

OZET**HİDROKSİALKİL SELÜLOZ İÇEREN KAPLAMA AJANI**

- 5 Kaplama ajanının toplam kütlesine göre, hidroksialkil selülozu kütle olarak %1 ila %7 arasında içeren bir kaplama ajanı elde edilmiş olup, burada bir hidroksialkil grubunun miktarı, hidroksialkil selülozun toplam kütlesine göre, kütle olarak %50 ila %60'tan daha fazladır. Katı bir formülasyon, kaplama ajanının düz bir tablet üzerine
- 10 püskürtülmesi ile elde edilir.

İSTEMLER

1. Katı bir formülasyon olup, aşağıdakileri içerir: bir düz tablet; ve düz tabletin üzerinde bir kaplama, burada kaplamanın kalınlığı 45 µm
5
ila 65 µm arasındadır ve kaplama ajanının toplam kütesine göre kütle olarak %3 ila %6 oranında bir hidroksipropil selülozu içeren bir kaplama ajanı ile oluşturulur, burada selüloz hidroksipropil selülozun bir toplama kütesine göre kütle olarak %50 ila %60'tan fazla bir miktarda hidroksipropil gruplarına sahiptir, burada hidroksipropil
10 selüloz 20°C'de bir sulu çözeltinin kütesine göre %2 oranında yapıldığı zaman hidroksipropil selülozun viskozitesi 3.0 mPa•s ila 5.9 mPa•s arasındadır; ve burada bir kaplama oranı kütle olarak %4 ila %5'dir , burada kaplama oranı aşağıdaki formüle göre tespit edilir:

$$\text{Kaplama oranı (kütle olarak \%)} = \frac{\text{Kaplamadan sonraki katı preparasyonun kütesi} - \text{Düz tabletin kütesi}}{\text{Düz tabletin kütesi} + \text{Kaplama için kullanılan kaplama ajanının katı içeriğinin kütesi}} \times 100$$

15

20

25

25227

TARİFNAME**HİDROKSİALKİL SELÜLOZ İÇEREN KAPLAMA AJANI**

5

[Teknik Saha]

Mevcut buluş bir hidroksialkil selüloz içeren bir kaplama ajanı ile ilgilidir. Daha spesifik olarak, mevcut buluş, tıp, tarım kimyasalları ya da gıda için katı formülasyonların bir kaplama filmini elde etmek için uygun bir kaplama ajanı ile ilgilidir.

17 Haziran 2013 tarihinde dosyalanmış Japon Patent Başvurusu No. 2013/126671'den rüçhan talebinde bulunulmuştur.

15

[Tekniğin Alt Yapısı]

Hidroksipropil selülozları selülozun bir yapısal birimi olarak işlev gören bir glukoz ($C_6H_{10}O_5$) birimindeki bir hidroksil grubunun bir hidroksipropil grubu ile eterleştirildiği non-iyonik polimerlerdir. Hidroksipropil selülozları ile ilgili olarak, hidroksipropil grubunun miktarının kütle olarak %53.4 ila 77.5 arasında olduğu hidroksipropil selülozları, hidroksipropoksil gruplarının miktarının kütle olarak %40 ila 50 arasında olduğu hidroksipropil selülozları ve hidroksipropoksil gruplarının miktarının kütle olarak %5 ila 16 arasında olduğu hidroksipropil selülozları bilinmektedir. Genel olarak hidroksipropil gruplarının miktarının kütle olarak %5 ila 16 arasında olduğu

hidroksipropil selülozları, düşük ikameli hidroksipropil selülozları olarak adlandırılır (Patent Dokümanı 1 ya da benzerlerine bakınız).

5 Bir hidroksialkil selülozun katı formülasyonların bir kaplama filmi olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, hidroksialkil selülozun bu kaplama filmi, blokaj adı verilen birikmeye sebep olabilir.

10 Bu yüzden, Patent Dokümanı 2, bir ortalama ikame mol sayısının 2 ila 3 olduğu bir hidroksipropil selülozunu önermiştir, burada hem ikame edilmemiş ürünlerin hem de 4 ya da daha fazla olan bir hidroksipropil grubu ikame molüne sahip olan, yüksek oranda ikame edilmiş ürünlerin oranı düşüktür, böylece 25°C'lik ve %75 RH'lık ortam altında anti-blokaj sağlanabilir.

15

İlaveten, Patent Dokümanı 3'te düşük ikameli bir hidroksipropil selülozunu, talkı, propilen glikolü içeren bir kaplama bileşeni önerilmiş olup, böylece hiçbir adezyon özelliği bulunmayan bir tabletin sağlanabildiği gösterilmiştir.

20

İlaveten, Patent Dokümanı 4, içinde bir hidroksialkil grubu miktarının kütle olarak %40 ila %50 aralığında olduğu bir hidroksialkil selülozu içeren bir kaplama ajanının kullanımının, yüksek sıcaklık ve yaklaşık 50°C ve %90 RH civarında gibi yüksek nemlilik şiddetli ortam altında 25 dahi yapışmaya bağlı blokajın meydana geldiği bir tabletin sağlanmasını mümkün kılar.

[Alıntı Listesi]**[Patent Dokümanları]**

- 5 [Patent Dokümanı 1] Japon Yayınlanmamış Patent Başvurusu No. 2001-31701
- [Patent Dokümanı 2] Japon İncelemesiz Patent Başvurusu, Birinci Yayın No. Hei 9-202801
- [Patent Dokümanı 3] Japon Yayınlanmamış Patent Başvurusu No. 10 2007-1873
- [Patent Dokümanı 4] WO 2011-027728
- [Patent Dokümanı 5] Japon Yayınlanmamış Patent Başvurusu No. 2002-207030
- 15 US 2006/0177509 A1 farklı salım hızlarında iki ya da daha fazla adımda kontrol edilen bir proton pompası inhibitörünün salımını gösteren bir kontrollü salımlı bileşimi açıklar. Bileşim, önceden belirlenmiş bir hızda salımı kontrol edebilen bir salım kontrollü kısım A'yı ve kısım A'nın hızından daha düşük olan önceden belirlenmiş bir 20 hızda salımı kontrol edebilen bir salım kontrollü kısım B'yi içerir.
- US 4258179 A bir hidroksipropoksi grubunun ya da kuru tozunun %5-16'sına sahip olan bir suda çözünmeyen hidroksipropil selülozunun bir hidrojel-benzeri maddesini içeren katı ilaçlar için bir kaplama 25 ajanını açıklar.
- EP 1967183 A1 (1) bir antasit, (2) aside karşı kararsız olan bir bileşiği ve bir bazik maddeyi içeren bir ani salım kısmını ve (3) aside karşı

kararsız olan bir bileşigi ve kombinasyonlu olarak bir pH-bağımsız materyalini içeren bir yavaş salımlı kısmı ihtiva eden bir kontrollü salımlı katı preparasyonu açıklar.

- 5 EP 1588708 A1 diyabet ve benzerleri için bir terapötik ajan olarak yararlı olan piglitazon hidroklorür ile kaplanmış bir preparasyonu üretmek için bir yöntemi açıklar.

10 US 2012/0157674 A1 içinde hidroksialkil selülozdaki hidroksialkil gruplarının bir içeriğinin kütle olarak %40 ila 50 aralığında olduğu bir hidroksialkil selülozu ve kaplama ajanı ile kaplanmış bir katı preparasyonu içeren bir kaplama ajanını açıklar.

[Buluşun Özeti]

15

[Teknik Problem]

Mevcut buluş, sürtünmeye bağlı olarak neredeyse hiçbir kaybı olmayan yüksek bir sertliğe sahip olan ve uzatılmış bir ayrışma 20 süresine sahip olan bir kaplanmış tableti sağlama amacına sahiptir.

[Problemin Çözümü]

Buluş, ekteki istem 1'de ortaya konmaktadır.

25

Mevcut tarifname aynı zamanda buluşa karşılık gelmeyen aşağıdaki (1) ila (6) arasındaki yönleri de içerir:

(1) Hidroksialkil selülozun toplam kütlelerine göre, kütle olarak %50 ila %60'tan daha fazla bir miktarda hidroksialkil gruplarına sahip olan bir hidroksialkil selülozu, kaplama ajanının toplam kütlelerine göre kütle olarak %1 ila %7 oranında içeren bir kaplama ajanı.

5 (2) Bir tableti kaplamak için kullanılan yukarıdaki yöne (1) göre kaplama ajanı.

(3) Yukarıdaki (1) ya da (2) yönüne göre kaplama ajanı olup, burada hidroksialkil selüloz 20°C'de bir sulu çözeltinin kütle olarak %2'si olarak yapıldığı zaman hidroksialkil selülozun viskozitesi 3.0 ila 5.9 mPa•s arasındadır.

10 (4) Yukarıdaki (1) ila (3) arasındaki yönlerden herhangi birine göre kaplama ajanı olup, burada hidroksialkil grubu bir hidroksipropil grubudur.

(5) Yukarıdaki (1) ila (4) arasındaki yönlerden herhangi birine tarif edilen kaplama ajanı ile oluşturulan bir kaplamayı içeren bir katı formülasyondur.

15 (6) Yukarıdaki (5) yönüne göre katı formülasyon olup, burada kaplama oranı kütle olarak %2 ila %6 arasındadır.

20 **[Buluşun Avantajlı Etkileri]**

Sürtünme nedeniyle neredeyse hiçbir kaybı bulunmayan ve mevcut tarifnameye göre düz bir tablet üzerine kaplama ajanını püskürterek ve kaplanmış tableti kurutarak uzun bir ayrışma süresine sahip olan bir katı formülasyonu elde etmek mümkündür.

25

[Çizimlerin Kısa Açıklaması]

Şekil 1, Örnek 1’de hazırlanan bir kaplanmış tableti gösteren bir çizimdir.

5 Şekil 2, Örnek 1’de hazırlanan kaplanmış tabletin bir detaylı yüzeyini gösteren bir çizimdir.

Şekil 3, Karşılaştırmalı Örnek 2’de hazırlanan bir kaplanmış tableti gösteren bir çizimdir.

10 Şekil 4, Karşılaştırmalı Örnek 2’de hazırlanan kaplanmış tabletin detaylı bir yüzeyini gösteren bir çizimdir.

[Uygulamaların Açıklaması]

Mevcut tarifnamenin bir kaplama ajanı, bir hidroksialkil selüloz içerir.

15

Hidroksialkil selüloz, örneğin, sodyum hidroksidin bir alkali selülozu üretmek için bir hammadde olarak işlev gören selüloz ile reaksiyona sokulması yoluyla ve ardından alkali selüloz ve bir alkilen oksit arasında bir ikame reaksiyona izin verilmesi yoluyla elde edilebilir.

20

Hidroksipropil selüloz, propilen oksit kullanılarak ikame reaksiyonu yoluyla elde edilebilir.

25 Selülozun glukoz halka birimindeki -OH gruplarının bazıları ya da tümü ikame reaksiyonu yoluyla $-O-(RO)_m-H$ grupları ile ikame edilir. Formülde, R, bir divalent hidrokarbon grubunu temsil eder. R, tercihen $-CH_2-CH(CH_3)$ ya da $-CH_2-CH_2$ ’dir ve daha tercihen $-CH_2-CH(CH_3)$ ’dir. m 1 ya da daha büyük bir doğal sayıdır.

İkame reaksiyonundan sonra, sodyum hidroksit reaksiyon çözeltisine asetik asit ya da hidroklorik asit gibi bir asidin eklenmesiyle nötralize edilebilir ve ardından saflaştırma yapılabilir.

5 Mevcut buluşa göre kaplama ajanına dahil olan hidroksipropil selüloz, kütle olarak %50 ila %60'tan daha fazla bir miktarda, tercihen kütle olarak %51 ila %58 arasındaki bir miktarda bir hidroksipropil grubuna sahiptir. Hidroksipropil grubunun miktarı, aralık dahilinde olduğu zaman, kaplama filminin yapışkanlığı azalır, kaplama filminin sertliğindeki azalma sınırlandırılır ve blokaj oluşumu sınırlandırılır.
10 Hidroksipropil grubunun miktarının, USP24'te (ABD Farmakopesi) tarif edilen yönteme ya da Patent Dokümanı 5'te tarif edilen yönteme uygun olarak belirlenebileceği not edilmelidir.

15 Mevcut buluşa göre kaplama ajanının toplam kütlesine göre hidroksipropil selülozun miktarı, kütle olarak %3 ila %6 arasındadır. Bu aralıkla birlikte, sertlik ve ayrışma süresi bakımından oral olarak ayrılan bir tablet için özellikle uygun bir katı formülasyon elde edilebilir.

20

Mevcut buluşta kullanılan hidroksipropil selüloz, hidroksipropil selüloz 20°C'deki bir sulu çözeltinin kütlesine göre %2 olarak hazırlandığı zaman 3.0 mPa•s ila 5.9 mPa•s ve daha tercihen 4.7 mPa•s ila 5.9 mPa•s arasında bir viskozite sergiler. Viskozite,
25 hidroksipropil selülozun polimerizasyon derecesini gösteren bir indekstir. Bu viskozite ile birlikte, tablet elde edilirken geçerli olan işlenebilirlik iyileştirilir.

Kaplama ajanı, yukarıda belirtilen hidroksipropil selülozun bir çözücü içinde çözünmesi ya da disperse edilmesi ile elde edilebilir.

5 Aseton, etanol ya da izopropil alkol gibi su ya da bir organik çözücü genellikle çözücü olarak kullanılır ve su, tercihen çevresel güvenliği, rezidüel çözücü güvenliği ya da benzerleri bakımından kullanılır.

Mevcut buluşa göre kaplama ajanının toplam kütlesine göre çözücünün bir miktarının kütle olarak %80 ila %98, daha tercihen 10 kütle olarak %85 ila %97 ve hatta daha tercihen kütle olarak %90 ila %97 olması tercih edilir.

Kaplama ajanına, tabletler için genellikle bilinen bir bileşik oluşturma ajanı, yukarıda belirtilen hidroksipropil selüloza ek olarak dahil 15 edilebilir. Bunların örnekleri arasında talk, titanyum oksit, sarı demir oksit, demir seskioksit, yasal pigmentler, hafif anhidroz silisik asit ve hidroz silikon dioksit gibi tozlar; yağlayıcılar (plastikleştiriciler), yani polietilen glikol, polipropilen glikol, trietil sitrat, gliserol mono-, di- ya da tri-asetat, 1,2-propilen glikol, hint yağı, dibütil sebasat, dietil 20 ftalat, polietilen glikol metil eter, fosfolipit ve lesitin; adezyon arttırıcıları yani sukroz, polivinilpirrolidon, dekstroz, sorbitol, mannitol, sukroz, polivinilpirrolidon, laktoz, nişasta, sodyum nişasta glikolat, etil selüloz ve maltodekstrinler; ve selüloz asetat ftalat gibi film oluşturuca ajanlar, mikrokristalin selüloz, metil selüloz, 25 hidroksipropil metilselüloz, alginatlar, arap zamkı, karboksimetil selüloz, hidroksietil selüloz ve metil selüloz yer alır.

Bunlar arasında yağlayıcılar (plastikleştiriciler) tercihen formüle

edilmiştir. Hidroksialkil selülozun kütlesine göre bir yağlayıcı miktarının kütle olarak yaklaşık en az %5 oranında olması ve kütle olarak en fazla %15 oranında olması ve daha tercihen kütle olarak en az %7 ve kütle olarak en fazla %12 olması tercih edilir. Yağlayıcı miktarının yukarıdaki aralık dahilinde olması durumunda, özellikle oral olarak ayrışabilen bir tablet olarak uygun olan bir ayrışma süresine ve sertliğe sahip bir katı formülasyon elde edilebilir.

Kaplama ajanı ile kaplanan düz tabletler, normal üretim yöntemi ile hazırlanır. Örneğin, uygun bir büyüklüğe sahip düz bir tablet ilaçların ve ekşiyanların, bağlayıcıların, ayrıştırıcıları, yağlayıcıların ya da benzerlerinin küçük bir miktarda su, organik çözücüler ya da benzerleri ile karıştırılması ve yoğurulması ve ardından granülasyon, kurutma, parçacık büyüklüğü kontrolü ve tabletleme adımları ile elde edilebilir.

Düz bir tablet üzerine kaplanacak kaplama ajanı miktarı (kaplama oranı) kütle olarak %4 ila %5'tir. Kaplama oranı aşağıdaki formüle uygun olarak belirlenir. Bu kaplama oranı ile, yüksek bir sertliğe ve bir disintegrasyon süresine sahip olan bir tablet, özellikle de oral olarak ayrışan bir tablet olarak uygun bir tablet elde edilebilir.

$$\text{Kaplama oranı (kütle olarak \%)} = \frac{\text{Kaplama sonrası katı preparasyonun kütlesi} - \text{Düz tabletin kütlesi}}{\text{Düz tabletin kütlesi} - \text{Kaplama için kullanılan kaplama ajanının katı içeriğinin kütlesi}}$$

Kurutulmuş bir kaplama filminin kalınlığı 45 µm ila 65 µm arasındadır.

Kaplama genellikle bir şeker kaplama için kullanılan yassı kap ya da bir gözenekli kaplama makinesi kullanılarak genellikle oda sıcaklığında ya da bazı durumlarda 20°C ila 200°C'ye ısıtılarak gerçekleştirilebilir. Mevcut buluşta, kaplamanın bir spreyci işlemi ile gerçekleştirilmesi tercih edilebilir. Spreyci kaplamasının 50°C ila 70°C'de havanın tedarik edilmesiyle gerçekleştirilmesi tercih edilebilir. Spreyci kaplama yapılırken hava akış hızının 0.4 m³/dakika ila 0.6 m³/dakika arasında olması tercih edilir. Spreyci kaplama yapılırken statik basıncın (ölçek basıncının) -5 Pa ila -15 Pa arasında olması tercih edilebilir. Spreyci kaplama yapılırken bir spreyci basıncının (ölçek basıncının) 0,5 MPa ila 1,5 MPa arasında olması tercih edilebilir. Spreyci kaplama yapılırken tablet yük miktarının 0.31 g/cm³ ila 0.54 g/cm³ (taşma miktarı) olması tercih edilebilir. Spreyci kaplama yapılırken sıvı akış hızının 3 mL/dak. ila 5 mL/dak. arasında olması tercih edilebilir. Spreyci kaplama yapılırken spreyci sıvı miktarının 300 g ila 560 g arasında olması tercih edilebilir (bunun katı madde miktarı kütle olarak %3 ila %8 arasında olacaktır).

20

Elde edilecek katı formülasyon formu kaplanmış tabletlerdir. Dahası mevcut buluşa göre elde edilen katı formülasyon, bir şekerle kaplı tablet ya da benzerlerinde hazırlanabilir. Dahası, parlama gerekli olması halinde, vaksla kaplama karnauba vaksı ya da benzerleri ile konvansiyonel yöntemlere uygun olarak gerçekleştirilebilir.

25

[Ornekler]

Gelecek kısımlarda, bir dizi örneğe dayanarak, mevcut buluş daha detaylı olarak tarif edilir. Bununla birlikte mevcut buluş hiçbir şekilde
5 bu örneklerle sınırlı değildir.

Örnek 1**Düz tabletin hazırlanması**

10

Doğrudan kompresyon için kütle olarak 70 parça laktoz, kütle olarak 30 parça mısır nişastası ve kütle olarak 0.5 parça magnezyum stearat karıştırılmıştır ve ardından düz bir tablet elde etmek için KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. (VELA5) tarafından üretilen bir tabletleme
15 makinesi kullanılarak 8 mmφ - R tablet (200 mg/T) büyüklüğünde bir tablet içinde 10 kN'lik bir tabletleme basıncında tableetlenmiştir.

Hidroksipropil selüloz (A) üretimi

20 Bir karıştırıcı ile teçhiz edilen bir reaktörün içine 176 g'lık öğütülmüş kağıt hamuru yerleştirilmiştir ve ardından buna 68.2 g'lık %20'lik bir NaOH sulu çözeltisi eklenmiştir ve ardından 602 g'lık toluen eklenmiştir. Sonuçta elde edilen karışım 30 dakika boyunca karıştırılmıştır ve reaktörün içindeki sıcaklık 30°C'ye ayarlanmıştır.
25 Reaktörün içinde karıştırma yapılırken nitrojenle basınç uygulayarak 1 saat boyunca bir merserizasyon reaksiyonu yürütülmüştür.

Basıncın serbest bırakılmasının ardından, sonuçta elde edilen karışıma

propilen oksit eklenmiştir. Kağıt hamuruna göre bir molar oran olarak eklenen propilen oksidin miktarı 4.92 olmuştur.

Ardından, reaktörün içindeki sıcaklık yaklaşık 80°C'ye
5 yükseltilmiştir. Sonuçta elde edilen karışım karıştırılırken yaklaşık 1
saat boyunca sıcaklık 80°C'de muhafaza edilerek bir eterleşme
reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Ardından, reaktör içindeki sıcaklık
45°C'ye ya da daha düşük bir sıcaklığa indirilmiştir. Soğutma
işleminin başlamasından yaklaşık 1 saat sonra, sıcaklık 85°C'ye
10 yükseltilmiştir ve 1.5 saat boyunca 85°C'de muhafaza edilmiştir.
Ardından, reaktör içindeki sıcaklık 40°C'ye ya da daha düşük bir
sıcaklığa indirilmiştir.

Urün reaktörden çıkarılarak kaynar su ile yıkanmıştır. Yıkama ile elde
15 edilen ürün bir şişe içine yerleştirilmiştir ve damıtma yoluyla toluen
uzaklaştırılmıştır. Damıtma sonrasında, sonuçta elde edilen çözelti
beklemeye bırakılmıştır. Bir jel çökeltilmiştir. Süpernatant kaptan
boşaltılmıştır.

20 Jel üzerine kaynar su dökülmüştür ve sonuçta elde edilen karışım 10
dakika boyunca karıştırılmıştır ve ardından tekrar beklemeye
bırakılmıştır. Bir jel çökeltilmiştir. Süpernatant kaptan boşaltılmıştır.
Jel üzerine kaynar su dökülmüştür. pH 4.9'a ya da daha düşük bir
değere ulaşmaya kadar yaklaşık 85°C'de karışım karıştırılırken, on
25 dakikada bir içine %60 asetik asit eklenmiştir. Sonuçta elde edilen
karışımın sıcaklığı ardından 90°C'ye ayarlanmıştır ve karışımı
karıştırırken önceden belirlenmiş bir miktarda viskozite modifiye edici

madde eklenmiştir. Sonuçta elde edilen karışım 90°C’de 14 saat boyunca karıştırılmıştır.

Ardından pH 7.5’a ulaşıncaya kadar yaklaşık 85°C’de karışım karıştırılırken, on dakikada bir içine %20 NaOH eklenmiştir. Ardından sonuçta elde edilen çözelti beklemeye bırakılmıştır. Bir jel çökeltiştir. Süpernatant kaptan boşaltılmıştır. Jel üzerine kaynar su dökülmüştür. Sonuçta elde edilen karışım 10 dakika boyunca karıştırılmıştır ve ardından tekrar beklemeye bırakılmıştır. Bir jel çökeltiştir. Süpernatant kaptan boşaltılmıştır.

Jel şişeden toplanmıştır ve florin reçinesinden yapılmış düz bir plaka üzerine dökülmüştür. Sonuçta elde edilen karışım 70°C’de kurutulmuştur böylece içinde bir hidroksipropil grubu miktarının kütle olarak %53.0 olduğu bir hidroksipropil selülozu elde edilmiştir.

Elde edilen hidroksialkil selülozun (A) 20°C’de %2’lik bir sulu çözeltisinin viskozitesi 4.88 mPa•s olmuştur. %2’lik sulu çözeltinin viskozitesinin 60 rpm’de bir dijital viskometre/B-tipi viskometre (Brookfield Engineering Laboratories tarafından üretilen DV-II + Pro) kullanılarak 20°C’de ölçüldüğünü not ediniz.

Kaplanmış tabletin hazırlanması

Kütle olarak 5 parça hidroksipropil selüloz (A), kütle olarak 0.5 parça polietilen glikol (PEG 6000), kütle olarak 0.01 parça renklendirici madde (sarı No.5) ve kütle olarak 94.49 parça damıtılmış su bir spreysel sıvısı hazırlamak için karıştırılmıştır.

Mevcut buluşa göre bir kaplanmış tablet elde etmek için sprej sıvısı, FREUND CORPORATION tarafından üretilen bir kaplama cihazı (20 tiplik bir pan büyüklüğüne sahip Hi-Coater LABO) kullanılarak, 60 °C'lik bir hava tedarik sıcaklığında, 0.5 m³/dakikalık bir hava akış hızında, -10 Pa'lık bir statik basınçta, 0.1 MPa'lık bir sprej basıncında, 20 rpm'lik bir pan rotasyon hızında, 300 g'lık bir tablet yükü miktarında, 3 mL/dakika ila 4 mL/dakikalık bir sıvı akış hızında ve (bir HPC katı madde içeriği 15 g olan) 300 g'lık bir sprej sıvısı miktarında yukarıda belirtilen düz tablet üzerine püskürtülmüştür.

10 Mevcut buluşa göre kaplanmış tabletin mikroskopik görünüşü Şekil 1'de ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Mevcut buluşa göre düz tabletin ve kaplanmış tabletin sertliği, kalınlığı, kütlesi, ayrışma zamanı ve ufalanabilirliği ve kaplama filmi kalınlığı bir kaplama oranını hesaplamak için ölçülmüştür. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablet sertliği ve tablet kalınlığı, (OKADA SEIKO CO., LTD., Type PC-30 tarafından üretilen) bir yükleme hücresi tipi taşınabilir tablet sertliği test cihazı kullanılarak ölçülen 10 tabletlik ortalama değerlerdir.

Tablet kütlesi, bir elektron ölçeği kullanılarak ölçülen 10 tabletlik bir ortalama değerdir.

25

Ufalanabilirlik (Toyama Sangyo Co., Ltd., Type TFT-1200 tarafından üretilen) (25 rpm, 100 rotasyon) bir tabley ufalanabilirliği test cihazı kullanılarak ölçülen 30 tabletlik bir ortalama değerdir.

Ayrıştırma süresi (Toyama Sangyo Co., Ltd. tarafından üretilen, Type NT-2) bir ayrıştırma test cihazı kullanılarak 37°C'lik bir damıtılmış su ile ölçülen 6 tabletlik bir ortalama değerdir.

- 5 Kaplama filmi kalınlığı, aşağıdaki formüle uygun olarak hesaplanan 10 tabletlik bir ortalama değerdir.

$$\text{Kaplama filmi kalınlığı} = \frac{\text{Kaplanmış tabletin tablet kalınlığı} - \text{Düz tabletin tablet kalınlığı}}{2}$$

10 Karşılaştırmalı Örnek 1

İçinde bir hidroksipropil grubu miktarının kütle olarak %45.5 olduğu ve hidroksipropil selüloz (B) 20°C'lik bir sulu çözelti kütlesi olarak %2 oranında yapıldığı zaman viskozitesi 4.08 mPa • s olan bir hidroksipropil selüloz (B), kağıt hamuruna göre bir mol oranı olarak propilen oksidin ilave miktarının 3.68 olması haricinde Örnek 1'e benzer şekilde elde edilmiştir.

Bir kaplanmış tablet, Örnek 1'de kullanılan hidroksipropil selülozu (A) yerine hidroksipropil selülozun (B) kullanılması haricinde Örnek 1'e benzer şekilde hazırlanmıştır. Kaplanmış tabletin sertliği, kalınlığı, ayrışma süresi, ufalanabilirliği ve kaplama filmi kalınlığı ölçülmüştür ve kaplama oranı Örnek 1'inkine benzer şekilde hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Karşılaştırmalı Örnek 2

İçinde bir hidroksipropil grubu miktarının kütle olarak %63.8 olduğu ve hidroksipropil selüloz (C) 20°C'lik bir sulu çözelti kütlesi olarak %2 oranında yapıldığı zaman viskozitesi 4.54 mPa • s olan bir hidroksipropil selüloz (C), kağıt hamuruna göre bir mol oranı olarak propilen oksidin ilave miktarının 7.35 olması haricinde Örnek 1'e benzer şekilde elde edilmiştir.

Bir kaplanmış tablet, Örnek 1'de kullanılan hidroksipropil selülozu (A) yerine hidroksipropil selülozun (C) kullanılması haricinde Örnek 1'e benzer şekilde hazırlanmıştır. Kaplanmış tabletin mikroskopik görünüşü Şekil 3'te ve Şekil 4'te gösterilmiştir. Kaplanmış tabletin sertliği, kalınlığı, ayrışma süresi, ufalanabilirliği ve kaplama filmi kalınlığı ölçülmüştür ve kaplama oranı hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1

		Düz tablet	Karşılaştırmalı Örnek 1	Örnek 1	Karşılaştırmalı Örnek 2
PO grubu	kütle olarak %		45.5	53.0	63.8
Viskozite	mPa•s		4.08	4.88	4.54
Kaplama filmi kalınlığı	µm		41.0	55.2	72.0
Kaplama oranı	kütle olarak %		3,77	4,56	4,23
Tablet kalınlığı	kgf	8.95	8,85	9,18	8,87
Tablet kalınlığı	mm	3.613	3,695	3,723	3,757
Tablet kütlesi	g (50 tablet)	9820	10,190	10,268	10,236
Tablet ayrışma süresi	sn.	128	217	249	220
Tablet ufalanabilirliği	kütle olarak %	0,20	0,00	0,00	0,00

Bu sonuçlar hidrokispropil grubunun miktarındaki bir artış ile birlikte kaplama filmi kalınlığında ve tablet kalınlığında bir artışı gösterir. Tam aksine, kaplama oranı, tablet sertliği ve tablet ayrışma süresi hidrokispropil grubunun miktarındaki bir artış ile Karşılaştırmalı Örnek 1'den Örnek 1'e gelince artmasına rağmen, bu değerler Örnek 1'den Karşılaştırmalı Örnek 2'ye gelindiğinde hidrokispropil grubunun miktarındaki bir artışla azalmıştır. Örnek 1'de hazırlanan kaplanmış tabletin tablet sertliği, düz tabletinkine göre artmış olmasına rağmen, Karşılaştırmalı Örnek 1 ve 2'de hazırlanan kaplanmış tabletlerin sertliği düz tabletinkine kıyasla artmamıştır. Yukarıdaki sonuçlar bakımından, Örnek 1'de hazırlanan kaplanmış tabletin, Karşılaştırmalı Örnekler 1 ve 2'de hazırlanan kaplanmış tabletler için tablet sertliği ve ayrıştırma süresi bakımından mükemmel olduğu teyit edilmiştir.

Ek olarak, Örnek 1'de hazırlanan kaplanmış tabletin yüzeyi Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterildiği gibi pürüzsüzdür. Tam aksine, Karşılaştırmalı Örnek 2'de hazırlanan kaplanmış tabletin yüzeyi pürüzlüdür ve kaplama filmi Şekil 3 ve Şekil 4'te gösterildiği gibi kısmen çıkarılmıştır ve bu nedenle kaplanmış tabletin biyolojik etkilerinin bütünlüğü, çıkarılmış kısımdan desteklenen ilaç çözünmesine ve benzerlerine bağlı olarak azalmıştır.

[Endüstriyel Uygulanabilirlik]

Sürtünmeye bağlı olarak baskılanmış kayıpla yüksek bir sertliğe sahip olan ve uzun bir ayrışma süresine sahip olan katı bir formülasyon mevcut buluşa göre kaplama ajanının düz bir tablet üzerine püskürtülmesi ve kaplanmış tabletin kurutulması yoluyla elde edilebilir.

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:

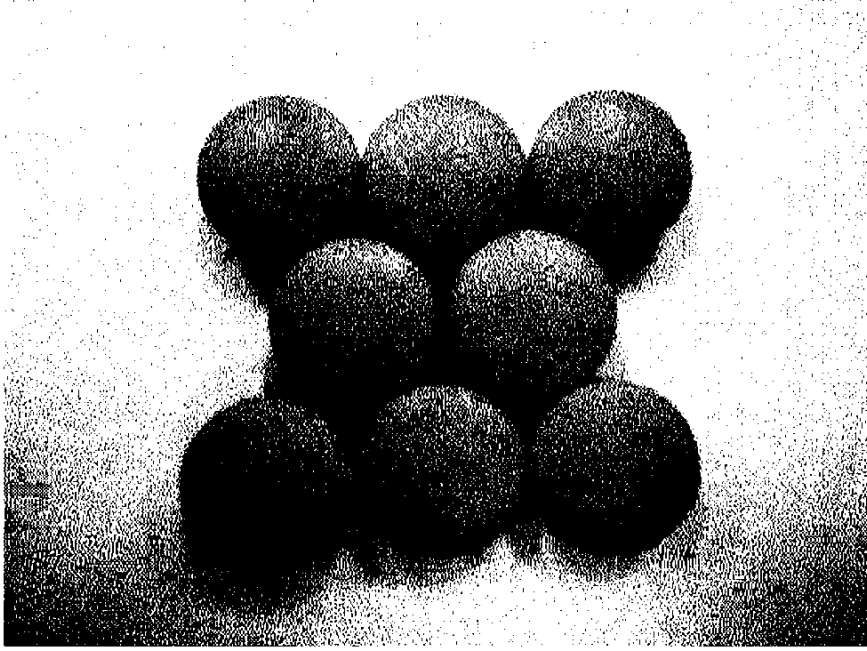
- JP 2013126671 A [0002]
- JP 2001031701 A [0008]
- JP HEI9202801 B [0008]
- JP 2007001873 A [0008]
- WO 2011027728 A [0008]
- JP 2002207030 A [0008]
- US 20060177509 A1 [0009]
- US 4258179 A [0010]
- EP 1967183 A1 [0011]
- EP 1588708 A1 [0012]
- US 20120157674 A1 [0013]

10

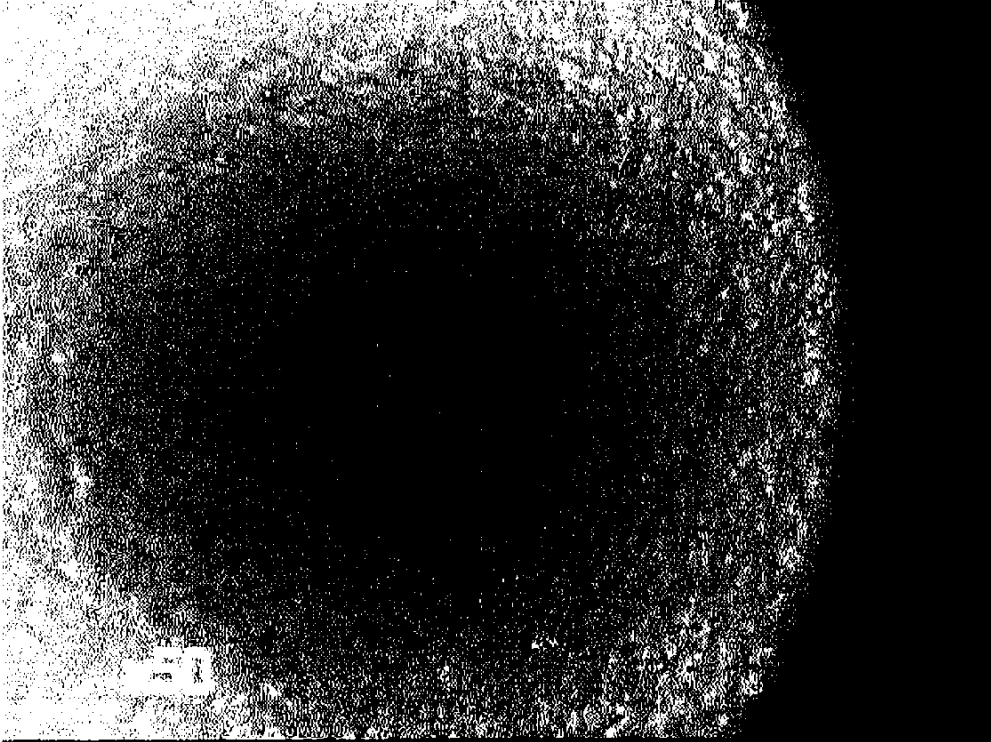
15

20

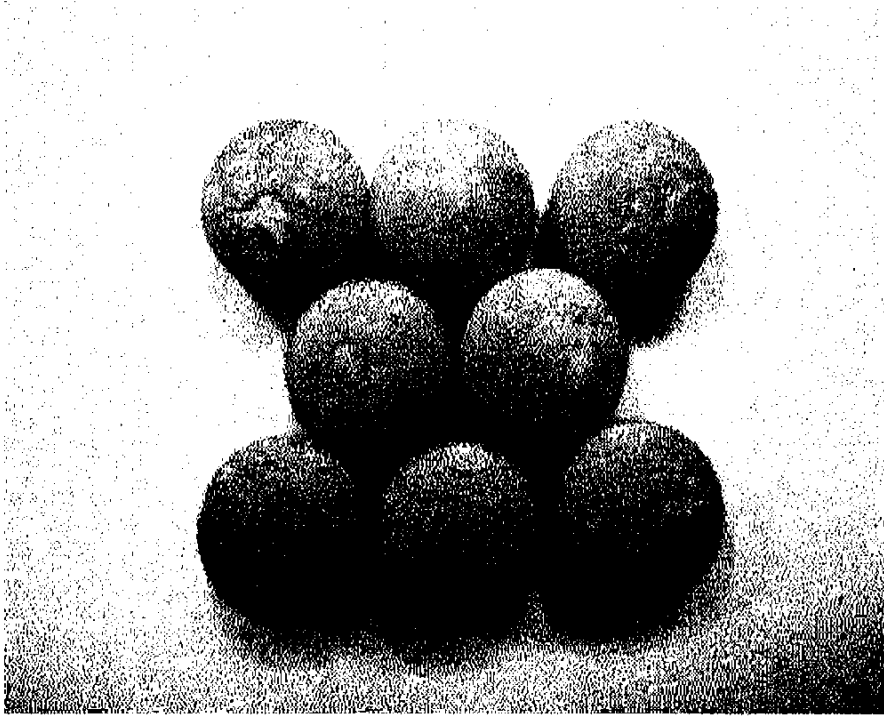
ŞEKİL 1



ŞEKİL 2



ŞEKİL 3



ŞEKİL 4

