

ÖZET**FLURBİPROFEN VE 5-HT₁–RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN FARMASÖTİK
KOMPOZİSYONLARI**

5

Mevcut buluş, en az bir 5-HT₁-reseptör agonisti veya söz konusu agonistin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyon halinde flurbiprofen veya flurbiprofenin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

İSTEMLER

1. Flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyon halinde bir 5-HT₁-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren bir farmasötik kompozisyon.
5
2. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; 5-HT₁-reseptör agonistinin eletriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan, frovatriptan veya almotriptan veya bunların kombinasyonlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
10
3. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; farmasötik kompozisyonun oral, parenteral, intranazal, dil altı, transdermal, transmukozal, oftalmik, intravenöz, pulmoner, intramusküler veya rektal uygulamaya yönelik olmasıdır.
15
4. İstem 3'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun oral uygulamaya yönelik olmasıdır.
- 20 5. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun 5-HT₁-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna ağırlıkça oranının 0.1 ile 10 arasında, tercihen 0.5 ile 5.0 arasında, daha tercihen 1.0 ile 5.0 arasında olmasıdır.
- 25 6. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; flurbiprofen veya flurbiprofenin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun toplam kompozisyonda ağırlıkça %10 ile %80 arasında, tercihen %10 ile %50 ve daha tercihen %10 ile %40 arasında bulunmasıdır.
- 30 7. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; 5-HT₁-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun toplam kompozisyonda ağırlıkça %10 ile %80 arasında, tercihen %10 ile %60 ve daha tercihen %10 ile %30 arasında bulunmasıdır.
- 35 8. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun 0.01 mg ile 300 mg, tercihen 0.1 mg ile 200 mg, daha tercihen 50 mg ile 110 mg arasında bir miktarda bulunmasıdır.

9. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; 5-HT₁-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun 0.01 mg ile 100 mg, tercihen 0.1 mg ile 80 mg, daha tercihen 10 mg ile 50 mg arasında bir miktarda bulunmasıdır.
- 5 10. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; farmasötik kompozisyonun sıkıştırılmış tabletler, kaplı veya kaplı olmayan tabletler, tablet içi tabletler, çok katmanlı tabletler, mini tabletler, bukkal tabletler, dil altı tabletler, efervesan tabletler, çabuk salım sağlayan tabletler, modifiye salım sağlayan tabletler, film kaplı tabletler, ağızda dağılan tabletler, midede dağılan tabletleri içeren tabletler, kapsül içi kapsüller, pelletler, efervesan kompozisyonlar; haplar, kapsüller, sert veya yumuşak jelatin kapsüller, tozlar, kaplı boncuk sistemleri, granüller, mikroküreler, iyon değiştirici reçine sistemleri, steril çözeltiler veya süspansiyonlar, aerosoller, spreyler, damlalar, ampüller, fitiller, parenteral sistemler, kremler, jeller, merhemler, drajeler, saşeler, filmler, oral yoldan uygulanan filmler, çözeltiler, katı maddeler, iksirler, tentürler, süspansiyonlar, şuruplar, kolloid dispersiyonlar veya emülsiyonlar olarak formüle edilmesidir.
- 10 11. İstem 10'a göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; farmasötik kompozisyonun tablet veya kaplı tablet veya çift katmanlı tablet veya üç katmanlı tablet veya çok katmanlı tablet veya kapsül veya kapsülenmiş mini tabletler veya kapsül içi kapsül veya tablet içi tablet formunda olmasıdır.
- 20 12. İstem 11'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve 5-HT₁-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir dozaj formu içinde farklı formlarda bulunmasıdır.
- 25 13. İstem 12'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; farklı formların tozlar, mini tabletler, granüller, pelletler, kapsüller veya boncuklar olmasıdır.
- 30 14. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; migren baş ağrısının tedavisinde kullanılmasıdır.

TARİFNAME

FLURBİPROFEN VE 5-HT₁–RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI

5

Buluşun Alanı

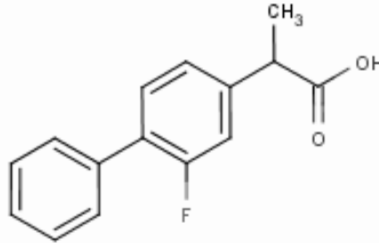
Mevcut buluş, en az bir 5-HT₁-reseptör agonisti veya söz konusu agonistin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyon halinde flurbiprofen veya flurbiprofenin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

Flurbiprofen, NSAİİ (non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç) olarak da bilinen analjezik ve anti-inflamatuvar aktivitelere sahip bir propiyonik asit derivativesidir. Kimyasal yapısı aşağıda verilen Formül 1’de gösterilmektedir.

15



Formül 1: Flurbiprofen

20

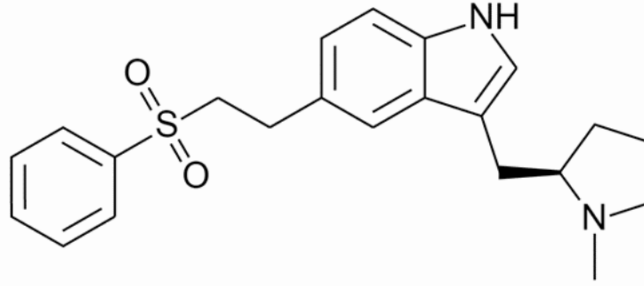
Flurbiprofen, ankilozan spondilit, osteoartrit ve romatoid artrit gibi kas-iskelet sistemi ve eklem bozukluklarında, burkulma ve incinme gibi yumuşak doku yaralanmalarında, posoperatif olgularda ve ağrılı ve şiddetli menstrüasyonda ağrıyı hafifletmek için kullanılmaktadır. Flurbiprofen ayrıca boğaz ağrısının semptomatik hafifletilmesinde pastil olarak da kullanılmaktadır.

25

5-HT, migren patogenezinde önemli bir mediyatördür. Genellikle 'triptanlar' olarak bilinen 5-HT₁ reseptör agonistleri, migren baş ağrılarının akut tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

Genellikle etkili triptanlar, eletriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan, frovatriptan, almotriptan ve bunların temelde aynı biyolojik aktiviteye fonksiyonel analoglarını içeren bir gruptan seçilebilir.

- 5 Eletriptan (ticari adı Relpax®; eletriptan hidrobromür şeklinde kullanılır) migren baş ağrısı tedavisinde kullanılan ikinci nesil bir triptan ilaçtır. Kimyasal adı 3 - [[(2R) -1-metilpirolidin-2-il] metil] -5- (2-fenilsülfoniletil) -1H-indoldür ve kimyasal yapısı Formül 2'de gösterilmektedir.



10

Formül 2: Eletriptan

Eletriptan molekülü ve migren tedavisindeki kullanımı ilk olarak WO9206973 numaralı patent başvurusunda açıklanmıştır.

- 15 Lokal kraniyal vazodilatasyon ve/veya trigeminal sistemdeki sinir uçlarından duyuşal nöropeptit (vazoaktif barsak peptidi, P bileşiğı ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit) salınımına bağılı olarak migren oluşabilir. Eletriptanın migren baş ağrısının tedavisindeki terapötik aktivitesinin, 5-HT_{1B/1D} reseptörlerinin intrakraniyal kan damarları (arteryel venöz anastomozlar dahil) üzerindeki agonist etkilerinden ve kraniyal damar konstrüksiyonu ve pro-inflamatuvar nöropeptid salınım inhibisyonu ile sonuçlanan trigeminal sistemin duyuşal sinirlerinden kaynaklandığı düşünölmektedir.

- Önceki teknikte, EP2306998 numaralı patent başvurusunda bir 5-HT₁-agonisti ile bir NSAİİ içeren bir kombinasyon açıklanmaktadır ancak bu patent başvurusunda veya başka bir başvuru, özel olarak, bir 5-HT₁-reseptör agonisti ile kombinasyon halinde flurbiprofen içeren, tablet veya kapsöl dozaj formu olarak oral uygulamaya yönelik bir farmasötik kompozisyon açıklanmamaktadır. Ayrıca, pazarda migren baş ağrısı tedavisine yönelik bir flurbiprofen ve 5-HT₁-agonist kombinasyonu bulunmamaktadır.

30

Dolayısıyla, teknikte, migren baş ağrılarında daha iyi tedavi elde etmek için kombinasyon halinde flurbiprofen ve bir 5-HT₁-reseptör agonisti içeren bir farmasötik kompozisyon veya bir dozaj formuna ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, iki etkin madde kombine edilirken fizikokimyasal geçimsizlik ve stabilite problemleri gibi bazı problemler ortaya çıkabilir.

5

Bu buluşun kompozisyonuna göre, terapötik olarak etkili miktarda flurbiprofen ve 5-HT₁-reseptör agonistleri içeren ve yukarıda açıklanan problemleri ortadan kaldıran bir dozaj formu sağlanması istenmektedir. Bu moleküllerin aynı farmasötik formda kombine edilmesinde karşılaşılan temel zorluklar şunlardır:

- 10 (a) söz konusu farklı etkin maddeler arasında ve/veya kullanılan etkin maddeler ile yardımcı maddeler arasında fiziko-kimyasal geçimliliğin garanti edilmesi; ve
- (b) söz konusu etkin maddelerin stabilite özelliklerine ilişkin farmasötik geçimliliğin sağlanması. Flurbiprofen, 5-HT₁-reseptör agonistleri ile kombine edildiğinde, bu etkin maddeler bir uyum içerisinde salınım, çözünme ve emilim göstermelidir. Kompozisyonun
- 15 etkinliği için, her iki etkin maddenin istenen zamanda kolaylıkla çözünmesi önemli bir faktördür.

Bu buluşta, flurbiprofen ile 5-HT₁-reseptör agonistlerini içeren kompozisyon, migren baş ağrısının tedavisinde veya önlenmesinde kullanılmaktadır. Migren atağının başında etkilidir.

20

Ayrıca, bu buluşta, bu etkin maddelerin geçimsizlik ve stabilite problemlerinin aşılmasını sağlamak için bazı çözümler önerilmiş ve stabil farmasötik kompozisyonlar geliştirilmiştir.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

25

Bu buluşun ana amacı, migren baş ağrısı tedavisinde geliştirilmiş terapötik etki ve azaltılmış yan etkilere sahip farmasötik kompozisyonlar sunulmasıdır.

30

Mevcut buluşun bir amacı, flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyon halinde en az bir 5-HT₁-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik kompozisyonlar sunulmasıdır.

Mevcut buluşun bir başka amacı, en az bir 5-HT₁-reseptör agonisti ile birlikte flurbiprofen içeren stabil farmasötik kompozisyonlar sunulmasıdır.

35

Mevcut buluşta farmasötik kompozisyonlar, flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile kombinasyon halinde en az bir 5-HT₁-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir.

5

Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar kombine edilebilir. Bununla birlikte, farklı etki mekanizmalarına sahip olan ancak benzer hedeflere etki eden bir ilaç kombinasyonunun mutlaka pozitif etkileri olacağını belirtmek mümkündür.

- 10 “Kombinasyon” terimi, ilaçların, ayrı olarak kullanıldıklarında sergiledikleri bireysel etkilerden daha yüksek bir kombine etki elde edilen birlikte uygulama anlamına gelir. Diğer yandan, mevcut buluşa göre kombine edilecek her ilacın daha düşük bir dozunun kullanılması, toplam dozajı azaltacaktır. Bir diğer deyişle, dozajların her zaman görece daha az bulunması gerekmez, ancak ilaçlar daha az sıklıkla uygulanabilir veya bu, yan etkilerin nüks oranının
- 15 azaltılmasında faydalı olabilir. Bunlar, tedavi edilecek hastalar açısından avantajlıdır.

- Birden fazla molekülün bir dozaj formunda kombine edilmesi hastaların yaşam kalitesini iyileştirip, hasta uyuncunu artırırken, farklı etkin maddeler arasında ve/veya kullanılan etkin maddeler ile yardımcı maddeler arasında fizikokimyasal geçimlilik ve kombine edilen
- 20 formülasyonun pozolojisinin her iki farmakolojik ajanın da güvenli ve etkin plazma düzeylerine imkan vermesi için iki etkin madde arasında farmakokinetik ve/veya farmasötik özellikler yönünden terapötik geçimlilik gibi birçok zorluğu da beraberinde getirmektedir. Farklı ilaçların kullanılması istenmeyen yan etkilere neden olan istenmeyen çözünme profillerine sebebiyet verebilir. Bu mevcut buluşta, her ilacın güvenli ve etkili çözünme
- 25 profiline sahip olduğu, en az bir 5-HT₁-reseptör agonisti ile kombinasyon halinde flurbiprofen içeren farmasötik dozaj formları geliştirilmiştir.

- Buluş, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıda tek bir farmasötik kompozisyon ile uygulanan iki aktif bileşen içermektedir.

30

Bu uygulamaya göre farmasötik kompozisyon, oral, parenteral, intranazal, dil altı, transdermal, transmukozal, oftalmik, intravenöz, pulmoner, intramusküler veya rektal uygulamaya yöneliktir.

- 35 Bir uygulamada farmasötik kompozisyon, oral uygulamaya yöneliktir.

Bu kompozisyon kişiye oral yoldan verildiğinden analjezik etkileri kısa bir süre içerisinde başlar. Kompozisyondaki 5-HT1-reseptör agonistleri, flurbiprofen ilk analjezik etkiyi sergiledikten sonra analjezik etkiyi muhafaza eder. Kısa süre içerisinde gözlenebilir bir etki elde edildiğinden, hasta uyuncu artar.

5

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, toplam kompozisyonda ağırlıkça %10 ile %80 arasında, tercihen %10 ile %50 ve daha tercihen %10 ile %40 arasında mevcuttur, 5-HT1-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, toplam kompozisyonda ağırlıkça %10 ile %80, tercihen %10 ile %60 ve daha tercihen %10 ile %30 arasında mevcuttur.

10

Bir uygulamada 5-HT1-reseptör agonisti, eletriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan, frovatriptan veya almotriptan veya bunların kombinasyonlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

15

Tercih edilen bir uygulamada 5-HT1-reseptör agonisti, eletriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, frovatriptan veya bunların kombinasyonlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada 5-HT1-reseptör agonisti eletriptandır.

20

Uygun eletriptan tuzları, asetat, aspartat, benzoat, besilat, bikarbonat/karbonat, bisülfat/sülfat, hemisülfat, borat, kamilsalat, sitrat, edisilat, esilat, format, fumarat, glukeptat, glukonat, glükuronat, heksafluorofosfat, hibenzat, hidroklorür/klorür, hidrobromür/bromür, hidroiyodür/iyodür, izetionat, laktat, malat, maleat, malonat, mesilat, metilsülfat, naftilat, 2-napsilat, nikotinat, nitrat, orotat, oksalat, palmitat, pamoat, fosfat/hidrojen fosfat/dihidrojen fosfat, sakkarat, stearat, süksinat, tartrat, tosilat ve trifloroasetat, alüminyum, arjinin, benzatin, kalsiyum, kolin, dietilamin, diolamin, glisin, lisin, magnezyum, meglumin, lamin, potasyum, sodyum, trometamin veya çinko tuzlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

25

Tercih edilen bir uygulamada eletriptanın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, eletriptan hidrobromürdür.

30

Tercih edilen bir uygulamada 5-HT1-reseptör agonisti sumatriptandır.

35

Tercih edilen bir uygulamada 5-HT1-reseptör agonisti rizatriptandır.

Tercih edilen bir uygulamada 5-HT1-reseptör agonisti zolmitriptandır.

Tercih edilen bir uygulamada 5-HT₁-reseptör agonisti frovatriptandır.

5 Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre, flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun 5-HT₁-reseptör agonistine veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna ağırlık oranı, 0.1 ile 10 arasında, tercihen 0.5 ile 5.0 arasında, daha tercihen 1.0 ile 5.0 arasındadır.

10 Bir uygulamada flurbiprofen veya flurbiprofenin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 0.01 mg ile 300 mg, tercihen 0.1 mg ile 200 mg, daha tercihen 50 mg ile 110 mg arasında bir miktarda mevcuttur.

15 Bir uygulamada 5-HT₁-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 0.01 mg ile 100 mg, tercihen 0.1 mg ile 80 mg, daha tercihen 10 mg ile 50 mg arasında bir miktarda mevcuttur.

15 Buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kompozisyon, sıkıştırılmış tabletler, kaplı veya kaplı olmayan tabletler, tablet içi tabletler, çok katmanlı tabletler, mini tabletler, bukkal tabletler, dil altı tabletler, efervesan tabletler, çabuk salım sağlayan tabletler, modifiye salım sağlayan tabletler, film kaplı tabletler, ağızda dağılan tabletler, midede dağılan tabletleri içeren tabletler, kapsül içi kapsüller, pelletler, efervesan kompozisyonlar; haplar, kapsüller, sert veya yumuşak jelatin kapsüller, tozlar, kaplı boncuk sistemleri, granüller, mikroküreler, iyon değiştirici reçine sistemleri, steril çözeltiler veya süspansiyonlar, aerosoller, spreyler, damlalar, ampüller, fitiller, parenteral sistemler, kremler, jeller, merhemler, drajeler, saşeler, filmler, oral yoldan uygulanan filmler, çözeltiler, katı maddeler, iksirler, tentürler, 25 süspansiyonlar, şuruplar, kolloid dispersiyonlar veya emülsiyonlar olarak formüle edilmektedir.

30 Bir uygulamada, tercihen farmasötik kompozisyon, tablet veya kaplı tablet veya çift katmanlı tablet veya üç katmanlı tablet veya çok katmanlı tablet veya kapsül veya kapsülenmiş mini tabletler veya kapsül içi kapsül veya tablet içi tablet formundadır.

35 Mevcut buluşun geliştirilme çalışması sırasında flurbiprofen ve 5-HT₁-reseptör agonistlerinin bir tablet formülasyonunda (tek katmanlı veya çift katmanlı) veya bir kapsül formunda kombine edildiklerinde pH uyumsuzluklarından dolayı stabilite ve dissolüsyon problemleri sergiledikleri tespit edilmiştir.

Bir uygulamada iki etkin madde, bir dozaj formu içinde farklı formlarda olabilir.

Tercih edilen bu uygulamaya göre flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve 5-HT₁-reseptör agonisti veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir dozaj formu içinde farklı formlarda bulunmaktadır.

- 5 Bu uygulamalara göre farklı formlar, tozlar, mini tabletler, granüller, pelletler, kapsüller veya boncuklardır.

Bir uygulamada flurbiprofen bileşeni olan birinci bileşen, tozlar, mini tabletler, granüller, pelletler, kapsüller veya boncuklar formunda bulunabilir.

10

Bir uygulamada 5-HT₁-reseptör agonisti bileşeni olan ikinci bileşen tozlar, mini tabletler, granüller, pelletler, kapsüller veya boncuklar formunda bulunabilir.

Tercih edilen bir uygulamada farmasötik kompozisyon, çok katmanlı tablet formundadır.

15

Tercih edilen bir uygulamada farmasötik kompozisyon, flurbiprofen mini tabletler ve 5-HT₁ reseptör agonistleri tozları içeren bir kapsül formundadır.

Tercih edilen bir uygulamada farmasötik kompozisyon, 5-HT₁ reseptör agonistleri mini tabletleri ve flurbiprofen tozları içeren bir kapsül formundadır.

20

Bir uygulamada farmasötik kompozisyon, 5-HT₁ reseptör agonistleri mini tabletleri ve flurbiprofen mini tabletleri içeren bir kapsül formundadır.

- 25 Bu buluşun bir başka uygulamasına göre flurbiprofen mini tabletleri veya 5-HT₁-reseptör agonistleri mini tabletleri veya her ikisi de en az bir kaplama katmanı içermektedir.

“Mini tablet” terimi, burada kullanıldığı şekliyle, genellikle bir kapsül içerisine doldurulan veya daha büyük tabletler halinde ayrıca sıkıştırılan, 4 mm’ye eşit veya 4 mm’den daha küçük bir çapa sahip küçük tabletler anlamına gelmektedir. Söz konusu mini tabletlerin kalınlığı 3 mm’ye eşit veya 3 mm’den daha küçüktür. Mini tabletler, kaplama işlemini kolaylaştıran yuvarlak bir biçime ve pürüzsüz bir yüzeye sahiptirler.

30

Mini tabletlerin birçok avantajı bulunmaktadır. Mini tabletlerin bazı avantajları, mükemmel boyut tekdüzeliği, düzenli şekil ve pürüzsüz yüzeydir. Mini tabletlerde pürüzsüz yüzey, polimerik sistemler ile kaplama için mükemmel bir substrat sunmaktadır. Farmasötik mini tabletlerin, tek birimli dozaj formlarına kıyasla birçok avantaj sunduğu ve ayrıca granüller ve

35

pelletler için iyi ikameler oldukları sonucuna varılabilir. İyi tanımlanmış boyutları, şekilleri, yüzeyleri, düşük gözeneklilik dereceleri ve yüksek mekanik mukavemetleri vardır. Ayrıca, farklı mini tabletler birlikte kombine edilirken geçimsiz ilaçlar uygulanabilir ve her ilaç için ayrı yardımcı maddeler seçilebilir.

5

Uygun kaplama katmanı da tercihen nemden korumak için kullanılabilir. Polivinilpirolidon-vinil asetat kopolimerleri (Kollidon VA 64), polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat IR), polivinil alkol veya kopolimerler veya bunların karışımları (Opadry AMB), polimetilmetakrilat türevleri, Etilselüloz Dispersiyonları (Surelease), polietilen glikol, polivinilpirolidon, polivinilpirolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), her türlü Opadry™ ve ayrıca pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit, talk veya polimetilmetakrilat kopolimerlerini (Eudragit) içeren gruptan seçilebilir.

10

Yukarıda belirtilen zorluklar yüzünden yardımcı madde seçimi çok önemlidir. Bu uygulamaya göre bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde, tampon maddeleri, stabilizatörler, antioksidanlar, bağlayıcılar, dolgu maddeleri, dispersiyon ajanları, lubrikanlar, glidantlar, dağıtıcılar, plastikleştiriciler, koruyucular, tatlandırıcılar, aroma vericiler, renklendirici maddeler, inert madde, kaplama maddeleri veya bunların karışımları arasından seçilmektedir.

15

20

Uygun tampon maddeleri, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, 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, tercihen sitrik asit, fumarik asit, askorbik asit, sodyum dihidrojen fosfat, glisin, glutamik asit veya bunların karışımlarını içerebilir.

25

Uygun stabilizatörler, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, sitrik asit, fumarik asit, tartarik asit, sodyum sitrat, sodyum benzoat, sodyum dihidrojen fosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, arjinin, lizin, meglamin, askorbik asit, galik asit esterleri veya bunların karışımlarını, tercihen sitrik asit, fumarik asit, arjinin veya bunların karışımlarını içerebilir.

30

Uygun antioksidanlar, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, alfa tokoferol, askorbik asit, askorbil palmitat, bütilhidroksianisol (BHA), butilhidroksitoluen (BHT), eritorbik asit, monotiyoğliserol, potasyum metabisülfid, propil galat, sodyum askorbat, sodyum metabisülfid, sodyum sülfid, timol veya bunların karışımlarını içerebilir.

35

Uygun bağlayıcılar, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, polivinilpirolidon, karnauba mumu, pullulan, gliseril behenat, polikarbofil, polivinil asetat ve polivinil asetat kopolimerleri, selüloz asetat ftalat, hidroksipropil nişasta, şekerler, tragasant zmkı, setostearil alkol, akasya müsilajı, polietilen glikol, polivinil alkol, nişasta, 5 prejelatinize nişasta, glikoz, glikoz şurubu, doğal zmkılar, sukroz, sodyum aljinat, hidroksietil selüloz, karboksimetil selüloz kalsiyum, etil selüloz, hidroksipropil metil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz, karragenan, guar zmkı, polimetakrilatlar, metakrilat polimerler, kollajenler, jelatin, agar, aljinat, ksantan zmkı, hiyalüronik asit, pektin, polisakkaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamit, alüminyum hidroksit, laponit, bentonit, polioksietilen-alkil 10 eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada bağlayıcılar, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil selüloz veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

15 Uygun dolgu maddeleri, laktoz, mikrokristalin selüloz, manitol, spreyle kurutulmuş mannitol, laktoz monohidrat, nişasta, dekstroze, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sükroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat, polioller, dekstroze, maltitol veya bunların karışımlarını içeren 20 gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada dolgu maddesi laktozdur.

Uygun dispersiyon ajanları, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, kalsiyum silikat, magnezyum 25 alüminyum silikat veya bunların karışımlarını içerebilir.

Uygun lubrikanlar, magnezyum stearat, gliseril behenat, koloidal silikon dioksit, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, mumlar, borik asit, hidrojenlenmiş bitkisel yağ, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, 30 stearik asit, yağ asidi, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada lubrikan, magnezyum stearat ve sodyum stearil fumaratı içeren bir gruptan seçilmektedir.

35

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

Tercih edilen bir uygulamada glidant, koloidal silikon dioksittir.

5 Uygun dağıtıcılar, kroskarmelloz sodyum, nişasta krospovidon (çapraz bağlı polivinil pirolidon), povidon, poloksamer, düşük sübstitüe hidroksipropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zambkı, düşük sübstitüe hidroksipropil selüloz, poliakrilik potasyum, sodyum aljinat, mısır nişastası, sodyum nişasta glikolat, aljinik asit, alginatlar, iyon değıştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

10

Tercih edilen bir uygulamada dağıtıcı, kroskarmelloz sodyumdur.

Uygun plastikleştiriciler, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, farklı molekül ağırlıklarında polietilen glikolleri, propilen glikol veya bunların karışımlarını içerebilir.

15

Uygun koruyucular, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, metil paraben, propil paraben ve tuzlarını (sodyum, potasyum gibi), sodyum benzoat, sitrik asit, benzoik asit, bütıl hidroksitolüen veya bütillenmiş hidroksianisol, m-kresol, fenol veya bunların karışımlarını içerebilir.

20

Uygun tatlandırıcılar, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, aspartam, potasyum asesülfam, sodyum sakkarinat, neohesperidin dihidrokalkon, sükraloz, sakkarin, sükroz, glikoz, laktoz, fruktoz gibi şekerler veya mannitol, sorbitol, ksilitol, eritritol gibi şeker alkolleri veya bunların karışımlarını içerebilir.

25

Uygun aroma vericiler, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, mentol, nane, tarçın, çikolata, vanilya veya kiraz, portakal, çilek, üzüm, siyah frenk üzümü, ahududu, muz, kırmızı meyveler, yabani çilekler gibi meyve özleri veya bunların karışımlarını içerebilir.

30

Uygun renklendirme maddeleri, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, ferrik oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç, ve Kozmetik (FD&C) boyları (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 içerebilir.

35

Uygun inert ajanlar iki molekül arasında yerleştirilmekte olup, inert ajanlar, nişasta, laktoz, D-manitol, eritritol, düşük sübstitüye hidroksipropil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, polivinilpirolidon, polivinil alkol, metilselüloz, hidroksietil metilselüloz veya bunların karışımları arasından seçilmektedir.

5

Bir uygulamada 5-HT₁-reseptör agonisti eletriptandır.

Bu buluşta farmasötik kompozisyon, migren baş ağrısının tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve migren atağının başında etkilidir.

10

Örnek 1: Tablet

İçerik maddeleri	Ağırlıkça (%)
Flurbiprofen	10.00-80.00
Eletriptan hidrobromür	10.00-80.00
Laktoz (SuperTab 11SD)	10.00-70.00
Mikrokristalin selüloz PH 102	10.00-90.00
Kroskarmelloz sodyum	0.10-20.00
Hidroksipropil selüloz (L-Fine Powder)	0.10-10.00
Kolloidal silikon dioksit	0.01-10.00
Magnezyum stearat	0.01-10.00
Toplam tablet	100,00
Toplam kaplı tablet	100.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

15

- Flurbiprofen, eletriptan hidrobromür, laktoz (SuperTab 11SD) ve hidroksipropil selülozun (L-fine powder) elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- Mikrokristalin selüloz PH 102 ve kroskarmelloz sodyumun elenmesi, karışıma eklenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- Kolloidal silikon dioksidin elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- Magnezyum stearatın elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- Karışımın tablet oluşturmak üzere basılması
- Opsiyonel olarak bu tabletlerin Opadry AMB ile kaplanması

20

Örnek 2: Tablet

İçerik maddeleri	Ağırlıkça (%)
Flurbiprofen	10.00-50.00
Eletriptan hidrobromür	5.00- 40.00
Laktoz (SuperTab 11SD)	10.00-30.00
Mikrokristalin selüloz PH 102	10.00-60.00
Kroskarmelloz sodyum	1.00-20.00
Hidroksipropil selüloz (L-Fine Powder)	1.00-10.00
Kolloidal silikon dioksit	0.01-1.00
Magnezyum stearat	0.01-5.00
Total tablet	100,00
Total kaplı tablet	100.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- a. Flurbiprofen, eletriptan hidrobromür, laktoz (SuperTab 11SD) ve hidroksipropil selülozun (L-fine powder) elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- b. Mikrokristalin selüloz PH 102 ve kroskarmelloz sodyumun elenmesi ve karışıma eklenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- c. Kolloidal silikon dioksidin elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- d. Magnezyum stearatın elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- e. Karışımın tablet oluşturmak üzere basılması
- f. Opsiyonel olarak bu tabletlerin Opadry AMB ile kaplanması

Örnek 3: Tablet

İçerik maddeleri	Ağırlıkça (%)
Flurbiprofen	10.00-80.00
Sumatriptan veya sumatriptanın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu	10.00-80.00
Laktoz (SuperTab 11SD)	10.00-70.00
Mikrokristalin selüloz PH 102	10.00-90.00
Kroskarmelloz sodyum	0.10-20.00
Hidroksipropil selüloz (L-Fine Powder)	0.10-10.00
Kolloidal silikon dioksit	0.01-10.00
Magnezyum stearat	0.01-10.00
Total tablet	100,00
Total kaplı tablet	100.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- a. Flurbiprofen, sumatriptan veya sumatriptanın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, laktoz (SuperTab 11SD) ve hidroksipropil selülozun (L-fine powder) elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- b. Mikrokristalin selüloz PH 102 ve kroskarmelloz sodyumun elenmesi ve karışıma eklenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- c. Kolloidal silikon dioksidin elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- d. Magnezyum stearatın elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- e. Karışımın tablet oluşturmak üzere basılması
- f. Opsiyonel olarak bu tabletlerin Opadry AMB ile kaplanması

15

20

Örnek 4: Tablet

İçerik maddeleri	Ağırlıkça (%)
Flurbiprofen	10.00-80.00
Rizatriptan veya rizatriptanın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu	10.00-80.00
Laktoz (SuperTab 11SD)	10.00-70.00
Mikrokristalin selüloz PH 102	10.00-90.00
Kroskarmelloz sodyum	0.10-20.00
Hidroksipropil selüloz (L-Fine Powder)	0.10-10.00
Kolloidal silikon dioksit	0.01-10.00
Magnezyum stearat	0.01-10.00
Total tablet	100,00
Total kaplı tablet	100.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- a. Flurbiprofen, rizatriptan veya rizatriptanın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, laktoz (SuperTab 11SD) ve hidroksipropil selülozun (L-fine powder) elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- b. Mikrokristalin selüloz PH 102 ve kroskarmelloz sodyumun elenmesi ve karışıma eklenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- c. Kolloidal silikon dioksidin elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- d. Magnezyum stearatın elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- e. Karışımın tablet oluşturmak üzere basılması
- f. Opsiyonel olarak bu tabletlerin Opadry AMB ile kaplanması

15

20

Örnek 5: Tablet

İçerik maddeleri	Ağırlıkça (%)
Flurbiprofen	10.00-80.00
Zolmitriptan veya zolmitriptanın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu	10.00-80.00
Laktoz (SuperTab 11SD)	10.00-70.00
Mikrokristalin selüloz PH 102	10.00-90.00
Kroskarmelloz sodyum	0.10-20.00
Hidroksipropil selüloz (L-Fine Powder)	0.10-10.00
Kolloidal silikon dioksit	0.01-10.00
Magnezyum stearat	0.01-10.00
Total tablet	100,00
Total kaplı tablet	100.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- a. Flurbiprofen, zolmitriptan veya zolmitriptanın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, laktoz (SuperTab 11SD) ve hidroksipropil selülozun (L-fine powder) elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- b. Mikrokristalin selüloz PH 102 ve kroskarmelloz sodyumun elenmesi ve karışıma eklenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- c. Kolloidal silikon dioksidin elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- d. Magnezyum stearatın elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- e. Karışımın tablet oluşturmak üzere basılması
- f. Opsiyonel olarak bu tabletlerin Opadry AMB ile kaplanması

Örnek 6: Tablet

İçerik maddeleri	Ağırlıkça (%)
Flurbiprofen	10.00-80.00
Favotriptan veya favotriptanın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu	10.00-80.00
Laktoz (SuperTab 11SD)	10.00-70.00
Mikrokristalin selüloz PH 102	10.00-90.00
Kroskarmelloz sodyum	0.10-20.00
Hidroksipropil selüloz (L-Fine Powder)	0.10-10.00
Kolloidal silikon dioksit	0.01-10.00
Magnezyum stearat	0.01-10.00
Total tablet	100,00
Total kaplı tablet	100.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- a. Flurbiprofen, favotriptan veya favotriptanın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, laktoz (SuperTab 11SD) ve hidroksipropil selülozun (L-fine powder) elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- b. Mikrokristalin selüloz PH 102 ve kroskarmelloz sodyumun elenmesi ve karışıma eklenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- c. Kolloidal silikon dioksidin elenerek karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- d. Magnezyum stearatın elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- e. Karışımın tablet oluşturmak üzere basılması
- f. Opsiyonel olarak bu tabletlerin Opadry AMB ile kaplanması

15

20

Örnek 7: Mini tabletler içeren kapsül

Flurbiprofen mini tabletleri	Mini tablet 1	Ağırlıkça (%)
	Flurbiprofen	10.00-20.00
	Laktoz (SuperTab 11SD)	5.00-15.00
	Mikrokristalin selüloz PH 102	10.00-20.00
	Kroskarmelloz sodyum	10.00-50.00
	Hidroksipropil selüloz (L-Fine Powder)	1.00-10.00
	Kolloidal silikon dioksit	1.00-10.00
	Magnezyum stearat	0.01-1.00
	Total	100,00
	Opadry AMB (opsiyonel)	1-10
Eletriptan mini tabletleri	Mini tablet 2	Ağırlıkça (%)
	Eletriptan hidrobromür	%20-80
	Mikrokristalin selüloz	5.00-75.00
	Laktoz 11 SD	10.00-60.00
	Kroskarmelloz sodyum	10.00-20.00
	Kolloidal silikon dioksit	1.00-10.00
	Sodyum stearil fumarat	0.01-1.00
	Total	100,00

Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

5 Flurbiprofen mini tabletlerinin hazırlanışı

- Flurbiprofen, laktoz (SuperTab 11SD) ve mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyum ve hidroksipropil selülozun (L-fine powder) elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- Kolloidal silikon dioksitden elenmesi, karışıma eklenmesi ve karıştırılması
- Magnezyum stearatın elenmesi, karışıma eklenmesi ve karıştırılması
- Karışımın mini tabletler oluşturmak üzere basılması
- Opsiyonel olarak bu mini tabletlerin kaplanması

Eletriptan mini tabletlerinin hazırlanışı

- 5 f. Eletriptan hidrobromür, laktoz (SuperTab 11SD) ve mikrokristalin selüloz, kroscarmelloz sodyumun elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- g. Koloidal silikon dioksitin elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- h. Sodyum stearil fumaratın elenmesi, karışıma eklenmesi ve karıştırılması
- i. Karışımın mini tabletler oluşturmak üzere basılması
- j. Opsiyonel olarak bu mini tabletlerin kaplanması

Mini tabletler içeren kapsülün hazırlanışı

- 10 k. Flurbiprofen mini tabletlerin ve eletriptan mini tabletlerin kapsüllere doldurulması

Örnek 8: Mini tabletler ve granüller içeren kapsül

Flurbiprofen mini tabletleri	Mini tablet	Ağırlıkça (%)
	Flurbiprofen	10.00-20.00
	Laktoz (SuperTab 11SD)	5.00-15.00
	Mikrokristalin selüloz PH 102	10.00-20.00
	Kroscarmelloz sodyum	10.00-50.00
	Hidroksipropil selüloz (L-Fine Powder)	1.00-10.00
	Koloidal silikon dioksit	1.00-10.00
	Magnezyum stearat	0.01-1.00
	Total	100,00
	Opadry AMB (opsiyonel)	1-10
Eletriptan granülleri	Granül	Ağırlıkça (%)
	Eletriptan hidrobromür	%20-80
	Mikrokristalin selüloz (PH102)	5.00-75.00
	Laktoz 11 SD	10.00-60.00
	Kroscarmelloz sodyum	10.00-20.00
	Koloidal silikon dioksit	1.00-10.00
	Sodyum stearil fumarat	0.01-1.00
	Total	100,00
	Opadry AMB (opsiyonel)	1-10

Flurbiprofen mini tabletlerinin hazırlanışı

- a. Flurbiprofen, laktoz (SuperTab 11SD) ve mikrokristalin selüloz (PH102), kroskarmelloz sodyum ve hidroksipropil selülozun (L-fine powder) elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- b. Kolloidal silikon dioksidin elenmesi, karışıma eklenmesi ve karıştırılması
- c. Magnezyum stearatın elenmesi, karışıma eklenmesi ve karıştırılması
- d. Karışımın mini tabletler oluşturmak üzere basılması
- e. Opsiyonel olarak bu mini tabletlerin kaplanması

Eletriptan granüllerinin hazırlanışı

- f. Eletriptan hidrobromür, laktoz (SuperTab 11SD) ve mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyumun elenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- g. Kolloidal silikon dioksidin elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması
- h. Granül oluşturmak için sodyum stearil fumaratın elenmesi, karışıma eklenmesi ve 5 dakika boyunca karıştırılması

Mini tabletler içeren kapsülün hazırlanışı

- i. Flurbiprofen mini tabletler ve eletriptan granüllerinin kapsüllere doldurulması