

ÖZET

İVABRADİNİN KONTROLLÜ SALIMLI FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI

- 5 Mevcut buluş, ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, solvatı veya polimorfunu ve en az bir kontrollü salım ajan içeren kontrollü salımlı farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

İSTEMLER

1. İvabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfunu ve gliseril behenat, selüloz asetat, polivinilpirolidon, polivinil asetat, lauroil polioksil gliseridler, etilen vinil asetat kopolimeri veya bunların karışımlarından seçilen en az bir kontrollü salın ajanı içeren bir farmasötik kompozisyon.
2. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kontrollü salın ajanlarının miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.50 ve %60.00 arasında olmasıdır.
3. İstem 2'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kontrollü salın ajanlarının miktarının ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfuna ağırlıkça oranı 1.00 ile 100.0, tercihen 1.00 ile 80.0 arasında olmasıdır.
4. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfunun miktarının toplam kompozisyonun ağırlıkça %0.01 ile %10.00 arasında olmasıdır.
5. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kontrollü salın ajanlarının polivinilpirolidon, polivinil asetat ve gliseril behenat olmasıdır.
6. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; gliseril behenat miktarının toplam kompozisyonun ağırlıkça %5.00 ile %30.00 arasında olmasıdır.
7. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; polivinilpirolidon ve polivinil asetat miktarının toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.00 ile %30.00 arasında olmasıdır.
8. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kontrollü salın ajanının lauroil polioksilgliserit olmasıdır.
9. İstem 8'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; lauroil polioksilgliserit miktarının toplam kompozisyonun ağırlıkça %0.50 ile %40.00 arasında olmasıdır.
10. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kontrollü salın ajanlarının gliseril behenat ve etilen vinil asetat kopolimeri olmasıdır.

11. İstem 10'a göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; toplam kompozisyonun ağırlığınca gliseril behenat miktarının %5.00 ile %30.00 arasında ve etilen vinil asetat kopolimeri miktarının %0.50 ile %20.00 arasında olmasıdır.
- 5 12. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kontrollü salın ajanının selüloz asetat olmasıdır.
- 10 13. İstem 12'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; selüloz asetat miktarının toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.50 ile %20.00 arasında olmasıdır.
- 15 14. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ayrıca, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, glidantlar, lubrikanlar, plastikleştiriciler veya bunların karışımları arasında seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.
- 20 15. İstem 14'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; lubrikanın, magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, 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 palmitostearat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 25 16. İstem 15'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; lubrikan miktarının toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.10 ile %10.00 arasında olmasıdır.
- 30 17. İstem 14'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; glidantın koloidal silikon dioksit, talk, alüminyum silikat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
- 35 18. İstem 17'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; glidant miktarının toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.10 ile %10.00 arasında olmasıdır.
19. İstem 16 veya 18'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; glidantın lubrikana ağırlık oranının 0.02 ile 10.0 arasında olup, tercihen bu oranın 0.02 ile 4.0 arasında olmasıdır.

20. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, şunlar□
içermektedir;
- 5
- a. %0.01–10.00 ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat□
veya polimorfu
 - b. %5.00-90.00 mikrokristalin selüloz
 - c. %5.00-50.00 dibazik kalsiyum fosfat dihidrat
 - d. %1.00-30.00 polivinil pirolidon ve polivinil asetat
 - e. %5.00-30.00 gliseril behenat
 - f. %0.10-10.00 koloidal silikon dioksit
 - 10 g. %0.10-10.00 magnezyum stearat
21. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, şunlar□
içermektedir;
- 15
- a. %0.01–10.00 ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat□
veya polimorfu
 - b. %5.00-50.00 dibazik kalsiyum fosfat dihidrat
 - c. %5.00-30.00 ağ□ magnezyum karbonat
 - d. %0.50-40.00 lauroil polioksilgliserit
 - e. %0.10-10.00 koloidal silikon dioksit
 - 20 f. %0.10-10.00 magnezyum stearat
22. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, şunlar□
içermektedir;
- 25
- a. %0.01–10.00 ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat□
veya polimorfu
 - b. %5.00-50.00 dibazik kalsiyum fosfat dihidrat
 - c. %5.00-90.00 mikrokristalin selüloz
 - d. %5.00-30.00 gliseril behenat
 - 30 e. %0.50-20.00 etilen vinil asetat kopolimeri
 - f. %0.10-10.00 koloidal silikon dioksit
 - g. %0.10-10.00 magnezyum stearat
23. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, şunlar□
içermektedir;
- 35
- a. %0.01–10.00 ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat□
veya polimorfu
 - b. %5.00-40.00 mikrokristalin selüloz

- c. %5.00-30.00 dibazik kalsiyum fosfat dihidrat
- d. %0.50-20.00 karboksimetil selüloz sodyum
- e. %0.50-20.00 selüloz asetat
- f. %1.00-20.00 dietil ftalat
- g. %5.00-30.00 şeker pellet
- h. %0.10-10.00 koloidal silikon dioksit
- i. %0.10-10.00 magnezyum stearat

5

10

15

20

25

30

35

Tarifname

İVABRADİNİN KONTROLLÜ SALIMLI FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI

5

Buluşun Alanı

Mevcut buluş, ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, solvatını veya polimorfunu ve en az bir kontrollü salımlı ajan içeren kontrollü salımlı farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

10

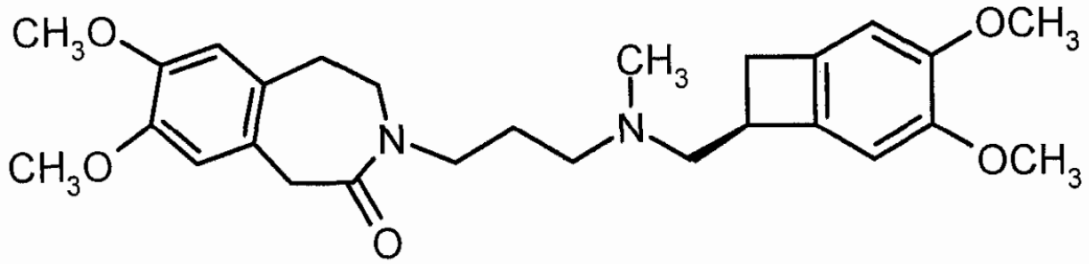
Tekniğin Bilinen Durumu

İvabradin (Corlanor ticari adı altında pazarlanmaktadır), beta blokerlerle tam olarak yönetilemeyen, kalp ile ilgili stabil göğüs ağrısı ve kalp yetmezliğinin semptomatik yönetiminde kullanılan bir ilaçtır.

15

İvabradinin kimyasal adı 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksibisiklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoksi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ondur ve kimyasal yapısı Formül 1’de gösterilmektedir.

20



Formül 1

25

İvabradin, kalp atım hızını düşüren bir ajandır. Kardiyak kalp pilinin selektif ve spesifik inhibisyonu vasıtasıyla etki göstermektedir. İf akımı genellikle sinüs nodunda spontan diyastolik depolarizasyonu kontrol eden ve dolayısıyla kalp atım hızını regüle eden önemli bir iyonik akımdır.

30

- İvabradin molekülü EP0534859 sayılı patentte açıklanmaktadır. WO2006092493 sayılı patentte, ivabradin hidroklorürün β polimorfu, hazırlanma prosesi ve bu polimorfu içeren kompozisyonlar açıklanmaktadır. β polimorfu, pazarlanan üründe mevcuttur. İvabradin hidroklorürün diğer polimorf formları WO2005110993, WO2006092491, WO2006092492, 5 WO2006092494, WO2007042656, WO2007042657 ve WO2013064307 sayılı patentlerde açıklanmaktadır. Önceki teknikten ivabradin tuzlarının kolaylıkla kristalize olduğu ve ivabradin hidroklorürün polimorfik geçişlerinin özellikle müstahzarlardan ispeten kolay gerçekleştiği bilinmektedir.
- 10 İvabradin tuzlarının kolay polimorfik geçişler sergilediği bilinmektedir. Farklı polimorflar, çözünürlük ve dissolüsyon profillerinde ve dolayısıyla ürünün biyoyararlanımında ve stabilitesinde farklılıklara neden olabilir. Stabil ürünler, üretim ve raf ömrü boyunca polimorfik transformasyona uğramamalıdır.
- 15 Amorf ivabradin hidroklorür ve amorf ivabradin hidroklorürün hazırlanma yöntemleri, WO2008146308, CN101597261 ve CN101463008 sayılı patent başvurularında açıklanmaktadır.
- 20 EP1345594 sayılı patentte polimetakrilat polimerleri kullanılarak ivabradinin kontrollü salınımına yönelikısıyla biçimlendirilebilir katı farmasötik kompozisyonlar açıklanmaktadır.
- Birçok hastalığın tedavisinde bir etkin maddenin uzatılmış salım formunda elde edilmesi istenen bir özelliktir. Uzatılmış salım terimi, etkin maddenin tekdüze ve sabit bir hızda salınarak, istenen plazma düzeylerine belirli bir sürede ulaşması olarak tanımlanabilir.
- 25 Böylelikle, ilaç uygulama sıklığı azaltılabilir.
- Uzatılmış salımlı formülasyon geliştirilmesi sırasında birçok zorlukla karşılaşmaktadır. Karşılaşılan sorunlardan birisi, ilacın fazla hızlı salınması sonucu oluşan doz boşalmasıdır. İstenen dissolüsyon profillerinin elde edilmesi de salınım hızının kontrol edilmesi yönünden 30 zordur. Bu nedenle, etkin maddenin plazma konsantrasyonlarında, toksisiteye yol açabilecek dalgalanmalar meydana gelebilir. Ek olarak, plazmadaki etkin maddede günlük değişiklikler görülebilir.
- Tüm bu sorunları ortadan kaldırmak ve dissolüsyon profilini ayarlamak için, ilaç 35 formülasyonun geliştirilmesi sırasında, kontrollü salımlı bir ajan kullanılması ve uzatılmış salım elde edilmelidir.

Bir uygulamada kontrollü salın ajanların miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %0.50 ve %60.00 arasındadır. Tercihen bu miktar, toplam kompozisyonun ağırlığına %0.50 ile %40.00 arasındadır.

- 5 Bir uygulamada, ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfunun miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %0.01 ile %10.00 arasındadır.

10 Bu uygulamalara göre, kontrollü salın ajanların miktarının ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfuna ağırlıkça oranı 1.00 ile 100.0, tercihen 1.00 ile 80.0 arasındadır.

15 Kontrollü salın ajanların miktarının ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfuna ağırlık oranının bu spesifik seçimleri, ivabradin içeren farmasötik kompozisyonların istenen salın kinetiğinin sağlanmasına yardımcı olur.

Tercih edilen bir uygulamada, kontrollü salın ajanları polivinilpirolidon, polivinil asetat ve gliseril behenattır.

20 Tercih edilen bu uygulamaya göre gliseril behenat miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %5.00 ile %30.00 arasındadır.

Bu uygulamalara göre, polivinilpirrolidon ve polivinil asetat miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %1.00 ile %30.00 arasındadır.

- 25 Tercih edilen bir uygulamada, kontrollü salın ajanı lauroil polioksilgliseridlerdir.

Tercih edilen bu uygulamaya göre, lauroil polioksilgliseridlerin miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %0.50 ile %40.00 arasındadır.

- 30 Tercih edilen bir uygulamada, kontrollü salın ajanları gliseril behenat ve etilen vinil asetat kopolimeridir.

35 Bu tercih edilen uygulamaya göre, toplam kompozisyonun ağırlığına gliseril behenat miktarı %5.00 ile %30.00 arasındadır ve etilen vinil asetat kopolimeri miktarı %0.50 ile %20.00 arasındadır.

Tercih edilen bir uygulamada, kontrollü salınım ajanı selüloz asetatıdır.

Bu tercih edilen uygulamaya göre, selüloz asetat miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %0.50 ile %20.00 arasındadır.

5

Bir uygulamada kompozisyon, kaplı tablet, üç katmanlı tablet, çift katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, mini tablet, pellet, şeker pellet, modifiye salınım tablet, film kaplı tablet, midede dağılan tablet, hap, kapsül, oral granül, toz, kaplı boncuk sistemi, mikroküre, tablet içi tablet, inlay tablet veya ağızda dağılan film formundadır.

10

Tercih edilen bir uygulamada kompozisyon, tablet veya film kaplı tablet formundadır.

İvabradinin stabilite problemi olduğundan, film kaplama katmanı, nem, ışık ve oksijenden korumak için de kullanılabilir.

15

Uygun film kaplama katmanı polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat IR); polivinil alkol veya kopolimerleri veya bunların karışımları (Opadry AMB II); polivinilpirolidon-vinil asetat kopolimerleri (Kollidon VA 64); etil selüloz dispersiyonları (Surelease); polietilen glikol; polivinil alkol ve lesitin (Sheffcoat PVA+); polivinilpirolidon ve her türlü Opadry™ ve bunların yanı sıra pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit, talk veya polimetilmetakrilat kopolimerleri (Eudragit) içeren gruptan seçilebilir.

20

Bir uygulamada kompozisyon, ayrıca, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, glidantlar, lubrikanlar, plastikleştiriciler veya bunların karışımları arasından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir.

25

Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, ağırlık magnezyum karbonat, laktoz, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, 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 içeren gruptan seçilmektedir.

30

Tercih edilen bir uygulamada dolgu maddesi, mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, ağırlık magnezyum karbonat veya bunların karışımları içeren bir gruptan seçilmektedir.

35

İvabradinin fizikokimyasal özelliklerinden dolayı ivabradin içeren stabil formülasyonlar elde edilmesinin zor olduğu bilinmektedir. Bu buluşta, yardımcı maddelerin belirli miktarlarda kullanılması iyi stabilite ve uzun raf ömrünün sağlanması için çok önemlidir. Özellikle, dolgu maddesi miktarı stabilite için önemli bir parametredir.

5

Tercih edilen bir uygulamada dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz ve dibazik kalsiyum fosfat dihidratıdır.

10 Bu uygulamaya göre mikrokristalin selüloz miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %5.00 ile %90.00 arasındadır ve dibazik kalsiyum fosfat dihidrat miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %5.00 ile %50.00 arasındadır.

Tercih edilen bir uygulamada dolgu maddeleri, dibazik kalsiyum fosfat dihidrat ve ağır magnezyum karbonatıdır.

15

Bu uygulamaya göre dibazik kalsiyum fosfat dihidrat miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %5.00 ile %50.00 arasındadır ve ağır magnezyum karbonat miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %5.00 ile %30.00 arasındadır.

20 Uygun bağlayıcılar, karboksimetil selüloz sodyum, polivinilpirolidon, karnauba mumu, pullulan, gliseril behenat, polikarbofil, polivinil asetat ve polivinil asetat kopolimerleri, selüloz asetat tılat, hidroksipropil nişasta, şekerler, tragasant zımkı, setostearil alkol, arap zımkı, polietilen glikol, polivinil alkol, nişasta, prejelatinize nişasta, glikoz, glikoz şurubu, doğal zımkılar, sukroz, sodyum aljinat, hidroksietil selüloz, karboksimetil selüloz kalsiyum, etil
25 selüloz, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, metil selüloz gibi selüloz türevleri, karragenan, guar zımkı, polimetakrilatlar, metakrilat polimerler, kollajenler, jelatin, agar gibi proteinler, aljinat, ksantan zımkı, hiyalüronik asit, pektin, polisakkaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamit, alüminyum hidroksit, laponit, bentonit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların
30 karışımları içeren bir gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada bağlayıcı, karboksimetil selüloz sodyumdur.

35 Bu tercih edilen uygulamaya göre, bağlayıcı miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %0.50 ile %20.00 arasındadır.

Uygun lubrikanlar, magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, 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 palmitostearat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren

5 gruptan seçilmektedir.

Bir uygulamada lubrikan miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %0.10 ile %10.00 arasındadır.

10 Tercih edilen bir uygulamada lubrikan, magnezyum stearattır.

Bu tercih edilen uygulamaya göre, magnezyum stearat miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %0.10 ile %10.00 arasındadır.

15 Bu spesifik lubrikan miktarı iyi tablet içeriği tekdüzeliği elde edilmesinde etkilidir. Ek olarak, magnezyum stearat lubrikan olarak kullanıldığında, ivabradinin içerik tekdüzeliği sorunu da aşılabilir.

Uygun plastikleştiriciler, dietil ftalat, polietilen glikol, orta zincirli gliseridler, triasetin, trietil sitrat, asetiltributil sitrat, asetiltrietil sitrat, alfa tokoferol, klorobutanol, dibutil sebakat, tributil sitrat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

20

Tercih edilen bir uygulamada plastikleştirici, dietil ftalattır.

25 Bir uygulamada plastikleştirici miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %1.00 ile %20.00 arasındadır.

Uygun glidantlar, koloidal silikon dioksit, talk, alüminyum silikat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

30

Tercih edilen bir uygulamada glidant, koloidal silikon dioksittir.

Bir uygulamada glidant miktarı toplam kompozisyonun ağırlığına %0.10 ile %10.00 arasındadır.

35

Lubrikan ve glidant belirli miktarlarda kullanıldığında, ivabradinin içerik tekdüzeliği sorununun çözüldüğü bulunmuştur. Bu buluşta, glidantın lubrikana ağırlık oranı 0.02 ile 10.0 arasında olup, tercihen bu oran 0.02 ile 4.0 arasındadır.

- 5 İçerik tekdüzeliği için bir başka önemli parametre glidantların ve lubrikanların partikül boyutu değerleridir.

Bu buluşta, özellikle glidantın ve lubrikanın D90 değeri aralıkları olmak üzere partikül boyutu dağılımı değerlerinin bu spesifik seçimi, farmasötik kompozisyonların etkin madde içeriğinin tekdüze olmasını sağlamaktadır.

Dolgu maddesinin partikül boyutu dağılımı, buluşun konusu olan kompozisyonun kalifikasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Burada kullanıldığı şekliyle 'partikül boyutu dağılımı', lazer difraksiyon yöntemi (Malvern analizi) gibi konvansiyonel olarak kabul edilmiş herhangi bir yöntemle test edilen kümülatif hacim boyut dağılımı anlamına gelmektedir.

Lazer difraksiyonu, dağıtılmış partikülat numunesinden geçen lazer demeti şeklinde saçılan ışığın yoğunluğundaki açısal değişikliği ölçerek partikül boyutu dağılımlarını ölçmektedir. Büyük partiküller, lazer demetine göre dar açılarda ışık saçar ve küçük partiküller geniş açılarda ışık saçar. Daha sonra açısal saçılma yoğunluğu verileri, saçılmanın oluşmasından sorumlu partiküllerin boyutunu hesaplamak için analiz edilir. Partikül boyutu, hacim eşdeğeri küre çapı olarak bildirilir.

Bu ölçüm yöntemine göre, D10 ifadesi hacmen partiküllerin %10'unun daha ince olduğu büyüklüğü, D50 ifadesi hacmen partiküllerin %50'sinin daha ince olduğu büyüklüğü ve D90 ifadesi de hacmen partiküllerin %90'ının daha ince olduğu büyüklüğü belirtmektedir.

Glidantın D90 değeri, 1 ila 100 µm arasında değişmektedir. Tercihen bu değer, 10 ila 80 µm arasında değişmektedir. Daha tercihen bu değer, 10 ila 50 µm arasında değişmektedir.

Lubrikanın D90 değeri, 1 ila 100 µm arasında değişmektedir. Tercihen bu değer, 10 ila 80 µm arasında değişmektedir. Daha tercihen bu değer, 10 ila 50 µm arasında değişmektedir.

Lubrikanın D90 değerinin glidantın D90 değerine oranı 0.1 ile 10.0 arasındadır. Tercihen bu oran, 0.2 ile 5.0 arasındadır. Daha tercihen bu oran, 0.50 ile 2.0 arasındadır.

Bir uygulamaya göre ivabradinin uygun tuzları, hidroklorür, hidrobromür, oksalat, sülfat, fosfat, asetat, propiyonat ve ayrıca ivabradinin propionik asit, maleik asit, fumarik asit, tartarik asit, nitrik asit, benzoik asit, metansülfonik asit, izetiyonik asit, benzensülfonik asit, sitrik asit, tolüensülfonik asit, trifluoroasetik asit ve kamforik asit tuzları ve ayrıca ivabradinin laktat, piruvat, malonat, süksinat, glutarat ve askorbatı içeren bir gruptan seçilmektedir. Ayrıca şu tuzlar da kullanılabilir: Laspartat, glutamat, sorbat, asinotat, glukonat, hippurat ve ivabradinin etansülfonik asit, mandelik asit, adipik asit veya sülfamik asit tuzları.

10 Örnek 1: Tablet

İçerik maddeleri	Miktar (%)
İvabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvatı veya polimorfu	0.01-10.00
Mikrokristalin selüloz	5.00-90.00
Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat	5.00-50.00
Polivinil pirrolidon/polivinil asetat (Kollidon SR)	1.00-30.00
Gliseril behenat	5.00-30.00
Kolloidal silikon dioksit	0.10-10.00
Magnezyum stearat	0.10-10.00
Toplam tablet	100
Opadry AMB II veya Kollicoat IR (opsiyonel olarak)	1.00-5.00
Toplam film kaplı tablet	101.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- İvabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvatı veya polimorfu ile polivinil pirrolidon/polivinil asetatı (Kollidon SR) yarısının su içinde karıştırılarak homojen bir karışım elde edilmesi
- Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, mikrokristalin selüloz ve gliseril behenatı, homojen karışımına eklenerek granül oluşturulması ve granüllerin kurutulması ve elenmesi
- Polivinil pirrolidon/polivinil asetatı (Kollidon SR) diğer yarısı ve kolloidal silikon dioksidin granüllere eklenmesi ve karıştırılması
- Granüllere magnezyum stearatı eklenmesi ve karıştırılması
- Karışım tablet oluşturmak üzere basılması
- Bu tabletlerin Opadry AMB II veya Kollicoat IR ile kaplanması (Opsiyonel olarak)

Örnek 2: Tablet

İçerik maddeleri	Miktar (%)
İvabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfu	0.01-10.00
Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat	5.00-50.00
Ağır magnezyum karbonat	5.00-30.00
Gelucire (Lauroil Polioksilgliserit)	0.50-40.00
Kolloidal silikon dioksit	0.10-10.00
Magnezyum stearat	0.10-10.00
Toplam tablet	100
Opadry AMB II veya Kollicoat IR (opsiyonel olarak)	1.00-5.00
Toplam film kaplı tablet	101.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

5

- Gelucire'in eritilmesi
- Eritilen gelucire ve ivabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfunun karıştırılması
- Karışımın soğutulması ve elenmesi
- Ağır magnezyum karbonat, dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, kolloidal silikon dioksidin karışma eklenmesi ve karıştırılması
- Magnezyum stearatın bu karışma eklenmesi
- Karışımın tablet oluşturmak üzere basılması
- Bu tabletlerin Opadry AMB II veya Kollicoat IR ile kaplanması (Opsiyonel olarak)

10

15

20

Örnek 3: Tablet

İçerik maddeleri	Miktar (%)
İvabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfu	0.01-10.00
Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat	5.00-50.00
Mikrokristalin selüloz	5.00-90.00
Gliseril behenat	5.00-30.00
Etilen vinil asetat kopolimeri	0.50-20.00
Kolloidal silikon dioksit	0.10-10.00
Magnezyum stearat	0.10-10.00
Toplam tablet	100
Opadry AMB II veya Kollicoat IR (opsiyonel olarak)	1.00-5.00
Toplam film kaplı tablet	101.00-105.00

5

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- İvabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfunun ve etilen vinil asetat kopolimerinin, uygun bir çözücü içinde çözülmesi
- Granüllerin, püskürterek kurutma prosesi kullanılarak enkapsülasyonu
- Mikrokristalin selüloz, gliseril behenat, dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, kolloidal silikon dioksidin, bu enkapsülasyonu granüllere eklenmesiyle homojen bir karışım oluşturulması
- Bu karışımın magnezyum stearatın eklenmesi ve karıştırılması
- Karışımın tablet oluşturmak üzere basılması
- Bu tabletlerin Opadry AMB II veya Kollicoat IR ile kaplanması (Opsiyonel olarak)

20

Örnek 4: Tablet

İçerik maddeleri	Miktar (%)
İvabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfu	0.01-10.00
Mikrokristalin selüloz	5.00-40.00
Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat	5.00-30.00
Karboksimetil selüloz sodyum	0.50-20.00
Selüloz asetat	0.50-20.00
Dietil ftalat	1.00-20.00
Şeker pellet	5.00-30.00
Kolloidal silikon dioksit	0.10-10.00
Magnezyum stearat	0.10-10.00
Toplam tablet	100
Opadry AMB II veya Kollicoat IR (opsiyonel olarak)	1.00-5.00
Toplam film kaplı tablet	101.00-105.00

5

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- İvabradin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvat veya polimorfunun ve karboksimetil selüloz sodyumun yarısı ile etkin madde alkolik veya hidroalkolik çözeltisinin hazırlanması
- Etkin madde içeren şeker pelletler oluşturmak için şeker pelletlerin bu çözelti ile kaplanması
- Karboksimetil selüloz sodyumun diğer yarısı, selüloz asetat ve dietil ftalatın alkolik veya hidroalkolik çözeltisinin hazırlanması
- Kaplı pelletler oluşturmak üzere pelletlerin bu çözelti ile kaplanması
- Mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, kolloidal silikon dioksit ve kaplı pelletlerin homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılması
- Magnezyum stearatın bu homojen karışımına eklenmesi
- Karışımın tablet oluşturmak üzere basılması
- Bu tabletlerin Opadry AMB II veya Kollicoat IR ile kaplanması (opsiyonel olarak)

20