

BUTAMİRAT PASTİL ÜRETİM YÖNTEMİ VE FORMÜLASYONU

10 Mevcut buluş, çeşitli nedenlerden dolayı oluşan öksürük, ameliyatta veya bronkoskopide ameliyat öncesi ve sonrasında öksürük ve boğmaca tedavisinde ilaç olarak kullanılan butamirat veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren stabil, homojen ve hoş bir tada sahip pastil formunda farmasötik bileşim ve bu bileşimin üretim yöntemleri ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Butamirat veya onun farmasötik olarak kabul bir tuzunu ve en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren pastil formunda bir farmasötik bileşim.
2. İstem 1'e göre, pastil formülasyonun yaş granülasyon veya direk baskı yöntemi kullanılarak üretilmesidir.
3. Butamirat veya onun farmasötik kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir tane yardımcı madde içeren pastil formunda bir farmasötik bileşimin yaş granülasyon yöntemiyle üretilmesidir.
4. İstem 3'e göre, yaş granülasyon yöntemi kullanılarak pastil formülasyonunun üretilmesi olup özelliği ; butamirat ve granülasyon çözücüsü arasındaki oranın ağırlıkça 0.5:3, tercihen 1:1,5 ve daha tercihen 1:1 şeklinde olmasıdır.
5. İstem 3 veya 4'e göre, tablet pastil formülasyonunun yaş granülasyon yöntemi ile üretilmesi olup özelliği; granülasyon işlemi sırasında kullanılan çözücünün su, organik sıvılar veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.
6. İstem 3 -5'e göre, Butamirate veya onun farmasötik kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir tane yardımcı madde içeren pastil formunda bir farmasötik bileşimin yaş granülasyon yöntemiyle üretilmesi olup özelliği aşağıda belirtilen üretim basamakları ile üretilmesidir:
 - a) Butamirat maddesi ağırlıkça 0.5:3 oranında bir granülasyon çözücüsünde çözdürülerek bir çözelti hazırlanması,
 - b) (a) aşamasında elde edilen çözeltinin en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ile karıştırılması ve granülasyon işleminin gerçekleştirilmesi ve granüllerin elde edilmesi
 - c) Elde edilen granüllerin kurutulması,
 - d) Kurutulan granüllerin ortalama partikül büyüklüğünün 100 mikron ile 2000 mikron, tercihen, 700 mikron ile 1000 mikron ve daha tercihen 10-500 mikron partikül büyüklüğüne sahip olacak şekilde uygun elekten elenmesi,

- 5 e) Partikül büyüklüğü ayarlanmış granüllere en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde eklenip karıştırılması ve
- f) Pastil tablet formunda basılmasıdır.
- 10 7. Butamirate veya onun farmasötik kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir tane yardımcı madde içeren pastil formunda bir farmasötik bileşimin kuru granülasyon yöntemiyle üretilmesidir.
- 15 8. İstem 7'e göre, Butamirate veya onun farmasötik kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir tane yardımcı madde içeren pastil formunda bir farmasötik bileşimin direk baskı yöntemiyle üretilmesi olup özelliği butamiratin ve en az bir tane yardımcı madde karıştırılmasıyla elde edilen karışımın ortalama partikül büyüklüğünün 100-1000 mikron arasında olmasıdır.
- 20 9. İstem 8'e göre, eleme işleminde kullanılabilecek yardımcı maddeler PEG 6000, PEG 8000, borik asit, koloidal silika, stearatlar, talk, steroteks, mumlar, gliseril behanat, sıvı parafin, magnezyum lauril sülfat, mısır nişastası, DL-lösin veya bunların karışımından seçilmesidir.
- 25 10. İstem 1 ila 9'a göre, Butamirat veya onun farmasötik kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir tane yardımcı madde içeren pastil formunda bir farmasötik bileşim olup özelliği, bileşimin en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddenin dolgu maddesi, eleme kolaylaştıran bir madde, tat maskeleyici, tatlandırıcı, antioksidan, aroma maddeleri veya bunların karışımından seçilmesidir.
- 30 11. İstem 11'e göre tat maskeleyici yardımcı maddenin hidroksipropilmetil selüloz (HPMC), hidroksipropil selüloz (HPC), povidon, Eudragit E-100, karboksimetil selüloz, etilselüloz, polivinil alkol ve polivinil asetat veya bunların karışımından seçilmesidir.
- 35 12. İstem 11'e göre, eleme işleminin etkili bir şekilde yapılabilmesi için kullanılabilecek yardımcı maddeler PEG 6000, PEG 8000, borik asit, koloidal silika, stearatlar, talk,

- 5 steroteks, mumlar, gliseril behanat, sıvı parafin, magnezyum lauril sülfat, mısır nişastası, DL-lösin veya bunların karışımından seçilmesidir.
- 10 13. İstem 11'e göre, tatlandırıcı maddesinin maltodextrin, laktoz, izomalt, sukroz, eritritol, sorbitol, ksilitol ve mannitol veya bunların karışımından seçilmesidir.
- 15 14. İstem 11'e göre, antioksidan maddesinin askorbik asit (Vitamin C), glutatyon, lipoik asit, ürik asit, karotenler, alfa-tokoferol (Vitamin E) ve ubikinol (Co enzim Q) veya bunların karışımından seçilmesidir.
- 20 15. İstem 11'e göre, kaydırıcı maddesinin magnezyum stearat, polietilen glikol, metal stearatlar, hidrojenize kastor yağı veya bunların karışımından seçilmesidir.
16. İstem 11'e göre, aroma maddesinin portakal, muz, çilek, vişne, limon veya veya bunların karışımından seçilen bir meyve aromasıdır.

BUTAMİRAT PASTİL ÜRETİM YÖNTEMİ VE FORMÜLASYONU**Buluşun Dahil Olduğu Teknik Alan**

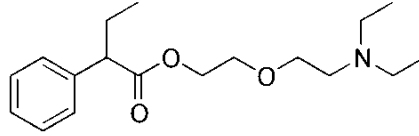
10 Mevcut buluş, çeşitli nedenlerden dolayı oluşan öksürük, ameliyatta veya bronkoskopide ameliyat öncesi ve sonrasında öksürük ve boğmaca tedavisinde ilaç olarak kullanılan butamirat veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren stabil, homojen ve hoş bir tada sahip pastil formunda farmasötik bileşim ve bu bileşimin üretim yöntemleri ile ilgilidir.

15

Tekniğin Bilinen Durumu

Butamirat olarak bilinen 2-fenilbütirik asit 2-(2-dietilamino)etoksietil ester bileşiği bir antitussif etkili bir ilaç etkin maddesidir. Ampirik formülü $C_{18}H_{29}NO_3$, molekül ağırlığı 307,428 g/mol olup kimyasal yapısı Formül I'de verilmiştir.

20

**Formül I**

25 Butamirat etken maddesi içeren şurup ve film kaplı tablet dozaj formlarında ürünler Türkiye'de Sinecod® adı altında satılmaktadır. Merkezi etkili antitussif rahatsızlıklarda endike olup butamirat sitrat kimyasal ve farmakolojik olarak opium alkaloidlerle ilgisiz olan bir merkezi öksürük kesicidir. Bütamirat sitrat etki mekanizması beyin sapındaki öksürük merkezini inhibe ederek ve bronkospazmolitik olarak öksürüğün kesilmesi şeklindedir.

30

Butamirat sitrat beyaz veya sarımsı kristalize toz, az mumlu ve az amin kokuludur. Butamirat baz halinde suda eser miktarda çözünür, %96'lık etanolde çözünürdür. Butamirat sitrat tuzu ise higroskopiktir, su tutucu özelliğe sahiptir. Butamirat sitrat etkin maddesi çok acı bir tada sahiptir. Ayrıca, butamirat sitrat ısıya duyarlı bir etken maddedir.

35

5 US3349114 numaralı patent başvurusu butamirat ve tuzlarının hazırlık prosesini açıklar. Ayrıca butamirat ve farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimlerinin hazırlık prosesini de açıklar.

TR2012/06772 patenti butamirat veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hidratları, solvatları, esterleri, amorf ve kristal formları veya bunların kombinasyonunu içeren, suda
10 çözünebilir formdaki farmasötik bileşimi açıklar. Su içerisinde çözülerek oral yolla uygulanan efervesan tablet dozaj formunun sodyum tuzu içeren yardımcı maddeleri içermesinden dolayı yüksek sodyum hassasiyeti olan hastalara uygulanması uygun değildir.

Yukarıda belirtmiş olduğumuz üzere, butamirat etkin maddesinin acı bir tadı olmasından
15 dolayı, şurup gibi sıvı formlarının üretilmesinde yüksek oranda şeker/şeker alkollü ya da tatlandırıcı kullanılmaktadır. Ayrıca sıvı dozaj formlarında etkin madde çözünmüş halde bulunmasından dolayı mikrobiyolojik olarak üremeye yatkındır.

Yaşlı hastalarda veya yutma güçlüğü yaşayan hastalarda tablet veya kapsül gibi formların
20 kullanılmasında birçok zorluk yaşamaktadır ve bundan dolayı iyileşme süreleri uzamaktadır. Bu tür hastalar için pastil formülasyonu tercih edilebilir, fakat butamirat etkin maddesi içeren pastil formu bulunmamaktadır.

Tekniğin bilinen durumundaki bu zorluklar, yoksunluklar ve dezavantajlar dikkate alındığında,
25 tedavide birçok hasta grubu tarafından kolaylıkla uygulanabilecek stabil, homojen ve hoş bir tada sahip olan butamirat etkin maddesi veya farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içeren içeren pastil formülasyonun geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

30 **Buluşun Amacı ve Kısa Açıklaması**

Mevcut buluşun amacı, etkin madde olarak butamirat veya farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içeren stabil, homojen ve hoş bir tada sahip pastil formülasyonu ve bu formülasyonun
35 hazırlanmasıyla ilgili üretim yönteminin geliştirilmesidir.

Buluşun bir diğer amacı ise, direk baskı üretim yöntemiyle butamirat veya farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içeren pastil dozaj formunun geliştirilmesidir. Bu yöntemin özelliği; butamirat veya farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun en az bir yardımcı madde ile

5 birlikte karıştırılıp elde edilen karışıma eleme yapılarak partikül büyüklüğünün 1000 mikron veya daha küçük partikül büyüklüğüne getirildikten sonra diğer yardımcı maddelerle karıştırılması ve pastil formunda basılmasıdır.

10 Buluşun bir diğer amacı, yaş granülasyon üretim yöntemiyle butamirat veya farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içeren pastil dozaj formunun geliştirilmesidir. Bu üretim yöntemin özelliği; butamirat veya farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun bir çözücü ile ağırlıkça 0.5:1 ila 1:3 oranında karıştırılmasıyla butamirat etkin maddesinin bu karışım içerisinde tamamen çözünmesi sonucunda elde edilen yaş granülasyon çözeltisinin en az bir tane yardımcı madde ile granülasyon işlemine tabii tutulması ve elde edilen granüllerin kurutulması
15 elenmesidir. Kurutulmuş, elenmiş granüller en az bir yardımcı madde ile karıştırılarak pastil formunda basılır.

Buluşun Detaylı Açıklanması

20 Buluş, butamirat içeren stabil, biyoyararlanımı yüksek ve hoş bir tada sahip pastil formülasyonu ve bunun hazırlanması için yöntemlerle ilgilidir.

"Butamirat" terimi metin boyunca butamirat ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu, solvatu, polimorfu, hidratı veya enantiyomeri veya bunların bir kombinasyonu anlamına
25 gelmektedir. Tercihen bu buluşta butamirat, sitrat tuzu formunda kullanılmaktadır.

Burada kullanılan "Pastil" terimi ağızda topikal etki için emilerek kullanılan yavaş bir şekilde eriyen ağız ve boğaz mukozasında uzun süreli bir etki sağlayan farmasötik dozaj formu için kullanılmaktadır.

30 Bu buluşun amacı, direk baskı veya yaş granülasyon yöntemleriyle butamirat içeren pastil dozaj formunun üretilmesidir.

Bu buluşun diğer bir amacı, direk baskı yöntemi kullanılarak butamirat etkin maddesi içeren biyoyararlanımı yüksek, stabil, homojen ve hoş bir tada sahip pastil formülasyonun üretilmesidir.

35

Direk baskı yönteminin kullanılabilmesi için butamirat etkin maddesinin uygun bir partikül büyüklüğünde olması gerekmektedir. Fakat butamirat etkin maddesinin elastik yapıda

5 olmasından dolayı tek başına elenmesi çok zordur ve bu nedenle yüksek partikül büyüklüğüne sahiptir. Buluşu yapan araştırmacılar sürpriz bir şekilde butamirat etkin maddesini bir yardımcı madde ile karıştırıp eleme işlemine tabii tutulmasıyla istenilen partikül büyüklüğüne ulaşabildiklerini ve böylece arzu edilen homojen, stabil ve biyoyararlanımı yüksek pastil formülasyonu geliştirebileceğini tespit etmişlerdir. Eleme işlemi için elek kullanılabilir ve elde edilen karışımın ortalama partikül büyüklüğü 10-1000 mikron, tercihen 200-700 mikron ve daha da tercihen 200-500 mikron arasındadır.

Eleme işleminin etkili bir şekilde yapılabilmesi için kullanılabilecek yardımcı maddeler PEG 6000, PEG 8000, borik asit, kolloidal silika, stearatlar, talk, steroteks, mumlar, gliseril behanat, sıvı parafin, magnezyum lauril sülfat, mısır nişastası, DL-lösin veya bunların karışımından seçilebilir, ancak bununla sınırlı değildir.

Ayrıca buluşçular, pastil formülasyonda arzu edilen homojen dağılım ve içerik tekdüzeliğinin sağlanabilmesi için partikül büyüklüğü ayarlanmış olan butamirat ve bir yardımcı madde içeren karışımın en az bir tane farmasötik yardımcı madde ile karıştırılması sonucu elde edilen karışımın/granülün ortalama partikül büyüklüğünün 750 mikrondan küçük olması gerektiğini tespit etmişlerdir. Bu buluş ile tercih edilen karışım/granülün partikül büyüklüğü 10- 750, tercihen 10-500, daha da tercihen 200-500 mikrondur.

25 Bu buluş ile bahsedilen partikül büyüklüğü elek analizi ve/veya Malvern-Mastersizer Apparatus MS 2000 gibi lazer difraksiyon yöntemleri kullanılarak ölçülebilir.

Ayrıca bu buluşa konu formülasyonda butamiratın acı tadının maskelenmesi, yani pastil formülasyonun hoş bir tada sahip olması, yeteri kadar tatlı olması, uygun yapıda olması ve ağızda memnuniyet verici bir his bırakması için en az bir tane tat maskeleyici yardımcı madde kullanılmaktadır.

Bu buluşa konu direk baskı üretim yöntemi aşağıdaki basamakları içerir;

- a) Butamirat etkin maddesi ve bir farmasötik yardımcı birlikte karıştırılıp elenerek karışımın partükül büyüklüğü ayarlanır,
- b) Elde edilen karışım en az bir tane tat maskeleyici yardımcı madde ile karıştırılması,

5 c) (c) aşamasındaki karışıma dolgu maddesi veya seyreltici, tatlandırıcı, kaydırıcı ve aroma verici yardımcı madde ilave edilir, karıştırılır ve granül elde edilir,

d) elde edilen granül uygun elekler kullanılarak partikül büyüklüğü ayarlanır,

g) partikül büyüklüğü ayarlanmış granüller pastil tablet halinde basılır.

10

Bu buluşun diğer bir amacı, yaş granülasyon yöntemi kullanılarak butamirat etkin maddesi içeren, biyoyarlanımı yüksek, stabil, homojen ve hoş bir tada sahip pastil formülasyonun üretilmesidir.

15 Buluşçular yaptıkları çalışmalar sonucunda butamiratın pastil formülasyonunda yaş granülasyon yönetiminin kullanılabilmesi için butamirat: granülasyon çözücü oranının çok önemli bir parametre olduğunu tespit etmişlerdir.

20 Çünkü butamirat yüksek elastik yapıda olmasından dolayı, yüksek oranda granülasyon çözücü ile granül edildiğinde elde edilen granülleri kurutmak için yüksek ısıda uzun bir süreye ihtiyaç duyulmuştur. Butamirat ısıya duyarlı bir etkin madde olduğundan yüksek ısıya maruz bırakıldığında stabilite problemleri ortaya çıkmaktadır.

25 Eğer az oranda granülasyon çözücüsü kullanılırsa da butamirat tamamen çözünmüyor ve bulamaç haline gelmektedir. Bulamaç halindeki butamiratı, pastil formülasyonunu üretmek için daha sonraki işlemlerde kullanmak oldukça zor, zahmetli olup üretim optimizasyonu sağlanmamaktadır. Ayrıca buluşçular bulamaç halindeki butamiratın kullanılmasıyla elde edilen tablet pastil formülasyonunda homojenite ve içerik tekdüzeliğini problemlerinin orta çıktığını tespit etmişlerdir.

30

Buluşçular, belirtilen tüm sorunları ortadan kaldırmak için yaptıkları çalışmalar neticesinde butamirat granülasyon çözücüsüne oranının 0.5:1 ila 1:3 oranında olması gerektiğini sürpriz bir şekilde bulmuşlardır. Belirtilen oranlarda butamirat granülasyon çözücüsünde tamamen çözünmekte ve yüksek ısıya, uzun süreye gereksinimi olmadan stabil, homojen ve içerik tekdüzeliğine sahip pastil formülasyonu üretilmektedir. Mevcut buluşa konu formülasyonda bu çözelti, yaş granülasyonda granülasyon çözeltisi olarak kullanılmaktadır.

35

- 5 Mevcut buluşun amacı ağırlıkça 0.5:1 ila 1:3 oranında butamirat maddesi ve çözücü içeren bir çözeltinin yaş granülasyon işleminde kullanılmasıyla butamiratın pastil formunun üretilmesidir. Bu buluş ile tercih edilen butamirat ve çözücü ağırlıkça oranı 1:2, daha çok tercihen 1:1'dir.
- 10 Bu buluşa konu yaş granülasyon yöntemi aşağıda belirtilen basamakları içermektedir:
- a) Butamirat maddesi ağırlıkça 0.5:3 oranında bir granülasyon çözücüsünde çözdürülerek bir çözelti hazırlanması,
 - b) (a) aşamasında elde edilen çözeltinin en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ile karıştırılması ve granülasyon işleminin
 - 15 gerçekleştirilmesi ve granüllerin elde edilmesi
 - c) Elde edilen granüllerin kurutulması,
 - d) Kurutulan granüllerin ortalama partikül büyüklüğünün 100 mikron ile 2000 mikron, tercihen, 700 mikron ile 1000 mikron ve daha tercihen 10-500 mikron partikül büyüklüğüne sahip olacak şekilde uygun elekten elenmesi,
 - 20 e) Partikül büyüklüğü ayarlanmış granüllere en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde eklenip karıştırılması ve
 - f) Pastil tablet formunda basılmasıdır.

Bu buluş bir uygulamasında, granülasyon işlemi sırasında kullanılan çözücü su, organik çözücü veya bunların karışımlarından seçilebilir. Organik çözücüler etanol, isopropanol, propanol, metanol, aseton, diklorometan veya bunların karışımında seçilebilir, ancak bunlarla sınırlı değildir.

Buluşta kullanılan farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı madde; en az bir dolgu maddesi, tat maskeleyici, tatlandırıcı, antioksidan, aroma maddeleri veya bunların karışımından seçilebilir, ancak bununla sınırlı değildir.

Buluşa göre hazırlanan tablet pastilde, butamiratın acı tadının maskelenmesi bir polimer kullanılarak butamirat etken maddesi içeren granülün tamamen sarılması ile sağlanır. Bu amaçla, hidroksipropilmetil selüloz (HPMC), hidroksipropil selüloz (HPC), povidon, Eudragit E-100, karboksimetil selüloz, etil selüloz, polivinil alkol ve polivinil veya bunların karışımından seçilebilir, ancak bununla sınırlı değildir.

5 Ayrıca, dil üzerindeki tat alan bölgeleri etkilemek, acı tadı bloke etmek için adenosin monofosfat, lipoproteinler veya fosfolipitler, sodyum klorür de kullanılabilir.

Buluşa göre hazırlanan tablet pastil formülasyonlarında istenilen şeker tadını ve ferahlatıcı etkiyi veren ağızda hoş bir his bırakan tatlandırıcı ajanı maltodextrin, laktoz, izomalt, sukroz, 10 eritritol, sorbitol, ksilitol ve mannitolden veya bunların karışımından seçilebilir, ancak bununla sınırlı değildir.

Buluşa göre hazırlanan tablet pastil formülasyonlarında kullanılan antioksidan ajan askorbik asit (Vitamin C), glutatyon, lipoik asit, ürik asit, karotenler, alfa-tokoferol (Vitamin E) ve 15 ubikinol (Co enzim Q) veya bunların karışımından seçilebilir, ancak bununla sınırlı değildir.

Buluşa göre uygun olan tablet pastil formülasyonlarında kabul edilebilir kaydırıcı ajan, magnezyum stearat, polietilen glikol, metal stearatlar, hidrojenize kastor yağı veya bunların karışımından seçilebilir, ancak bununla sınırlı değildir.

20 Buluşa göre uygun olan tablet pastil formülasyonlarında aroma maddeleri meyve aromaları olup portakal, muz, çilek, vişne, limon veya bunların karışımından seçilebilir, ancak bununla sınırlı değildir.

25 Mevcut buluş aşağıdaki örnek aracılığıyla ile daha ayrıntılı bir şekilde tarif edilecektir. Örnek, buluşun kapsamını sınırlayıcı nitelikte olmayıp, yukarıda detayları verilen tarifnamenin ışığı altında düşünülmelidir.

5 **Örnek 1:** Yaş granülasyon üretim metodu kullanılarak elde edilen pastil bileşimi

Hammadde ismi	Fonksiyonu
Butamirat sitrat	Aktif madde
Sukraloz	Tatlandırıcı ajan
Sorbitol	Dolgu maddesi
Askorbik asit	Antioksidan
Nane esansı	Aroma
Magnezyum stearat	Seyreltici ajan
Polietilen glikol	Eleme kolaylaştırıcı ajan
Deiyonize su*	Çözücü

* Bitmiş üründe bulunmaz.

Üretim Basamakları:

- 10 a) Butamirat maddesi ağırlıkça 0.5:3 oranında suda çözündürülerek bir çözelti hazırlanması,
- b) (a) aşamasında elde edilen granülasyon çözeltisinin PEG, sorbitol ile granüle edilmesi,
- c) (b) aşamasında elde edilen granüllerin 0-100 milibar vakum altında ve 50-70°C sıcaklık aralığındaki uygun değerlerde kurutulması,
- 15 d) Kurutma işlemine granüllerin nem değeri %0,4 olana kadar devam edilmesi,
- e) Elde edilen granüllerin kurutulması,
- f) Kurutulan granüllerin ortalama partikül büyüklüğünün 100 mikron ile 2000 mikron, tercihen, 700 mikron ile 1000 mikron ve daha tercihen 10-500 mikron partikül büyüklüğüne sahip olacak şekilde uygun elekten elenmesi,
- 20 g) Partikül büyüklüğü ayarlanmış granüller sukraloz ile karıştırılması,
- h) (g) aşamasında elde edilen karışıma askorbik asit, nane esansı ve magnezyum stearat ilave edilip karıştırılması ve
- i) Pastil tablet formunda basılmasıdır.

5 **Örnek 2:** Kuru granülasyon üretim metodu kullanılarak elde edilen pastil bileşimi

Hammadde ismi	Fonksiyonu
Butamirat sitrat	Aktif madde
Polietilen glikol	Eleme kolaylaştırıcı ajan
Sukraloz	Tatlandırıcı ajan
Sorbitol toz	Dolgu maddesi
Askorbik asit	Antioksidan ajan
Nane esansı	Aroma
Magnezyum stearat	Seyreltici
Hidroksipropil selüloz	Tat maskeleyici ajan

Üretim Basamakları:

- a) Butamirat etkin maddesi ve PEG ile birlikte karıştırılıp elenerek karışımın partikül büyüklüğü ayarlanır,
- 10 b) Elde edilen karışım Hidroksipropil selüloz ile karıştırılır,
- c) (b) aşamasındaki karışıma sorbitol, sukraloz, askorbik asit, nane esansı ve magnezyum stearat edilir, karıştırılır ve granül elde edilir,
- 15 d) elde edilen granül uygun elekler kullanılarak partikül büyüklüğü ayarlanır,
- g) partikül büyüklüğü ayarlanmış granüller pastil tablet halinde basılır.

20

25