

ÖZET

REBAMİPİD İÇEREN GELİŞTİRİLMİŞ GRANÜL FORMÜLASYONLARI

5 Mevcut buluş, etkin madde olarak rebamipid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren ve yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan granül formülasyonu olup, özelliği; etkin madde olarak ağırlıkça %15-25 oranında, $d(90) < 20$ mikron partikül boyutuna sahip rebamipid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, dolgu maddesi olarak ağırlıkça %35-45 oranında laktoz monohidrat, bağlayıcı olarak % 5-15 oranında hidroksipropil selüloz, tat maskeleyici olarak ağırlıkça % 0,2-1 oranında l-arjinin ve ağırlıkça % 0,2-1 oranında masking flavour içermesi ile karakterize edilmesidir.

10

İSTEMLER

1. Etkin madde olarak rebamipid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren ve yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan granül formülasyonu olup, özelliği;
 - a) etkin madde olarak ağırlıkça %15-25 oranında, $d(90) < 20$ mikron partikül boyutuna sahip rebamipid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu,
 - b) dolgu maddesi olarak ağırlıkça %35-45 oranında laktoz monohidrat,
 - c) bağlayıcı olarak % 5-15 oranında hidroksipropil selüloz,
 - d) tat maskeleyici olarak ağırlıkça % 0,2-1 oranında l-arjinin ve ağırlıkça % 0,2-1 oranında masking flavour
- 10 içermesi ile karakterize edilmesidir.

TARİFNAME

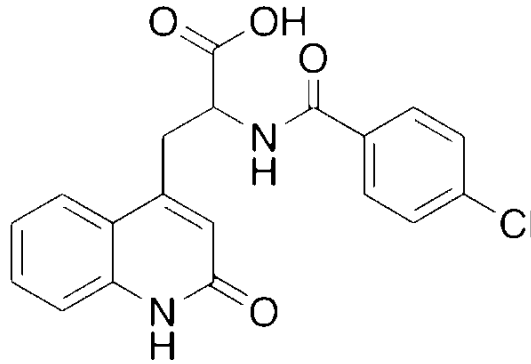
REBAMİPİD İÇEREN GELİŞTİRİLMİŞ GRANÜL FORMÜLASYONLARI

Teknik Alan

5 Mevcut buluş farmasötik teknoloji alanı ile ilgilidir ve rebamipid içeren geliştirilmiş granül formülasyonlarını tarif etmektedir.

Önceki Teknik

10 Rebamipid etkin maddesinin kimyasal yapısı ve hazırlama prosesi ilk olarak Otsuka Pharma firmasına ait DE3324034A1 numaralı patentte tarif edilmiştir. Rebamipidin kimyasal ismi (\pm) -2- (4-klorobenzoilamino) -3- [2 (1 H) -kinolinon-4-yl] propionik asittir. Rebamipid kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir.



Rebamipid beyaz renkte, kokusuz ancak acı bir tada sahip kristal bir tozdur. Rebamipid, anti-ülser ve antiinflamatuvar aktivitelere sahip bir kinolinon türevidir.

15 Rebamipid, mide mukozasında endojen prostaglandin sentezinde bir artışa neden olan siklooksijenaz 2 (COX2) sentezini indükler. Bu ajan ayrıca H. pylori'nin neden olduğu tümör nekroz faktörü (TNF) alfa üretimini ve ardından mide mukozasının iltihaplanmasını da inhibe eder. Ek olarak, rebamipid, potansiyel olarak mukozal hasara neden olan oksijenden türetilmiş serbest radikalleri temizler ve prostaglandin EP4 reseptör gen ekspresyonunu ve ardından
20 mukozal sekresyonunu uyarır, böylece mide mukozal savunmasını güçlendirir. Bağırsak mukozası bozukluğu ile ilgili olarak, kriptonjenik basit birincil bağırsak ülseri, spesifik olmayan

kolon ülseri, spesifik olmayan iltihaplanmaya bağlı ülseratif kolit ve Crohn hastalığı örneklendirilir ve enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık, kollajen hastalığı, radyasyonlar ve ilaçlara bağlı ek bozukluklar ayrıca örneklenmiştir. Ayrıca rebamipid H. pylori'nin artmasıyla amonyak üretiminin neden olabileceği mide mukozası bozukluklarını önlemek ve tedavi etmek için kullanılabilir. Literatürlerde rebamipidin gastroprotektif bir ajan olduğu, piyasada hali hazırda bulunan mide ülseri ve gastrit tedavisi için kullanılan etkin maddelerine kıyasla daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda açıklanmıştır.

Rebamipid çözünürlüğü düşük olmasına rağmen formülasyondaki çözünürlüğü arttıran yardımcıları nedeni ile referansa göre daha hızlı çözünmeye uğramaktadır ve bu durumda referansa göre farklı çözünürlük profili göstermektedir.

Tablet almada güçlük çeken özellikle yaşlı hastalar için granül formda ürünlerin daha çok tercih edildiği görülmektedir. Fakat ürün granül formunda direkt ağıza alındığından, ağızda kırılarak veya küçük taneleri ağız içinde kalarak, acı bir tat bırakmaktadır. Bu aşamada bir kaplama olmadan acılığı azaltabilen farmasötik preparatların geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Spesifik bir ilacın formülasyonu, kullanılan yardımcı maddelerin doğru seçimiyle sağlanabilir. Seçilen yardımcı maddeler, karşılık gelen geleneksel dozaj şekillerine göre biyoyararlanımları uygun olmayan formülasyonlara neden olmamalıdır. Bu nedenle, yardımcı madde seçimi çok dikkatli yapılmalıdır.

Granül formülasyonlarında; granülün hacmini ayarlamak ve üretimi kolaylaştırmak için ekşiyan olarak dolgu maddeleri kullanılmaktadır. Dolgu maddelerine örnek olarak laktoz, mısır nişastası, sükröz, glikoz, sorbitol, metil selüloz, hidroksipropil metil seluloz, kalsiyum karbonat verilebilir. Özellikle laktoz, maliyetin düşüklüğü, kolay ulaşılabilirliği, diğer ekşiyanlarla uyumluluğu, fiziksel ve kimyasal stabilitesi, suda kolay çözünbilme özellikleri ile granül formülasyonlarında ilk tercih edilen dolgu maddesidir. Formülasyonda kullanılan laktoz monohidrat miktarı dağılma süresini önemli ölçüde etkilemektedir. Buna ilaveten kimyasal ve fizyolojik açıdan inert olan mısır nişastası ve mikrokristalin selülozun da kullanılması toz karışımın granül haline getirilmesi için idealdir. Bu maddeler granüllerin dağılmasını ve çözünme hızını etkileyen önemli bir parametre olduğundan, dağılma süresinin gecikmesi çözünme hızında da düşüşe neden olmaktadır. Bu nedenle mevcut buluşta; granül

formülasyonuna en uygun özellikli dolgu maddesi olarak laktoz monohidrat, mısır nişastası ve mikrokristalin selüloz seçilmiştir.

Granül formülasyonlarında kullanılan bağlayıcı maddeler, tozların birbirine bağlanmalarını sağlamak için gerekli kohezif özelliği oluştururlar. Yaygın olarak kullanılmakta olan 5 bağlayıcılar farmasötik olarak kabul edilebilir nişasta, kolloidal silika, jelatin, sukroz, polivinil piroidon, povidon, polivinil alkol, kolidon, polietilen glikol, metil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, etil selüloz, hidroksipropil selüloz arasından seçilmektedir. Mevcut buluşa konu formülasyonda bağlayıcı ajan olarak hidroksipropil selüloz kullanılmıştır. Formülasyona hidroksipropil selüloz ilavesiyle, en uygun dissolüsyon sonucunu veren granül 10 ürünleri elde edilmiştir.

Granül dozaj formlarında kullanılan farmasötik olarak kabul edilebilir dağıtıcılar, kroskarmelloz sodyum, sodyum nişasta glikolat, sodyum aljinat, kopovidon, zamk, çapraz bağlı polimerler, düşük-ikameli hidroksipropil selüloz ve magnezyum aluminyum silikat ve benzerleri arasından seçilmektedir. Mevcut buluşta, kroskarmelloz sodyum ve sodyum nişasta 15 glikolat dağıtıcı olarak yer almaktadır. Kroskarmelloz sodyum ve sodyum nişasta glikolatın beraber kullanımı ile diğer dağıtıcılara kıyasla daha kısa bir dağılma süresine sahip geliştirilmiş dissolüsyon profiline sahip granül formülasyonları elde edilmiştir.

Granüllerin doğrudan ağız yoluyla alınması sebebiyle ağızda acı tat bırakmaları olasıdır. Bu nedenle granül formülasyonlarında tatlandırıcı, tat maskeleyici maddeler kullanılmaktadır. 20 Yaygın olarak l-arjinin, sakarin, aspartam, sorbitol, mannitol ve sukraloz kullanılmaktadır. Sukraloz kan şekeri, karbonhidrat sindirimi ve insülin salgılanmasını etkilememektedir. Mevcut buluşta tatlandırıcı olarak sukraloz, tat maskeleyici olarak l-arjinin kullanılmıştır.

Granül formülasyonlarında yer alan maddeler mikroorganizmaların üremesine neden olup formülasyonun stabil kalmasını engellemektedir. Bunu önlemek için koruyucu maddeler 25 formülasyonlara ilave edilir. Bu koruyuculara bütül hidroksianizol, sitrik asit anhidrat, metil hidroksibenzoat, fenoksietanol, metil ester ve propil esteril örnek verilebilir. Koruyucu maddenin seçiminde, düşük toksisite, sıcağa karşı dayanıklılık, kimyasal geçimlilik gibi özellikler dikkate alınır. Mevcut buluşta, FDA tarafından güvenli olarak kabul edilen sitrik asit anhidrat kullanılmıştır.

Mevcut buluşta, granül elde etmek amacıyla yaş granülasyon yöntemi kullanılmıştır. Yaş granülasyon yönteminde granülasyon çözeltilisinde emülsiyon oluşturmak amacıyla emülgatörler kullanılmaktadır. İlaç formülasyonlarında kullanılan arap zımkı, lesitin, kitre zımkı, aljinat, alüminyum silikat, magnezyum hidroksit, benzalkonyum klorür, tween, polisorbata 80, span ve sodyum lauril sülfata emülgatör örneklerindedir. Polisorbata 80, gıdalarda da kullanılan güvenli bir emülgatördür. Mevcut buluşta, emülgatör olarak noniyonik formda olan polisorbata 80 seçilmiştir.

Önceki teknikte bilinen, etkin madde olarak rebamipid içeren farklı dozaj formlarındaki formülasyonlar aşağıda verilmiştir.

10 CN105012267A numaralı Hainan Kirgen Biolog Pharmaceutical firmasına ait patentte, etkin madde olarak % 50-65 oranında rebamipid, seyreltici olarak % 15-45 oranında mikrokristalin selüloz; disintegrasyon ajanı olarak % 2-10 oranında hiproloz; bağlayıcı ajan olarak % 0.5-5 oranında hipromelloz; lubrikant olarak % 0.1-2 oranında magnezyum stearat içeren çekirdek tablet ile kaplama tozu olarak % 1-4 oranında opadry kullanılması ile film kaplı tablet elde edilmesi açıklanmaktadır.

EP2253619B1 numaralı Otsuka Pharmaceutical firmasına ait patentte rebamipid etkin maddesinin l-arjinin ve l-lizin amin tuzları açıklanmıştır. Patentte; etkin madde olarak rebamipid l-arginin tuzu içeren film kaplı tablet formülasyonu ve üretim yöntemi verilmiştir; 150 g rebamipid l-arginin tuzu; 40 g avicel; 30 g mısır nişastası ve 2 g magnezyum stearat karıştırılıp öğütüldüğü ve ardından zımba ile basılarak sıkıştırıldığı, daha sonra 10 g hidroksipropilmetil selüloz; 3 g polietilen glikol-6000; 40 g hint yağı ve 40 g metanolden oluşan bir film kaplama maddesi ile kaplandığı tarif edilmiştir.

EP1706383B1 numaralı Otsuka Pharmaceutical firmasına ait patentte repamipid etkin maddesinin etilendiamin, tris (hidroksimetil) aminometan, monoetanolamin, dietanolamin, diizopropanolamin ve meglumin amin tuzları açıklanmıştır. Patentte; 150g rebamipid diizopropanolamin tuzu; 1 g sitrik asit; 33,5 g; 70 g laktoz dikalsiyum fosfat; 30 g pluronik F-68; 15 g sodyum lauril sülfata; 15 g polivinil pirolidon; 4,5 g polietilen glikol (Carbowax 1500); 45 g polietilen glikol (Carbowax 6000); 30 g mısır nişastası; 3 g kuru sodyum lauril sülfata; 3 g kuru magnezyum stearat ve etanol içeren film kaplı tablet formülasyonu verilmiştir.

30 Formülasyona ait üretim yöntemi de; rebamipid diizopropanolamin tuzu bileşiği sitrik asit, laktoz, dikalsiyum fosfat, pluronik F-68 ve sodyum lauril sülfata karıştırılıp, No. 60 bir elek ile

- elenmesi ve polivinilpirolidon, carbowax 1500 ve 6000 ile gerektiğinde tozu macun kıvamında katı hale getirebilmek için biraz alkol, ve mısır nişastası ilave edilip, 10 numaralı elekten elenmesi, 100 ° C'de 12-14 saat kurutulması ve tekrar elenmesi ile elenen granüllere kuru sodyum lauril sülfat ve kuru magnezyum stearat eklenmesi ardından tabletleme makinesi ile sıkıştırılması, sıkıştırılan granüllere yüzeylerine nem emilimini önlemek için talk ve kaplama tabakası ile kaplanması olarak detaylı şekilde tarif edilmiştir. Patentte ayrıca etkin madde olarak 2 g rebamipid, yardımcı madde olarak 1 g sitrik asit, 0,3 g sodyum sitrat, 15 g sükroz, 0,2 g metilparaben, 0,02 g propilparaben, 0,1 g portakal aroması, renklendirici, etanol ve saf su içeren sıvı oral formülasyonu açıklanmıştır.
- 5
- 10 EP2471535B1 numaralı Catholic University Industry Academic Cooperation ve Hanlim Pharmaceutical firmasına ait patentte; toplam immünoglobulin G seviyesini düşürerek romatoid artrit tedavisinde kullanım için etkin madde olarak rebamipid ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren farmasötik bir bileşim açıklanmıştır. Patentte tablet, toz, granül veya kapsül gibi katı bir oral formülasyon açıklanmaktadır. Bu tür katı formülasyonlar, örneğin nişasta, kalsiyum karbonat, sükroz, laktoz ve jelatinden seçilen en az bir ekspiyen içerebilmektedir. Buna ek olarak, magnezyum stearat veya talk gibi bir lubrikant içerebilir. Spesifik olarak yukarıda açıklanan tablet formülasyonu dışında sıvı bir oral formülasyon, süspansiyon, solüsyon, emülsiyon veya şurup halinde olabilmektedir. Sıvı oral formülasyonlar, su, sıvı parafin gibi seyreltici, nemlendirici, tatlandırıcı, koku verici, veya bir koruyucu içermektedir. Açıklanan rebamipid farmasötik bileşimi, oral uygulama için örneğin bir oral katı dozaj formu olarak tablet veya kapsül formunda formüle edilebilir ve rebamipidin oral uygulanması için, rebamipidin dozu 0.5 ila 50 mg / kg, tercihen 0.6 ila 6 mg / kg aralığındadır. Patentte taşıyıcı olarak; laktoz, dekstroz, sükroz, sorbitol, mannitol, ksilitol, eritritol, maltitol, nişasta, akasya kauçuğu, aljinat, jelatin, kalsiyum fosfat, kalsiyum silikat, selüloz, metil selüloz, mikrokrystalin selüloz, hidroksipropil selüloz, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz 2910, polietilen glikol 6000, polivinilpirolidon, metil hidroksibenzoat, propil hidroksibenzoat, titanyum dioksit, talk, magnezyum stearat veya mineral yağ bileşenleri verilmiştir. Patentte spesifik olarak; etkin madde olarak rebamipid ve taşıyıcı olarak düşük ikame edilmiş hidroksipropilselüloz, mikrokrystalin selüloz, titanyum dioksit, hidroksipropilmetilselüloz 2910, polietilen glikol 6000, hidroksipropil selüloz ve magnezyum stearat içeren tablet formundaki farmasötik bileşim açıklanmıştır.
- 15
- 20
- 25
- 30

Önceki tekniklerde bahsedilen rebamipid içeren çeşitli formülasyonların kullanımlarının mevcut olduğu görülmektedir. Rebamipid daha çok tablet ve granül formülasyonlarında kullanılabilen bir yapıya sahip olmasına karşın, tablet formülasyonlarının yutulması belirli yaş grupları için probleme sebep olmaktadır ve yaşlılar için kullanımı daha kolay olan acı tadı maskelenmiş granül formülasyonları tercih edilmektedir. Piyasada hali hazırda bulunan granül formülasyonlarının kararlı faz dispersiyon sahip olmadığı ve rebamipidin acı tadının maskelenmesi ihtiyacının mevcut olduğu gözlenmiştir. Eski teknik patentleri incelendiğinde de acı tadın maskelendiği geliştirilmiş dissolüsyon profillerine sahip granül formülasyonlarına ihtiyaç olduğu açık ve nettir. Bu gibi problemler göz önünde bulundurularak mevcut çalışmada; kararlı faz dispersiyonuna sahip, acı tadı giderilmiş daha stabil ve geliştirilmiş dissolüsyon profillerine sahip granül formülasyonlarına ulaşmak için denemeler yapılmıştır.

Buluşun detaylı olarak açıklanması

Mevcut buluş, etkin madde olarak rebamipid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren ve yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan granül formülasyonu olup, özelliği; etkin madde olarak ağırlıkça %15-25 oranında, $d(90) < 20$ mikron partikül boyutuna sahip rebamipid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, dolgu maddesi olarak ağırlıkça %35-45 oranında laktoz monohidrat, bağlayıcı olarak % 5-15 oranında hidroksipropil selüloz, tat maskeleyici olarak ağırlıkça % 0,2-1 oranında l-arjinin ve ağırlıkça % 0,2-1 oranında masking flavour içermesi ile karakterize edilmesidir.

20

Örnek 1.

Mevcut buluşa uygun rebamipid %20 granül formülasyonlarına ait etkin madde ve yardımcı maddelerin miktarları Tablo 1' de verilmiştir. Etkin madde olarak kullanılan rebamipid $d(90) < 20$ mikron partikül boyutuna sahiptir ve üretim teknolojisi olarak yaş granülasyon yöntemi uygulanmıştır.

25

Tablo 1'de verilen örnek mevcut buluşu detaylı olarak açıklamak üzere verilmiştir, ancak buluşun kapsamı bu örneklerle sınırlı değildir.

Tablo 1: Buluşa uygun rebamipid %20 granül formülasyonu

Bileşenler	Birim formül (%)
Etkin madde	Örnek 1
Repamipid	20,00
Yardımcı maddeler	
Laktoz Monohidrat	41,08
Mısır Nişastası	10,20
Mikrokristal Selüloz	2,80
Hidroksipropil Selüloz	10,00
Sodyum Nişasta Glikolat	3,00
Kroskarmeloz Sodyum	3,60
Sukraloz	0,10
Granülasyon Çözeltisi	
L-arjinin	0,40
Polisorbat 80	4,00
Sitrik Asit Anhidrat	0,40
Masking Flavour	0,40
Sıvı Portakal Aroması	0,02
Saf Su	ym.

Mevcut buluşa uygun granül formülasyonunun hazırlanmasında kullanılan üretim yöntemi aşağıdaki basamakları içermektedir. Yaş granülasyon cihazı kullanılarak ve akışkan yatakta kurutma yapılarak üretim yapılmıştır. Üretim basamakları aşağıda maddeler halinde verilmiştir;

1. Rebamipid, laktoz monohidrat, mısır nişastası, mikrokristal selüloz, hidroksipropil selüloz, sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum, sukraloz tartılıp karıştırılır.
2. Nem ve akışkanlık kontrolü yapılır.
3. Saf su, L-arjinin, polisorbat 80, sitrik asit anhidrat, sıvı portakal aroması, tat maskeleyici ayrı bir kapta hazırlanır.
4. Yaş granülasyon cihazında granülasyon yapılır.
5. Nem %4-6 oluncaya kadar kurutulur.
6. Yaş eleme yapılır.
7. Kurutma yapılır.
8. Kuru eleme yapılır.

Örnek 2.

Örnek 1’den farklı olarak formülasyonda tat iyileştirmedeki etkisi kontrol edilmesi amacıyla l-arjinin ve masking flavour çıkarılmıştır ve bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılmıştır. Tablo 2. de yardımcı madde olarak l-arjinin ve masking flavour kullanılmayan ve bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılan granül formülasyonu verilmiştir. Üretim yöntemi olarak Örnek 1’de belirtilen üretim yöntemi kullanılmıştır.

Tablo 2: Yardımcı madde olarak masking flavour ve l-arjinin kullanılmayan ve bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılan rebamipid %20 granül formülasyonu

Bileşenler	Birim formül (%)
Etkin madde	Örnek 2
Repamipid	20,00
Yardımcı maddeler	
Laktoz Monohidrat	41,08
Mısır Nişastası	10,20
Mikrokristal Selüloz	2,80
Dekstroz Anhidrit	12,00
Sodyum Nişasta Glikolat	3,00
Kroskarmeloz Sodyum	3,60
Sukraloz	0,10
Granülasyon Çözeltisi	
Polisorbat 80	4,00
Sitrik Asit Anhidrat	0,40
Sıvı Portakal Aroması	0,02
Saf Su	ym.

10 Örnek 2’ye ait çalışmada; l-arjinin kullanılmaması acı tadın örtülememesi sonucunda formülasyon tadını kötü yönde etkilemiştir. Bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılması da dissolüsyon profilini kötü yönde etkilemiştir.

Örnek 3.

15 Örnek 3’te, Örnek 1 formülasyonundan farklı olarak masking flavour kullanılmamış ve hidroksipropil selüloz yerine bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılmıştır. Üretim yöntemi olarak Örnek 1’de belirtilen üretim yöntemi kullanılmıştır. Tablo 3’te bağlayıcı madde

olarak dekstroz anhidrit kullanılan ve masking flavour kullanılmayan rebamipid %20 granül formülasyonu verilmiştir.

Tablo 3: Bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılan ve masking flavour kullanılmayan rebamipid %20 granül formülasyonu

Bileşenler	Birim formül (%)
Etkin madde	Örnek 3
Repamipid	20,00
Yardımcı maddeler	
Laktoz Monohidrat	41,08
Mısır Nişastası	10,20
Mikrokristal Selüloz	2,80
Dekstroz Anhidrit	12,00
Sodyum Nişasta Glikolat	3,00
Kroskarmeloz Sodyum	3,60
Sukraloz	0,10
Granülasyon Çözeltisi	
L-arjinin	0,40
Polisorbat 80	4,00
Sitrik Asit Anhidrat	0,40
Sıvı Portakal Aroması	0,02
Saf Su	ym.

5

Örnek 3'e ait çalışmada uygun granüller elde edildi ve L-arjinin içeren formülasyonun tadı Örnek 2 ye göre daha iyi olduğu görülmüştür, fakat bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılması Örnek 1'e göre dissolüsyon profilini kötü yönde etkilemiştir.

Örnek 4.

- 10 Örnek 4 formülasyonunda, Örnek 1 formülasyonundan farklı olarak hidroksipropil selüloz yerine bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılmıştır. Üretim yöntemi olarak Örnek 1'de belirtilen üretim yöntemi kullanılmıştır. Tablo 4'te bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılan rebamipid %20 granül formülasyonu verilmiştir.

Tablo 4: Bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılan rebamipid %20 granül formülasyonu

Bileşenler	Birim formül (%)
Etkin madde	Örnek 4
Repamipid	20,00
Yardımcı maddeler	
Laktoz Monohidrat	41,08
Mısır Nişastası	10,20
Mikrokristal Selüloz	2,80
Dekstroz Anhidrit	12,00
Sodyum Nişasta Glikolat	3,00
Kroskarmeloz Sodyum	3,60
Sukraloz	0,10
Granülasyon Çözeltilisi	
L-arjinin	0,40
Polisorbat 80	4,00
Sitrik Asit Anhidrat	0,40
Masking Flavour	0,40
Sıvı Portakal Aroması	0,02
Saf Su	ym.

Örnek 4'e ait çalışmada; Örnek 2 ve Örnek 3 denemelerine göre formülasyon tadının daha iyi olduğu gözlenmiştir fakat bağlayıcı madde olarak dekstroz anhidrit kullanılması dissolüsyon profilini kötü yönde etkilemiştir.

Örnek 5.

Örnek 5 formülasyonunda, Örnek 1 formülasyonundan farklı olarak dolgu maddesi olarak kullanılan laktoz monohidrat yerine maltodekstrin yardımcı maddesi kullanılmıştır. Üretim yöntemi olarak Örnek 1'de belirtilen üretim yöntemi kullanılmıştır. Tablo 5. de dolgu maddesi olarak maltodekstrin kullanılan rebamipid %20 granül formülasyonu verilmiştir.

Tablo 5: Dolgu maddesi olarak maltodekstrin kullanılan rebamipid %20 granül formülasyonu

Bileşenler	Birim formül (%)
Etkin madde	Örnek 5
Repamipid	20,00
Yardımcı maddeler	
Maltodekstrin	38,98
Mısır Nişastası	10,20
Mikrokristal Selüloz	2,80
Hidroksipropil Selüloz	12,00
Sodyum Nişasta Glikolat	3,00
Kroskarmeloz Sodyum	3,60
Sukraloz	0,10
Granülasyon Çözültisi	
L-arjinin	0,40
Polisorbat 80	4,00
Sitrik Asit Anhidrat	0,40
Masking Flavour	0,50
Sıvı Portakal Aroması	0,02

Örnek 5'e ait çalışmada; Örnek2-4 denemelerine göre çözünürlüğün daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

5 Yapılan çalışmalar sonucunda rebamipide granül formülasyonları için en uygun bağlayıcı madde, dolgu maddesi ve tat maskeleyici maddelerin seçimi ve formülasyondaki oranları belirlenmiştir. Tablo 6. da deneme ürünlerine ait dissolüsyon analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 6: Rebamipid %20 granül formülasyonu örnekleri için dissolüsyon analiz sonuçları

Örnekler	Dissolüsyon %						
	pH:7.2 fosfat						
	5 dk.	10 dk.	15 dk.	20 dk.	30 dk.	45 dk.	60 dk.
Örnek 1	52,97	90,17	100,84	102,12	102,06	101,81	101,24
Örnek 2	19,97	20,25	31,51	43,65	56,61	67,11	70,21
Örnek 3	26,10	30,16	42,43	53,58	64,51	66,62	75,69
Örnek 4	23,64	25,22	38,15	49,84	60,01	70,09	76,39
Örnek 5	28,52	34,50	45,78	56,71	66,82	76,84	78,93

* Japon Farmakopesinde dissolüsyon spesifikasyonu "60 dakika sonunda en az % 80.0" olarak belirtilmiştir.