

ÖZET**RALOKSİFEN VE EN AZ BİR ANTİPSİKOTİK AJAN İÇEREN HIZLI SALIM SAĞLAYAN
KOMBİNASYON**

5

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 dozaj formunda birden fazla molekülün kombine edildiği, istenmeyen şizofreni belirtilerini azaltmak için de kullanılan bir kombinasyon ile ilgilidir.

10

İSTEMLER

1. Raloksifen ve en az bir antipsikotik ajan içeren bir farmasötik kombinasyondur.
- 5 2. İstem 1'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; antipsikotik ajanların, paliperidon, breksipirazol, 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 breksipirazol veya raloksifen ile olanzapin veya raloksifen ile amisülpirid içermesidir.
- 10 4. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, çözücüler, polimerler, yüzey aktif maddeler, lubrikanlar, glidantlar, antimikrobiyal yardımcı maddeler, tatlandırıcılar, aroma vericiler, eritici bileşenler, stabilizatörler, kaplama maddeleri, renklendiriciler, pH ayarlayıcıları veya bunların karışımlarından
15 seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.
5. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; kombinasyonun oral yoldan uygulanmasıdır.
6. İstem 5'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun tabletler, kapsüller, ağızda dağılan tabletler, şeritler, şuruplar, tozlar,
20 pastiller, saşeler, 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 veya emülsiyonlar formunda olmasıdır.
7. İstem 6'ya göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun tabletler veya kapsüller veya pastiller veya şeritler formunda
25 olmasıdır.
8. İstem 7'ye göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun tablet formunda olmasıdır.

9. İstem 8'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 salımsağlayan tabletler, modifiye salım sağlayan tabletler, midede dağılan tabletler, çiğneme tabletleri, çözünen tabletler veya pastilleri içeren gruptan seçilmesidir.
- 5
10. İstem 9'a göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; tabletin film kaplı tablet, çift katmanlı tablet, inlay tablet veya ağızda dağılan tablet olmasıdır.
11. İstem 10'a göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; tabletin en az bir tür partikül içermesidir.
- 10
12. İstem 11'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu partikülün mini tabletler, pelletler, çekirdek, agromeratlar, granüller, tozlar, lipozomlar, küresel pelletler veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
13. İstem 12'ye göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun tablet içi tablet veya tablet içi çekirdek formunda olmasıdır.
- 15
14. İstem 7'ye göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu farmasötik kombinasyonun kapsül formunda olmasıdır.
15. İstem 14'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; kapsülün en az bir tür partikül içermesidir.
- 20
16. İstem 15'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu partikülün mini kapsüller, mini-tabletler, pelletler, çekirdek, agromeratlar, granüller, tozlar, lipozomlar, küresel pelletler veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
17. İstem 16'ya 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 granüller formunda olmasıdır.
- 25
18. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu 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.
- 30

TARİFNAME

RALOKSİFEN VE EN AZ BİR ANTİPSİKOTİK AJAN İÇEREN HIZLI SALIM SAĞLAYAN KOMBİNASYON

5

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 dozaj formunda birden fazla molekülün kombine edildiği, istenmeyen şizofreni belirtilerini azaltmak için de kullanılan bir kombinasyon ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

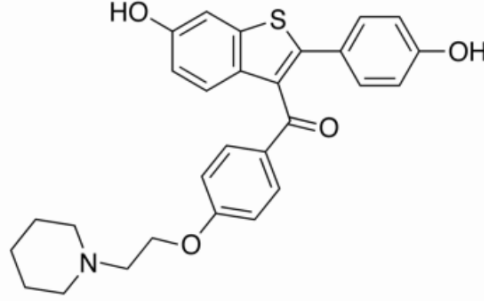
Şizofreni, kişinin düşüncesine, duygularına ve davranışına etki eden bir akıl hastalığıdır. Şizofreniye neyin sebep olduğu bilinmemekle birlikte araştırmacılar, genetiğin, beyin kimyasının ve çevre faktörlerinin birlikte bu hastalığın oluşumuna sebep olduğuna inanmaktadır.

Şizofreni belirtileri pozitif, negatif ve bilişsel olarak tanımlanmaktadır.

- Pozitif belirtiler arasında halüsinasyonlar, delüzyonlar, hafıza ve 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 patogeneğinde rol alan çeşitli nörotransmitter belirtilerini modüle etmiştir. Bu hastaların pozitif belirtilerinde anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca negatif belirtiler ilerleme göstermemiştir. Dolayısıyla östrojen, hem erkekler hem de kadınlar için şizofreni tedavisinde kullanılmaktadır.

Raloksifenin kimyasal adı [6-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-benzotiofen-3-il]-[4-[2-(1 -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

5

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

10

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

15

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

20

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

25

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.

30

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

Mevcut buluşun bir diğer amacı, etkin maddelerin hızlı nüfuz etmesi ve yüksek stabilite sağlanmasıdır.

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

10 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.

15 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.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, raloksifen ve en az bir antipsikotik ajan içermektedir.

20 Mevcut buluşun bir başka 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 sağlarken diğer yandan istenen çözünme profilleri elde edilmektedir.

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

25 İki farklı molekülün bir dozaj formunda kombine edilmesi için, hasta uyumu sağlanacak şekilde istenen stabilite ve çözünmenin elde edilmesi için moleküllerin birbirleriyle geçimli olması gerekmektedir.

30 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, polimerler, yüzey aktif maddeler, lubrikanlar, glidantlar, antimikrobiyal yardımcı maddeler, tatlandırıcılar, aroma vericiler, eritici bileşenler, stabilizatörler, kaplama maddeleri, renklendiriciler, pH ayarlayıcıları veya bunların 5 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, 10 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.

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

20 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 25 potasyum, poloksamer, povidon, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum dodesil sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

30 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.

35 Uygun polimerler, poloksamer, poliakrilamid, polivinilpirolidon, yarı sentetik polimerler, metil selüloz, hidroksipropil selüloz, etil selüloz, hidroksipropil metil selüloz, polimetakrilatlar, polivinil asetat, selüloz asetat ftalat, etilen vinil asetat, metil aminoetil metakrilat, nötral metakrilik asit esterler, polilaktid, polilaktid ko-glikolid, düşük molekül ağırlıklı polietilen/poliizobutilen, polianhidritler ve poli (orto-esterler), dietil aminoetil metakrilat içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun yüzey aktif maddeler, benzalkonyum klorür, dokusat sodyum, gliseril esterler, gliseril monolat, poloksamer, polietilen alkil eterler, poligliseril esterler, polisorbitatlar, sorbitan esterler, sodyum lauril esterler, polioksietilen esterler, polioksietilen stearatlar, sodyum stearat, kalsiyum oleat, setrimonyum bromür, heksadesil piridinyum klorür veya bunların 5 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 10 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 15 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 20 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. 25

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 monoglisericid, butil pthalbulbütil glikolat, dibutil tartrat, dietil ftalat, dimetil ftalat, etil ftaliletil 30 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, 35 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, koloidal 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 koloidal silikayı içermektedir.

10

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.

15

Uygun pH ayarlayıcılar, alüminyum potasyum sülfat, susuz sitrik asit, susuz disodyum hidrojen fosfat, potasyum karbonat, susuz sodyum dihidrojen fosfat, dibazik potasyum sülfat, kalsiyum karbonat, nikotinic 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.

20

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

25

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, oral yoldan uygulanmaktadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kombinasyon, tabletler, kapsüller, ağızda dağılan tabletler, şeritler, şuruplar, tozlar, pastiller, şaşeler, 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, koloidal dispersiyonlar, dispersiyonlar, dispersiyonlar veya emülsiyonlar formundadır.

30
35

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

Bu mevcut buluşta farmasötik kombinasyon, tablet formundadır.

5

Mevcut buluşun bu uygulamasına göre tablet, 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 salımlı tabletler, modifiye salım tabletler, midede dağılan tabletler, çiğneme tabletleri, çözünen tabletler veya pastilleri içeren gruptan seçilmektedir.

10

Tercihen tablet, film kaplı tablet, çift katmanlı tablet, inlay tablet veya ağızda dağılan tablettir.

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.

15

Bu mevcut buluşun bir uygulamasına göre her partikül tipi en az bir etkin madde içermektedir.

20

Tercihen farmasötik kombinasyon, tablet içitablet veya tablet içi çekirdek olarak formüle edilmektedir.

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

25

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.

30

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.

35

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.

- 5 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.

- 10 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.

- 15 Mevcut buluşun kombinasyonu, hızlı salımlı, uzatılmış salım, sürekli salım, kontrollü salım, modifiye salım ve gecikmiş salım veya bunların kombinasyonunu içeren oral dozaj formunda geliştirilebilir.

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

- 20 -raloksifen, paliperidon veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatu veya polimorfu
-raloksifen, brekspirazole veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatu veya polimorfu
-raloksifen, olanzapin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatu veya polimorfu
25 -raloksifen, amisülprid veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatu veya polimorfu

Buluşun bir uygulamasında kombinasyon, şunları içermektedir;

- 30 a) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 raloksifen
b) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 paliperidon/brekspirazol/olanzapin/amisülprid
c) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 manitol
d) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 dibazik kalsiyum fosfat
e) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
35 f) Ağırlıkça %0.2 - 50.0 polivinilpirolidon
g) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 laktoz monohidrat
h) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit

- i) Ağırlıkça %0.25 - 2.0 magnezyum stearat
- j) Ağırlıkça %0.1 - 10.0 Opadry® AMB/Kollicoat® IR

Buluşun bir uygulamasında kombinasyon, şunları içermektedir;

- 5 a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 dibazik kalsiyum fosfat
- d) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 ksilitol
- e) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- 10 f) Ağırlıkça %0.2 - 5.0 pullulan
- g) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit
- h) Ağırlıkça %0.25 - 2.0 magnezyum stearat
- i) Ağırlıkça %0.1 - 10.0 Opadry® AMB/Kollicoat® IR

15 Buluşun bir uygulamasında kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 nişasta
- d) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 dibazik kalsiyum fosfat
- 20 e) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- f) Ağırlıkça %0.1 - 25.0 ko-povidon
- g) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit
- h) Ağırlıkça %0.25 - 2.0 magnezyum stearat
- i) Ağırlıkça %0.1 - 10.0 Opadry® AMB/Kollicoat® IR

25

Buluşun bir uygulamasında çift katmanlı tablet formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- 30 c) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- d) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 mikrokristalin selüloz
- e) Ağırlıkça %0.1 - 25.0 polivinilpirolidon
- f) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 trehaloz
- g) Ağırlıkça %0.2 - 5.0 pullulan
- 35 h) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit
- i) Ağırlıkça %0.5 - 5.0 magnezyum stearat
- j) Ağırlıkça %1.0 - 7.0 Opadry® AMB/Kollicoat® IR

Buluşun bir uygulamasında çift katmanlı tablet formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- 5
- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
 - b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
 - c) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 manitol
 - d) Ağırlıkça %1.0 - 60.0 krospovidon
 - e) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 mikrokristalin selüloz
 - f) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 dibazik kalsiyum fosfat
 - g) Ağırlıkça %0.1 - 5.0 magnezyum stearat
 - 10 h) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit
 - i) Ağırlıkça %1.0 - 8.0 Opadry® AMB/Kollicoat® IR

Buluşun bir uygulamasında kombinasyon, şunları içermektedir;

- 15
- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
 - b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
 - c) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 manitol
 - d) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
 - e) Ağırlıkça %0.1 - 25.0 ko-povidon
 - f) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 dibazik kalsiyum fosfat
 - 20 g) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit
 - h) Ağırlıkça %0.1 - 5.0 magnezyum stearat
 - i) Ağırlıkça %0.5 - 10.0 sodyum nişasta glikolat
 - j) Ağırlıkça %1.0 - 8.0 Opadry® AMB/Kollicoat® IR

25 Buluşun bir uygulamasında çift katmanlı tablet formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- 30
- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
 - b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
 - c) Ağırlıkça %0.1 - 25.0 ko-povidon
 - d) Ağırlıkça %1.0 - 60.0 krospovidon
 - e) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 nişasta
 - f) Ağırlıkça %0.1 - 5.0 magnezyum stearat
 - g) Ağırlıkça %0.1 - 5.0 silikon dioksit
 - h) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 dibazik kalsiyum fosfat
 - 35 i) Ağırlıkça %0.5 - 10.0 sodyum nişasta glikolat
 - j) Ağırlıkça %2.0 -12.0 Opadry® AMB/Kollicoat® IR

Buluşun bir uygulamasında kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- 5 d) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 nişasta
- e) Ağırlıkça %0.1 - 25.0 polivinilpirolidon
- f) Ağırlıkça %0.1 - 5.0 magnezyum stearat
- g) Ağırlıkça %0.1 - 5.0 silikon dioksit
- h) Ağırlıkça %0.5 - 15.0 poloksamer
- 10 i) Ağırlıkça %2.0 - 12.0 Opadry® AMB/Kollicoat® IR

Buluşun bir uygulamasında çift katmanlı tablet formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- 15 b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- d) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 laktoz monohidrat
- e) Ağırlıkça %0.1 - 25.0 polivinilpirolidon
- f) Ağırlıkça %0.2 - 2.0 magnezyum stearat
- 20 g) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit
- h) Ağırlıkça %0.5 - 15.0 poloksamer
- i) Ağırlıkça %2.0 - 12.0 Opadry® AMB/Kollicoat® IR

Buluşun bir uygulamasında kapsül formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- 25 a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- d) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 dibazik kalsiyum fosfat
- e) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 laktoz monohidrat
- 30 f) Ağırlıkça %0.1 - 50.0 polivinilpirolidon
- g) Ağırlıkça %0.2 - 5.0 pullulan
- h) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 mikrokristalin selüloz
- i) Ağırlıkça %0.2 - 2.0 magnezyum stearat
- j) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit

Buluşun bir uygulamasında kapsül formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- 5 d) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 manitol
- e) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 şeker pelleti
- f) Ağırlıkça %0.1 - 50.0 polivinilpirolidon
- g) Ağırlıkça %0.5 - 40.0 polimetakrilat türevleri
- h) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit
- 10 i) Ağırlıkça %0.2 - 2.0 magnezyum stearat

Buluşun bir uygulamasında kapsül formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- 15 c) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 şeker pelleti
- d) Ağırlıkça %0.1 - 50.0 polivinilpirolidon
- e) Ağırlıkça %0.5 - 80.0 polimetakrilat türevleri
- f) Ağırlıkça %0.1 - 0.2 silikon dioksit
- g) Ağırlıkça %0.2 - 2.0 magnezyum stearat

20

Buluşun bir uygulamasında iç içe tablet formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %1.0- 60.0 krospovidon
- 25 d) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 spreyle kurutulmuş laktoz
- e) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 manitol
- f) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit
- g) Ağırlıkça %0.2 - 4.0 magnezyum stearat

30 Buluşun bir uygulamasında inlay tablet formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- d) Ağırlıkça %0.1 - 50.0 polivinilpirolidon
- 35 e) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 laktoz monohidrat
- f) Ağırlıkça %0.5 - 10.0 sodyum nişasta glikolat
- g) Ağırlıkça %5 - 90.0 manitol

- h) Ağırlıkça %0.2 - 5.0 pullulan
- i) Ağırlıkça %0.1 – 2.0 silikon dioksit
- j) Ağırlıkça %0.2 - 4.0 magnezyum stearat

5 Buluşun bir uygulamasında ağızda dağılan tablet formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- 10 d) Ağırlıkça %0.1 - 2.0 sukraloz
- e) Ağırlıkça %25.0 - 50.0 sodyum bikarbonat
- f) Ağırlıkça %10.0 - 50.0 sitrik asit
- g) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 ksilitol
- h) Ağırlıkça %0.2 - 5.0 aroma
- 15 i) Ağırlıkça %0.1 - 10.0 sodyum stearil fumarat

Buluşun bir uygulamasında ağızda dağılan tablet formundaki kombinasyon, şunları içermektedir;

- a) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 raloksifen
- 20 b) Ağırlıkça %5.0 - 85.0 paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid
- c) Ağırlıkça %1.0 - 30.0 krospovidon
- d) Ağırlıkça %0.1 - 2.0 sukraloz
- e) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 manitol
- f) Ağırlıkça %1.0 - 90.0 kalsiyum silikat
- 25 g) Ağırlıkça %5.0 - 90.0 mikrokristalin selüloz
- h) Ağırlıkça %0.1 - 25.0 polivinilpirolidon
- i) Ağırlıkça %0.2 - 5.0 aroma
- j) Ağırlıkça %0.1 - 10.0 sodyum stearil fumarat

30 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

35 teknikler ve üretim prosesleri kullanılarak hazırlanmaktadır.

Mevcut buluşta, 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 film kaplı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 90.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 90.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Polivinilpirolidon	%0.2 - 50.0
Laktoz monohidrat	%5.0 - 90.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.25 - 2.0
Opadry® AMB/Kollicoat® IR	%0.1 - 10.0
Toplam	100

5

Örnek 1 için proses:

- paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülpirid, raloksifen, dibazik kalsiyum fosfat, krospovidon, manitolü ekleme ve daha sonra karıştırma
- karışımı alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
- karışımı homojen bir karışım elde edilene kadar silikon dioksit ile karıştırma
- magnezyum stearat ekleme ve ardından karıştırma
- ardından, bu karışımı tablet olarak basma
- tabletleri Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

10

15

20

25

Örnek 2: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren film kaplı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Ksilitol	%5.0 - 90.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Pullulan	%0.2 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.25 - 2.0
Opadry® AMB/Kollicoat® IR	%0.1 - 10.0
Toplam	100

Örnek 2 için proses:

- 5 a) paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid ve krospovidonun bir kısmı ve ksilitol ekleme ve ardından karıştırma
- b) karışım su çözeltisi içerisinde pullulan ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
- c) raloksifen, dibazik kalsiyum fosfat, krospovidonun diğer kısmı, silikon dioksit ekleme
- 10 ve daha sonra homojen karışım elde edilinceye kadar karıştırma
- d) magnezyum stearat ekleme ve ardından karıştırma
- e) ardından, bu karışımı tablet olarak basma
- f) tabletleri Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

15 Örnek 3: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren film kaplı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Nişasta	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Ko-povidon	%0.1 - 25.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%25 - 2.0
Opadry® AMB/Kollicoat® IR	%0.1 - 10.0
Toplam	100

Örnek 3 için proses:

- 5 a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, raloksifen, krospovidon, nişasta, krospovidon, dibazik kalsiyum fosfatı ekleme ve ardından karıştırma
- b) silikon dioksit ekleme ve ardından karıştırma
- c) magnezyum stearat ekleme ve ardından karıştırma
- d) ardından, bu karışımı tablet olarak basma
- e) tabletleri Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 4: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Mikrokristalin selüloz	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 25.0
Trehaloz	%5.0 - 90.0
Pullulan	%0.2 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.5 - 5.0
Opadry® AMB/Kollicoat® IR	%1.0 - 7.0
Toplam	100

10

Örnek 4 için proses:

Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

Birinci katman;

- 15 a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, krospovidon, trehaloz ekleme ve ardından karıştırma
- b) karışımı su çözeltisi içerisinde pullulan ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
- 20 c) ardından, silikon dioksitin bir kısmı ve magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve bu karışımı karıştırma

İkinci katman;

- d) raloksifen ve mikrokristalin selüloz karıştırma
- e) karışım ıalkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
- 25 f) ardından, silikon dioksitin kalan kısmı ve magnezyum stearatın kalan kısmını ekleme ve bu karışımı karıştırma

- g) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma
h) tabletleri Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 5: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
manitol	%5.0 - 90.0
Krospovidon	%1.0 - 60.0
Mikrokristalin selüloz	%5.0 - 90.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Opadry® AMB/Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Toplam	100

5

Örnek 5 için proses:

Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

Birinci katman;

- 10 a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, krospovidonun bir kısmı, manitol ekleme ve ardından karıştırma
b) ardından, silikon dioksitin bir kısmı ve magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve karışımı karıştırma

İkinci katman;

- 15 c) raloksifen, mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat ve krospovidonun diğer kısmını karıştırma
d) ardından, silikon dioksitin kalan kısmı ve magnezyum stearatın kalan kısmı ekleme ve bu karışımı karıştırma
e) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma
20 f) tabletleri Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

25

Örnek 6: Kuru granülasyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajan kombinasyonu

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
manitol	%5.0 - 90.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Ko-povidon	%0.1 - 25.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Sodyum nişasta glikolat	%0.5 - 10.0
Opadry® AMB/Kollicoat® IR	%1.0 - 8.0
Toplam	100

Örnek 6 için proses:

- 5 Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:
- paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, manitol, sodyum nişasta glikolat ve silikon dioksitin bir kısmı ekleme ve daha sonra karıştırma
 - magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve ardından karıştırma
 - ardından, bu karışımı silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma
 - 10 raloksifen, dibazik kalsiyum fosfat, krospovidon, ko-povidon ve silikon dioksitin kalan kısmını ekleme ve daha sonra homojen karışım elde edilinceye kadar karıştırma
 - magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve ardından karıştırma
 - ardından karışımı silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma
 - 15 (c) ve (f) adımlarındaki granüller eleme ve ardından, magnezyum stearatın kalanını karıştırma
 - opsiyonel olarak tablet şeklinde basma veya kapsüllere doldurma
 - opsiyonel olarak tabletleri, Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama
- 20
- 25

Örnek 7: Kuru granülasyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Ko-povidon	%0.1 - 25.0
Krospovidon	%1.0 - 60.0
Nişasta	%5.0 - 90.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 - 5.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Sodyum nişasta glikolat	%0.5 - 10.0
Opadry® AMB/Kollicoat® IR	%2.0 -12.0
Toplam	100

5 **Örnek 7 için proses:**

Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

Birinci katman;

- a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, krospovidonun bir kısmı, nişasta ve silikon dioksitin bir kısmını ekleme ve daha sonra karıştırma
- 10 b) magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve ardından karıştırma
- c) ardından, karışımı silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma

İkinci katman;

- d) raloksifen, krospovidonun diğer kısmı, sodyum nişasta glikolat, dibazik kalsiyum fosfat, ko-povidon, silikon dioksitin kalan kısmını karıştırma
- 15 e) magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve ardından karıştırma
- f) ardından, karışımı silindirler arası sıkıştırmaya tabi tutma
- g) (c) ve (f) adımlarındaki granülleri eleme ve ardından, magnezyum stearatın kalanını karıştırma
- h) ardından, bu karışımı çift katmanlı tablet olarak basma
- 20 i) tabletleri Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

Örnek 8: sıcak eritme ekstrüzyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Nişasta	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 25.0
Magnezyum stearat	%0.1 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 - 5.0
Poloksamer	%0.5 - 15.0
Opadry® AMB/Kollicoat® IR	%2.0 - 12.0
Toplam	100

Örnek 8 için proses:

- 5 Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:
 - a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, nişasta ve krospovidonu karıştırma
 - b) karışımı alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
 - c) raloksifen ve poloksamer eritilip, soğutulmuş granül haline getirme
- 10 d) (b) ve (c) adımlarındaki granülleri karıştırma ve önce silikon dioksit, ardından magnezyum stearat eklenerek karıştırma
- e) opsiyonel olarak tablet şeklinde basma veya kapsüllere doldurma
- f) opsiyonel olarak tabletleri, Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

15

20

25

Örnek 9: sıcak eritme ekstrüzyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren çift katmanlı tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Laktoz monohidrat	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 25.0
Magnezyum stearat	%0.2 - 2.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Poloksamer	%0.5 - 15.0
Opadry® AMB/Kollicoat® IR	%2.0 - 12.0
Toplam	100

5 **Örnek 9 için proses:**

Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

Birinci katman;

- a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, laktoz monohidrat ve krospovidonu karıştırma
- 10 b) karışımı alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme

İkinci katman;

- c) raloksifen ve poloksamer eritilip, soğutularak granül haline getirme
- 15 d) (b) ve (c) adımlarındaki granülleri karıştırma ve önce silikon dioksit, ardından magnezyum stearat eklenerek karıştırma
- e) Bu karışım çift katmanlı tabletler olarak basma
- f) tabletleri Opadry® AMB/Kollicoat® IR ile kaplama

20

25

Örnek 10: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kapsül

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksiprazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Dibazik kalsiyum fosfat	%5.0 - 90.0
Laktoz monohidrat	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 50.0
Pullulan	%0.2 - 5.0
Mikrokristalin selüloz	%5.0 - 90.0
Magnezyum stearat	%0.2 - 2.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Toplam	100

Örnek 10 için proses:

- 5 Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:
- a) paliperidon/breksiprazol/olanzapin/amisülprid, mikrokristalin selüloz, krospovidon ekleme ve ardından karıştırma
 - b) karışım su/hidroalkolik çözelti ve pullulan içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
 - 10 c) raloksifen, laktoz monohidrat, dibazik kalsiyum fosfat karıştırma
 - d) (c) adımındaki karışım alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme
 - e) karışım ekstrüzyon cihazında basma ve ardından küre haline getirme yöntemleri kullanılarak granüller oluşturma
 - 15 f) (b) adımındaki granüller ile ve (e) adımlarındaki pelletleri karıştırma ve önce silikon dioksit, ardından magnezyum stearat eklenerek karıştırma
 - g) Bu karışımı kapsüllere doldurma

20

25

Örnek 11: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kapsül

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Şeker pelleti	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 50.0
Polimetakrilat türevleri	%0.5 - 40.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.2 - 2.0
Toplam	100

Örnek 11 için proses:

- 5 Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:
- a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, manitol, krospovidon ekleme ve ardından karıştırma
 - b) karışım alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidonun bir kısmı ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
 - 10 c) raloksifen alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidonun kalanı ile granül haline getirme
 - d) şeker pelletleri (c) adımındaki karışımı ile kaplama
 - e) ardından, şeker pelletleri, polimetakrilat türevleri-alkol çözeltisi ile kaplama
 - f) (b) adımındaki granüller ile ve (e) adımlarındaki pelletler silikon dioksit ile karıştırma ve
 - 15 ardından magnezyum stearat ekleme ve tekrar karıştırma
 - g) Ardından bu karışımı kapsüllere doldurma

20

25

Örnek 12: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren kapsül

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Şeker pelleti	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 50.0
Polimetakrilat türevleri	%0.5 - 80.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.2 - 2.0
Toplam	100

Örnek 12 için proses:

- 5 Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:
- a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, polivinilpirolidonun bir kısmı ile alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde granül haline getirme
 - b) şeker pelletleri (a) adımıdaki karışım ile kaplama
 - c) alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polimetakrilat türevleri hazırlama ve ardından (b)
 - 10 adımıdaki şeker pelletleri, çözelti ile kaplama
 - d) raloksifen alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidonun kalanı ile granül haline getirme
 - e) şeker pelletleri (d) adımıdaki karışım ile kaplama
 - f) alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polimetakrilat türevleri hazırlanır ve ardından (e)
 - 15 adımıdaki şeker pelletleri, çözelti ile kaplama
 - g) (c) ve (f) adımıdaki şeker pelletleri silikon dioksit ile karıştırma ve ardından magnezyum stearat ekleme
 - h) Ardından bu karışımı kapsüllere doldurma

20

25

Örnek 13: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren iç içe tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Krospovidon	%1.0- 60.0
Spreyle kurutulmuş laktoz	%5.0 - 90.0
manitol	%5.0 - 90.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.2 - 4.0
Toplam	100

Örnek 13 için proses:

- 5 Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:
- a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, manitol, krospovidonun bir kısmı ve silikon dioksitin bir kısmını karıştırma
 - b) ardından magnezyum stearatın bir kısmı ekleme ve karıştırma
 - c) tablet oluşturmak üzere basılarak çekirdek tablet elde etme
 - 10 d) raloksifen, spreyle kurutulmuş laktoz, krospovidonun kalan kısmı, silikon dioksitin kalan kısmı ile karıştırma
 - e) ardından magnezyum stearatın kalan kısmını ekleme ve karıştırma
 - f) çekirdek tablet, tabletin merkezine yerleştirme ve ardından (e) adımıdaki karışımı tabletin diğer kısmına doldurma
 - 15 g) bu karışımı tablet olarak basma

20

25

Örnek 14: Yaş granülasyona tabi tutulan raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren inlay tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 50.0
Laktoz monohidrat	%5.0 - 90.0
Sodyum nişasta glikolat	%0.5 - 10.0
manitol	%5.0 - 90.0
Pullulan	%0.2 - 5.0
Silikon dioksit	%0.1 - 2.0
Magnezyum stearat	%0.2 - 4.0
Toplam	100

5 **Örnek 14 için proses:**

Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

- a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, manitol ve sodyum nişasta glikolatın bir kısmı ile karıştırma
- b) karışım su/hidroalkolik çözelti ve pullulan içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
- 10 c) (b) adımıdaki granüller sodyum nişasta glikolatın bir kısmı ve silikon dioksitin bir kısmı ile karıştırma
- d) ardından magnezyum stearatın bir kısmını ekleme ve karıştırma
- e) tablet oluşturmak üzere basılarak çekirdek tablet elde etme
- 15 f) raloksifen, laktoz monohidrat ve krospovidonun bir kısmı ile karıştırma
- g) karışım alkolik/hidroalkolik çözelti içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
- h) granüller krospovidonun ve silikon dioksitin kalan kısmı ile karıştırma
- i) ardından magnezyum stearatın kalan kısmını ekleme ve karıştırma
- 20 j) çekirdek tablet, tabletin merkezine yerleştirme ve ardından (e) adımıdaki karışım tabletin diğer kısmına doldurma
- k) bu karışımı tablet olarak basma

Örnek 15: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren ağızda dağılan tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Sukraloz	%0.1 - 2.0
Sodyum bikarbonat	%25.0 - 50.0
Sitrik asit	%10.0 - 50.0
Ksilitol	%5.0 - 90.0
Aroma	%0.2 - 5.0
Sodyum stearil fumarat	%0.1 - 10.0
Toplam	100

Örnek 15 için proses:

- 5 Farmasötik formülasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:
- paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, raloksifen, sodyum bikarbonat, sitrik asit, ksilitol, krospovidon, sukraloz ve aroma karıştırma
 - ardından sodyum stearil fumarat ekleme ve karıştırma
 - bu karışımı tablet olarak basma

10

Örnek 16: Raloksifen ve antipsikotik ajanlar içeren ağızda dağılan tablet

	(%) Miktar (a/a)
Raloksifen	%5.0 - 85.0
Paliperidon/Breksipirazol/Olanzapin/Amisülprid	%5.0 - 85.0
Krospovidon	%1.0 - 30.0
Sukraloz	%0.1 - 2.0
Manitol	%5.0 - 90.0
Kalsiyum silikat	%1.0 - 90.0
Mikrokristalin selüloz	%5.0 - 90.0
Polivinilpirolidon	%0.1 - 25.0
Aroma	%0.2 - 5.0
Sodyum stearil fumarat	%0.1 - 10.0
Toplam	100

15

Örnek 16 için proses:

Farmasötik formülasyonu hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

- a) paliperidon/breksipirazol/olanzapin/amisülprid, raloksifen, manitol, ve krospovidonun bir kısmı ve mikrokristalin selülozu karıştırma
- 5 b) karışım alkolik/hidroalkolik çözelti ve pullulan içerisinde polivinilpirolidon ile granül haline getirme, daha sonra kurutma ve eleme
- c) (b) adımındaki granüller, krospovidonun kalan kısmı, kalsiyum silikat, sukraloz ve aroma ile karıştırma
- d) ardından sodyum stearil fumarat ekleme ve karıştırma
- 10 e) bu karışımı tablet olarak basma

15

20

25

30

35