

## **ÖZET**

### **KONTROLLÜ SALIMLI MATRİSLİ FARMASÖTİK DOZAJ FORMÜLASYONU**

- 5            Buluş, bir farmasötik bileşiğin bir sıkıştırılmış tabletini ve bir farmasötik bileşiğin bir tabletinin hazırlanması için bir yöntemi sağlamaktadır ve bunlar, farmasötik bileşiği içeren ve adı geçen pelletleri ve bir şişebilir polimeri içeren bir tablet halinde sıkıştırılan bir matris içinde dağıtılmış kaplanmamış pelletlere dayalıdır.

## İSTEMLER

1. Bir farmasötik bileşiğin bir tabletinin hazırlanması için bir yöntem olup, yöntem şunları içerir:

- 5 (a) bir farmasötik bileşik içeren kaplanmamış pelletlerin hazırlanması;
- (b) adı geçen kaplanmamış pelletlerin bir şişebilir polimer içeren bir matris içinde dağıtılması; ve
- (c) adı geçen matrisin bir tablet halinde sıkıştırılması;

burada, (a) adımında pelletler şu şekilde hazırlanır

- 10 (i) bir bağlayıcı ve bir farmasötik bileşik içeren bir toz karışımın oluşturulması;
- (ii) isteğe bağlı olarak, toz karışım ve farmasötik olarak kabul edilebilir sıvı seyrelticiin ağırlığınca % 0-60 oranında bir farmasötik olarak kabul edilebilir sıvı seyreltici ile isteğe bağlı olarak önceden ıslatılmış adı geçen
- 15 toz karışımını, aksiyal olarak uzanan bir silindirik duvara sahip bir rotor odası, adı geçen odaya aşağıdan hava vermek için araç, adı geçen odaya bir sıvı beslemek için püskürtme aracı, dikey rotor ekseninde çevresinde dönen bir rotor, adı geçen rotor adı geçen rotor odası içinde monte edilmiştir, en azından adı geçen rotorun radyal dışının üçte birinde, dışarı
- 20 ve yukarı doğru eğimi  $10^\circ$  and  $80^\circ$  arasında olan bir konik kabuk şeklinde bir merkezi yatay yüzeye sahiptir, adı geçen konik kabul, rotor eksenine dik bir düzlemde bulunan dairesel şekildeki bir üst kenara sahiptir, tozun verilmesi için besleme girişleri, bir düş kenarı, adı geçen rotor odasının adı geçen silindirik duvarına, adı geçen rotorun adı geçen konik kabuğunun
- 25 üst kenarının oluşturduğu bir düzlem üzerinde statik olarak sabitlenmiş bir dış kenara ve adı geçen rotor odasının içine doğru uzanan ve adı geçen rotor odasının adı geçen silindirik duvarına teğet olarak sabitlenmiş olan bir iç kenara sahip olan, ve rotor eksenine çapraz kesit olarak, bir daire ya da spiral giriş şeklinde olan çok sayıda kılavuz kanat içeren bir cihaza
- 30 beslenmesi ve bu şekilde, kinetik enerji etkisi altındaki adı geçen rotor tarafından kinetik enerji ile dolaşımda tutulan adı geçen toz ürünün adı geçen rotordan adı geçen kılavuz kanatların bir iç yüzeyine hareket etmesi ve daha sonra tekrar adı geçen rotor üzerine düşmesi sağlanmaktadır;

- (iii) adı geçen rotorun, hava beslerken ve adı geçen rotor odasına bir farmasötik olarak kabul edilebilir sıvı püskürtülerek, arzu edilen çapa sahip katı pelletlerin oluşturulması için yeterli bir zaman boyunca döndürülmesi; ve
- 5 (iv) su ile temas halinde yapışkan olmayan bir yüzey oluşturan büyük oranda bir kuru, serbest akan inert tozun, adı geçen pelletler üzerinde adı geçen büyük oranda kuru, serbest akan inert tozdan bir tabakayı içeren bir dış alan oluşturmaları için beslenmesi.
2. İstem 1'de tarif edildiği şekilde bir farmasötik bileşiğin tabletini yapmak için yöntem  
10 olup, burada kaplanmamış pelletler, mikrokristalin selüloz, dikalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, talk, silikon dioksit ve kalsiyum karbonattan oluşan bir gruptan seçilir.
3. İstem 1 ya da 2'de tarif edildiği şekilde bir farmasötik bileşiğin tabletini yapmak için yöntem olup, burada şişebilir polimer, karbomer, hidroksipropil selüloz,  
15 hidroksipropil metilselüloz ve polivinilpirrolidondan oluşan gruptan seçilir.
4. İstem 3'te tarif edildiği şekilde bir farmasötik bileşiğin tabletini yapmak için yöntem olup, burada şişebilir polimer, karbomerdir.
5. İstem 1 ya da 4'te tarif edildiği şekilde bir farmasötik bileşiğin tabletini yapmak için yöntem olup, burada farmasötik bileşik, ibuprofen, oksibütinin klorür, metoprolol  
20 süksinat, propanolol hidroklorür ve klorfeniramin maleattan oluşan gruptan seçilir.
6. İstem 1 ile 5'ten herhangi birisine göre işlemle elde edilmiş bir farmasötik bileşiğin tableti.

## TARİFNAME

### KONTROLLÜ SALIMLI MATRİSLİ FARMASÖTİK DOZAJ FORMÜLASYONU

5 Tekniğin önceki halinde, bir tablet halinde sıkıştırılan bir matris içinde dağıtılan pelletlere dayalı oral katı dozaj formları tarif edilmiştir. U.S. 5,637,320, naproksen pelletlerinin, naproksen alımını kontrol eden bir çok katmanlı membran ile kaplandığı bir formülasyon tarif eder. Mevcut başvuru, matrisin şişebilir bir farmasötik polimer içerecek şekilde formüle edilmesi halinde, pelletler içinde bulunan etkin maddenin kontrollü salım  
10 özelliklerini elde etmek için bir sıkıştırılmış tablet matrisi içinde kaplanmış pelletlerin sağlanmasının gerekli olmadığını keşfetmiştir.

Tipik olarak, önceki türde, pelletler uzatılmış ya da kontrollü salım için formülasyonlarda kullanılmıştır ve burada pelletler, bir uzatılmış ya da kontrollü salımlı dozaj formu elde etmek için kontrollü ya da değiştirilmiş salım polimerleri ile kaplanmıştır.  
15 Şişebilir ya da kontrollü salım polimerden oluşan bir matris ile birleştirildiğinde, kaplanmamış ilaç pelletlerinin farmasötik bileşiğin uzatılmış salımını sağladığı bulunmuştur.

Tercihen bir karbomer olan bir kontrollü salım polimeri ile hazırlanan bir sıkıştırılmış tablet, kaplanmamış etkin madde içeren pelletler ile birlikte, ilaca ve dozlama sıklığına bağlı  
20 olarak 8-24 saatlik dozlama için uygun, sıfır sıralı salım formülasyonları da dahil olmak üzere bir kontrollü salım sağlayabilir.

Buluş, istem 1'de tarif edildiği şekilde, pelletlerin, adı geçen pelletler ve şişebilir bir polimer içeren bir matris içinde dağıtıldığı, bir farmasötik bileşik içeren kaplanmamış pelletleri içeren bir farmasötik olarak aktif bileşikten bir sıkıştırılmış tablet formülasyon  
25 hazırlamak için yeni bir yöntem sağlamaktadır.

Dolayısıyla, mevcut buluşun bir amacı, farmasötik olarak aktif bir bileşiğin, kontrollü salım formülasyonunun sağlanmasıdır.

Buluşun diğer bir amacı, 8-24 saatlik dozlamaya izin verecek şekilde bir farmasötik olarak aktif bileşiğin sıfır sıralı kontrollü salım formülasyonunu sağlamaktır.

30 Buluşun bu ve diğer amaçları, spesifikasyondan görülecektir.

Burada kullanıldığı haliyle "pellet" terimi, büyük oranda küre şeklinde olan ve uzunluk oranı (uzunluğun, uzunluğa göre 90° açıda bulunan genişliğe bölümü) yaklaşık

1.4'ten az olan, tercihen yaklaşık 1.3'ten az olan, daha çok tercihen yaklaşık 1.2'den az olan, özellikle tercihen yaklaşık 1.1'den az olan ve en çok tercihen yaklaşık 1.05'ten az olan bir parçacık anlamına gelmektedir.

Şekil 1, Örnek 1'e göre oksibütinin klorür tabletlerinin çözünme profilidir.

- 5 Şekil 2, Örnek 2'deki prosedüre göre pelletler ile hazırlanan propanolol hidroklorür tabletlerin çözünme profili.

Şekil 3, Karşılaştırmalı Örnek 1'deki ekstrüzyon sferonizasyonu ile hazırlanan pelletlere sahip propanolol hidroklorür tabletlerinin çözünme profilidir.

- 10 Şekil 4, Karşılaştırmalı Örnek 2'deki süspansiyon katmanlama ile hazırlanan pelletlere sahip metoprolol süksinat tabletlerinin çözünme profilidir.

Şekil 5, Örnek 1'deki prosedür ile hazırlanan Örnek 3'teki ibuprofen tabletlerinin çözünme profilidir.

Şekil 6, Örnek 1'deki prosedür ile hazırlanan Örnek 4'teki klorfeniramin maleat tabletlerinin çözünme profilidir.

- 15 Şekil 7, Örnek 1'deki prosedür ile hazırlanan Örnek 7'deki oksibütinin klorür tabletlerinin çözünme profilidir ve Carbopol 971P ve 71G kullanılmıştır.

"Kaplanmamış pellet" terimi, kaplaması olmayan ya da pellet içindeki etkin maddenin salım hızı üzerinde bir etkisi olmayan bir kaplaması olan pelletler anlamına gelmektedir. Dolayısıyla, tercih edilen bir yapıda, pelletler kaplamaya sahip değildir, ancak, suda çok çözünür ya da etkin maddenin bir pelletten salımını etkilemeyerek, suda çözünür gibi davranan oldukça geçirgen pelletler de kullanılabilir. Genel olarak, bir farmasötik bileşiğin pelletleri, 37°C'de 900 ml deiyonize su içinde, 50-100 rpm'de bir USP Tip 1 cihaz (sepet) ile test edildiğinde, iki saatte ağırlıkça en az % 70'i salacaktır.

- 25 Buluşa göre kaplanmamış pelletler, istem 1'e göre bir süreç ile hazırlanmaktadır. Buluşa göre pelletlerin hazırlanmasında US 6,354,728'deki prosedürlerin kullanılabileceği düşünülmektedir.

Ekstrüzyon-sferonizasyon ile pelletlerin hazırlanma süreci, teknikte iyi bilinmektedir. Bir farmasötik olarak etkin bileşik ve etkin olmayan içerikler (yardımcı maddeler, bağlayıcılar, vb), önceden karıştırılır ve daha sonra bir yüksek parçalayıcı içinde karıştırılır. Islak kütle, daha sonra bir ekstrüdere alınır ve burada, bir elek ya da kalıp tepsisi içinden geçmeye zorlanarak, tekdüze şekil ve boyutta esasen bir katı, silindirik ekstrüdat oluşturur. Elek ya da kalıptaki açıklık boyutu, ortaya çıkan pellet boyutunu belirler. Ekstrüdat bir döner

disk üzerine beslenir ve bu pürüzsüz olabilir ya da bir kafes içerebilir (ızgaralı, yivli, vb). Ekstrüdat küçük silindirler halinde kırılır ve bunlar zamanla küre şeklindeki katılar olarak yuvarlanır. Daha sonra pelletler, arzu edilen nem içeriği elde edilene dek, tipik olarak bir akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Boyutları aşırı büyük ya da aşırı küçük ürünler eleme ile giderilir ve ortaya çıkan pelletlerin dar bir partikül dağılımı vardır.

Katmanlama ile bir etkin maddeyi bir katı çekirdek üzerine katmanlama tekniği, teknikte iyi bilinmektedir. Çözelti ya da süspansiyon katmanlamasında, bir farmasötik olarak aktif bileşik ve aktif olmayan bileşikler (yardımcı maddeler, bağlayıcı, vb), su ya da bir organik çözücü içinde süspansiyon haline getirilir. Ortaya çıkan sıvı, eşsiz şeker tohumlar (şeker küre), mikrokristalin selüloz pelletler (Cellets ya da Celphere gibi) ve benzerleri olabilecek çekirdek partikülün dışına püskürtülür. Çözelti ya da süspansiyon katmanlaması, çeşitli süreç ya da teknikler kullanılarak yapılabilir ancak tercih edilen bir yöntem akışkan yataktır ve daha çok tercihen Wurster taban sprey yöntemidir. Tercih edilen potens elde edildiğinde, pelletler, arzu edilen kalıntı nem içeriğine dek kurutulur. Boyutları aşırı büyük ya da aşırı küçük ürünler eleme ile giderilir ve ortaya çıkan pelletlerin dar bir boyut dağılımı vardır.

Toz katmanlama, kuru tozun, bazı türlerdeki çekirdek materyali üzerine uygulanmasını içerir. Toz tamamen bir farmasötik bileşiği içerebilir ya da, bağlayıcı, akışkanlık sağlayıcı, inert dolgu maddesi ve benzerleri gibi yardımcı maddeleri içerebilir. Toz katmanlama, döner akışkan yatak gibi çeşitli işleme teknikleri ile yapılabilir. Bir bağlayıcı ve/veya yardımcı maddeler ile ya da bunlar olmaksızın su, organik çözücü olabilecek farmasötik olarak kabul edilebilir bir sıvı, bazı türdeki çekirdek materyale uygulanırken, arzu edilen potens elde edilinceye dek kuru toz uygulanır. Tercih edilen potens elde edildiğinde, pelletler, yitiliklerini arttırmak için mühürleme kaplaması ile kaplanabilir ve daha sonra arzu edilen nem içeriğine dek kurutulabilir. Boyutları aşırı büyük ya da aşırı küçük ürünler eleme ile giderilir ve ortaya çıkan pelletlerin dar bir boyut dağılımı vardır.

Pelletleri hazırlamak için bir cihaz, US 6,354,728 içinde açıklanmıştır ve bu belge buraya atıf yolu ile dahil edilmiştir. Cihaz, bir oda içinde, rotor ve adı geçen odanın iç duvarı arasında bir yuvarlak açıklık kalacak şekilde konumlandırılmış bir rotor içermektedir. Alternatif olarak ya da ek olarak, rotor, yüzeyi üzerinde gazın geçmesine izin verecek açıklıklara sahip olabilir.

Rotor üzerindeki açıklıklar aracılığı ile gaz akımı, pelletler üzerinde etkili olan

güçlerin arttırılıp azaltılması için yönlendirilebilir. Örneğin gaz, pelletler ve rotor yüzeyi ve pelletlerin kendi aralarındaki etkileşimleri azaltmak için rotor yüzeyindeki açıklıklardan aşağıdan yönlendirilebilir. Bu, yapışan toz partiküllerinin yoğunlaşmasını engeller. Pelletlerden oluşan yataktan geçen gazın miktarı ve akış hızı, pellet yarağının önemli şekilde sivilaşmasına neden olmaz.

Toz halde farmasötik bileşiğın yoğunlaşması, oluşturulan pelletlerin kompozisyonundan da etkilenir. Oluşturulan pelletlerin kompozisyonunun bir özelliğı, bunların sıvı içeriğidir. Daha yüksek bir sıvı içeriğı genellikle daha yüksek plastikliğe neden olacaktır ve bu da daha etkili yoğunlaşma sağlayacaktır. Bununla birlikte, buluşa göre süreç ile, yoğunlaşma düzeyi, belirli bir kompozisyon için, oluşturulan pelletler, yukarıda tarif edildiğı şekilde yuvarlama hareketine tabi tutulduğunda, pelletlerin enerji alımının düzenlenmesi ile değıştirilebilir.

Toz halde bir farmasötik bileşiğın ve buluştaki kullanım için hazırlanan pelletlerdeki herhangi bir yardımcı madde/bağlayıcının yoğunlaşma düzeyi oluşturulan pellet ya da katmanın mutlak gözenekliliğı ile tespit edilebilir. Yüksek gözeneklilik düşük yoğunlaşma derecesine karşılık gelir ve tersi.

Gözeneklilik, örneğın taramalı elektron mikroskopisi gibi mikroskobik teknikler ile gözlemlenebilir. Alternatif olarak gözeneklilik, cıva intrüzyonu ile tespit edilebilir.

Yoğunlaşma düzeyi ayrıca, hazırlanan pelletlerin yoğunluğunda da yansıtılabilir. Yüksek düzeyde yoğunlaşma, daha yüksek yoğunluğa neden olur. Elde edilen mutlak gözeneklilik, yani, dökme hacim bakımından toplam boş alan yüzdesi, % 0.5 ila % 30 arasında değışebilir. Tercihen, mutlak gözeneklilik, % 1 ila % 20, daha çok tercihen % 1 ila % 10 ve özellikle % 2 ila % 10 arasında olmalıdır.

Bir farmasötik bileşiğın pelletleri, yoğunlaşma derecesinin radyal yöndeki bir değışiminin elde edilmesi ya da her bir pellette farklı düzeyde yoğunlaşmaya sahip olan çekirdekte ya da bir ya da daha fazla katmanda farklı düzeylerde olacak şekilde hazırlanabilir. Yoğunlaşma derecesi, en az bir katmanın, başlangıç tozunun dökme yoğunluğundan daha düşük yoğunluğa sahip olması için kontrol edilebilir.

Genel olarak, bir farmasötik bileşiğın buluşa göre pelletleri, 0.01 ila 2 mm, örneğın 0.1 mm ila 1.25 mm çapında olacaktır. Katman ya da katmanların her birisi, 0.005 ila 1.0 mm, örneğın 0.05 ila 0.75 mm katman kalınlığına sahip olacaktır. Buluşa göre hazırlanan pelletler, pelletlerin ağırlıkça en fazla % 20'sinin, tümünün ortalama çağından % 20'den fazla sapma göstereceğı şekilde dair bir partikül boyutu dağılımına sahiptir. Tercihen,

pelletlerin ağırlıkça en fazla % 10'unun çapı, tümünün ortalamasından % 20'den fazla sapma gösterir. Daha çok tercihen, pelletlerin ağırlıkça en fazla % 20'sinin çapı, tümünün ortalamasından % 10'dan fazla sapma gösterir. Özellikle tercih edilen bir pellet ürünü, pelletlerin ağırlıkça en fazla % 10'unun çapının, tüm pelletlerin ortalama çapından ağırlıkça en fazla % 10 sapan bir partikül boyutu dağılımına sahiptir. Ağırlıkça tüm yüzdeler, pelletlerin toplam ağırlığına dayalıdır.

Buluşa göre bir farmasötik bileşiğe göre pellet hazırlamak için yöntem olup, yöntem şunları içerir:

- (a) mikrokristalin selüloz gibi bir bağlayıcı ve bir farmasötik bileşik içeren bir toz karışımının oluşturulması;
- (b) isteğe bağlı olarak, toz karışım ve farmasötik olarak kabul edilebilir sıvı seyrelticiyi ağırlıkça % 0-60 oranında bir farmasötik olarak kabul edilebilir sıvı seyreltici ile isteğe bağlı olarak önceden ıslatılmış adı geçen toz karışımını, aksiyal olarak uzanan bir silindirik duvara sahip bir rotor odası, adı geçen odaya aşağıdan hava vermek için araç, adı geçen odaya bir sıvı beslemek için püskürtme aracı, dikey rotor ekseninde çevresinde dönen bir rotor, adı geçen rotor adı geçen rotor odası içinde monte edilmiştir, en azından adı geçen rotorun radyal dışının üçte birinde, dışarı ve yukarı doğru eğimi  $10^{\circ}$  and  $80^{\circ}$  arasında olan bir konik kabuk şeklinde bir merkezi yatay yüzeye sahiptir, adı geçen konik kabul, rotor eksenine dik bir düzlemde bulunan dairesel şekildeki bir üst kenara sahiptir, tozun verilmesi için besleme girişleri, bir düş kenarı, adı geçen rotor odasının adı geçen silindirik duvarına, adı geçen rotorun adı geçen konik kabuğunun üst kenarının oluşturduğu bir düzlem üzerinde statik olarak sabitlenmiş bir dış kenara ve adı geçen rotor odasının içine doğru uzanan ve adı geçen rotor odasının adı geçen silindirik duvarına teğet olarak sabitlenmiş olan bir iç kenara sahip olan, ve rotor eksenine çapraz kesit olarak, bir daire ya da spiral giriş şeklinde olan çok sayıda kılavuz kanat içeren bir cihaza beslenmesi ve bu şekilde, kinetik enerji etkisi altındaki adı geçen rotor tarafından kinetik enerji ile dolaşımda tutulan adı geçen toz ürünün adı geçen rotordan adı geçen kılavuz kanatların bir iç yüzeyine hareket etmesi ve daha sonra tekrar adı geçen rotor üzerine düşmesi sağlanmaktadır;
- (c) adı geçen rotorun, hava beslerken ve adı geçen rotor odasına bir farmasötik olarak kabul edilebilir sıvı püskürtülerek, arzu edilen çapa sahip katı pelletlerin oluşturulması için yeterli bir zaman boyunca döndürülmesi; ve
- (d) su ile temas halinde yapışkan olmayan bir yüzey oluşturan büyük oranda bir kuru,

serbest akan inert tozun, adı geçen pelletler üzerinde adı geçen büyük oranda kuru, serbest akan inert tozdan bir tabakayı içeren bir dış alan oluşturmaları için beslenmesi.

Toz partiküllerini, toz partiküllerinin, adı geçen teğet olara düzenlenmiş yüzey üzerinde yuvarlanmasına neden olan bir teğet olarak düzenlenmiş yüzey üzerine iten bir döner cihazın kullanımını tarif eden US 6,354,728'e göre cihaz içinde hazırlama durumunda farmasötik bileşik pelletleri. Bu süreç, pelletlerin, örneğin yüksek yoğunluğa sahip pelletler gibi kontrollü bir yoğunluğa sahip olmasını sağlar.

Pelletler, yüksek düzeyde farmasötik bileşik, yani pelletin toplam ağırlığına dayalı olarak ağırlıkça % 1 ila % 95, ve tercihen % 5 ila % 90 oranında farmasötik bileşik içermek üzere uyarlanabilir ve bakiye, uygun farmasötik yardımcı madde ve/veya bağlayıcı olabilir. Pelletler, önemli bir ayrıştırma adımı yapılmaksızın, dar bir boyut dağılımı ile üretilebilir.

Buluştaki kullanım için pelletler, partikülleri, yuvarlama hareketinin hareket eden pelletlere uygulanması için teğet olarak düzenlenmiş bir iç duvara karşı iten bir cihaz kullanılarak hazırlanabilir. Bir sıvı, cihazın işleyişi sırasında toz halindeki farmasötik bileşiğin beslenmesine olanak tanıyan US 6,449,869 içinde açıklanan bir cihaz gibi bir cihaza beslenir. Buluşun bir yapısında, buluşa göre süreç, süreç içindeki son adım olarak, pellet büyümesini kontrol etmek ve/veya sona erdirmek için ve pelletlerin kurutma, yuvarlama ve pürüzsüzleştirilmesine yardımcı olmak için, bir farmasötik bileşiğin beslenmesini içerir. Tercih edilen cihaz, her ikisi de atıf yolu ile buraya dahil edilen US 6,449,869 ve 6,354,728 içinde tarif edilmiştir.

Şeker küreleri gibi çekirdek katmanlı pelletler kullanıldığında, farmasötik bileşiğin ağırlıkça % 20 ila % 99'u, örneğin ağırlıkça % 30 ila % 80'i, şeker küresi ve farmasötik bileşiğin toplam ağırlığına dayalı olarak şeker küresi üzerine katmanlanabilir. Arzu edilen farmasötik yardımcı madde ve/veya bağlayıcı, farmasötik bileşik ve yardımcı maddenin toplam ağırlığının ağırlıkça % 1 ila % 20, tercihen % 1 ila % 10'u olacak şekilde katmanlama sürecinde kullanılabilir.

Taşınabilecek aktif farmasötik bileşikler, hiçbir sınırlama olmaksızın periferik sinirler, adrenerjik reseptörler, kolinerjik reseptörler, sinir sistemi, iskelet kasları, kardiyovasküler sistem, düz kaslar, kan dolaşım sistemi, sinaptik alanlar, nöroefektör kavşak alanları, endokrin sistemi, hormon sistemleri, immünolojik sistem, üreme sistemi, iskelet sistemi, otakoid sistemler, sindirim ve boşaltım sistemleri üzerinde etki gösteren, otakoid sistemlere, sindirim ve boşaltım sistemleri üzerinde inhibitör etkiye sahip olan, otakoid ve histamin sistemlerinin inhibitörü olan organik ya da inorganik bileşikler içerir. Bu alıcılar üzerinde

etkili olmak üzere taşınacak etkin madde, antikonvülsanlar, analjezikler, antienflamatuarlar, kalsiyum antagonistleri, anestezipler, antimikrobiyeller, antisıtma ilaçları, antiparazitikler, antihipertansifler, antihistaminler, antipiretikler, alfa-adrenerjik agonistler, alfa-blokerler, biyositler, bakterisitler, bronşiyal dilatörler, beta-adrenerjik bloker ilaçlar, kontraseptifler, 5 kardiyovasküler ilaçlar, kalsiyum kanal inhibitörleri, depresanlar, tanısal ilaçlar, diüretikler, elektrolitler, hormonal ilaçlar, hiperglisemikler, kas kasıcı ilaçlar, kas gevşeticiler, oftalmik ilaçlar, zihni enerji vericiler, parasempatomimetikler, sedatifler, sempatomimetikler, trankilizanlar, idrar yolu ilaçları, vajinal ilaçlar, vitaminler, non-steroidal antienflamatuar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzimler, polipeptit ilaçları ve benzerlerini içermektedir.

10 Suda çok çözünür olan ve buluşa göre pelletler tarafından taşınabilecek örnek ilaçlar, proklorperazin, demir sülfat, aminokaproik asit, potasyum klorür, mekamilamin hidroklorür, prokainamid hidroklorür, amfetamin sülfat, amfetamin hidroklorür, izoproterenol sülfat, metamfetamin hidroklorür, fenmetrazin hidroklorür, betanekol klorür, metakolin klorür, pilokarpin hidroklorür, atropin sülfat, skopolamin bromür, izopropamid 15 iyodür, tidiheksetil klorür, fenformin hidroklorür, metilfenidat hidroklorür, simetidin hidroklorür, teofilin kolinat, sefalekssin hidroklorür, oksibütinin klorür, ve benzerlerini içerir.

Suda az çözünür olan ve buluşa göre partiküller ile taşınabilecek olan örnek ilaçlar, difenidol, meklizin hidroklorür, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, proklorperazin maleat, fenoksibenzamin, trietilperzin maleat, anisindon, difenadiyon, 20 eritritil tetranitrat, digoksin, izo-fluorfat, asetazolamid, metazolamid, bendroflumetiyazid, klorpropamid, tolazamid, klormadinon asetat, fenaglikodol, allopurinol, alüminyum aspirin, metotreksat, asetil sülfisoksazol, eritromisin, progestinler, progestasyonal, kortikosteroidler, hidrokortizon, hidrokortizon asetat, kortizon asetat, triamsinolon, metiltestosteron, 17 beta-estradiol, etinil estradiol, etinil estradiol 3-metil eter, prednizolon, 17 25 betahidroksiprogesteron asetat, 19 non-progesteron, norgesterel, noretindron, norethisteron, noretiederon, progesteron, norgesteron, norethynodrel ve benzerlerini içerir.

Mevcut buluşa göre formüle edilebilecek diğer ilaçlara örnekler, aspirin, indometasin, naproksen, fenoprofen, sulindak, indoprofen, nitrogliserin, izosorbid dinitrat, timolol, atenolol, alprenolol, simetidin, klonidin, imipramin, levodopa, kloropromazin, metildopa, 30 dihidroksifenilalamin, alfa-metildopa hidroklorürün pivaloyloksietil esteri, teofilin, kalsiyum glukonat, ketoprofen, ibuprofen, sefalekssin, eritromisin, haloperidol, zomepirak, demir laktat, vinkamin, diazepam, fenoksibenzamin, diltiazem, milrinon, kaptopril, madol, propanolol hidroklorür, kuanbenz, hidroklorotiyazid, ranitidin, flurbiprofen, fenbufen,

fluprofen, tolmetin, alolofenak, mefanamik, flufenamik, difuninal, nimodipin, nitrendipin, nisoldopin, nikardipin, felodipin, lidoflazin, tiapamil, gallopamil, amlodipin, mioflazin, lisinopril, enalapril, kaptopril, ramipril, endlapriat, famotidin, nizatidin, sükralfat, etintidin, tertatolol, minoksidil, klordiazepoksit, klordiazepoksit hidroklorür, diazepam, amitriptilin  
5 hidroklorür, imipramin hidroklorür, imipramin pamoat, enitabas, bupropiyon ve benzerlerini içerir.

Farmasötik bileşiklere diğer örnekler, B vitaminleri, C vitamini gibi suda çözünür vitaminler ve A, D, E ve K vitaminleri gibi yağda çözünür vitaminleri içerir. Kondroitin, glukosamin, St. John Otu, cüce palmye ve benzerleri gibi nutrasötikler de mevcut buluşa  
10 göre pelletler halinde formüle edilebilir.

Pelletlerin oluşumunda kullanılan farmasötik olarak kabul edilebilir sıvı, bir farmasötik bileşik, bağlayıcılar, seyrelticiler, dağıtıcılar, yağlayıcılar, aroma vericiler, renklendiriciler, yüzey aktif maddeler, yapışma önleyici ajanlar, ozmotik ajanlar, matris oluşturuç polimerler, film oluşturuç polimerler, salım kontrol ajanları, stabilizatörler ve bunların  
15 karışımlarını, çözünmüş, süspanse edilmiş ya da dağıtılmış formda içeren gruptan seçilen bir ya da daha fazla bileşeni içerebilir. Genel olarak, yalnızca seçilen bileşenler, belirli bir formülasyon için arzu edilen sonucu elde etmek üzere kullanılacaktır. Belirli formülasyon, listelenen bileşenlerin eklenip eklenmeyeceğın ve ne zaman ve nasıl eklenebileceğini belirleyecektir.

Uygun bağlayıcılar, kuru olarak ya da uygun bir çözücü ya da bir sıvı seyreltici varlığında eklendiğinde bir farmasötik bileşiğe yapışkanlık veren materyalleri içerir. Bu materyaller yaygın olarak prejelatinize nişasta, jelatin ve sukroz, glikoz, dekstroz, melas ve laktoz şekerleri içerir. Doğal ve sentetik gamlar, akasya gamı, sodyum aljinat, İrlanda yosunu ekstresi, panwar gamı, ghatti gamı, isapol kabuğu zambkı, karboksimetil selüloz,  
25 metilselüloz, mikrokristalin selüloz, polivinilpirrolidon, ör., povidon USP K30, Veegum ve karaçam arabogalakmanı içerir. Bağlayıcılar, sıvı ve bağlayıcının toplam ağırlığına dayalı olarak, farmasötik bileşğin kararlı partiküller oluşturmalarının sağlanması için hızlı oluşumuna izin vermek amacıyla, bir farmasötik bileşğin hızla topaklanmasına neden olmak için etkili bir miktarda, örneğın ağırlıkça % 1 ila % 10 oranında kullanılır.

Bir farmasötik bileşğin pelletlerinin hazırlanmasında kullanım için farmasötik yardımcı maddeler ve seyrelticilere örnekler, suda çözünür ve suda çözünmez maddeleri içerir. Yararlı maddelere örnekler, mikrokristalin selüloz, dikalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, talk, bir alkali metal stearat, silikon dioksit ve kalsiyum karbonattır.

Yukarıda belirtildiği üzere, buluşta kullanmaya uygun pelletler, US 6,354,728 içinde tarif edilen cihaz kullanılarak hazırlanabilir. Cihaz, aksiyal olarak uzanan bir silindirik duvara, adı geçen odaya aşağıdan hava vermek için araç, adı geçen odaya bir sıvı beslemek için püskürtme aracı, dikey rotor eksenini çevresinde dönen bir rotor içeren bir rotor odası  
5 içermektedir, adı geçen rotor adı geçen rotor odası içinde monte edilmiştir, en azından adı geçen rotorun radyal dışının üçte birinde, dışarı ve yukarı doğru eğimi  $10^\circ$  and  $80^\circ$  arasında olan bir konik kabuk şeklinde bir merkezi yatay yüzeye sahiptir, adı geçen konik kabul, rotor eksenine dik bir düzlemde bulunan dairesel şekildeki bir üst kenara sahiptir, tozun verilmesi için besleme girişleri, bir düş kenarı, adı geçen rotor odasının adı geçen silindirik duvarına,  
10 adı geçen rotorun adı geçen konik kabuğunun üst kenarının oluşturduğu bir düzlem üzerinde statik olarak sabitlenmiş bir dış kenara ve adı geçen rotor odasının içine doğru uzanan ve adı geçen rotor odasının adı geçen silindirik duvarına teğet olarak sabitlenmiş olan bir iç kenara sahip olan, ve rotor eksenine çapraz kesit olarak, bir daire ya da spiral giriş şeklinde olan çok sayıda kılavuz kanat içeren bir cihaza beslenmesi ve bu şekilde, kinetik enerji etkisi altındaki  
15 adı geçen rotor tarafından kinetik enerji ile dolaşımda tutulan adı geçen toz ürünün adı geçen rotordan adı geçen kılavuz kanatların bir iç yüzeyine hareket etmesi ve daha sonra tekrar adı geçen rotor üzerine düşmesi sağlanmaktadır.

Arzu edilen pellet boyutu büyük ölçüde elde edildiğinde, kuru tozu cihaza beslemek tercih edilir ve pelletlerin oluşumunun tamamlanması için cihazın 3 dakika ila 15 dakika ve  
20 tercihen 5 dakika ila 10 dakika arasında çalışmasına izin verilir.

Ayrıca, nem içeriği, pelletlerin toplam ağırlığına dayalı olarak % 1 ila % 10 arasına gelene dek yaklaşık 30 ila  $100^\circ\text{C}$ , ve tercihen yaklaşık 40 ila  $90^\circ\text{C}$  arasındaki sıcaklıklarda ek kurutma öngörülmektedir.

Matris oluşturu materyal, bir biyolojik aktif maddenin, tipik olarak 8 ila 24 saat olan  
25 arzu edilen bir aralık içinde farmasötik bileşiği arzu edilen plazma düzeylerini sağlamak için gerekli dar aralıklar içinde bir biyolojik aktif maddenin in vitro çözünme oranlarını sağlayan herhangi bir şişebilir matris oluşturu materyal olabilir. Pek çok matris oluşturu materyal ayrıca, pH'tan bağımsız şekilde farmasötik bileşiğin salımını sağlar. Tercihen, matris , bir kontrollü salım matrisi oluşturan, bir farmasötik olarak kabul edilebilir, suda şişebilir  
30 polimere dayalıdır. Bir kontrollü salım matrisine dahil edilmek üzere uygun suda şişen materyaller, % 0.5-1 a/h sulu çözelti olarak 3.000 ila 60.000 mPa viskoziteye sahip karbomerler gibi hidrofilik polimerler, % 1 a/a sulu çözelti ( $25^\circ\text{C}$ ) halinde 1000-7000 mPa viskoziteye sahip olan hidroksipropilselüloz gibi selüloz eterleri, % 2 a/h sulu çözelti halinde

1000 ya da daha yüksek, tercihen 2500 ya da 25000 mPa'a dek daha yüksek bir viskoziteye sahip hidroksipropil metilselüloz, tercihen 20°C'de % 10 a/h sulu çözelti olarak 300-700 mPa viskoziteye sahip polivinilpirrolidon gibi selüloz eterleridir. Bu materyaller için spesifikasyonlar, atıf yolu ile dahil edilen Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4<sup>th</sup> Ed., Rowe et al., Pharmaceutical Press (2003) içinde bulunmaktadır. Bu polimerler içinde karbomer polimerleri tercih edilmektedir. Özellikle, toz (Carbopol 971P) ya da granüler formda (Carbopol 71G) olarak piyasada bulunan Carbopol adı altında karbomer polimerleri satılmaktadır. Toz halinde karbomer (ör. yaklaşık 0.2µm ortalama çap) ve granüler formda karbomer (ör. yaklaşık 180-425µm ortalama çap), karbomerlerin toplam ağırlığı zemininde ağırlıkça % 10 - % 90 ile ağırlıkça % 90 - % 10 oranında (granüler/toz) ya da daha çok tercihen ağırlıkça % 30 - % 70 ile ağırlıkça % 70 - % 30 oranında (granüler/toz) karışım halinde arzu edilen bir formülasyon sağlayabilir.

Tablet yağlayıcıları, magnezyum stearat, stearik asit, kalsiyum stearat, sodyum stearil fumarat, gliseril palmitostearat, gliseril behenat, gliseril monostearat, poloksamer, ortalama moleküler ağırlığı 1000-6000 olan polietilen glikol ve benzerleri gibi iyi bilinen materyalleri içermektedir.

Bir farmasötik bileşiğin kaplanmamış pelletleri, tekniğinde uzman kişi tarafından iyi bilinen terapötik dozların sağlanması için geleneksel tabletleme teknikleri kullanılarak, matris oluşturan polimer ile tablet halinde formüle edilir.

Buluşa göre tabletler şunları içerebilir:

|                                            | genel            | tercih edilen     |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|
| farmakolojik bileşik pelletleri            | ağırlıkça %10-70 | ağırlıkça % 20-50 |
| şişebilir polimer                          | ağırlıkça %5-50  | ağırlıkça % 5-40  |
| farmasötik yardımcı madde                  | ağırlıkça %25-85 | ağırlıkça % 30-70 |
| tablet yağlayıcısı                         | ağırlıkça %1-10  | ağırlıkça % 2-5   |
| film kaplama                               | ağırlıkça %1-10  | ağırlıkça % 2-5   |
| (tabletin toplam ağırlığına dayalı olarak) |                  |                   |

## ÖRNEK 1

Karbomerin granüler formu (Carbopol 71G), aşağıdaki şekilde oksibütinin tabletlerin hazırlanması için kullanılmıştır:

### Prosedür: Karıştırma

|                 |       |
|-----------------|-------|
| Oksibütinin HCl | %15.0 |
|-----------------|-------|

|                        |        |
|------------------------|--------|
| Mikrokristalin selüloz | % 56.7 |
| Dikalsiyum fosfat      | % 28.3 |

Yukarıdaki içerikler (toplam karışım ağırlığı 16 kg) bir yatay yüksek parçalayıcıya yüklenir ve 2 dakika karıştırılır.

- 5 Toz besleme bölümü için 3.2 kg toz tartılır.

500 g/dak. püskürtme hızında 4.5 kg su, 2.0 bar hava atomizasyon basıncı ile püskürtülür. Karışım yüksek parçalayıcı granülatörden boşaltılır, yük, US 6,354,728'de tarif edilen gibi bir cihaza yüklenir.

Cihaz başlatılır ve su 250 g/dak hızında püskürtülür. Süreç koşulları aşağıdaki gibidir:

- 10 Giriş hava sıcaklığı 17°C

Rotor hızı 500 rpm ilk, 1.6 kg suyun uygulanması sonrasında 250 rpm'ye düşürülür. 7.1 kg su eklendikten sonra, 235 g/dakika hızda toz beslemesi başlatılır.

8.6 kg su eklendikten sonra süreç durdurulur.

Yaş pelletler boşaltılır. Bir akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Nihai nem %1.71

- 15 Pelletler, 25/35 ABD Standart mesh boyutu ya da 500-710 mikronun kesrini elde etmek için elenir.

|    |                              |               |
|----|------------------------------|---------------|
|    | Tablet formülasyonu:         | Miktar        |
|    | Oksibütinin pelletler (% 15) | 455.0 g       |
|    | Mikrokristalin selüloz       | 385.0 g       |
| 20 | Carbopol 71G                 | 120.0 g       |
|    | <u>Stearik asit</u>          | <u>40.0 g</u> |
|    | Toplam                       | 1000.0 g      |

- 25 Tablet içerikleri bir 8 qt. V karıştırıcı içinde karıştırılır ve 6 istasyonlu tablet baskısında (Korsch, model PH106), standart, içbükey, 9/32" içbükey yuvarlak tabletler oluşturmak üzere sıkıştırılır.

Bu tabletlerin çözünme profilleri (bir granüler karbomer matris ile hazırlanan kaplanmamış oksibütinin klorür pelletler), bir USP Tip 2 cihaz ile 37°C'de ve 50 rpm'de bir pH 6.8 fosfat tamponu kullanılarak tespit edilir.

|    |              |         |
|----|--------------|---------|
|    | Zaman (saat) | % Salım |
| 30 | 0.0          | 0.0     |
|    | 0.5          | 0.5     |

|    |      |      |
|----|------|------|
|    | 1.0  | 1.8  |
|    | 2.0  | 5.2  |
|    | 4.0  | 16.6 |
|    | 6.0  | 28.7 |
| 5  | 8.0  | 40.6 |
|    | 10.0 | 52.1 |
|    | 12.0 | 63.2 |
|    | 14.0 | 73.8 |
|    | 16.0 | 83.5 |
| 10 | 18.0 | 87.1 |
|    | 20.0 | 88.4 |
|    | 22.0 | 88.7 |
|    | 24.0 | 88.4 |

## Örnek 2

### 15 Propanolol Uzatılmış Salımlı Tabletler

#### Propanolol Pellet Kompozisyonu

Propranolol HCl %60

Mikrokristalin selüloz % 40

20 Propranolol pelletleri, Örnek 1'deki prosedür kullanılarak hazırlanmıştır. Tabletleme için kullanılan pellet boyutu, 30/80 mesh'tir (180-600 mikron).

|    |                            |               |
|----|----------------------------|---------------|
|    | Tablet Formülasyonu:       | Miktar        |
|    | Propranolol HCl Pelletleri | 225.0 g       |
|    | Mikrokristalin selüloz     | 215.0 g       |
|    | Carbopol 971P              | 40.0 g        |
| 25 | <u>Stearik asit</u>        | <u>20.0 g</u> |
|    | Toplam                     | 500.0 g       |

Tabletler, yuvarlak, standart içbükey, 11/32 inç çapta tablet aracı ile döner tablet baskı cihazı Korsch PH106 ile hazırlanmıştır. Hedef tablet ağırlığı 296.2 mg'dır. Propranolol HCl içeriği, tablet başına 80 mg'dır.

30 Propranolol uzatılmış salımlı tabletlerin (Örnek 1'deki gibi toz halindeki karbomer

matris ile hazırlanan kaplanmamış propanolol pelletler), Örnek 1'de belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

|    | Zaman (saat) | % Salım |
|----|--------------|---------|
|    | 0.0          | 0.00    |
| 5  | 0.5          | 6.20    |
|    | 1.0          | 12.80   |
|    | 2.0          | 21.20   |
|    | 3.0          | 27.10   |
|    | 4.0          | 31.80   |
| 10 | 5.0          | 36.30   |
|    | 6.0          | 40.60   |
|    | 8.0          | 48.70   |
|    | 10.0         | 56.60   |
|    | 12.0         | 64.30   |
| 15 | 14.0         | 71.50   |
|    | 16.0         | 79.50   |
|    | 18.0         | 88.20   |
|    | 18.5         | 91.10   |

Sıfır düzenli salım profili, oksibütinin klorüre göre daha farklı kimyasal ve çözünürlük özelliklerine sahip propanolol HCl için elde edilmiştir ve oksibütinin klorür ile elde edilen sıfır düzenli salım profiline benzerdir. Kaplanmamış propanolol HCl pelletleri, Örnek 1'deki % 15 oksibütinin klorür pelletleri ile karşılaştırıldığında % 60 propanolol HCl içermektedir. Propanolol HCl uzatılmış salımlı tabletler, oksibütinin klorür uzatılmış salımlı tabletlerden farklı bir formdadır.

## 25 Karşılaştırmalı Örnek 1

### Propanolol Uzatılmış Salımlı Tabletler

#### Propanolol Pellet Kompozisyonu

|    |                                                                                  |      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | Propanolol HCl                                                                   | %60  |
|    | Mikrokristalin selüloz                                                           | % 40 |
| 30 | Propanolol pelletleri, ekstrüzyon/sferonizasyon yöntemi ile tek vidalı ekstrüder |      |

model E 35 T, WLS Gabler ile hazırlanmıştır. Propanolol HCl ve mikrokristalin selüloz 1000 g karışımı, su ile nemlendirilmiştir ve hız ayarı 5'te 0.8/1.0 mm kartuşlar ile ekstrüde edilmiştir. Rotordaki sferonizasyon ve kurutma adımı sonrasında, pelletler, 250-560 µm fraksiyonu olarak elenmiştir.

|    |                            |          |
|----|----------------------------|----------|
| 5  | Tablet Formülasyonu:       | Miktar   |
|    | Propranolol HCl Pelletleri | 15.0 g   |
|    | Mikrokristalin selüloz     | 14.3 g   |
|    | Carbopol 971P              | 2.7 g    |
|    | Stearik asit               | 1.3 g    |
| 10 | Toplam                     | 33.3.0 g |

Tabletleme, yuvarlak, standart içbükey, 11/32 inç çapta tablet aracı ile döner tablet baskı cihazı Korsch PH106 ile yapılır. Hedef tablet ağırlığı 296.2 mg'dır. Propanolol HCl içeriği, tablet başına 80 mg'dır.

Propanolol uzatılmış salımlı tabletlerin (toz karbomer matris ile hazırlanmış kaplanmamış propanolol pelletler), Örnek 1'de belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

|    |              |         |
|----|--------------|---------|
|    | Zaman (saat) | % Salım |
|    | 0.5          | 5.2     |
|    | 1.0          | 10.9    |
|    | 2.0          | 18.6    |
| 20 | 4.0          | 27.7    |
|    | 6.0          | 34.3    |
|    | 8.0          | 41.2    |
|    | 10.0         | 47.8    |
|    | 12.0         | 56.0    |
| 25 | 14.0         | 64.8    |
|    | 16.0         | 74.8    |
|    | 18.0         | 83.6    |
|    | 20.0         | 88.7    |
|    | 22.0         | 89.8    |
| 30 | 24.0         | 92.3    |

Benzer sıfır düzenli alım profilleri de propanolol pelletlerinin ekstrüzyon/sferonizasyon süreci ile üretildiği propanolol için elde edilmiştir. Bu örnekteki kaplanmamış propanolol pelletleri (Karşılaştırmalı Örnek 1), Örnek 2'deki propanolol pelletlerinin üretim için kullanılan doğrudan pelletlemeden farklı bir süreç kullanılarak üretilmiştir.

## **Karşılaştırmalı Örnek 2**

### **Metoprolol Süksinat Uzatılmış Salımlı Tabletler**

Metoprolol Süksinat pelletleri, başlangıç çekirdek pelletler olarak şeker kullanılarak üretilmiştir. Bunlar, metoprolol süksinatın su içindeki % 30 a/a çözeltisi ve az miktardaki silikon dioksit (metoprolol süksinat ağırlığının % 3.75'i) ile katmanlanmıştır. Daha sonraki tabletleme için kullanılan pellet boyutu, 25/40 mesh'tir (425-710 mikron).

### **Metoprolol Pellet Kompozisyonu**

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Şeker Küreler 50/70 mesh | 1.6 Kg  |
| Metoprolol Süksinat      | 6.4 Kg  |
| Silikon dioksit          | 0.24 Kg |

Kaplanmamış metoprolol süksinat pelletleri hızlı salımlıdır ve 37°C'de 50 rpm'de bir USP Tip 1 cihazda su içinde test edildiğinde 30 dakikada en az % 75 salınmaktadır.

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Tablet Formülasyonu:           | Miktar  |
| Metoprolol Süksinat Pelletleri | 77.7 g  |
| Mikrokristalin selüloz         | 144.8 g |
| Carbopol 971P                  | 20.0 g  |
| Stearik asit                   | 7.5 g   |
| Toplam                         | 250.0 g |

Tabletleme, yuvarlak, standart içbükey, 7/16 inç çapta tablet aracı ile döner tablet baskı cihazı Korsch PH106 ile yapılır. Hedef tablet ağırlığı 730.1 mg'dır. Metoprolol Süksinat içeriği, tablet başına 176 mg'dır.

Metoprolol Süksinat uzatılmış salımlı tabletlerin (Örnek 1'deki gibi toz halindeki karbomer matris ile hazırlanan kaplanmamış metoprolol süksinat pelletler), Örnek 1'de belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

|              |       |
|--------------|-------|
| Zaman (saat) | Salım |
| 0            | 0.00  |

|    |    |        |
|----|----|--------|
|    | 1  | 10.20  |
|    | 2  | 18,60  |
|    | 4  | 31.50  |
|    | 6  | 42.50  |
| 5  | 8  | 53.20  |
|    | 10 | 66.40  |
|    | 12 | 79.30  |
|    | 14 | 88.60  |
|    | 16 | 95.20  |
| 10 | 18 | 99.40  |
|    | 20 | 101.10 |

Benzer sıfır düzenli alım profili, oksibütinin klorüre göre farklı kimyasal ve çözünürlük özellikleri olan metoprolol süksinat için elde edilir. Metoprolol süksinat pelletleri, Örnek 1'deki % 15 oksibütinin klorür pelletleri ile karşılaştırıldığında % 77,7 metoprolol süksinat içermektedir. Ayrıca, metoprolol süksinat pelletleri, oksibütinin klorür pelletlerinin üretim için kullanılan doğrudan peptidizasyondan farklı bir süreç olan ilaç katmanlama süreci ile üretilmiştir. Metoprolol Süksinat uzatılmış salımlı tabletler, oksibütinin klorür uzatılmış salımlı tabletlerden farklı bir formdadır.

### Örnek 3

#### 20 İbuprofen Uzatılmış Salımlı Tabletler

##### İbuprofen Pellet Kompozisyonu

İbuprofen % 90

Mikrokristalin selüloz % 10

Pelletler, Örnek 1'de tarif edilenle aynı teknik ile hazırlanmıştır.

#### 25 İbuprofen Pelletleri Partikül Boyut Dağılımı

|    |        |           |
|----|--------|-----------|
|    | Elek # | % Tutulan |
|    | 20     | 3.7       |
|    | 40     | 19.6      |
|    | 60     | 38.4      |
| 30 | 80     | 10.8      |

|       |     |
|-------|-----|
| 100   | 9.8 |
| 200   | 10  |
| Tepsi | 7.6 |

Not: İbuprofen pelletlerin partikül boyut dağılımı, diğer örneklerdeki pelletler kadar dar değildir.

|                        |         |
|------------------------|---------|
| Tablet Formülasyonu:   | Miktar  |
| İbuprofen Pelletler    | 226.0 g |
| Mikrokristalin selüloz | 214.0 g |
| Carbopol 971P          | 40.0 g  |
| Stearik asit           | 20.0 g  |
| Toplam                 | 500.0 g |

Tabletleme, yuvarlak, standart içbükey, 11/32 inç çapta tablet aracı ile döner tablet baskı cihazı Korsch PH106 ile yapılır. Hedef tablet ağırlığı 296.2 mg'dır. İbuprofen içeriği, tablet başına 120 mg'dır.

İbuprofen Uzatılmış Salımlı Tabletlerin Çözünme Profili (Carbopol Matris içinde Kaplanmamış İbuprofen pelletler) 37°C'de 50 rpm'de bir USP Tip 2 cihazda pH 7.2 fosfat tamponu içinde:

|              |         |
|--------------|---------|
| Zaman (saat) | % Salım |
| 0.5          | 0.9     |
| 1.0          | 1.9     |
| 2.0          | 5.2     |
| 4.0          | 17.6    |
| 6.0          | 37.6    |
| 8.0          | 60.4    |
| 10.0         | 78.5    |
| 12.0         | 93.7    |
| 14.0         | 102.3   |
| 16.0         | 110.3   |
| 18.0         | 115.5   |

|      |       |
|------|-------|
| 20.0 | 118.0 |
| 22.0 | 119.8 |
| 24.0 | 120.9 |

Örnek 1'deki oksibütinin klorürün profiline benzer bir sıfır sıralı salım profili, oksibütinin klorüre göre farklı kimyasal ve çözünürlük özellikleri olan ibuprofen için elde edilmiştir. İbuprofen pelletleri, Örnek 1'deki % 15 oksibütinin klorür pelletleri ile karşılaştırıldığında % 90 ibuprofen içermektedir. İbuprofen pelletlerin partikül boyut dağılımı, geniştir (yaklaşık 75 ila 425 mikron). İbuprofen uzatılmış salımlı tabletlerin tablet boyutları da, oksibütinin klorür uzatılmış salımlı tabletlerden farklıdır.

#### Örnek 4

#### Klorfeniramin Maleat Uzatılmış Salımlı Tabletler

#### Klorfeniramin Maleat Pellet Kompozisyonu:

|                        |      |
|------------------------|------|
| Klorfeniramin Maleat   | % 10 |
| Mikrokristalin selüloz | % 90 |

Klorfeniramin Maleat pelletleri, Örnek 1'deki prosedür kullanılarak hazırlanmıştır. Tabletleme için kullanılan pellet boyut aralığı, 40/80 mesh'tir (180-447 mikron).

Klorfeniramin maleat pelletlerin, su içinde 37°C'de bir USP cihazı Tip 1 içinde çözünürlüğü:

|              |           |
|--------------|-----------|
| Zaman (saat) | % Çözünme |
| 15 dak       | 93.0      |
| 60 dak       | 92.6      |
| Sonsuz       | 92.1      |

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| Tablet Formülasyonu:            | Miktar  |
| Klorfeniramin Maleat Pelletleri | 225.0 g |
| Mikrokristalin selüloz          | 215.0 g |
| Carbopol 971P                   | 40.0 g  |
| Stearik asit                    | 20.0 g  |
| Toplam                          | 500.0 g |

Klorfeniramin Maleat Uzatılmış Salımlı Tabletlerin Çözünme Profili (Carbopol

Matris içinde Kaplanmamış Klorfeniramin Maleat pelletler) 37°C'de 50 rpm'de bir USP Tip 2 cihazda 0.01 N HCl içinde:

|    | Zaman (saat) | % Salım |
|----|--------------|---------|
|    | 0.5          | 30.2    |
| 5  | 1            | 53.2    |
|    | 2            | 73.4    |
|    | 4            | 91.2    |
|    | 6            | 97.9    |
|    | 8            | 99.6    |
| 10 | 10           | 100.2   |
|    | 12           | 101.5   |
|    | 14           | 102.3   |
|    | 16           | 101.6   |
|    | 18           | 103.0   |
| 15 | 20           | 102.1   |
|    | 22           | 102.2   |
|    | 24           | 103.5   |

Klorfeniramin Maleat uzatılmış salımlı tabletler için, 37°C'de 50 rpm'de bir USP Tip 1 cihazda 0.01 N HCl içinde, kaplanmamış klorfeniramin maleat pelletler (15 dakikada % 93 salım) ile karşılaştırıldığında uzatılmış salım gözlenmiştir.

Örnekler 1 ve 2 ve Karşılaştırmalı Örnekler 1 ve 2'de, pellet içindeki ilacın çeşitli konsantrasyonlarında (% 10 ila 90) çeşitli kaplanmamış ilaç pelletleri, bitmiş ürün içinde % 8'lik karbomer konsantrasyonu ile matris tabletler halinde formüle edilmiştir. Örnek 1 ila 4 ve karşılaştırmalı Örnekler 1 ve 2'deki tabletler içindeki ilaç konsantrasyonu, her bir ilaç için terapötik doza dayalıdır. 24. saatte sıfır düzenli ilaç salım profilleri, Örnek 1 ila 3 ve Karşılaştırmalı Örnekler 1 ve 2 için elde edilmiştir. Örnek 4'te, uzatılmış ilk düzenli ilaç salımı elde edilmiştir.

#### **Matris Tabletler içinde Kaplanmamış Oksibütinin Pelletleri**

Oksibütinin Klorür pelletleri, Örnek 1'deki prosedür kullanılarak hazırlanmıştır. Her bir örnekteki oksibütinin klorür pelletleri (Örnekler 5-7), % 15 oksibütinin klorür içerir ancak, yardımcı maddeler ve yardımcı maddelerin miktarı bakımından hafif farklılık

gösterir. Bazı hidrofilik matris polimerler, uzatılmış salımlı oksibütinin tabletler üretmek için araştırılmıştır.

Oksibütinin klorür pelletin kompozisyonunun değiştirilmesi ve matris tablet formülasyonlarındaki kontrollü salımlı polimerin değiştirilmesi, oksibütinin klorür uzatılmış salımlı tabletin çözünme profilini etkilemiştir.

### Örnek 5

Oksibütinin Klorür pelletleri, Örnek 1'deki prosedür kullanılarak hazırlanmıştır.

Oksibütinin HCl %15.0

Mikrokristalin selüloz % 56.7

10 Dikalsiyum fosfat % 28.3

Oksibütinin klorür pelletlerinin pH 6.8 fosfat tamponu içinde çözünürlüğü

Zaman (dak) % Salım

15 48.5

30 55.5

15 45 60.5

60 64.0

120 74.5

Tablet formülasyonu: Miktar

20 Oksibütinin klorür pelletler 238.6 g

Mikrokristalin selüloz 178.4 g

Carbopol 971P 79.5 g

Magnezyum Stearate 3.5 g

Toplam 500.0 g

25 Tablet aracı, standart, içbükey, 9/32 inç.

Oksibütinin Klorür uzatılmış salımlı tabletlerin, Örnek 1'deki prosedür uyarınca çözünme profili (Carbopol matris içinde oksibütinin pelletler):

Zaman (saat) % Salım

0 0.0

30 0.5 0.7

|    |        |      |
|----|--------|------|
|    | 1      | 1.1  |
|    | 2      | 2,6  |
|    | 3      | 4.5  |
|    | 4      | 6.3  |
| 5  | 5      | 8.9  |
|    | 6      | 11.5 |
|    | 7      | 13.9 |
|    | 8      | 16.3 |
|    | 9      | 20.5 |
| 10 | 10     | 24.6 |
|    | 11     | 28.0 |
|    | 12     | 31.3 |
|    | Sonsuz | 74.8 |

15 Oksibütinin klorür için 24 saatlik sıfır düzenli salım gözlenmiştir. Karbomer matris içinde kaplanmamış oksibütinin pelletleri, oksibütinin klorürün yavaş ve tutarlı bir şekilde salınmasını sağlamıştır.

#### Örnek 6

Oksibütinin Klorür pelletleri, Örnek 1'de tarif edildiği şekilde hazırlanmıştır.

|    |                        |        |
|----|------------------------|--------|
|    | Oksibütinin HCl        | %15.0  |
| 20 | Mikrokristalin selüloz | % 28.3 |
|    | Dikalsiyum fosfat      | % 56.7 |

Oksibütinin klorür pelletlerin 37°C'de 50 rpm'de bir USP Tip 2 cihazda pH 6.8 fosfat tamponu içinde çözünürlüğü:

|    |             |         |
|----|-------------|---------|
|    | Zaman (dak) | % Salım |
| 25 | 15          | 81.8    |
|    | 30          | 85.7    |
|    | 45          | 88.4    |
|    | 60          | 90.5    |
|    | 120         | 94.2    |

|                              |              |
|------------------------------|--------------|
| Tablet formülasyonu:         | Miktar       |
| Oksibütinin klorür pelletler | 221.2 g      |
| Mikrokristalin selüloz       | 54.8 g       |
| Methocel K4M                 | 120.0 g      |
| 5 <u>Magnezyum Stearate</u>  | <u>4.0 g</u> |
| Toplam                       | 400.0 g      |

Tablet aracı, standart, içbükey, 9/32 inç.

Oksibütinin Klorür uzatılmış salımlı tabletlerin, Örnek 1'deki prosedür uyarınca çözünme profili (Methocel K4M matris içinde kaplanmamış oksibütinin pelletler):

|    |              |         |
|----|--------------|---------|
| 10 | Zaman (saat) | % Salım |
|    | 0            | 0.0     |
|    | 0.5          | 8.5     |
|    | 1            | 12.9    |
|    | 2            | 20.0    |
| 15 | 3            | 24.3    |
|    | 4            | 28.5    |
|    | 5            | 32.2    |
|    | 6            | 35.8    |
|    | 7            | 38.1    |
| 20 | 8            | 42.3    |
|    | 9            | 44.9    |
|    | 10           | 47.5    |
|    | 11           | 49.5    |
|    | 12           | 51.4    |
| 25 | Sonsuz       | 89.4    |

Kaplanmamış oksibütinin klorür pelletler ile Methocel K4M kullanılarak yaklaşık 24 saatte sıfır düzenli ilaç salımı gözlenmiştir. Aşınma % 8.1'dir. Tablet formülasyonu, tabletin toplam ağırlığı zemininde az miktarda bağlayıcı (ağırlıkça % 5 povidon K30) eklenmesi ile değiştirilir.

30 Kaplanmamış ilaç pellet kompozisyonu, kontrollü salım polimerlerinin tipi ve

konsantrasyonundaki değişiklikler, arzu edilen ilaç çözünme profilleri ortaya çıkarabilir. Tablet formülasyonunda ayarlamalar, özel formülasyonun tabletleme sürecini iyileştirebilir.

#### **Ek Karşılaştırmalı Örnekler:**

- 5 Aynı dozda (tablet başına 15 mg) oksibütinin klorür toz, yardımcı madde ve Carbopol 971P ile karıştırılmıştır (formülasyon içinde % 8). Aynı tablet aracını (9/32 inç yuvarlak) ve aynı hedef tablet ağırlığını kullanarak, çözünme sonuçları karşılaştırılmıştır.

##### **Kontrol**

|    | Tablet formülasyonu:   | Miktar  |
|----|------------------------|---------|
|    | Oksibütinin Klorür     | 35.8 g  |
| 10 | Mikrokristalin selüloz | 404.2 g |
|    | Carbopol 971P          | 40.0 g  |
|    | Stearik asit           | 20.0 g  |
|    | Toplam                 | 500.0 g |

##### **15 Buluş**

|    | Tablet formülasyonu:         | Miktar   |
|----|------------------------------|----------|
|    | Oksibütinin pelletler (% 15) | 455.0 g  |
|    | Mikrokristalin selüloz       | 425.0 g  |
|    | Carbopol 9719                | 80.0 g   |
| 20 | Stearik asit                 | 40.0 g   |
|    | Toplam                       | 1000.0 g |

+ Her iki numune, formülasyonda % 8 oranında Carbopol 971P içermektedir. Örnek I'e karşılık gelen test koşulları:

|    | Buluş                                          | Kontrol                                  |
|----|------------------------------------------------|------------------------------------------|
|    | (Carbopol matris içinde Oksibütinin pelletler) | (Carbopol matris içinde oksibütinin toz) |
| 25 |                                                |                                          |
|    | Zaman (saat)                                   | % Salım                                  |
|    | 0.0                                            | 0.0                                      |
|    | 0.5                                            | 2.6                                      |
|    | 1,0                                            | 4,0                                      |
| 30 | 2.0                                            | 6.3                                      |
|    | 4.0                                            | 9.5                                      |

|    |      |      |      |
|----|------|------|------|
|    | 6.0  | 22.9 | 12.5 |
|    | 8.0  | 34.6 | 16.4 |
|    | 10.0 | 43.9 | 20.5 |
|    | 12.0 | 58.8 | 24.5 |
| 5  | 14.0 | 70.6 | 27.9 |
|    | 16.0 | 82.2 | 31.4 |
|    | 18.0 | 89.0 | 34.8 |
|    | 20.0 | 95.3 | 37.5 |
|    | 22.0 | 97.4 | 40.3 |
| 10 | 24.0 | 98.5 | 43.2 |

Oksibütinin klorürün 24 saatlik süre içinde sıfır düzenli salımı, Buluş (Carbopol matris içinde kaplanmamış oksibütinin klorür pelletleri) elde edilmiştir. Oksibütinin klorür tozu (pelletler yerine) tablet yardımcı maddeleri ve Carbopol ile karıştırıldığında, sıfır düzenli oksibütinin klorür salımı tespit edilmiştir ancak 24 saat içinde ilacın % 43'ü salınmıştır.

15 24 saat boyunca sıfır düzenli salım, günde bir kez uygulama anlamına gelmektedir.

### Örnek 7

Bu Örnek içinde, karbomerin bir granüler formu (yani, Carbopol 71G), karbomerin toz formu ile (Carbopol 971P) karıştırılarak kullanılmıştır.

#### Oksibütinin Pelletler

|    |                        |        |
|----|------------------------|--------|
| 20 | Oksibütinin HCl        | %15.0  |
|    | Mikrokristalin selüloz | % 70.9 |
|    | Dikalsiyum Fosfat      | % 14.1 |

|    |                              |         |
|----|------------------------------|---------|
|    | Tablet formülasyonu:         | Miktar  |
| 25 | Oksibütinin pelletler (% 15) | 227.5 g |
|    | Mikrokristalin selüloz       | 177.5 g |
|    | Carbopol 71G                 | 50.0 g  |
|    | Carbopol 971P                | 25.0 g  |
|    | Stearik asit                 | 20.0 g  |
| 30 | Toplam                       | 500.0 g |

Oksibütinin Klorür uzatılmış salımlı tabletlerin, Çözünme Profili (Carbopol 971P (% 5) ve 71G (% 15) kombinasyonu içeren bir matris içinde kaplanmamış oksibütinin klorür

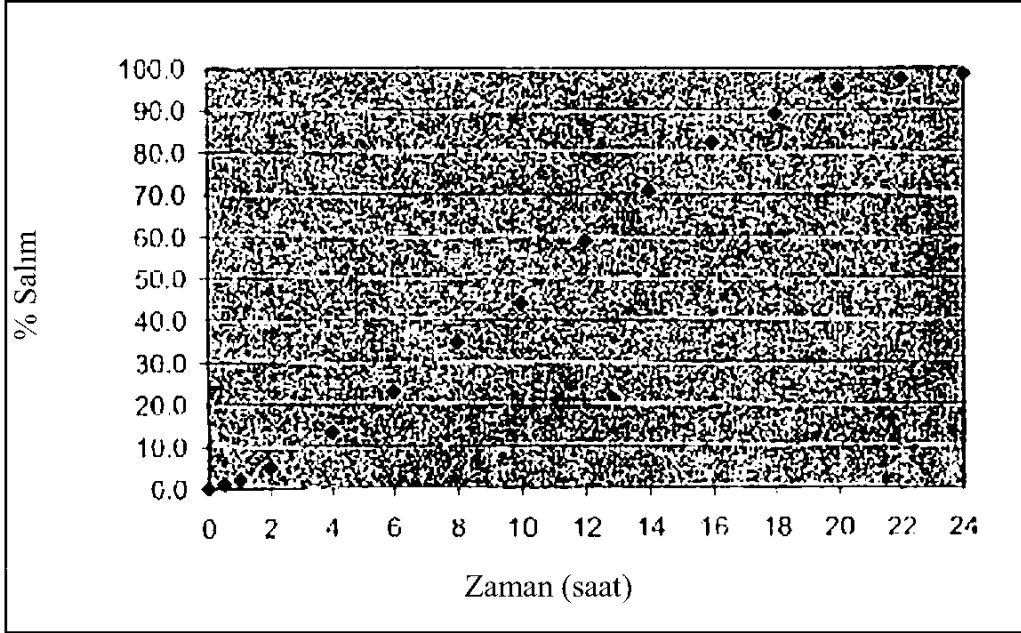
pelletleri).

Salım profili, örnek 1'de tespit edilmiştir.

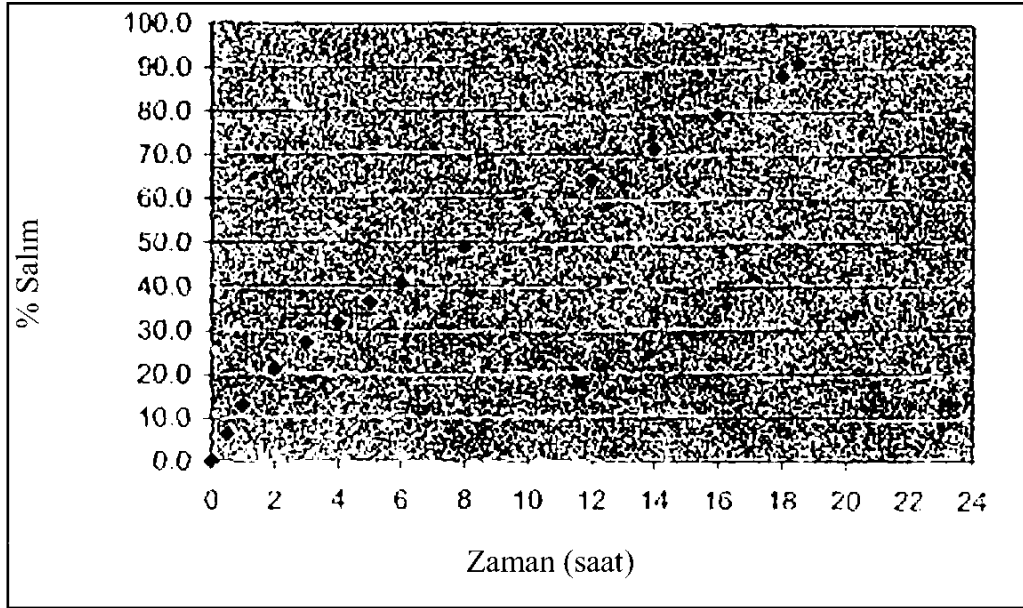
|    | Zaman (saat) | % Salım |
|----|--------------|---------|
|    | 0.0          | 0.0     |
| 5  | 0.5          | 0.5     |
|    | 1.0          | 1.4     |
|    | 2.0          | 3.5     |
|    | 4.0          | 10.8    |
|    | 6.0          | 20.7    |
| 10 | 8.0          | 33.4    |
|    | 10.0         | 45.7    |
|    | 12.0         | 56.1    |
|    | 14.0         | 66.0    |
|    | 16.0         | 75.8    |
| 15 | 18.0         | 83.8    |
|    | 20.0         | 88.7    |
|    | 22.0         | 90.6    |
|    | 24.0         | 90.8    |

Örnek 1 ile karşılaştırıldığında, bu Örnek, toz ve granüler karbomere dayalı bir matris içinde aynı kaplanmamış oksibütünün klorür pelletleri kullanmaktadır. Benzer bir sıfır düzenli oksibütünün salımı 24 saatte elde edilmiştir.

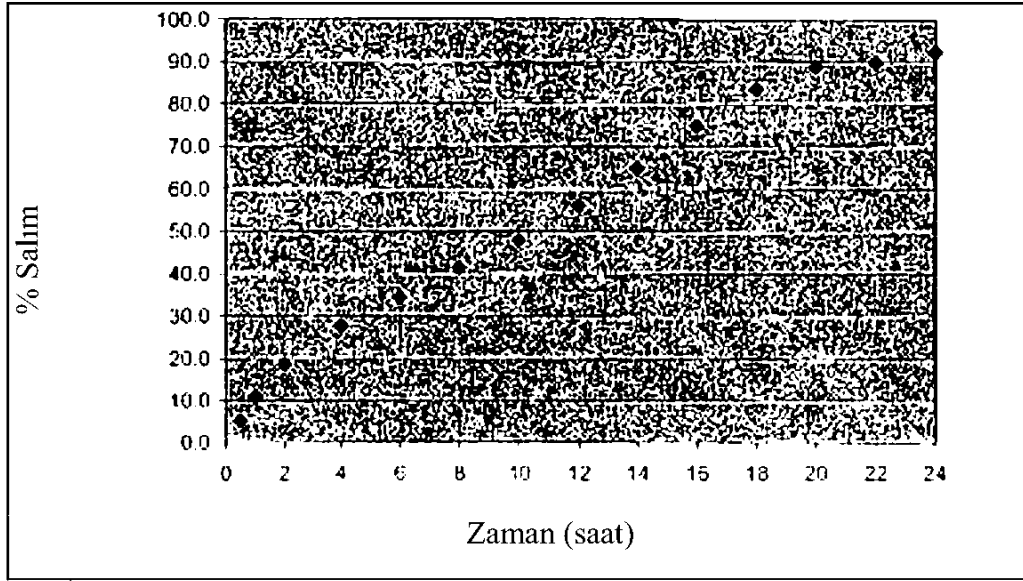
ŞEKİL 1



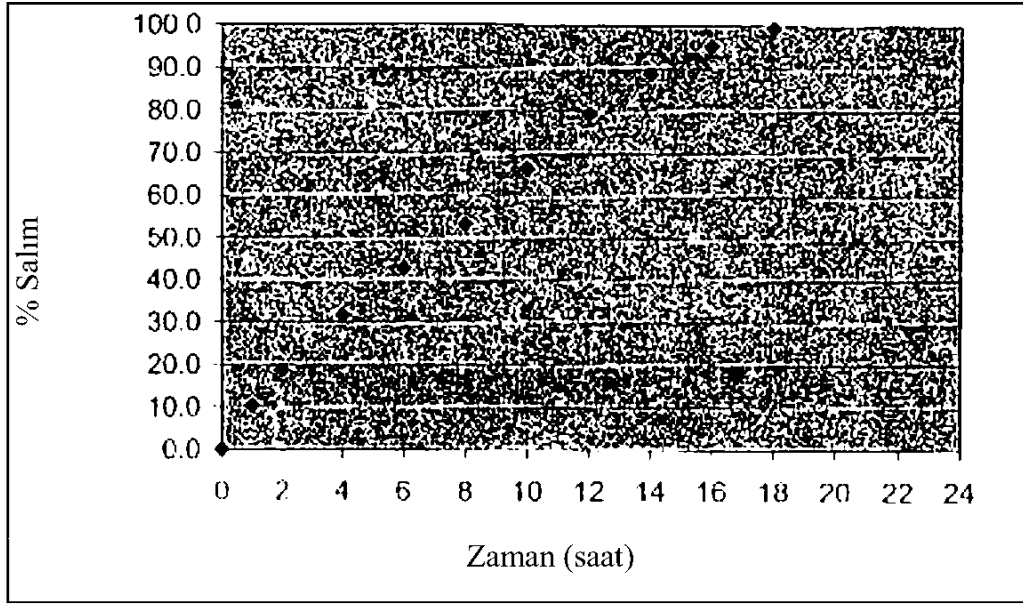
ŞEKİL 2



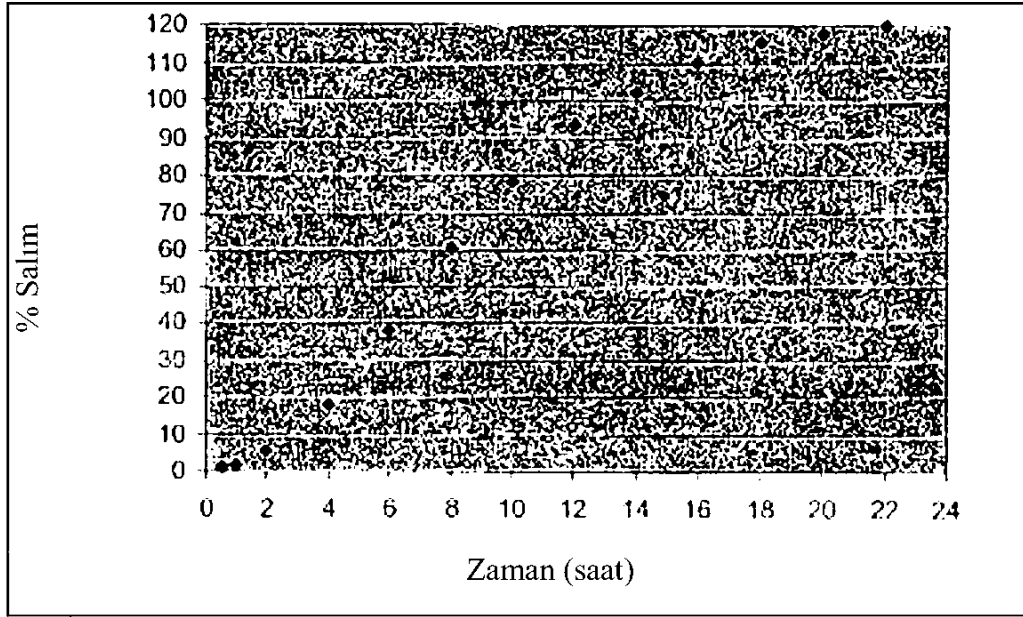
ŞEKİL 3



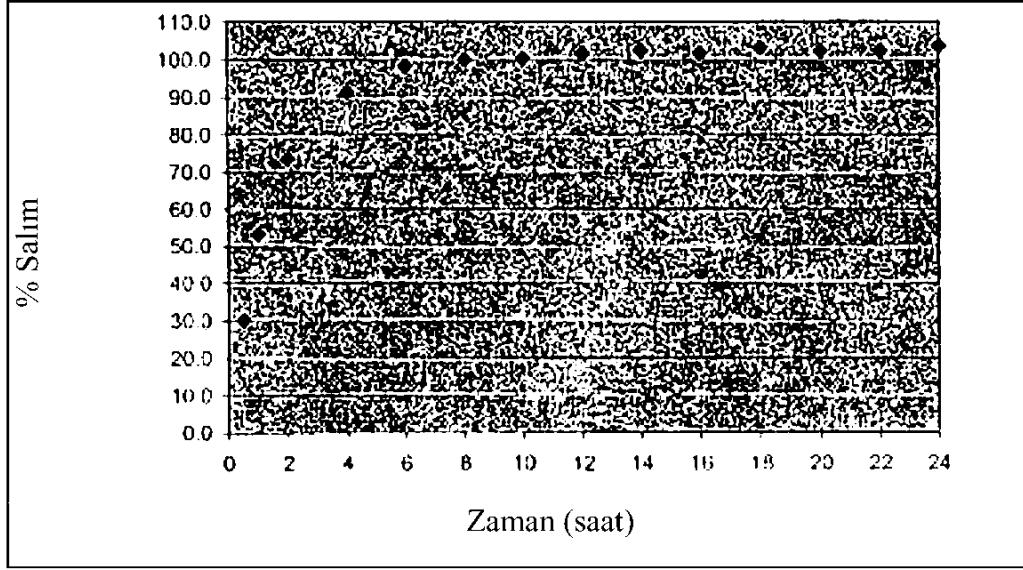
ŞEKİL 4



ŞEKİL 5



ŞEKİL 6



ŞEKİL 7

