

ÖZET**FLURBİPROFEN VE TRAMADOLÜN YAVAŞ SALINIMLI KOMBİNASYONLARI**

- 5 Mevcut buluş, farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı bileşenlerle birlikte etkili miktarda flurbiprofen veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren çabuk salım fazından ve etkili miktarda tramadol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir kontrollü salım fazından oluşan farmasötik bir formülasyonla ilgilidir.

İSTEMLER

1. Farmasötik bir formülasyon olup, etkili miktarda flurbiprofen veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren çabuk salım fazından ve etkili miktarda tramadol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı bileşenlerle birlikte bir kontrollü salım fazından oluşmaktadır.
5
2. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, tramadolun farmasötik kabul edilebilir tuzu, tramadol HCl'dir.
10
3. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, flurbiprofen 10mg ve 300mg arasında bir miktarda, tercihen 10mg ve 200mg arasında bir miktarda ve daha tercihen 50mg ve 200mg arasında bir miktarda bulunmaktadır.
15
4. İstem 2'ye göre farmasötik formülasyon olup, tramadol HCl 10mg ve 400mg arasında bir miktarda, tercihen 20mg ve 300mg arasında ve daha tercihen de 35mg ve 150mg arasında bir miktarda bulunmaktadır.
20
5. İstem 1 veya 2'ye göre farmasötik formülasyon olup, flurbiprofenin tramadol HCl'ye oranı 0.01 ila 30 (a/a), tercihen 0.025 ila 15 (a/a), daha tercihen 0.025 ila 3 (a/a) aralığındadır.
25
6. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, bahsedilen farmasötik formülasyon tablet, çift katmanlı tablet, üç katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, kapsül, tablet içinde tablet, inlay tablet, enjekte edilebilen preparat, süspansiyon, şurup, saşe, merhem, krem veya jel formundadır.
30
7. İstem 6'ya göre farmasötik formülasyon olup, bahsedilen farmasötik formülasyon tablet veya çift katmanlı tablet veya üç katmanlı tablet formundadır.
35
8. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı bileşen bağlayıcılar, dağıtıcılar, çözücüler, kayganlaştırıcılar ve glidanlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.
35
9. İstem 8'e göre farmasötik formülasyon olup, bağlayıcı polietilen oksittir.

10. İstem 9'a göre farmasötik formülasyon olup, polietilen oksit miktarı toplam formülasyonun ağırlıkça %1.0 – %40.00'ü arasında, tercihen %5.00 – %40.0'ü arasında ve daha tercihen ise %5.00 – %30.00'u arasında olmalıdır.
- 5 11. İstem 7'ye göre farmasötik formülasyon olup, tablet formu;
- a) Ağırlıkça %5.0 – %80.0 flurbiprofen,
b) Ağırlıkça %5.0 – %80.0 tramadol HCl,
c) Ağırlıkça %0.1 – %90.0 laktoz,
10 d) Ağırlıkça %8.0 – %45 mikrokristalize selüloz,
e) Ağırlıkça %0.5 – %20.0 gliseril behenat,
f) Ağırlıkça %1.0 – %15.0 amonyum metakrilat kopolimeri (Eudragit RS 30D),
g) Ağırlıkça %1.0 – %40.0 polietilen oksit,
h) Ağırlıkça %0.5 – %5.0 kolloidal silikon dioksit,
15 i) Ağırlıkça %0.1 – %10.0 magnezyum stearat içerir.
12. İstem 7'ye göre farmasötik formülasyon olup, çift katmanlı tablet formunda;
- flurbiprofen katmanında:

a) Ağırlıkça %5.0 – %80.0 flurbiprofen,
20 b) Ağırlıkça %0.1 – %90.0 laktoz,
c) Ağırlıkça %8.0 – %45.0 mikrokristalize selüloz,
d) Ağırlıkça %0.5 – %20.0 gliseril behenat,
e) Ağırlıkça %1.0 – %15.0 amonyum metakrilat kopolimeri (Eudragit RS 30D),
f) Ağırlıkça %0.3 – %5.0 kolloidal silikon dioksit,
25 g) Ağırlıkça %0.1 – %10.0 magnezyum stearat içerir
 - tramadol HCl katmanında:

h) Ağırlıkça %5.0 – %80.0 tramadol HCl,
i) Ağırlıkça %1.0 – %40.0 polietilen oksit,
30 j) Ağırlıkça %0.1 – %90.0 polivinil pirolidon,
k) Ağırlıkça %1.0 – %40.0 kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat,
l) Ağırlıkça %0.1 – %5.0 kolloidal silikon dioksit,
m) Ağırlıkça %0.1 – %10.0 magnezyum stearat içermektedir.
- 35

Tarifname

FLURBİPROFEN VE TRAMADOLÜN YAVAŞ SALINIMLI FORMULASYONLARI

Buluşun alanı

5

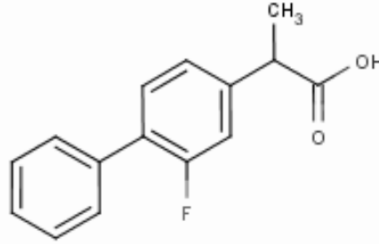
Mevcut buluş, farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı bileşenlerle birlikte etkili miktarda flurbiprofen veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren çabuk salım fazından ve etkili miktarda tramadol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir kontrollü salım fazından oluşan farmasötik bir formülasyonla ilgilidir.

10

Buluşun geçmişi

Flurbiprofen, analjezik ve antienflamatuvar etkinliklere sahip propiyonik asit türevi bir NSAID (non-steroidal antienflamatuvar ilaç)'dir. Kimyasal yapısı aşağıda verilen Formül 1'de resmedilmektedir.

15



Formül 1

20

Flurbiprofen, ankilozan spondilit, osteoartrit ve romatoid artrit gibi kas-iskelet sistemi ve eklem rahatsızlıklarında, burkulma ve zorlanma gibi yumuşak doku hasarlarında, postoperatif durumlarda ve ağrı şiddetli menstruasyon ve migren durumlarında ağrıyı hafifletmek amacıyla kullanılmaktadır. Halihazırda piyasada ANSAID® ticari ismi altında 50, 100, 200 ve 300 mg'lik dozajlarda bulunmaktadır. Tavsiye edilen doz, bir günde 2, 3 veya 4 kez alınmasıdır.

25

Analjezik olarak kullanılan diğer bir molekül, US6339105 (B1) sayılı patentte açıklanan tramadoldür. Tramadol, merkezi etki yapan sentetik bir opioid analjeziktir. Tramadol hidroklorür için kimyasal ismi, (±)cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3metoksifenil) sikloheksanol hidroklorürdür. Etki şekli tam olarak anlaşılmasına rağmen, hayvansal çalışmalardan

testlerden en az iki tamamlayıcı mekanizmanın kabul edilebileceği görülmektedir. Bunlar: ana madde ve M1 metabolitinin, μ -opioid reseptörlerine bağlanması ve norepinefrin ve serotonin geriliminin zayıf inhibisyonudur.

5 Flurbiprofen ve tramadolün kombinasyon olarak kullanımı özellikle gastrointestinal yan etkiler olmak üzere bazı yan etkilere yol açabilir. Flurbiprofen, gastrointestinal sistemde yanma hissine yol açarken, tramadol ise mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, ağzı kuruluğu ve sedasyona yol açmaktadır. Ayrıca flurbiprofenle tramadol kullanımı daha başka etkilere de sebep olabilir. Flurbiprofen ve tramadolün bu sistemik advers etkilerinden kaçınılması hasta için çok önemlidir.

Birden fazla molekülün tek tek kullanımı yerine, tek bir dozaj formu içerisinde birleştirilmesi, hastanın yaşam kalitesini ve hastanın kompliyansını artırmaktadır. Literatürde flurbiprofen ve tramadol kombinasyonları çalışılmıştır. Ancak flurbiprofen ve tramadolü aynı dozaj formu içerisinde kombine eden bir çalışma bulunmamaktadır.

Kontrollü salımlı dozaj formları minimum yan etkilerle sabit bir ilaç seviyesini belirli bir zaman periyodu için sürdürerek, bir ilacın önceden belirlenmiş bir hızda salınmasını sağlayacak şekilde tasarlanmaktadır. Fizyolojik olarak aktif bir ilaç içeren kontrollü salımlı bir formülasyon, çabuk salımlı formülasyonlara nazaran ilacın kan konsantrasyonlarının uzunca bir süre veya terapötik konsantrasyonun üzerinde sürdürülmesine izin verir. Tramadolün kontrollü salımlı formülasyonunun sağlanması ile aynı veya daha iyi terapötik etkileri sağlayarak, potansiyel olarak da kompliyans artırarak, uygulama sıklığını azaltmak mümkün olabilmektedir. Kontrollü salımlı formülasyon, potansiyel olarak advers yan etkileri azaltır veya ortadan kaldırarak ilacın uygulanmasından hemen sonra kan plazma konsantrasyonunda hızlı artış önleyebilir.

Tüm bunlar düşünüldüğünde, uygun farmasötik dozaj formülasyonu içerisinde flurbiprofen ve tramadolün kontrollü salımlı kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut buluşta flurbiprofen için çabuk salım fazı ve tramadol için kontrollü salım fazı kombine etmek için bir formülasyon geliştirilmiştir.

Buluşun Açıklaması

35 Mevcut buluş, farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı bileşenlerle birlikte etkili miktarda flurbiprofen veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren çabuk salım

fazından ve etkili miktarda tramadol veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir kontrollü salım fazından oluşan farmasötik bir ila ilgilidir.

Bir düzenlemeye göre tramadolun farmasötik kabul edilebilir tuzu, tramadol HCl'dir.

5

Mevcut buluşun bu düzenlemesinde, yetişkinlerde orta derece şiddette ağrının yönetimi için flurbiprofen içeren bir çabuk salım fazı ve tramadol HCl içeren bir kontrollü salım fazından oluşan sabit bir doz kombinasyonu geliştirilmiştir. Flurbiprofen ve kontrollü salım tramadolün sinerjistik etkisi ile artmış bir analjezik etkiye ulaşılmıştır.

10

Bir düzenlemede mevcut buluştaki farmasötik formulasyon, flurbiprofen için hızlı salım ve tramadol HCl için kontrollü salım sağlayan bir dozaj formu içerisinde formüle edilmiştir.

15

Farklı ilaçların kullanılması istenmeyen yan etkilere yol açan geçimsizlik sorunları ve istenmeyen çözünme profillerinin meydana gelmesini indükleyebilir. Mevcut buluşta, her bir ilaç molekülü için güvenilir ve etkili çözünme profillerine sahip kontrollü salım tramadol ile kombinasyon olarak flurbiprofen içeren bir farmasötik dozaj formu geliştirilmiştir.

20

“Kontrollü salım” terimi, uzatılmış salım veya sürdürülebilir salım veya modifiye salım veya uzatılmış salım veya geciktirilmiş salım veya yavaş salım veya aşamalı salım veya programlanmış salım anlamlarına gelmektedir. Bu faz, midede veya ince bağırsaklarda etken maddenin yavaş çözünmesine izin veren, hızlı kontrol edici bir maddeye sahiptir. Daha sonra etken madde, yavaşça çözünür, bu nedenle kan dolaşma yavaş bir şekilde absorbe edilir. Bu nedenle hızlı kontrol eden madde, etken maddenin çözünme hızı veya çözünme profilini etkiler.

25

Mevcut buluşun bir düzenlemesi, günde bir defa veya günde iki kere dozajlamaya haklı göstermek ve böylece de hasta kompliyansını artırmak için yeterli olacak daha uzun bir zaman periyodu için kan dolaşma tramadol salımını sürdürerek plazma konsantrasyon seviyesini stabil hale getiren farmasötik bir formülasyon elde etmektir.

30

Bir düzenlemeye göre flurbiprofen, 10mg ve 300mg arasında bir miktarda, tercihen 10mg ve 200mg arasında bir miktarda ve daha tercihen 50mg ve 200mg arasında bir miktarda bulunmaktadır.

Bir düzenlemeye göre tramadol HCl, 10mg ve 400mg arasında bir miktarda, tercihen 20mg ve 300mg arasında ve daha tercihen de 35mg ve 150mg arasında bir miktarda bulunmaktadır.

35

Bir düzenlemeye göre flurbiprofenin tramadol HCl'ye oranı 0.01 ila 30 (a/a), tercihen 0.025 ila 15 (a/a), daha tercihen 0.025 ila 3 (a/a) aralığındadır.

5 Bir düzenlemeye göre mevcut buluşta kullanılan oranlar, tedavi için gerekli olan etkili dozlar ve flurbiprofen için çabuk salınım, tramadol HCl için de arzu edilen kontrollü salınım sağlar.

10 Mevcut buluşun bir düzenlemesi, flurbiprofen ve tramadol HCl'yi istenilen çözünme profiline sahip, aynı ve stabil bir dozaj formu içerisinde birleştirmektir. Mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, tablet, çift katmanlı tablet, üç katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, kapsül, tablet içinde tablet, inlay tablet, enjekte edilebilen preparat, süspansiyon, şurup, şaşe, merhem, krem veya jel formundadır.

15 Bir düzenlemede, mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, tablet veya çift katmanlı tablet veya üç katmanlı tablet formundadır.

Bir düzenlemede, mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, tablet formundadır.

Bir düzenlemede, mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, çift katmanlı tablet formundadır.

20 Bir düzenlemede, mevcut buluşun farmasötik formülasyonu, üç katmanlı tablet formundadır.

Bu düzenlemeye göre mevcut buluşun farmasötik formülasyonu en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı bileşen içermektedir.

25 Bu düzenlemeye göre en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı bileşen, bağlayıcılar, dağıtıcılar, çözücüler, kayganlaştırıcılar ve glidanlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

30 Bir düzenlemede bağlayıcı, polietilen oksit, mikrokristalize selüloz (PH 101, PH 102), polivinilpirolidon, krospovidon, şekerler, glikoz şurupları, doğal zamklar, guar zamuğu, jelatinler, pullulan, agar, aljinat, sodyum aljinatlar, K-Karajenan, glisirizin, polimetakrilatlar, kollajen, agar, hiyalüronik asit, pektin, tragasantan zamuğu, karboksimetil selüloz, polietilen glikol, polivinil alkol, polivinil asetat ve onların kopolimerleri, hidroksipropil metil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz gibi selüloz türevleri, polivinilalkol, karrajenan, karbomer, polokzamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, bentonit, laponit, setostearil alkol, poliokzetilen-alkil eterler, akasya müsilajı, polidektroz, ksilitol, sükroz stearat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Bu düzenlemede tramadol HCl için kontrollü salınma erişmek amacıyla bağlayıcı olarak polietilen oksit kullanılmıştır. Flurbiprofen ve tramadol HCl'yi kombine etmeye yönelik geliştirme çalışması süresince tramadol HCl için arzu edilen kontrollü salınma polietilen oksit kullanılarak erişilmiştir. Ayrıca flurbiprofenin çabuk salınm profili de bozulmadan kalmıştır.

Formülasyonda kullanılan polietilen oksitin sinerjetik etkisi ile hem flurbiprofen hem de tramadol HCl için, istenilen çözünmeye erişilmiştir.

10 Mevcut buluşun bu formülasyonunda yapılan bu düzenlemeye göre çözücü, polietilen oksittir. Polietilen oksit miktarı toplam formülasyonun ağırlıkça %1.00 – %40.00'ü arasında, tercihen %5.00 – %40.0'ü arasında ve daha tercihen ise %5.00 – %30.00'u arasında olacaktır.

15 Mevcut buluşun başka bir düzenlemesinde flurbiprofen ve tramadol içeren farmasötik formülasyon günde bir kere (QD) veya iki kere (BID) verilmekte olup, tercihen günde bir kere verilmektedir.

20 Uygun dağıtıcılar, polietilen oksit, sodyum nişasta glikolat, mikrokristalize selüloz, kroskarmelloz sodyum, sodyum karboksimetil nişasta, soya polisakkaridi, çapraz bağlanımlı aljinik asit, krospovidon, kopovidon, gellan zımkı, ksantan zımkı, kalsiyum silikat veya iyon değiştirici reçineler veya bunların karışımını içeren gruptan seçilmektedir.

25 Uygun çözücüler mikrokristalize selüloz, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, laktoz, laktoz monohidrat, nişasta, dekstroz, sükroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inozitol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sükroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat veya bunların karışımını içeren gruptan seçilmektedir.

30 Uygun kayganlaştırıcılar sodyum stearil fumarat, magnezyum stearat, polietilen glikol, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, gliseril palmitostearat, hidrojenize doğal yağlar, çinko stearat, kalsiyum stearat, silika, talk, stearik asit, polietilen glikol, parafin veya bunların karışımından seçilmektedir.

35 Uygun glidanlar, kolloidal silikon dioksit, alüminyum silikat veya bunların karışımından seçilmektedir.

Bir düzenlemeye göre tablet formundaki bir farmasötik kompozisyon ;

- 5
- a) Ağırıkça %5.0 – %80.0 flurbiprofen,
 - b) Ağırıkça %5.0 – %80.0 tramadol HCl,
 - c) Ağırıkça %0.1 – %90.0 laktoz,
 - d) Ağırıkça %8.0 – %45 mikrokristalize selüloz,
 - e) Ağırıkça %0.5 – %20.0 gliseril behenat,
 - f) Ağırıkça %1.0 – %15.0 amonyum metakrilat kopolimeri (Eudragit RS 30D),
 - g) Ağırıkça %1.0 – %40.0 polietilen oksit,
 - h) Ağırıkça %0.5 – %5.0 koloidal silikon dioksit,
 - 10 i) Ağırıkça %0.1 – %10.0 magnezyum stearat içermektedir.

Bir düzenlemeye göre çift katmanlı tablet formundaki bir farmasötik kompozisyon ;

- flurbiprofen katmanında:
- 15
- a) Ağırıkça %5.0 – %80.0 flurbiprofen,
 - b) Ağırıkça %0.1 – %90.0 laktoz,
 - c) Ağırıkça %8.0 – %45.0 mikrokristalize selüloz,
 - d) Ağırıkça %0.5 – %20.0 gliseril behenat,
 - e) Ağırıkça %1.0 – %15.0 amonyum metakrilat kopolimeri (Eudragit RS 30D),
 - 20 f) Ağırıkça %0.3 – %5.0 koloidal silikon dioksit,
 - g) Ağırıkça %0.1 – %10.0 magnezyum stearat içermektedir

- tramadol HCl katmanında:
- 25
- h) Ağırıkça %5.0 – %80.0 tramadol HCl,
 - i) Ağırıkça %1.0 – %40.0 polietilen oksit,
 - j) Ağırıkça %0.1 – %90.0 polivinil pirolidon,
 - k) Ağırıkça %1.0 – %40.0 kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat,
 - l) Ağırıkça %0.1 – %5.0 koloidal silikon dioksit,
 - 30 m) Ağırıkça %0.1 – %10.0 magnezyum stearat içermektedir.

Örnek 1: Tablet

Bileşenler	% miktar
Flurbiprofen	%33.3
Tramadol HCl	%16.7
Laktoz monohidrat	%9.0
Mikrokristalize selüloz	%8.0
Polietilen oksit	%17.0
Gliseril behenat	%8.4
Amonyum metakrilat kopolimeri	%5.4
Kolloidal silikon dioksit	%0.5
Magnezyum stearat	%0.35

15 Formülasyon prosesi, aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmektedir:

Flurbiprofen, Tramadol HCl, laktoz monohidrat ve mikrokristalize selüloz, gliseril behenat karıştırılır. Toz karışım, Eudragit RS 30 D ile granüle edilir. Bu karışım elekten geçirilir ve akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Daha sonra tekrar elekte geçirilir. Bu karışım kolloidal silikon dioksit eklenir. Daha sonra magnezyum stearat da bu karışımına eklenir ve yine

20 karıştırılır. Elde edilen toz karışım, tabletler halinde basılır.

Örnek 2: Çift katmanlı tablet

Bileşenler	% miktar
Flurbiprofen katmanı	
Flurbiprofen	%27.7
Laktoz monohidrat	%11.4
Mikrokristalize selüloz	%8.3
Gliseril behenat	%4.72
Amonyum metakrilat kopolimeri	%3
Kolloidal silikon dioksit	%0.3
Magnezyum stearat	%0.2

Tramadol katmanı	
Tramadol HCl	%14.0
Polietilen oksit	%20.7
Polivinil pirolidon	%0.76
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat	%8.41
Kolloidal silikon dioksit	%0.23
Magnezyum stearat	%0.4

Formülasyon prosesi, aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmektedir:

Flurbiprofen katmanı

5 Flurbiprofen, laktoz (SuperTab 11 SD), mikrokristalize selüloz ve gliseril behenat karışımı ve elekten geçirilir. Elde edilen toz karışım amonyum metakrilat kopolimeri (Eudragit RS 30 D) ile granüle edilir. Granüller elekten geçirilir ve akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Kolloidal silikon dioksit eklenir ve karışım yapılır. Daha sonra karışımına magnezyum stearat eklenir ve karışım yapılır.

10

Tramadol katmanı

Tramadol HCl, polivinil pirolidon (K-90), polietilen oksitin yarısı ve kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat karışım yapılır. Karışım, sıkıştırıcıda granüle edilir ve elekten geçirilir. Granüllere, 15 polietilen oksitin kalan yarısı ve kolloidal silikon dioksit ilave edilir ve karışım yapılır. Daha sonra magnezyum stearat, ilave edilir ve yine karışım yapılır.

Her katman için bu iki karışım, çift katmanlı tabletler halinde basılır.

20 **Örnek 3: Tramadol XR Tablet**

Bileşenler	% miktar
Tramadol HCl	%31.0
Polietilen oksit	%46.4
Polivinil pirolidon,	%1.7
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat	%19.0

Kolloidal silikon dioksit	%0.5
Magnezyum stearat	%1.1

Formülasyon prosesi, aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmektedir: Tramadol HCl, polivinil pirlidon (K-90), polietilen oksitin yarısı ve kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat karıştırılır. Karışım, sıkıştırıcıda granüle edilir ve elekten geçirilir. Granüllere, polietilen oksitin kalan yarısı ve kolloidal silikon dioksit ilave edilir ve karıştırılır. Daha sonra magnezyum stearat, ilave edilir ve yine karıştırılır.

10

15

20

25