

ÖZET**BİR İSKELET KASI GEVŞETİCİSİ VE BİR MULTİPL SKLEROZ TEDAVİ EDİCİ AJAN
İÇEREN KOMBİNASYONLAR**

5

Mevcut buluş, en az bir iskelet kası gevşetici ajan ve en az bir multipl skleroz tedavi edici ajan içeren kombinasyonlarla ilgilidir.

İSTEMLER

1. En az bir iskelet kası gevşetici ajan ve en az bir multipl skleroz tedavi edici ajan içeren bir farmasötik kombinasyondur.
- 5 2. İstem 1'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; multipl skleroz tedavi edici ajanların fingolimod, dimetil fumarat, teriflunomid, dalfampridin, glatiramer veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 10 3. İstem 1'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; iskelet kası gevşetici ajanların tizanidin, baklofen, metokarbamol, dantrolen, karizoprodol, klorzoksazon, siklobenzaprin, metaksalon ve orfenadrin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
4. İstem 3'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; iskelet kası gevşetici ajanın tizanidin veya baklofen olmasıdır.
- 15 5. İstem 4'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; tizanidin miktarının toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.3 ile %40.0 arasında ve baklofen miktarının toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.3 ile %40.0 arasında olmasıdır.
6. İstem 1'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; kombinasyonun fingolimod ile tizanidin veya dimetil fumarat ile tizanidin veya teriflunomid ile tizanidin veya dalfampridin ile tizanidin veya glatiramer ile tizanidin arasından seçilmesidir.
- 20 7. İstem 1'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; kombinasyonun fingolimod ile baklofen veya dimetil fumarat ile baklofen veya teriflunomid ile baklofen veya dalfampridin ile baklofen veya glatiramer ile baklofen arasından seçilmesidir.
- 25 8. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; kombinasyonun dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, seyrelticiler, dispersiyon ajanları, lubrikanlar/glidantlar, yüzey aktif maddeler, plastikleştiriciler, eritici bileşenler, inert ajanlar, stabilizatörler, hız kontrol edici polimerler, kaplama maddeleri veya bunların karışımları arasından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiپیان içermesidir.

9. İstem 8'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; bağlayıcıların polietilen glikoller, dibazik kalsiyum fosfat, polivinilpirolidon (povidon), şekerler, glukoz şurubu, doğal zamlar, jelatin, kolajen, agar, aljinatlar, karbomerler, karboksimetilselüloz sodyum, selüloz asetat ftalat, kitosan, kopovidon, nişasta, mısır nişastası, prejelatinize nişasta, nişasta müsilağı, akasya müsilağı, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, etilselüloz, gliseril behenat, guar zmkı, hidroksietil selüloz, hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil nişasta, hipromelloz, likit glukoz, magnezyum alüminyum silikat, maltodekstrin, maltoz, metilselüloz, pektin, poloksamer, polikarbofil, polidekstroz, polietilen oksit, polimetakrilatlar, alüminyum hidroksit, stearik asit, sukroz, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, pullulan veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
10. İstem 9'a göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; bağlayıcıların miktarının toplam kompozisyonda ağırlıkça %0.5 ile %8.0 arasında olmasıdır.
11. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; farmasötik kompozisyonun oral yoldan uygulanmasıdır.
12. İstem 11'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; farmasötik kombinasyonun, kapsüller, tabletler, şeritler, şuruplar, tozlar, pastiller, saşe, efervesan kompozisyonlar, haplar, sert veya yumuşak jelatin kapsüller, kaplı boncuk sistemleri, granüller, mikroküreler, drajeler, filmler, oral olarak uygulanabilir filmler, çözelti, katı maddeler, iksirler, tentürler, süspansiyonlar, koloidal dispersiyonlar, dispersiyonlar veya emülsiyonlar formunda olmasıdır.
13. İstem 12'ye göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; farmasötik kombinasyonun kapsüller veya tabletler veya pastiller veya şeritler formunda olmasıdır.
14. İstem 13'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; farmasötik kombinasyonun kapsüller formunda olmasıdır.
15. İstem 13'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; farmasötik kombinasyonun tabletler formunda olmasıdır.

16. İstem 15'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu tabletlerin sıkıştırılmış tabletler, kaplı veya kaplı olmayan tabletler, çok katmanlı tabletler, mini tabletler, çift katmanlı tablet, tablet içinde pellet, bukkal tabletler, dil altı tabletleri, efervesan tabletler, çabuk salım sağlayan tabletler, tablet içinde çekirdek, modifiye salım sağlayan tabletler, tablet içinde tablet, film kaplı tabletler, ağızda dağılan tabletler, midede dağılan tabletler, çiğneme tableti, dağılabilir tablet veya boğaz pastilleri içeren bir gruptan seçilmesidir.
17. İstem 14 veya 15'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; söz konusu tabletlerin veya kapsüllerin en az bir tip partikül içermesidir.
18. İstem 17'ye göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; en az bir tip partikülün mini kapsül, mini tablet, pelletler, agromelatlar, granüller, toz, lipozomlar, küresel veya bunların karışımları olmasıdır.
19. İstem 14'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; kapsülün şunları içermesidir;
- Ağırlıkça %0.3-30.0 fingolimod
- Ağırlıkça %5.0-40.0 baklofen veya tizanidin
- Ağırlıkça %30.0-70.0 mikrokristalin selüloz
- Ağırlıkça %20.0-50.0 kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat
- Ağırlıkça %0.5-8.0 polietilen glikol
- Ağırlıkça %0.5-8.0 sodyum stearil fumarat
20. İstem 19'a göre farmasötik kombinasyonu hazırlamak için bir proses olup, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır;
- a) fingolimod, tizanidin veya baklofen, dolgu maddeleri ve bağlayıcı ekleme ve ardından karıştırma
- b) karışımı, etanol:su (1:1) çözeltisi ile granül haline getirme, kurutma ve eleme
- c) bir lubrikan/glidant ekleme ve karıştırma
- d) kapsüllere doldurma

21. İstem 15'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği; tabletin şunları içermesidir;

- 5
- ağırlıkça %0.3-30.0 fingolimod
ağırlıkça %0.3-40.0 baklofen veya tizanidin
ağırlıkça %5.0-70.0 mikrokristalin selüloz
ağırlıkça %5.00-50.00 dibazik kalsiyum fosfat
ağırlıkça %0.5-10.0 polietilen glikol
ağırlıkça %1.0-30.0 prejelatinize nişasta
ağırlıkça %0.5 -12.0 talk
- 10
- ağırlıkça %0.5-8.0 sodyum stearil fumarat

22. İstem 21'a göre farmasötik kombinasyonu hazırlamak için bir proses olup, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır;

- 15
- a. fingolimod, tizanidin veya baklofen, mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat, mikrokristalin selüloz, polietilen glikol ve prejelatinize nişastayı karıştırma
b. karışıma talk ekleme ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırma
c. karışıma sodyum stearil fumarat ekleme ve karıştırma
d. toz karışımı tablet olarak basma
e. bu tabletleri, kaplama maddesi ile kaplama
- 20

25

30

35

TARİFNAME**BİR İSKELET KASI GEVŞETİCİSİ VE BİR MULTİPL SKLEROZ TEDAVİ EDİCİ AJAN
İÇEREN KOMBİNASYONLAR**

5

Buluşun Alanı

Mevcut buluş, en az bir iskelet kası gevşetici ajan ve en az bir multipl skleroz tedavi edici ajan içeren kombinasyonlarla ilgilidir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

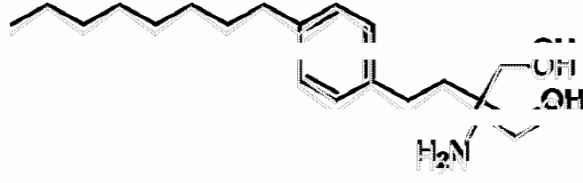
Multipl Skleroz (MS), kas kontrolü, dengesi ve sansasyon kaybına neden olan kronik bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Otoimmünite, infeksiyöz ajanlar, çevresel tetikleyiciler ve kalıtsal faktörler, hastalığın gelişiminde etkilidir. Bununla birlikte, miyelin proteinlerine yönelik immün mekanizmalar da dahil olmak üzere disregüle immün yanıtların hastalık başlangıcının tetiklenmesinde rol oynadığını gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır.

Bir MS atağı sırasında inflamasyon, "plaklar" olarak bilinen yamalarda SSS'nin beyaz cevher bölgelerinde meydana gelir. Bu süreç, beyin ve omurilikte miyelini yıkıma uğratarak, işlev azalmasına veya kabına yol açar.

Multipl sklerozlu birçok hastada spastisite adı verilen kas sertliği ve spazmlar görülür. Çoğunlukla bacak ve kol kaslarını tutar ve uzuvların rahat hareket ettirilmesine engel olabilir. Belirli faktörlerce tetiklenebilir ve günlük aktiviteleri zorlaştırabilirler.

Bu zamana kadar MS için bilinen bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, hastalığın gelişimini yavaşlatabilen tedaviler bulunmaktadır.

Fingolimodun kimyasal adı 2-amino-2-[2-(4-oktilfenil)etil]propan-1,3-dioldur. Fingolimod, tekrarlayan multipl skleroz formunun tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatide kullanılabilir ve kimyasal yapısı Formül I'de gösterilmektedir.

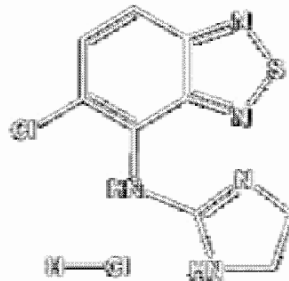


Formül I: Fingolimod

- 5 Önceki teknikte, fingolimod türevleri ilk olarak US5604229 numaralı patentte açıklanmıştır. Fingolimod türevlerinin otoimmün hastalıklar için immünodepresan ve bir önleyici tedavi veya ilaç olarak kullanımı, EP0627406 (B1) numaralı patentte açıklanmaktadır. Bir organ veya doku allotransplant veya ksenotransplant alıcısında kronik rejeksiyonun önlenmesi veya tedavisinde fingolimod türevlerinin kullanımı EP0941082 (B1) numaralı patentte
- 10 açıklanmaktadır.

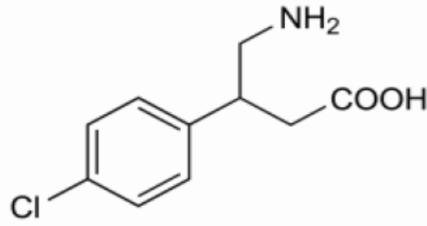
- İskelet kası gevşetici ajanlar, bel ağrısı, boyun ağrısı, fibromiyalji, stres kaynaklı baş ağrıları ve miyofasyal ağrı sendromu gibi kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları için sıklıkla reçete edilmektedir. Tedavi hedefleri, hastanın işine geri dönmesini veya önceki aktivitelerini
- 15 sürdürmesi için kas ağrısının yönetilmesi ve işlev durumunun iyileştirilmesidir. Tizanidin, baklofen, diazepam, metokarbamol, dantrolen, karizoprodol, klorzoksazon, siklobenzaprin, metaksalon, orfenadrin, iskelet kası gevşetici ajan olarak bilinmektedir.

- Tizanidinin kimyasal adı, 5-kloro-N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2,1,3-benzotia-diazol-4-amindir. Ağırlıklı olarak eksitator internöronları inhibe etmek üzere omurga ve omurga üstü düzeylerde etki gösteren santral etkili bir iskelet kas gevşeticisidir ve kimyasal yapısı Formül
- 20 II'de gösterilmektedir.



Formül II: Tizanidin

Baklofenin kimyasal adı, 4-amino-3-(4-klorofenil) butanoik asittir ve genellikle kimyasal yapısı Formül III'teki gibi gösterilmektedir.



Formül III: Baklofen

5 Bir iskelet kası gevşetici ajan ile bir multipl skleroz tedavi edici ajan kombinasyonunun, hastalığa bağlı kas sertliğini ve spazmları azaltmaya da yardımcı olduğundan, tek başına multipl skleroz tedavi edici ajana kıyasla daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, önceki

10 tekniğe, multipl skleroz tedavi edici ajan ile iskelet kası gevşetici ajan kombinasyonu bulunmamaktadır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluşun esas amacı, multipl sklerozun kas sertliği ve spazm belirtilerini ortadan kaldıran ve önceki ilgili tekniğe ek avantajlar getiren bir iskelet kası gevşetici ajan ile multipl

15 skleroz tedavi edici ajan kombinasyonunun sunulmasıdır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, mükemmel içerik tekdüzeliğinin ve istenen dissolüsyonun elde edilmesidir.

20 Mevcut buluşun bir başka amacı ise, her bir farmakolojik ajanın güvenli ve etkili plazma düzeyleri elde edebileceği farmasötik bir formülasyon sunulmasıdır.

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

25 Bu tarifnamede kullanıldığı şekliyle “iskelet kası gevşetici ajan” terimi, serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuz, kristalin polimorf, solvat, hidrat, ester veya bunların karışımları formunda iskelet kası gevşetici ajan anlamına gelmektedir. İskelet kası gevşetici ajanlar, kasdaki gerilimi gevşetme veya azaltma özelliği olan çeşitli bir grup ilaçtır.

30 Ajanlar, aşırı eksite nöron (sinir) yollarını bloke etmek için beyinde veya omurilikte etki gösterir. İskelet kası gevşetici ajanlardan bazıları tizanidin, baklofen, metokarbamol, dantrolen, karisoprodol, klorzoksazon, siklobenzaprin, metaksalone ve orfenadrindir.

Bu tarifnamede kullanıldığı şekliyle “multipl skleroz tedavi edici ajan” terimi, serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuz, kristalin polimorf, solvat, hidrat, ester veya bunların karışımları formunda multipl skleroz tedavi edici ajan anlamına gelmektedir. Multipl skleroz tedavi edici ajanlar, hastalığın seyrini değiştirmek, relapsları tedavi etmek ve belirtileri yönetmek için multipl skleroz tedavisinde kullanılmaktadır. Multipl skleroz tedavi edici ajanlardan bazıları, fingolimod, dimetil fumarat, teriflunomid, dalfampridin, glatiramerdir.

Bu buluşta, bir dozaj formunda birden fazla molekülün birleştirilmesi hasta uyumunu arttırmaktadır. Bununla birlikte, bu kombinasyon hastaların yaşam kalitesini artırırken, bir dozaj formunda birden fazla molekülün kombine edilmesi de multipl sklerozun kas sertliği ve spazm gibi istenmeyen belirtilerini azaltmaktadır. Üstelik, iki farklı molekül tek bir dozaj formunda kombine edilirken hastaların uyumu için istenen stabilite ve dissolüsyonun elde edilmesi için moleküller birbiriyle geçimli olmalıdır.

Mevcut buluşun bir uygulamasında, en az bir iskelet kası gevşetici ajan ve en az bir multipl skleroz tedavi edici ajan içeren bir farmasötik kombinasyon sunulmaktadır. Kapsamlı MS tedavisinin diğer temel bileşenleriyle birlikte bu kombinasyonlar, insanlara MS'lerini yönetmelerinde yardımcı olur ve yaşam konforlarını ve kalitelerini artırır.

Bir uygulamaya göre uygun multipl skleroz tedavi edici ajanlar, fingolimod, dimetil fumarat, teriflunomid, dalfampridin, glatiramer veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Bir uygulamaya göre, uygun iskelet kası gevşetici ajanlar, tizanidin, baklofen, metokarbamol, dantrolen, karizoprodol, klorzoksazon, siklobenzaprin, metaksalon ve orfenadrin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir. Tercihen iskelet kası gevşetici ajan tizanidin veya baklofendir.

Bir uygulamaya göre, tizanidin miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.3 ile %40.0 arasındadır. Baklofen miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.3 ile %40.0 arasındadır. Bu, tizanidin veya baklofen miktarı, etkili tedavi sunmaktadır.

Bir uygulamaya göre kombinasyon, fingolimod ile tizanidin, dimetil fumarat ile tizanidin, teriflunomid ile tizanidin, dalfampridin ile tizanidin ve glatiramer ile tizanidin arasından seçilmektedir.

Bir uygulamaya göre kombinasyon, fingolimod ile baklofen, dimetil fumarat ile baklofen, teriflunomid ile baklofen, dalfampridin ile baklofen, glatiramer ile baklofen arasından seçilmektedir.

- 5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, kombinasyon, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, seyrelticiler, dispersiyon ajanları, lubrikanlar/glidantlar, yüzey aktif maddeler, plastikleştiriciler, eritici bileşenler, inert ajanlar, stabilizatörler, hız kontrol edici polimerler, kaplama maddeleri, renklendirme maddeleri veya bunların karışımları arasından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiپیان içermektedir.

10

Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, dibazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, eritritol, etil selüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, tip 1 hidrojene bitkisel yağ, izomalt, kaolin, laktitol, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, 15 magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, polivinilpirolidon, simetikon, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, nişasta, sukroz, şeker küreleri, sülfobütiler beta-siklodekstrin, talk, tragasant, trehaloz, polisorbitat, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 20 Buluşun bir uygulamasına göre dolgu maddelerinin miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %20.0 ile %85.0 arasındadır. Tercihen, dolgu maddesi, toplam kompozisyonun ağırlığınca %30.0 ile %75.0 arasında, daha tercihen %35.0 ile %70.0 arasındadır.

- 25 Bu buluşta bağlayıcılar, kombinasyonun istenen dissolüsyonunu elde etmek için kullanılmaktadır. Uygun bağlayıcılar, polietilen glikoller, dibazik kalsiyum fosfat, polivinilpirolidon (povidon), şekerler, glukoz şurubu, doğal zamlar, jelatin, kolajen, agar, aljinatlar, karbomerler, karboksimetil selüloz sodyum, selüloz asetat ftalat, kitosan, kopovidon, nişasta, mısır nişastası, prejelatinize nişasta, nişasta müsilajı, akasya müsilajı, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, etil selüloz, gliseril behenat, guar zamkı, hidroksietil selüloz, 30 hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil nişasta, hipromelloz, likit glukoz, magnezyum alüminyum silikat, maltodekstrin, maltoz, metil selüloz, pektin, poloksamer, polikarbofil, polidekstroz, polietilen oksit, polimetakrilatlar, alüminyum hidroksit, stearik asit, sukroz, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, pullulan veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

35

Buluşun bu uygulamasına göre bağlayıcıların miktarı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.5 ile %8.0 arasındadır. Tercihen, bağlayıcı, toplam kompozisyonun ağırlığınca %0.5 ile %7.0 arasında, daha tercihen %0.5 ile %6.0 arasındadır.

- 5 Uygun dağıtıcılar, çapraz bağlı polivinil piroolidon (krospovidon), povidon, çapraz bağlı karboksimetil selüloz (kroskarmeloz sodyum), düşük ikameli hidroksipropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilat potasyum, sodyum aljinat, mısır nişastası, sodyum nişasta glikolat, aljinik asit, aljinatlar, iyon değiştirici reçineler,
- 10 magnezyum alüminyum silika, sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- Uygun seyrelticiler, mikrokristalin selüloz, manitol, spreyle kurutulmuş manitol, laktoz, laktoz monohidrat, nişasta, dekstroz, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin,
- 15 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 seçilmektedir.

- Uygun dispersiyon ajanları, kalsiyum silikat, magnezyum alüminyum silikat, sorbitan esterleri,
- 20 alüminyum oksit, fosfolipidler, poloksamer veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- Uygun lubrikanlar/glidantlar, sodyum stearil fumarat, magnezyum stearat, koloidal silikon dioksit, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, mumlar, borik asit, hidrojene bitkisel yağ,
- 25 sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, stearik asit, yağ asidi, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum lauril sülfat, alüminyum silikat, koloidal silika, kalsiyum silikat, magnezyum silikat, magnezyum oksit, nişasta veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

- 30 Uygun yüzey aktif maddeler, sodyum lauril sülfat, setilpiridinyum klorür, dokusat sodyum, laurik asit, polioksietilen sorbitan yağ asidi esterleri (polisorbat), fosfolipidler, setrimid veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- Uygun plastikleştiriciler, farklı molekül ağırlıklarına sahip polietilen glikoller, triasetin, tributil sitrat, trietil sitrat, klorobutanol, dibütil ftalat, dibütil sebasat, dimetil ftalat, gliserin, manitol,
- 35 vazelin ve lanolin alkoller, propilen glikol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun eritici bileşenler, gelucire (stearil makrogolgliserit), poloksamer (polioksietilen-polioksipropilen blok kopolimeri), polietilen glikol, povidon, soluplus, katyonik metakrilat, kopovidon, metakrilik asit kopolimerleri, selüloz asetat ftalat, asetilat monogliserid, butil ftalil butil glikolat, dibutil tartrat, dietil ftalat, dimetil ftalat, etil ftaliletıl glikolat, gliserin, propilen glikol, triasetin, triasetin sitrat, tripropionin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun inert ajanlar iki molekül arasında bulunmakta olup, inert ajanlar, nişasta, laktoz, D-manitol, eritritol, düşük ikameli hidroksi propil selüloz, hidroksi propil selüloz, hidroksi propil metilselüloz, polivinilpirolidon, polivinil alkol, metilselüloz, hidroksietil metilselüloz veya bunların karışımları arasından seçilmektedir.

Uygun stabilizatörler, sukroz, sitrik asit, fumarik asit, tartarik asit, sodyum sitrat, sodyum benzoat, sodyum dihidrojen fosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, arginin, lisin, meglamin, askorbik asit, galik asit esterleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmekte olup, tercihen stabilizatörler, sitrik asit, fumarik asit, arjinin veya bunların karışımlarıdır.

Uygun hız kontrol edici polimerler, etil akrilat, polimetakrilatlar (Eudragit), etil metakrilat kopolimeri, etilselüloz, metilselüloz, hipromelloz ftalat, polidekstroz, polivinilasetat ftalat, zein, polivinilpirolidon, polivinil alkol, polivinil asetat, hidroksi propil selüloz, hidroksi propil metilselüloz (HPMC), hidroksietil selüloz, hidroksimetil selüloz, jelatin, polietilen oksit, akasya zamkı, dekstrin, nişasta, polihidroksietilmetakrilat, sodyum karboksimetilselüloz, sodyum aljinat, aljinik asit, pektin, poliglukoronik asit, poligalakturonik asit, kondroitik sülfat, karragenan, lamda karragenan, iota karragenan, fursellaran, ksantan zamkı, bir akrilik asit polimeri, agar, guar zamkı, psyllium tohum zamkı, gellan zamkı, keçi boynuzu zamkı, tara zamkı, demir hindi zamkı, arap zamkı, kurdlan, galaktomannan, glükomannan, gliseril behenat, nitroselüloz, metilselüloz, pullulan, kitosan, gliserol, propilen glikol, makrogollar, ftalat esterleri, dibutil sebasestat, sitrat esterleri, triasetin, hint yağı, asetilat monogliserit, fraksiyone hindistancevizi yağı, hidrojene bitkisel yağ, hidrojene hint yağı, karnauba mumu, kandelilya mumu, balmumu, parafin mumu, stearik asit, setil alkol, setostearil alkol, gelucire (stearil makrogolgliserit) veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun kaplama maddeleri, hidroksi propil metilselüloz, laktoz monohidrat, hidroksi propil selüloz, polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), talk, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat® IR) etilselüloz dispersiyonları (Surelease®), polivinilpirolidon,

polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), tüm Opadry® çeşitleri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

5 Uygun renklendirme maddeleri, ferrik oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç ve Kozmetik (FD&C) boyaları (FD&C mavi, FD&C yeşil, FD&C kırmızı, FD&C sarı, FD&C lake), ponceau, indigo İlaç ve Kozmetik (D&C) mavisi, indigotin FD&C mavi, karmoisin indigotin (indigo Karmin); demir oksitler (örneğin, kırmızı, sarı, siyah demir oksit), kinolin sarısı, alev kırmızısı, karmin, karmoisin, günbatımı sarısı veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

10 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kombinasyon oral yoldan uygulanır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kombinasyon, kapsüller, tabletler, şeritler, şuruplar, tozlar, pastiller, saşe, efervesan kompozisyonlar, haplar, sert veya yumuşak jelatin kapsüller, kaplı boncuk sistemleri, granüller, mikroküreler, drajeler, filmler, oral olarak
15 uygulanabilir filmler, çözelti, katı maddeler, iksirler, tentürler, süspansiyonlar, koloidal dispersiyonlar, dispersiyonlar veya emülsiyonlar formundadır.

Mevcut buluşta farmasötik kombinasyon, kapsüller veya tabletler veya pastiller veya şeritler formundadır.

20

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, kapsül formundadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, tablet formundadır.

25 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, farmasötik kombinasyon, basılmış tabletler, kaplı veya kaplı olmayan tabletler, çok katmanlı tabletler, mini tabletler, çift katmanlı tablet, tablet içinde pellet, bukkal tabletler, dil altı tabletleri, efervesan tabletler, çabuk salım sağlayan tabletler, tablet içinde çekirdek, modifiye salım sağlayan tabletler, tablet içinde tablet, film kaplı tabletler, ağızda dağılan tabletler, midede dağılan tabletler, çiğneme tableti, dağılabilir
30 tablet, boğaz pastilleri gibi tablet şeklinde formüle edilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre farmasötik kombinasyon, gerekirse bir film kaplama içerebilir.

35 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre söz konusu tabletler veya kapsüller, en az bir tip partikül içermektedir. Ek olarak her bir partikül, en az bir etkin madde içermektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre en az bir tip partikül, mini kapsül, mini tablet, pelletler, agromelatlar, granüller, toz, lipozomlar, küresel veya bunların karışımlarıdır.

5 Mevcut buluşun bir uygulamasında, iskelet kası gevşetici ajan ile multipl skleroz tedavi edici ajan, istenen dissolüsyon profillerine sahip aynı ve stabil bir dozaj formunda kombine edilmektedir.

10 Buluşun kompozisyonları, çabuk salım sağlayan formülasyon, uzatılmış salım sağlayan formülasyon, sürekli salım sağlayan formülasyon, kontrollü salım sağlayan formülasyon, modifiye salım sağlayan formülasyon, gecikmiş tip salım sağlayan formülasyon veya bunların karışımları olarak geliştirilebilir.

15 Söz konusu farmasötik kombinasyon, kombinasyon halinde, ayrı veya sıralı uygulama için aşağıdaki ilaç kombinasyonlarından en az birisini içermektedir:

- tizanidin, fingolimod veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
- tizanidin, dimetil fumarat veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
- 20 -tizanidin, teriflunomid veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
- tizanidin, dalfampridin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
- tizanidin, glatiramer veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya
- 25 polimorfu
- baklofen, fingolimod veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
- baklofen, dimetil fumarat veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
- 30 -baklofen, teriflunomid veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
- baklofen, dalfampridin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya polimorfu
- baklofen, glatiramer veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya
- 35 polimorfu

Mevcut buluşun farmasötik kombinasyonu, direkt baskı, yaş veya kuru granülasyon, ısıyla eritmeli granülasyon, ısıyla eritmeli ekstrüzyon, akışkan yataklı granülasyon, ekstrüzyon, küre haline getirme, çift baskı (slugging), spreyle kurutma ve çözücü buharlaştırma gibi teknikte iyi bilinen standart teknikler veya üretim prosesleri kullanılarak hazırlanabilir.

5

İskelet kası gevşeticisi ajan ile multipl skleroz tedavi edici ajan birlikte yaş granülasyon prosesi ile formüle edildiğinde, daha iyi dissolüsyon gösteren ve mükemmel tekdüzeliğe katı dozaj formlarının elde edilebildiği farkedilmiştir. Islak granülasyon prosesi, segregasyona etkili bir şekilde karşı koyar, böylece iyi bir dissolüsyon ve dağılma özellikleri elde edebilir.

10

Mevcut buluşta, endüstriyel üretim lehine basit bir hazırlama prosesi kullanılarak kombinasyonun istenen dissolüsyonu elde edilmekte ve mükemmel bir içerik tekdüzeliği sağlanmaktadır.

15 **Örnek 1: Bir iskelet kası gevşeticisi ajan ve bir multipl skleroz tedavi edici ajan içeren kapsül**

	miktar (a/a)
iskelet kası gevşeticisi ajan	%0.3-40.0
multipl skleroz tedavi edici ajan	%0.3-30.0
dolgu maddeleri	%20.0-85.0
bağlayıcılar	%0.5-8.0
Lubrikan/glidant	%0.5-8.0
Toplam	100

Örnek 1 için proses:

Kombinasyonu hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- 20 a) multiplskleroz tedavi edici ajan, iskelet kası gevşeticisi ajan, dolgu maddeleri ve bağlayıcıları ekleme ve ardından bunları karıştırma
- b) karışımı, etanol:su (1:1) çözeltisi ile granül haline getirme ve ardından kurutma ve eleme
- c) bir lubrikan/glidant ekleme ve karıştırma
- 25 d) kapsüllere doldurma

Örnek 2: Fingolimod ve tizanidin içeren kapsül

	miktar (a/a)
fingolimod	%0.5-30.0
tizanidin	%0.5-30.0
dolgu maddeleri	%20.0-85.0
bağlayıcılar	%0.5-8.0
lubrikan/glidant	%0.5-8.0
Toplam	100

Örnek 3: Fingolimod ve tizanidin içeren kapsül

	miktar (a/a)
fingolimod	%0.5-30.0
tizanidin	%0.5-30.0
mikrokristalin selüloz	%30.0-70.0
kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat	%30.0-50.0
polietilen glikol	%0.5-8.0
sodyum stearil fumarat	%0.5-8.0
Toplam	100

5 **Örnek 3 için proses:**

Kombinasyonu hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- fingolimod, tizanidin, mikrokristalin selüloz, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, polietilen glikol ekleme ve ardından bunları karıştırma
- karışımı, etanol:su (1:1) çözeltisi ile granül haline getirme ve ardından kurutma ve eleme
- sodyum stearil fumaratı ekleme ve karıştırma
- kapsüllere doldurma

10

Örnek 4: Fingolimod ve baklofen içeren kapsül

	miktar (a/a)
fingolimod	%0.3-30.0
baklofen	%5.0-40.0
dolgu maddeleri	%20.0-80.0
bağlayıcılar	%0.5-8.0
lubrikan/glidant	%0.5-8.0
Toplam	100

Örnek 5: Fingolimod ve baklofen içeren kapsül

	miktar (a/a)
fingolimod	%0.3-30.0
baklofen	%5.0-40.0
mikrokristalin selüloz	%30.0-70.0
kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat	%20.0-50.0
polietilen glikol	%0.5-8.0
sodyum stearil fumarat	%0.5-8.0
Toplam	100

Örnek 5 için proses:

Farmasötik kombinasyonu hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- 5 a) fingolimod, baklofen, mikrokristalin selüloz, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, polietilen glikol ekleme ve ardından bunları karıştırma
- b) karışımı, etanol:su (1:1) çözeltisi ile granül haline getirme ve ardından kurutma ve eleme
- c) sodyum stearil fumaratı ekleme ve karıştırma
- 10 d) kapsüllere doldurma

Örnek 6: Fingolimod ve tizanidin içeren film kaplı tablet

	miktar (a/a)
fingolimod	%0.5-30.0
tizanidin	%0.5-30.0
mikrokristalin selüloz	%5.0-70.0
dibazik kalsiyum fosfat	%5.0-50.0
polietilen glikol	%0.50-8.00
prejelatinize nişasta	%1.00-30.00
talk	%0.50-12.00
sodyum stearil fumarat	%0.50-8.00
Total tablet	%100
PVA bazlı kaplama maddesi	%1.00-5.00
Toplam film kaplı tablet	%101.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kombinasyon, aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- a. fingolimod, tizanidin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir polimorfları, mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat, polietilen glikol ve prejelatinize nişastayı karıştırma
- 5 b. karışıma talk ekleme ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırma
- c. karışıma sodyum stearil fumaratı ekleme ve 1-2 dakika boyunca karıştırma
- d. toz karışımı tablet olarak basma
- e. Bu tabletleri PVA bazlı kaplama maddesi ile kaplama

10 Örnek 7: Fingolimod ve baklofen içeren film kaplı tablet

	miktar (a/a)
fingolimod	%0.5-30.0
baklofen	%0.5-40.0
mikrokristalin selüloz	%5.0-70.0
dibazik kalsiyum fosfat	%5.0-50.0
polietilen glikol	%0.50-10.00
prejelatinize nişasta	%1.00-30.00
talk	%0.50-12.00
sodyum stearil fumarat	%0.50-8.00
Total tablet	%100
PVA bazlı kaplama maddesi	%1.00-5.00
Toplam film kaplı tablet	%101.00-105.00

Yukarıda belirtilen farmasötik kombinasyonlar, aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

- a. fingolimod, baklofen veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir polimorfları, mikrokristalin selüloz, dibazik kalsiyum fosfat, polietilen glikol ve prejelatinize nişastayı karıştırma
- 15 b. karışıma talk ekleme ve homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırma
- c. karışıma sodyum stearil fumaratı ekleme ve 1-2 dakika boyunca karıştırma
- d. toz karışımı tablet olarak basma
- e. bu tabletleri PVA bazlı kaplama maddesi ile kaplama