

ÖZET

Dekslansoprazolün Enterik Kaplı Farmasötik Kompozisyonları

- 5 Mevcut buluş, deklansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını veya hidrat formlarını içeren enterik kaplı farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

ABSTRACT**Enteric Coated Pharmaceutical Compositions of Dexlansoprazole**

- 5 The present invention is related to enteric coated pharmaceutical compositions comprising dexlansoprazole or pharmaceutically acceptable salts or hydrated forms thereof.

ISTEMLER

1. Enterik kaplı bir farmasötik kompozisyon olup;
 - 5 a. dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formlarını, bir veya daha fazla stabilizatör ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren bir çekirdeği,
 - b. bir veya daha fazla kaplama maddesi içeren bir ayırıcı katmanı,
 - c. en az bir enterik kaplama maddesi içeren bir enterik kaplama katmanını,

10 içermesiyle birlikte, burada ayırıcı katmanın stabilizatöre ağırlık oranı, 0.1 ile 10 arasında, tercihen 0.1 ile 5.0 arasında ve daha tercihen 0.5 ile 2.0 arasındadır.
2. İstem 1'e göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ayırıcı katmandaki

15 toplam kaplama ajanları ve enterik kaplı katmandaki enterik kaplama ajanlarının, çekirdeğin ağırlığınca %11.0 ila %55.0 arasında değişmesidir.
3. İstem 1'e göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; stabilizatörün,

20 toplam formülasyonun ağırlığınca %5.00 ile %20.00'si arasında, tercihen %5.00 ile %15.00'i arasında, daha tercihen %10.00 ile %15.00'i arasında bulunmasıdır.
4. İstem 1 veya 3'e göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği;

25 stabilizatörün aljinik asit, alüminyum hidroksit, alüminyum oksit, kalsiyum karbonat, kalsiyum silikat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, magnezyum trisilikat, potasyum bikarbonat, sodyum bikarbonat ve sodyum karbonattan oluşan bir gruptan seçilmesi; tercihen stabilizatörün magnezyum oksit olmasıdır.
5. Önceki istemlerden herhangi birine göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup,

30 özelliği; stabilizatörün dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarına veya hidrat formlarına ağırlık oranının 0.1 ile 5.0, tercihen 0.1 ile 2.0, daha tercihen 0.5 ile 1.0 arasında olmasıdır.
6. Enterik kaplı bir farmasötik kompozisyon olup;
 - 35 a. dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını veya hidrat formlarını içeren bir çekirdeği,
 - b. bir veya daha fazla kaplama maddesi içeren bir ayırıcı katmanı,
 - c. en az bir enterik kaplama maddesi içeren bir enterik kaplama katmanını,,

içermesiyle birlikte buradaki enterik kaplı katmandaki enterik kaplama ajanının ayırıcı katmandaki toplam kaplama ajanlarına ağırlıkça oranı, 0.1 ve 5.0, tercihen 0.5 ila 3.0, daha tercihen 1.0 ila 1.5 arasındadır.

5

7. İstem 1 veya 6'ya göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; enterik kaplama ajanının pH 5.5 veya üzerinde çözünmesi ve selüloz asetat ftalat, selüloz asetat süksinat, hidroksipropil selüloz ftalat, hidroksipropil etil selüloz ftalat, hidroksil propil metil selüloz ftalat, hidroksil propil metil selüloz asetat süksinat, hidroksietil selüloz ftalat, metil selüloz ftalat, polivinil asetat ftalat, polivinilasetat hidrojen ftalat, amilaz asetat ftalat, selüloz ester ftalatlar, selüloz eter ftalatlar, sodyum selüloz asetat ftalat, nişasta asit ftalat, selüloz asetat bütirat, selüloz asetat maleat, selüloz asetat trimellitat, selüloz asetat propiyonat, stiren maleik asit dibütil ftalat kopolimer, stiren maleik asit polivinil asetat ftalat kopolimer propiyonat, şellak veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesi, tercihen hidroksil propil metil selüloz asetat süksinat olmasıdır.

10

15

20

25

8. İstem 1 veya 6'ya göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ayırıcı katmandaki bir veya daha fazla kaplama ajanının hidroksipropilmetil selüloz, amino alkil metakrilat kopolimerleri, polietilen glikol (PEG), polivinilpirolidon (PVP), polivinil alkol, hidroksipropil selüloz, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, metil ve etil selüloz, hidroksietil metil selüloz, PVP (polivinilpirolidon)/vinil asetat kopolimeri, PVA (polivinil alkol)/PEG kopolimeri, aljinatlar, şeker, nişasta, şeker alkoller veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

30

9. İstem 8'e göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ayırıcı katmandaki bir veya daha fazlakaplama ajanının tercihen hidroksipropilmetil selüloz, polivinilpirolidon (PVP), polietilen glikol (PEG) veya bunların karışımları olmasıdır.

10. İstem 6'ya göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ayırıcı katmandaki toplam kaplama ajanları ve enterik kaplı katmandaki enterik kaplama ajanlarının, çekirdeğin ağırlığınca %11.0 ila %55.0 arasında değişmesidir.

35

11. İstem 6'ya göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; çekirdeğin bir veya daha fazla stabilizatör içermesidir.

12. İstem 11'e göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; stabilizatörün aljinik asit, alüminyum hidroksit, alüminyum oksit, kalsiyum karbonat, kalsiyum silikat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, magnezyum trisilikat, potasyum bikarbonat, sodyum bikarbonat ve sodyum karbonattan oluşan bir gruptan seçilmesi; tercihen stabilizatör magnezyum oksit olmasıdır
5
13. İstem 11 veya 12'ye göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; stabilizatörün, toplam formülasyonda ağırlığınca %5.00 ile %20.00 arasında, tercihen %5.00 ile %15.00 arasında, daha fazla tercihen %10.00 ile %15.00 arasında bulunmasıdır.
10
14. 11 ile 13 arasındaki herhangi bir isteme göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; stabilizatörün dekslansoprazole veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarına veya hidrat formlarına ağırlık oranının 0.1 ile 5.0, tercihen 0.1 ile 2.0, daha fazla tercihen 0.5 ile 1.0 arasında olmasıdır.
15
15. İstem 1 veya 6'ya göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun toplam formülasyonun ağırlığınca %1.00 ile %60.00 arasında, tercihen %5.00 ile %40.00 arasında, daha fazla tercihen %10.00 ile %20.00 arasında dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını veya hidrat formlarını içermesidir.
20
16. İstem 1 veya 6'ya göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddenin dağıtıcılar, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, lubrikanlar, glidantlar veya bunların karışımlarından seçilmesidir.
25
17. İstem 16'ya göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dolgu maddesinin mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, laktoz, laktoz monohidrat, nişasta, dekstroz, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sukroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat, polioller, dekstroz, maltitol veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
30
18. İstem 17'ye göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun ince mannitol ve kalın mannitol olmak üzere en az iki dolgu maddesi içermesidir.
35

19. İstem 18'e göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ince mannitolün kalın mannitole ağırlık oranının 0.1 ile 5.0 arasında, tercihen 0.2 ile 2.0 arasında ve daha tercih edilen şekilde 0.5 ile 1.0 arasında olmasıdır.
- 5 20. Önceki istemlerden herhangi birine göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun kaplı tablet, üç katmanlı tablet, çift katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, mini tablet, pellet, şeker pelleti, film kaplı tablet, hap, kapsül, oral granül, tercihen ise bir tablet formunda olmasıdır.
- 10 21. İstem 16'ya göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; bağlayıcının mikrokristalin selüloz, kopovidon, kopolividon, carnauba mumu, pullulan, polimetakrilat, gliseril behenat, hidroksipropil selüloz (HPC), karboksimetil selüloz (CMC), metil selüloz (MC), hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz (Na CMC), etil selüloz, polimetakrilatlar, polietilen oksit, polivinil alkol, polikarbofil, polivinil asetat ve onun kopolimerleri, jelatin, ksantan zımkı, guar zımkı, aljinat, karrageen, kollagen, agar, pektin, hiyalüronik asit, karbomer, selüloz asetat ftalat, hidroksietil metil selüloz, polaksomer, polietilen glikol (PEG), şekerler, glikoz şurubları, doğal zımkılar, kitre zımkı, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, arap zımkı, polidekstroz veya bunların karışımlarını
- 15 20 içeren bir gruptan seçilmesi, tercihen mikrokristalin selüloz olmasıdır.
22. İstem 21'e göre enterik kaplı farmasötik kompozisyon olup, özelliği; bağlayıcının ayırıcı katman ile enterik kaplı katmandaki toplam kaplama maddelerine ağırlık oranının 0.5-5.0 arasında, tercihen 1.0-2.0, daha tercihen 1.5-2.0 arasında olmasıdır.
- 25 23. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, aşağıdakileri içerir;
- 30 a. %1.00 ila %60.00 dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formları
- b. %5.00 ila %20.00 hafif magnezyum oksit
- c. %1.00 ila %20.00 sodyum nişasta glikolat
- d. %1.00 ila %20.00 ince mannitol
- e. %1.00 ila %20.00 kalın mannitol
- 35 f. %10.00 ila %30.00 miktokristalin selüloz
- g. %0.10 ila %5.00 magnezyum stearat
- h. %0.10 ila %5.00 kolloidal silikon dioksit
- i. %1.00 ila %20.00 ayırıcı katman

j. %1.00 ila %20.00 enterik kaplama

24. İstem 23'e göre farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi olup, özelliği; prosesin aşağıdaki adımları içermesidir;

5

a. Dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formları, hafif magnezyum oksit, ince mannitol, sodyum nişasta glikolatın %30'u ve mikrokristalin selülozun %35'i tartılır ve bir granülatör içerisinde 5 dakika boyunca karıştırılır.

10

b. Karışıma su püskürtülür ve granül haline getirilir

c. Islak granüller elenir

d. Karışım kurutulur

e. Kuru granüller elenir

15

f. Sodyum nişasta glikolatın %70'i, kalın mannitol, mikrokristalin selülozun %65'i ve koloidal silikon dioksit karışıma eklenir ve 5 dakika daha karıştırılır

g. Karışıma magnezyum stearat eklenir ve 2 dakika daha karıştırılır

h. Toz karışım tabletler halinde sıkıştırılır

i. Bu tabletler ayırıcı bir katman oluşturmak üzere bir film kaplama ile kaplanır

j. Bu kaplı tabletler enterik kaplama ile kaplanır

20

25

30

35

CLAIMS

1. An enteric coated pharmaceutical composition comprising;

- 5 a. a core comprising dexlansoprazole or a pharmaceutically acceptable salts or hydrated forms thereof, one or more stabilizer and at least one pharmaceutically acceptable excipient
- b. a separating layer comprising one or more coating agents,
- c. an enteric coating layer comprising at least one enteric coating agent,

10 wherein the weight ratio of separating layer to stabilizer is between 0.1 and 10, preferably between 0.1 and 5.0, more preferably between 0.5 and 2.0.

15 2. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the total coating agents in the separating layer and enteric coated agents in the enteric coated layer ranges from 11.0% to 55.0% by weight of the core.

20 3. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the stabilizer is present in an amount of between 5.00 and 20.00%, preferably between 5.00 and 15.00%, more preferably between 10.00 and 15.00% by weight of the total formulation.

25 4. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 1 or 3, wherein the stabilizer is selected from a group comprising alginic acid, aluminum hydroxide, aluminum oxide, calcium carbonate, calcium silicate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium trisilicate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate and sodium carbonate; preferably the stabilizer is magnesium oxide.

30 5. The enteric coated pharmaceutical composition according to any preceding claims, wherein the weight ratio of the stabilizer to dexlansoprazole or pharmaceutically acceptable salts or hydrated forms thereof is between 0.1 and 5.0, preferably between 0.1 and 2.0, more preferably between 0.5 and 1.0.

35 6. An enteric coated pharmaceutical composition comprising;

- a. a core comprising dexlansoprazole or pharmaceutically acceptable salts or hydrated forms thereof,
- b. a separating layer comprising one or more coating agents,
- c. an enteric coating comprising at least one enteric coating agent,

wherein the weight ratio of enteric coating agent in the enteric coated layer to total coating agents in the separating layer is between 0.1 and 5.0, preferably between 0.5 and 3.0, more preferably between 1.0 and 1.5.

- 5 7. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 1 or 6, wherein the enteric coating agent dissolves at pH 5.5 or higher and is selected from the group comprising cellulose acetate phthalate, cellulose acetate succinate, hydroxypropyl cellulose phthalate, hydroxypropyl ethylcellulose phthalate, hydroxyl propyl methyl cellulose phthalate, hydroxyl propyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl cellulose phthalate, methylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate, polyvinylacetate hydrogen phthalate, amylase acetate phthalate, cellulose ester phthalates, cellulose ether phthalates, sodium cellulose acetate phthalate, starch acid phthalate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate maleate, cellulose acetate trimellitate, cellulose acetate propionate, styrene maleic acid dibutyl phthalate copolymer, styrene maleic acid polyvinyl acetate phthalate copolymer propionate, shellac or mixtures thereof, preferably hydroxyl propyl methyl cellulose acetate succinate.
- 20 8. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 1 or 6, wherein the one or more coating agent in the separating layer is selected from a group comprising hydroxypropylmethyl cellulose, amino alkyl methacrylate copolymers, polyethylene glycol (PEG), polyvinylpyrrolidone (PVP), polyvinyl alcohol, hydroxypropyl cellulose, lowsubstituted hydroxypropyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, methyl and ethyl cellulose, hydroxyethyl methylcellulose, PVP(polyvinylpyrrolidone)/vinyl acetate copolymer, PVA (polyvinyl alcohol)/PEG copolymer, alginates, sugar, starch, sugar alcohols or mixtures thereof.
- 25 9. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the one more coating agent in the separating layer is preferably hydroxypropylmethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone (PVP), polyethylene glycol (PEG) or mixtures thereof.
- 30 10. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the total coating agents in the separating layer and enteric coated agents in the enteric coated layer ranges from 11.0 to 55.0 by weight of the core.
- 35 11. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the core comprising one or more stabilizer.

12. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 11, wherein the stabilizer is selected from a group comprising alginic acid, aluminum hydroxide, aluminum oxide, calcium carbonate, calcium silicate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium trisilicate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate and sodium carbonate, preferably the stabilizer is magnesium oxide.
13. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 11 or 12, wherein the stabilizer is present in an amount of between 5.00 and 20.00%, preferably between 5.00 and 15.00%, more preferably between 10.00 and 15.00% by weight of total formulation.
14. The enteric coated pharmaceutical composition according to any preceding claim 11 to 13, wherein the weight ratio of the stabilizer to dexlansoprazole or pharmaceutically acceptable salts or hydrated forms thereof is between 0.1 and 5.0, preferably between 0.1 and 2.0, more preferably between 0.5 and 1.0.
15. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 1 or 6, wherein the composition comprises dexlansoprazole or pharmaceutically acceptable salts or hydrated forms thereof in an amount of between 1.00 and 60.00%, preferably between 5.00 and 40.00% and more preferably between 10.00 and 20.00% by weight of total formulation.
16. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 1 or 6, wherein said at least one pharmaceutically acceptable excipient is selected from disintegrants, fillers, binders, lubricants, glidants or mixtures thereof.
17. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the filler is selected from a group comprising mannitol, spray-dried mannitol, lactose, lactose monohydrate, starch, dextrose, sucrose, fructose, maltose, sorbitol, xylitol, inositol, kaolin, inorganic salts, calcium salts, polysaccharides, dicalcium phosphate, sodium chloride, dextrans, lactitol, maltodextrin, sucrose-maltodextrin mixture, trehalose, sodium carbonate, sodium bicarbonate, calcium carbonate, polyols, dextrose, maltitol or mixtures thereof.

18. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the composition comprising at least two fillers which are fine mannitol and course mannitol.

19. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 18, wherein the weight ratio of fine mannitol to course mannitol is between 0.1 and 5.0, preferably 0.2 and 2.0, more preferably 0.5 and 1.0.

20. The enteric coated pharmaceutical composition according to any preceding claims, wherein the composition is in the form of coated tablet, trilayer tablet, bilayer tablet, multilayer tablet, mini tablet, pellet, sugar pellet, film-coated tablet, pill, capsule, oral granule, preferably in the form of a tablet.

21. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the binder is selected from a group comprising microcrystalline cellulose, copovidone, copolyvidone, carnauba wax, pullulan, polymethacrylate, glyceryl behenate, hydroxypropyl cellulose (HPC), carboxymethyl cellulose (CMC), methyl cellulose (MC), hydroxyethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose (Na CMC), ethyl cellulose, polymetacrylates, polyethylene oxide, polyvinyl alcohol, polycarbophil, polyvinyl acetate and its copolymers, gelatin, xanthan gum, guar gum, alginate, carrageen, kollagen, agar, pectin, hyaluronic acid, carbomer, cellulose acetate phthalate, hydroxyethyl methyl cellulose, polaxomer, polyethylene glycol (PEG), sugars, glycoses, natural gums, tragacanth gum, polyacrylamide, aluminum hydroxide, bentonite, laponite, setostearyl alcohol, polyoxyethylene-alkyl ethers, acacia mucilage, polydextrose or mixtures thereof, preferably microcrystalline cellulose.

22. The enteric coated pharmaceutical composition according to claim 21, wherein the weight ratio of the binder to total coating agents which are in the separating layer and the enteric coated layer, is between 0.5 and 5.0, preferably between 1.0 and 2.0, more preferably between 1.5 and 2.0.

23. The pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, comprising:

- a. 1.00 to 60.00% dexlansoprazole or pharmaceutically acceptable salts or hydrated forms thereof
- b. 5.00 to 20.00% magnesium oxide light

- c. 1.00 to 20.00% sodium starch glycolate
- d. 1.00 to 20.00% fine mannitol
- e. 1.00 to 20.00% coarse mannitol
- f. 10.00 to 30.00% microcrystalline cellulose
- g. 0.10 to 5.00% magnesium stearate
- h. 0.10 to 5.00% colloidal silicon dioxide
- i. 1.00 to 20.00% separating layer
- j. 1.00 to 20.00% enteric coating

5

10 24. The process for preparation of the pharmaceutical composition according to claim 23, wherein the process comprising the following steps:

a. Weighing and mixing dexlansoprazole or pharmaceutically acceptable salts or hydrated forms thereof, magnesium oxide light, fine mannitol, 30% of sodium starch glycolate and 35% of microcrystalline cellulose for 5 minutes in a granulator.

15

b. Spraying water to the mixture and granulating it

c. Sieving the wet granules

d. Drying the mixture

e. Sieving the dry granules

20

f. Adding 70% of sodium starch glycolate, coarse mannitol, 65% of microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide to the mixture and mixing 5 more minutes

g. Adding magnesium stearate to the mixture and mixing 2 more minutes

h. Compressing the powder mixture into tablets

25

i. Coating these tablets with a film coating to form a separating layer

j. Coating these coated tablets with an enteric coating

30

35

Tarifname

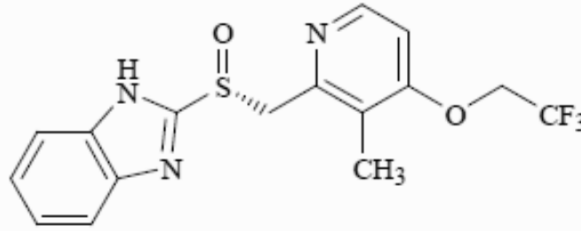
Dekslansoprazolün Enterik Kaplı Farmasötik Kompozisyonları

5 Teknik Alan

Mevcut buluş, dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını veya hidrat formlarını içeren enterik kaplı farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

10 Tekniğin Bilinen Durumu

Etkin madde dekslansoprazol, gastrik asit sekresyonunu inhibe eden lansoprazolün R-enantiyomeridir (gastrik parietal hücrelerde (H⁺, K⁺) - ATPaz'ın spesifik inhibisyonu ile gastrik asit sekresyonunu baskılayan bir proton pompa inhibitörü). Kimyasal adı (+)-2-[(R)-{[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il] metil} sulfinil]-1H-benzimidazoldür ve kimyasal yapısı Formül I'de gösterilmektedir.



Formül I

20

Eroziv özofajitin (EE) tüm gradlarının iyileştirilmesi, iyileşmiş EE'nin korunması ve mide yanmasının hafifletilmesi ve eroziv olmayan gastroözofageal reflü hastalığı (GERH) ile ilişkili mide yanması tedavisi için endike olan dekslansoprazolün geciktirilmiş salımlı kapsül formu piyasada bulunmaktadır ve 30 mg ve 60 mg terapötik dozunda oral yoldan uygulanmaktadır.

25

30

Diğer benzimidazol bileşikleri gibi, dekslansoprazol da yetersiz stabiliteye sahiptir ve asidik ortama, neme, ışığa karşı stabil değildir ve ısıtmaya karşı duyarlıdır. Oral yoldan uygulandığında, mide asidi ve benzerleri ile dekompoze olduğundan yeterli aktivite sergileyemeyebilir. Bu nedenle, midenin asidik ortamı nedeniyle bu bileşiğin oral farmasötik dozaj formlarında formüle edilmesinde birkaç problem ortaya çıkmaktadır.

Özellikle, nemli koşullar altında veya asidik ila nötr sulu çözelti içinde hızla dekompoze olacak ve renk değiştirecektir.

5 Bu bileşikler oral uygulama için farmasötik preparat olarak formüle edildiğinde, ilacın midedeki gastrik asitle temas etmemesi için özel teknikler gerekmektedir. En yaygın olarak kullanılan teknik, bu bileşiklerin veya granüllerinin veya pelletlerinin enterik kaplama ile kaplanmasıdır. Bununla birlikte, enterik kaplamalarda kullanılan malzeme asidiktir ve bu da bileşiğin bozunmasına neden olabilir. Bu bozunma, enterik kaplama prosesi sırasında dahi olabilmektedir ve sonucunda ilaç içeren çekirdeğin yüzeyinde 10 renklenme meydana gelir. Bu problemlerin önüne geçmek için çekirdek ve enterik kaplama arasında bir inert katman gerekmektedir.

Stabilitenin iyileştirilmesi için önceki teknikten bilinen bir başka şey ise, formülasyona bir alkali stabilizatör eklenmesidir.

15 Önceki teknikte, çeşitli farmasötik kompozisyonlarda lansoprazol ve onun R-enantiyomeri dekslansoprazol gibi benzimidazoller içeren birçok patent bulunmaktadır. R-lansoprazolun kristal formu, EP1129088'de açıklanmaktadır.

20 EP0629398'de salınımın başlamasını kontrol eden bir filmle çevrili olan ve bir enterik katman ile daha kaplı bir çekirdek içerisinde bir ilaç ve bir organik asit içeren bir dozaj formu açıklanmaktadır. Çekirdek, bir organik asit içerdiğinden, bu dozaj formu asidik bozunmaya karşı duyarlı olan bileşikler için uygun değildir.

25 Bununla birlikte, önceki hiçbir teknikte ayırıcı katmanın stabilizatöre ağırlık oranının daha iyi stabilite ve raf ömrü sağlamada etkin olduğunu belirtilmemiştir.

30 Bu nedenle, teknolojik açıdan basit bir şekilde iyi bir stabiliteye ulaşılan ve yukarıda tarif edilen problemleri aşan ve şu anda kullanılan formülasyonlara göre biyolojik olarak kullanılabilir bir farmasötik bileşim sunan geliştirilmiş üretim prosesine sahip dekslansoprazol farmasötik formülasyonlarının geliştirilmesine hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut buluşun diğer avantajları ve uygulamaları aşağıdaki açıklama ile anlaşılır olacaktır.

Buluşun Açıklaması

5

Mevcut buluşun temel amacı, güvenli ve etkin dissolüsyon profili ve kolay bir prosesle daha iyi raf ömrüne sahip olan dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formlarını içeren stabil enterik kaplı farmasötik kompozisyonlar sağlamaktır.

10

Bu buluşun farmasötik formülasyonu avantajlı olarak aynı veya önemli oranda benzer etkideki kapsül dozaj formuna biyolojik olarak eşdeğer bir enterik kaplı dozaj formu sunmaktadır.

15

Şaşırtıcı bir şekilde, ayırıcı katman ve stabilizatörün ağırlıkça spesifik bir miktarda kullanılmasının kompozisyonun stabilitesini önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur.

Bu buluşta, enterik kaplı farmasötik kompozisyonlar:

20

- a. dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formlarını, bir veya daha fazla stabilizatör ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren bir çekirdeği,
- b. bir veya daha fazla kaplama ajanı içeren bir ayırıcı katmanı,
- c. en az bir enterik kaplama ajanı içeren bir enterik kaplama katmanı,

25

içermekle birlikte, buradaki ayırıcı katmanın stabilizatöre ağırlık oranı, 0.1 ile 10 arasında, tercihen 0.1 ile 5.0 arasında ve daha tercihen 0.5 ile 2.0 arasındadır.

Ayırıcı katman, bir film kaplama katmanı oluşturmaktadır.

30

Ayırıcı katmandaki kaplama maddeleri, hidroksipropilmetil selüloz, amino alkil metakrilat kopolimerleri, polietilen glikol (PEG), polivinilpirolidon (PVP), polivinil alkol, hidroksipropil selüloz, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, metil ve etil selüloz, hidroksietil metilselüloz, PVP (polivinilpirolidon)/vinil asetat kopolimeri, PVA (polivinil alkol)/PEG kopolimeri, aljinatlar, şeker, nişasta, şeker alkolleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

35

Tercih edilen bir uygulamada, kaplama maddeleri, hidroksipropilmetil selüloz, polivinilpirolidon (PVP), polietilen glikol (PEG) veya bunların karışımlarıdır.

5 Bir uygulamada, ayırıcı katmandaki toplam kaplama maddesi ve enterik kaplı katmandaki enterik kaplama maddeleri, çekirdeğin ağırlığına %11.0 ile %55.0 arasında değişmektedir.

10 Bir uygulamaya göre, dekstransoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formlarının miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığına %1.00 ile %60.00'ı arasındadır. Tercihen bu miktar, toplam kompozisyonun ağırlığına %5.00 ile %40.00'ı arasındadır. Daha fazla tercihen, dekslansoprazol toplam kompozisyonda ağırlıkça %10.00 ile %20.00 arasındadır.

15 Bu uygulamalara göre kompozisyon, kaplı tablet, üç katmanlı tablet, çift katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, mini tablet, pelet, şeker peleti, film kaplı tablet, hap, kapsül, oral granül, tercihen ise bir tablet formundadır.

20 Tablet dozaj formu, örneğin pelet oluşumu ve/veya bu peletlerin kaplanması ihtiyacının ortadan kalkması gibi üretim sürecinde daha az adıma ihtiyaç duyulması ile de avantajlı olabilir ve kapsül kabuklarının olması için ek maliyet gerekmez.

25 Kapsüllerin tabletlerden daha yüksek maliyetli olduğu ve toz içerikleri anlamlı derecede sıkıştırılmadığından anlamlı yer ve potens kısıtlamaları olduğu bilinmektedir. Kapsüller hava geçirmez olmadığından, raf ömrüleri tabletlerden daha kısadır.

30 Bir uygulamada, enterik kaplı katmandaki enterik kaplama ajanı pH 5.5 veya üzerinde çözünmektedir ve selüloz asetat ftalat, selüloz asetat süksinat, hidroksipropil selüloz ftalat, hidroksipropil etilselüloz ftalat, hidroksil propil metil selüloz ftalat, hidroksil propil metil selüloz asetat süksinat, hidroksietil selüloz ftalat, metilselüloz ftalat, polivinilasetat ftalat, polivinilasetat hidrojen ftalat, amilaz asetat ftalat, selüloz ester ftalatlar, selüloz eter ftalatlar, sodyum selüloz asetat ftalat, nişasta asit ftalat, selüloz asetat bütirat, selüloz asetat maleat, selüloz asetat trimellitat, selüloz asetat propiyonat, stiren maleik asit dibütil ftalat kopolimer, stiren maleik asit polivinil asetat ftalat kopolimer propiyonat, şellak veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

35 Uygun stabilizatörler, aljinik asit, alüminyum hidroksit, alüminyum oksit, kalsiyum karbonat, kalsiyum silikat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, magnezyum trisilikat,

potasyum bikarbonat, sodyum bikarbonat ve sodyum karbonat içerebilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

5 Tercih edilen bir uygulamada stabilizatör, toplam formülasyonda ağırlıkça %5.00 ile %20.00 arasında, tercihen %5.00 ile %15.00 arasında, daha tercihen %10.00 ile %15.00 arasında bulunmaktadır.

10 Bir uygulamaya göre, stabilizatörün dekslansoprazole veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarına veya hidrat formlarına ağırlık oranı 0.1 ile 5.0, tercihen 0.1 ile 2.0, daha tercihen 0.5 ile 1.0 arasındadır.

15 Stabilizatörün, dekslansoprazole veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına veya hidrat formlarına oranı, stabil bir formülasyon elde etmek için etkilidir. Özellikle magnezyum oksit, stabilizatör olarak tercih edilmektedir.

Bir uygulamaya göre kompozisyon, dağıtıcılar, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, lubrikanlar, glidantlar veya bunların karışımlarından seçilen en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir.

20 Uygun dolgu maddeleri, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, laktoz, laktoz monohidrat, nişasta, dekstroz, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sukroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat, polioller, dekstroz, maltitol veya bunların karışımları
25 olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Tercih edilen bir uygulamada kompozisyon, ince mannitol ve kalın mannitol olmak üzere en az iki dolgu maddesi içermektedir.

30 İnce mannitol, 1-180 µm arasında değişen, tercihen 60 µm'nin altında olan D50 değerine sahip mannitol tozudur. Tercihen ince mannitol, mannitol 60'tır.

Kalın mannitol, 20-600 µm arasında değişen, tercihen 400 µm'nin altında olan D50 değerine sahip mannitol tozudur. Tercihen kalın mannitol, mannitol DC 400'dür.

35 İnce mannitolün miktarı, toplam kompozisyonun ağırlınca %1 ile %20'si, tercihen %5 ile %15'i ve daha fazla tercihen %5 ile %10'u arasındadır.

Kalın mannitolün miktarı, toplam kompozisyonun ağırlınca %1 ile %20'si, tercihen %5 ile %15'i ve daha fazla tercihen %10 ile %15'i arasındadır.

5 Bu tercih edilen uygulamaya göre, ince mannitolün kalın mannitole ağırlık oranı, 0.1 ve 5.0, tercihen 0.2 ve 2.0, daha fazla tercihen 0.5 ve 1.0 arasındadır. Bu buluşta, enterik kaplı kompozisyonlar daha iyi stabilite sergilemektedir, bu tercih edilen aralık seçimi, raf ömrü boyunca arttırılmış stabiliteyi garantilemektedir.

10 Uygun bağlayıcılar mikrokristalin selüloz, kopovidon, kopolividon, polivinilpirolidon K30 (povidon K30), karnauba mumu, pullulan, polimetakrilat, gliseril behenat, hidroksipropil selüloz (HPC), karboksimetil selüloz (CMC), metil selüloz (MC), hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz (Na CMC), etil selüloz, polimetakrilatlar, polietilen oksit, polivinil alkol, polikarbofil, polivinil asetat ve onun kopolimerleri, jelatin, ksantan zımkı, 15 guar zımkı, aljinat, karrageen, kollagen, agar, pektin, hiyalüronik asit, karbomer, selüloz asetat ftalat, hidroksietil metil selüloz, polaksomer, polietilen glikol (PEG), şekerler, glikoz şurubları, doğal zımkılar, kitre zımkı, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, arap zımkı, polidekstroz veya bunların karışımları olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

20 Tercih edilen bir uygulamada bağlayıcı mikrokristalin selülozdur.

Bir uygulamada bağlayıcı, toplam formülasyon ağırlığının %10-30'u, tercihen %15-25'i , daha fazla tercihen %20-25'i arasında bir miktarda mevcuttur.

25 Bir uygulamada, bağlayıcının, ayırıcı katman ve enterik kaplı katman içindeki toplam kaplama maddelerine ağırlık oranı 0.5 ile 5.0, tercihen 1.0 ile 2.0, daha tercihen 1.5 ile 2.0 arasındadır.

30 Uygun lubrikanlar, magnezyum stearat, gliseril behenat, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, mumlar, borik asit, hidrojenlenmiş bitkisel yağ, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, stearik asit, yağ asidi, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımları olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

35 Tercih edilen bir uygulamada lubrikan magnezyum stearattır.

Bir uygulamada lubrikan, toplam formülasyon ağırlığının %0.1-5'i, tercihen %0.5-5'i, daha tercihen %0.5-2'si arasında bir miktarda mevcuttur.

5

Uygun glidantlar koloidal silikon dioksit, talk, alüminyum silikat, nişasta veya bunların karışımları olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Tercih edilen bir uygulamada glidant, koloidal silikon dioksittir.

10

Bir uygulamada glidant, toplam formülasyon ağırlığının 0.1-5'i, tercihen 0.1-2'si, daha fazla tercihen 0.5-1'i arasında bir miktarda mevcuttur.

15

Uygun dağıtıcılar sodyum nişasta glikolat, kroscarmeloz sodyum, sodyum karbonat, hidroksipropil selüloz (HPC), çapraz bağlanmış polivinilpirolidon (krospovidon), kopovidon, polikarbofil, düşük-süstitüe poloksamer, aljinik asit ve alginatlar, iyon değiştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum karboksi metil selüloz, karboksi metil selüloz kalsiyum, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat veya bunların karışımları olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

20

Tercih edilen bir uygulamada dağıtıcı sodyum nişasta glikolatır.

Bir uygulamada dağıtıcı, toplam formülasyon ağırlığının %1-20'si, tercihen %5-15'i, daha tercihen %5-10'u arasında bir miktarda mevcuttur.

25

Tercih edilen bir uygulamaya göre, farmasötik kompozisyon aşağıdakileri içerir:

30

- a. %1.00 ila %60.00 dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formları
- b. %5.00 ila %20.00 hafif magnezyum oksit
- c. %1.00 ila %20.00 sodyum nişasta glikolat
- d. %1.00 ila %20.00 ince mannitol
- e. %1.00 ila %20.00 kalın mannitol
- f. %10.00 ila %30.00 miktokristalin selüloz
- g. %0.10 ila %5.00 magnezyum stearat
- h. %0.10 ila %5.00 koloidal silikon dioksit
- i. %1.00 ila %20.00 ayırıcı katman
- j. %1.00 ila %20.00 enterik kaplama

35

Şaşırtıcı bir şekilde, kompozisyonda enterik kaplı katmandaki enterik kaplama maddesinin ayırıcı katmandaki kaplama maddelerine ağırlık oranı spesifik bir miktarda olduğunda, deklansoprazolün salınım hızı üzerinde bir sinerjik etki elde edildiği bulunmuştur.

Bu buluşta, enterik kaplı farmasötik kompozisyonlar:

- 10 a. deklansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını veya hidrat formlarını içeren bir çekirdeği,
- b. bir veya daha fazla kaplama maddesi içeren bir ayırıcı katmanı,
- c. en az bir enterik kaplama maddesi içeren bir enterik kaplama katmanını,

- 15 içermekle birlikte, buradaki enterik kaplı katmandaki enterik kaplama maddesinin ayırıcı katmandaki toplam kaplama maddelerine ağırlık oranı, 0.1 ve 5.0, tercihen 0.5 ila 3.0, daha fazla tercihen 1.0 ila 1.5 arasındadır.

- 20 Bir uygulamada, enterik kaplı katmandaki enterik kaplama maddesi pH 5.5 veya üzerinde çözünmektedir ve selüloz asetat ftalat, selüloz asetat süksinat, hidroksipropil selüloz ftalat, hidroksipropil etilselüloz ftalat, hidroksil propil metil selüloz ftalat, hidroksil propil metil selüloz asetat süksinat, hidroksietil selüloz ftalat, metilselüloz ftalat, polivinilasetat ftalat, polivinilasetat hidrojen ftalat, amilaz asetat ftalat, selüloz ester ftalatlar, selüloz eter ftalatlar, sodyum selüloz asetat ftalat, nişasta asit ftalat, selüloz asetat bütirat, selüloz asetat maleat, selüloz asetat trimellitit, selüloz asetat propiyonat, stiren maleik asit dibütil ftalat kopolimer, stiren maleik asit polivinil asetat ftalat kopolimer propiyonat, şellak veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.
- 25

- 30 Ayırıcı katmandaki kaplama maddeleri, hidroksipropilmetil selüloz, amino alkil metakrilat kopolimerleri, polietilen glikol (PEG), polivinilpirolidon (PVP), polivinil alkol, hidroksipropil selüloz, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, metil ve etil selüloz, hidroksietil metilselüloz, PVP (polivinilpirolidon)/vinil asetat kopolimeri, PVA (polivinil alkol)/PEG kopolimeri, aljinatlar, şeker, nişasta, şeker alkoller veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.
- 35

Tercih edilen bir uygulamada, kaplama maddeleri, hidroksipropilmetil selüloz, polivinilpirolidon (PVP), polietilen glikol (PEG) veya bunların karışımlarıdır.

Bir uygulamada, ayırıcı katmandaki toplam kaplama maddesi ve enterik kaplı katmandaki enterik kaplama maddeleri, çekirdeğin ağırlığına %11.0 ile %55.0 arasında değişmektedir.

5

Bir uygulamada, çekirdek bir veya daha fazla stabilizatör içermektedir.

10

Uygun stabilizatörler, aljinik asit, alüminyum hidroksit, alüminyum oksit, kalsiyum karbonat, kalsiyum silikat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, magnezyum trisilikat, potasyum bikarbonat, sodyum bikarbonat ve sodyum karbonat olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

15

Tercih edilen bir uygulamada stabilizatör, toplam formülasyonda ağırlıkça %5.00 ile %20.00 arasında, tercihen %5.00 ile %15.00 arasında, daha tercihen %10.00 ile %15.00 arasında bulunmaktadır.

20

Bir uygulamaya göre, stabilizatörün dekslansoprazole veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarına veya hidrat formlarına ağırlık oranı 0.1 ile 5.0, tercihen 0.1 ile 2.0, daha tercihen 0.5 ile 1.0 arasındadır.

25

Bir uygulamaya göre, dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formlarının miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığına %1.00 ile %60.00'ı arasındadır. Tercihen bu miktar, toplam kompozisyonun ağırlığına %5.00 ile %40.00'ı arasındadır. Daha fazla tercihendeksiansoprazolun toplam kompozisyonun ağırlığına %10.00 ile %20.00'si arasındadır.

30

Bu uygulamalara göre kompozisyon, kaplı tablet, üç katmanlı tablet, çift katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, mini tablet, pelet, şeker peleti, film kaplı tablet, hap, kapsül, oral granül, tercihen ise bir tablet formundadır.

35

Tablet dozaj formu, örneğin pelet oluşumu ve/veya bu peletlerin kaplanması ihtiyacının ortadan kalkması gibi üretim sürecinde daha az adıma ihtiyaç duyulması ile de avantajlı olabilir ve kapsül kabuklarının olması için ek maliyet gerekmez.

Kapsüllerin tabletlerden daha yüksek maliyetli olduğu ve toz içerikleri anlamlı derecede sıkıştırılmadığından anlamlı yer ve potens kısıtlamaları olduğu bilinmektedir. Kapsüller hava geçirmez olmadığından, raf ömrüleri tabletlerden daha kısadır.

Bir uygulamaya göre kompozisyon, dağıtıcılar, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, lubrikanlar, glidantlar veya bunların karışımlarından seçilen en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir.

5

Uygun dolgu maddeleri, manitol, spreyle kurutulmuş manitol, laktoz, laktoz monohidrat, nişasta, dekstroz, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sukroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat, polioller, dekstroz, maltitol veya bunların karışımları olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

10

Tercih edilen bir uygulamada kompozisyon, ince manitol ve kalın manitol olmak üzere en az iki dolgu maddesi içermektedir.

15

İnce manitol, 1-180 µm arasında değişen, tercihen 60 µm'nin altında olan D50 değerine sahip manitol tozudur. Tercihen ince manitol, manitol 60'tır.

Kalın manitol, 20-600 µm arasında değişen, tercihen 400 µm'nin altında olan D50 değerine sahip manitol tozudur. Tercihen kalın manitol, manitol DC 400'dür.

20

İnce manitolün miktarı, toplam kompozisyonun ağırlınca %1 ile %20'si, tercihen %5 ile %15'i ve daha fazla tercihen %5 ile %10'u arasındadır.

25

Kalın manitolün miktarı, toplam kompozisyonun ağırlınca %1 ile %20'si, tercihen %5 ile %15'i ve daha fazla tercihen %10 ile %15'i arasındadır.

Bu tercih edilen uygulamaya göre, ince manitolün kalın mannitole ağırlıkça oranı, 0.1 ve 5.0, tercihen 0.2 ve 2.0, daha tercihen 0.5 ve 1.0 arasındadır.

30

Bu buluşta, enterik kaplı kompozisyonlar daha iyi stabilite sergilemektedir, bu tercih edilen aralık seçimi, raf ömrü boyunca arttırılmış stabiliteyi garantilemektedir.

Uygun bağlayıcılar polivinilpirolidon (PVP, povidon), mikrokristalin selüloz, kopovidon, kopolividon, polivinilpirolidon K30 (povidon K30), carnauba mumu, pullulan, polimetakrilat, gliseril behenat, hidroksipropil selüloz (HPC), karboksimetil selüloz (CMC), metil selüloz (MC), hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz (Na CMC), etil selüloz, polimetakrilatlar, polietilen oksit, polivinil alkol, polikarbofil, polivinil asetat ve

35

onun kopolimerleri, jelatin, ksantan zımkı, guar zımkı, aljinat, karrageen, kollagen, agar, pektin, hiyalüronik asit, karbomer, selüloz asetat ftalat, hidroksietil metil selüloz, polaksomer, polietilen glikol (PEG), şekerler, glikoz şurubları, doğal zımkılar, kitre zımkı, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, arap zımkı, polidekstroz veya bunların karışımları olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Tercih edilen bir uygulamada bağlayıcı mikrokristalin selülozdur.

Bir uygulamada bağlayıcı, toplam formülasyon ağırlığının %10-30'u, tercihen %15-25'i, daha tercihen %20-25'i arasında bir miktarda mevcuttur.

Bir uygulamada, bağlayıcının, ayırıcı katman ve enterik kaplı katman içindeki toplam kaplama ajanlarına ağırlık oranı 0.5 ile 5.0, tercihen 1.0 ile 2.0, daha tercihen 1.5 ile 2.0 arasındadır.

Uygun lubrikanlar, magnezyum stearat, gliseril behenat, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, mumlar, borik asit, hidrojenlenmiş bitkisel yağ, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, stearik asit, yağ asidi, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımları olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Tercih edilen bir uygulamada lubrikan magnezyum stearattır.

Bir uygulamada lubrikan, toplam formülasyon ağırlığının %0.1-5'i, tercihen %0.5-5'i, daha tercihen %0.5-2'si arasında bir miktarda mevcuttur.

Uygun glidantlar kolloidal silikon dioksit, talk, alüminyum silikat, nişasta veya bunların karışımları olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Tercih edilen bir uygulamada glidant, kolloidal silikon dioksittir.

Bir uygulamada glidant, toplam formülasyon ağırlığının %0.1-5'i, tercihen %0.1-2'si, daha tercihen %0.5-1'i arasında bir miktarda mevcuttur.

Uygun dağıtıcılar sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloza sodyum, sodyum karbonat, hidroksipropil selüloz (HPC), çapraz bağlanmış polivinilpirolidon (krospovidon),

5 kopovidon, polikarbofil, düşük-süstitüye poloksamer, aljinik asit ve alginatlar, iyon değiştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum karboksi metil selüloz, karboksi metil selüloz kalsiyum, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat veya bunların karışımları olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Tercih edilen bir uygulamada dağıtıcı sodyum nişasta glikolatır.

10 Bir uygulamada dağıtıcı, toplam formülasyon ağırlılığının %1-20'si, tercihen %5-15'i, daha tercihen %5-10'u arasında bir miktarda mevcuttur.

Tercih edilen bir uygulamaya göre, farmasötik kompozisyon aşağıdakileri ięerir:

- 15 a. %1.00 ila %60.00 dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formları
- b. %5.00 ila %20.00 hafif magnezyum oksit
- c. %1.00 ila %20.00 sodyum nişasta glikolat
- d. %1.00 ila %20.00 ince mannitol
- e. %1.00 ila %20.00 kalın mannitol
- 20 f. %10.00 ila %30.00 miktokristalin selüloz
- g. %0.10 ila %5.00 magnezyum stearat
- h. %0.10 ila %5.00 kolloidal silikon dioksit
- i. %1.00 ila %20.00 ayırıcı katman
- j. %1.00 ila %20.00 enterik kaplama

25

30

35

Örnek 1:

İçerik maddeleri	(%) miktar (a/a)
Dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formları	10.00-20.00
Hafif magnezyum oksit	10.00-15.00
Sodyum nişasta glikolat	5.00-10.00
Mannitol 60 (ince mannitol)	5.00-10.00
Mannitol DC 400 (kalın mannitol)	10.00-15.00
Mikrokristalin selüloz PH 200	20.00-25.00
Magnezyum stearat	0.50-2.00
Kolloidal silikon dioksit	0.50-1.00
Ayırıcı katman	5.00-10.00
Enterik kaplama	5.00-10.00
Toplam kaplı tablet	100

Örnek 2:

İçerik maddeleri	(%) miktar (a/a)
Dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formları	1.00-60.00
Hafif magnezyum oksit	5.00-20.00
Sodyum nişasta glikolat	1.00-20.00
Mannitol 60 (ince mannitol)	1.00-20.00
Mannitol DC 400 (kalın mannitol)	1.00-20.00
Mikrokristalin selüloz PH 200	10.00-30.00
Magnezyum stearat	0.10-5.00
Kolloidal silikon dioksit	0.10-5.00
Ayırıcı katman	1.00-20.00
Enterik kaplama	1.00-20.00
Toplam kaplı tablet	100

Örnek 3:

İçerik maddeleri	(%) miktar (a/a)
Dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formları	16.64
Hafif magnezyum oksit	11.09
Sodyum nişasta glikolat	8.32
Mannitol 60 (ince mannitol)	8.32
Mannitol DC 400 (kalın mannitol)	12.48
Mikrokristalin selüloz PH 200	23.85
Magnezyum stearat	1.66
Kolloidal silikon dioksit	0.83
Ayırıcı katman	8.32
Enterik kaplama	8.49
Toplam kaplı tablet	100

Yukarıda bahsedilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlar takip edilerek hazırlanmaktadır:

a. Dekslansoprazol veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya hidrat formları, hafif magnezyum oksit, ince mannitol, sodyum nişasta glikolatın %30'u ve mikrokristalin selülozun %35'i tartılır ve bir granülatör içerisinde 5 dakika boyunca karıştırılır.

b. Karışıma su püskürtülür ve granül haline getirilir

c. Islak granüller 5 mm gözlü bir elekten geçirilerek elenir

d. Karışım 45°C'ye ayarlı bir fırında kurutulur.

e. Kuru granüller 1 mm gözlü bir elekten geçirilerek elenir

f. Sodyum nişasta glikolatın %70'i, kalın mannitol, mikrokristalin selülozun %65'i ve kolloidal silikon dioksit karışıma eklenir ve 5 dakika daha karıştırılır

g. Karışıma magnezyum stearat eklenir ve 2 dakika daha karıştırılır

h. Toz karışım tabletler halinde sıkıştırılır

i. Bu tabletler ayırıcı bir katman oluşturmak üzere bir film kaplama ile kaplanır

j. Bu kaplı tabletler enterik kaplama ile kaplanır

Ayrıcı katman içindekiler		(%) miktar (a/a)
Opadry Sarı		%5.00
HPMC 3 cP	%87.8	
Propilen glikol	%8.7	
PVP K-25	%1.7	
Titanyum dioksit	%1.5	
Sarı demir oksit	%0.1	
Opadry Beyaz		%95.00
HPMC 15 cP	%72.8	
Titanyum dioksit	%14.0	
Polietilen glikol	%4.4	
Magnezyum stearat	%4.4	
Gliserin	%4.4	

Enterik kaplama içindekiler		(%) miktar (a/a)
AQOAT AS-LG (HPMC Asetil Süksinat)		%98.04
Sodyum hidroksit		%1.96