

ÖZET

PREGABALİN VEYA GABAPENTİN VE 3-(3-DİMETİLAMİNO-1-ETİL-2-METİL-PROPİL)-FENOLÜN FARMASÖTİK KOMBİNASYONU

5

Mevcut buluş, (a) en az bir 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol bileşiği ve (b) en az bir antiepileptik, farmasötik bir formülasyon ve söz konusu kombinasyonu içeren bir dozaj formunun yanı sıra, örneğin nöropatik ağrı gibi ağrı tedavisine yönelik bir yöntem ile ilgilidir, burada (a) ve (b) bileşenleri, bir memeliye aynı anda veya sırayla uygulanır, burada (a) bileşeni, (b) bileşeninden önce veya sonra uygulanabilir, burada (a) veya (b) bileşenleri, memeliye aynı veya farklı bir uygulama yolu vasıtasıyla uygulanır.

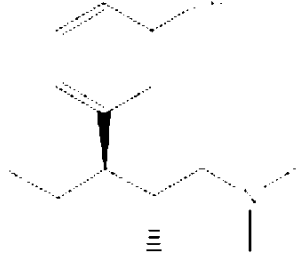
15

İSTEMLER

1. Bileşen(ler) olarak aşağıdakileri içeren bir kombinasyondur:

5

(a) formül (I')'e ait (1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenil



veya bunun bir asit ilave tuzu ve

10

(b) pregabalin ve gabapentinden oluşan gruptan seçilen en az bir antiepileptik, formül (I')'e ait (1R, 2R) -3- (3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenolün, bir yavaş salımlı tapentadol olmaması şartı mevcuttur.

15

2. İstem 1'e göre kombinasyon olup, özelliği asit ilave tuzunun, hidroklorür olmasıdır.

20

3. İstem 1 veya 2'ye göre kombinasyon olup, özelliği (a) ve (b) bileşenlerinin, bu iki bileşenden oluşan bir tuz olarak mevcut olması **ile karakterize edilmesidir.**

25

4. İstemler 1 ila 3'ten herhangi birine göre kombinasyon olup, özelliği (a) ve (b) bileşenlerinin, bileşimin bir hastaya uygulandığında sinerjik bir etki göstereceği bir ağırlık oranında mevcut olması **ile karakterize edilmesidir.**

5. İstemler 1-4'ten herhangi birine göre bir kombinasyon ve isteğe bağlı olarak, bir veya daha fazla yardımcı ajan içeren bir farmasötik kompozisyonudur.
- 5 6. İstemler 1-4'ten herhangi birine göre bir kombinasyon ve isteğe bağlı olarak, bir veya daha fazla yardımcı ajan içeren bir dozaj formudur.
- 10 7. İstem 6'ya göre bir dozaj formu olup, özelliği bunun, oral, intravenöz, intraarteriyel, intraperitoneal, intradermal, transdermal, intratekal, intramüsküler, intranazal, transmukozal, sübkütan veya rektal uygulamaya yönelik uygun olması **ile karakterize edilmesidir.**
- 15 8. İstem 6 veya 7'ye göre dozaj formu olup, özelliği (a) ve (b) bileşenlerinden birinin veya her ikisinin, kontrollü salımlı formda bulunması **ile karakterize edilmesidir.**
- 20 9. İstemler 6-8'den herhangi birine göre dozaj formu olup, özelliği bunun, ek olarak, kafein içermesi **ile karakterize edilmesidir.**
- 25 10. Ağrının tedavisine yönelik bir ilacın hazırlanmasında istemler 1-4'ten herhangi birine göre bir kombinasyonun kullanımıdır.
- 30 11. İstem 10'a göre kullanım olup, özelliği ağrının, enflamatuar ağrı, nöropatik ağrı, akut ağrı, kronik ağrı, visceral ağrı, migren ağrısı ve kanser ağrıları arasından seçilmesi **ile karakterize edilmesidir.**
- 35 12. İstem 10 veya 11'e göre kullanım olup, özelliği ilacın, (a) ve (b) bileşenlerinin eşzamanlı veya ardışık olarak uygulanmasına yönelik uyarlanması **ile karakterize edilmesidir, burada bileşik (a), bileşik (b)'den önce**

veya sonra uygulanabilir ve burada bileşikler (a) veya (b), aynı veya farklı bir uygulama yolu ile memeliye uygulanır.

- 5 13. Ağrı tedavisinde kullanıma yönelik istemler 1-4'ten herhangi birine göre kombinasyondur.

TARİFNAME

PREGABALİN VEYA GABAPENTİN VE 3-(3-DİMETİLAMİNO-1-ETİL-2-METİL-PROPİL)-FENOLÜN FARMASÖTİK KOMBİNASYONU

5

Mevcut buluş, (a) en az bir 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol bileşiği ve (b) en az bir antiepileptik, farmasötik bir formülasyon ve söz konusu kombinasyonu içeren bir dozaj formunun yanı sıra, örneğin nöropatik ağrı gibi ağrı

10 tedavisine yönelik bir yöntem ile ilgilidir, burada (a) ve (b) bileşenleri, bir memeliye aynı anda veya sırayla uygulanır, burada (a) bileşeni, (b) bileşeninden önce veya sonra uygulanabilir, burada (a) veya (b) bileşenleri, memeliye aynı veya farklı bir uygulama yolu vasıtasıyla uygulanır.

15

Kronik ve akut ağrı durumlarının tedavisi, tıpta son derece önemlidir. Mevcut durumda, buna ek olarak, yalnızca opioid esaslı olmamakla birlikte, etkili ağrı tedavisine yönelik dünya çapında bir talep mevcuttur. Ağrı durumlarının hasta

20 odaklı ve amaca yönelik tedavisi için acilen harekete geçme ihtiyacı, bu durum, hasta için ağrının başarılı ve tatmin edici bir şekilde tedavi edilmesi anlamına gelir, son zamanlarda uygulamalı analjezikler ve nosisepsiyon üzerine temel araştırmalar alanında ortaya çıkmış olan çok sayıda

25 bilimsel makalede belgelenir.

Örneğin opioidler, NA ve 5HT geri alım inhibitörleri, NSAIDS ve COX inhibitörleri gibi ağrı tedavisine yönelik mevcut durumda kullanılan analjezikler, analjezik olarak etkili

30 olsalar dahi, bazen durumlarda yan etkiler meydana gelir. WO 01/13904, bir tramadol materyali ve uygulamanın üzerine süper ilave etkiler gösteren bir antikonvülsan ilacı içeren madde kombinasyonlarını açıklar. Süper aditif etkisinden dolayı, toplam doz ve buna bağlı olarak istenmeyen yan etkilerin

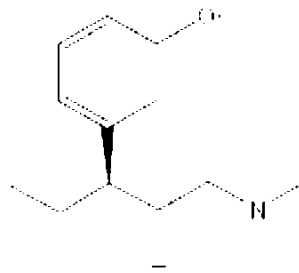
35 ortaya çıkma riski azaltılabilir.

Dolayısıyla, geliştirilmiş özelliklere sahip başka kombinasyonların bulunması, mevcut buluşun bir amacı olmuştur. Ağrı tedavisine yönelik uygun olan ve tercihen, etkili 5 dozlarda uygulanması durumunda, bireysel bileşenlere kıyasla istenmeyen yan etkileri daha az sayıda sergileyen başka kombinasyonları bulunması, aynı zamanda, mevcut buluşun bir amacı olmuştur.

- 10 (a) en az bir 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol bileşiği ve (b) en az bir antiepileptik içeren bir kombinasyonun, bir analjezik etki gösterdiği bulunmuştur. Bileşimde mevcut olan bu bileşenlerin, hastalara uygulanmalarının üzerine supra aditif veya sinerjistik bir 15 etkinin gözleneceği bir ağırlık oranında mevcut olması durumunda, uygulanan genel doz, istenmeyen yan etkilerin daha az sayıda ortaya çıkması amacıyla azaltılabilir.

Buna göre, mevcut buluş, bileşenler olarak aşağıdakileri 20 içeren bir farmasötik kombinasyon ile ilgilidir:

(a) formül (I')'e ait bileşik (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,



(I')

- 25 veya bunun bir asit ilaveli tuzu ve

(b) pregabalin ve gabapentinden oluşan gruptan seçilen en az bir antiepileptik,

formül (I')'e ait (1R, 2R) -3- (3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenolün, bir yavaş salımlı tapentadol olmaması şartı mevcuttur.

5 Formül (I)'e ait 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol bileşiği, bunun stereoizomerleri ve bunlara karşılık gelen tuzları ve bunun yanı sıra, bunların hazırlanmasına yönelik yöntemler, örneğin US 6,248,737 B1'den iyi bilinmektedir.

10

Bileşen (a)'ya göre 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol bileşiği, buluşa ait farmasötik bileşimde, bir asit ilave tuzu şeklinde bulunabilir, dolayısıyla böyle bir ilave tuzu oluşturabilen herhangi bir uygun asit kullanılabilir.

15

3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenolün, örneğin uygun bir asit ile reaksiyonu yoluyla, karşılık gelen bir ilave tuzuna dönüştürülmesi, teknikte uzman kişiler tarafından iyi bilinen bir şekilde gerçekleştirilebilir. Uygun asitler

20

arasında, hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, metansülfonik asit, formik asit, asetik asit, oksalik asit, süksinik asit, tartarik asit, mandelik asit, fumarik asit, laktik asit, sitrik asit, glutamik asit ve/veya aspartik asit bulunur, ancak bunlarla sınırlı değildir. Tuz oluşumu,

25

tercihen örneğin dietil eter, diizopropil eter, alkil asetatlar, aseton ve/veya 2-bütanon gibi bir solvent içerisinde gerçekleştirilir. Ayrıca, aköz çözelti içindeki trimetilklorosilan, hidroklorürlerin hazırlanmasına yönelik uygundur.

30

Genellikle, aynı zamanda antikonvülsanlar olarak adlandırılan antiepileptikler, teknikte iyi bilinir ve metilfenobarbital, fenobarbital, primidon, barbeksaklon ve metarbital gibi barbitüratlar ve türevleri; ethotoin, fenitoin, amino

35

(difenilhidantoin) valerik asit, mepenitoin ve fosfenitoin

gibi hidantoin türevleri; parametadion, trimethadion ve etadion gibi oksazolidin türevleri; etosüksimit, fensüksimit ve mesüksimit gibi süksinimit türevleri; klonazepam gibi benzodiazepin türevleri; karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin ve rufinamid gibi karboksamid türevleri; valproik asit, valpromid, aminobütirik asit, vigabatrin, progabid ve tiagabin gibi yağ asidi türevleri; veya sultiam, fenasemid, lamotrigin, felbamat, topiramet, gabapentin, fenetürid, levetirasetam, brivarasetam, seletrasetam, zonisamid, pregabalin, stiripentol, lakosamid ve beklamid gibi diğer antiepileptikleri içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir.

Yukarıda belirtilen bu antiepileptik sınıfları ve bireysel örneklerin çoğu, örneğin, WHO tarafından farmasötik olarak aktif bileşenlerin sınıflandırılmasında kullanılan [N03] altındaki Anatomik Terapötik Kimyasal (ATC) sınıflandırmasında listelenir (tercih edilen baskı: Ocak 2008 veya 2009). ATC-endeksi diğer detayları ile ilgili olarak U. Fricke, J. Günther, Anatomischtherapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben, Wissenschaftliches Institut der AOK; ve Swiss Pharmaceutical Society, Index Nominum: International Drug Directory, CRC Press; 18th edition (January 31, 2004) yayınlarına referans yapılır.

Diğer uygun antiepileptikler, örneğin, meksiletin, retigabin ve ralfinamidi içerir. Bazı antiepileptiklerin, nöropatik ağrının tedavisinde faydalı olduğu bilinmektedir. Mevcut buluşun bir düzenlemesinde, bu antiepileptiklerin bir veya daha fazlası, bileşen (b) olarak kullanılır.

Aynı zamanda, antiepileptik bileşenin stereoizomerleri, tuzları, solvatları, polimorfları ve türevlerinin yanı sıra,

yukarıda belirtilenlerin herhangi birinin karışımları dahildir.

5 (b) bileşenine göre antiepileptik, pregabalın ve gabapentinden oluşan gruptan seçilir.

Buluşa göre kombinasyonun bir başka düzenlemesinde, (b) bileşenine göre antiepileptik, pregabalındır.

10 Buluşun kombinasyonunun yine bir başka düzenlemesinde, (b) bileşenine göre antiepileptik (S)-pregabalındır.

Mevcut buluşun başka bir özel düzenlemesi, (a) (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol veya hidroklorür
15 ilave tuzu ve (b) pregabalın gibi bir asit ilave tuzu içeren bir kombinasyondur.

Mevcut buluşun yine bir başka özel düzenlemesi, (a) (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol içeren veya
20 hidroklorür ilave tuzu ve (b) (S) -pregabalın gibi bunun bir asit ilave tuzunu içeren bir kombinasyondur.

Bazı antiepileptikler, fonksiyonel grupları, örneğin formül (I)'e ait 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol
25 bileşeni ile tuz oluşturabilen karboksi gruplar gibi asidik grupları içerir, böylece her iki (a) ve (b) bileşenleri, bir tuza ve aynı tuza dahil edilir.

Dolayısıyla, mevcut buluşun bir başka düzenlemesinde, buluşa
30 ait kombinasyon, bu iki bileşenden oluşan bir tuz şeklinde (a) ve (b) bileşenlerini içerir. Bu tür bir tuz oluşumu, kısmi olabilir, diğer bir deyişle, buluşa ait bileşim, aynı zamanda, bu bileşenlerin birini veya her ikisini, bunların tuzsuz formlarında içerir veya tuz oluşumu, esas olarak
35 tamamlanabilir.

Buluşa ait kombinasyonun bir parçası olarak her iki bileşen (a) ve (b), teknikte uzman kişiler tarafından bilinen, bunların maksimum günlük dozuna kadar olan miktarlarda uygulanabilir. Pregabalin bileşiği, tercihen, hastaya 1 ila 1200 mg arasındaki günlük bir dozda uygulanabilir, Gabapentin bileşiği, tercihen, hastaya 1 ila 5000 mg arasındaki günlük bir dozda uygulanabilir.

- 10 Bileşik (1R, 2R) -3- (3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil) - fenol, tercihen, bir hastaya günlük olarak 25 ila 1000 mg arasındaki bir dozda, özellikle tercihen, 50 ila 800 mg arasındaki bir dozda, daha fazla tercihen 100 ila 600 mg arasında bir dozda uygulanabilir. Buluşa ait kombinasyonun bir
- 15 parçası olarak uygulandığında, (a) bileşeninin ve/veya (b) bileşeninin, günlük olarak uygulanan miktarı, ilgili maksimum günlük dozdan daha az olabilir, ve her bileşene yönelik olarak, örneğin, ağırlıkça %75 $\pm$ 15, ağırlıkça %75 $\pm$ 10, ağırlıkça %75 $\pm$ 5, ağırlıkça %50 $\pm$ 15, ağırlıkça %50 $\pm$ 10,
- 20 ağırlıkça %50 $\pm$ 5, ağırlıkça %25 $\pm$ 15, ağırlıkça %25 $\pm$ 10 ve ağırlıkça %25 $\pm$ 5 olabilir.

Buluşun bir başka düzenlemesinde, buluşa göre olan kombinasyon (a) ve (b) bileşenlerini, esas olarak eşit bir oranda içerebilir.

Buluşa ait bir başka düzenlemede kombinasyon bileşenleri (a) ve (b), ortaya çıkan bileşimin bir hastaya uygulandıktan sonra supra aditif veya sinerjistik bir etki göstereceği bir ağırlık oranında bulunur. Uygun ağırlık oranları, teknikte uzman kişiler tarafından iyi bilinen yöntemler aracılığıyla belirlenebilir.

Her iki bileşen (a) ve (b), aynı zamanda, eşit derecede etkili orandan elde edilen sapma oranlarında bulunan buluşa ait

kombinasyonda mevcut olabilir. Örneğin, bileşenlerin her biri, eşit derecede etkili miktarın 1/50'sinden eşit derecede etkili miktarın 50 katına kadar, eşit derecede etkili miktarın 1/20'sinden derecede etkili miktarın 20 katına kadar, eşit derecede etkili miktarın 1/10'undan eşit derecede etkili miktarın 10 katına kadar, eşit derecede etkili miktarın 1/5'inden eşit derecede etkili miktarın 5 katına kadar, eşit derecede etkili miktarın 1/4'ünden eşit derecede etkili miktarın 4 katına kadar, eşit derecede etkili miktarın 1/3'ünden eşit derecede etkili miktarın 3 katına veya eşit derecede etkili miktarın 1/2'sinden eşit derecede etkili miktarın 2 katına kadar mevcut olabilir.

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesinde, bileşenler (a) ve (b), örneğin nöropatik ağrı gibi ağrıyı tedavi etmek üzer belirli bir dozaj rejiminde uygulanabilir. (a) ve (b) bileşenleri, her biri aynı veya farklı uygulama yolları ile aynı anda veya sırayla birbirlerine uygulanabilir.

Bu nedenle mevcut buluşun bir başka açısı, (a) ve (b) bileşenlerinin bir memeliye aynı anda veya sırayla uygulanması ile karakterize edilen ağrı tedavisine yönelik bir yöntemdir, burada bileşen (a), bileşen (b) 'den önce veya sonra uygulanabilir ve burada bileşen (a) veya (b), aynı veya farklı bir uygulama yolu aracılığıyla memeliye uygulanır.

Burada kullanıldığı şekliyle ağrı terimi, enflamatuar ağrı, nöropatik ağrı, akut ağrı, kronik ağrı, viseral ağrı, migren ağrısı ve kanser ağrısını içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir.

Uygun uygulama yolları arasında, oral, intravenöz, intraarteriyel, intraperitoneal, intradermal, transdermal, intratekal, intramüsküler, intranazal, transmukozal, sübkütan ve rektal uygulama yer alır, ancak bunlarla sınırlı değildir.

5 Buluşıa ait kombinasyonlar, toksikolojik olarak güvenliidir ve bu nedenle memelilerin, özellikle de bebekler, çocuklar ve yetişkinler dahil olmak üzere insanların tedavisine yönelik uygundur.

10 Bu nedenle, başka bir aşıısıyla mevcut buluş, burada tarif edilen buluşa ait bir kombinasyon ve bir veya daha fazla yardımcı ajan içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir.

Başka bir aşıısıyla mevcut buluş, burada tarif edilen buluşa ait bir kombinasyon ve bir veya daha fazla yardımcı ajan içeren bir farmasötik dozaj formu ile ilgilidir.

15 Bir düzenlemede, buluşa ait farmasötik dozaj formu, ek olarak kafein ięerir.

20 Bir düzenlemede buluşa ait farmasötik dozaj formu, oral, intravenöz, intraarteryel, intraperitoneal, intradermal, transdermal, intratekal, intramüsküler, intranazal, transmukozal, sübkütan veya rektal olarak uygulamaya yönelik uygundur.

25 Buluşa ait formülasyonlar ve dozaj formları, taşıyıcılar, dolgu maddeleri, solventler, seyrelticiler, renklendiriciler ve/veya bağlayıcılar gibi yardımcı ajanlar içerebilir. Yardımcı maddelerin ve kullanılacak olanların miktarlarının seğimi, örneğın, ilacın, örneğın, oral, intravenöz, intraarteryel, intraperitoneal, intradermal, transdermal, 30 intramüsküler, intranazal veya lokal olarak, örneğın cildin, mukoza zarının veya gözün enfeksiyonuna yönelik nasıl uygulanacağına bağlıdır.

35 Bu buluş bağlamında uygun yardımcı maddeler, özellikle galenik formülasyonların hazırlanmasında yararlı olan, teknikte uzman

kişiler tarafından bilinen herhangi bir maddedir. Uygun yardımcı maddelerin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, aşağıdakileri içerir: su, etanol, 2-propanol, gliserol, etilen glikol, propilen glikol, polietilen glikol, polipropilen glikol, glikoz, fruktoz, laktoz, sakaroz, dekstroz, melas, nişasta, modifiye nişasta, jelatin, sorbitol, inositol, mannitol, mikrokristalin selüloz, metil selüloz, karboksimetil selüloz, selüloz asetat, şellak, setil alkol, polivinil pirolidon, parafinler, mumlar, doğal ve sentetik zamlar, akasya zambkı, aljinatlar, dekstran, doymuş ve doymamış yağ asitleri, stearik asit, magnezyum stearat, çinko stearat, gliserol stearat, sodyum loril sülfat, yemeklik yağlar, susam yağı, hindistancevizi yağı, yer fıstığı yağı, soya fasulyesi yağı, lesitin, sodyum laktat, polioksietilen ve polipropilen yağ asidi esteri, sorbitan yağ asidi esteri, sorbik asit, benzoik asit, sitrik asit, askorbik asit, tanik asit, sodyum klorür, potasyum klorür, magnezyum klorür, kalsiyum klorür, magnezyum oksit, çinko oksit, silikon dioksit, titanyum oksit, titanyum dioksit, magnezyum sülfat, çinko sülfat, kalsiyum sülfat, potas, kalsiyum fosfat, dikalsiyum fosfat, potasyum bromür, potasyum iyodür, talk, kaolin, pektin, krospovidon, agar ve bentonit.

Tabletler, efervesan tabletler, çiğneme tabletleri, drajeler, kapsüller, damlalar, meyve suları veya şuruplar şeklinde bulunan farmasötik formülasyonlar (dozaj formları), örneğin oral uygulamaya yönelik uygundur. Oral farmasötik formülasyonlar, aynı zamanda, isteğe bağlı olarak, bir tablet halinde sıkıştırılmış, bir kapsül içine doldurulmuş, bir tek dozluk paket içine doldurulmuş veya uygun bir sıvı ortamda süspansiyon halinde tutulmuş granüller, topaklar, küreler, kristaller ve benzerleri gibi çok-partiküllü formda bulunabilir. Oral farmasötik formülasyonlar, aynı zamanda, enterik bir kaplama ile donatılabilir.

Parenteral, topikal uygulama ve solunum yoluyla uygulamaya yönelik uygun olan farmasötik formülasyonlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, çözeltiler, süspansiyonlar, kolayca sulandırılabilir kuru preparasyonlar ve spreyler içerir.

5

Fitiller, rektal uygulamaya yönelik uygun bir farmasötik formülasyondur. Bir birikintide, çözünmüş halde, örneğin isteğe bağlı olarak deri penetrasyonunu arttırıcı maddelerin eklenmesi aracılığıyla bir parçada bulunan formülasyonlar, 10 perkütan uygulamaya yönelik uygun formülasyonların örnekleridir.

Buluşa ait farmasötik formülasyonlar, örneğin "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro (ed.), 17th edition, 15 Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), özellikle, in part 8, chapters 76 to 93 yayınında açıklandığı gibi, önceki farmasötik formülasyonlar tekniğinde iyi bilinen materyaller, araçlar, cihazlar ve işlemler kullanılarak üretilebilir.

Bir tablet gibi katı bir farmasötik formülasyon elde etmek 20 amacıyla, örneğin farmasötik bileşimin bileşenleri, örneğin mısır nişastası, laktoz, sakaroz, sorbitol, talk, magnezyum stearat, dikalsiyum fosfat gibi geleneksel tablet bileşenleri veya homojen dağılımdaki bileşenleri içeren katı bir bileşim oluşturmak amacıyla farmasötik olarak kabul edilebilir 25 sakızlar ve farmasötik seyrelticiler, örneğin su ile granüle edilebilir. "Homojen dağılım" terimi, bileşenlerin tüm bileşim boyunca düzgün bir şekilde dağıldığı anlamına gelir, böylece söz konusu bileşim kolayca tabletler, haplar veya kapsüller ve benzerleri gibi eşit derecede etkili birim doz formlarına 30 ayrılabilir. Katı bileşim, daha sonra birim doz formlarına bölünür.

Bileşen (a), diğer bileşenden önce, örneğin en az 30 dakika veya 1 saat önce serbest bırakılacaksa, uygun bir serbest 35 bırakma profiline sahip farmasötik formülasyonlar

hazırlanabilir. Böyle bir formülasyonun bir örneği, daha önce uygun şekilde serbest bırakılan diğer bileşeni içeren bir kaplama yoluyla bir bileşenin gecikmeli bir şekilde salınmasını sağlamaya yönelik ozmotik olarak tahrik edilen bir salım sistemidir. Özellikle oral yoldan uygulamaya yönelik uygun olan bu tür bir salım sisteminde, salım sistemi yüzeyinin en azından bir kısmı ve tercihen tamamı, tercihen salım ortamı ile temas edecek bu kısımlar, yarı geçirgendir, tercihen yarı geçirgen bir kaplama ile donatılır, bu nedenle, yüzey(ler) salım ortamına geçirgendir, bununla birlikte, büyük ölçüde, tercihen tamamen, aktif bileşene, yüzeye (yüzeylere) ve/veya isteğe bağlı olarak, aktif bileşeni salmaya yönelik en az bir açıklık içeren kaplamaya karşı geçirimsizdir. Ayrıca, tam olarak, serbest bırakma ortamı ile temas halinde olan bu yüzey(ler), diğer bileşeni içeren ve serbest bırakmayı sağlayan bir kaplama ile donatılır. Bu, tercihen, bir serbest bırakma açıklığı, bir ozmotik farmasötik bileşim çekirdeği, yarı geçirgen bir zar ve şişme üzerine baskı uygulayan bir polimer kısmı içeren, tablet formunda bulunan bir sistem anlamına gelir. Bu tür bir sistemin uygun bir örneği ALZA Corporation, OROS® ticari isimleri altında USA, özellikle, the OROS® Push-Pull™ Sistemi, the OROS® Delayed Push-Pull™ Sistemi, the OROS® Multi-Layer Push-Pull™ Sistemi, the OROS® Push-Stick Sistemi ve aynı zamanda, bazı spesifik durumlarda, the L-OROS™ tarafından dağıtılan sistemdir. Ozmotik olarak tahrik edilen salım sistemlerinin düzenlemeleri ve örnekleri, örneğin, US Patentleri 4,765,989, 4,783,337 ve 4,612,008'de açıklanmaktadır.

Uygun bir farmasötik formülasyonun bir başka örneği, Penwest Pharmaceuticals (örneğin, TimeRX adı altında) tarafından geliştirilen ürünler gibi bir jel matriks tabletidir. Uygun örnekler, US Patentleri 5,330,761, 5,399,362, 5,472,711 ve 5,455,046'da verilir. Özellikle uygun olan, farmasötik olarak aktif bileşimin homojen olmayan bir dağılımına sahip

geciktirici bir matris formülasyonudur, böylece (a) bileşeni, matrisin dış bölgesine (en hızlı şekilde salım ortamı ile temas eden kısım) dağıtılabılır ve diğer bileşen, matrisin içine dağıtılır. Serbest bırakma ortamı ile temas halinde
5 olduğu sırada, dış matris tabakası, başlangıçta (ve hızlı bir şekilde) şişer ve ilk olarak, birinci bileşeni serbest bırakır, ardından diğer bileşenin önemli ölçüde (daha fazla) geciktirilmiş olarak salınmasını sağlar. Uygun bir matrisin örnekleri, farmasötik olarak kabul edilebilir matris
10 oluşturunucular olarak ağırlıkça %1 ila 80 arasında bulunan bir veya daha fazla hidrofilik veya hidrofobik polimer içeren matrisleri içerir. Uygun bir matrisin başka bir örneği, US 4,389,393'ten anlaşılabilir.

15 Hastaya uygulanacak olan buluşun farmasötik olarak aktif bileşiminin miktarı, teknikte uzman kişiler tarafından iyi bilinen farklı faktörlere, örneğin hastanın ağırlığına, uygulama yoluna veya hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişebilir.

20

Başka bir açıyla mevcut buluş, ağrının tedavisine yönelik burada açıklandığı gibi buluşa ait bir kombinasyonun kullanımı ile ilgilidir, söz konusu ağrı, tercihen, enflamatuar ağrı, nöropatik ağrı, akut ağrı, kronik ağrı, viseral ağrı, migren
25 ağrısı ve kanser ağrısını içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir.

Daha başka bir açıyla mevcut buluş, ağrının tedavisine yönelik bir ilacın hazırlanmasında burada açıklandığı gibi
30 buluşa ait bir kombinasyonun kullanımı ile ilgilidir, söz konusu ağrı, tercihen, enflamatuar ağrı, nöropatik ağrı, akut ağrı, kronik ağrı, viseral ağrı, migren ağrısı ve kanser ağrısını içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir.

Başka bir açıyla mevcut buluş, burada açıklandığı gibi etkili bir miktarda buluşa ait bir kombinasyonun memeliye uygulanmasını içeren, tercihen bir insan olan bir memelide ağrının tedavisine yönelik bir yöntem ile ilgilidir.

5

Farmakolojik yöntemler:

Chung'a göre in vivo deneyler

- 10 Buluşa ait bileşimlerin bir supra aditif etki/sinerjik etkisine yol açacak olan (a) ve (b) bileşenlerinin ağırlık oranları, Kim SH, Chung JM'de tarif edildiği gibi Kim ve Chung testinde belirlenebilir. Sıçanlarda segmental spinal sinir ligasyonu ile üretilen periferik mononöropati için deneysel
- 15 bir model. Ağrı 1992; 50: 355-63'tür. Söz konusu referans, buraya referans olarak dahil edilir ve tarifnamenin bir parçasını oluşturur.

- Ligatürler, erkek Sprague-Dawley sıçanlarının sol L5/L6 spinal sinirlerine uygulanmıştır (140-160 g vücut ağırlığı, Janvier, Genest St. Isle, Fransa). Hayvanların, ipsilateral patideki dokunsal allodini gelişmiştir. Operasyondan üç ila dört hafta sonra dokunsal allodini eşik taban çizgisi (geri çekilme eşiği), elektronik ve kontralateral arka pati üzerinde
- 25 elektronik bir von Frey anesteziyometresi (Somedic, Schweden) aracılığıyla ölçülmüştür. Eşik çizgisinin test edilmesinden ve ölçülmesinden sonra, (1R, 2R) -3- (3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol hidroklorür (buradan sonra tapentadol hidroklorür veya tapentadol-HCl olarak refere edilir), (S)-
- 30 pregabalin ve bunun yanı sıra, tapentadol-HCl ve (S)-pregabalinin buluşa ait kombinasyonunun her biri, %0.9 oranındaki NaCl çözeltisi içinde çözündürülmüştür ve intravenöz (i.v. enjeksiyon) ile enjekte edilmiştir (uygulama hacmi 5 ml/kg). Hayvanlar, her test dozu ve aracına yönelik
- 35 rasgele 10 gruba atanmıştır (%0.9'luk NaCl çözeltisi) ve

dokunsal geri çekilme eşikleri, uygulamadan 0.5 saat önce ve intravenöz uygulamadan sonra birkaç zaman noktasında (0.5, 1 ve 3 saat) test edilmiştir. Ipsilateral ve kontralateral arka patiler, test edilmiştir. Belirli bir zamanda her bir hayvana yönelik geri çekilme eşiğinin medyanı, elektronik von Frey filamanı ile beş ayrı uyarımdan hesaplanır. Yaralanan patilerin geri çekilme eşikleri, Chung hayvanları ön ilaç eşiğini (= %0 MPE) ve sham-hayvanları kontrol eşiğini (%100 MPE) karşılaştırarak %MPE (mümkün olan maksimum etki) olarak ifade edilir. Bir kesim, %100 MPE'de ayarlanır. Her bir bileşiğin ve aracın etkisi, her bir test zaman noktasına yönelik , bireylerarası olarak %MPE değeri olarak hesaplanır.

Veriler (anti-allodinik etkinlik (% MPE), ipsilateral, patiler geri çekilme eşiği (g), ipsilateral ve kontralateral), tekrarlanan ölçümler ile iki faktörlü bir varyans analizi (ANOVA) kullanılarak analiz edilmiştir. Önemli bir tedavi etkisi durumunda, Bonferroni ayarlaması ile post hoc analizi gerçekleştirilmiştir. $P < 0.05$. ED₅₀ değerlerinin ve %95 oranındaki güven aralığının (%95 CI), regresyon analizi ile her ilaca yönelik pik etkisi sırasında meydana gelen anti-allodinik etkinlik (% MPE) için değerler belirlenmesi durumunda, sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçların analizi, teorik aditif ED₅₀ değerinin, sabit oranlı bir kombinasyon denilen deneysel olarak belirlenmiş ED₅₀ değeri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması yoluyla gerçekleştirilmiştir. (Tallarida RJ, Porreca F ve Cowan A'ya göre izobolografik analiz. İlaç-ilaç ve bölge-bölge etkileşimlerinin izobologramlar ile istatistiksel analizi. Buraya referans olarak dahil edilen ve mevcut tarifnamenin bir parçasını oluşturan, Life Sci 1989; 45: 947-61).

Sonuçlar:

Tapentadol hidroklorür (0.1, 0.316, 1, 3.16 ve 10 mg/kg, i.v.), %94'lük MPE etkisi ile ipsi-lateral arka patinin geri çekilme eşiğinde doza bağlı bir artış göstermiştir ve i.v. 1.65 (1.20 - 2.35) mg/kg'lık bir ED₅₀-değeri (%95 oranında güven aralığı), uygulamadan sonra 30'uncu dakikadaki kontrol değerlerine karşı pik etkisinden hesaplanmıştır.

(S)-Pregabalin (0.1, 3.16 ve 10 mg/kg, i.v.), %67'lik MPE etkisi ile ipsi-lateral arka patinin geri çekilme eşiğinde doza bağlı bir artış göstermiştir ve i.v. 4.20 (3.37 - 5.43) mg/kg'lık bir ED₅₀-değeri (%95 oranında güven aralığı), uygulamadan sonra 30'uncu dakikadaki kontrol değerlerine karşı pik etkisinden hesaplanmıştır.

Tapentadol hidroklorür ve (S)-pregabalin, uygulamadan 30 dakika sonra ED₅₀ değerlerini esas alan bir faktör 2.5 olan miktarlarda bir potansi farkı gösterir. Sabit bir oranda 1: 2.5 kombinasyonları (tapentadol hidroklorür: (S) -pregabalin), sırasıyla, i.v. uygulanan tapentadol hidroklorür + (S) -pregabalinin 0.1 mg/kg + 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg + 0.75 mg/kg, 1 mg/kg + 2.5 mg/kg dozlarında test edilmiştir. Bu kombinasyonlar, ipsi-lateral arka patinin geri çekilme eşiğinde doza bağlı bir artış göstermiştir. Test edilen en yüksek doz kombinasyonu, %89'luk MPE ile tam etkinlik göstermiştir. Potansi, uygulamadan sonra 30'un dakikadaki kontrol değerlerine karşı pik etkisinden hesaplanan i.v. uygulanan 0.83 (0.74 - 0.92) mg/kg'lık bir ED₅₀ değeri (%95 oranında güven aralığı) ile ölçülmüştür.

İzobolografik analiz sonuçları, aşağıdaki tablo 1'de açıklanır.

Tablo 1:

Tapentadol hidroklorür ve (S) -pregabalin deneysel ED₅₀ değerleri ve tapentadol hidroklorür ve (S) -pregabalin arasındaki etkileşimin izobolografik analizi:

	tapentadol- HCl	(S)- pregabalin	Tapentadol- HCl ve (S) - pregabalin kombinasyonu nun teorik ED ₅₀ değeri	Tapentadol- HCl ve (S) - pregabalin kombinasyonu nun deneysel ED ₅₀ değeri	Etkileşim
Madde	1.65	4.20	2.91	(2.28- 0.83	(0.74- sinerjist
/ ED ₅₀	(1.20-	(3.37	- 3.54)	0.92)	ik
[	2.35)	5.43)			(p<0.001)

i.v.,
mg/kg]
(%95
oranın
da
güven
aralığı
1)

p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

5 Buluşa ait kombinasyonun i.v. 0.83 (0.74 - 0.92) mg/kg'lık deneysel ED₅₀ değeri (%95 oranında güven aralığı), i.v. 2.91 (2.28 - 3.54) mg/kg'lık teorik aditif ED₅₀ değerinin (%95 oranında güven aralığı) altındadır ve katılabilirlik çizgisine kıyasla istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0.001). bu nedenle, tapentadol hidroklorür ve (S) -pregabalin etkileşimi sinerjistiklidir.

10 Kontra-lateral pati geri çekilme eşiklerinin analizi, i.v. uygulanan 10 mg/kg'lık tapentadol hidroklorür ve (S) -pregabalinin, önemli anti-nosiseptif etkilerini ortaya

ıkarır. Buluşa ait kombinasyonunun en yüksek dozunda anlamlı bir anti-nosiseptif etki görülmemiştir. Bu nedenle, tapentadol hidroklorürün ve (S) -pregabalinin sinerjistik anti-allodinik aktivitesi, anti-nosiseptif yan etkilerin azalmasına neden

5 olur.