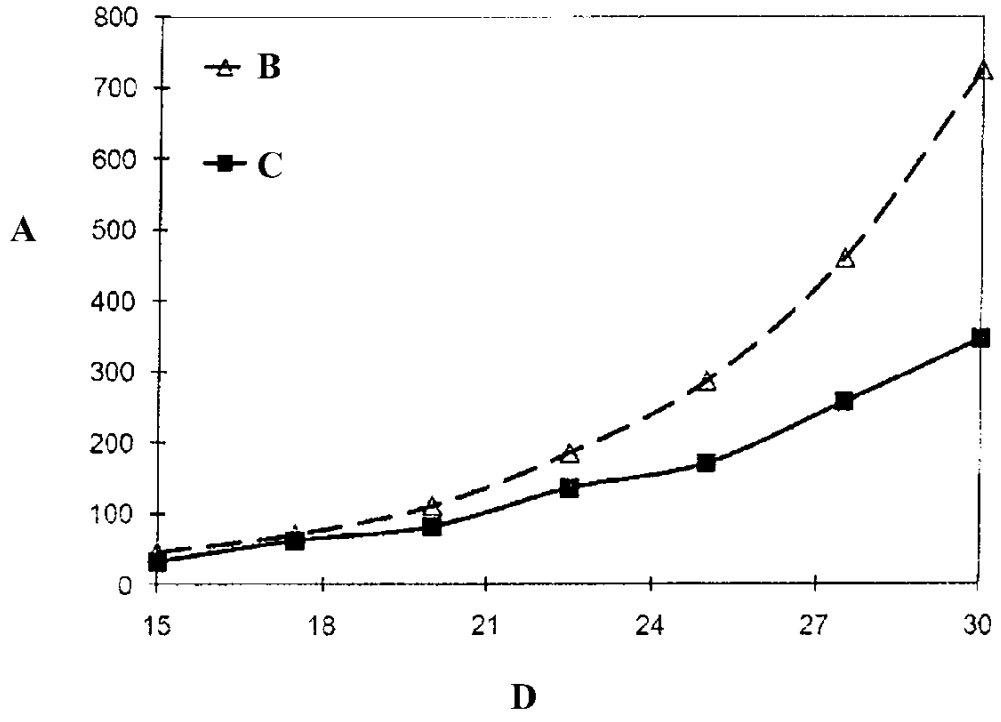
10 G = damlacık çapı (μm)

ŞEKİL 6

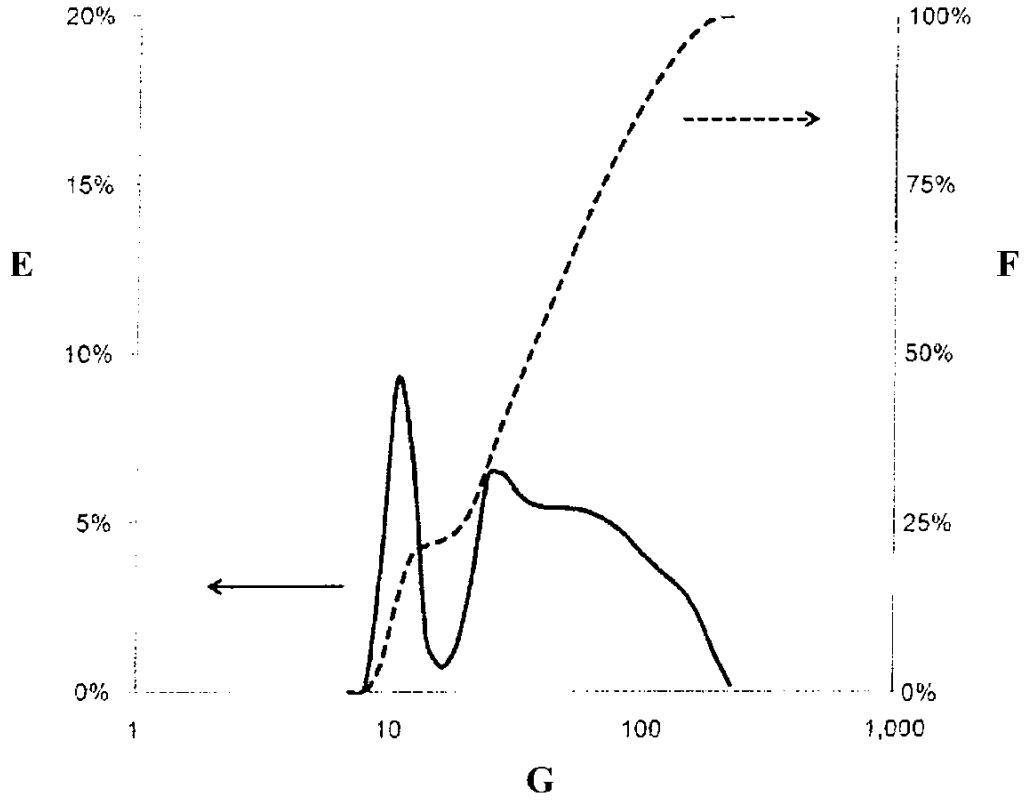
H = Sprey hızı (g dak.^{-1})

I = Katı maddeler (%a/a)

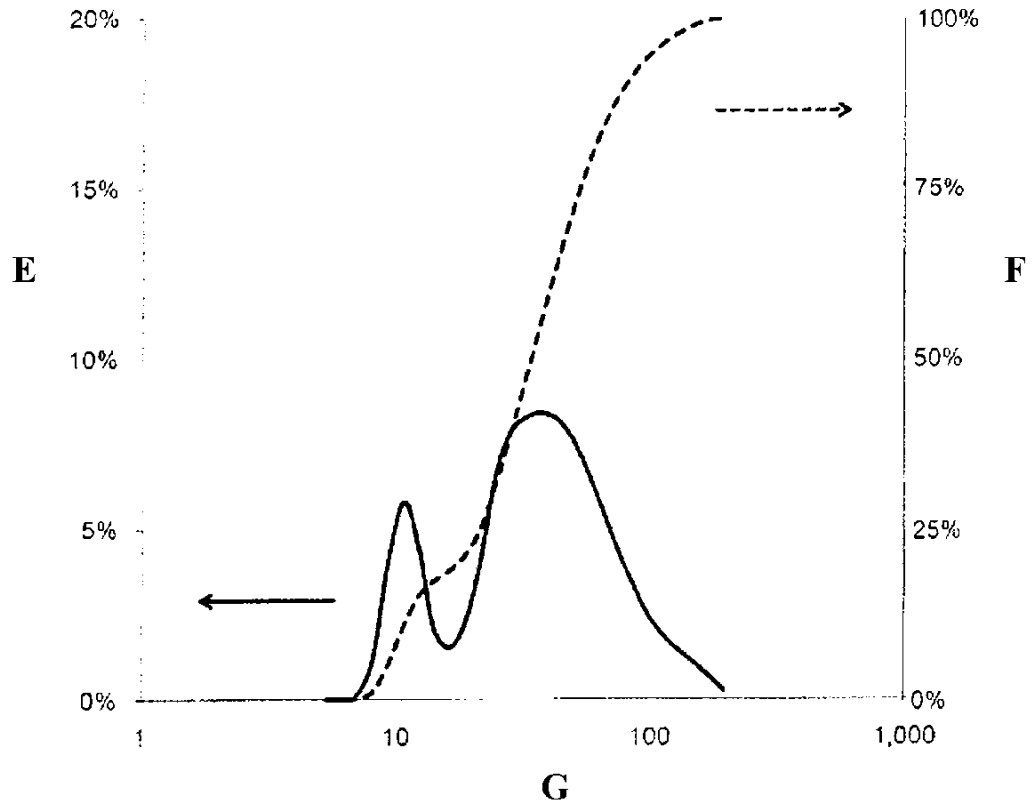
15 J = Yüzey pürüzlülüğü (μm)



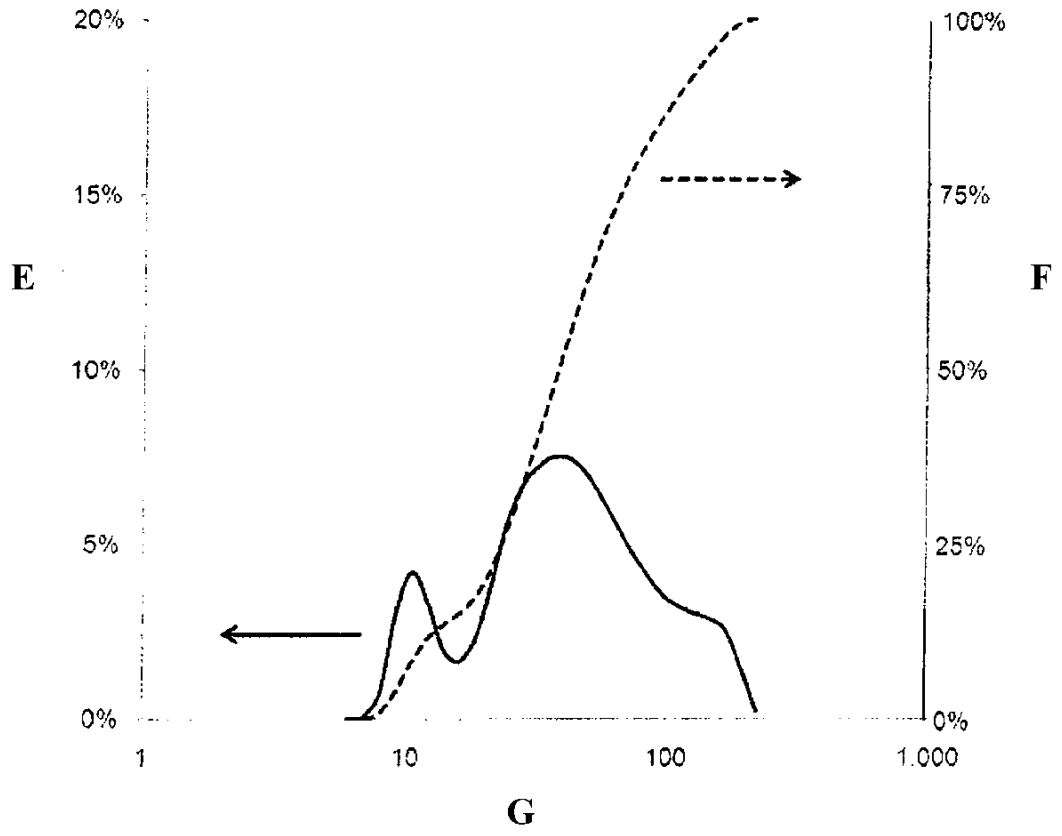
ŞEKİL 1



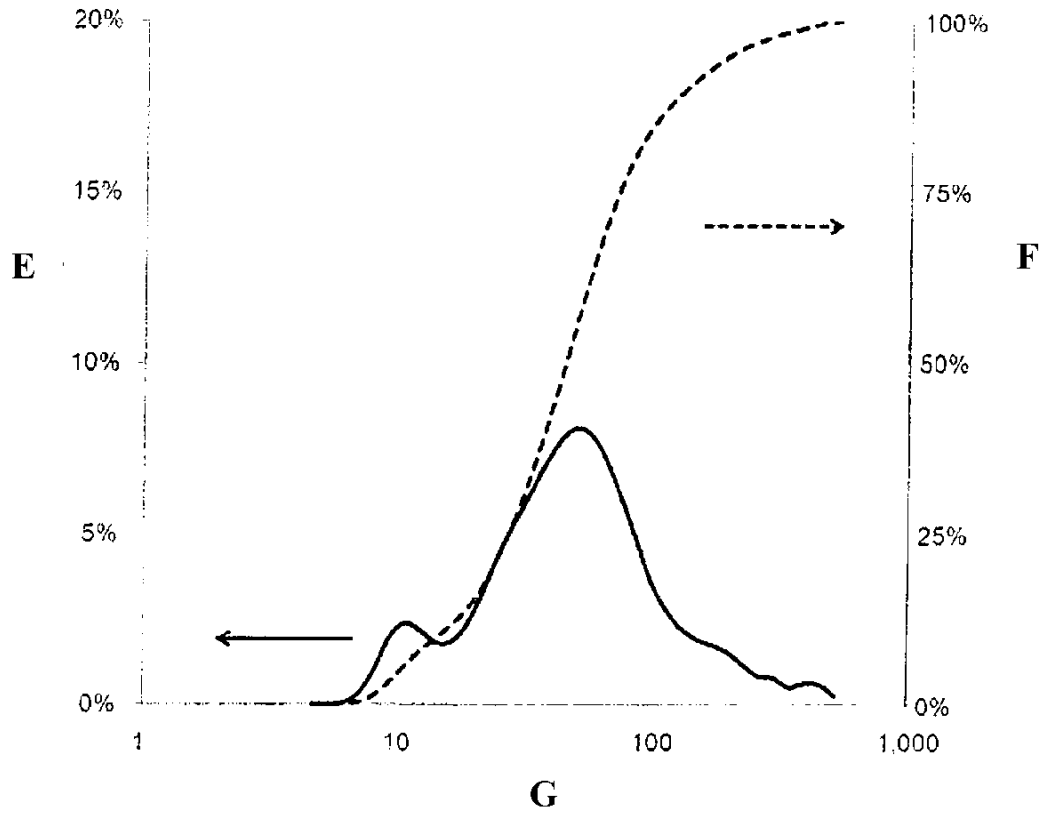
ŞEKİL 2A



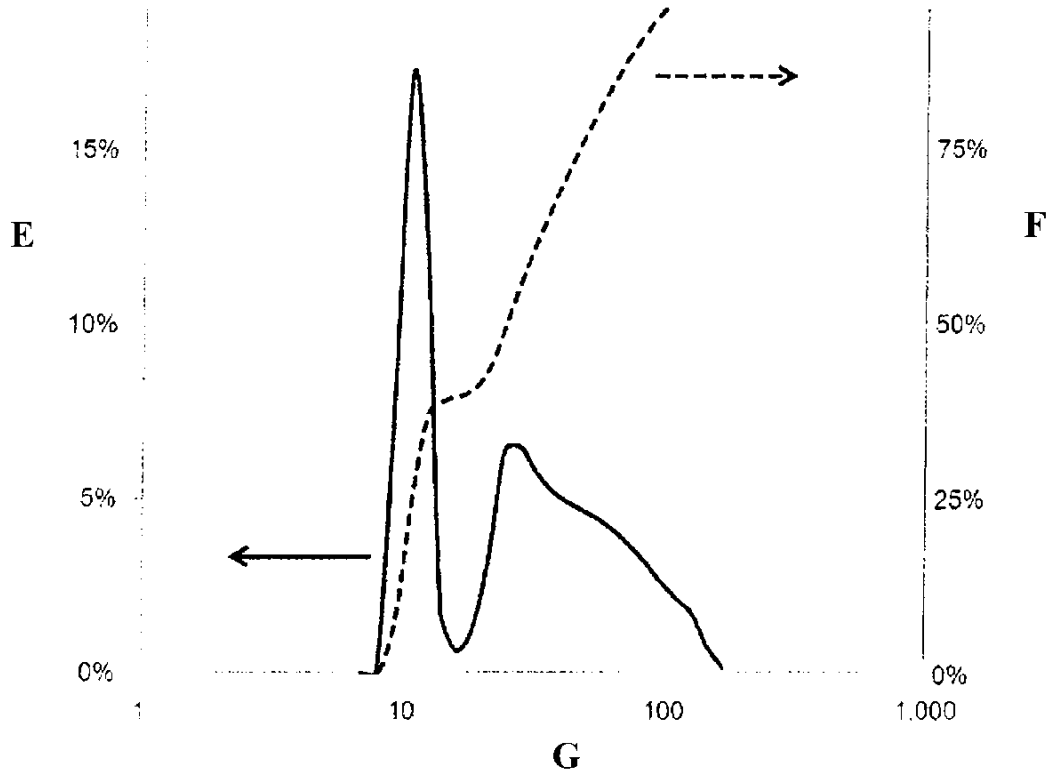
ŞEKİL 2B



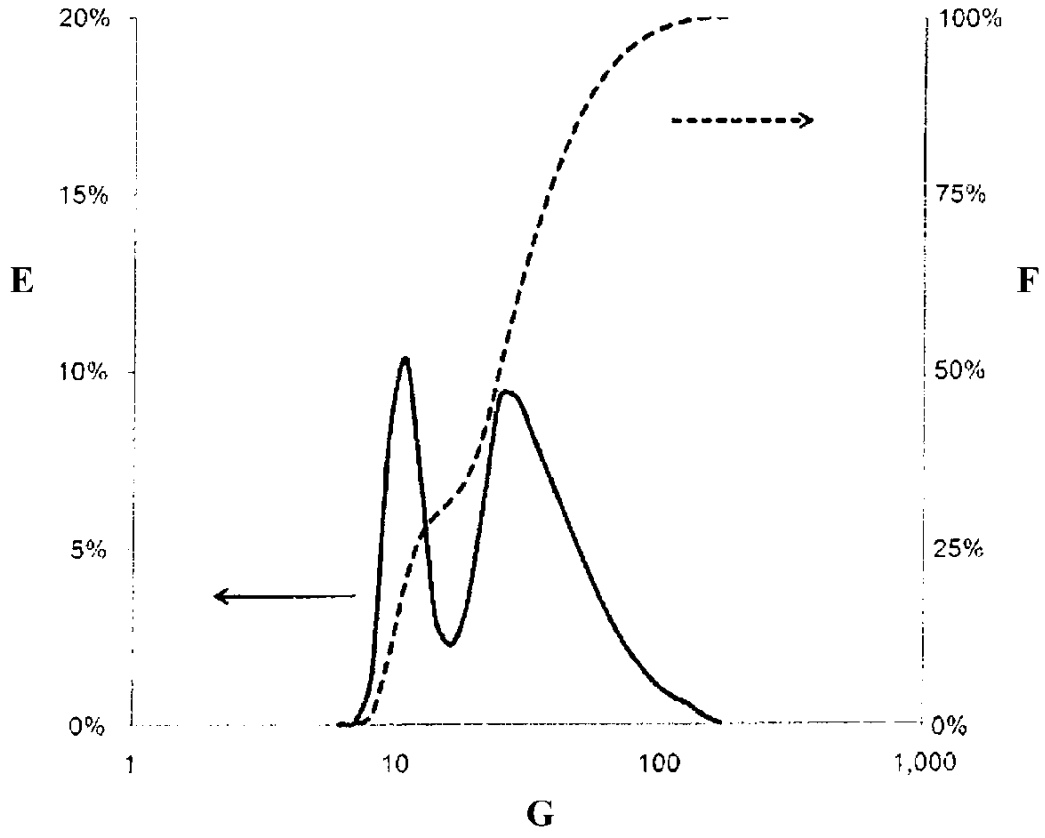
ŞEKİL 2C



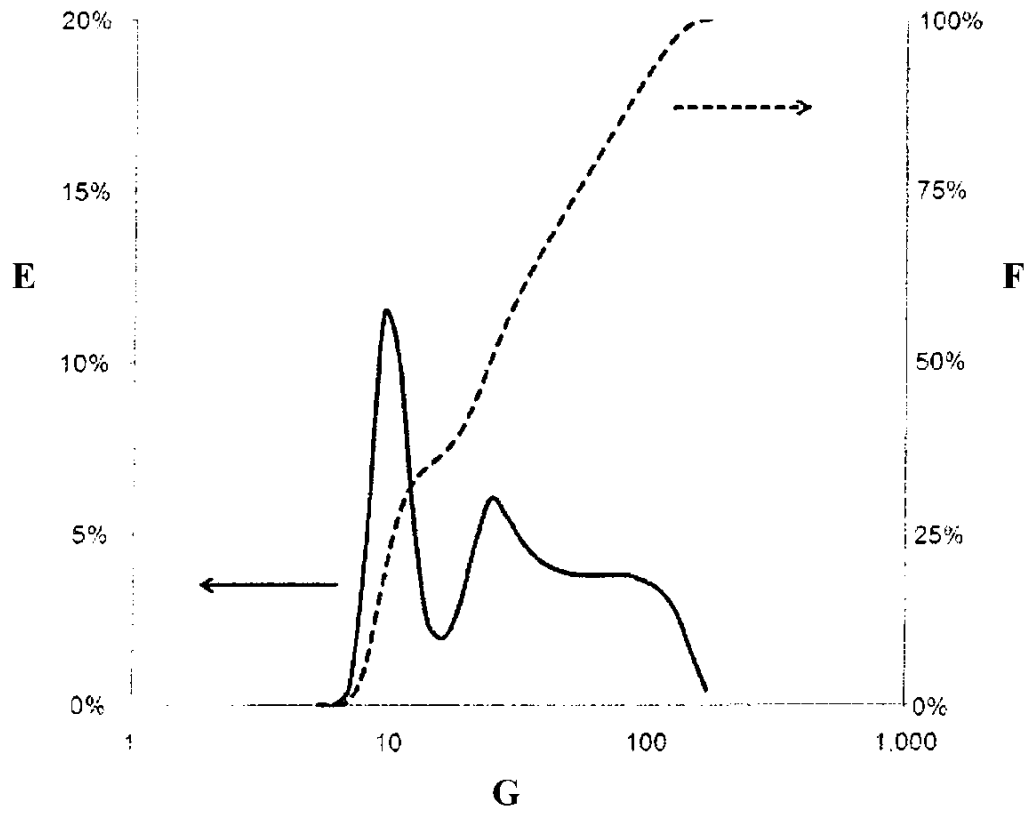
ŞEKİL 2D



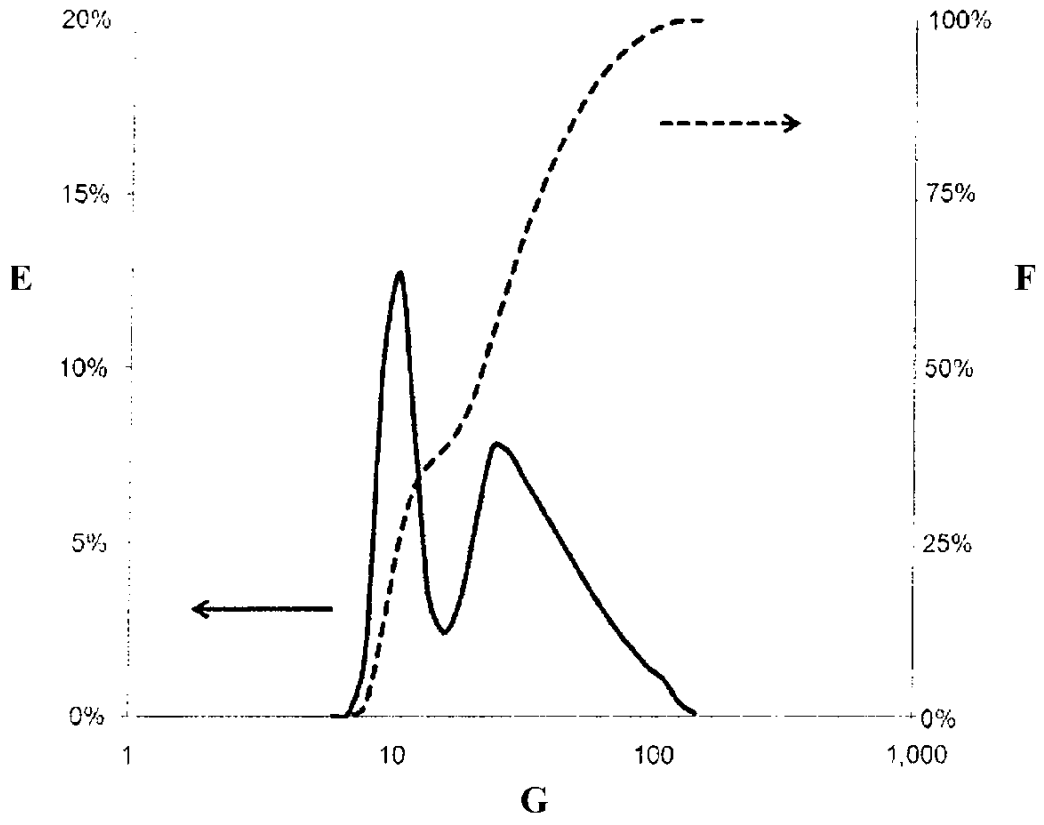
ŞEKİL 3A



ŞEKİL 3B



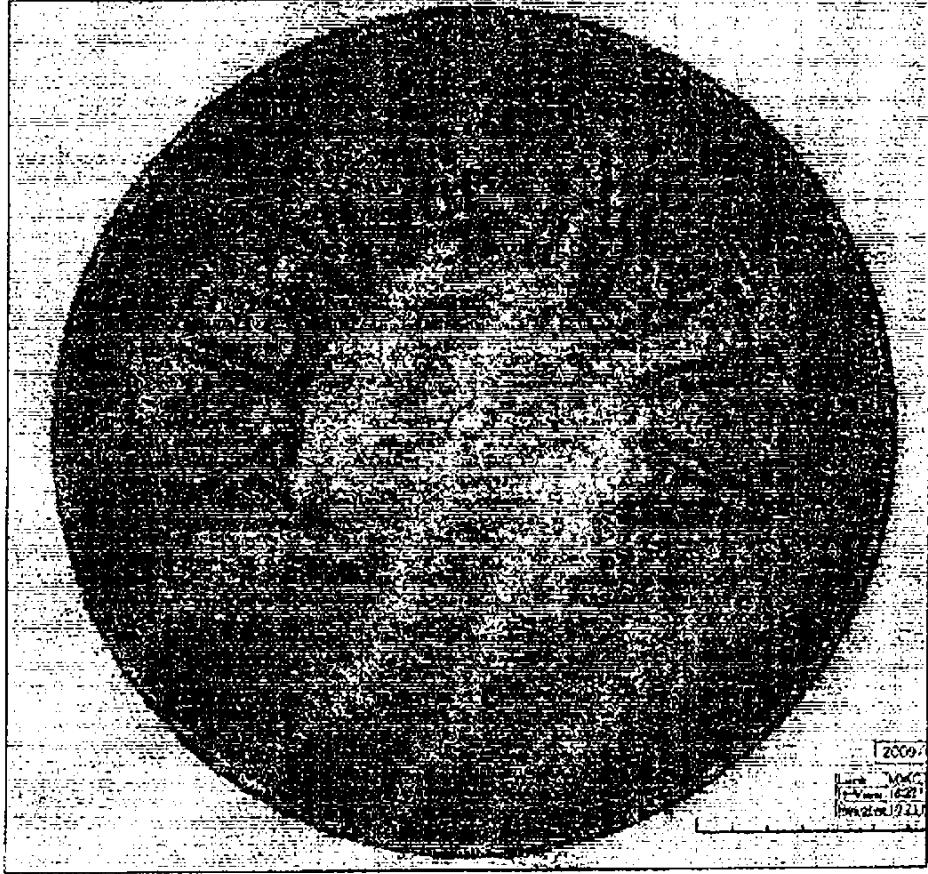
ŞEKİL 3C



ŞEKİL 3D



ŞEKİL 4A



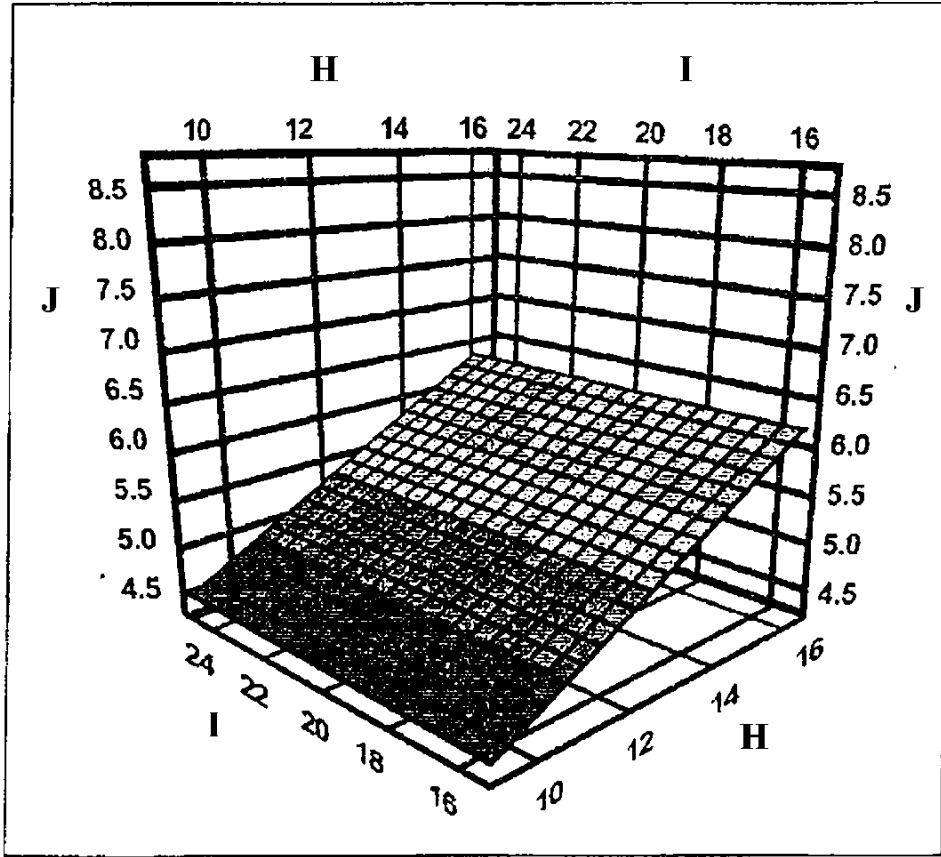
ŞEKİL 4B



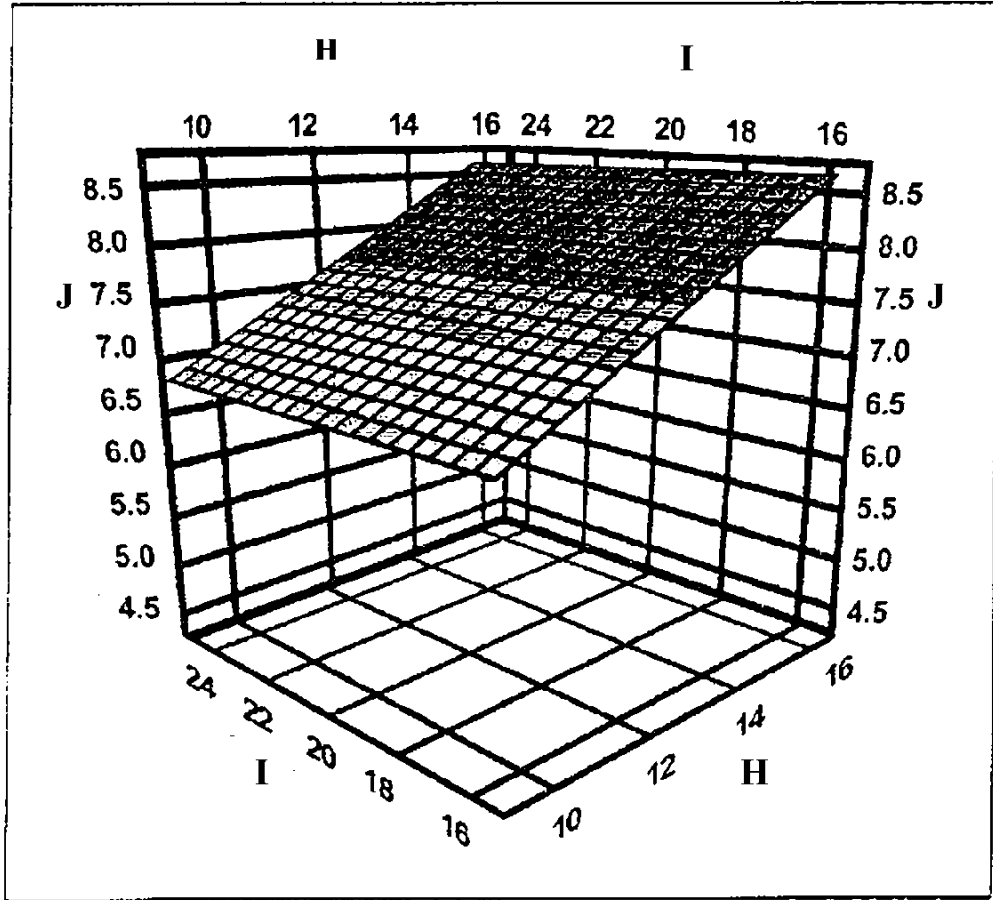
ŞEKİL 5A



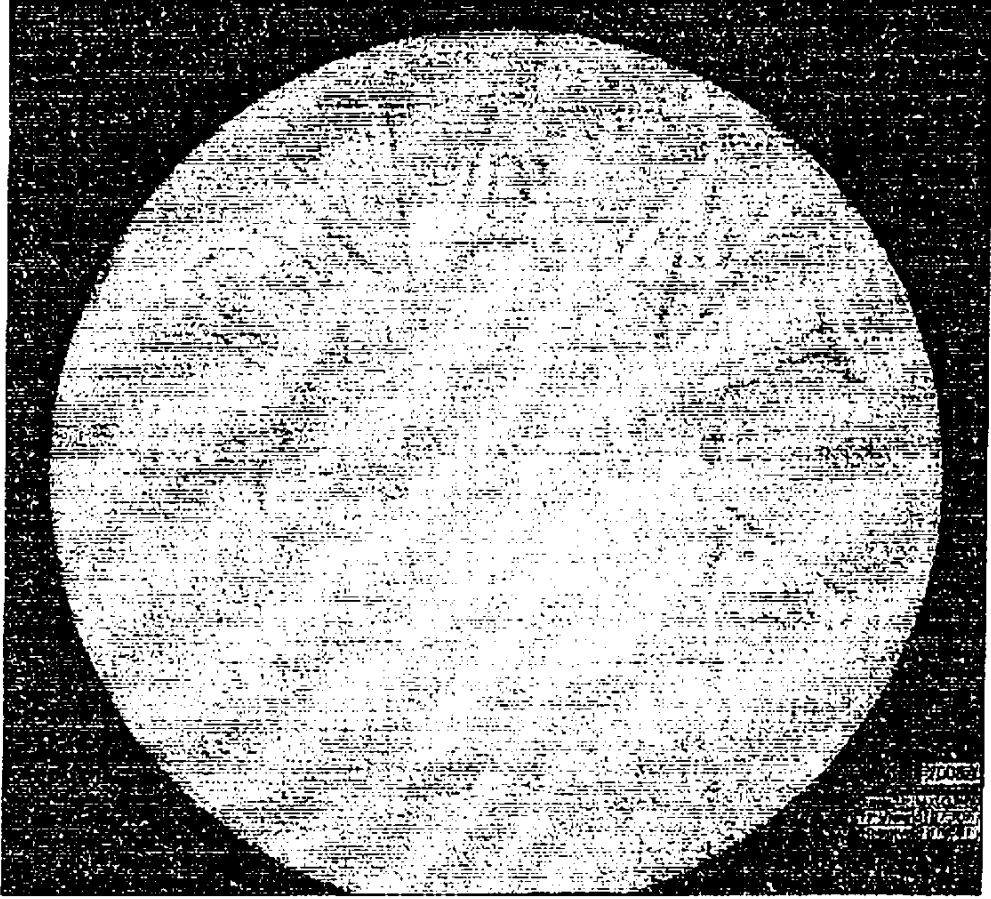
ŞEKİL 5B



ŞEKİL 6



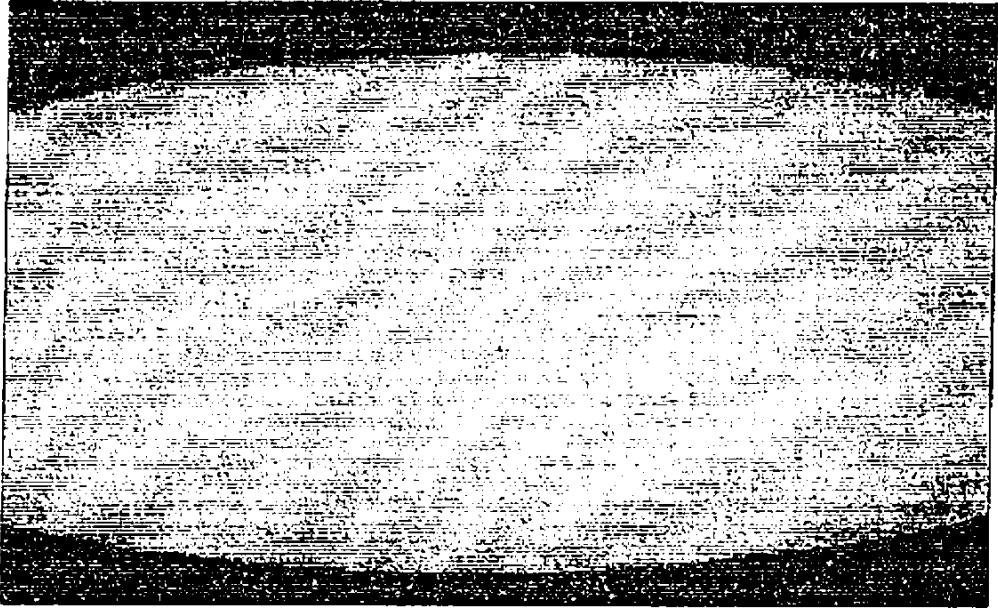
ŞEKİL 7



ŞEKİL 8



ŞEKİL 9A



ŞEKİL 9B