ÖZET

RALOKSİFEN VE EN AZ BİR ANTİPSİKOTİK AJAN İÇEREN FARMASÖTİK KOMBİNASYON

Mevcut buluş, raloksifen veya raloksifenin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir antipsikotik ajan veya söz konusu ajanın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren bir farmasötik kombinasyon ile ilgili olup; burada kombinasyon, hızlı salım veya modifiye salım veya her iki salımı birlikte sağlayan en az bir salım fazı içermektedir.

İSTEMLER

1. Farmasötik kombinasyon, raloksifen ve en az bir antipsikotik ajan içermekte olup, burada söz konusu kombinasyon, hızlı salım sağlayan veya modifiye salım sağlayan veya her iki salım fazını birlikte sağlayan en az bir salım fazı içermektedir.

2. İstem 1'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; antipsikotik ajanların, paliperidon, brekspiprazol, olanzapin, amisülpirid veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

3. İstem 2'ye göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; farmasötik kombinasyonun raloksifen ile paliperidon veya raloksifen ile brekspiprazol veya raloksifen ile olanzapin veya raloksifen ile amisülpirid arasından seçilmesidir.

4. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, çözücüler, hız kontrol edici polimerler, yüzey aktif maddeler, lubrikanlar, glidantlar, antimikrobiyal yardımcı maddeler, tatlandırıcılar, aroma vericiler, eritici bileşenler, stabilizatörler, kaplama maddeleri, renklendiriciler, pH ayarlayıcıları veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.

5. İstem 4'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; hız kontrol edici polimerlerşn, etil selüloz, polimetilmetakrilat türevleri, gelucire, poloksamer, polivinil alkol, ksantan zamkı, sodyum aljinat, polimetakrilatlar, poliakrilamid, metil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metil selüloz gibi yarı-sentetik polimerler, polivinil asetat, selüloz asetat ftalat, etilen vinil asetat, metil aminoetil metakrilat, nötral metakrilik asit esterler, polilaktid, polilaktid ko-glikolid, düşük molekül ağırlıklı polietilen/poliizobutilen, polyanhidritler ve poli (orto-esterler), dietil aminoetil metakrilat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

6. İstem 5'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; hız kontrol edici polimerlerin etil selüloz, polimetilmetakrilat deriveleri, gelucire, poloksamer, polivinil alkol, ksantan zamkı, sodyum aljinat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

7. İstem 6'ya göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; hız kontrol edici polimerlerin kompozisyondaki miktarının ağırlıkça %0.5 ila %50.0, tercihen %1.0 ila %40 olmasıdır.

8. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; farmasötik kombinasyonun oral yoldan uygulanmasıdır.

9. İstem 8'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun tabletler, kapsüller, ağızda dağılan tabletler, şerit, şurup, toz, pastiller, saşe, efervesan kompozisyonlar, haplar, sert veya yumuşak jelatin kapsüller, kaplı boncuk sistemleri, granüller, mikroküreler, drajeler, filmler, oral olarak uygulanabilir filmler, çözeltiler, katı maddeler, eliksirler, tentürler, süspansiyonlar, kolloidal dispersiyonlar, dispersiyonlar, emülsiyonlar formunda olmasıdır.

10. İstem 9'a göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun tablet veya kapsül veya pastil veya şerit formunda olmasıdır.

11. İstem 10'a göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun tablet formunda olmasıdır.

12. İstem 11'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; tabletin, film kaplı tabletler, çift katmanlı tabletler, inlay tabletler, ağızda dağılan tabletler, basılmış tabletler, kaplı veya kaplı olmayan tabletler, çok katmanlı tabletler, mini tabletler, bukkal tabletler, dil altı tabletler, efervesan tabletler, hızlı salım sağlayan tabletler, modifiye salım sağlayan tabletler, midede dağılan tabletler, çiğneme tabletleri, çözünen tabletler veya pastilleri içeren gruptan seçilmesidir.

13. İstem 12'ye göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; tabletin en az bir tür partikül içermesidir.

14. İstem 13'e göre farmasotik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu partikülün mini tabletler, pelletler, çekirdek, aglomeratlar, granüller, tozlar, lipozomlar, küresel pelletler veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.

15. İstem 10'a göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun kapsül formunda olmasıdır.

16. İstem 15'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; kapsülün en az bir tür partikül içermesidir.

17. İstem 16'e göre farmasotik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu partikülün mini kapsüller, mini-tabletler, pelletler, çekirdek, aglomeratlar, granüller, tozlar, lipozomlar, küresel pelletler veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.

18. İstem 17'ye göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun kapsül içi mini-tabletler veya kapsül içi mini-kapsüller veya kapsül içi pelletler veya kapsül içi granül formunda olmasıdır.

19. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun direkt baskı, yaş veya kuru granülasyon, sıcak eritme granülasyon, sıcak eritme ekstrüzyon, akışkan yataklı granülasyon, ekstrüzyon/küre haline getirme, çift baskı (slugging), spreyle kurutma veya çözücü buharlaştırma kullanılarak hazırlanmasıdır.

TARİFNAME

RALOKSİFEN VE EN AZ BİR ANTİPSİKOTİK AJAN İÇEREN FARMASÖTİK KOMBİNASYON

Buluşun Alanı

Mevcut buluş, raloksifen veya raloksifenin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir antipsikotik ajan veya söz konusu ajanın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren bir farmasötik kombinasyon ile ilgili olup; burada kombinasyon, hızlı salımveya modifiye salım veya her iki salımı birlikte sağlayan en az bir salım fazı içermektedir.

Tekniğin Bilinen Durumu

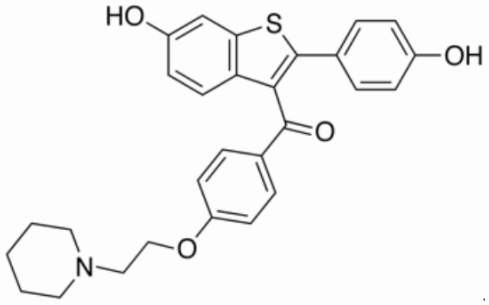
Şizofreni, kişinin düşüncesine, duygularına ve davranışına etki eden bir akıl hastalığıdır. Şizofreniye neyin sebep olduğu bilinmemekle birlikte araştırmacılar, genetiğin, beyin kimyasının ve çevre faktörlerinin birlikte bu hastalığın oluşumuna sebep olduğuna inanmaktadır.

Şizofreni belirtileri pozitif, negatif ve bilişsel olarak tanımlanmaktadır.

- Pozitif belirtiler arasında halüsinasyonlar, delüzyonlar, hafızave dikkat sorunu ve hareket bozuklukları yer almaktadır.
- Negatif belirtiler arasında duygusal ifadelerin mimik veya ses tonuyla dışavurumunda azalma, gündelik hayattan alınan hazda azalma, aktivite başlatma ve sürdürmede zorluklar, az konuşma yer almaktadır.
- Bilişsel belirtiler arasında odaklanma veya dikkat vermede güçlük, bilgiyi anlama ve karar verme için kullanma becerisi ile bilgiyi öğrendikten hemen sonra kullanma becerisi ile ilgili sorunlar yer almaktadır.

Önceki teknikte, östrojenin şizofrenili kadınlar için faydalı bir tedavi olabileceği belirtilmektedir. Şizofrenili hastalar östrojen ile tedavi edilmiş ve konjuge östrojenler şizofreninin patogenezinde rol alan çeşitli nörotransmitter belirtilerini modüle etmiştir. Bu hastaların pozitif belirtilerinde anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca negatif belirtiler ilerleme göstermemiştir. Ayrıca östrojen, hem erkekler hem de kadınlar için şizofreni tedavisinde kullanılabilir.

Raloksifenin kimyasal adı [6-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-benzotiofen-3-il]-[4-[2-(l -piperidil) etoksi] fenil]-metanondur. Kimyasal yapısı aşağıda (Formül I) gösterilmekte olup, formülü $C_{28}H_{27}NO_4S$ ve molekül ağırlığı 473.587 g/mol'dür.



Formül I: raloksifen

Raloksifen, benzotiofenden elde edilen selektif bir östrojen reseptör modülatörü olup, postmenopozal kadınlarda osteoporozun tedavisinde ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 4,418,068 numaralıABD patentinde açıklanmaktadır. Farmasötik formülasyonlarda, hidroklorür tuzu formunda kullanılmakta ve Eli Lilly tarafından Evista® markası altında pazarlanmaktadır.

Aynı zamanda raloksifenin en az bir antipsikotik ajan ile farmasötik kombinasyonunun, tek başına antipsikotik ajan kullanımına göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir, bu farmasötik kombinasyon ayrıca hastalığa bağlı pozitif belirtilerin (halüsinasyonlar, delüzyonlar, hafızave dikkat problemi) azaltılmasına da yardımcı olmaktadır. Ek olarak, önceki teknikte raloksifenin en az bir antipsikotik ajan ile farmasötik kombinasyonu bulunmamaktadır.

Bu buluşta, bir dozaj formunda birden fazla molekülün kombine edilmesi sayesinde hasta uyumu arttırılmaktadır. Ek olarak, güvenliik açısından ve pozitif belirtilerin azalması yönünden, bazı etkin maddelerin farmasötik kombinasyonları, daha yüksek geçimlilik ve hasta uyumu anlamında dozaj programının azaltılması yönünden her zaman hızlı salım sağlayan formülasyonlardan daha uygun değildir.

Bu nedenle teknikte, halüsinasyonlar, delüzyonlar, hafıza ve dikkat problemleri gibi istenmeyen şizofreni belirtilerini azaltan ve bunun yanı sıra daha iyi yan etki profiline ve daha yüksek hasta uyumuna sahip, raloksifen ve en az bir antipsikotik ajan içeren, modifiye salım veya hızlı salım sağlayan fazlara veya bu fazların karışımlarına sahip bir formülasyonun geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluşun esas amacı, raloksifenin en az bir antipsikotik ajan ile kombine edilmesiyle şizofreni belirtilerinin ortadan kaldırılması, hızlı ve etkili tedavi sunulması ve önceki tekniğe ek avantajlar getirilmesidir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, istenen çözünme profillerine sahip olan daha az irite edici, stabil dozaj formunun sunulmasıdır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, ilacın plazmadaki terapötik düzeylerini uzun süre korumak ve bunu yaparken ilaçla ilgili toksisite oluşturmamak için ilac salımını istenen şekilde yapabilen bir raloksifen ve en az bir antipsikotik ajan kombinasyonunun elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, daha az irite edici, stabil, hızlı ve etkili tedavi sunan daha iyi kompozisyonlar sunulmasıdır.

“Kombinasyon” terimi, ilaçların, ayrı olarak kullanıldıklarında sergiledikleri bireysel etkilerden daha yüksek etki elde edilen, kombine şekilde birlikte uygulama anlamına gelir.

Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle "raloksifen" terimi, serbest baz formundaki veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf, solvatlar, hidratlar, esterler ya da bunların karışımı formundaki raloksifen anlamına gelmektedir.

Bu tarifnamede kullanıldığı haliyle “antipsikotik ajan" terimi, serbest baz formundaki veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf, solvatlar, hidratlar, esterler ya da bunların karışımı formundaki antipsikotik ajan anlamına gelmektedir. Antipsikotik ajanlar, delüzyonlar, halüsinasyonlar, paranoya veya karışık düşünceler gibi psikoz belirtilerini tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır.

“Modifiye salım fazı” terimi, ilacı uzun bir zamana yayarak serbestlemek suretiyle hastanın kan dolaşımında ilacın sabit seviyelerde kalmasını sağlayan farmasötik formülasyonlar için kullanılır. Modifıye salım, etkin maddeyi, 12 saat ila 24 saatlik bir periyod boyunca yavaş yavaş ve öngörülebilir şekilde serbestlemek üzere formüle edilmiştir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre raloksifen ile en az bir antipsikotik ajan stabil dozaj formunda kombine edilerek, bir yandan daha az yan etki ile sinerjik bir terapötik etki sağlanırken diğer yandan istenen çözünme profilleri elde edilmektedir.

Raloksifen ve antipsikotik ajan birlikte kullanıldığında, farklı etki sürelerine sahip olduklarından, birlikte etki gösterebilmeleri için farklı zamanlarda alınmaları gerekmesi gibi zorluklara sahiptir veya aynı anda alındıklarında etkilerin süresi farklı olduğundan, etkilerin sergilenmesinde tutarsızlık bulunmaktadır.

Bu nedenle farmasötik kombinasyon, raloksifen ve en az bir antipsikotik ajan içermekte olup, burada farmasötik kombinasyon, hızlı salım veya modifiye salım veya her iki salım fazını sağlayanen az bir salım fazı içermektedir.

Bu buluşta, bir dozaj formunda birden fazla molekülün kombine edilmesi sayesinde hasta uyumu arttırılmaktadır. Bununla birlikte, bu kombinasyon, hastaların yaşam kalitesini arttırırken, birden fazla molekülün bir dozaj formunda kombine edilmesi de halüsinasyon, delüzyon, hafızave dikkat problemi gibi istenmeyen şizofreni belirtilerini azaltmaktadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre uygun antipsikotik ajanlar, paliperidon, brekspiprazol, olanzapin, amisülpirid veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, raloksifen ile paliperidondur.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, raloksifen ile brekspiprazoldür.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, raloksifen ile olanzapindir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, raloksifen ile amisülpiriddir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, çözücüler, hız kontrol edici polimerler, yüzey aktif maddeler, lubrikanlar, glidantlar, antimikrobiyal yardımcı maddeler, tatlandırıcılar, aroma vericiler, eritici bileşenler, stabilizatörler, kaplama maddeleri, renklendiriciler, pH ayarlayıcıları veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir.

Uygun dolgu maddeleri, şekerler, manitol, mikrokristalin selüloz, sorbitol, sukroz, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, spreyle kurutulmuş laktoz, kalsiyum silikat, polisakkaritler, dekstroz, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, şeker pelleti, laktoz monohidrat, nişasta, maltodekstrin, dibazik kalsiyum fosfat, sukroz-maltodekstrin karışımları, ksilitol, trehaloz, ağır magnezyum karbonat, izomalt, LudiFlash (manitol, krospovidon ve polivinil asetat), Panexcea

(mikrokristalin selüloz, HPMC ve krospovidon) veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun bağlayıcılar şekerler, glikoz şurubu, doğal zamklar, jelatin, kolajen, agar, aljinatlar, kopovidon, sodyum aljinat, zamk, guar zamkı, nişasta müsilajı, akasya müsilajı, bentonit, laponit, setostearil alkol, pullulan, polidekstroz, polietilen oksit, pektin, alüminyum hidroksit, polivinilpirolidon, hiyalüronik asit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun dağıtıcılar, aljinik asit, krospovidon, alginatlar, iyon değiştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum karboksimetil selüloz, kroskarmelloz sodyum, polivinilpirolidon, kalsiyum silikat, sodyum nişasta glikolat, karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, düşük sübstitüye hidroksipropil selüloz, poliakrilik potasyum, poloksamer, povidon, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum dodesil sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun çözücüler, propanol, 1-butanol, 2-butanol, etil asetat, etil eter, heptan, pentan, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, metilen klorür, aseton, etanol, diklorometan, n-hekzan, dioksan veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Modifiye salımlı formülasyonlar tercih edilmektedir. Modifiye salımlı formülasyonlar, kontrollü salımlı, sürekli salımlı, gecikmiş tip salımlı, uzatılmış salımlı, tekrarlı etki sistemi veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir. Bu buluşta formülasyon, hız kontrol edici polimerler kullanılarak hazırlanmaktadır.

Uygun hız kontrol edici polimerler, etil selüloz, polimetilmetakrilat türevleri, gelucire, poloksamer, polivinil alkol, ksantan zamkı, sodyum aljinat, polimetakrilatlar, poliakrilamid, metil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metil selüloz gibi yarı-sentetik polimerler, polivinil asetat, selüloz asetat ftalat, etilen vinil asetat, metil aminoetil metakrilat, nötral metakrilik asit esterler, polilaktid, polilaktid ko-glikolid, düşük molekül ağırlıklı polietilen/poliizobutilen, polyanhidritler ve poli (orto-esterler), dietil aminoetil metakrilat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir. Tercihen, hız kontrol edici polimerler, etil selüloz, polimetilmetakrilat deriveleri, gelucire, poloksamer, polivinil alkol, ksantan zamkı, sodyum aljinat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir. Hız kontrol edici polimerlerin kompozisyondaki miktarı ağırlıkça %0.5 ila %50.0, tercihen %1.0 ila %40'tır.

Uygun yüzey aktif maddeler, benzalkonyum klorür, dokusat sodyum, gliseril esterler, gliseril monolat, poloksamer, polietilen alkil eterler, poligliseril esterler, polisorbatlar, sorbitan esterler, sodyum lauril esterler, polioksietilen esterler, polioksietilen stearatlar, sodyum stearat, kalsiyum oleat, setrimonyum bromür, heksadesil piridinyum klorür veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun lubrikanlar veya glidantlar, silika, silikon dioksit, talk, kalsiyum stearat, stearik asit, polietilen glikol, parafin, magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, sodyum loril sülfat, magnezyum loril sülfat, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, hidrojene bitkisel yağ, çinko stearat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun antimikrobiyal yardımcı maddeler, benzil alkol, benzoik asit, borik asit, sorbik asit ve bunların tuzlarını, benzalkonyum klorür, parahidroksibenzoik asitler ve bunların alkil esterlerini, metil ve propil parabenler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun tatlandırıcılar, aspartam, potasyum asesülfam, sodyum sakarinat, kalsiyum sakarinat, neohesperidin dihidrokalkon, sukraloz, sakarin, sukroz, glukoz, laktoz, fruktoz, manitol, glukoz, sorbitol, ksilitol, eritritol, sodyum siklamat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun aroma vericiler, mentol, nane, tarçın, çikolata, vanilya, meyve özleri, kiraz, portakal, çilek, üzüm, frenküzümü, ahududu, muz, kırmızı meyveler, yabani dutsu meyveler, kakule, anason, etil vanilin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun eritici bileşenler, Poloksamer 188 (Polioksietilen-Polyoksipropilen blok kopolimer), povidon, gelucire 50/13 (Stearil Makrogolgliserit), polietilen glikol, soluplus, katyonik metakrilat, ko-povidon, metakrilik asit kopolimerleri, selüloz asetat ftalat, asetilat monogliserid, butil ptalbulbütil glikolat, dibutil tartrat, dietil ftalat, dimetil ftalat, etil ftaliletil glikolat, gliserin, propilen glikol, triasetin, triasetin sitrat, tripropionin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun stabilizatörler, sitrik asit, fumarik asit, tartarik asit, sodyum sitrat, sodyum klorür, sodyum benzoat, sodyum dihidrojen fosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, arjinin, lisin, meglamin, askorbik asit, galik asit esterleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmekte olup, tercihen stabilizatörler fumarik asit, arjinin veya bunların karışımlarıdır.

Uygun kaplama maddeleri, polimetakrilatlar, hidroksipropil metilselüloz, laktoz monohidrat, lesitin, ksantan zamkı, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol, titanyum dioksit, kolloidal silika, polietilen glikol (PEG), talk, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri, etilselüloz dispersiyonları (Surelease®), polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), tüm Opadry® çeşitleri, pigmentler, boyalar, makrogol, renklendiriciler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir. Tercihen, kaplama maddeleri Opadry® AMB ve Kollicoat® IR'dir. Opadry® AMB, polivinil alkol, titanyum dioksit, talk, lesitin, ksantan zamkı ve renklendirici maddeleri içermektedir. Kollicoat® IR, polivinil alkol, polietilen glikol kopolimerleri ve kolloidal silikayı içermektedir.

Uygun renklendirme maddeleri, ferrik oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç ve Kozmetik (FD&C) boyaları (FD&C mavi, FD&C yeşil, FD&C kırmızı, FD&C sarı, FD&C lake), ponceau, indigo İlaç ve Kozmetik (D&C) mavisi, indigotin FD&C mavi, karmoisin indigotin (indigo Karmin); demir oksitler (örneğin, kırmızı, sarı, siyah demir oksit), kinolin sarısı, alev kırmızısı, karmin, karmoisin, günbatımı sarısı veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun pH ayarlayıcılar, alüminyum potasyum sülfat, susuz sitrik asit, susuz disodyum hidrojen fosfat, potasyum karbonat, susuz sodyum dihidrojen fosfat, dibazik potasyum sülfat, kalsiyum karbonat, nikotinik asit, seyreltik hidroklorik asit, glasiyal asetik asit, laktik asit, maleik asit, monobazik potasyum fosfat, fosforik asit, adipik asit, sodyum asetat, sodyum bikarbonat, sodyum karbonat, sodyum sitrat, sodyum dihidrojen fosfat dihidrat, tartarik asit, tribazik sodyum fosfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşta, farmasötik kombinasyonun istenen çözünme profili elde edilmektedir ve istenen içerik tekdüzeliği ve basit üretim prosesi, endüstriyel üretim lehinedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kompozisyon oral yoldan uygulanır.

Mevcut buluşun bir uygulamasında farmasötik kombinasyon, bir, iki veya üç kısımdan oluşabilir veya çekirdeğe veya farklı formlara sahip olabilir, burada; en az bir kısım, oral uygulamaya yönelik modifiye salımlıdır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kombinasyon, tabletler, kapsüller, ağızda dağılan tabletler, şerit, şurup, toz, pastiller, saşe, efervesan kompozisyonlar, haplar, sert veya yumuşak jelatin kapsüller, kaplı boncuk sistemleri, granüller, mikroküreler, drajeler, filmler, oral olarak uygulanabilir filmler, çözeltiler, katı maddeler, iksirler, tentürler, süspansiyonlar, kolloidal dispersiyonlar, dispersiyonlar, emülsiyonlar formundadır.

Bu mevcut buluşta farmasötik kombinasyon, tablet veya kapsül veya pastil veya şerit formunda olup; tercihen form, tablet veya kapsüldür.

Mevcut buluşun bu uygulamasına göre tabletler, film kaplı tabletler, çift katmanlı tabletler, inlay tabletler, ağızda dağılan tabletler, basılmış tabletler, kaplı veya kaplı olmayan tabletler, çok katmanlı tabletler, mini tabletler, bukkal tabletler, dil altı tabletler, efervesan tabletler, hızlı salım tabletler, modifiye salım tabletler, midede dağılan tabletler, çiğneme tabletleri, çözünen tabletler veya pastilleri içeren gruptan seçilmektedir.

Tercihen farmasötik kombinasyon, film kaplı tablet veya çift katmanlı tablet olarak formüle edilmektedir.

Mevcut buluşta farmasötik kombinasyon, tablet formunda formüle edilmektedir. Tablet, mini tabletler, pelletler, çekirdek, agromeratlar, granüller, tozlar, lipozomlar, küresel pelletler veya bunların karışımları gibi en az bir partikül tipi içermektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, her partikül tipi en az bir etkin madde içermektedir.

Bu mevcut buluşta farmasötik kombinasyon gerekirse ayrıca bir film kaplama maddesi içerebilir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, kapsül formunda formüle edilmektedir. Kapsül, mini kapsüller, mini tabletler, pelletler, çekirdek, agromeratlar, granüller, tozlar, lipozomlar, küresel pelletler veya bunların karışımları gibi en az bir partikül tipi içermektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, kapsül içi mini-kapsül olarak formüle edilmekte olup; burada mini kapsüller en az bir etkin madde içermektedir. Mini kapsüller, bir kapsülün içinde yer alır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, kapsül içi mini tabletler olarak formüle edilmekte olup; burada mini tabletler en az bir etkin madde içermektedir. Mini tabletler, bir kapsülün içinde yer alır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, kapsül içi pelletler olarak formüle edilmekte olup; burada pelletler en az bir etkin madde içermektedir. Pelletler, bir kapsülün içinde yer alır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, kapsül içi granüller olarak formüle edilmekte olup; burada granüller en az bir etkin madde içermektedir. Granüller, bir kapsülün içinde yer alır.

Farmasötik kombinasyonda söz konusu kompozisyon, kombinasyon halinde, ayrı veya sıralı uygulama için aşağıdaki ilaç kombinasyonlarından en az birini içermektedir:

-raloksifen, paliperidon veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
-raloksifen, brekspiprazol veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
-raloksifen, olanzapin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
-raloksifen, amisülprid veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında hazırlama prosesi ile stabil bir kombinasyon elde edilmesi amaçlanmaktadır. Mevcut buluşun farmasötik kombinasyonu, direkt baskı, yaş veya kuru granülasyon, sıcak eritme granülasyon (hot-melt granülasyon), sıcak eritme ekstrüzyon (hot-melt ekstrüzyon), akışkan yataklı granülasyon, ekstrüzyon/küre haline getirme, çift baskı (slugging), spreyle kurutma veya çözücü buharlaştırma gibi teknikte iyi bilinen standart teknikler ve üretim prosesleri kullanılarak hazırlanmaktadır.

Mevcut buluşta, farmasötik kombinasyonlarda istenen çözünme profili ve istenen içerik tekdüzeliği elde edilmiştir ve kombinasyonlar, endüstriyel üretim lehine basit bir proses ile hazırlanmaktadır.

Örnek 1: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Kroskarmelloz sodyum	%0.01 -25.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 25.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%0.5 – 40.0
Magnezyum stearat	%0.5 - 4.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%0.1 - 10.0
Toplam	**100**

Örnek 1 için proses:

Birinci katman;

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, kroskarmelloz sodyum, manitol ekleme ve ardından bunları karıştırma
b) karışımı alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
c) karışımı, homojen karışım elde edilene kadar silikon dioksitin bir kısmı ile karıştırma
d) magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve ardından karıştırma

İkinci katman;

e) raloksifen ve dibazik kalsiyum fosfatı karıştırma
f) (e) adımındaki karışımı hidroalkolik çözelti içerisinde etil selüloz /polimetilmetakrilat ile granül haline getirme, ardından kurutma ve eleme
g) karışımı, homojen karışım elde edilene kadar silikon dioksitin kalan kısmı ile karıştırma
h) magnezyum stearatın kalan kısmını ekleme ve ardından karıştırma
i) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma
j) bu çift katmanlı tabletleri, Opadry® AMB / Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 2: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%1.0 – 80.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.5 - 4.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%0.1 - 10.0
Toplam	**100**

Örnek 2 için proses:

Birinci katman;

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, manitol ekleme ve ardından karıştırma
b) (a) adımındaki karışım hidroalkolik çözelti içerisinde etil selüloz /polimetilmetakrilat ile granül haline getirme, daha sonra kurutma, elenerek granül oluşturma
c) silikon dioksitin bir kısmını ve magnezyum stearatın bir kısmını bu karışıma ekleme ve karıştırma

İkinci katman;

d) raloksifen ve dibazik kalsiyum fosfat karıştırma
e) (d) adımındaki karışım hidroalkolik çözelti içerisinde etil selüloz /polimetilmetakrilat ile granül haline getirme, daha sonra kurutma, elenerek granül oluşturma
f) karışımı, homojen karışım elde edilene kadar silikon dioksitin kalan kısmı ile karıştırma
g) magnezyum stearatın kalan kısmını ekleme ve ardından karıştırma
h) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma
i) bu çift katmanlı tabletleri, Opadry® AMB / Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 3: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Kroskarmelloz sodyum	%0.01 -25.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%0.5 – 40.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.5 - 4.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%0.1 - 10.0
Toplam	**100**

Örnek 3 için proses:

Birinci katman;

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, kroskarmelloz sodyum, manitol ekleme ve ardından karıştırma

b) silikon dioksitin bir kısmı ve magnezyum stearatın bir kısmı ekleme ve karıştırma

İkinci katman;

c) raloksifen, etil selüloz /polimetilmetakrilat ve dibazik kalsiyum fosfat karıştırma

d) karışımı, homojen karışım elde edilene kadar silikon dioksitin kalan kısmı ile karıştırma

e) magnezyum stearatın kalan kısmını ekleme ve ardından karıştırma

f) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma

g) bu çift katmanlı tabletleir, Opadry® AMB / Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 4: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%1.0 – 80.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.5 - 4.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%0.1 - 10.0
Toplam	**100**

Örnek 4 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

Birinci katman;

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, manitol ve etil selüloz /polimetilmetakrilat ekleme ve ardından karıştırma

b) silikon dioksitin bir kısmı ve magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve karıştırma

İkinci katman;

c) raloksifen, etil selüloz /polimetilmetakrilat ve dibazik kalsiyum fosfat karıştırma

d) karışımı, homojen karışım elde edilene kadar silikon dioksitin kalan kısmı ile karıştırma

e) magnezyum stearatın kalan kısmını ekleme ve ardından karıştırma

f) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma

g) bu çift katmanlı tabletleri, Opadry® AMB / Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 5: Raloksifen ile antipsikotik ajan kombinasyonunun tablet veya kapsül formu

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Hidroksipropil selüloz	%0.5 – 50.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%1.0 – 40.0
Kroskarmelloz sodyum	%0.01 -25.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 25.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Toplam	**100**

Örnek 5 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) raloksifen HCl, hidroksipropil selüloz ve dibazik kalsiyum fosfatı karıştırma

b) (a) adımındaki karışım hidroalkolik çözelti içerisinde etil selüloz /polimetilmetakrilat ile granül haline getirme, daha sonra kurutulup, elenerek granüller oluşturma

c) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, kroskarmelloz sodyum, manitol karıştırma

d) (c) adımındaki karışım alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutulup, elenerek granüller oluşturma

e) ardından, her granüle silikon dioksit ve magnezyum stearat ekleme ve ayrı ayrı karıştırma
f) daha sonra opsiyonel olarak tablet şeklinde basma veya kapsüllere doldurma
g) opsiyonel olarak tabletleri, Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 6: Raloksifen ile antipsikotik ajan kombinasyonlarının tablet veya kapsül formu

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Hidroksipropil selüloz	%0.5 – 50.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%1.0 – 80.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Toplam	**100**

Örnek 6 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) raloksifen, hidroksipropil selüloz ve dibazik kalsiyum fosfat karıştırma
b) (a) adımındaki karışım hidroalkolik çözelti içerisinde etil selüloz /polimetilmetakrilat ile granül haline getirme, daha sonra kurutulup, elenerek granüller oluşturma
c) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid ve manitol karıştırma
d) (c) adımındaki karışım alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde etil selüloz /polimetilmetakrilat ile granül haline getirme, daha sonra kurutulup, elenerek granüller oluşturma
e) ardından, her granüle silikon dioksit ve magnezyum stearat ekleme ve ayrı ayrı karıştırma
f) daha sonra opsiyonel olarak tablet şeklinde basma veya kapsüllere doldurma
g) opsiyonel olarak tabletleri, Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 7: Kuru granülasyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kombinasyon

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Kroskarmelloz sodyum	%0.01- 25.0
Ksantan zamkı	%0.05 – 20.0
Sodyum aljinat	%0.05 – 20.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Total	**100**

Örnek 7 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, kroskarmelloz sodyum, silikon dioksit ve manitolü karıştırma

b) magnezyum stearatın bir kısmı karıştırılır ve ardından silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma ve eleme

c) raloksifen, sodyum aljinat, silikon dioksit, ksantan zamkı ve dibazik kalsiyum fosfatı karıştırma

d) magnezyum stearatın bir kısmını karıştırma ve ardından silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma ve eleme

e) daha sonra, magnezyum stearatın kalanı (b) ve (d) adımlarındaki granüllere ekleme ve ardından karıştırma

f) daha sonra opsiyonel olarak tablet şeklinde basma veya kapsüllere doldurma

g) opsiyonel olarak tabletleri, Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 8: Kuru granülasyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Kroskarmelloz sodyum	%0.01- 25.0
Ksantan zamkı	%0.05 – 20.0
Sodyum aljinat	%0.05 – 20.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Total	**100**

Örnek 8 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

Birinci katman;

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, kroskarmelloz sodyum, silikon dioksitin bir kısmı ve manitolü karıştırma
b) magnezyum stearatın bir kısmını karıştırma ve ardından silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma ve eleme

İkinci katman;

c) raloksifen, sodyum aljinat, silikon dioksitin kalan kısmı, ksantan zamkı ve dibazik kalsiyum fosfatı karıştırma
d) magnezyum stearatın bir kısmı karıştırılır ve ardından silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma ve eleme
e) daha sonra, magnezyum stearatın kalanı (b) ve (d) adımlarındaki granüllere ekleme ve ardından karıştırma
f) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma
g) tabletleri, Opadry® AMB / Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 9: Kuru granülasyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kombinasyon

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%0.5- 40.0
Ksantan zamkı	%0.05 – 20.0
Sodyum aljinat	%0.05 – 20.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Total	**100**

Örnek 9 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, manitol, silikon dioksitin bir kısmı, etil selüloz /polimetilmetakrilat karıştırma
b) magnezyum stearatın bir kısmını karıştırma ve ardından silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma ve eleme
c) raloksifen, sodyum aljinat, silikon dioksitin kalan kısmı, ksantan zamkı ve dibazik kalsiyum fosfat karıştırma
d) magnezyum stearatın bir kısmını karıştırılır ve ardından silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma ve eleme
e) daha sonra, magnezyum stearatın kalanı (b) ve (d) adımlarındaki granüllere ekleme ve ardından karıştırma
f) daha sonra opsiyonel olarak tablet şeklinde basma veya kapsüllere doldurma
g) opsiyonel olarak, Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 10: Kuru granülasyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%0.5- 40.0
Ksantan zamkı	%0.05 – 20.0
Sodyum aljinat	%0.05 – 20.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Total	**100**

Örnek 10 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

Birinci katman;

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, silikon dioksitin bir kısmı, manitol ve etil selüloz /polimetilmetakrilat karıştırma
b) magnezyum stearatın bir kısmını karıştırma ve ardından silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma ve eleme

İkinci katman;

c) raloksifen, sodyum aljinat, silikon dioksitin kalan kısmı, ksantan zamkı ve dibazik kalsiyum fosfatı karıştırma
d) magnezyum stearatın bir kısmını karıştırma ve ardından silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma ve eleme
e) daha sonra, magnezyum stearatın kalanı (b) ve (d) adımlarındaki granüllere ekleme ve ardından karıştırma
f) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma
g) bu çift katmanlı tabletleri opadry® AMB / Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 11: sıcak eritme ekstrüzyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kombinasyon

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Kroskarmelloz sodyum	%0.01- 25.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 25.0
Gelucire	%0.5 – 50.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Total	**100**

Örnek 11 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, manitol, kroskarmelloz sodyum ekleme ve ardından karıştırma
b) karışımı, alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma, elenerek granüller oluşturma
c) raloksifen ve gelucire eritilip, soğutularak granül haline getirme
d) ardından, her granüle silikon dioksit ve magnezyum stearat ekleme ve ayrı ayrı karıştırma
e) daha sonra opsiyonel olarak tablet şeklinde basma veya kapsüllere doldurma
f) opsiyonel olarak tabletleri, Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 12: sıcak eritme ekstrüzyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kombinasyon

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Gelucire	%0.5 – 80.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Total	**100**

Örnek 12 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, ve bir kısım gelucire eritilip, soğutularak granül haline getirme
b) raloksifen ve kalan gelucire eritilip, soğutularak granül haline getirme
c) ardından, her granüle silikon dioksit ve magnezyum stearat ekleme ve ayrı ayrı karıştırma
d) daha sonra opsiyonel olarak tablet şeklinde basma veya kapsüllere doldurma
e) opsiyonel olarak tabletleri, Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 13: sıcak eritme ekstrüzyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Gelucire	%0.5 – 50.0
Kroskarmelloz sodyum	%0.01- 25.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 25.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Total	**100**

Örnek 13 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

Birinci katman;

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, kroskarmelloz sodyum ve manitolü karıştırma
b) karışımı alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
c) karışımı, homojen bir karışım elde edilene kadar silikon dioksitin bir kısmı ile karıştırma
d) magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve ardından karıştırma

İkinci katman;

e) raloksifen ve gelucire eritilip soğutularak granül haline getirme
f) karışımı, homojen bir karışım elde edilene kadar silikon dioksitin kalan kısmı ile karıştırma
g) magnezyum stearatın kalan kısmını ekleme ve ardından karıştırma
h) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma
i) bu çift katmanlı tableti opadry® AMB / Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 14: sıcak eritme ekstrüzyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Gelucire	%0.5 – 50.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Opadry® AMB / Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Total	**100**

Örnek 14 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

Birinci katman;

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid ve gelucire eritme, soğutularak granül haline getirme
b) karışımı homojen bir karışım elde edilene kadar silikon dioksit ile karıştırma
c) magnezyum stearat ekleme ve ardından karıştırma

İkinci katman;

d) raloksifen ve gelucire eritme, soğutularak granül haline getirme
e) karışımı homojen bir karışım elde edilene kadar silikon dioksit ile karıştırma
f) magnezyum stearatı ekleme ve ardından karıştırma
g) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma
h) tabletleri, Opadry® AMB / Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 15: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kapsül

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%0.5- 40.0
Kroskarmelloz sodyum	%0.01- 25.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 50.0
Trietil sitrat	%0.01 – 5.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Total	**100**

Örnek 15 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, kroskarmelloz sodyum ve manitolü karıştırma
b) karışımı, alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidonun bir kısmı ile granül haline getirme, daha sonra kurutma, elenerek granül oluşturma
c) raloksifen ve dibazik kalsiyum fosfatı karıştırma
d) (c) adımındaki karışımı, hidroalkolik/alkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidonun kalan kısmı ile granül haline getirme, ardından kurutma ve eleme
e) (d) adımındaki granül küre haline getirme yöntemine tabi tutularak pellet oluşturma
f) pelleti, alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde trietil sitrat ve etil selüloz /polimetilmetakrilat ile kaplama
g) daha sonra silikon dioksit ve magnezyum stearatı, hem (b) adımındaki granüle hem de (e) adımındaki pellete ekleme ve karıştırma
h) ardından bu karışımı kapsüllere doldurma

Örnek 16: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kapsül

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat	%0.5- 80.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 50.0
Trietil sitrat	%0.01 – 5.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Total	**100**

Örnek 16 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid ve manitolü karıştırma
b) karışımı, hidroalkolik/alkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme
c) (b) adımındaki granül küre haline getirme yöntemine tabi tutularak pellet oluşturma
d) pelleti, alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde trietil sitrat ve etil selüloz /polimetilmetakrilat ile kaplama
e) raloksifen ve dibazik kalsiyum fosfatı karıştırma
f) (e) adımındaki karışımı, hidroalkolik/alkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, ardından kurutma ve eleme
g) (d) adımındaki granülü küre haline getirme yöntemine tabi tutularak pellet oluşturma
h) pelleti, alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde trietil sitrat ve etil selüloz /polimetilmetakrilat ile kaplama
i) daha sonra silikon dioksit ve magnezyum stearat, hem (d) adımındaki pellete hem de (h) adımındaki pellete ekleme ve karıştırma
j) ardından bu karışımı kapsüllere doldurma

Örnek 17: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kapsül

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Kroskarmelloz sodyum	%0.01- 25.0
Şeker pelleti	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 50.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat deriveleri	%0.5 – 40.0
Dietil ftalat	%1.0 – 40.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Total	**100**

Örnek 17 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülprid, kroskarmelloz sodyum ve manitol karıştırma

b) karışımı, hidroalkolik/alkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidonun bir kısmı ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme

c) raloksifen, hidroalkolik/alkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidonun kalan kısmı ile granül haline getirme, ardından kurutma ve eleme

d) şeker pelleti, (c) adımındaki granül ile kaplama

e) etil selüloz/polimetilmetakrilat türevleri ve dietil ftalat alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde hazırlama

f) (d) adımındaki şeker pelletini, (e) adımındaki çözelti ile kaplama

g) daha sonra silikon dioksit ve magnezyum stearatı, hem (b) adımındaki pellete hem de (f) adımındaki pellete ekleme ve karıştırma

h) ardından bu karışımı kapsüllere doldurma

Örnek 18: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kapsül

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%15.0 - 60.0
Paliperidon/Brekspiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%3.5 - 60.0
Şeker pelleti	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 50.0
Etil selüloz /Polimetilmetakrilat deriveleri	%0.5 – 80.0
Dietil ftalat	%2.0 – 80.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 – 2.0
Total	**100**

Örnek 18 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) paliperidon/brekspiprazol/olanzapin/amisülpirid, hidroalkolik/alkollik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile karıştırma
b) şeker pelletlerini, (a) adımındaki granül ile kaplama
c) raloksifen, hidroalkolik/alkollik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile karıştırma
d) şeker pelletlerini, (c) adımındaki granül ile kaplama
e) etil selüloz/polimetilmetakrilat türevleri ve dietil ftalat alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde hazırlama
f) (b) ve (d) adımlarındaki şeker pelletlerini, ayrı ayrı (e) adımındaki çözelti ile kaplama
g) ardından, silikon dioksit ve magnezyum stearatı, (f) adımındaki şeker pelletleri ile karıştırma
h) ardından bu karışımı kapsüllere doldurma