ÖZET

TOLPERİZON VE SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRÜ KOMBİNASYONLARI

Mevcut buluş, tolperizon veya tolperizonun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, solvatını, polimorfunu, izomerini, enantiyomerini veya rasemik karışımını ve selektif COX-2 inhibitörleri veya söz konusu inhibitörlerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, solvatlarını, polimorflarını, izomerlerini, enantiyomerlerini veya rasemik karışımlarını içeren farmasötik kombinasyonlar ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Tolperizon veya tolperizonun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvatı, polimorfu, izomeri, enantiyomeri veya rasemik karışımı ile kombinasyon halinde bir selektif COX-2 inhibitörünü veya söz konusu inhibitörün farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, solvatını, polimorfunu, izomerini, enantiyomerini veya rasemik karışımını içeren bir farmasötik kompozisyondur.

2. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; selektif COX-2 inhibitörünün; nimesulid, etorikoksib, lumirakoksib, meloksikam, parekoksib, parekoksib sodyum, selekoksib veya valdekoksib veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

3. İstem 2'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; selektif COX-2 inhibitörünün nimesulid olmasıdır.

4. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun tolperizon ve nimesulid içermesidir.

5. İstem 4'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; nimesulidin tolperizona ağırlıkça oranının 1:0.025 ila 1:50, tercihen 1:0.1 ila 1:5 aralığında olmasıdır.

6. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; nimesulidin tolperizona ağırlıkça oranının 1:0.5 veya 1:1.5 aralığında olmasıdır.

7. İstem 4'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-50, tercihen %5-40, daha tercihen %15-35 miktarında tolperizon içermesidir.

8. İstem 4'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-40, tercihen %5-30, daha tercihen %10-20 miktarında nimesulid içermesidir.

9. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun seyrelticiler, dağıtıcılar, bağlayıcılar, lubrikantlar, glidantlar, tamponlama ajanları veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içermesidir.

10. İstem 9’a göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun sodyum nişasta glikolat olmak üzere bir dağıtıcı içermesidir.

11. İstem 10’a göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; sodyum nişasta glikolat miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-30, tercihen %5-15 arasında olmasıdır.

12. İstem 9’a göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun hidroksipropil selüloz (HPC) olmak üzere bir bağlayıcı içermesidir.

13. İstem 12’ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; hidroksipropil selüloz miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.01-5, tercihen %0.05-0.5 arasında olmasıdır.

14. İstem 9’a göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun, sodyum stearil fumarat, kolloidal silikon dioksit, sodyum lauril sülfat, magnezyum stearat, çinko stearat, kalsiyum stearat, mineral yağ, talk, polietilen glikol, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, çinko stearat, stearik asit, hidrojene doğal yağlar, silika, parafin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir lubrikant ve bir glidant içermesidir.

15. İstem 14’e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun sodyum stearil fumarat ve talk olmak üzere iki lubrikant içermesidir.

16. İstem 15’e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; sodyum stearil fumarat miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.1-10, tercihen %1-5 arasında olmasıdır.

17. İstem 15’e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; talk miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.05-5, tercihen %0.1-1 arasında olmasıdır.

18. İstem 14’e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun kolloidal silikon dioksit olmak üzere bir glidant içermesidir.

19. İstem 18’e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kolloidal silikon dioksit miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.05-5, tercihen %0.1-1 arasında olmasıdır.

20. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun tablet, kaplı tablet, film kaplı tablet, üç katmanlı tablet, iki katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, ağızda dağılan tablet, mini tablet, iç içe tablet, inlay tablet, bukkal tablet, dil altı tablet, efervesan tablet, çabuk salım sağlayan tablet, modifiye salım sağlayan tablet, midede dağılan tablet, pellet, şeker pelleti, hap, kapsül, oral granül, toz, kaplı boncuk sistemi, mikroküre, draje, saşe veya oral uygulanabilir film formunda olmasıdır.

21. İstem 20'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun tablet veya kaplı tablet veya film kaplı tablet formunda olmasıdır.

22. İstem 21'ya göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun film kaplı tablet formunda olmasıdır.

23. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun aşağıdakileri içermesidir,
    - Ağırlıkça %1-50 tolperizon
    - Ağırlıkça %1-40 nimesulid
    - Ağırlıkça %1-50 laktoz monohidrat
    - Ağırlıkça %1-50 mikrokristalin selüloz
    - Ağırlıkça %1-50 laktoz
    - Ağırlıkça %1-30 sodyum nişasta glikolat
    - Ağırlıkça %0.01-5 hidroksipropil selüloz
    - Ağırlıkça %0.5-10 susuz sitrik asit
    - Ağırlıkça %0.1-10 sodyum stearil fumarat
    - Ağırlıkça %0.05-5 talk
    - Ağırlıkça %0.05-5 kolloidal silikon dioksit
    - Ağırlıkça %1-5 kaplama

24. İstem 23'e göre farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi olup, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır;

— Nimesulid, laktoz monohidrat, mikrokristalin selüloz ve sodyum nişasta glikolatın ağırlıkça %60-70'inin karıştırılması

— Karışımın, akışkan yataklı kurutucuya beslenmesi

— Karışımın, ağırlıkça %0.45 (a/a) sulu hidroksipropil selüloz çözeltisi ile sprey granülasyon işlemine tabi tutulması

— Granüllerin kurutulması

— Tolperizon, laktoz, sodyum nişasta glikolatın ağırlıkça %30-40'ı ve kolloidal silikon dioksitin karıştırılması ve bu karışımın elenmesi

— Granüllerin bu karışıma eklenmesi ve beraberce karıştırılması

— Sırasıyla talk ve sodyum stearil fumaratın eklenmesi ve son karışımın karıştırılması

— Son karışımın tabletlere basılması

— Kaplama malzemesinin sulu karışımının hazırlanması ve tabletlerin bu çözelti ile kaplanarak bir film katmanının oluşturulması

TARİFNAME

TOLPERİZON VE SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRÜ KOMBİNASYONLARI

Buluşun Alanı

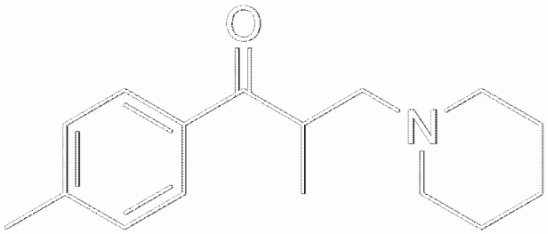
Mevcut buluş, tolperizon veya tolperizonun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, solvatını, polimorfunu, izomerini, enantiyomerini veya rasemik karışımını ve selektif COX-2 inhibitörleri veya söz konusu inhibitörlerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, solvatlarını, polimorflarını, izomerlerini, enantiyomerlerini veya rasemik karışımlarını içeren farmasötik kombinasyonlar ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

Kas gevşetici, iskelet kası işlevini etkileyen ve kas tonusunu azaltan bir ilaçtır. Kas spazmları, ağrı ve hiperrefleksi gibi belirtileri hafifletmek için kullanılabilir. "Kas gevşetici" terimi, nöromüsküler blokerler ve spazmolitikler olmak üzere iki ana terapötik grubu adlandırmak için kullanılır. Nöromüsküler blokerler, nöromüsküler son plakta transmisyonu engelleyerek etki gösterirler ve santral sinir sistemine (SSS) etki etmezler. Genellikle geçici paraliz oluşturmak amacıyla cerrahi prosedürlerde veya yoğun bakımda ve acil servislerde kullanılırlar. Santral etkili kas gevşetici olarak da bilinen spazmolitikler, kas iskelet ağrısı ve spazmlarını hafifletmek ve çeşitli nörolojik koşullarda spastisiteyi azaltmak için kullanılır. Hem nöromüsküler blokerler hem de spazmolitikler sıklıkla kas gevşetici adı altında gruplandırılmış olsa da, terim genellikle yalnızca spazmolitikler için kullanılır.

Tolperizon, spastisitenin ve kas spazmının semptomatik tedavisi için kullanılagelen santral etkili bir kas gevşeticidir. Voltaj duyarlı sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke ederek beyin sapındaki retiküler oluşumda etki gösterir ve Biocalm, Muscodol, Mydeton, Mydocalm, Mydoflex, Myolax, Myoxan ve Viveo gibi ticari isimler altında pazarlanmaktadır.

Kimyasal adı 2-metil-1-(4-metilfenil)-3-piperidin-1-ilpropan-1-on olup, kimyasal yapısı Formül 1’de gösterilmektedir.



Formül 1: Tolperizon

Öte yandan, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), ateş sırasında ağrıyı ve inflamasyonu azaltabilen ve vücut sıcaklığını düşürebilen, çok yaygın olarak reçete edilen bir ilaç türüdür. NSAİİ'ler, siklooksijenaz (COX) adı verilen bir enzimi inhibe ederek çalışırlar. Bu enzim, inflamasyona neden olmak gibi birkaç farklı role sahip maddelerden birisi olan, prostaglandinler denilen kimyasalların üretimi için gereklidir. Enzimin durulması ile birlikte daha az prostaglandin üretilir ve böylelikle daha az inflamasyon meydana gelir.

Siklooksijenaz (COX) enzimi, benzer ancak ayrı etkilere sahip olan COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki farklı formda bulunur. COX-2, inflamasyon ve ateşten sorumlu enzimken, COX-1 ise gastrik mukozayı (mide astarı) midenin doğal olarak ürettiği asitten korumak gibi diğer işlevleri yerine getirir. COX-1 aynı zamanda trombositlerin birbirine yapışarak pıhtı oluşturmasında rol alır. Her ikisi de böbreklere kan akışını azaltır.

Çoğu NSAİİ ile ilgili sorunlardan biri, her iki tip COX enzimini de bloke etmeleri nedeniyle bir yandan inflamasyon ve ağrıyı azaltırken, diğer yandan mide astarının korunması gibi prostaglandinlerin iyi etkilerinden bazılarını da ortadan kaldırmalarıydı. Mideye yönelik koruyucu faktörlerin işleyişini etkilemeksizin sadece ağrı ve inflamasyondan sorumlu COX-2 enzimini hedefleyen selektif COX-2 inhibitörleri denilen NSAİİ'ler de bulunmaktadır. Dolayısıyla, selektif COX-2 inhibitörlerinin, inflamatuvar hastalıkların tedavisinde klasik non-selektif NSAİİ'lere kıyasla çok daha güvenli ilaçlar oldukları söylenebilir.

Ayrıca, Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda ve kanser kemoterapisinde selektif COX-2 inhibitörlerinin yeni kullanım yollarının fark edilmesi, selektif COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesine ilişkin araştırmaları çekmeye devam etmektedir. Bununla birlikte, son dönemde rofekoksib gibi bazı selektif COX-2 inhibitörlerinin advers kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle pazardan çekilmesi, araştırmacıları, COX-2 inhibitörü aktivitesiyle oluşturulacak alternatif şablonlar keşfetmeye ve değerlendirmeye teşvik etmektedir.

Tekniğin bilinen durumunda, kas gevşetici ile NSAİİ kombinasyonunun önerildiği az sayıda patent belgesi bulunmaktadır. Örneğin WO860368 sayılı patent başvurusunda, kas gevşetici ile analjezik formülasyonlarının akut kas-iskelet problemleri olan hastalarda tek başına benzer dozlarda uygulanan analjeziklere göre daha fazla fayda sağladığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, bu belgede NSAİİ türleri ve riskleri vurgulanmamakta ve farkları açıklanmamaktadır. Ancak, gastrointestinal hastalık öyküleri bulunan hastalarda non-selektif NSAİİ kullanımının tehlikesi genel bilgi dahilindedir.

Tolperizonun NSAİİ veya NSAİİ olmayan bir etkin madde ile olan spesifik kombinasyonları da önceki teknikte mevcuttur. Örneğin, EP1610785B1 sayılı patent belgesinde tolperizon ile dekstrometorfanın spastisite ve ağrı tedavisindeki kombine etkisi ortaya konulmaktadır. EP1677787B1 sayılı bir başka patent belgesinde, kas tonusunda artış ile seyreden ağrının tedavisinde tolperizon ve flupirtin kombinasyonu önerilmektedir.

Tekniğin bilinen durumu göz önüne alındığında halen spazmodik ve artritik bozukluklar üzerindeki terapötik etkiyi arttıran ve aynı zamanda gastrointestinal ve kardiyovasküler güvenlik ve hasta uyuncu sağlayan, tolperizon ile kombinasyon halinde bir selektif COX-2 inhibitörü içeren bir dozaj formuna ihtiyaç duyulmaktadır.

Buluşun Amaçları ve Kısa Açıklaması

Mevcut buluşun esas amacı, tolperizon veya tolperizonun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, solvatını, polimorfunu, izomerini, enantiyomerini veya rasemik karışımını ve selektif COX-2 inhibitörleri veya söz konusu inhibitörlerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, solvatlarını, polimorflarını, izomerlerini, enantiyomerlerini veya rasemik karışımlarını içeren ve yukarıda belirtilen tüm problemleri ortadan kaldırarak önceki tekniğe ek avantajlar getiren kombinasyonlar elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, tolperizon ile selektif COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve gastrointestinal güvenlik ve hasta uyuncu sağlayan kompozisyonlarının elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, tolperizon ile selektif COX-2 inhibitörlerinin yüksek stabilite ve biyoyararlanım sunan kompozisyonlarının geliştirilmesidir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, tolperizon ile selektif COX-2 inhibitörlerinin daha yüksek çözünme hızı ve çözünürlük düzeyine sahip kompozisyonlarının geliştirilmesidir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, spazmodik ve artrit bozuklukların tedavisi ve önlenmesinde kullanılmak üzere tolperizon ve bir selektif COX-2 inhibitörü içeren bir tablet dozaj formunun sağlanmasıdır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Yukarıda belirtilen amaçlara uygun olarak, mevcut buluşun ayrıntılı özellikleri burada verilmektedir.

Mevcut buluş, tolperizon veya tolperizonun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvatı, polimorfu, izomeri, enantiyomeri veya rasemik karışımı ile kombinasyon halinde bir selektif COX-2 inhibitörünü veya söz konusu inhibitörün farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, solvatını, polimorfunu, izomerini, enantiyomerini veya rasemik karışımını içeren farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre söz konusu selektif COX-2 inhibitörü; nimesulid, etorikoksib, lumirakoksib, meloksikam, parekoksib, parekoksib sodyum, selekoksib veya valdekoksib veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre söz konusu selektif COX-2 inhibitörü nimesuliddir.

En çok tercih edilen uygulamada, oral farmasötik kompozisyon, kombine edilmiş aktif ajanlar olarak tolperizon ve nimesulid içermektedir.

Tercih edilen bir uygulamaya göre tolperizon miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %1-50 arasındadır. Tercihen bu miktar, toplam kompozisyonun ağırlığınca %5-40 arasındadır. Daha tercihen tolperizon, toplam kompozisyonun ağırlığınca %15-35 arasında bulunmaktadır.

Buluşun tercih edilen uygulamasında, nimesulidin tolperizona ağırlıkça oranı, 1:0.025 ila 1:50 ve tercihen 1:0.1 ila 1:5 aralığındadır. En tercih edilen uygulamada bu aralık, 1:0.5 veya 1:1.5'tir.

Tercih edilen bir uygulamaya göre nimesulid miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %1-40 arasındadır. Tercihen bu miktar, toplam kompozisyonun ağırlığınca %5-30 arasındadır. Daha tercihen nimesulid, toplam kompozisyonun ağırlığınca %10-20 arasında bulunmaktadır.

Bir uygulamaya göre tolperizon, toplam kompozisyonda 1 ila 500 mg, daha tercihen 5 ila 250 mg miktarında mevcuttur.

Bu uygulamaya göre nimesulid, toplam kompozisyonda 1 ila 300 mg, daha tercihen 50 ila 150 mg miktarında mevcuttur.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre kompozisyon, seyrelticiler, dağıtıcılar, bağlayıcılar, lubrikantlar, glidantlar, tamponlama ajanları veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içermektedir.

Buluşun bir uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon; laktoz monohidrat, mikrokristalin selüloz, laktoz, dibazik kalsiyum fosfat, manitol, spreyle kurutulmuş manitol, 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 veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir seyreltici içermektedir.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon; laktoz monohidrat, mikrokristalin selüloz ve laktoz olmak üzere üç seyreltici içermektedir.

Laktoz monohidrat miktarı, toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-50, tercihen %5-30, daha tercihen %10-20 arasındadır.

Mikrokristalin selüloz miktarı, toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-50, tercihen %5-30, daha tercihen %10-20 arasındadır.

Laktoz miktarı, toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-50, tercihen %5-30, daha tercihen %10-20 arasındadır.

Buluşun bir uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon; sodyum nişasta glikolat, kroskarmelloz sodyum, sodyum karbonat, hidroksipropil selüloz (HPC), çapraz bağlı polivinilpirolidon (krospovidon), kopovidon, polikarbofil, düşük sübstitüye poloksamer, aljinik asit ve aljinatlar, iyon değiştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, sodyum karboksi metil selüloz, karboksi metil selüloz kalsiyum, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir dağıtıcı içermektedir.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon, sodyum nişasta glikolat olmak üzere bir dağıtıcı içermektedir. Sodyum nişasta glikolat miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %1-30, tercihen %5-15 arasındadır.

Bir uygulamaya göre oral farmasötik kompozisyon; hidroksipropil selüloz (HPC), kopovidon, kopolipidon, polivinilpirolidon (PVP), povidon K30, karnauba mumu, hidroksipropil metil selüloz (hipromelloz, HPMC), pullulan, polimetakrilat, gliseril behenat, karboksimetil selüloz (CMC), hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz (Na CMC), etil selüloz, mikrokristalin selüloz, polimetakrilatlar, polietilen oksit, polivinil alkol, polikarbofil, polivinil asetat ve kopolimerleri, jelatin, ksantan zamkı, guar zamkı, aljinat, karragen, kollagen, agar, pektin, hiyalüronik asit, karbomer, selüloz asetat ftalat, hidroksietil metil selüloz, polaksomer, polietilen glikol (PEG), şekerler, glikoz şurupları, doğal zamklar, tragasant zamkı, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, akasya müsilajı, polidekstroz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir bağlayıcı içermektedir.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon, hidroksipropil selüloz (HPC) olmak üzere bir bağlayıcı içermektedir. HPC miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.01-5, tercihen %0.05-0.5 arasındadır.

Bir uygulamaya göre oral farmasötik kompozisyon; susuz sitrik asit, alkali metal sitrat, sitrik asit/sodyum sitrat, tartarik asit, fumarik asit, sorbik asit, sitrik asit, süksinik asit, adipik asit, askorbik asit, glutarik asit, potasyum hidrojen tartrat, sodyum hidrojen tartrat, potasyum hidrojen ftalat, sodyum hidrojen ftalat, potasyum dihidrojen fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, disodyum hidrojen fosfat, hidroklorik asit/sodyum hidroksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen bir tamponlama ajanı içermektedir.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon, susuz sitrik asit olmak üzere bir tamponlama ajanı içermektedir. Susuz sitrik asit miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.5-10, tercihen %1-5 arasındadır.

Bir uygulamaya göre oral farmasötik kompozisyon; sodyum stearil fumarat, kolloidal silikon dioksit, sodyum lauril sülfat, magnezyum stearat, çinko stearat, kalsiyum stearat, mineral yağ, talk, polietilen glikol, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, çinko stearat, stearik asit, hidrojene doğal yağlar, silika, parafin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir lubrikant ve bir glidant içermektedir.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre katı oral farmasötik kompozisyon, sodyum stearil fumarat ve talk olmak üzere iki lubrikant içermektedir.

Sodyum stearil fumarat miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.1-10, tercihen %1-5 arasındadır.

Talk miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.05-5, tercihen %0.1-1 arasındadır.

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre katı oral farmasötik kompozisyon, kolloidal silikon dioksit olmak üzere bir glidant içermektedir.

Kolloidal silikon dioksit miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.05-5, tercihen %0.1-1 arasındadır.

Bu uygulamalara göre kompozisyon; tablet, kaplı tablet, film kaplı tablet, üç katmanlı tablet, iki katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, ağızda dağılan tablet, mini tablet, iç içe tablet, inlay tablet, bukkal tablet, dil altı tablet, efervesan tablet, çabuk salım sağlayan tablet, modifiye salım sağlayan tablet, midede dağılan tablet, pellet, şeker pelleti, hap, kapsül, oral granül, toz, kaplı boncuk sistemi, mikroküre, draje, saşe veya oral uygulanabilir film formundadır.

Kompozisyon; tercihen tablet, kaplı tablet, film kaplı tablet formunda; en tercih edilen haliyle film kaplı tablet formundadır.

Buluşun bir uygulamasına göre katı oral farmasötik kompozisyon; kompozisyonu neme karşı korumak ve stabilitenin devamlılığını sağlamak için en az bir kaplama katmanı içermektedir. Uygun kaplama maddeleri, hidroksipropilmetil selüloz (hipromelloz), laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), talk, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat IR), etilselüloz dispersiyonları (Surelease), polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA) ve her türlü Opadry™ pigmenti, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya polimetilmetakrilat kopolimerleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Bir uygulamaya göre kaplama katmanı, hidroksipropilmetil selüloz (hipromelloz), hidroksipropil selüloz, titanyum dioksit, kuinolin sarı boya (D & C sarı no.10) içeren Opadry II sarıdır.

Bu uygulamalara göre kompozisyon aşağıdakileri içermektedir:

- Ağırlıkça %1-50 tolperizon,
- Ağırlıkça %1-40 nimesulid,
- Ağırlıkça %1-50 laktoz monohidrat,
- Ağırlıkça %1-50 mikrokristalin selüloz,
- Ağırlıkça %1-50 laktoz
- Ağırlıkça %1-30 sodyum nişasta glikolat,
- Ağırlıkça %0.01-5 hidroksipropil selüloz,
- Ağırlıkça %0.5-10 susuz sitrik asit,
- Ağırlıkça %0.1-10 sodyum stearil fumarat,
- Ağırlıkça %0.05-5 talk,
- Ağırlıkça %0.05-5 kolloidal silikon dioksit,
- Ağırlıkça %1-5 kaplama,

Analitik olarak seçilen bu oranlar, tedavi için gereken etkili dozları, kardiyovasküler ve gastrointestinal güvenliği ve hasta uyuncunu sağlamaktadır. Ek olarak, buluşun konusu olan film kaplı tabletin stabilitesini, biyoyararlanımını ve çözünme profilini arttırır.

Tüm bu uygulamalara göre, aşağıda belirtilen formülasyonlar, buluşun konusu olan katı oral farmasötik kompozisyonda kullanılabilir. Bu örnekler mevcut buluşun kapsamını sınırlamaz ve yukarıda belirtilen ayrıntılı açıklamanın ışığı altında değerlendirilmelidir.

Örnek 1: Film kaplı tablet formülasyonu

İçerik maddeleri	**Miktar (%)**
Tolperizon	1 - 50
Nimesulid	1 - 40
Laktoz monohidrat	1 – 50
Mikrokristalin selüloz	1 – 50
Laktoz	1 – 50
Sodyum nişasta glikolat	1 - 30
Hidroksipropil selüloz	0.01 - 5
Susuz sitrik asit	0.5 – 10
Sodyum stearil fumarat	0.1 – 10
Talk	0.05 - 5
Kolloidal silikon dioksit	0.05 - 5
Kaplama	1 – 5
Kaplama Malzemesi (Opadry II sarı) İçerik Maddeleri	**Miktar (%)**
Hipromelloz (Methocel E5 LV)	30 - 50
Hidroksipropil selüloz	30 - 50
Titanyum dioksit	10 – 30
Sarı boya (D&C sarı no.10)	1 – 3

Örnek 2: Film kaplı tablet formülasyonu

İçerik maddeleri	**Miktar (%)**
Tolperizon	25.00
Nimesulid	16.68
Laktoz monohidrat	13.33
Mikrokristalin selüloz	16.67
Laktoz	12.50
Sodyum nişasta glikolat	8.83
Hidroksipropil selüloz	0.13
Susuz sitrik asit	3.33
Sodyum stearil fumarat	2.50
Talk	0.33
Kolloidal silikon dioksit	0.70
Total tablet	**100**
Kaplama	3.00
Kaplı tablet	**103**

Buluşun konusu olan, yukarıda belirtilmiş 1. ve 2. Örnekteki film kaplı tablet formu hazırlama yöntemi şu adımlardan oluşmaktadır:

- Nimesulid, laktoz monohidrat, mikrokristalin selüloz ve sodyum nişasta glikolatın ağırlıkça %60-70'inin karıştırılması
- Karışımın, akışkan yataklı kurutucuya beslenmesi
- Karışımın, ağırlıkça %0.45 (a/a) sulu hidroksipropil selüloz çözeltisi ile sprey granülasyon işlemine tabi tutulması
- Granüllerin kurutulması
- Tolperizon, laktoz, sodyum nişasta glikolatın ağırlıkça %30-40'ı ve kolloidal silikon dioksitin karıştırılması ve bu karışımın elenmesi
- Granüllerin bu karışıma eklenmesi ve beraberce karıştırılması
- Sırasıyla talk ve sodyum stearil fumaratın eklenmesi ve son karışımın karıştırılması
- Son karışımın tabletlere basılması
- Kaplama malzemesinin sulu karışımının hazırlanması ve tabletlerin bu çözelti ile kaplanarak bir film katmanının oluşturulması