

ÖZET

Buluş, flurbiprofen, lidokain, setilpiridinyum veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, esterini, türevini içeren stabil sabit doz kombinasyonu ve bu kombinasyonun elde edilmesi ile ilgilidir.

5 .

İSTEMLER

1. Flurbiprofen, lidokain ve setilpiridinyum veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, esterini, türevini ve en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren sabit doz kombinasyonu.

5

2. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup lidokain, hidroklorür tuzu formundadır.

3. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup setilpiridinyum klorür tuzu formundadır

10 4. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup içeriğindeki flurbiprofen etkin maddesi partikül büyüklüğü d_{90} 7-15 μm arasında, ortalama partikül büyüklüğü (d_{50}) 3-6 μm arasındadır.

5. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup içeriğindeki lidokain hidroklorür etkin maddesi partikül büyüklüğü d_{90} 350-500 μm arasında, ortalama partikül büyüklüğü (d_{50}) 90-200 μm arasındadır.

15

6. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup içeriğindeki lidokain hidroklorür etkin maddesi partikül büyüklüğü d_{90} 100 μm altında, ortalama partikül büyüklüğü (d_{50}) 80 μm altındadır.

20 7. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup içeriğindeki Setilpiridinyum klorür etkin maddesi d_{90} 60-100 μm arasında, ortalama partikül büyüklüğü (d_{50}) 20-40 μm arasındadır.

8. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup dolgu maddesi, tatlandırıcı, aroma, aroma arttırıcı, lubrikant içermesidir.

25

9. İstem 8'e göre farmasötik bileşim olup söz konusu dolgu maddesinin kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, dibazik kalsiyum fosfat, tribazik kalsiyum sülfat, kalsiyum karboksimetilselüloz, selüloz, laktoz, maltoz, fruktoz, sukroz, glukoz, dekstroz, dekstrat ve benzeri gibi şeker, mannitol, eritritol, laktitol, maltitol, ksilitol, sorbitol ve benzeri gibi şeker alkolü, metilselüloz polimerleri, hidroksietilselüloz, hidroksipropilselüloz, L-hidroksipropilselüloz (düşük sübstitüye), hidroksipropil metilselüloz (HPMC), sodyum karboksimetilselüloz, karboksimetilen, karboksimetilhidroksietilselüloz, mikrokristalin selüloz ve diğer selüloz türevleri, nişastalar veya modifiye nişastalar (patates nişastası,

30

buğday nişastası, mısır nişastası, pirinç nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası gibi), magnezyum karbonat, magnezyum oksit veya bunların karışımı arasından seçilmesidir.

10. İstem 9'a göre dolgu maddesi sorbitol, dektrat, sukrozdan birisi veya karışımlarıdır.

5

11. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup bileşim direk baskı metodu ile üretilmektedir.

12. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup

i) Flurbiprofen, lidokain hidroklorür ve setilpiridinyum klorür ve en az bir yardımcı madde

10 karıştırılması ve elenmesi

ii) Dolgu maddesi ve en az bir yardımcı madde karıştırılması ve elenmesi,

iii) Basamak (i) ve (ii)'de elde edilen karışımların birbiri ile homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılması,

iv) Final karışıma kaydırıcı ilave edilerek tekrar karıştırılması ve tablet basılması,

15 işlem adımlarını içermesidir.

20

25

30

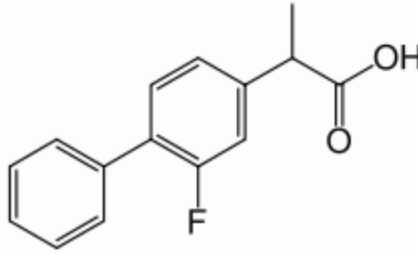
TARİFNAME
FLURBİPROFEN-LİDOKAİN VE SETİLPİRİDİNYUM İÇEREN
FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

Buluşun Dahil Olduğu Teknik Alan

- 5 Buluş, flurbiprofen, lidokain, setilpiridinyum veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, esterini, türevini içeren stabil sabit doz kombinasyonu ve bu kombinasyonun elde edilmesi ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

- 10 Flurbiprofen propiyonik asit grubu nonsteroidal antienflamatuvar bir ilaç (NSAID) olup analjezik ve antipiretik etki de gösterir. Kimyasal olarak (RS)-2-(2-florobifenil-4-il) propiyonik asit olarak bilinen flurbiprofenin yapısal formülü aşağıda belirtilmiştir:

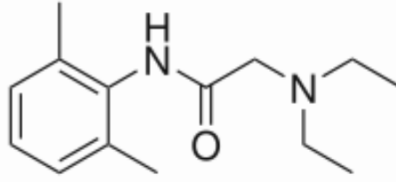


Formül I

- 15 Flurbiprofen iltihap ve eklem iltihabı tedavisinde kullanılır. Diğer kullanımları gut, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu semptomları ve migren tedavisidir. Ayrıca, flurbiprofen içeren boğaz pastilleri de geniş bir pazar payına sahip olup bu ürünleri piyasada bulmak mümkündür.

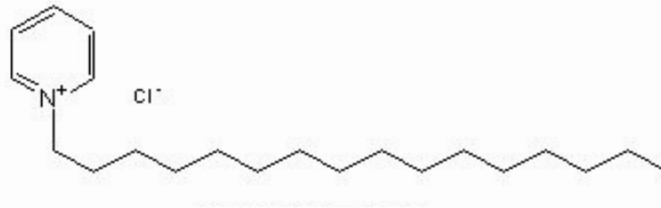
- 20 Lidokain, lokal anestezi bir maddedir. Lokal anestezi etkisi için kullanılmak üzere farklı dozaj formlarında kullanılmaktadır. Lidokain ilk kez US2441498 numaralı patent dokümanında tarif edilmiştir. Kimyasal adı 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)asetamid ve kimyasal yapısı aşağıda gösterildiği gibidir. Mevcut buluşta Hidroklorür tuzu halinde kullanılmıştır.

25



Formül II

Setilpiridinyum klorür tuzu halinde kuvaterner piridinyum yapısında antiseptik bir ajan olup daha çok pastil veya çözelti halinde ağız ve boğazdaki hafif enfeksiyonların tedavisi için kullanılmaktadır. Kimyasal adı 1-Hegzadesilpiridinyum klorür olup aşağıdaki formül ile gösterilmektedir.



Formül III

Lidokainin tablet dozaj formu mevcut değildir. Lokal analjezik olduğundan daha çok merhem, jel, sprey veya oral çözelti ile lokal anesteziye özel enjektabl preparatları vardır. Ancak, mevcut buluşa konu farmasötik bileşim, lidokainin lokal etkisini gösterebilmesi için katı oral dozaj formunda olup emilebilir tablet, çiğnenebilir tablet, pastil (tablet ve sert şeker pastil) veya şerit(strip) şeklinde olabilir.

EP0983059 B1 patenti flurbiprofen içeren pastilin flurbiprofenin ağızda bıraktığı yanan veya batan hissin eriyik halde üretim metodu ile giderildiğinden bahsetmektedir.

WO2007110871 A2 patent başvurusu boğaz ağrılarının tedavisinde kullanılmak üzere lokal anestetik bir madde, antiseptik bir madde ve yağlı bir taşıyıcı içerisinden biri veya karışımlarının formüle edilmesi anlatılmaktadır.

WO2008036448 A2 patent başvurusunda anti-asit ve lokal anestetik madde bileşimi açıklanmaktadır.

WO9852545 A1 patent başvurusunda flurbiprofenin terapötik olarak etkili miktarı ile antihistamin, dekonjestan, eskpektoran, kas gevşetici, santral etkili analjezik, lokal analjezik,

antibakteriyal bileşim, antiviral bileşim, antibiyotik bileşim, antifungal bileşim, mineraller ve vitaminler arasından seçilen en az bir tane da aktif maddenin terapötik olarak etkili miktarının kombinasyonundan bahsetmektedir. Ancak, WO9852545 dokümanında lokal anestezi olarak lidokain ve antiseptik olarak setilpiridinyum kombinasyonundan bahsedilememiştir.

5

Aynı şekilde piyasada mevcut durumda lidokain hidroklorür ve setilpiridinyum klorür içeren pastil olmasına rağmen bunlara ek olarak ilave edilen flurbiprofeni içeren bir ürün bulunmamaktadır.

10

Bu nedenle mevcut buluşun amacı, boğaz ağrısı, boğaz şişliği ve buna bağlı yutkunma rahatsızlıklarında kullanılmak üzere flurbiprofen, lidokain, setilpiridinyum veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, esterini, türevini içeren stabil farmasötik bileşimin elde edilmesi ile ilgilidir.

15

Bu buluşun diğer avantajları ve uygulamaları aşağıda daha detaylı açıklanacaktır.

Buluşun Amacı ve Kısa Açıklaması

20

Mevcut buluşun konusu, flurbiprofen, lidokain, setilpiridinyum veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, esterini, türevini içeren stabil sabit doz kombinasyonu ve bu kombinasyonun elde edilmesidir.

25

Buluşu konu farmasötik bileşim, katı oral dozaj formunda emilebilir tablet, çiğnenebilir tablet, pastil (tablet ve sert şeker pastil) ve şerit (strip) formundan biri olacağı için organoleptik özellikler hasta uyuncu açısından önem arz etmektedir. Bileşimin tadı ve ağızda oluşturduğu/bıraktığı hissin kabul edilebilir nitelikte olması hedeflenmiştir. Bu nedenle seçilecek yardımcı maddelerin kişilerin tedaviyi yarım bırakmalarını önleyecek ve bütün hasta gruplarının tedavisini içerecek şekilde formüle edilmesi gerekmektedir. Örneğin şeker hastaları da bu hasta gruplarının içinde kastedilebilir ve bu nedenle bileşimin şeker içermemesi hedeflenmektedir.

30

Buluş içerisindeki etkin maddelerin dozlarının düşük olması sebebi ile buluşun diğer bir amacı homojen karışım elde etmektir. Bu sebep ile etkin maddelerin ince, mikronize olmaları gerekmektedir.

Buluşun Detaylı Açıklanması

Mevcut buluşun konusu, flurbiprofen, lidokain, setilpiridinyum veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, esterini, türevini içeren stabil sabit doz kombinasyonu ve bu kombinasyonun elde edilmesidir.

5

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, farmasötik bileşim lidokainin lokal etkisini gösterebilmesi için emilebilir tablet, çiğnenebilir tablet, pastil(tablet, sert şeker pastil), şerit(strip) katı oral dozaj formlarından seçilebilir. Tercihen farmasötik bileşim pastil formundadır, daha da tercihen pastil formunda tablet şeklindedir.

10

Mevcut buluşun diğer bir uygulamasında “pastil” ve “pastil formunda tablet” ve “tablet” değiştirmeli olarak kullanılabilir. Ayrıca bu dokümanda, “sabit doz kombinasyonu”, “bileşim” ve “formülasyon” terimleri de değiştirmeli olarak kullanılabilir.

15

Pastil formu direk baskı yöntemi, yaş granülasyon ve sıcak-eriyik (hot-melt) granülasyon yöntemi ile üretilebilir. Tercihen üretim yöntemi direk baskıdır.

20

Direk baskı yöntemi diğer üretim yöntemlerine oranla daha az ekipmanla daha kısa zamanda gerçekleştirilir ve daha ucuzdur. Buna ek olarak, etkin maddelerin daha az fiziksel işleme maruz kalmasından dolayı stabilite daha iyi sağlanmaktadır.

25

Burada kullanılan “flurbiprofen” terimi serbest bazı içermek istediği gibi farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını, esterlerini ve türevlerini de içerir. Ayrıca flurbiprofenin ayrı enantiyomerlerini, ve 1:1 karışımı içeren herhangi bir oranda karışımlarını da içerir. Flurbiprofen, farmasötik bileşim içerisinde serbest baz halinde 2.5 mg ile 100 mg arasında olabilir. Tercihen 2.5 mg ile 20 mg, daha tercihen 2.5 mg ile 12.5 mg arasındadır. Bu buluşa konu kombinasyonda flurbiprofen boğaz ağrısı, boğaz şişliği ve buna bağlı yutkunma güçlüğü tedavisinde antienflamatuar özellikte kullanılmaktadır.

30

Burada kullanılan “lidokain” terimi metin boyunca lidokain ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu, solvatu, polimorfu, hidratı veya enantiyomeri veya bunların bir kombinasyonu anlamına gelmektedir. Tercihen bu buluşun formülasyonlarında lidokain hidroklorür tuzu formunda kullanılmaktadır. Mevcut buluşta lidokain lokal analjezik

özelliğinde kullanılmakta olup bileşim içerisinde 1 mg ile 100 mg arasında olabilir. Tercihen 1mg ile 20 mg, daha tercihen 1 mg ile 10 mg arasındadır.

5 Burada kullanılan “setilpiridinyum” terimi ile setilpiridinyum klorür belirtilmekte olup setilpiridinyum klorür, bileşim içerisinde 1 mg ile 100 mg arasında olabilir. Tercihen 1 mg ile 20 mg, daha tercihen de 1 mg ile 15 mg arasındadır. Setilpiridinyum klorür bileşimde antiseptik özellikte kullanılmaktadır.

10 Mevcut buluşun bir uygulamasında, belirtilen etkin maddeleri içeren bileşim direk baskı yöntemi ile üretilmektedir. Buluşcular yaptıkları bu buluşa konu farmasötik bileşimin direk baskı yöntemiyle üretilmesi için kullanılan lidokain, setilpiridinyum ve flurbiprofen etkin maddelerinin ince, mikronize olmaları gerektiğini tespit etmişlerdir. Aksi takdirde, düşük doza sahip bu bileşimde kristal form kullanılması durumunda homojen karışım elde edilememektedir. Burada bahsedilen “ince, mikronize” terimi ile etkin maddelerin sahip
15 olduğu partikül boyutları dağılımı açıklanmaktadır.

Mevcut buluşta, flurbiprofen etkin maddesi d_{90} 7-15 μm arasında, d_{50} 3-6 μm arasındadır. Lidokain hidroklorür etkin maddesi d_{90} 350-500 μm arasında, d_{50} 90-200 μm arasındadır. Daha tercihen d_{90} 100 μm altında, d_{50} 80 μm altındadır. Setilpiridinyum klorür
20 etkin maddesi d_{90} 60-100 μm arasında, d_{50} 20-40 μm arasındadır.

Burada kullanılan " d_{50} partikül büyüklüğü" ifadesi ile kastedilen partiküllerin ortalama partikül boyutu olup hacimsel ortalama partikül çapını ifade etmektedir. " d_{90} partikül büyüklüğü" ifadesi ile de partiküllerin hacmen %90'nın olduğu partikül çapını ifade
25 etmektedir. d_{50} ve d_{90} değerleri bilinen ölçüm metodlarından biri olan örneğin lazer difraksiyonu ile bilinen bir ölçüm cihazında (örneğin malvern Mastersizer) ölçülebilir. Lazer difraksiyon cihazında ölçümler yaş ve kuru metot ile yapılabilir. Tercihen kuru metot kullanılmıştır.

30 Mevcut buluşta, bileşimde kullanılan farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir tane yardımcı madde; dolgu maddesi, dağıtıcı, glidant, lubricant (kaydırıcı) , tatlandırıcı, aroma, aroma arttırıcı veya bunların karşılımları arasından seçilebilir ve bununla sınırlı değildir.

Mevcut buluşta bahsedilen “bağlayıcı” doğal ve sentetik zamklar (akasya, kitre, sodyum aljinat, selülozlar ve beegum), hidroksimetil selüloz, hidroksipropil selüloz, nişasta (mısır nişastası ve pre-jelatinize nişasta gibi), jelatin, şekerler (sukroz, glukoz, dekstroz, laktoz ve sorbitol dahil), balmumu, polivinilpirolidon (povidon) gibi sentetik polimerler, etilselüloz, hidroksietilselüloz, polietilen oksit, bunların karışımı veya benzerleri belirtilmiştir ve ancak bununla sınırlı değildir.

Mevcut buluşta bahsedilen “dolgu maddesi” terimi ile kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, dibazik kalsiyum fosfat, tribazik kalsiyum sülfat, kalsiyum karboksimetilselüloz, selüloz, laktoz, maltoz, fruktoz, sukroz, glukoz, dekstroz, dekstrat ve benzeri gibi şeker, mannitol, erithritol, laktilol, maltitol, ksilitol, sorbitol ve benzeri gibi şeker alkolü, metilselüloz polimerleri, hidroksietilselüloz, hidroksipropilselüloz, L-hidroksipropilselüloz (düşük sübstitüye), hidroksipropil metilselüloz (HPMC), sodyum karboksimetilselüloz, karboksimetilen, karboksimetilhidroksietilselüloz, mikrokristalin selüloz ve diğer selüloz türevleri, nişastalar veya modifiye nişastalar (patates nişastası, buğday nişastası, mısır nişastası, pirinç nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası gibi), magnezyum karbonat, magnezyum oksit veya bunların karışımı belirtilmiştir ancak bununla sınırlı değildir. Tercih edilen dolgu maddesi sorbitol, dektrata, sukrozdan birisi veya karışımları olabilir. Daha tercihen sorbitoldür. Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, dolgu maddesi farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça % 5.0-99.0 oranındadır. Daha tercihen % 60.0-99.0 oranındadır.

Mevcut buluşun bir diğer uygulamasında, kullanılan dolgu maddesinin partikül büyüklüğü d_{90} 300-500 μm arasında, d_{50} 100-250 μm arasındadır.

Mevcut buluşta “dağıtıcı” çapraz bağlı polivinilpirolidon (örneğin krospovidon, polipiliplasdon XL®, kollidon CL®), mısır nişastası ve kurutulmuş sodyum nişasta glikolat gibi nişastalar; aljinik asit, sodyum aljinat, guar gum gibi zamklar, kroskarmeloz sodyum, mikrokristalin selüloz ve tuzları, düşük sübstitüye hidroksipropil selüloz gibi selüloz ürünleri, bunların karışımı veya benzeri arasından seçilebilir ancak bununla sınırlı değildir.

Mevcut buluşta “glidant” kolloidal silikon dioksit, alüminyum silikat, magnezyum silikat, tozlaşmış selüloz, talk, tribazik kalsiyum fosfat veya bunların karışımı arasından seçilebilir ancak bununla sınırlı değildir. Tercih edilen glidant maddesi kolloidal silikon dioksittir.

Mevcut buluşta “lubrikant(kaydırıcı)” terimi ile sodyum oleat, sodyum stearat, sodyum benzoat, sodyum stearat, sodyum klorür, stearik asit, sodyum stearil fumarat, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, magnezyum lauril sülfat, sodyum stearil fumarat, sukroz esterleri veya yağ asitleri, çinko, polietilen glikol, talk veya bunların karışımları belirtilmiştir ancak bununla sınırlı değildir. Tercih edilen lubrikant magnezyum stearattır.

Mevcut buluşta kullanılan “tatlandırıcı” ksiloz, glukoz, mannoz, galaktoz, fruktoz, sukroz, maltoz, invert şeker, kısmen hidrolize nişasta, katılaşmış mısır şurubu, gliserizin, sorbitol, ksilitol, mannitol, maltitol, hidrojene nişasta hidrolizat, sakkarin asit, sakkarin tuzları, asesulfam potasyum, aspartam, sukraloz, sodyum siklamat, sodyum sakarin veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilebilir ancak bununla sınırlı değildir. Tercih edilen tatlandırıcı sodyum sakarin ve sodyum siklamat karışımıdır.

Mevcut buluşta kullanılan “aroma” nane, mentol, tarçın, vişne, çilek, frambuaz, elma, bubblegum, vanilya, çikolata, kayısı veya benzeri veya karışımlarını içeren gruptan seçilebilir.

Buluşun mevcut bir uygulamasında kullanılan aroma katı veya sıvı olabilir. Aromanın sıvı olarak seçilmesi durumunda hem aroma amaçlı hem de lubrikatör amaçlı kullanılabilir. Aromaların sıvı-yağ bazlı özelliği baskı prosesinin iyileştirilmesine de yardımcı olmaktadır. Bu şekilde lubrikant kullanılmadan baskı işlemi gerçekleştirilirken hem de bu yardımcı maddenin ana fonksiyonu olan aroma vericiliğinden yararlanılabilir.

Mevcut buluşta kullanılan “aroma arttırıcı” sitrik asit, etil maltol, maltol, monosodyum glutamat, neohesperidin dihidrokalkon, neotam, thaumatin, trehaloz, asesülfam potasyum, aspartam, dibütil sebakat, sakarin sodyum, sodyum siklamat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilebilir ancak bununla sınırlı değildir. Tercihen sitrik asittir.

Buluşun bir diğer amacına göre flurbiprofen, lidokain hidroklorür ve setilpiridinyum klorür içeren pastil formunda tabletlerin üretim yöntemi direk baskı olup aşağıda belirtilen basamakları içermektedir.

i) Flurbiprofen, lidokain hidroklorür ve setilpiridinyum klorür ve en az bir yardımcı madde karıştırılır ve elenir,

ii) Dolgu maddesi ve en az bir yardımcı madde karıştırılır ve elenir,

- iii) Basamak (i) ve (ii)'de elde edilen karışımlar birbiri ile homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır,
- iv) Final karışıma kaydırıcı ilave edilerek tekrar karıştırılır ve pastil formunda tablet basılır.

5 Buluşun bir diğer uygulamasında flurbiprofen, lidokain hidroklorür ve setilpiridinyum klorür içeren pastil formunda tabletlerin üretim yöntemi direk baskı olup flurbiprofen etkin maddesinin partikül büyüklüğü d_{90} 7-15 μm arasında, d_{50} 3-6 μm arasında, lidokain hidroklorür etkin maddesinin partikül büyüklüğü d_{90} 350-500 μm arasında, d_{50} 90-200 μm arasında; daha tercihen d_{90} 100 μm altında, d_{50} 80 μm altında, setilpiridinyum klorür etkin maddesinin partikül büyüklüğü d_{90} 60-100 μm arasında, d_{50} 20-40 μm arasındadır ve aşağıda belirtilen basamakları içermektedir.

- i) Flurbiprofen, lidokain hidroklorür ve setilpiridinyum klorür ve en az bir yardımcı madde karıştırılır ve elenir,
- 15 ii) Dolgu maddesi ve en az bir yardımcı madde karıştırılır ve elenir,
- iii) Basamak (i) ve (ii)'de elde edilen karışımlar birbiri ile homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır,
- iv) Final karışıma kaydırıcı ilave edilerek tekrar karıştırılır ve pastil formunda tablet basılır.

20 Buluşun bir diğer uygulamasında % 0.875 flurbiprofen, % 0.1 lidokain hidroklorür, % 0.2 setilpiridinyum klorür ve % % 5.0 ila % 99 daha tercihen % 60 ila % 99 dolgu maddesi içeren pastil formunda tabletlerin üretim yöntemi direk baskı olup aşağıda belirtilen basamakları içermektedir.

- 25 i) Flurbiprofen, lidokain hidroklorür ve setilpiridinyum klorür ve en az bir yardımcı madde karıştırılır ve elenir,
- ii) Dolgu maddesi ve en az bir yardımcı madde karıştırılır ve elenir,
- iii) Basamak (i) ve (ii)'de elde edilen karışımlar birbiri ile homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır,
- 30 iv) Final karışıma kaydırıcı ilave edilerek tekrar karıştırılır ve pastil formunda tablet basılır.

Yukarıda belirtilen (i) basamağında, bahsedilen en az bir yardımcı madde tercihen, dolgu maddesidir.

Homojen karışım elde edilmesi için buluşun bir diğer uygulamasında dolgu maddesi porsiyonlar halinde ilave edilerek karıştırılır.

5 Bu buluşun kesin spesifik yönü ve şekilleri daha detaylı olarak aşağıdaki örnekle anlatılmıştır. Örnek sadece açıklama için sağlanmıştır ve herhangi bir şekilde istemleri sınırlandırmak amaçlanmamıştır.

Örnek:

İçerik	mg/tablet
Flurbiprofen	8.75
Setilpiridinyum klorür	2.00
Lidokain hidroklorür	1.00
Sitrik asit	4.00
Sorbitol	963.05
Sodyum sakarin	2.00
Sodyum siklamat	1.20
Aroma	14.00
Magnezyum stearat	4.00
Toplam	1000

10

Üretim Prosesi:

Flurbiprofen, lidokainhidroklorür ve setilpiridinyum klorür ve sorbitol karıştırılır ve elenir. Sorbitol, sitrik asit susuz, sodyum sakarin, sodyum siklamat, aroma karıştırılır ve elenir. Elde edilen iki karışım birbiri ile homojen bir karışım elde edilene kadar karıştırılır. Final karışıma 15 kaydırıcı ilave edilerek tekrar karıştırılır ve tablet basılır.

Sonuç olarak; Yapılan deneme sonucunda tablet baskı prosesinde sorun ile karşılaşılmamıştır. Yapılan analitik çalışmalar sonucunda safsızlık sonuçları uygundur.

20 Buluş sahipleri yapmış oldukları 25° C / %60 RH (Bağıl nem), 30°C / %65 RH ve 40°C / %75 RH altındaki stabilite çalışmalarında buluş konusu kombinasyonun stabil olduğunu gözlemlemişlerdir. Tablo 1 'de bileşime ait stabilite sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 1- Örnek Bileşimin Safsızlık sonuçları

Safsızlıklar	Limit	Başlangıç	1.ay 40 °C/%75 RH	3.ay 25 °C/%60 RH	3.ay 30 °C/%65 RH	3.ay 40 °C/%75 RH
Flurbiprofen						
Safsızlık A	Maks %0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2
Max. Bilinmeyen Safsızlık	Maks. % 1.3	0.03 (RRT 1.19)	0.26 (RRT 0.24)	0.05 (RRT 0.24)	0.12 (RRT 0.24)	0.56 (RRT 0.24)
Lidokain Hidroklorür						
Safsızlık A	Maks %0.03	TE	TE	TE	TE	TE
Max. Bilinmeyen Safsızlık	Maks. % 0.4	0.06 (RRT 0.14)	TE	TE	TE	TE
Setilpiridinyum klorür						
Piridin	Maks. 200 ppm	TE	TE	TE	TE	TE
Max. Bilinmeyen Safsızlık	Maks. % 0.2	0.04 (RRT 0.87)	0.04 (RRT 0.29)	TE	TE	TE
<i>TE: Tespit edilememiştir</i>						
<i>RRT: Nispi alıkonma zamanı (Relative retention time)</i>						

5

10

15