

ÖZET**TOLPERİZON VE NON-SELEKTİF COX İNHİBİTÖRÜ KOMBİNASYONLARI**

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

İSTEMLER

- 5 1. Tolperizon veya tolperizonun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, solvatu, polimorfu, izomeri, enantiyomeri veya rasemik karışımı ile kombinasyon halinde bir non-selektif COX inhibitörünü veya söz konusu inhibitörün farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, solvatını, polimorfunu, izomerini, enantiyomerini veya rasemik karışımını içeren bir farmasötik kompozisyonudur.
- 10 2. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; non-selektif COX inhibitörünün; amidopirin, antipirin, aseklufenak, azapropazon, benzdamin, deksibuprofen, deksketopfen, diflunisal, diklofenak, etodolak, etofenamat, fenbufen, fenilbutazon, fenoprofen, flufenamik asit, flurbiprofen, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, ketorolak, lornoksikam, mefenamik asit, meklufenamat, metamizol, nabumeton, naproksen, oksaprozin, oksfenbütazon, piroksikam, prokuazon, sulindak, tenoksikam, 15 tiaprofenik asit, tolfenamik asit veya tolmetin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 20 3. İstem 2'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; non-selektif COX inhibitörünün flurbiprofen veya ibuprofen veya ketoprofen veya fenoprofen veya deksibuprofen veya deksketoprofen veya fenbufen veya bunların karışımları olmasıdır.
- 25 4. İstem 3'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; non-selektif COX inhibitörünün flurbiprofen olmasıdır.
- 30 5. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun tolperizon ve flurbiprofen içermesidir.
6. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; flurbiprofenin tolperizona 35 ağırlıkça oranının 1:0.025 ila 1:50, tercihen 1:0.1 ila 1:5 aralığında olmasıdır.
7. İstem 6'ya göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; flurbiprofenin tolperizona ağırlıkça oranının 1:1.5 aralığında olmasıdır.
8. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-50, tercihen %5-40, daha tercihen %15-35 35 miktarında tolperizon içermesidir.

9. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-40, tercihen %5-30, daha tercihen %5-20 miktarında flurbiprofen içermesidir.
- 5 10. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun seyrelticiler, dağıtıcılar, bağlayıcılar, lubrikantlar, glidantlar, tamponlama ajanları veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içermesidir.
- 10 11. İstem 10'a göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun kroscarmelloz sodyum olmak üzere bir dağıtıcı içermesidir.
- 15 12. İstem 11'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kroscarmelloz sodyum miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-20, tercihen %3-10 arasında olmasıdır.
13. İstem 10'a göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun sodyum stearil fumarat olmak üzere bir lubrikant içermesidir.
- 20 14. İstem 13'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; sodyum stearil fumarat miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.1-10, tercihen %1-5 arasında olmasıdır.
- 25 15. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun tablet, kaplı tablet, film kaplı tablet, üç katmanlı tablet, iki katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, ağızda dağılan tablet, mini tablet, iç içe tablet, inlay tablet, bukkal tablet, dil altı tablet, efervesan tablet, çabuk salım sağlayan tablet, modifiye salım sağlayan tablet, midede dağılan tablet, pellet, şeker pelleti, hap, kapsül, oral granül, toz, kaplı boncuk sistemi, mikroküre, draje, saşe veya oral uygulanabilir film
- 30 formunda olmasıdır.
16. İstem 15'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; söz konusu kompozisyonun tablet veya kaplı tablet veya film kaplı tablet formunda olmasıdır.
- 35 17. İstem 16'ya göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun film kaplı tablet formunda olmasıdır.

18. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun aşağıdakileri içermesidir,

- Ağırlıkça %1-50 tolperizon
- Ağırlıkça %1-40 flurbiprofen
- 5 — Ağırlıkça %1-50 laktoz monohidrat
- Ağırlıkça %1-50 mikrokristalin selüloz
- Ağırlıkça %1-20 kroscarmelloz sodyum
- Ağırlıkça %1-20 hidroksipropil selüloz
- Ağırlıkça %0.5-10 susuz sitrik asit
- 10 — Ağırlıkça %0.1-10 sodyum stearil fumarat
- Ağırlıkça %0.1-5 koloidal silikon dioksit
- Ağırlıkça %1-5 kaplama,

19. İstem 18'e göre farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi olup, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır;

- 15 — Tolperizon, flurbiprofen, laktoz monohidratın ağırlıkça %50'si, mikrokristalin selülozun ağırlıkça %90-91'i, susuz sitrik asit ve koloidal silikon dioksitin karıştırılması
- Karışımın elenmesi
- 20 — Mikrokristalin selülozun ağırlıkça %9-10'u, laktoz monohidratın ağırlıkça %50'si, kroscarmelloz sodyum ve hidroksipropil selülozun eklenmesi ve toplam karışımın karıştırılması
- Sodyum stearil fumaratın eklenmesi ve son karışımın karıştırılması
- Son karışımın tabletlere basılması
- 25 — Kaplama malzemesinin sulu karışımının hazırlanması ve tabletlerin bu çözelti ile kaplanmasıyla bir film katmanının oluşturulması

30

35

TARİFNAME**TOLPERİZON VE NON-SELEKTİF COX İNHİBİTÖRÜ KOMBİNASYONLARI****5 Buluşun Alanı**

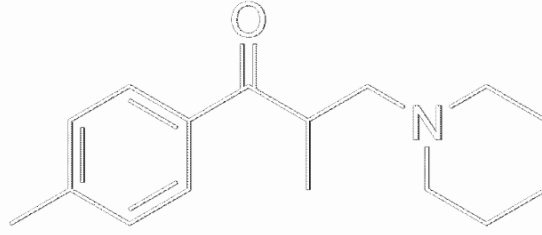
Mevcut buluş, tolperizon veya tolperizonun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, solvatını, polimorfunu, izomerini, enantiyomerini veya rasemik karışımını ve non-selektif COX inhibitörleri veya söz konusu inhibitörlerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, solvatlarını, polimorflarını,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

Tekniğin Bilinen Durumu

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

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

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



Formül 1: Tolperizon

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

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

NSAİİ'lerle ilgili sorunlardan biri, her iki tip COX enzimini de bloke etmeleri nedeniyle bir yandan inflamasyon ve ağrıyı azaltırken, diğer yandan mide astarının korunması gibi prostaglandinlerin iyi etkilerinden bazılarını da ortadan kaldırmalarıdır. Yakın zamanda, mideye yönelik koruyucu faktörlerin işleyişini etkilemeksizin sadece ağrı ve inflamasyondan sorumlu COX-2 enzimini hedefleyen selektif NSAİİ'lerde ilerleme kaydedilmektedir. Bu ayrıma göre NSAİİ'ler, non-selektif COX inhibitörleri ile selektif COX inhibitörleri olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır.

Öte yandan, çok sayıda randomize kontrollü çalışmada selektif NSAİİ'lerin kardiyovasküler olayları arttırdığı bildirilmektedir. Yakın zamanda bypass cerrahi uygulanmış, kararsız angina, miyokard enfarktüsü (MI), iskemik serebrovasküler olaylar veya başka aktif aterosklerotik süreçleri olan hastaların kardiyovasküler vaka riski, selektif COX inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı ile artmaktadır.

Tekniğin bilinen durumunda, kas gevşetici ile NSAİİ kombinasyonunun önerildiği az sayıda patent belgesi bulunmaktadır. Örneğin WO860368 sayılı patent başvurusunda, akut kas-iskelet problemleri olan hastalarda kas gevşetici ile analjezik formülasyonlarının tek başına

benzer dozlarda uygulanan analjeziklere göre daha fazla fayda sağladığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, dokümanda NSAİİ türleri ve riskleri vurgulanmamakta ve farkları açıklanmamaktadır. Ancak, kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda selektif NSAİİ kullanımının potansiyel tehlikesi genel bilgi dahilindedir.

5

Öte yandan, tolperizon en etkili kas gevşetici olarak bilinir; tolperizonun NSAİİ veya NSAİİ olmayan bir etkin madde ile spesifik kombinasyonları da önceki teknikte mevcuttur. Örneğin, EP1610785B1 sayılı patent belgesinde tolperizon ile dekstrometorfanın spastisite ve ağrı tedavisindeki kombine etkisi ortaya konulmaktadır. EP1677787B1 sayılı bir başka patent belgesinde, kas tonusunda artış ile seyreden ağrının tedavisinde tolperizon ve flupirtin kombinasyonu önerilmektedir.

10

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

15

Buluşun Amaçları ve Kısa Açıklaması

20

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

25

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

30

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

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

35

Mevcut buluşun bir diğer amacı, tolperizon ile bir non-selektif COX inhibitörü içeren bir tablet dozaj formu sağlanmasıdır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

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

5

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

10

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre söz konusu non-selektif COX inhibitörü; amidopirin, antipirin, aseklofenak, azapropazon, benzidamin, deksibuprofen, deksketopfen, diflunisal, diklofenak, etodolak, etofenamat, fenbufen, fenilbutazon, fenoprofen, flufenamik asit, flurbiprofen, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, ketorolak, lornoksikam, mefenamik asit, meklofenamat, metamizol, nabumeton, naproksen, oksaprozin, oksfenbütazon, piroksikam, prokuazon, sulindak, tenoksikam, tiaprofenik asit, tolfenamik asit veya tolmetin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

15

20

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre söz konusu non-selektif COX inhibitörü, flurbiprofen veya ibuprofen veya ketoprofen veya fenoprofen veya deksibuprofen veya deksketoprofen veya fenbufen veya bunların karışımlarıdır.

25

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre söz konusu non-selektif COX inhibitörü, flurbiprofendir.

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

30

Buluşun tercih edilen uygulamasına göre, flurbiprofenin tolperizona ağırlıkça oranı, 1:0.025 ila 1:50 ve tercihen 1:0.1 ila 1:5 aralığındadır. En tercih edilen uygulamada bu aralık, 1:1.5'tir.

35

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

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

5

Bir uygulamaya göre tolperizon, toplam kompozisyonda 1 ila 500 mg, daha tercihen 50 ila 250 mg miktarında mevcuttur.

Bir başka uygulamaya göre flurbiprofen, toplam kompozisyonda 1 ila 300 mg, daha tercihen 50 ila 150 mg miktarında mevcuttur.

10

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

15

Buluşun bir uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon; laktoz, laktoz monohidrat, mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat, manitol, spreyle kurutulmuş manitol, dekstroz, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sukroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir seyreltici içermektedir.

20

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

25

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

Mikrokristalin selüloz miktarı, toplam kompozisyonda ağırlıkça %1-50, tercihen %5-40, daha tercihen %20-30 arasındadır.

30

Buluşun bir uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon; kroskarmelloz sodyum, sodyum karbonat, hidroksipropil selüloz (HPC), çapraz bağlı polivinilpirolidon (krospovidon), kopovidon, polikarbofil, düşük sübstitüye poloksamer, aljinik asit ve aljinatlar, iyon değiştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, sodyum karboksi metil selüloz, karboksi metil selüloz kalsiyum, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilin potasyum,

35

sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir dağıtıcı içermektedir.

- 5 Buluşun tercih edilen uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon kroskarmelloz sodyum olmak üzere bir dağıtıcı içermektedir. Kroskarmelloz sodyum miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %1-20, tercihen %3-10 arasındadır.

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

- 20 Buluşun tercih edilen uygulamasına göre oral farmasötik kompozisyon, hidroksipropil selüloz (HPC) olmak üzere bir bağlayıcı içermektedir. HPC miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %1-20, tercihen %3-10 arasındadır.

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

30

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

- 35 Bir uygulamaya göre oral farmasötik kompozisyon; sodyum stearil fumarat, kolloidal silikon dioksit, sodyum lauril sülfat, magnezyum stearat, çinko stearat, kalsiyum stearat, mineral yağ, talk, polietilen glikol, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, magnezyum lauril

sülfat, fumarik asit, çinko stearat, stearik asit, hidrojene doğal yağlar, silika, parafin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir lubrikant ve bir glidant içermektedir.

- 5 Buluşun tercih edilen uygulamasına göre katı oral farmasötik kompozisyon sodyum stearil fumarat olmak üzere bir lubrikant içermektedir.

Sodyum stearil fumarat miktarı, toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.1-10, tercihen %1-5 arasındadır.

- 10 Buluşun tercih edilen uygulamasına göre katı oral farmasötik kompozisyon koloidal silikon dioksit olmak üzere bir glidant içermektedir.

Koloidal silikon dioksit miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.1-5, tercihen %0.5-2 arasındadır.

15

Bu uygulamalara göre kompozisyon; tablet, kaplı tablet, film kaplı tablet, üç katmanlı tablet, iki katmanlı tablet, çok katmanlı tablet, ağızda dağılan tablet, mini tablet, pellet, şeker pelleti, bukkal tablet, dil altı tablet, efervesan tablet, çabuk salım sağlayan tablet, modifiye salım sağlayan tablet, midede dağılan tablet, iç içe tablet, inlay tablet, hap, kapsül, oral granül, toz, 20 kaplı boncuk sistemi, mikroküre, draje, saşe veya oral uygulanabilir film formundadır.

Kompozisyon, tercihen tablet veya kaplı tablet veya film kaplı tablet formunda; tercihen film kaplı tablet formundadır.

- 25 Buluşun bir uygulamasına göre katı oral farmasötik kompozisyon, kompozisyonu neme karşı korumak ve stabilitenin devamlılığını sağlamak için en az bir kaplama katmanı içermektedir. Uygun kaplama maddeleri; hidroksipropilmetil selüloz (hipromelloz), laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), talk, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat IR), etil selüloz dispersiyonları (Surelease), polivinilprolidon, 30 polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA) ve her türlü Opadry™ pigmenti, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya polimetilmetakrilat kopolimerleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 35 Bir uygulamaya göre kaplama katmanı, hidroksipropilmetil selüloz (hipromelloz), titanyum dioksit, polietilen glikol (PEG), magnezyum stearat ve gliserin içeren Opadry II beyazıdır.

Bu uygulamalara göre kompozisyon aşağıdakileri içermektedir:

- Ağırlıkça %1-50 tolperizon
- Ağırlıkça %1-40 flurbiprofen
- Ağırlıkça %1-50 laktoz monohidrat
- 5 — Ağırlıkça %1-50 mikrokristalin selüloz
- Ağırlıkça %1-20 kroscarmelloz sodyum
- Ağırlıkça %1-20 hidroksipropil selüloz
- Ağırlıkça %0.5-10 susuz sitrik asit
- Ağırlıkça %0.1-10 sodyum stearil fumarat
- 10 — Ağırlıkça %0.1-5 kolloidal silikon dioksit
- Ağırlıkça %1-5 kaplama

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

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

20

25

30

35

Örnek 1: Film kaplı tablet formülasyonu

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Tolperizon	1 - 50
Flurbiprofen	1 – 40
Laktoz monohidrat	1 – 50
Mikrokristalin selüloz	1 – 50
Kroskarmelloz sodyum	1 – 20
Hidroksipropil selüloz	1 – 20
Susuz sitrik asit	0.5 – 10
Sodyum stearil fumarat	0.1 – 10
Kolloidal silikon dioksit	0.1 – 5
Kaplama	1 – 5
Kaplama Malzemesi (Opadry Beyazı) İçerik Maddeleri	Miktar (%)
Hipromelloz (Methocel E5 LV)	60 - 80
Titanyum dioksit	10 – 20
Polietilen glikol tozu (PEG 6000)	3 – 7
Magnezyum stearat	3 – 7
Gliserin (usp %99.5 susuz)	3 – 7

Örnek 2: Film kaplı tablet formülasyonu

İçerik maddeleri	Miktar (%)
Tolperizon	25.00
Flurbiprofen	16.67
Laktoz monohidrat	16.67
Mikrokristalin selüloz	25.00
Kroskarmelloz sodyum	5.00
Hidroksipropil selüloz	5.00
Susuz sitrik asit	3.33
Sodyum stearil fumarat	2.50
Kolloidal silikon dioksit	0.83
Total tablet	100
Kaplama	3
Kaplı tablet	103

Buluşun konusu olan, yukarıda belirtilmiş 1. ve 2. örnekteki film kaplı tablet formlarının hazırlanma yöntemi şu adımlardan oluşmaktadır:

- Tolperizon, flurbiprofen, laktoz monohidratın ağırlıkça %50'si, mikrokristalin selülozun ağırlıkça %90-91'i, susuz sitrik asit ve koloidal silikon dioksitin karıştırılması
- 5 – Karışım elenmesi
- Mikrokristalin selülozun ağırlıkça %9-10'u, laktoz monohidratın ağırlıkça %50'si, kroscarmelloz sodyum ve hidroksipropil selülozun eklenmesi ve toplam karışım karıştırılması
- Sodyum stearil fumaratın eklenmesi ve son karışımın karıştırılması
- 10 – Son karışımın tabletlere basılması
- Kaplama malzemesinin sulu karışımının hazırlanması ve tabletlerin bu çözelti ile kaplanmasıyla bir film katmanının oluşturulması

15

20

25

30

35