ÖZET

AKTİF MADDELERİN ORAL VERİLİŞİ İÇİN DOZAJ FORMLARI

Bir yönde, mevcut buluş bir ya da daha fazla etken maddenin modifiye salımı için, 100 ila 100.000 Dalton arasında değişen moleküler ağırlığa sahip hiyalüronik aside ve suyla temas halinde jelleşen bir non-iyonik polimere dayalı, opsiyonel olarak mikrogranüller veya mikrokapsüller formunda bir ya da daha fazla etken maddenin dağıtıldığı bir sistemle ilgilidir.

İSTEMLER

1. Bir ya da daha fazla etken maddenin modifiye salımı ve oral verilişi için, SECMALLS tekniğiyle ölçülen 100 ila 100.000 Dalton (Da) arasında bir ağırlıklı-ortalama moleküler ağırlığa sahip serbest asit formunda hiyalüronik asit olan bir iyonik polimer, bir sıvıyla temas halinde jelleşen bir non-iyonik polimer ve polimerik anayapıda dağıtılan bir etken madde içeren bir tablet veya kapsül formunda bir katı sistemdir.

2. İstem 1'e göre modifiye salım için bir katı sistem olup, burada serbest asit formundaki hiyalüronik asit 500 ila 50.000 Dalton (Da) arasında değişen bir ağırlıklı-ortalama moleküler ağırlığa sahiptir.

3. İstem 1 veya 2'ye göre modifiye salım için bir katı sistem olup, burada non-iyonik polimer bir selüloz bazlı polimer, bir selüloz türevi veya bir etilen oksit polieter ve/veya bunların karışımıdır.

4. 1-3 arasındaki istemlerin herhangi birine göre modifiye salım için bir katı sistem olup, burada söz konusu etken maddeler, polimer anayapısında dağıtılan mikrogranüller veya mikrokapsüller formundadır.

5. İstem 4'e göre modifiye salım için bir katı sistem olup, burada mikrogranüller bir etken madde ve bir amfifilik adjuvan içerir.

6. 1-5 arasındaki istemlerin herhangi birine göre modifiye salım için bir katı sistem olup, burada etken maddeler vitaminler, aminoasitler, mineraller, farmakolojik olarak etken maddeler, bitki

özleri, fitobileşikler, probiyotik mikroorganizmalar ve bunların karışımlarını içerir.

7. 1-6 arasındaki istemlerin herhangi birine göre modifiye salım için bir katı sistem olup, ayrıca bir enterik kaplama içerir.

8. İstem 7'ye göre modifiye salım için bir katı sistem olup, burada enterik kaplama, tercihen selüloz asetat fitalat, selüloz asetat propiyonat, akrilik veya metakrilik asit türevleri, şellak, modifiye nişastalar, aljinatlar, propolis ve bunların karışımlarından seçilen selüloz türevleri içerir.

9. Oral veriliş için bir tablet veya kapsül formunda, SECMALLS tekniğiyle ölçülen 100 ila 100.000 Dalton (Da) arasında bir ağırlıklı-ortalama moleküler ağırlığa sahip serbest asit formunda hiyalüronik asit olan bir iyonik polimer, bir sıvıyla temas halinde jelleşen bir non-iyonik polimer bir katı sistem olup, katı sistemden bir ya da daha fazla etken maddenin salımının modüle edilmesinde kullanım içindir.

10. İstem 9'a göre kullanım için katı sistem olup, burada söz konusu non-iyonik polimer, hidroksipropil metilselüloz, metilselüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz, karboksietil selüloz veya bir etilen oksit polieteri ve bunların karışımlarından seçilir.

11. İstem 9 veya 10'a göre kullanım için katı sistem olup, burada katı sistem bir tablet formundadır ve etken madde polimerik anayapıda dağıtılan mikrogranüller veya mikrokapsüller içinde yer alır.

TARİFNAME

AKTİF MADDELERİN ORAL VERİLİŞİ İÇİN DOZAJ FORMLARI

BULUŞUN ALANI

Mevcut buluş, aktif maddelerin oral verilişi için dozaj formlarıyla ilgilidir.

Mevcut buluş, oral veriliş ve etken maddelerin kontrollü salımı için uygun bir tablet veya kapsül formunda katı sistemler alanından kaynaklanmaktadır.

TEKNİĞİN BİLİNEN DURUMU

Bir maddenin veya etken maddenin (AP) sistemik verilişi, verilecek olan bir maddenin bir dozaj formunda içerilmesini veya iletilmesini gerektirir.

Oral veriliş yolu daha pratik ve tekrarlayan bir veriliş yoludur, çünkü bir aktif maddenin yutulmasına ve sindirim sistemi boyunca hazmedilmesine olanak sağlar. Bu veriliş yolu, etken maddenin kan seviyelerinin istenen bir aralıkta ve nispeten kısa sürede elde edilmesinin etkili ve elverişli bir yoludur.

Etken maddenin süre içerisindeki kan seviyelerinin toksik eşik altında ve etkisiz oldukları konsantrasyon üzerinde idamesi, etken maddenin kan konsantrasyonunun, mümkün olduğunca uzun bir zaman sürecinde terapötik etkililik seviyesi dahilinde muhafaza edilmesi için stratejiler öne sürmektedir.

Bu amaç farklı yöntemler yoluyla izlenebilir.

Bunların biri gün boyunca birden fazla dozun verilişinden oluşur. Bu yaklaşım, etken maddenin, tipik olarak bir ilacın düzenli aralıklarda tekrarlanan verilişi, düşük bir uyumluluğa sahip olmaya ek olarak uygun olmayan kan profillerinin ortaya çıkmasını belirleyebildiğinden dezavantajların ortaya çıkmasını içerir.

Bu sakıncanın üstesinden gelmek için, etken maddelerin kontrollü salımı için sistemler zaman içinde geliştirilmiştir.

Bu sistemlerin ana avantajları aşağıdaki gibidir:

- zamanla ilaç alımının sıklığında (örn. günde bir kez) bir indirgeme nedeniyle, hastanın ilaca artan uyumluluğu,

- ilacın indirgenmiş yan etkilerle birlikte artan tolere edilebilirliği,

- daha büyük etkililik: birçok klinik çalışma, birçok ilaç için hastanın uzun süreler boyunca en iyi minimum dozlara yanıt verdiğini göstermiştir.

Bu teknikleri benimseyerek elde etmeyi amaçladığımız ana hedeflerin biri, vücutta iletilecek etken maddenin aktarımının, zaman veya uzam içinde salım hızının kontrol edilmesiyle düzenlemektir. Etken maddenin plazma seviyeleri böylelikle, günlük olarak verilecek olan ilacın sıklığını ve çoğunlukla miktarını indirgeyerek ve yan etkilerin ve ilgili risklerin ortaya çıkışını indirgeyerek terapötik etkililik aralığında elde edilebilir.

Etken maddelerin modifiye salımının bazı spesifik formları, etken maddenin mide içerisindeki salımını önlemek ya da epeyce indirgemek için kullanılan enterik tiptekilerdir.

Bu dozaj formları mide özsularının asit pH'ına direnmek ve etken maddeyi, sırasıyla, ince bağırsak ve kolonda meydana geldiği şekilde, daha yüksek, tipik olarak 5,5 ila 6,5 arasında pH değerlerinin mevcut olduğu bir ortamda salmak için tasarlanır.

Oral veriliş için preparasyonların formülasyonunda, örneğin, selüloz eterler gibi hidrofil polimerler kullanmak da bilinmektedir.

Bu sistemlerde mevcut etken maddelerin salımını etkileyen değişkenler çoktur ve polimer anayapı tipi seçimine, etken maddelerin, ayrıca formülasyonda mevcut Eksipiyanların birçok kimyasal ve fiziksel karakteristiğine bağlantılıdır.

Tabletin geçirgenliği (gözenek geçirgenliği), şekli ve boyutu gibi diğer faktörler de, formülasyonda yer alan etken maddenin salım kinetiklerini etkiler.

Bir etken maddenin salımının modüle edilmesi için, yetersiz suda çözünür etken maddelerin, aköz vasattaki aktiflerin çözünürlüğünü veya dağıtılmasını kolaylaştırmak amacıyla çok çözünür maddelerle temas ettirildiği bir prosedür kullanılabilir. Bu amaçlar için yaygın olarak kullanılan maddeler alkoller, polialkoller, sürfaktanlar gibi amfifilik maddeler veya suyla temas ettiğinde, karbonatları ve bikarbonatların asitlerinin bir karışımı gibi köpürgenlik üreten maddelerin karışımlarıdır.

Ayrıca, hidrofob maddelerin suyla afinitenin indirgenmesi gereken maddelerle temas ettirilmesi olasılığı da bilinmektedir. WO2006/087392, sıvı veya katı formda formüle edilen ultra-düşük moleküler ağırlıklı hiyalüronik asit oligomerlerinin bileşimlerini açıklamaktadır.

Spesifik teknolojilerin ve farmasötik ekipman spesifikasyonlarının kullanımı, aktif maddelerin salım profilinde değişikliklere olanak sağlar. Ancak, tamamlayıcı formülasyon teknolojilerinin kullanımı, maliyetlerin ve geliştirme süresinin sonuç olan bir artışıyla formülasyon çalışmasının karmaşıklığında bir artışa neden olur. Mevcut buluşun uygulaması basit ve yüksek gerçekleştirme maliyetleri gerektirmeyen amaçlarından biri, bir ya da daha fazla etken maddenin kontrollü salımı için bir katı dozaj formu sağlamaktır.

BULUŞUN ÖZETİ

Bir birinci yönde, mevcut buluşun amacı, bir ya da daha fazla etken maddenin modifiye salımı ve oral verilişi için, SEC-MALLS tekniğiyle ölçülen 100 ila 100.000 Dalton (Da) arasında değişen bir ağırlıklı-ortalama moleküler ağırlığa sahip serbest asit formunda hiyalüronik asit olan bir iyonik polimer ve bir sıvıyla temas halinde jelleşen bir non-iyonik polimer ve bir polimerik anayapıda dağılan bir etken madde içeren bir polimerik anayapı içeren bir tablet veya kapsül formunda bir katı sistemdir.

Başvuru sahibi beklenmedik bir şekilde, bir iyonik polimer, yani 100 ila 100.000 Da arasında, tercihen 500 ila 50.000 Dalton arasında değişen seçili bir MW'ye sahip hiyalüronik asit ve suyla temas halinde

jelleşen bir non-iyonik polimer ihtiva eden bir polimerik anayapı kullanılmasının, aynı polimer anayapısında yer alan veya dağıtılan etken maddelerin salımını etkili bir şekilde modüle etmeyi mümkün kıldığını bulmuştur.

Mevcut bağlamda kullanılan hiyalüronik asit, serbest asit formunda, yani tuzlaştırılmış-olmayan formdadır.

Buluşun bir uygulamasında, söz konusu anayapısı modifiye edilmiş salım sistemi, uygun olarak innovatif bir hesaplama yöntemi yoluyla seçilen bir ya da daha fazla etken madde ihtiva eden mikrogranüller ve mikrokapsüller gibi birden fazla sistemin kullanımını içerir.

Tipik olarak, burada açıklanan katı sistem, polimerin hidrasyonu, jel oluşumu, polimerin şişirilmesi ve çözünürleştirilmesi gibi bir dizi sıralı olayla düzenlenen bir dinamik sistemdir; polimerin çözünürleştirilmesi anayapı erozyonunu belirleyen bir olaydır.

Aynı zamanda, polimerik anayapıda mevcut etken ve etken-olmayan çözünür maddeler, bileşimin yüzey katmanları üzerinden nüfuz eden suyla ıslanır. Maddeler çözündüğünde, jel katmanı üzerinden yayılırken, çözünmez bileşenler polimerin hidrasyonuna ve çözünmesine ve mide sıvısında anayapının en dış katmanlarının progresif erozyonu meydana gelene kadar anayapıda kalır.

Başvuru sahibi, polimer anayapısı bir non-iyonik polimer ihtiva etmediğinde ve hiyalüronik asit mevcut olmadığında, polimer anayapıda dağıtılan veya mikrogranüllerde yer alan etken maddenin salımının güç hale geldiğini bulmuştur.

Dahası, Başvuru sahibi, hiyalüronik asit polimer anayapıda mevcut olmadığında, aynı anayapıda mevcut non-iyonik polimerin miktarındaki küçük, örn. bileşimin ağırlığında %1-5 değişikliklerin, aköz bir ortamda etken maddenin çözünme hızının önemli, örn. %5-25 bir değişime neden olduğunu bulmuştur.

Buluşun bir uygulamasında, polimerik anayapı 500 ila 50.000 Da arasındaki değişen moleküler ağırlığa sahip hiyalüronik asit ihtiva eder.

Tipik olarak, bir ya da daha fazla etken maddenin modifiye salımı ve/veya verilişi için katı sistem farmasötik kullanım içindir.

Bazı uygulamalarda, polimerik anayapı, hidrasyon ve/veya jel oluşum zamanları pH'tan bağımsız olan ve selüloz türevlerinden, etilen oksit polieterden ve bunların karışımlarından seçilen bir ya da daha fazla non-iyonik polimer ihtiva eder.

Bazı uygulamalarda, bir ya da daha fazla etken madde ihtiva eden mikrogranüller ve mikrokapsüller, fonksiyonel maddelerin veya etken maddeleri, aşağıda tarif edilen, aktarımın modifiye edileceği bir ya da daha fazla etken madde ihtiva eden katı dozaj formlarının formülasyon geliştirme süresini indirgeyebilen innovatif bir hesaplama yöntemiyle seçilebilen uygun adjuvanlarla muamele edilmesiyle elde edilebilir.

Bu yöntem özellikle, multivitamin ürünleri, mineraller ve iz elementler ihtiva edenler, bitki özleri, probiyotikler ihtiva eden ürünler gibi daha fazla etken madde ihtiva eden dozaj formlarında etkili ve avantajlıdır.

Sonuç olarak, buluşun bazı uygulamalarına göre, bir hidrofillik/lipofillik endeksine ($I_{p.a.}$) sahip mikroküre lerde veya mikrokapsüllerde mevcut etken madde, tipik olarak amfifilik olan, genel bir hidrofillik/lipofillik endeksine ($I_{c.}$) sahip bir ya daha fazla adjuvanlar birleştirilir:

- AP'nin salımının artırılması için $I_{p.a}$'dan büyük veya

- AP'nin salımının azaltılması için $I_{p.a}$'dan küçük olup

burada

$$I.p.a. = \frac{9000\,e^{x} - 9000\,e^{-x}}{450e^{x} - 450e^{-x} + 10} \cdot \frac{x^{30}}{x^{30} + 0.01}$$

ve

$$Ic = \frac{MWi}{MW} \cdot 20$$

Burada X, çözünürlük S (mg/litre)/doza (mg/doz) eşittir.

AP'nin çözünürlüğü S, 20°C-25°C'lik sıcaklıkta 1000 ml su başına mg olarak eksprese edilir ve MWi, adjuvanın hidrofil kısmının moleküler ağırlığıdır ve MW tüm adjuvanın moleküler ağırlığıdır.

Söz konusu yöntemin uygulanması, örneğin, etken maddelerin karakteristikleri birbirinden çok farklı olduğunda avantajlı olabilir, böylece birden fazla birleşik stratejiye dayalı bir yaklaşık, geliştirme

süresi ve maliyetinin sonuç olarak indirgenmesiyle, uygun bir formülasyon esnekliğinin elde edilmesine olanak sağlar.

Bu tip bir katı sistemin karakteristiklerinden biri, çok farklı kimyasal karakteristiklere sahip etken maddelere uygulanabildiği ve katı dozaj formlarının üretiminde yer alan atölyelerde veya farmasötik veya diğer endüstri için ham maddelerin üreticilerine genel olarak mevcut olanlardan farklı, oldukça kompleks ekipman gerektirmediği için geniş çok yönlülüğüdür.

Bu katı sistemin bir amacı ayrıca, etken maddelerin biyoyararlanımını geliştirmektir.

BULUŞUN AYRINTILI TARİFİ

Bir birinci yöne göre, mevcut buluş, ekli istem 1'de tanımlandığı üzere bir ya da daha fazla etken maddenin modifiye salımı ve oral verilişi için bir tablet ya da kapsül formunda bir katı sistem sağlar.

Mevcut buluşun amaçları doğrultusunda, Başvuru sahibi şaşırtıcı bir şekilde, hiyalüronik asit ve sodyum hiyalüronatın ya da hiyalüronik asidin diğer tuzlarının, özellikle polimer anayapıdan etken maddenin salımının modülasyonun elde edilmesi amacıyla eşdeğer olmadığını bulmuştur.

Burada kullanılan hiyalüronik asit, glikosidik bağ $\beta 1 \rightarrow 4$ ve $\beta 1 \rightarrow 3$ tarafından N-asetilglukosamine bağlanan glukorinik asitten oluşan bir disakkarit ünitesinin tekrarlanmasıyla karakterizedir.

Mideninkinden daha yüksek, oldukça asitli ve genellikle 1 ila 3 arasında değişen bir pH'ta, glukorinik ünitelerin karboksilik grupları iyonlaşır, bu da moleküle yüksek bir polarite ve dolayısıyla yüksek bir suda çözünürlük sağlayan bir durumdur. Bu özellik sayesinde, hiyalüronik diğer polimer veya su molekülleriyle bir dizi intramoleküler ve intramoleküler etkileşimler oluşturabilir, böylelikle yüksek bir hidrasyon derecesine ulaşabilir.

Bazı uygulamalarda, hiyalüronik asit 500 ila 50.000 Da arasında değişen bir moleküler ağırlığa sahiptir ve tercihen 800 ila 1500 DA arasında değişen bir MW'ye sahiptir. Tipik olarak, salım katı sisteminin hiyalüronik asidinin moleküler ağırlığı SEC-MALLS tekniğiyle veya çok-açılı lazer ışık saçılımı – boyut dışlamalı kromatografiyle belirlenir.

Bazı uygulamalara, göre, yukarıdaki polimerik anayapı, suyla temas halinde şişen ve bir jel oluşturan bir non-iyonik polimerin ve önceden tarif edilen şekilde MW'ye sahip bir hiyalüronik asit tabanlı polimerin bir polimerik karışımını içerir.

Uygun non-iyonik polimerler, suyla temas halinde jelleşen polimerlerdir. Özellikle uygun polimerler, hidrasyon ve jel oluşumu sürelerinin çevresel pH'tan etkilenmeyenlerdir.

Uygun non-iyonik polimerler, selüloz eterler veya esterler gibi selüloz-tabanlı veya selüloz türevleridir.

Uygun selüloz esterlerine, selüloz asetat, selüloz triasetat, selüloz propiyonat, selüloz asetat propiyonat (CAP), selüloz asetat bütirat (CAB) gibi organik esterler veya nitroselüloz, selüloz sülfat gibi

inorganik esterler veya organik ve/veya inorganik esterlerin karışımları dahildir.

Uygun selüloz eterlere i) metilselüloz, etilselüloz, etilmetil selüloz dahil olmak üzere alkil eterler; ii) hidroksialkil eterler, mesela hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksietil metilselüloz, hidroksipropil metilselüloz (HPMC), etilhidroksi etilselüloz veya iii) karboksialkil selüloz eterler, mesela karboksimetil selüloz (CMC) dahildir.

Selüloz tabanlı non-iyonik polimerlerle hemiselüloz da dahildir.

Diğer uygun non-iyonik polimerlere, 300 ila 10.000.000 g/mol, tipik olarak 100 ila 50.000 g/ml, özellikle 1000 ila 20.000 g/ml arasında moleküler ağırlığa sahip olabilen polietilen glikoller dahildir.

Mevcut açıklama bağlamında, polietilen glikol (PEG), polietilen oksit (PEO) veya polioksietilen (POE) değişimlidir ve etilen oksidin polimerleştirilmesiyle hazırlanan bir polieteri ifade etmektedir. Mevcut buluşun amaçları doğrultusunda, mikrogranüller sözcüğüyle, dahili ve harici yapı arasında net bir ayrımın tanımlanamadığı manipülasyona yeterince dirençli agregalardan oluşan katı preparasyonları kastetmekteyiz. Bu katı sistemde, etken madde çözündürülür veya ince şekilde dağıtılır.

Mevcut açıklamanın amaçları doğrultusunda, mikrokapsüller sözcüğüyle, bir merkez nüve ve bir kesintisiz kaplama veya dış membranla karakterize veziküler sistemleri kastetmekteyiz.

Söz konusu mikrogranüllerin hazırlanması için uygun adjuvanlar veya faydalı eksipiyanlar, aşağıdaki maddeler arasından seçilebilir: yağ asitlerinin tuzları, yağ asitlerinin mono ve digliseritleri, yağ asitlerinin gliserol ve poligliserol ile esterleri ve lesitinler.

Mevcut açıklamanın amaçları doğrultusunda, bitkisel ham maddelerden (örn. Glycine max L., Helianthus annuus, Brassica carinata vb.) ve hayvan maddelerinden (örn. yumurta sarısı) ve yüksek saflık dereceli spesifik fosfolipitlerden elde edilen lesitinlerin yanı sıra lesitinler ve sentetik fosfolipitler kullanılabilir.

Mevcut açıklamanın amaçları doğrultusunda, soya fasulyesinin tohumlarından ekstrakte edilen yağ kesitinin rafine edilmesi yoluyla elde edilen konsantre fosfolipit olan soya lesitinin (Glycine max L.) kullanılması tercih edilir. Ortaya çıkan ürün esasen fosfatidilkolin, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamin, fosfatidik asit vesaire gibi sn-gliserol-3-fosfat gliserofosfolipitlerden oluşur.

Spesifik lesitinler veya fosfolipitler de etil alkolde çözündürülebilir veya seyreltilebilir, bu da bunların daha dayanıklı bir korunmasına olanak sağlar ve bu itibarla bir granülatın veya bir yarı-katı karışımın hazırlanması için kullanılırlar.

Diğer uygun adjuvanlara polioksietilen stearat 40 (Ic yaklaşık olarak 17,5); polisorbat 20 (lc yaklaşık olarak 16,7), polisorbat 80 (lc yaklaşık olarak 15), polisorbat 40 (lc yaklaşık olarak 15,6), polisorbat 65 (Ic yaklaşık olarak 10.5), sükroesteri mesela (sükroz laurat, sükroz stearat), sorbitan esterleri (örn. sorbitan monostearat Ic yaklaşık 4,7;

sorbitan monolaurat Ic yaklaşık 8,6; sorbitan monooleat Ic yaklaşık 4,3, sorbitan monopalmitat Ic yaklaşık 4.7) dahildir.

Mevcut açıklamanın amaçları doğrultusunda, mikrogranüllerde yer alan maddeler veya etken maddeler, terapötik, besinsel, diyetetik veya organizma için faydalı aktiviteyle donatılmış olsun ya da olmasın, sistemik veriliş için uygun maddeler veya etken maddeler içerir.

Uygun etken maddeler suda-çözünür ve/veya yağda-çözünür vitaminler, amino asitler, mineraller, farmakolojik olarak etken maddeler; bitki özleri ve/veya fitokimyasallar gibi bitkisel maddelerin karışımları; sindirildiğinde, konağın sağlığı üzerinde bir ya da daha fazla fonksiyonel etkiye veya faydaya sahip probiyotikler gibi diyetsel eylemle donatılan canlı mikroorganizmalar içerir.

Örneğin, uygun etken maddelere ellajik asitler gibi fitobileşikler, antosiyaninler, kateşinler, sülfür bileşikleri, fitosteroller veya bitki steroller, flavonoller, soya fasulyesinin ve bakliyatın izoflavonolleri, lignanlar, terpenler, I'oleuropein ve hidroksisitol, resveratrol, saponinler, taninler dahildir.

Burada açıklanan katı sistemlerde yer alan uygun etken maddeler, sahil çamı kabuğu özü Pycnogenol® (Horphag Research), epigallokateşin galat (Teavigo - DSM Nutritional Products Ltd), Ajuga reptans özü (labiatae), örneğin, teupoliosid olarak ifade edilen fenilpropanoidlerin %50'sine standardize edilen (IRB - Istituto di Ricerche Biotecnologiche) gibi bitki özleri olabilir.

Katı sistem, biyolojik veya farmakolojik olarak kabul edilen bir miktarda bir ya da daha fazla etken madde ihtiva edebilir.

Bazı uygulamalara göre, burada açıklanan katı sistem ayrıca bir dış enterik kaplama içerir. Dış kaplamanın kalınlığı, farmasötik, diyetsel veya besinsel alanda kullanılan enterik formülasyonların veya preparasyonların tipik kalınlığıdır.

Gastrik direnç karakteristikleri buluşun bileşimine genellikle, selüloz türevleri, örneğin selüloz asetat fitalat, selüloz asetat propiyonat gibi selüloz türevleri, akrilik ve metakrilik asit türevleri gibi çeşitli yapılarda polimerik maddeler kullanılarak kazandırılır.

Ayrıca, şellak, modifiye nişastalar (örn. Amprac) ve aljinatlar gibi doğal kökenli polimerler de uygundur.

Modifiye bir mısır nişastası olan Amprac, 50°C'nin altındaki sıcaklıklarda çözünen bir polimerdir. Kullanımı, her zaman mümkün ya da kullanımı elverişli olmayan yüksek işlem sıcaklıkları gerektirir.

Şellak, hemiptera familyasının bir böceğinin (Kerria lacca) salgılarının rafine edilmesiyle elde edilen bir doğal polimerdir ve aleuretik ve şelloik asit dahil olmak üzere polyesterlerin bir karışımını içerir.

Uygun bir aljinat, deniz yosununun farklı türlerinde mevcut olan bir poliüronik asit olan aljinik asidin sodyum tuzudur. Aljinik asit, her bir ünitede serbest bir karboksil bırakılacak şekilde birlikte bağlanan mannuronik asit kalıntılarından oluşan doğrusal bir polimerdir. Zincirin uzunluğu deniz yosunu türüne ve bunun olgunlaşma durumuna bağlıdır.

Belirli uygulamalarda, stearik asit gibi lipofillik maddeler, polimerin hidrofobluğunun arttırılması için aljinik aside eklenir.

Bazı uygulamalarda, bu enterik dış kaplama, alkali metallerle ve/veya şellakla aljinik asit veya bunun tuzlarını içerir.

Burada açıklanan katı sistem ayrıca, seyrelticiler, yağlayıcılar, anti-topaklanma ajanları, nem tutucular, agregalaştırıcılar, dağıtıcılar ve bunların karışımları gibi farmasötik veya diyetsel, besinsel ürünlerde konvansiyonel olan eksipiyanlar içerebilir. Buluşun katı sistemi, modifiye salım ve oral veriliş için tablet veya kapsüller formundadır.

Başka bir yöne göre, bir bileşimden bir ya da daha fazla etken maddenin salımının modüle edilmesinde kullanım için 100 ila 100.000 Dalton arasında değişen moleküler ağırlığa sahip hiyalüronik aside dayalı bir polimerik anayapı içeren bir tablet veya kapsül formunda bir katı sistem burada açıklanmaktadır.

Polimerik anayapı ayrıca, önceden tarif edilen tipte bir non-iyonik polimer ihtiva edebilir.

Koruması talep edilmeyenler, etken maddelerin modifiye salımı için katı sistemin, tipik olarak farmasötik kullanım için bir bileşim veya bir ya da daha fazla fizyolojik veya farmakolojik olarak kabul edilen eksipiyan içeren bir tıbbi cihaz olduğu belirli uygulamalardır.

Bazı uygulamalarda polimer anayapısında mevcut etken maddeler mikropartiküllerde veya mikrokapsüllerde yer alır.

Belirli uygulamalarda, hiyalüronik asit 500 ila 50.000 Dalton arasında değişen moleküler ağırlığa sahiptir.

İstem 9'a göre kullanım için bir katı sistem de sağlanmaktadır.

Tipik olarak, muhtemelen açıklanan salım katı sisteminin polimer anayapısında mevcut hiyalüronik asit ve/veya PEG gibi polimerler, önceden tarif edildiği şekilde elde edilen bir ağırlıklı-ortalama moleküler ağırlık (Mw) olan bir moleküler ağırlığa sahiptir.

Aşağıdaki örnekler sağlanmaktadır.

ÖRNEK 1

Serbest asit formunda hiyalüronik asit kullanan örnekler buluşa göredir.

Bir non-iyonik polimer ve hiyalüronik asidin iyonik polimerine dayalı bir anayapıdan oluşan karışık polimer anayapıya sahip aktiflerin salımı için bir katı sistemin tarifi

Aşağıdaki tabloda listelenen dört tipte polimer bulundu.

Hiyalüronik asit, sodyum tuzu m.w. 10^3 kilo Dalton kDa "yüksek moleküler ağırlıklı"
Hiyalüronik asit, sodyum tuzu m.w. 250 – 400 (kDa) "düşük moleküler ağırlıklı"
Hiyalüronik asit <1000 Da "düşük moleküler ağırlıklı"

Hiyalüronik asit <100.000 Da "düşük moleküler ağırlıklı"

Bu nedenle, bir tabletleme makinesi (8-delikli döner tabletleme makinesi Minipress- - Officine Meccaniche F.Ili Ronchi, Cinisello Balsamo - Ml) ve anonim olan bir grup 16,4 x 9,3 mm, kıvrımlı, ikili-huzme oval delik kullanılarak tabletler formunda aktiflerin salımı için bir sistem üretildi.

Bir suda-çözünür etken madde olarak riboflavin kullanıldı, çünkü, renkli olduğu için, tabletin salımı ve evrimi, tabletlerin USP 35'te bildirilen yönteme göre gerçekleştirilen bir çözünme tayini dahilinde görsel gözlemle doğrulanabilir.

Riboflavin etken maddesini ihtiva eden tabletler anayapı mekanizmasına göre, mesela tek başına hidroksipropil metilselüloz ve düşük moleküler ağırlıklı hiyalüronik asitle ve bunun düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı tuzuyla birlikte, salım kinetiklerinin bir modifiye edicisiyle kombinasyon halinde üretildi.

Test edilen formülasyonların bileşimi aşağıdaki Tabloda gösterilmektedir.

Sistemin içeriği	Test 13	Test 14	Test 15	Test 17	Test 18	Test 19
	%	%	%	%	%	%

Dikalsiyum fosfat	50,79	51,79	52,79	50,79	50,79	50,79
Mikrokristalin selüloz	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
Hidroksipropil metilselüloz	7,60	6,60	5,60	6,60	6,60	6,60
Hiyalüronik asit, sodyum tuzu MW 1*10 exp 6 Da				1,00		
Hiyalüronik asit, sodyum tuzu MW 250-400 exp 3 Da						1,00
Hiyalüronik asit MW 1*10 exp 3 Da					1,00	
Magnezyum stearat	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Riboflavin	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
Silikon dioksit	0,50	0,50	0,5	0,5	0,5	0,5
	100	100	100	100	100	100

Yalnızca HPMC ihtiva eden üç formülün, polimerin küçük varyasyonlarıyla dahi, salım kinetiklerinde kayda değer farklar üreten bu ham madde için açılma-kapanma tanımlı davranışını onaylaması amaçlandı.

Etken maddelerin, ulusal RDA veya LARN tarafında verilen endikasyon dahilinde kullanılan vitaminler ve iz elementler olduğu tamamlayıcılar durumundaki en büyük risk, ya etken maddenin gerçek bir modülasyonunun elde edilmemesi ya da aksine etken maddenin salımının hiç elde edilmemesidir.

Bir aktif farmasötik prensip durumunda, modülasyon etkisi, terapötik etkililiğin geliştirilmesi bağlamında ilgilidir.

Diğer tabletler HPMC'nin (%6,6) ve düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı sodyum hiyalüronatın (%1) HPMC (%6,6) – hiyalüronik asit (%1) içeren tabletlerle birlikte kombinasyonlarıyla yapıldı.

Üretilen tabletler kalınlık, sertlik ve ufalanma açısından karşılaştırıldı. Partiler bu üç parametreye göre birbiriyle karşılaştırıldı. USP yöntemine göre yapılan çözünme testi süresince gözlemlendiği üzere, maddenin zaman içindeki salım profiliyle ilgili olarak, HPMC (%6,6) ve yüksek moleküler ağırlıklı sodyum hiyalüronat (%1) kombinasyonlarıyla yapılan tabletlerin tek başına HPMC (%7,6) ihtiva edenlere benzer bir davranış gösterdiği gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, HPMC (%6,6) ve düşük moleküler ağırlıklı sodyum hiyalüronat (%1) ile yapılan tabletlerin, tayinin başlamasından altı saat sonra çoktan parçalara ayrıldığı gösterilmiştir, bu da en düşük polimerleşme derecesine sahip sodyum hiyalüronatın bir parçalarına ayrılmasını işaret etmektedir. Yalnızca HPMC %6,6 olan tabletler 6 saat sonra çoktan parçalarına ayrılırken, HPMC %7,6 ihtiva eden tabletler tayinin 8 saatinden sonra halen iyi-yapılıydı.

Tek bir etken maddenin HPMC (%6,6) ve düşük moleküler ağırlıklı hiyalüronik asit (%1) ihtiva eden bir polimerik anayapıya sahip salım kinetiklerinin modifiye edicileriyle kombinasyon halindeki tabletlerinin, testin yedinci saatiyle sekizinci saati arasında ortaya çıkan, çekirdeğin bir total parçalanmasının eşlik ettiği şekilde, zaman içinde daha doğrusal bir çözünme profili gösterdiği beklenmedik bir şekilde gözlemlendi; yalnızca belirli durumlarda varlığın bir yumuşak, elle tutulamayan, hidratlı, hemen hemen etken maddenin boşaltımı çekirdek olduğu bulundu.

Anayapı salım sistemi çözünür maddelerin moleküllerinin şişmiş jel anayapısı üzerinden geçişini içerirken, yağda-çözünen moleküller için söz konusu jelin progresif erozyonu vasattaki maddenin geçişine olanak sağlar. Yağda-çözünür maddeler olması durumunda, bu nedenle, çözündürme tayini esnasında tamamlanmamış parçalanma, bu maddelerin asimilasyonları için müsait olmadıklarının gösterilmesine eşdeğerdir. Suda-çözünür aktifler için bir test maddesi olarak riboflavin kullanımı rengi nedeniyledir, tayinin sonunda bir parçalarına ayrılmış turuncu çekirdeğin varlığı, riboflavinin sıvı vasatın içine salınmamış olduğunun kanıtlanmasıyla eşdeğerdir.

Yukarıda listelenen tezler daha sonra, yine canlı bir turuncu renge sahip olan zeaksantinin boncuğu (zeaksantin %5) kullanılarak tekrarlandı.

İçerik	Test 23	Test 24	Test 25
	%	%	%

Dikalsiyum fosfat	45,61	45,61	45,61
Mikrokristalin selüloz	40,00	40,00	40,00
Hidroksipropil metilselüloz	6,60	6,60	6,60
Hiyalüronik asit, sodyum tuzu MW 1*10 exp 6 Da	1,00		
Hiyalüronik asit, sodyum tuzu MW 250-400 exp 3 Da			1,00
Hiyalüronik asit MW 1*10 exp 3 Da		1,00	
Magnezyum stearat	0,90	0,90	0,90
Zeaksantin vejetaryen boncukları %5	5,39	5,39	5,39
Silikon dioksit	0,50	0,50	0,50
	100	100	100

Gözlemlenen sonuçlar, riboflavin için görülmüş olanı teyit etti.

Polimer anayapısında hiyalüronik asit varlığı, modifiye-salım tabletlerinin gerçekleştirilmesi için kayda değerdir.

Bu nedenle, tayinin tekrarlanmasına ve analitik olarak HPLC-UV ile, aktif riboflavinin çeşitli evrelerde (asit pH'ından 2 saat sonra ve 8 saat sonra) aktarımının izlenmesine karar verildi.

Ancak, bu inceleme, pH'ın bir fonksiyonu olarak riboflavinin farklı çözünürlüğü nedeniyle, asit pH'ıyla salınan miktarın bir aşırı kestirimini oluşturan şekilde birbiriyle tutarlı olmayan sonuçlar sağladı.

Bu nedenle, kabın boşaltılmasıyla ve tabletlerin geri kazanılmasıyla tabletlerin içindeki riboflavin miktarının belirlenmesi seçildi.

Analitik sonuçlar görsel olarak gözlemlenenleri doğruladı. Bu tip bir test, suda zaman içinde çözünmez ya da hemen hemen çözünmez aktif maddelerin salımının, farklı sayıda, sekiz-saatlik test süresi boyunca bir örnekleme yöntemiyle tablet içerisindeki miktarlarının izlenmesiyle miktar tayini için uygun olarak değerlendirildi.

Böylelikle şaşırtıcı bir şekilde, hiyalüronik asidin, HPMC gibi non-iyonik polimerler ihtiva eden anayapı sistemlerindeki etken maddelerin salımının modüle edilmesi için bir eksipiyan/bileşen olarak kullanılabileceği gözlemlendi.

Testlerin aynı serisi nikotinamid (Vitamin PP) için gerçekleştirildi.

DENEY BÖLÜMÜ

Riboflavinin kantitatif analizi için bir yöntem

Aletler

- Aşağıdakilerle donatılan HPLC mod. 1220 Infinity LC (Agilent Technologies):

- Zorbax SB-C18 Kolon (5µm) 250 mm x 4,6 mm i.d. (Agilent Technologies);

- Metaguard 2.0 Polaris C18 Eter Ön-kolon (3µm) 2 mm x 4,6 i.d. (Agilent Technologies);

- Değişen dalga boyunda UV detektörü;

- kromatografik veri işleme ve alet kontrolü için ChemStation yazılımı ver. B.04.03 (Agilent Technologies) içeren bilgisayar.

Kromatografik koşullar:

Hareketli evre:

Evre A: Ultra-saf suda H_3PO_4 ilavesiyle pH 3,0'a getirilen 50 mM K_2HPO_4 solüsyonu.

Evre B: Asetonitril

Gradyan: 0 ila 10 dk %85 Evre A ve %15 Evre B;

Akış hızı: 1 mL/dk;

Enjeksiyon hacmi: 20µL;

Dalga boyu detektörü: 282 nm

LOD (1 µg/mL) belirlenmesi amacıyla farklı konsantrasyonlarda Riboflavin standardının analiz edilmesiyle devam ettik.

<u>Riboflavinin kantitatif analizi için yöntem</u>

Aletler

- Aşağıdakilerle donatılan HPLC mod. 1220 Infinity LC (Agilent Technologies):

- Zorbax SB-C18 Kolon (5µm) 250 mm x 4,6 mm i.d. (Agilent Technologies);

- Metaguard 2.0 Polaris C18 Eter Ön-kolon (3µm) 2 mm x 4,6 i.d. (Agilent Technologies);

- Değişen dalga boyunda UV detektörü;

- kromatografik veri işleme ve alet kontrolü için ChemStation yazılımı ver. B.04.03 (Agilent Technologies) içeren bilgisayar.

Evre A: Ultra-saf suda H_3PO_4 ilavesiyle pH 3,0'a getirilen 50 mM K_2HPO_4 solüsyonu.

Evre B: Asetonitril

Gradyan: 0 ila 10 dk %90 Evre A ve %10 Evre B;

Akış hızı: 0,5 mL/dk;

Enjeksiyon hacmi: 20mL;

Dalga boyu detektörü: 260 nm

LOD (1 µg/mL'ye eşit) belirlenmesi amacıyla farklı konsantrasyonlarda Nikotinamid standardının analiz edilmesiyle devam ettik.

ÖRNEK 2

<u>İnnovatif bir hesaplama yöntemine göre en az bir etken madde ihtiva eden granüllerin ve mikrogranüllerin formülasyonun tarifi</u>

Suda çözünürlük, bu yöntemin ince ayarı amacıyla (verinin daha kolay belirlenmesi ve ulaşılabilirliği nedeniyle) daha faydalı ve elverişli olarak kanıtlanmıştır. Bu karakteristik, farmasötik ve farmasötik olmayan etken maddelerden seçilen çok sayıda numune molekülü için bir hidrofillik-lipofillik ölçeğinin inşa edilmesi için kullanıldı.

Bir çözgenin çözünürlüğü (S) çözgenin, belirli bir sıcaklıkta belirli bir çözücünün sabit bir miktarında çözünen maksimum miktarıdır.

Suda çözünürlüğe ek olarak, bir etken madde için (talep edilen) hidrofillik-lipofillik belirlenmesi amacıyla, düşük Pow, asitte ve alkalik solüsyonlarda veya organik çözücülerde çözünürlük gibi diğer veriler de faydalıydı.

İlk adım, önceden tarif edilen anayapı sistemiyle, emilim pencerelerinin bir fonksiyonu olarak, belirli bir salım elde etmek istediğiniz etken maddelerin bir dozaj formunu veya salım sistemini sağlamaktır. Bu şekilde sağlanırsa, nüveler, yine enterik olabilen ince bir filmle kaplanabilir.

İkinci adım, baz sisteminin davranışının doğrulanması amacıyla, kaplanmış veya kaplanmış olmayan tabletler üzerinde bir çözünme testi gerçekleştirmeyi içerir.

Bir ya da daha fazla etken maddenin aktarımının bir değişiminin faydalı olarak değerlendirildiği durumda, etken maddenin bir tekli doz $I_{p.a.}$'sı için hidrofillik lipofillik endeksi, deneysel olarak elde edilen aşağıdaki formüle göre belirlenmelidir:

$$I.p.a. = \frac{9000\,e^{x} - 9000\,e^{-x}}{450e^{x} - 450e^{-x} + 10} \times \frac{x^{30}}{x^{30} + 0.01}$$

Burada $I_{p.a.}$ tekli dozda etken madde için hidrofillik-lipofillik endeksi anlamına gelmektedir.

X katsayısı, etken maddenin çözünürlüğü (S) (mg/litre) bölü tek doz başına mg olarak (mg/doz) ifade edilen etken madde miktarına eşittir.

AP'nin çözünürlüğü (S), 20°C-25°C Sıcaklıkta 1000 ml suda çözündürülen maddenin mg'si olarak ifade edilir.

Asit ortamıyla nötr ortam arasında kayda değer bir fark gösteren maddeler durumunda, uygun tayinleri yapmanız gerekecektir.

X parametresi, etken maddenin bir muamelesi ihtiyacı tek bir doz tarafından kuvvetli şekilde etkilendiğinden, tekli bir dozun taşıması gereken etken maddenin miktarını temsil etmesi açısından çok önemlidir.

İyonik maddelerin çözünürlüğü muhtemelen midenin pH'ında (yaklaşık pH = 1) doğrulanmalıdır.

Suyla herhangi bir oranda karıştırılabilir olan bir madde, sonsuz bir suda çözünürlüğe sahiptir, bu durumda çözgen olarak bir maddenin ve

çözücü olarak diğerinin değerlendirilmesi anlamsız olabilir. Bu nedenle, bu durumda, bir yatay asimptot sunan yukarıdaki denklemin kullanılması gerekli değildir. Bunun yerine, hidrofillik lipofillik ölçeğindeki 20 değeri rastgele atanmışken, 0 değeri veya daha iyisi 0'a yakın değer, suda çözünmez olarak değerlendirilen maddelere atfedilir.

Çözünmez olarak değerlendirilen moleküller durumunda, çözünürlük endeksi ölçeğindeki değer sıfıra meyilli olacaktır ve bu nedenle, ölçek kolaylık açısından 0-20 değerleri arasında kabul edilebilir.

Bu kriterin ardından, $I_{p.a.}$ endeksinin belirlenmiş olduğu madde, amaca ulaşmak için en faydalı tekniğe göre, hidrofillik lipofillik endeksinin (Ic) farklı bir şekilde belirlenmiş olduğu bir adjuvanla yakın temas halinde yerleştirilecektir.

Ic hesaplanması için, hidrofil kısmın toplam moleküler göre ağırlık yüzdesi, aşağıdaki formüle göre hesaba katılmalıdır:

$$Ic = \frac{MWi}{MW} \cdot 100 \cdot \frac{1}{5}$$

Formül aşağıdaki gibi basitleştirilebilir:

$$Ic = \frac{MWi}{MW} \cdot 20$$

burada MW1, adjuvanın hidrofil kısmının moleküler ağırlığıdır ve MW, tüm adjuvanın moleküler ağırlığıdır.

Adjuvanların hidrofillik-lipofillik ölçeği de 0 ila 20 arasında değişen değerler üzerinden hesaplanır.

Hesaplama örneğin, Polioksil 40 stearat:

Hesaplama, stearik asit M.W. 248,5 ve polietilen-40'tan oluşturulduğu üzere amfifilik maddenin öğelerinin değerlendirilmesiyle ve daha sonra yaklaşık 44*40 = 1760 Daltonluk 40 tekrar ünitesiyle hızlıca yapılabilir. İki hidrofil ve lipofil kısmın toplamı bu durumda yaklaşık olarak 2008,5 Daltona eşit olur. Bunu yaparak 17,5'lik bir Ic endeksi elde edersiniz.

Bunu yaparken, hesaplamanın, burada etken maddeyle adjuvan arasındaki kimyasal afinite hakkında hiç bilgi görülmediği için yaklaşık bir değere döndüğünü değerlendirmelisiniz. Ayrıca bu spesifik durumda, 40 sayısının, polietilenin hidrofil kısmının ortalama değerini temsil ettiği de ilave edilmelidir.

Yöntemden, fazla doğrulukla Ic sayısının hesaplanmasının bir anlam ifade etmediğini ve bunun tersine, kullanılmakta olan ham maddenin gerçek bileşiminin daha önemli olduğunu anlayabilirsiniz (örneğin, diester monoestere kıyasla daha düşük bir amfifiliklik sunar).

Bu yöntem, lesitinler durumunda olduğu gibi, hem gliserol molekülü üzerindeki 1 ve 2 konumlarında mevcut yağ asitleriyle hem bu sayede gliserol molekülüne bağlanan orto fosforik aside bağlı alkol radikaliyle (amino, alkol gruplu amino asit, şeker) ilgili olarak bir varyasyonun olabildiği kompleks ham maddeler değerlendirilirken barizdir.

İşlem koşulları çözücünün yarı-bitmiş üründen çıkartılmasını içerir.

Etken madde $I_{p.a.}$'dan daha büyük I_c'ye sahip bir adjuvanla birleştirilirse, salım, $I_{p.a.}$ ila Ic arasındaki varyasyona tamamen orantılı olarak artar.

Etken madde $I_{p.a.}$'dan daha küçük I_c'ye sahip bir adjuvanla birleştirilirse, salım, $I_{p.a.}$ ila I_c arasındaki varyasyona bir şekilde orantılı olarak azalır.

İstenen I_c'ye sahip bir adjuvan mevcut değilse, biri daha yüksek biri daha düşük farklı I_c'lere sahip iki adjuvan, doğru oranlarda karıştırılabilir, böylece iki kesirin toplamı o değere geri döner.

Maddenin $I_{p.a.}$'sına eşit I_c'ye sahip adjuvanlar seyrelticiler olarak kullanılabilir.

Bu adjuvan veya adjuvanların karışımı, sıklıkla ıslatıcı ajanlar, sürfaktanlar, emülgatörler, seyrelticiler olarak ifade edilen maddelerin kategorisine girer.

Bu sistem, etken maddelerin zaman içinde salımının modifiye edilmesi ve istenen eylem alanına hareket ettirilmesi için kullanılabilir.

Bazı uygun etken maddelerin çözünürlükleri aşağıda verilmektedir:

Madde	Çözünürlük	S (mg/l)	Doz (mg)	X=(mg/l)/(mg/doz)	$I_{p.a.}$

Vitamin A	Suda hemen hemen çözünmez	0,00001	0,1	0,0001	0,00000
Vitamin E	Suda hemen hemen çözünmez	0,00001	10	0,000001	0,00000
Riboflavin (form A)	1g/3-15L **	33	2	16,5	20,00000
Riboflavin (form A)	1 G/3-15l **	33	40	0,825	4,69503
Riboflavin (form b)	80MG/l	80	8	10	19,99998
L-Metionin	293 K'da 48 g/l	48000	300	160	20,0000
Resveratrol	100 ml'de 0,003g	30	10	3	19,97784
Ubidekarenon	Suda hemen hemen çözünmez	0,00001	10	0,000001	0,00000
Dimetil sülfon veya metil	25°C'de 150 g/L	150000	500	300	20,00000

sülfonil metan					
Tirosin	25°C	453	45,3	10	19,99998
Tirosin	25°C	453	453,0	1	19,61651
Tirosin	25°C	453	498,3	0,909090909	16,84853
Tirosin	25°C	453	543,6	0,833333333	5,85835
Tirosin	25°C	453	588,9	0,769230769	0,72578
Tirosin	25°C	453	634,2	0,714285714	0,08114
* Çözünürlükteki varyasyonlar farklı kristal formları nedeniyledir					

Uygun lesitinlerin örnekleri:

12 ay süreyle oda sıcaklığında depolamayı da sağlayan, etil alkolde çözündürülmüş, en temsilci fosfolipit bileşeninin aşağıdaki olduğu bitki ham maddelerinden (Glisin maks L.) elde edilen lesitin:

%70-85 3-sn-fosfatidilkolin

%3-10 3-sn-Lisofosfatidilkolin

%3-10 Fosfatidiletanolamin

%3-10 Asit fosfatidiko

Etil alkol daha sonra yok edildi.

Fosfatidilkolin (%90'dan az olmayan) açısından zengin, lisofosfatifilkolin (%6'dan fazla olmayan) içeren lesitin tozu.

Fosfatidilkolin (%94-12'de az olmayan) açısından zengin, lisofosfatifilkolin (%4'te fazla olmayan) içeren lesitin tozu.

Fosfatidilkolin (%85'ten az olmayan) açısından zengin, lisofosfatifilkolin (%6'dan fazla olmayan, %7'den fazla olmayan fosfatidik asit, %7'den fazla olmayan fosfatidiletanolanim, %4,0'dan fazla olmayan polar-olmayan lipitler) içeren lesitin tozu.

ÖRNEK 3

Etken maddelerin farklı hidrofil-lipofil endeksine sahip adjuvanlarla karıştırılmasının/granülasyonunun testleri

Riboflavin ihtiva eden granülatlar, farklı hidrofillik-lipofillik endeksine I_c sahip adjuvanlar kullanılarak üretildi.

Merck Endeksine göre, riboflavinin çözünürlüğü, kullanılmakta olan kristalin formuna bağlı olarak 3-15 litrede 1g arasındadır.

Riboflavinin çözünürlüğü daha sonra deneysel olarak indirgendi. Bunun için 20°C'de 80 mg/litre seviyesinde bir çözünürlük elde ettik.

Suda-çözünür etken madde: Riboflavin

TEST PS1

Riboflavin	%7,5

Propilen glikol monolaurat (tip I) EP/NF (Ic = 4) %30

Sükroz palmitat (palmitik asitle sükrozun mono-di ve triesterleri) (Ic = 15) %46

Silikon Dioksit 1 %16,50

Genel $I_c = 8$.

Hazırlama yöntemi: Sükroz esterini ve propilen glikol monolauratı hızlı bir homojenleştiriciye ekleyin, kütleyi eritin ve riboflavini ekleyin, homojen olana kadar karıştırın. Silikayı ekleyin ve soğutmaya başlayın. Katılaşmaya ulaştıktan sonra, granülatı, özel bir ağ ile donatılmış bir salınımlı kol granüle ediciyle istenen boyuta granüle edin.

TEST PS2

Riboflavin %7,50

Propilen glikol monolaurat (tip I) EP/NF ($I_c = 4$) %30

Gliseril dipalmitostearat E471/GRAS ($I_c = 2$) %46

Silikon Dioksit %16.50

$I_c = 2.83$

Hazırlama yöntemi: Propilen glikol monolauratı ve gliserol dipalmitostearatı, bu sırayla, hızlı bir mekanik homojenleştiriciye ekleyin, kütleyi eritin ve riboflavini ekleyin, homojen olana kadar

karıştırın. Silikayı ekleyin ve soğutmaya başlayın. Bir salınımlı kol granüle ediciyle bir elekten geçirin.

Riboflavinin önerilen günlük alımı 1,4 mg/gündür ve bir kişinin o vitaminin kişisel minimum ihtiyacı karşılamak için günlük olarak alması gereken B2 vitaminin miktarını gösterir. Besinsel faktörler ihtiyaçlarıyla ilgili bu özellikler ülkeden ülkeye veya hatta zaman içinde Bilimsel Komitelerin yeniden değerlendirmesinin bir sonucu olarak değişebilir. ancak, riboflavinin 0,3 mg/gün ila maksimum 2 mg arasında bir verilişini gerçekçi olarak değerlendirebilirsiniz. Bu nedenle, 2 mg'lık bir dozda hiç çözünürlük sorunu yoktur ve çözünmez vitaminler ve çözünür vitaminler ihtiva eden kompleks bir sistemde, hiyalüronik asit/non-iyonik polimer anayapısının erozyonu, çözünmez vitaminlerin salımına olanak sağlamak amacıyla çekirdeğin progresif bir erozyonunu üretecek şekilde olmalıdır. Ancak, iki polimerin doğru miktarının ayarlanması üzerine, bir ya da daha fazla vitaminin zaman içinde aktarımı indirgenmelidir. Önceden riboflavin için tarif edilen örnekler, bu maddenin aktarımının, $I_{p.a.}$ ~/=20'ye karşılık gelen 2 mg'lık bir dozla hesaplama yönteminin uygulanmasıyla nasıl indirgenebileceğini göstermektedir.

ÖRNEK 4

Yağda-çözünen etken madde: Ubidekarenon

Ubidekarenon veya koenzim Q-10, mitokondride ve hücre membranındaki elektron taşınmasında yer alan yağda-çözünür ubikuinonların, benzokuinonların grubunun bir molekülüdür. Ubidekarenon şimdilerde, vitamin C, vitamin E, beta-karoten,

selenyum ve çinko gibi diğer antioksidanlarla kombinasyon halinde, organizmanın yaşlanmasına karşı savaşmak için bir besinsel tamamlayıcı olarak önerilmektedir.

Erişkinler için olağan doz, yemeklerden sonra günde üç kez 10-20 mg veya günde bir kez verilişle 50 mg'dir. Ubidekarenon, Vitamin A ve Vitamin E gibi suda hemen hemen çözünmez. Dolayısıyla, yetersiz çözünürlük ele alındığında, dozaj formundan salımın kolaylaştırılmasının tek yolu, özellikle hidrofil ve bu nedenle yüksek I_c'ye sahip adjuvanlarla yakın temas ettirmektir.

TEST PS3

Ubidekarenon	%5
Lauroil makrogol-32 gliseritler EP (I_c = 14)	%68
Magnezyum Karbonat	%27

I_c = 2.83

Hazırlama yöntemi: ubidekarenon ve magnezyum karbonatı, bu sıralamada, bir doğrayıcıyla ve dört-yollu karıştırma sistemiyle donatılmış bir Viani hızlı granüle ediciye ekleyin. Lauroil makrogol-32 gliseritleri EP'yi uygun boyutta bir konteynırda eritin. Lauroil makrogol-32 gliseritleri EP'yi toz karışıma ekleyin, homojen bir karışım elde etmek için ürünü yoğurun. Boşaltın ve bir salınımlı kollu granüle edici, titreşimli elek veya muadili üzerinden geçirin.

Paralel olarak, ubidekarenon düşük IC'li bir adjuvanla muamele edilir. Bu şekilde, IC ile arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

TEST PS4

Ubidekarenon %5

Poligliserol 3 dioleat (sıvı) (I_c = 6) %68

Magnezyum Karbonat %27

I_c = 6

Kaplanmamış tablet formunda salım sistemi

Dikalsiyum fosfat	300 mg
Mikrokristalin selüloz	300 mg
Hiyalüronik asit MW<1000 Da	7 mg
Hidroksipropil metilselüloz	47 mg
Magnezyum stearat	7 mg
Silikon dioksit	3.5 mg
Granüler riboflavin (riboflavin, propilen glikol monolaurat sükroz palmitat, silikon dioksit.)	
Başlık %7.5)	18,66 mg
%50 toz haline getirilmiş tokoferol asetat	36 mg

ÖRNEK 6

Enterik bir katmanla sağlanan bir tablet formunda salım sistemi

Granüler L-Metionin (%85 metionin)	352,94 mg
N-(3-aminopropil)-tetrametilen trihidroklorür	0,55 mg
Zeaksantin vejetaryen boncuklar (zeaksantin %5)	44 mg
Rutin	2,99 mg
Kalsiyum d-pantotenat	9,90 mg
d-Biotin	0,055 mg
Askorbik asit (%97)	101,5 mg
vitamin E asetat (%50)	36,0 mg
Piridoksin hidroklorür	2,67 mg
Çinko bisglisinat	26,60 mg
Bakır bisglisinat	4 mg
Folik Asit	0,22 mg
Vitis vinifera yaprakları ve e.d. tohumları	60 mg
Yetin yaprağı özü	10 mg
Selenyum mayası	30 mg

Dikalsiyum fosfat	24 mg
Hidroksipropil metilselüloz	10 mg
Hiyalüronik asit MW < 1000 Da	10 mg
Mikrokristalin selüloz	65 mg
Sodyum Aljinat, Polietilen glikol, Potasyum Sorbat, Talka dayalı enterik kaplama	13,4 mg

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:

- WO 2006087392 A **[0017]**