

ÖZET**MESALAZİNİN KATI ORAL FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI**

- 5 Mevcut buluş, mesalazin veya mesalazinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik kompozisyonlarla ilgili olup; burada söz konusu kompozisyon, akrilik asit ve metakrilik asit ve bunların türevlerini içermemektedir.

İSTEMLER

1. Mesalazin veya mesalazinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir katı oral farmasötik kompozisyon olup; özelliği; söz konusu kompozisyonun akrilik asit ve akrilik asitin türevlerini, metakrilik asit ve metakrilik asitin türevlerini ve bunların kopolimerlerini içermeyen bir enterik kaplamaya sahip olmasıdır.
5
2. İstem 1'e göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun mesalazin içeren bir tablet çekirdeği ve en az bir katmanlı bir enterik kaplamadan oluşmasıdır.
10
3. İstem 2'ye göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; tablet çekirdeğinin en az 130 N'luk bir tablet sertliğine sahip olmasıdır.
4. İstem 2'ye göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; tablet çekirdeğinin bir film kaplama içermesidir.
15
5. İstem 2'ye göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; enterik kaplamanın iç katman ve dış katman olmak üzere iki katman içermesidir.
20
6. İstem 5'e göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; uygun iç katman içeriğinin hipromelloz, hipromelloz asetat süksinat, laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol, etil selüloz, polietilen glikol, talk, trietil sitrat, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri, etil selüloz dispersiyonları, polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
25
7. İstem 6'ya göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; iç katmanın hipromelloz asetat süksinat, trietil sitrat ve talk içermesidir.
30
8. İstem 7'ye göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; hipromelloz asetat süksinatın 6.5 veya üzeri pH çözünürlüğüne sahip olmasıdır.
35

9. İstem 5'e göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; uygun dış katman içeriğinin hipromelloz, hipromelloz asetat süksinat, laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol, etil selüloz, polietilen glikol, talk, trietil sitrat, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri, etil selüloz dispersiyonları, polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

10. İstem 9'a göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dış katmanın hipromelloz asetat süksinat, sodyum hidroksit, trietil sitrat ve demir oksit içermesidir.

11. İstem 10'a göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; hipromelloz asetat süksinatın 6.0 veya üzeri pH çözünürlüğüne sahip olmasıdır.

12. İstem 8 veya 11'e göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; iç katmandaki HPMC AS'nin dış katmandaki HPMC AS'ye oranının, ağırlıkça 0.2:1 – 10:1 aralığında, tercihen 0.5:1 – 5:1, daha tercihen 0.8:1 – 1.2:1 aralığında olmasıdır.

13. İstem 12'ye göre katı oral farmasötik kompozisyon olup, özelliği; tablet çekirdeğinin -:

- Ağırlıkça %10-90 mesalazin,
- Ağırlıkça %1-15 polivinilpirolidon,
- Ağırlıkça %1-20 mikrokristalin selüloz,
- Ağırlıkça %0.5-15 kroskarmelloz sodyum,
- Ağırlıkça %0.1-10 glisin,
- Ağırlıkça %1-30 sodyum karbonat,
- Ağırlıkça %0.1-5 kalsiyum stearat,
- Ağırlıkça %0.1-5 koloidal silikon dioksit,
- Ağırlıkça %1-10 film kaplama

içermesidir.

TARİFNAME**MESALAZİNİN KATI ORAL FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI****5 Buluşun Alanı**

Mevcut buluş, mesalazin veya mesalazinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik kompozisyonlarla ilgili olup; burada söz konusu kompozisyon, akrilik asit ve metakrilik asit ve bunların türevlerini içermemektedir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

Aminosalisilatlar, bazı inflamatuvar bağırsak hastalıklarının belirtilerini kontrol etmeye yardımcı bir grup ilaçtır. Çoğunlukla ülseratif kolitli kişilerin remisyonda kalmasına yardım etmek ve ülseratif kolit ataklarını tedavi etmek için kullanılmaktadırlar. Ülseratif kolitli kişilerde uzun süreli aminosalisilat kullanımının bağırsak kanseri geliştirme riskini anlamlı ölçüde azaltabileceğini gösteren bazı kanıtlar da mevcuttur.

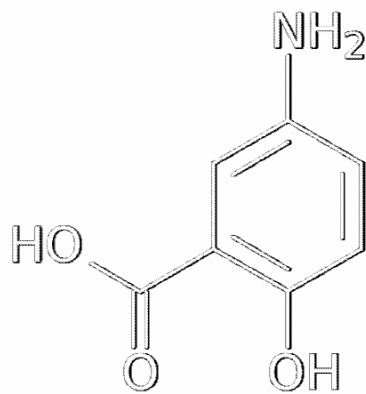
15

Bunlar balsalazid, mesalazin, olsalazin ve sülfasalazindir ve ağız yoluyla alınan tabletler veya sıvılar, sıvı veya köpük lavmanları, rektuma yerleştirilen fitiller gibi çeşitli formlarda sunulmaktadırlar.

20

Bütün aminosalisilat ilaçları, 5-aminosalisilik asit (5-ASA) adı verilen etkin maddeyi içerir. Mesalazin, sülfasalazinden elde edilen bir ajandır. Kimyasal adı, 5-amino-2-hidroksibenzoik asittir ve kimyasal yapısı Formül 1'de gösterilmektedir.

25

**Formül 1. Mesalazin**

Mesalazin, bağırsak kanalının kronik inflamatuvar hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan, antiinflamatuvar etkinliğe sahip bir moleküldür. Kronik bağırsak inflamatuvar hastalıkları, yalnızca bağırsağı değil ancak esas olarak bağırsağı kapsayan, akut veya silik başlangıçlı bir inflamatuvar hastalık grubu olup; kronik seyir göstererek zaman içinde dalgalı aktivite ve ilerleme sergilerler. Bu hastalık grubunda yer alan hastalıklardan en önemlileri, hastaların sağlıklarına ek olarak yaşam kalitelerini de olumsuz yönde etkileyen, ciddi ve sakat bırakan ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır.

Mesalazin, normal şartlarda oral veya rektal yoldan uygulanır; Özellikle halihazırda pazarda bulunan oral kompozisyonların çoğu tabletler veya granüller halinde formüle edilmektedir. Halihazırda pazarda bulunan oral formlar, etkin maddeler mideyi ve çoğunlukla da ince bağırsağı geçecek ve inflamasyon yerinde (burada mukoza ile doğrudan temas ederek topikal etki gösterir) bölgeye özgü olarak salım gösterecek şekilde formüle edilmektedir. Bu tür, bölgeye özgü bir etki ve topikal etkinlik elde edilmesi için, mesalazinin oral formlarının salımının kontrollü şekilde gerçekleşmesine olanak sağlayan bir veya daha fazla katmanla kaplandığı bilinmektedir.

Mesalazin, alt farklı marka adı altında pazarlanmaktadır: Asacol®, Ipocol®, Octasa®, Mezavant®, Pentasa®, Salofalk®. Tümü, üretim prosesi ve etki mekanizması yönünden farklıdır. Asacol®, Ipocol®, Mesren® ve Salofalk® adı altında pazarlanan tablet formları, etkin maddeyi (5-ASA) bağırsak içinde belirli bir pH'de serbest bırakmak üzere çözünen özel katmanlara sahiptir. Öte yandan, her Pentasa® tableti minik granüllerden oluşur ve etkin madde, bağırsağın uzunluğu boyunca aşamalı olarak serbest bırakılır. Mezavant® tabletleri, içinde 5-ASA bulunan sert bir çekirdeğe sahiptir ve 5-ASA'nın tüm kalın bağırsak boyunca uzatılmış salımına imkan veren özel bir kaplama içermektedir.

Tekniğin bilinen durumunda, etkin maddenin sürekli ve homojen salımının amaçlandığı kontrollü salım sağlayan bir mesalazin formülasyonu açıklanmaktadır. Bu bağlamda dozaj formu, birisi inert merkezi çekirdek olmak üzere 3 ana kısımdan oluşmaktadır. İçerik tekdüzeliğini arttırmak için, herhangi bir etkin madde içermeyen, mesalazin içeren bir ara tabaka ve bir enterik kaplama ile kaplı bu merkez çekirdeğin zaruri varlığı, tablet boyutunu arttırmakta ve buna bağlı olarak hasta uyuncunu azaltmaktadır. Aynı zamanda söz konusu tablet yapısı, boyut sorunlarından dolayı, ikincil bir kaplama katmanına elvermeyecektir. Bu nedenle, bu dozaj formunun dağılım profilinin beklentileri karşılamayacağı öngörülebilir. Raf ömrü boyunca hava nemi kaynaklı stabilite problemleri de ortaya çıkabilir.

Önceki teknik, tablet çekirdeği sertliği hakkında da bilgi vermektedir; daha spesifik olmak gerekirse, sertlik 80 N ile 105 N arasında tutulmaktadır. Bu çekirdeğe en az bir kaplama maddesinin de ekleneceği düşünüldüğünde, pürüzsüz bir yüzeye ve kabul edilebilir bir boyuta sahip, yutulması kolay bir tablet sağlayacak kadar kompakt olup olmadığı tartışmaya açıktır. Bu değer, sabit bir katmanı garantileyecek şekilde istenilen düşük ufalanabilirlik profilini sağlamayacaktır. Önceki teknikte, mesalazin tabletlerin yapısal bütünlüğü ve ufalanabilirliği teknik bir problem olarak görülmemiştir. Bu nedenle, tablet çekirdeği sertliği artırılmış tabletler sunarak hasta uyuncunu arttırmak da hiçbir zaman konu edilmemiştir. Hasta uyuncu tablet boyutuna da bağlıdır. Buna rağmen, bugüne kadarki patent dokümanlarında 1000 mg ve hatta daha yüksek ağırlığa sahip mesalazin tabletleri sunulmuştur.

Mesalazin tabletleri ile ilgili bir diğer önemli husus, enterik kaplamanın tipi, miktarı ve katman sayısının seçimiyle ayarlanabilen etkin maddenin salım alanıdır. Enterik kaplama, tabletin biyoyararlanımı ve stabilitesi için çok önemli bir rol oynadığından çekirdek ile enterik kaplama arasındaki fiziksel ve kimyasal geçimlilik de çok önemlidir.

Önceki teknikte; polimetakrilik asit, polimetakrilatlar, poliakrilik asit, poliakrilatlar veya bunların kopolimerleri arasından seçilen polimerlere sahip en az bir enterik kaplama maddesi içeren çok sayıda geciktirilmiş salım sağlayan mesalazin formülasyonu sunulmuştur. Bununla birlikte, Eudragit ticari adıyla bilinen polimetakrilatların magnezyum stearat ile geçimsizlik gösterdiği bir gerçektir (Handbook of Pharmaceutical Excipients, editörler: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey ve Marlan E. Quinn, altıncı baskı, sayfa 531). Bu geçimsizlik, formülasyondaki eksipyanların seçiminde istenmeyen bir sınırlayıcı etkiye sahiptir.

Önceki teknikte; küçültülmüş boyutlu, daha düşük ufalanabilirlik ve daha yüksek hasta uyuncu sağlayan bir mesalazin tableti geliştirmeye yönelik herhangi bir öğretici bilgi, öneri veya motivasyon bulunmadığı görülebilir. Buna göre, teknikte halen akrilat, metakrilat, akrilik asit, metakrilik asit ve bunların kopolimerlerini içermeyen ve belirlenen salım noktasında beklenen dağılma ve çözünme hızlarını sunan, sağlam ve sabit bir enterik kaplama maddesine sahip, kompakt ve stabil mesalazin tablet formülasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Buluşun Amaçları ve Kısa Açıklaması

5 Mevcut buluşun ana amacı, yukarıda bahsedilen tüm problemleri ortadan kaldıran ve ilgili önceki tekniğe ek avantajlar getiren, mesalazinin katı oral farmasötik kompozisyonlarının elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, etkin maddenin kalın bağırsağa gönderimini sağlayan en az bir enterik kaplama içeren mesalazinin tablet kompozisyonlarının geliştirilmesidir.

10 Mevcut buluşun bir diğer amacı, mesalazinin daha azaltılmış boyuta ve ufalanabilirlik profiline sahip tablet kompozisyonlarının elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, mesalazinin daha yüksek stabiliteye ve hasta uyuncuna sahip tablet kompozisyonlarının elde edilmesidir.

15 Mevcut buluşun bir diğer amacı, mesalazinin belirlenen salım noktasında daha yüksek çözünme hızı ve çözünürlüğe sahip tablet kompozisyonlarının geliştirilmesidir.

20 Mevcut buluşun diğer bir amacı; akrilat, metakrilat, akrilik asit, metakrilik asit ve bunların kopolimerlerini içermeyen mesalazin tablet kompozisyonlarının geliştirilmesidir.

Mevcut buluşun yine bir başka amacı, söz konusu mesalazin tablet kompozisyonlarının hazırlanması için; yüksek yığın yoğunluğuna sahip, partikül boyutları daha dar aralıklarda olan, yuvarlak ve kompakt granüllerin elde edildiği yaş granülasyon yöntemini içeren bir proses geliştirilmesidir.

25

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

30 Yukarıda belirtilen amaçlara uygun olarak, mevcut buluşun ayrıntılı özellikleri burada verilmektedir.

Mevcut buluş, mesalazin veya mesalazinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir katı oral farmasötik kompozisyonla ilgili olup; burada söz konusu kompozisyon, akrilik asit ve akrilik asitin türevlerini, metakrilik asit ve metakrilik asitin türevlerini ve bunların kopolimerlerini içermeyen bir enterik kaplamaya sahiptir.

35

En çok tercih edilen uygulamada kompozisyon, polimetakrilatlar ve bunların kopolimerlerini içermeyen bir enterik kaplamaya sahiptir.

Tercih edilen uygulamaya göre kompozisyon, enterik kaplı tablet formundadır.

5

Bir uygulamada kompozisyon, mesalazin içeren bir tablet çekirdeği ve en az bir katmanlı enterik kaplamadan oluşmakta olup; tablet çekirdeği en az 130N'luk bir tablet sertliğine sahiptir.

10 Tablet sertliğinde bu değer, tablet çekirdeğinde daha yüksek kompaktlık ve daha az ufalanabilirlik sağlanması üzere belirlenmiştir. Dahası, tablet çekirdeği ile enterik kaplama arasındaki adherans üzerinde anlamlı derecede olumlu bir etkiye sahiptir. Böylece hasta uyumu ve biyoyararlanım da artmaktadır.

15 Tercih edilen uygulamaya göre tablet çekirdeği, bir film kaplama içermektedir.

Uygun film kaplama maddeleri; hipromelloz, laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), talk, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat® IR) etil selüloz dispersiyonları (Surelease®), polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), tüm Opadry® çeşitleri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

20

Film kaplama, tercihen; polivinil alkol, polietilen glikol, titanyum dioksit ve talk içermektedir. Daha tercihen, film kaplama, Opadry® Beyazıdır.

25

Tercih edilen uygulamaya göre enterik kaplama, iç katman ve dış katman olmak üzere iki katman içermektedir.

Uygun iç katman içeriği; hipromelloz, hipromelloz asetat süksinat, laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol (PVA), etil selüloz, polietilen glikol (PEG), talk, trietil sitrat, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat® IR) etil selüloz dispersiyonları (Surelease®), polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), tüm Opadry® çeşitleri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

35

En çok tercih edilen uygulamada, iç katman; hipromelloz asetat süksinat (HPMC AS), tercihen HPMC AS-HG, trietil sitrat ve talk içermektedir.

HPMC AS-HG, süksinoil ve asetil kalıntılarının selüloz omurgasına bağlandığı, kısmen esterleştirilmiş bir hipromelloz türevidir. 6.5 veya üzeri bir pH çözünürlüğüne sahiptir ve ortalama partikül boyutu 0,005-1 mm arasında değişmektedir.

- 5 Uygun dış katman içeriği; hipromelloz, hipromelloz asetat süksinat, sodyum hidroksit, laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol (PVA), etil selüloz, polietilen glikol (PEG), talk, trietil sitrat, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat® IR) etil selüloz dispersiyonları (Surelease®), polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), tüm Opadry® çeşitleri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya bunların
- 10 karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

En çok tercih edilen uygulamada, dış katman; hipromelloz asetat süksinat (HPMCAS), tercihen HPMCAS-MG, sodyum hidroksit, trietil sitrat ve demir oksit içermektedir.

- 15 6.0 veya üzeri bir pH çözünürlüğüne sahip olan HPMCAS-MG, ayrıca kısmen esterleştirilmiş bir hipromelloz türevidir. Ortalama partikül boyutu 0,005-1 mm arasında değişmektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre HPMC AS-HG'nin HPMC AS-MG'ye oranı, ağırlıkça 0.2:1 – 10:1, tercihen 0.5:1 – 5:1, daha tercihen 0.8:1 – 1.2:1 aralığındadır.

20

İç ve dış katmanlarda hipromelloz asetat süksinat bulunmasının ve bu seçilen miktar aralığının, daha yüksek biyoyararlanım ve dağılma hızının yanı sıra tablet çekirdeğinde pürüzsüz bir yüzey sağladığı görülmüştür. İç katmanın ile dış katman arasındaki sinerjik etki sayesinde kompakt ve şaşırtıcı derecede stabil bir enterik kaplama elde edilmektedir.

- 25 Mesalazinin istenildiği şekilde gastrointestinal kanaldaki kalın bağırsakta salımı, bu oranların spesifik olarak ayarlanmasıyla sağlanmaktadır.

Ayrıca, hem iç hem de dış katmanlar için hipromelloz asetat süksinatın seçilmesi, tablet çekirdeği ve enterik kaplama arasındaki geçimliliği garanti etmektedir.

30

Tercih edilen uygulamaya göre mesalazin miktarı, tablet çekirdeğinde ağırlıkça %10-90, tercihen %40-80, daha tercihen %60-80 arasındadır.

- 35 Tercih edilen uygulamaya göre tablet çekirdeği ayrıca dağıtıcılar, bağlayıcılar, tamponlama ajanları, lubrikantlar, glidantlar veya bunların karışımlarından seçilen en az bir eksipiyan içermektedir.

Bir uygulamaya göre farmasötik kompozisyon; polivinilpirrolidon (PVP), kopovidon, kopolividon, karnauba mumu, hidroksipropil metil selüloz (HPMC), pullulan, polimetakrilat, gliseril behenat, hidroksipropil selüloz (HPC), karboksimetil selüloz (CMC), metil selüloz (MC), hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz (Na CMC), karboksimetil selüloz kalsiyum, etil selüloz, mikrokristalin selüloz, polimetakrilatlar, polietilen oksit, polivinil alkol, polikarbofil, polivinil asetat ve bunun kopolimerleri, jelatin, nişasta, prejelatinize nişasta, ksantan zımkı, guar zımkı, aljinat, karrageen, kolajen, agar, pektin, hiyalüronik asit, karbomer, selüloz asetat ftalat, hidroksipropil nişasta, hidroksietil metil selüloz, polaksomer, polietilen glikol (PEG), şekerler, glikoz şurupları, doğal zımkılar, kitre zımkı, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, akasya müsilajı, polidekstroz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre kompozisyon, polivinilpirolidon olmak üzere bir bağlayıcı içermektedir.

15

Polivinilpirolidon miktarı toplam kompozisyonun ağırlığınca %1-15, tercihen %3-8 arasındadır.

Bir uygulamaya göre farmasötik kompozisyon; kroscarmelloz sodyum, mikrokristalin selüloz, sodyum karbonat, hidroksipropil selüloz (HPC), çapraz bağı polivinilpirolidon (krospovidon), kopovidon, polikarbofil, düşük sübstitüye poloksamer, sodyum nişasta glikolat, nişasta, prejelatinize nişasta, aljinik asit ve aljinatlar, iyon değıştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, sodyum karboksi metil selüloz, karboksi metil selüloz kalsiyum, dokusat sodyum, guar zımkı, poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir dağıtıcı içermektedir.

25

Tercih edilen uygulamaya göre farmasötik kompozisyon, mikrokristalin selüloz ve kroscarmelloz sodyum olmak üzere iki dağıtıcı içermektedir.

30

Mikrokristalin selüloz miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %1-20, tercihen %2-10 arasındadır.

Kroscarmelloz sodyum miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.5-15, tercihen de %1-7 arasındadır.

35

Bir uygulamaya göre farmasötik kompozisyon; glisin, sodyum karbonat, alkali metal sitrat, sitrik asit/sodyum sitrat, tartarik asit, fumarik asit, sorbik asit, sitrik asit, süksinik asit, adipik asit, askorbik asit, glutarik asit, potasyum hidrojen tartrat, sodyum hidrojen tartrat, potasyum hidrojen ftalat, sodyum hidrojen ftalat, potasyum dihidrojen fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, disodyum hidrojen fosfat, hidroklorik asit/sodyum hidroksit veya bunların karışımlarını, tercihen sitrik asit, fumarik asit, askorbik asit, sodyum dihidrojen fosfat, glisin, glutamik asit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir tamponlama ajanı içermektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre farmasötik kompozisyon, glisin ve sodyum karbonat olmak üzere iki tamponlama ajanı içermektedir.

Glisin miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığına %0.1-10, tercihen %0.5-4 arasındadır.

Sodyum karbonat miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığına %1-30, tercihen %10-20 arasındadır.

Bir uygulamaya göre farmasötik kompozisyon; kalsiyum stearat, koloidal silikon dioksit, magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat, çinko stearat, kalsiyum stearat, mineral yağ, talk, polietilen glikol, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, magnezyum lauril sülfat ve fumarik asit, çinko stearat, stearik asit, hidrojene doğal yağlar, silika, parafin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir lubrikant ve bir glidant içermektedir.

Tercih edilen uygulamaya göre kompozisyon, kalsiyum stearat olmak üzere bir lubrikant içermektedir.

Kalsiyum stearat miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığına %0.1-5, tercihen %0.5-4 arasındadır.

Bir uygulamaya göre kompozisyon, magnezyum stearat olmak üzere bir lubrikant içermektedir.

Magnezyum stearat miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığına %0.1-5, tercihen %0.5-4 arasındadır.

Tercih edilen uygulamaya göre kompozisyon, koloidal silikon dioksit olmak üzere bir glidant içermektedir.

Kolloidal silikon dioksit miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.1-5, tercihen %0.5-4 arasındadır.

Bir uygulamaya göre tablet çekirdeği aşağıdakileri içermektedir:

- 5 — Ağırlıkça %10-90 mesalazin,
- Ağırlıkça %1-15 polivinilpirolidon,
- Ağırlıkça %1-20 mikrokristalin selüloz,
- Ağırlıkça %0.5-15 kroscarmelloz sodyum,
- Ağırlıkça %0.1-10 glisin,
- 10 — Ağırlıkça %1-30 sodyum karbonat,
- Ağırlıkça %0.1-5 kalsiyum stearat,
- Ağırlıkça %0.1-5 kolloidal silikon dioksit,
- Ağırlıkça %1-10 film kaplama

15 Bir uygulamaya göre iç katman çözeltisi aşağıdakileri içermektedir:

- Ağırlıkça %1-20 hipromelloz asetat süksinat (HPMC AS-HG),
- Ağırlıkça %0.1-5 trietil sitrat,
- Ağırlıkça %0.1-5 talk,
- Ağırlıkça %30-60 etanol,
- 20 — Ağırlıkça %30-60 distile su

Bir uygulamaya göre dış katman çözeltisi aşağıdakileri içermektedir:

- Ağırlıkça %1-20 hipromelloz asetat süksinat (HPMC AS-MG),
- Ağırlıkça %0.01-1 sodyum hidroksit,
- 25 — Ağırlıkça %0.1-5 trietil sitrat,
- Ağırlıkça %0.01-1 demir oksit hidrat,
- Ağırlıkça %30-60 etanol,
- Ağırlıkça %30-60 distile su

30 Analitik olarak seçilen bu oranlar, tedavi için gereken etkili dozların temin edilmesini garantiler ve buluşun konusu olan enterik kaplı tabletin stabilite, dağılma ve çözünme profilini iyileştirir.

35 Tüm bu uygulamalara göre, aşağıda belirtilen formülasyon, buluşun konusu olan tablet kompozisyonunda kullanılabilir.

Örnek 1: Enterik kaplı tablet

Tablet çekirdeği içeriği	Miktar (%)
Mesalazin	60 - 80
Polivinilpirolidon (K25)	3 – 8
Mikrokristalin selüloz (PH101)	2 – 10
Kroskarmelloz sodyum	1 – 7
Glisin	0.5 – 4
Sodyum karbonat	10 – 20
Kalsiyum stearat	0.5 – 4
Kolloidal silikon dioksit	0.5 – 4
Film kaplama (Opadry® Beyazı)	1 – 10
TOPLAM	100
İç katman çözeltisi içeriği	Miktar (%)
HPMC AS-HG	1 – 10
Trietil sitrat	0.3 – 2
Talk	0,5 – 2
Etanol (%96)	40 – 55
Distile su	40 – 50
TOPLAM	100
Dış katman çözeltisi içeriği	Miktar (%)
HPMC AS-MG	1 – 10
Sodyum hidroksit	0.05 – 0,5
Trietil sitrat	0,5 – 1
Demir oksit hidrat	0.05 – 0,5
Etanol (%96)	40 – 55
Distile su	40 – 50
TOPLAM	100

Yukarıda belirtilen iç katman çözeltisi aşağıdaki adımlar izlenerek hazırlanmaktadır:

- Etanol ve distile suyun karıştırılarak bir etanol çözeltisinin elde edilmesi
- HPMC AS-HG ‘nin, etanol çözeltisine eklenmesi ve tamamen çözünene kadar karıştırılması
- Trietil sitrat eklenmesi ve yaklaşık 15 dakika karıştırılması
- Talk eklenmesi ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılması

Yukarıda belirtilen dış katman çözeltisi aşağıdaki adımlar izlenerek hazırlanmaktadır:

- Etanol ve distile suyun karıştırılarak bir etanol çözeltisinin elde edilmesi
- HPMC AS-MG 'nin, etanol çözeltisine eklenmesi ve tamamen çözünene kadar karıştırılması
- 5 — Sodyum hidroksit çözeltisi eklenmesi ve yaklaşık 15 dakika karıştırılması
- Trietil sitrat eklenmesi ve yaklaşık 15 dakika karıştırılması
- Demir oksit hidrat eklenmesi ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılması
- 10 Yukarıda belirtilen enterik kaplı tabletler aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:
 - Mesalazin ve polivinilpirolidonun karıştırılması
 - Bu ikili karışımın distile su ile granül haline getirilmesi
 - Granülasyon devam ederken granülasyon ortamına mikrokristalin selüloz, kroscarmelloz sodyum, glisin ve sodyum karbonat eklenmesi
 - 15 — Granüllerin 2mm gözlü bir elekten geçirilmesi
 - Elenen granüllerin akışkan yatakta kurutulması
 - Kurutulan granüllerin 0.85mm ila 1mm gözlü bir elekten geçirilmesi
 - Granüllere koloidal silikon dioksit ve kalsiyum stearat eklenmesi
 - Nihai karışımın tabletlere basılması
 - 20 — Bu tabletlerin bir film kaplama ile kaplanması
 - Bu film kaplı çekirdek tabletlerin sırasıyla iç katman çözeltisi ve dış katman çözeltisi ile kaplanması

25

30

35