

ÖZET

FLURBİPROFENİN MODİFİYE SALIMLI FORMÜLASYONLARI

- 5 Mevcut buluş, flurbiprofenin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun çabuk salım fazı ve sürekli salım fazı içeren farmasötik formülasyonlarıyla ilgilidir.

İSTEMLER

1. Flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun çabuk salınım fazı ve sürekli salınım fazı içeren bir farmasötik formülasyonu.
5
2. İstem 1'e göre bir farmasötik formülasyon olup, özelliği; sürekli salınım fazının pellet formunda olmasıdır.
10
3. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; çabuk salınım fazının toz, tablet, kapsül, granül, boncuk veya pellet formunda olmasıdır.
15
4. İstem 3'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; çabuk salınım fazının toz formunda olmasıdır.
20
5. İstem 4'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; çabuk salınım fazındaki flurbiprofen miktarının, çabuk salınım fazının ağırlığına %30.00 ile %70.00 arasında olmasıdır.
25
6. İstem 2'ye göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; sürekli salınım fazındaki flurbiprofen miktarının, sürekli salınım fazının ağırlığına %30.00 ile %90.00 arasında olmasıdır.
30
7. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; sürekli salınım fazının, amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi A, amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi B polivinilpirolidon, polivinil asetat, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, hidroksietil selüloz, hidroksimetil selüloz, jelatin, polietilen oksit, dekstrin, polihidroksietilmetakrilat, sodyum karboksimetilselüloz, karboksimetil selüloz, sodyum aljinat, aljinik asit, ksantan zımkı akrilik asit, karbopol agar, guar zımkı pisilyum tohumu zımkı gellan zımkı keçi boynuzu zımkı tara zımkı demirhindi zımkı arap zımkı metilselüloz, kitosan; gliserol, propilen glikol, makrogoller, fitalat esterleri, dibutil sebasat, hint yağı, asetat monogliseritler, fraksiyone hindistancevizi yağı, hidrojenlenmiş bitkisel yağ, hidrojenlenmiş hint yağı, karnauba zımkı kandelya mumu, balmumu, parafin mumu, gliseril behenat ya da bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir hız kontrol edici polimer içermesidir.
35

- 5 8. İstem 7'ye göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; sürekli salınım fazında, amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi A, amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi B veya bunların karışımlarından seçilen en az bir hız kontrol edici polimer içermesidir.
- 10 9. İstem 7 veya 8'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; sürekli salınım fazındaki hız kontrol edici polimerlerin toplam miktarının, sürekli salınım fazının ağırlığına %1.00 ile %40.00, tercihen %5.00 ile %30.00, daha tercihen %10.00 ile %20.00 arasında olmasıdır.
- 15 10. İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; formülasyonun, ayrıca, bağlayıcılar, dağıtıcılar, dolgu maddeleri, plastikleştiriciler, adsorbanlar, lubrikanlar ve glidantlar veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.
- 20 11. İstem 10'a göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; seyreltici, mikrokristalin selüloz, laktoz, laktoz monohidrat, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, nişasta, 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 seçilmesidir.
- 25 12. İstem 11'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; sürekli salınım fazındaki seyreltici mikrokristalin selüloz olmasıdır.
- 30 13. İstem 11 veya 12'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; sürekli salınım fazında seyreltici miktarının, sürekli salınım fazının ağırlığına %10.00 ile %40.00, tercihen %10.00 ile %30.00, daha tercihen %15.00 ile %25.00 arasında olmasıdır.
- 35 14. İstem 6'ya göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; flurbiprofenin mikronize formda olmasıdır.
15. İstem 10'a göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; dağıtıcı, kroskarmelloz sodyum, polietilen oksit, sodyum nişasta glikolat, mikrokristalin selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, soya polisakkaridi, çapraz bağlanabilir aljinik asit, krospovidon, kopovidon, gellan zatkı, ksantan zatkı, kalsiyum silikat veya demir değiştirici reçineler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

16. İstem 15'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; çabuk salın fazındaki dağılımın kroskarmelloz sodyum olmasıdır.

5 17. İstem 16'ya göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; çabuk salın fazındaki dağılım miktarının, çabuk salın fazının ağırlığına %0.50 ile %20.00, tercihen %1.00 ile %15.00, daha tercihen %1.00 ile %10.00 arasında olmasıdır.

10 18. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik formülasyon olup, özelliği

sürekli salın fazına ağırlığına, sürekli salın fazında,

a. %30.00 ila %90.00 flurbiprofen

b. %10.00 ila %40.00 mikrokristalin selüloz

c. %0.10 ila %10.00 trietil sitrat

15 d. %0.50 ila %20.00 amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi A

e. %0.50 ila %20.00 amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi B

f. %0.10 ila %10.00 silikon dioksit

ve, çabuk salın fazına ağırlığına, çabuk salın fazında

g. %30.00 ila %70.00 flurbiprofen

20 h. %1.00 ila %25.00 laktoz

i. %15.00 ila %50.00 mikrokristalin selüloz

j. %0.50 ila %20.00 kroskarmelloz sodyum

k. %0.50 ila %20.00 hidroksipropil selüloz

l. %0.10 ila %10.00 koloidal silikon dioksit

25 m. %0.10 ila %10.00 magnezyum stearat

içermesidir.

19. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik formülasyon olup, özelliği; formülasyonun kapsül formunda olmasıdır.

30

35

TARİFNAME

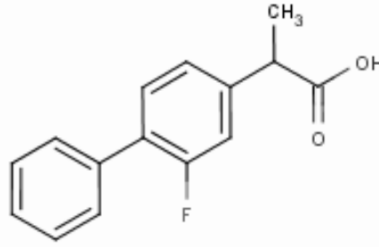
FLURBİPROFENİN MODİFİYE SALIMLI FORMÜLASYONLARI

5 Buluşun Alanı

Mevcut buluş, flurbiprofenin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun çabuk salım fazı ve sürekli salım fazı içeren farmasötik formülasyonlarıyla ilgilidir.

10 Tekniğin Bilinen Durumu

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



15

Formül 1

Flurbiprofen, ankilozan spondilit, osteoartrit ve romatoid artrit gibi kas-iskelet sistemi ve eklem bozukluklarında, burkulma ve incinme gibi yumuşak doku yaralanmalarında, posoperatif olgularda ve ağrı ve şiddetli menstrüasyonda ve migrende ağrı hafifletmek için kullanılmaktadır. ANSAID® markası altında, 50, 100, 200 ve 300 mg yitiliklerinde satılmaktadır. Günde 2, 3 veya 4 kez kullanılması önerilmektedir.

Flurbiprofen ile gözlenen majör advers reaksiyonlar, tedavinin başarısız olmasına yol açan peptik ve mukozal ülser, dispepsi, mide kanaması gibi gastrointestinal kanal (GIT) etkileyen reaksiyonlardır. Hasta uyuncunun olmaması ve kısa yarı ömrü nedeniyle sürekli ilaç salımı için güçlü bir aday haline gelmektedir.

WO 98/52545 sayılı başvuru, bir antihistamin, bir öksürük baskılayıcı, bir dekonjestan, bir balgam söktürücü, bir kas gevşetici, bir santral etkili analjezik, bir lokal anestetik, bir antibakteriyel bileşik, bir antiviral bileşik, bir antibiyotik bileşik, bir antifungal bileşik, mineraller ve vitaminler ve/veya yanma maskeleyici miktarda boğaz mukozası üzerinde sitotoksik etkiye sahip bir ajan arasından seçilen terapötik olarak etkili miktarda bir veya daha fazla etkin madde ile bir flurbiprofen formülasyonu içeren farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

US05807568 sayılı patentte, etkin madde olarak flurbiprofen içeren, topikal olarak uygulanan bir formülasyon açıklanmaktadır.

WO9523596 sayılı patentte bir C2-4 alkol içinde flurbiprofen çözeltisi açıklanmaktadır.

EP2074990 sayılı patentte oral uygulamaya yönelik kontrollü salımlı (CR) flurbiprofen ve kas gevşetici kombinasyonlar açıklanmaktadır.

Flurbiprofenin lokal ağrılar ve inflamasyonların tedavisinde kullanılması, özellikle gastrointestinal sistem bozuklukları bulunan kişilerde sorun yaratabilir. Flurbiprofen, gastrointestinal sistemde yanma şeklinde hissedilen bir şikayete neden olur. Flurbiprofenin sistemik yan etkilerinin önlenmesi, hasta uyuncu açısından oldukça önemlidir. Bu tür yan etkileri önlemek için çeşitli kaplama prosesleri gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, kaplamalar çözünürlük ve dolayısıyla biyoyararlanım açısından sorunlar oluşturabilir. Emilim hızının artırılması, uygulama kolaylığı sağlar ve molekül etkililiğini artırır.

Flurbiprofen ile ilgili bir diğer sorun, bu molekülün suda az çözünür olmasıdır. Bu da, biyoyararlanım doğrudan etkiler, bu nedenle çözünürlük ve çözünme hızı artırılmalıdır.

Yüksek dozaj formunda bir kapsülün kazara hasar görmesine bağlı olarak istenmeyen yan etkilere neden olabilecek şekilde, doz boşalması olarak adlandırılan istenmeyen yüksek plazma konsantrasyonlarına yol açabileceğinden, kompozisyonun çok stabil olması gerekmektedir. Kompozisyonadaki etkin maddenin salım hızı ve salım modeli, kompozisyonun raf ömrü boyunca anlamlı değişiklik göstermemelidir. Salım hızı ve/veya salım modelinde minör de olsa bir değişiklik olması, kompozisyonun in vivo performansını anlamlı düzeyde etkileyebilir.

Ek olarak, flurbiprofen ile geliştirilen formülasyonlarda çevresel ve fiziksel koşulların etkisi altında sıklıkla stabilite problemleriyle karşılaşılmaktadır. Flurbiprofen, hava ve nem

koşullarına karşı oldukça duyarlı bir etkin maddedir. Flurbiprofen başlangıçta hava ve neme maruz kaldığında, yapısal olarak bozunur ve kimyasal davranış değişir. Bunun sonucunda iki ana sorun ortaya çıkar. Birinci sorun, geliştirilen ürünlerin stabilitesinin istenilen düzeyde olmaması ve söz konusu ürünlerin raf ömrünün kısalmasıdır. İkinci sorun, flurbiprofenin aynı içerik maddelerini içeren formülasyonların geliştirilmesinde kullanılan yardımcı maddelerle reaksiyona girebilecek olmasıdır. Bu da safsızlık oluşmasına ve formülasyona istenmeyen bileşenlerin eklenmesine neden olur. Bu nedenle, yardımcı maddelerin seçilmesi ve stabiliteyi sürdürecektir spesifik miktarlarda kullanılmasın önemlidir.

10 Flurbiprofen, birçok kapsül ve tablet formülasyonlarında sunulmaktadır. Birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bu etkin madde, sürekli veya çabuk salınım formundaki farmasötik kompozisyonlarda tercih edilmektedir. Bununla birlikte, piyasada flurbiprofenin sürekli salınım kompozisyonları bulunsa da hiçbiri, tek dozaj formunda sürekli ve çabuk salınım fazına sahip değildir.

15 Tüm bunlar göz önüne alındığında, uygun bir farmasötik dozaj formülasyonunda flurbiprofenin modifiye salınım formülasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak, yukarıda bahsedilen dezavantajlara bağlı olarak anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilere sahip formülasyon tekniğinde bir yenilik gerekmektedir. Mevcut buluşta, flurbiprofen için 20 çabuk salınım fazı ile sürekli salınım fazının kombine edildiği bir formülasyon geliştirilmiştir.

Buluşun Açıklaması

Mevcut buluşun amacı, flurbiprofenin kan dolaşımındaki salınım, günde bir kez dozlamasını doğrulamaya yetecek kadar uzun süre muhafaza ederek plazma konsantrasyonu düzeyini stabil hale getiren ve böylelikle hasta uyuncunu arttıran bir farmasötik formülasyon 25 sunulmasıdır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, flurbiprofenin uzun süre boyunca sürekli salınım ile elde edilen terapötik etkiyi koruyan ve böylelikle hasta uyuncunu arttıran bir farmasötik formülasyon sunulmasıdır.

30 Mevcut buluşun bir amacı, flurbiprofenin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun çabuk salınım fazı ve sürekli salınım fazı içeren bir farmasötik formülasyonunun sunulmasıdır.

Buna göre, mevcut buluşun bir amacı, anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilere sahip en az bir stabil formülasyon elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, istenen çözünürlüğe ve çözünme hızına ve dolayısıyla istenen biyoyararlanım düzeyine sahip olan ve flurbiprofen içeren bir formülasyon sunulmasıdır.

5

Mevcut buluşun diğer bir amacı, tekdüze bir formülasyon içeriği elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, üretim sırasında akışkanlık sorunları yaratmayan bir formülasyon geliştirilmesidir.

10

Mevcut buluşun bir diğer amacı, söz konusu formülasyonun yüksek dağılım hızına sahip olmasıdır.

Mevcut buluş, yukarıda belirtilen tüm problemleri ortadan kaldırarak ve ilgili önceki tekniğe ek avantajlar getiren flurbiprofen formülasyonlar sağlar.

15

Mevcut buluş, flurbiprofenin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir çabuk salım fazı ve terapötik iyileşmeyi flurbiprofen salınımını, doz boşalımı önlenecek şekilde ve gereken kan düzeyleri, günde bir kez dozlamasını doğrulamaya yetecek kadar uzun süre korunacak şekilde sağlayan ve böylelikle hasta uyuncunu arttıran bir sürekli salım fazı içeren bir farmasötik formülasyonu ilgilidir.

20

Mevcut buluşta, flurbiprofenin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun farmasötik formülasyonları, bir çabuk salım fazı ve bir sürekli salım fazı içermekte olup, burada; sürekli salım fazı, pellet formundadır.

25

Şaşırtıcı bir şekilde, flurbiprofenin salım profilinin, sürekli salım fazı pellet formunda olduğunda neredeyse stabil olduğu tespit edilmiştir. Sürekli salım fazı dozaj formu olarak pelletlerin seçilmesi, mevcut buluşun konusu olan flurbiprofenin sürekli salım farmasötik formülasyonunun önceki tekniğe göre daha avantajlı olması ve flurbiprofenin istenen salım profilini başarıyla elde etmesini sağlamaktadır.

30

Bir uygulamada, çabuk salım fazı, toz, tablet, kapsül, granül, boncuk veya pellet formundadır.

35

Tercih edilen bir uygulamada çabuk salım fazı, toz formundadır.

Bir uygulamada farmasötik formülasyon, kapsül formundadır.

İlacın kapsül kabukları içine konması, ilacın tatsız ve kokusuz bir şekilde uygulanabilmesini sağlamaktadır. Kapsüller, pürüzsüz ve kaygan olmalarından dolayı yutulması kolay formlardır. Çabuk ve sürekli salınım fazları tek bir kapsül dozaj formunda kombine edilmesi hasta uyuncunu arttırmakta ve aynı zamanda kaplama prosesine ihtiyaç olmadan flurbiprofenin sistemik yan etkilerini önlemektedir. Önceki teknikteki kaplamalar, çözünürlük ve dolayısıyla biyoyararlanım açısından sorunlar oluşturabilir.

10 “Sürekli salınım fazı” terimi, ilacın uzun bir zamana yayarak salınım suretiyle hastanın kan dolaşımında ilacın sabit seviyelerde kalmasını sağlayan farmasötik formülasyonlar için kullanılır. Sürekli salınım fazı, etkin maddeyi, 12 saat ile 24 saatlik bir periyot boyunca yavaş yavaş ve öngörülebilir şekilde serbestlemek üzere formüle edilmiştir.

15 “Çabuk salınım fazı” terimi, uygulandıktan sonra yüksek dissolüsyon hızıyla çabucak dağılan ve çözünerek ilaçları serbestleyen farmasötik formülasyonlar için kullanılır.

Bir uygulamada, çabuk salınım fazında flurbiprofen miktarı, çabuk salınım fazının ağırlığına %30.00 ile %70.00, tercihen %40.00 ile %60.00, daha tercihen %45.00 ile %55.00 arasında olacaktır.

Bir uygulamada, sürekli salınım fazında flurbiprofen miktarı, sürekli salınım fazının ağırlığına %30.00 ile %90.00, tercihen %40.00 ile %80.00, daha tercihen %55.00 ile %70.00 arasında olacaktır.

25 Bir uygulamaya göre, mevcut buluşta kullanılan etkin madde oranları, tedavi için gereken etkili dozları ve çabuk salınım ve sürekli salınım olmak üzere flurbiprofen için istenen salınım profillerini sağlamaktadır.

30 Bir uygulamada, sürekli salınım fazı, amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi A, amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi B polivinilpirolidon, polivinil asetat, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, hidroksietil selüloz, hidroksimetil selüloz, jelatin, polietilen oksit, dekstrin, polihidroksietilmetakrilat, sodyum karboksimetilselüloz, karboksimetil selüloz, sodyum aljinat, aljinik asit, ksantan zımkı akrilik asit, karbopol agar, 35 guar zımkı, pisilyum tohumu zımkı, gellan zımkı, keçi boynuzu zımkı, tara zımkı, demirhindi zımkı, arap zımkı, metilselüloz, kitosan; gliserol, propilen glikol, makrogoller, fitalat esterleri, dibutil sebasat, hint yağı, asetat monogliseritler, fraksiyone hindistancevizi

yağ, hidrojenlenmiş bitkisel yağ, hidrojenlenmiş hint yağı, karnauba zamu, kandelya mumu, balmumu, parafin mumu, gliseril behenat ya da bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir hız kontrol edici polimer içermektedir.

- 5 Tercih edilen bir uygulamada, sürekli salınım fazı, amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi A, amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi B veya bunların karışımlarından seçilen en az bir hız kontrol edici polimer içermektedir.

- 10 Bir uygulamada, sürekli salınım fazı, hız kontrol edici polimerler olarak amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi A ve amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi B içermektedir.

- 15 Bu uygulamada, sürekli salınım fazında hız kontrol edici polimerlerin toplam miktarı, sürekli salınım fazının ağırlığına %1.00 ile %40.00, tercihen %5.00 ile %30.00, daha tercihen %10.00 ile %20.00 arasındadır.

"Hız kontrol edici polimer" terimi, birincil fonksiyonu etkin maddenin dozaj formundan salınım süresini değiştirmek olan nihai dozaj formundaki bir yardımcı madde anlamına gelir.

- 20 Hız kontrol edici polimerlerin seçimi, etkili ve istenen salınım kinetiğinin sağlanması için önemli bir faktördür. Hız kontrol edici polimerler, belirli miktarlarda kullanıldıklarında, flurbiprofenin salınım daha uzun bir süre boyunca sürdürülmektedir.

- 25 Bir uygulamaya göre flurbiprofen veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, formülasyonda 10 mg ile 300 mg arasında bir miktarda mevcuttur.

- 30 Mevcut uygulamaya göre, farmasötik formülasyon, terapötik etkiyi başlatmak üzere kısa sürede yeterli kan konsantrasyonu sağlamak için çabuk salınım fazı aracılığıyla çabuk flurbiprofen salınım yapar ve terapötik etki için gereken etkili kan konsantrasyonunu muhafaza etmek için sürekli salınım fazı aracılığıyla uzun süreli flurbiprofen salınım yapar. Bu nedenle, sürekli salınım farmasötik formülasyon, flurbiprofenin kan dolaşımındaki salınım günde bir kez dozlamadan doğrulamaya yetecek kadar uzun süre muhafaza ederek plazma konsantrasyonu düzeyini stabil hale getirmekte ve böylelikle hasta uyuncunu arttırmaktadır. Ayrıca, doz rejiminin azaltılması, kan plazmasındaki etkin madde konsantrasyonu dalgalanmalarını önler.
- 35

Söz konusu formülasyonun çabuk salınım fazı terapötik etkiyi başlatmak üzere kısa sürede yeterli kan konsantrasyonu oluşturmak için flurbiprofenin uygulama sonrası hızla salınması sağlar. Flurbiprofenin sürekli salınım flurbiprofeni kan dolaşımında uzun süre tutarak plazma konsantrasyonu düzeyini stabil hale getirmek için söz konusu formülasyonun sürekli salınım fazı ile elde edilir. Bu nedenle, sürekli salınım fazında flurbiprofenin salınım profili, terapötik etkinin sürdürülmesi için çok önemlidir.

Bir uygulamaya göre, ayrıca, bağlayıcılar, dağıtıcılar, dolgu maddeleri, plastikleştiriciler, adsorbanlar, lubrikanlar ve glidantlar veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir.

Bu nedenle, yardımcı maddelerin seçilmesi ve stabiliteyi sürdürecektir spesifik miktarlarda kullanılması önemlidir.

Bir uygulamada, bağlayıcı hidroksipropil metil selüloz, polietilen oksit, mikrokristalin selüloz (PH 101, PH 102), polivinilpirolidon, krospovidon, şekerler, glikoz şurupları, doğal zamlar, guar zamları, jelatinler, pullulan, agar, aljinat, sodyum aljinatlar, K-Karrageenan, gliserizin, polimetakrilatlar, kollajen, agar, hyalüronik asit, pektin, kitre zamları, karboksimetil selüloz, polietilen glikol, polivinil alkol, polivinil asetat ve bunların kopolimerleri, hidroksipropil metil selüloz, karboksil metil selüloz, metil selüloz, polivinilalkol, karrageenan, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, akasya müsilajı, polidekstroz, ksilitol, sukroz stearat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada, çabuk salınım fazında bağlayıcı hidroksipropil selülozdur.

Bir uygulamada, bağlayıcı miktarı çabuk salınım fazının ağırlığına %0.50 ile %20.00, tercihen %1.00 ile %15.00, daha tercihen %1.00 ile %10.00 arasındadır.

Uygun seyrelticiler, mikrokristalin selüloz, laktoz, laktoz monohidrat, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, nişasta, 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 seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada, sürekli salın fazında seyreltici, mikrokristalin selülozdur.

Bu uygulamalara göre, sürekli salın fazında seyreltici miktarı, sürekli salın fazının ağırlığına %10.00 ile %40.00, tercihen %10.00 ile %30.00, daha tercihen %15.00 ile %25.00 arasındadır.

Tercih edilen bir uygulamada, nötral mikrokristalin selüloz pelletleri, sürekli salın fazında seyreltici olarak kullanılmaktadır. Seyreltici olarak mikrokristalin selüloz pelletlerinin seçilmesi, formülasyonun stabilitesini arttırmaya yardımcı olur.

Bir uygulamaya göre, nötral mikrokristalin selüloz pelletleri, pellet formunda sürekli salın fazı elde etmek için bir süspansiyon ile kaplanır. Nötral pelletler, flurbiprofen içeren bir süspansiyonun akışkan yataklı bir kurutucuda üzerlerine spreyleneceğiyle kaplanır.

Bir uygulamada, sürekli salın fazındaki flurbiprofen, mikronize formdadır. Çözünme hızı, mikronize flurbiprofen kullanılarak artırılmaktadır. Mikronize flurbiprofen kullanmanın diğer bir avantajı, burada kullanılan nötral pelletlerin kaplamasının homojenliğidir.

Tercih edilen bir uygulamada, çabuk salın fazında seyreltici, laktoz, mikrokristalin selüloz veya bunların karışımları arasından seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada çabuk salın fazı, mikrokristalin selüloz ve laktoz olarak iki seyreltici içermektedir.

Bu uygulamalara göre, çabuk salın fazında seyrelticilerin miktarı, çabuk salın fazının ağırlığına %10.00 ile %75.00, tercihen %20.00 ile %55.00, daha tercihen %30.00 ile %45.00 arasındadır.

Uygun dağıtıcılar, kroskarmelloz sodyum, polietilen oksit, sodyum nişasta glikolat, mikrokristalin selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, soya polisakkaridi, çapraz bağlanabilir aljinik asit, krospovidon, kopovidon, gellan zatkı ksantan zatkı kalsiyum silikat veya demir değiştirici reçineler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada, çabuk salın fazında dağıtıcı, kroskarmelloz sodyumdur.

Bir uygulamada, çabuk salm faznda dağılcı miktarı, çabuk salm fazının ağığınca %0.50 ile %20.00, tercihen %1.00 ile %15.00, daha tercihen %1.00 ile %10.00 arasındadır.

5 abuk salm faznda, yüksek dağılm hızı, dağılcıların spesifik miktarlarda kullanılmasıyla sağlanmaktadır.

10 Uygun plastikleştiriciler, trietil sitrat, dietil ftalat, polietilen glikol, orta zincirli gliseridler, triasetin, asetiltributil sitrat, asetiltrietil sitrat, alfa tokoferol, klorobutanol, dibutil sebasat, tributil sitrat veya bunların karşımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada, sürekli salm faznda plastikleştirici, trietil sitrattır.

15 Bir uygulamada plastikleştirici miktarı, sürekli salm fazının ağığınca %0.10 ile %10.00, tercihen %0.50 ile %7.50, daha tercihen %1.00 ile %5.00 arasındadır.

20 Uygun lubrikanlar, magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, polietilen glikol, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, gliseril palmitostearat, hidrojene doğal yağlar, çinko stearat, kalsiyum stearat, silika, talk, stearik asit, polietilen glikol, parafin veya bunların karşımları arasından seçilmektedir.

20 Tercih edilen bir uygulamada, çabuk salm faznda lubrikan, magnezyum stearattır.

25 Tercih edilen bir uygulamada, lubrikan miktarı, çabuk salm fazının ağığınca %0.10 ile %10.00, tercihen %0.10 ile %5.00, daha tercihen %0.50 ile %1.00 arasındadır.

Uygun glidantlar, kolloidal silikon dioksit, talk, alüminyum silikat veya bunların karşımları arasından seçilmektedir.

30 Tercih edilen bir uygulamada, çabuk salm faznda glidant, kolloidal silikon dioksittir.

Bir uygulamada, glidant miktarı, çabuk salm fazının ağığınca %0.10 ile %10.00, tercihen %0.10 ile %5.00, daha tercihen %0.50 ile %1.00 arasındadır.

35 Uygun adsorbanlar, silikon dioksit, talk veya bunların karşımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada adsorban, silikon dioksittir.

Bu uygulamalara göre adsorban miktarı sürekli salın fazının ağırlığına %0.10 ile %10.00, tercihen %0.20 ile %1.00 arasındadır.

5

Bir uygulamada, pellet formunda sürekli salın fazı etkin madde olarak mikronize flurbiprofen, seyreltici olarak mikrokristalin selüloz, plastikleştirici olarak trietil sitrat, hız kontrol edici polimerler olarak amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi A ve amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi B ve adsorban olarak silikon dioksit içermektedir. Toz formunda çabuk salın fazı etkin madde olarak flurbiprofen, seyreltici olarak mikrokristalin selüloz, dağıtıcı olarak kroskarmelloz sodyum, bağlayıcı olarak hidroksipropil selüloz, glidant olarak kolloidal silikon dioksit ve lubrikan olarak magnezyum stearat içermektedir.

10

15 Bir uygulamada, formülasyonun sürekli salın fazı sürekli salın fazının ağırlığına şunları içermektedir;

sürekli salın fazının ağırlığına,

- a. %30.00 ila %90.00 flurbiprofen (mikronize)
- b. %10.00 ila %40.00 mikrokristalin selüloz
- c. %0.10 ila %10.00 trietil sitrat
- d. %0.50 ila %20.00 amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi A
- e. %0.50 ila %20.00 amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyon tipi B
- f. %0.10 ila %10.00 silikon dioksit

20

25

ve formülasyonun çabuk salın fazı çabuk salın fazının ağırlığına şunları içermektedir;

- g. %30.00 ila %70.00 flurbiprofen
- h. %1.00 ila %25.00 laktoz
- i. %15.00 ila %50.00 mikrokristalin selüloz
- j. %0.50 ila %20.00 kroskarmelloz sodyum
- k. %0.50 ila %20.00 hidroksipropil selüloz
- l. %0.10 ila %10.00 kolloidal silikon dioksit
- m. %0.10 ila %10.00 magnezyum stearat

30

35

Örnek 1:

Sürekli salınım fazı (pellet)	İçerik maddeleri	Sürekli salınım fazının ağırlığına (%)
	Flurbiprofen (mikronize)	30.00-90.00
	Nötral pelletler*	10.00-40.00
	Trietil sitrat	0.10-10.00
	Amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyonu, tip A (Eudragit RL 30D)	0.50-20.00
	Amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyonu, tip B (Eudragit RS 30D)	0.50-20.00
	Silikon dioksit	0.10-10.00
	Su	q.s.
	Toplam	100,00
Çabuk salınım fazı (toz)	İçerik maddeleri	Çabuk salınım fazının ağırlığına (%)
	Flurbiprofen	30.00-70.00
	Laktoz	1.00-25.00
	Mikrokristalin selüloz	15.00-50.00
	Kroskarmelloz sodyum	0.50-20.00
	Hidroksipropil selüloz	0.50-20.00
	Kolloidal silikon dioksit	0.10-10.00
	Magnezyum stearat	0.10-10.00
	Toplam	100,00

*Nötral peletler, mikrokristalin selüloz içermektedir.

Örnek 2:

Sürekli salınım fazı (pellet)	İçerik maddeleri	Sürekli salınım fazının ağırlığı (%)
	Flurbiprofen (mikronize)	55.00-70.00
	Nötral pelletler*	15.00-25.00
	Trietil sitrat	1.00-5.00
	Amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyonu, tip A (Eudragit RL 30D)	5.00-10.00
	Amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyonu, tip B (Eudragit RS 30D)	5.00-10.00
	Silikon dioksit	0.20-1.00
	Su	q.s.
	Toplam	100,00
Çabuk salınım fazı (toz)	İçerik maddeleri	Çabuk salınım fazının ağırlığı (%)
	Flurbiprofen	45.00-55.00
	Laktoz (SuperTab 11SD)	5.00-15.00
	Mikrokristalin selüloz	25.00-35.00
	Kroskarmelloz sodyum	1.00-10.00
	Hidroksipropil selüloz	1.00-10.00
	Kolloidal silikon dioksit	0.50-1.00
	Magnezyum stearat	0.50-1.00
	Toplam	100,00

*Nötral peletler, mikrokristalin selüloz içermektedir.

Yukarıda belirtilen farmasötik formülasyonlar, aşağıdaki adımlarla hazırlanmaktadır:

5

I. Sürekli salınım fazının hazırlanışı:

- Bir süspansiyon oluşturmak için su, trietil sitrat ve flurbiprofenin karıştırılması
- Amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyonu, tip A'nın ve amonyum alkil metakrilat kopolimer dispersiyonu, tip B'nin süspansiyona eklenmesi ve 2-3 saat boyunca karıştırılması
- Nötral pelletlerin, hazırlanan süspansiyonun akışkan yataklı bir kurutucuda üzerlerine spreyleneceği ile kaplanması

10

- d. Kaplı ve kurutulmuş pelletlere, silikon dioksit eklenerek stabilizasyon yapılması
- e. Pelletlerin elenmesi

II. Çabuk salınım fazının hazırlanışı

- a. Flurbiprofen, laktoz, mikrokristalin selülozun 9/10'u ve koloidal silikon dioksidin, 10 dakika boyunca karıştırılması
- b. Bu karışımın elenmesi
- c. Hidroksipropil selüloz, kroscarmelloz sodyum, mikrokristalin selülozun 1/10'inin eklenmesi ve 15 dakika boyunca karıştırılması
- d. Karşıma magnezyum stearatın eklenmesi ve 3 dakika boyunca karıştırılması

III. Sürekli salımlı pelletler ve çabuk salımlı tozların kapsüllere doldurulması