ÖZET
HIZLI/GECİKMELİ İLAÇ DAĞITIMI

Bir açıda, mevcut buluş aktif bir ajanın uygulama akabinde hızlı ve aktif ajanın uygulamasından biraz sonra bir zaman noktasında tekrar salınmak üzere tasarlanmasının istendiği bir tedavi ile ilgilidir. Mevcut buluş özellikle uykudan önce ve bir özne uyurken salınabilen bir ajanın uygulanmasına uygundur. Belirli bir rejim aracılığıyla belirli durumları tedavi etmenin yanısıra, buluş ayrıca ilacın hızlı bir, akabinde gecikmeli bir salımına yönelik yeni formülasyonlar sağlar.

İSTEMLER

1. Aktif bir ajanın hızlı bir, akabinde gecikmeli bir salımına yönelik presle-kaplanan bir tablet formülasyonu olup, özelliği tabletin aşağıdakileri içermesidir:

(a) bir ekspiyan(lar) ile birlikte bir aktif ajan içeren bir çekirdek; ve

(b) çekirdeğin etrafını saran ve bir mum ve suda çözünmeyen ve hidroksipropil grupları ile sübstitüe edilen bir glikoz omurgası içeren ve yaklaşık 115,000'lik bir moleküler ağırlığa sahip ve 4:60 ila 60:40 w/w'lik bir oranda yaklaşık %8'lik bir hidroksipropil selüloz içeriğine sahip, ortalama 20 µm'lik bir çapa sahip mikronize düşük sübstitüeli hidroksipropil selüloz (H-LPC) içeren bir gecikmeli salım katmanı; burada gecikmeli salım katmanı tabletin bir özne tarafından uygulanmasından sonra 3 -8 saat boyunca çekirdek içindeki aktif ajanın salımını büyük oranda geciktirir ve sonrasında çekirdekten aktif ajanın bir atımlı salımı gerçekleşir, bu şekilde çekirdekteki aktif ajanın en az %70'i 5-45 dakika içinde salınır; ve

(c) bir şeker ve L-HPC ile birlikte aktif bir ajanın bir kısmını içeren bir üst-kaplama katmanı, burada aktif ajanın en az %70-90'ı özneye tabletin uygulanmasından sonraki 5-45 dakika içinde salınır.

2. İstem 1'e göre presle-kaplanan tablet olup, özelliği ayrıca gecikmeli salım katmanındaki çekirdek ve/veya üst-kaplama katmanındaki aktif ajan ile aynı veya farklı olan bir aktif ajanın bir miktarını gecikmeli salım katmanında içermesidir.

3. Önceki istemlerden herhangi birine göre presle-kaplanan tablet olup, özelliği aşağıdaki aktif ajanlardan bir veya daha fazlasını içermesidir:

Gastro İlaçlar

Antasitler - alüminyum hidroksit, magnezyum karbonat, magnezyum trisilikat, hidrotalsit, simettikon alginatları,

Antispazmodikler - atropin sülfat, disikloverin hidroklorid, hiyosin bütilbromin, propantelin bromür, alverin sitrat, mebeverin hidroklorid,

Motilite uyarıcılar - metoklorpramid, domperidon

H2 - Reseptör antogonistleri - Simetidin, famotidinnizatidin, ranitidin Antimuskarinikler- pirenzepin

Şelatlar - Tripotasyum disitratbismutat, sukralfat,

Prostaglandin analogları - misoprostol

Aminosalisilatlar - balsazid sodyum, mesalazin, olsalazin, sülfasalazin

Kortikosteroidler - beklometazon dipropinat, budenosid, hidrokortizon, pednisolon,

İmmün yanıtı etkileyenler - siklosporin, merkaptopürin, metotreksat, adalimumab, infliksimab

Uyarıcı Laksatifler - bisakodil, dantron, dokusat, sodyum pikosülfat,

Biliyer bileşim ve akışı etkileyen ilaçlar - ursodeoksikolik asit

Safra asiti sekestranları - kolestramin, Oksifensiklimin, Kamilofin, Mebeverin, Trimebütin, Rosiverin, Disikloverin, Diheksiverin, Difemerin, Piperidolat Benzilon, Mepenzolat, Pipenzolat, Glikopironyum, Oksifenonyum, Fentienat, Mentantelin, Propantelin, Otilonyum bromür, Tridiheksetil, İzopropamid, Heksosikliyum, Poldin, Bevonyum, Difemanil, Tiemonyum iyodür, Prifinyum bromür, Timepidyum bromür, Fenpiverinyum Papaverin, Drotaverin, Moksaverin 5-HT3 antagonistleri (örneğin Alosetron, Silansetron), 5-HT4 agonistleri (Mosaprid, Prukaloprid, Tegaserod) Fenpipran, Diizopromin, Klorbenzoksamin, Pinaveryum, Fenoverin, Idanpramin, Proksazol, Alverin, Trepibuton, İzometepten, Karoverin, Floroglusinol, Silikonar, Trimetildifenilpropilamin Atropin, Hiyosiyamin Skopolamin (örneğin Bütilskopolamin, Metilskopolamin), Metilatropin, Fentonyum, Simetropyum bromür primer dopamin antagonistleri (örneğin Metoklopramid/Bromoprid,

Kleboprid, Domperidon, Alizaprid), 5-HT4 agonistleri (örneğin Sinitaprid, Sisaprid),

Proton pompası inhibitörleri Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazole sodyum,

Opioidler ve opioid reseptörü antagonistleri - örneğin kodein, morfin, loperamid, difenoksilat, metilnaltrekson bromür

Analjezik Asetaminofen Diklofenak Diflunisal Etodolak Fenoprofen Flurbiprofen İbuprofen Indometasin Ketoprofen Ketorolak Meklofenamat Mefenamik Asit Meloksikam Nabumeton Naproksen Oksaprozin Fenilbütazon Piroksikam Sulindak Tolmetin Selekoksib Buprenorfin

Butorfanol Kodein, Hidrokodon Hidromorfon Levorfanol Meperidin Metadon, Morfin, Nalbufin Oksikodon Oksimorfon Pentazosin, Propoksifen, Tramadol, kodein

Uyku ilaçları Hipnotikler - Nitrazepam, Flurazepam, Loprazolam, Lormetazepam, Temazepam, Zaleplon, Zolpidem, Zopiklon, Kloral Hidrat, Triklofos, Klometiazol, Kuazepam, triazolam Estazolam Klonazepam Alprazolam, Eszopiklon, Rozerem, Trazodon, Amitriptilin Doksepin, Benzodiazepin ilaçlar, melatonin, difenhidramin ve Kedi otu gibi bitkisel ilaçlar

Kardiovasküler ilaçlar

Cardiak glikosidler - Digoksin, digitoksin,

Fosfodiesteraz İnhibitörleri - enoksimon, milrinon

Tiazidler ve ilgili diüretikler - bendroflumetiazid, klortalidon, siklopentiazid, inapamid, metolazon, ksipamid

Diüretikler - furosemid, bumetanid, torasemid,

Potasyum koruyucu diüretikler ve aldosteron antagonistleri - amilorid hidroklorid, triamteren, eplerenon, spironolakton,

Osmotik diüretikler- manitol

Arimiye yönelik ilaçlar - adenosin, amiodaron hidroklorid, disopiramid, flekainid asetat, propafenon hidroklorid, lidokain hidroklorid,

Beta adrenoreseptör engelleyici ilaçlar - propanalol, atenolol, asebütolol, bisoprolol fumarat, karvedilol, seliprolol, esmolol, lebatolol, metoprolol tartrat, nadolol, nebivolol, oksprenolol, pindolol, solatol, timolol,

Hipertansiyon - ambrisentan, bosentan, diazoksid, hidralazin, iloprost, minoksidil, sildenafil, sitaksentan, sodyum nitroprussid, klonidin, metildopa, moksonidin, guanetidin monosülfat, doksazosin, indoramin, prazosin, terazosin, fenoksibenzamin, fentolamin mesilat,

Renin-anjiyotensin sistemi etkileyen ilaçlar - Kaptropril, Silazapril, Enalapril Maleat, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moeksipril, Perindopril Erbumin, Kinapril, Ramipril, Trandolapril, Kandesartan Sileksetil, Eprosartan, İrbesartan, Losartan, Olmesartan Medoksomil, Telmisartan, Valsartan, Aliskiren.

Nitratlar, kalsiyum kanal Blokerleri ve antianjinal ilaçlar - Gliseril trinitrat, İzosorbid Dinitrat, İzosorbid Mononitrat, Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, İsradipin, Lasidipin, Lerkanidipin, Nikardipin, Nifedipin, Nimodipin, Verapamil, İvabradin, Nikorandil, Ranolazin,

Periferik Vazodilatörler ve ilişkili ilaçlar - Silostazol, İnositol Nikotinat, Moksisilit, Naftidrofuril Oksalat, Pentoksifyilin,

Sempatomimetikler - Dopamin, Dopeksamin, Efedrin, Metaraminol, Noradrenalin Asit Tartrat, Norefidrin Bitartrat, Fenilefidrin,

Antikoagülanlar ve Protamin - Heparin, Bemiparin, Dalteparin, Enoksaparin, Tinzaparin, Danaparoid, Bivalirudin, Lepirudin, Epoprostenol, Fondaprinuks, Varfarin, Asenokoumarol, Fenindion, Dabigatran Eteksilat, Rivaroksaban, Protamin Sülfat,

Antiplatelet İlaçları - Absiksimab, Asprin, Klopidogrel, Dipiridamol, Eptifibatid, Prasugrel, Tirofiban,

Fibrinolitik ve antifibrinolitik İlaçlar - Alteplaz, Reteplaz, Streptokinaz, Tenekteplaz, Ürokinaz, Etamsilat, Traneksamik Asit,

Lipid Düzenleyici İlaçlar - Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Kolesevam, Kolestiramin, Kolestipol, Ezetimib, Bezafibrat, Siprofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Asipmoks, Niktotinik Asit, Omega üç yağ asiti bileşikleri, Etanolamin Oleat, Sodyum Tetradesil Sülfat.

CNS İlaçları - Benperidol, Klorpromazin, Flupentiksol, Haloperidol, Levomepromazin, Perisiazin, Perfenazin, Pimozid, Proklorperazin, Promazin, Sülpirid, Trifluoperazin, Zuklopentiksol, Amisülprid, Aripiprazol, Klozapin, Olanzapin, Paliperidon, Ketiapin, Riperidon, Sertindol, Zotepin, Flupentiksol, Flufenazin, Olanzapin Embonat, Pipotiazin Palmitat, Risperidon, Zuklopentiksol Dekanoat, Karbamazepin, Valproat, Valproik asit, Lityum Karbonat, Lityum Sitrat, Amitriptilin, Klomipramin, Dosulepin, İmipramin, Lofepramin, Nortriptilin, Trimipramin, mianserin, Trazodon, Fenelzin, İzokarboksazid, Tranilsipromin, Moklobemid, Sitalopram, Essitalopram, Fluoksetin, Fluvoksamin, Paroksetin, Sertralin, Agomelatin, Duloksetin, Flupentiksol, Mirtazapin, Reboksetin, Tritofan, Venflaksin, Atomoksetin, Deksametamin, Metilfenidat, Modafinil, Eslikarbazepin, Okarbazepen, Etosüksimid, Gabapentin, Pregabalin, Lakosamid, Lamotrigin,

Levetirasetam, Fenobarbital, Primidon, Fenitoin, Rufinamid, Tiagabin, Topiramat, Vigabatrin, Zonisamie, ropinirol, Rotigotin, Ko-Beneldopa, Levodopa, Ko-Kareldopa, Rasagilin, Selegilin, Entakapon, Tolkapon, Amantidin, Orfenadrin, Prosiklidin, Trihesifenidil, Haloperidol, Pirasetam, Riluzol, Tetrabenazin, Akamprosat, Disülfiram, Bupropiyon, Varenisilin, Buprenorfin, Lofeksidin, Donepezil, Galantamin, Memantin, Rivastigimin. Anti-Enfektivler- Benzilpenisilin, Fenoksimetilpenisilin, Flukloksasilin, Temosilin, Amoksisilin, Ampisilin, Ko-Amoksiklav, Ko-Fluampisil, Piperasilin, Tikarsilin, Pivmesilinam, Sefalosporinler, Sefaklor, Sefadroksil, Sefaleksin, Sefiksim, Sefotaksim, Sefradin, Seftazidim, Sefuroksim, Ertapenem, İmipenem, Meropenem, Aztreonam, Tetrasiklin, Demeklosiklin, Doksosiklin, Limesiklin, Minosiklin, Oskitetrasiklin, Tigesiklin, Gentamisin, Amikasin, Neomisin, Tobramisin, Eritromisin, Azitromisin, Klaritromisin, Telitromisin, Klindamisin, Kloramfenikol, Fusidik Asit, Vankomisin, Teikoplanin, Daptomisin, Linezolid, Kinupristin, Kolistin, Ko-Trimoksazol, Sülpadiazin, Trimetoprim Kapreomisin, Sikloserin, Etambütol, İzoniazid, Pirazinamid, Rifabutin, Rifampisin, Streptomisin, Dapson, Klofazimin, Metronidazol, Tinidazol, Siproflaksasin, Levoflaksasin, Moksifloksasin, Nalidiksik Asit, Norflaksin, Orflaksasin, Nitrofurantoin, Metenamin Hippürat, Amfoterisin, Anidulafungin, Kaspofungin, Flukonazol, Flusitosin, Griseofluvin, İtrakonzol, Ketokonazol, Mikafungin, Nistatin, Posakonazol, Terbinafin, Vorikonazol, Abakavir, Didanosin, Emtrisitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir Disoproksil, Zidovudin, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, İndinavir, Lopinair, Nelfinavir, Ritonavir, Sakinavir, Tipranavir, Efavirenz, Etravirin, Nevarapin, Enfuvirtid, Maravirok, Raltegravir, Asiklovir, Famsiklovir, İnosin Pranobeks, Valasiklovir, Sidofovir, Gangsiklovir, Foskarnet, Valgangsiklovir, Adefovir Dipivoksil, Entekavir, Telbivudin, Amantadin, Oseltamivir, Zanamivir, Palivizumab, Ribavirin, Artemeter, Klorokin, Meflokin Primakin, Proguanil, Pirimetamin, Kinin, Doksisiklin, Diloksanid Furoat, Metronidaziol, Tinidazol, Mepakrin Sodyum Stiboglukonat, Atovakuon, Pentamidin İzetionat, Mebendazol, Piperazin, Diğerleri: Benztropiprosiklidin biperiden, Amantadin Bromokriptin Pergolid Entakapon Tolkapon Selegelin Pramipeksol, budesonid, formoterol, ketiapin fumarat, olanzapin, pioglitazon, montelukast,

Zoledromik Asit, valsartan, latanoprost, İrbesartan, Klopidogrel, Atomoksetin, Deksamfetamin, Metilfenidat, Modafinil, Bleomisin, Daktinomisin, Daunorubisin, İdarubisin, Mitomisin, Mitoksantron, Azasitidin, Kapesitabin, Kladribin, Klofarabin, Sitarabin, Fludarabin, Flourourasil, Gemsitabin, merkaptopurin, metotreksat, Nelarabin, Pemetreksed. Raltitreksed, Tiyoguanin, Apomorfin, Betametazon, Kortizon, Deflazakort, Deksametozon, Hidrokortizon, Metilprednizolon, Prednizolon, Triamsinolon, Siklosporin, Sirolimus, Takrolimus, İnterferon Alfa, İnterferon Beta,

4. Aşağıdaki hastalık veya durumlardan bir veya daha fazlasını tedavi etmenin bir yönteminde kullanılmaya yönelik istem 3'e göre presle-kaplanan tablettir:

Merkezi Sinir Sistemi hastalıkları, örneğin Nörojenik ağrı, felç, demans, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, nöronal dejenerasyon, menejit, spinal kord hasarı, serebral vazospazm, amiyotrofik lateral skleroz

Kardiovasküler hastalık, hipertansiyon, ateroskleroz, anjin, arteriyel obstrüksiyon, periferik arter hastalığı, miyokardiyal patoloji, Aritmi, Akut Miyokard Enfarktüs, Anjin, Kardiyomiyopati, Konjestif kalp yetmezliği, Koroner arter hastalığı, Karotis arter hastalığı, Endokardit, Hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, Periferik arter hastalığı

Genitoüriner Rahatsızlıklar; erektil disfonksiyon, üriner organ hastalıkları benign prostat hipertrofisi, Renal tübüler asidoz, diyabetik nefropati, glomerülonefrit, glomerüloskleroz, üriner sistem enfeksiyonu, fekal inkontinans

Göz hastalıkları glakom, blefarit, oküler hipertansiyon, retinopati, konjonktivit, sklerit, retinit, keratit, kornea ülseri, iritis, korioretinal inflamasyon, makuler ödem, Kseroftalmi

Pulmoner hastalık astım, pulmoner hipertansiyon, akut solunum sıkıntısı sendromu, COPD, amfizem, pnömoni, tüberküloz, bronşit, Akut Bronşit, Bronşektazi, Bronşiyolit, Bronkopulmoner displazi, Bisinoz, Koksidioidomikoz, Kistik Fibroz, Grip, Akciğer Kanseri, Mezotelyoma

Metabolik hastalıklar Hiperkalsiüri, Hiperglisemi, Hiperinsülinemik hipoglisemi, Hiperinsülinizm, Hiperüsinüri, Hipoglisemi

Eksokrin ve Endokrin; Addison hastalığı, Hipoaldosteronizm, cushing sendromu, diyabet, Guatr, Hipertiroidzm, Hipotiroidzm, Tiroidit, pankreatit

Hepatik bozukluklar, Hepatit, Alkolik-olmayan yağlı karaciğer hastalığı, siroz, hepatik kanser, Primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, Budd-Chiari sendromu,

Otoimmün ve İnflamatuar hastalıklar, multipl skleroz, romatoid artrit, psöriyazis, diyabet, sarkoidoz, Addison Hastalığı, Saçkıran, Amyotrofik Lateral Skleroz, Ankilozan Spondilit, poliartiküler Artrit, Atopik alerji, topik Dermatit, Otoimmün hepatit, Çölyak hastalığı, Şagaz hastalığı, Çölyak hastalığı, Cogan sendromu, Chron Hastalığı, Cushing Sendromu, Diyabet tip 1, Endometriyoz, Eozinofilik fasitt, Fibromiyalji/Fibromiyozit, Gastrit, Glomerülonefrit, Graves hastalığı Guillain-Barré sendromu, Hashimoto ensefalit, Hashimoto tiroiditi, Hemolitik anemi, İdiyopatik İnflamatuar Demiyelinizan Hastalıklar, İdiyopatik pulmoner fibroz, interstisyel sistit, Juvenil idiyopatik artrit, Juvenil romatoid artrit, Kawasaki Hastalığı, liken sklerozus, Lupus eritematozus, Ménière hastalığı, Miyastenya gravis, miyozit, Narkolepsi, Pernisiyöz anemi, perivenöz ensefalomiyelit, Polimiyaljiya romatika, Primer biliyer siroz, Psoriatik artrit, Reiter sendromu, Romatoid ateş, Sarkoidoz, Şizofreni, Sjögren sendromu, Spondiloartropati, Ülseratif kolit

Muskuloskeletal bozukluklar: osteoartrit, orteoporoz, Osteonekroz, Artrit, Paget Hastalığı, Bursit, Kostokondrit, Tendonit

Cilt bozuklukları; Akne, alopesi, andidiyaz, selülit, dermatit, egzema, epidermolizis bülloza, eritrazma, uçuk, erisipel, Folikülit, impetigo, mantar hastalığı, skabiyez, Tinea, Trikomikoz

ENT bozuklukları; Otit, sinüzit, faranjit, meniere hastalığı, labirentit,

Diğerleri: akut ve kronik ağrı, viral enfeksiyon, kanser, mastoidit, mirinjit, otitis media, rinit, sinüzit, Sialadenit, Retrofarengeal apse, Tonsilofarenjit,

Gastro-intestinal bozukluklar

İrritabl bağırsak sendromu, nekrotizan enterokolit ülser-olmayan dispepsi, kronik intestinal psödo-obstrüksiyon, fonksiyonel dispepsi, kolonik psödo-obstrüksiyonduedenogastrik reflü, gastroözofajeal reflü hastalığı, ileus inflamasyonu, gastroparezi, mide yanması, kabızlık -

(örneğin opoidler gibi ilaçlara yönelik kullanım ile ilişkili kabızlık), kolorektal kanser, kolonik polipler, divertikülit, kolorektal kanser, Barrett Özefagusu, Sindirim Sisteminde Kanama, Çölyak Hastalığı, Kolon Polipleri, Kabızlık, Crohn Hastalığı, Siklik Kusma Sendromu, Gecikmiş Mide Boşalması (Gastroparezi), Diare, Divertikülozis, Duodenal Ülserler, Feçes İnkontinansı, Safra taşı, Sindirim Sisteminde Gaz, Gastrit, Gastroözofajeal Reflü Hastalığı, Mide yanması, Hiyatus Hernisi, Hemokromatoz, Hemoroid, Hiyatus Hernisi, Hirschsprung Hastalığı, Hazımsızlık, İnguinal Herni, Laktoz İntoleransı, Peptik Ülserler, Polipler, Porfiri, Primer Biliyer Siroz, Primer Sklerozan Kolanjit, Proktit, Hızlı mide Boşalması, Kısa Bağırsak Sendromu, Mide Ülserleri, ülseratif Kolit, Ülserler, Whipples Hastalığı

5. İstemler 1 veya 2'ye göre presle-kaplanan tablet olup, özelliği artrit ve/veya akut ağrıyı tedavi etmek üzere tasarlanan bir aktif ajan içermesidir, burada aktif akan isteğe bağlı olarak bir NSAID, örneğin diklofenaktır.

6. Önceki istemlerden herhangi birine göre presle-kaplanan tablet olup, özelliği mumun balmumu, karnuba mum, mikrokristalin mum, hidrojenize kastor yağı veya bir gliseril ester olmasıdır.

7. İstem 6'ya göre presle-kaplanan tablet olup, özelliği gliseril esterin gliserol behenat olmasıdır.

8. Önceki istemlerden herhangi birine göre presle-kaplanan tablet olup, özelliği mum ve L- HPC'nin 40:60 ila 60:40 w/w'lik bir oranda mevcut olmasıdır.

9. İstem 7'ye göre presle-kaplanan tablet olup, özelliği gecikmeli bir salım katmanı olarak kullanılan LHPC ile, 50:50 w/w'lik bir oranda gliserol behenat içermesidir.

10. Terapi veya profilaksinin bir yönteminde kullanıma yönelik önceki istemlerden herhangi birine göre presle-kaplanan tablettir.

TARİFNAME
HIZLI/GECİKMELİ İLAÇ DAĞITIMI

Buluş Sahası

Bir açıda, mevcut buluş aktif bir ajanın uygulama akabinde hemen ve aktif ajanın uygulamasından biraz sonra bir zaman noktasında tekrar salınmak üzere tasarlanmasının istendiği bir tedavi ile ilgilidir. Mevcut buluş özellikle uykudan önce ve bir özne uyurken salınabilen bir ajanın uygulanmasına uygundur. Belirli bir rejim aracılığıyla belirli durumları tedavi etmenin yanısıra, buluş ayrıca istemler 1-10'da tanımlandığı üzere ilacın hızlı bir, akabinde gecikmeli bir salımına yönelik yeni formülasyonlar sağlar.

Buluşun Altyapısı

İlaçların zamana-bağlı salım mekanizmaları birçok fizikokimyasal ve fizikomekanik stratejilerden faydalanan tablet, pellet ve kapsül formülasyonunda yönelik literatürde açıklanmıştır. Bu tür tüm formülasyonların ortak özelliği hasta tarafından alım akabinde sıvılar ile temas aracılığıyla etkinleşmesi ve ilacın uygulama akabinde önceden belirlenen zamanda salınacak olmasıdır. Yalnızca formülasyonların gastrik sıvılar ile temas etmesi akabinde 'saat' işlemeye başlar. Dozaj biriminin gecikme süresi boyunca GI sistemi boyunca hareket edecek olması nedeniyle, ilaç salımının zorunlu olarak bilinmeyen bir GI sistemi alanında olacağının anlaşılacak olmasına rağmen, ilaç salımı akabinde tahmin edilen bir zamanda gerçekleşir. Bu tür formülasyon stratejileri kullanılarak, kronoterapötik ilkelere göre ilaç salabilen ve hastalık durumlarının sirkadiyen ritmine salım hedefleyebilen dağıtım sistemleri tasarlamak mümkün olacaktır (Stevens HNE, Chronopharmaceutical Drug Delivery. J Pharm Pharmac., 50 (s) 5 (1998) and Ghimire M, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 67 (2007)). Ancak, teknikteki formülasyonların birçoğu ilacın üretim maliyetine eklenen ve/veya ilacın yanlış/uygun olmayan uygulamasına neden olan arızaya maruz kalabilen kompleks yapılara dayanır.

Diklofenak inflamasyonu azaltmak ve artrit veya akut yara gibi durumlarda acıyı azaltan bir analjezik olarak alınan steroid-olmayan anti-inflamatuar bir ilaçtır (NSAID). Ayrıca menstrüel ağrı ve dismenoreyi tedavi etmek üzere kullanılabilir.

Oral olarak alınan birçok diklofenak formülasyonu, ilaç ile gastrik mukoza arasındaki doğrudan teması en aza indiren bir enterik kaplama içerir. Diklofenağın asit pH'ı nedeniyle midede yetersiz bir şekilde çözülebilir, ancak duodenumun alkalin pH'ından daha çözülebilir olduğu bilinir. Bu şekilde bu tür birçok formülasyon genellikle formülasyon mideden geçene kadar salımı geciktirmek üzere tasarlanır.

US6312724 diklofenak içeren yavaş salımlı bir formülasyonu açıklar.

Yukarıdaki dezavantajlardan en az birini gidermek ve/veya hafifletmek mevcut buluşun amaçları arasındadır.

Kolay bir şekilde ve/veya ucuz bir şekilde üretilebilen ve aktif bir ajanda hemen ve uygulama akabindeki bir gecikme süresi akabinde uygulanmasını sağlayan bir formülasyon sağlamak mevcut buluşun amaçları arasındadır.

Buluşun kısa açıklaması

Mevcut buluşçular, örneğin, farmasötik olarak aktif içerik maddesine hızlı bir veya gecikmeli bir salımının gerçekleştirilebileceği bir şekilde bir özneye uygulanabilecek farmasötik olarak aktif bir ajana yönelik bir ihtiyaç fark etmiştir. Bunun teknikteki önceki cihaz/yöntemler kullanılarak mümkün olmasına rağmen, bu tür birçok cihaz/yöntem oldukça komplekstir ve daha basit bir presle-kaplanan tablet formülasyonu sağlamakta belirgin avantaj vardır.

Özellikle açıklanan bir düzenleme uyumadan önce ağrıdan muzdarip olabilen ve ayrıca uyandığında ağrı/inflamasyondan muzdarip olabilen artırt veya akut ağrısı olan özneleri tedavi etmek ile ilgilidir. Dolayısıyla tercih edilen bir düzenlemede, mevcut buluşun formülasyonları, örneğin, artrit veya akut yara nedeniyle ağrının azaltılmasına yöneliktir. Dolayısıyla bu tür formülasyonlar artrit veya diğer durumlar ile ilişkili ağrı/inflamasyonu azaltmaya yönelik farmasötik olarak aktif bir ajan içerir. Tipik olarak bu diklofenak gibi, bir NSAID olabilir.

Dolayısıyla, belirli bir açıda, mevcut buluş ağrı ve/veya inflamasyonu azaltmaya yönelik, presle-kaplanan bir tabletin bir bileşeni olarak formüle edilen, diklofenak gibi bir

NSAID ajanı sağlar, burada tablet bir özneye uyumadan hemen önce (diğer bir deyişle, bir özenin uzatılmış bir uyku süresine, örneğin 6-10 saat boyunca uyuması durumunda ve böylece daha kısa uyuma sürelerinden farklıdır) uygulanmaya yöneliktir ve burada NSAID'in bir kısmı ilk olarak uygulama akabinde hemen salınacaktır ve diğer bir kısmı uygulamanın akabinde bir gecikme süresi akabinde salınır.

Diğer bir açıda örneğin artrit ile ilişkili ağrı ve/veya inflamasyonu azaltmanın bir yöntemi açıklanır, yöntem bir özneye diklofenak gibi bir NSAID(ler) içeren presle-kaplanan bir tabletin öznenin uyumaya karar vermesinin hemen öncesinde uygulanması içerir, burada formülasyon uygulama akabinde bir NSAID'i hemen salar ve ayrıca tabletin uygulanmasından sonra bir gecikme süresi akabinde bir NSAID salar.

Söz konusu NSAID'lerin aynı ilaç, veya farklı ilaç ile ilgili olabileceği anlaşılacaktır. Dolayısıyla, örneğin, birinci kısım birinci bir NSAID salabilir ve ikinci kısım farklı veya aynı bir NSAID salabilir.

Aktif ajanın hızlı salımı bir şeker ve L-HPC ile birlikte aktif ajanın bir miktarını içeren bir üst-kaplama katmanı aracılığıyla gerçekleştirilir.

"Hızlı" ile hızlı salıma yönelik formüle edilen presle-kaplanan tabletin üst katmanında veya kısmındaki aktif ajanın en az %70- 90, örneğin %80'inin uygulamanın akabinde yaklaşık 5-45 dakika, örneğin 10 -30 dakika içinde salındığı ve diğer kısmın tipik olarak uygulamadan sonra 3 - 8 saat olan bir gecikme süresi akabinde salındığı anlamına geldiği anlaşılır.

Aktif ajanın gecikmeli salımı aktif ajan içeren bir çekirdeğin etrafını saran bir gecikmeli salım katmanı içeren presle-kaplanan bir tablet sağlanması aracılığıyla elde edilir. Gecikmeli salım katmanı bir mum ve LH-32 içerir. Mevcut buluş aktif bir ajanın hızlı bir, akabinde gecikmeli bir salımına yönelik presle-kaplanan bir formülasyon sağlar, tablet aşağıdakileri içerir

(a) bir ekspiyan(lar) ile birlikte bir aktif ajan içeren bir çekirdek; ve

(b) çekirdeğin etrafını saran ve 40:60 ila 60:40 w/w'lik bir oranda bir mum ve LH-32 içeren bir gecikmeli salım katmanı; burada gecikmeli salım katmanı bir özne tarafından tabletin uygulanmasından sonra 3 -8 saat boyunca çekirdek içindeki aktif ajanın salımını geciktirir ve sonrasında aktif ajanın çekirdekten

atımlı bir salımı gerçekleşir, bu şekilde çekirdekteki aktif ajanın neredeyse tümü (tipik olarak %90, %95, veya %99'dan fazladır) 5-45 dakika, örneğin 10-30 dakika içinde salınır; ve

(c) bir şeker ve L-HPC ile birlikte aktif bir ajanın bir kısmını içeren bir üst-kaplama katmanı burada aktif ajanın büyük oranda hızlı bir şekilde bir atımlı salımı özneye tabletin uygulanması akabinde gerçekleştir.

Gecikmeli salım daha çok tercih edildiği üzere uygulamadan sonra 4-7 saattir.

Yukarıdaki açının aktif ajanları aynı veya farklı olabilir ve gecikmeli akabinde atımlı salımın istendiği herhangi bir aktif ajan içerebilir. Buluşun tercih edilen bir düzenlemesinde, aktif ajan farmasötik olarak kabul edilebilir bir aktif ajandır ve farmasötik ve veterinerlik aktif ajanlarını (genellikle ilaçlar olarak refere edilir) içerir. Diğer düzenlemelerde, aktif ajan kimyasal tarım ajanları (örneğin gübreler, herbisitler, pestisitler ve fungisitler), imha etme endüstrisinde kullanılan aktif ajan (örneğin toksinler ve zehirler) ve endüstriyel üretimde kullanılan aktif ajanları (örneğin katalizörler veya katalitik söndürücüler) içerir.

Buluşun farmasötik ve veterinerlik uygulamalarında kullanıma yönelik örnek niteliğindeki aktif ajanlar analjezikler, anti-inflamatuarlar, anestetikler, antikonvülsanlar, antidiyabetik ajanlar, antihistaminler, anti-enfektifler, antineoplastikler, antiparkinson ajanları, antiromatizmal ajanlar, iştah uyarıcılar, iştah kesiciler, kan düzenleyicileri, kemik metabolizması düzenleyiciler, kardiovasküler ajanlar, merkezi sinir sistemi depresanları, merkezi sinir sistemi uyarıcıları, dekonjestanlar, dopamin reseptör agonistleri, elektrolitler, gastrointestinal ajanlar, immünomodülatörler, kas gevşeticiler, narkotikler, parasempatomimetikler, sempatomimetikler, sakinleştiricleri ve hipnotikleri içerir.

Mevcut buluşun presle-kaplanan tabletleri aşağıdaki durumlar/bozukluklar veya hastalıkların bir veya daha fazlasını tedavi etmek üzere kullanılabilir:

Merkezi Sinir Sistemi hastalıkları, örneğin Nörojenik ağrı, felç, demans, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, nöronal dejenerasyon, menejit, spinal kord hasarı, serebral vazospazm, amiyotrofik lateral skleroz

Kardiovasküler hastalık, hipertansiyon, ateroskleroz, anjin, arteriyel obstrüksiyon, periferik arter hastalığı, miyokardiyal patoloji, Aritmi, Akut

Miyokard Enfarktüs, Anjin, Kardiyomiyopati, Konjestif kalp yetmezliği, Koroner arter hastalığı (CAD), Karotis arter hastalığı, Endokardit, Hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, Periferik arter hastalığı (PAD)

Genitoüriner Rahatsızlıklar; erektil disfonksiyon, üriner organ hastalıkları benign prostat hipertrofisi (BPH), Renal tübüler asidoz, diyabetik nefropati, glomerülonefrit, glomerülooskleroz, üriner sistem enfeksiyonu, fekal inkontinans

Göz hastalıkları glakom, blefarit, oküler hipertansiyon, retinopati, konjonktivit, sklerit, retinit, keratit, kornea ülseri, iritis, korioretinal inflamasyon, makuler ödem, Kseroftalmi

Pulmoner hastalık astım, pulmoner hipertansiyon, akut solunum sıkıntısı sendromu, COPD, amfizem, pnömoni, tüberküloz, bronşit, Akut Bronşit, Bronşektazi, Bronşiyolit, Bronkopulmoner displazi, Bisinoz, Koksidioidomikoz (Koksi), Kistik Fibroz, Grip, Akciğer Kanseri, Mezotelyoma

Metabolik hastalıklar Hiperkalsiüri, Hiperglisemi, Hiperinsülinemik hipoglisemi, Hiperinsülinizm, Hiperüsinüri, Hipoglisemi

Eksokrin ve Endokrin; Addison hastalığı, Hipoaldosteronizm, cushing sendromu, diyabet, Guatr, Hipertiroidzm, Hipotiroidzm, Tiroidit, pankreatit

Hepatik bozukluklar, Hepatit, Alkolik-olmayan yağlı karaciğer hastalığı, siroz, hepatik kanser, Primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, Budd-Chiari sendromu,

Otoimmün ve İnflamatuar hastalıklar, multipl skleroz, romatoid artrit, psöriyazis, diyabet, sarkoidoz, Addison Hastalığı, Saçkıran, Amyotrofik Lateral Skleroz, Ankilozan Spondilit, poliartiküler Artrit, Atopik alerji, topik Dermatit, Otoimmün hepatit, Çölyak hastalığı, Şagaz hastalığı, Çölyak hastalığı, Cogan sendromu, Chron Hastalığı, Cushing Sendormu, Diyabet tip 1, Endometriyoz, Eozinofilik fasit, Fibromiyalji/Fibromiyozit, Gastrit, Glomerülonefrit, Graves hastalığı Guillain-Barré sendromu (GBS), Hashimoto ensefalit, Hashimoto tiroiditi, Hemolitik anemi, idiyopatik inflamatuar Demiyelinizan Hastalıklar, İdiyopatik pulmoner fibroz, interstisyel sistit, Juvenil idiyopatik artrit, Juvenil romatoid artrit, Kawasaki Hastalığı, liken sklerozus, Lupus eritematozus, Ménière hastalığı, Miyastenya gravis, miyozit, Narkolepsi, Pernisiyöz anemi, perivenöz ensefalomiyelit, Polimiyaljiya romatika, Primer biliyer siroz, Psoriatik artrit, Reiter sendromu, Romatoid ateş, Sarkoidoz, Şizofreni, Sjögren sendromu, Spondiloartropati, Ülseratif kolit

Muskuloskeletal bozukluklar: osteoartrit, orteoporoz, Osteonekroz, Artrit, Paget Hastalığı, Bursit, Kostokondrit, Tendonit

Cilt bozuklukları; Akne, alopesi, andidiyaz, selülit, dermatit, egzema, epidermolizis bülloza, eritrazma, uçuk, erisipel, Folikülit, impetigo, mantar hastalığı, skabiyez, Tinea, Trikomikoz

ENT bozuklukları; Otit, sinüzit, faranjit, meniere hastalığı, labirentit,

Diğerleri: akut ve kronik ağrı, viral enfeksiyon, kanser, larenjit, mastoidit, mirinjit, otitis media, rinit, sinüzit, Sialadenit, Retrofarengeal apse, Tonsilofarenjit,

Gastro-intestinal bozukluklar

İrritabl bağırsak sendromu (IBS), nekrotizan enterokolit (NEC) ülser-olmayan dispepsi, kronik intestinal psödo-obstrüksiyon, fonksiyonel dispepsi, kolonik psödo-obstrüksiyonduedenogastrik reflü, gastroözofajeal reflü hastalığı, ileus inflamasyonu, gastroparezi, mide yanması, kabızlık - (örneğin opoidler gibi ilaçlara yönelik kullanım ile ilişkili kabızlık), kolorektal kanser, kolonik polipler, divertikülit, kolorektal kanser, Barrett Özefagusu, Sindirim Sisteminde Kanama, Çölyak Hastalığı, Kolon Polipleri, Kabızlık, Crohn Hastalığı, Siklik Kusma Sendromu, Gecikmiş Mide Boşalması (Gastroparezi), Diare, Divertikülozis, Duodenal Ülserler, Feçes İnkontinansı, Safra taşı, Sindirim Sisteminde Gaz, Gastrit, Gastroözofajeal Reflü Hastalığı (GERD), Mide yanması, Hiyatus Hernisi, Hemokromatoz, Hemoroid, Hiyatus Hernisi, Hirschsprung Hastalığı, Hazımsızlık, İnguinal Herni, Laktoz İntoleransı, Peptik Ülserler, Polipler, Porfiri, Primer Biliyer Siroz, Primer Sklerozan Kolanjit, Proktit, Hızlı mide Boşalması, Kısa Bağırsak Sendromu, Mide Ülserleri, ülseratif Kolit, Ülserler, Whipples Hastalığı

Söz konusu aktif ajan veya ajanlar aşağıdaki unsurlardan seçilebilir:

Gastro İlaçlar

Antasitler - alüminyum hidroksit, magnezyum karbonat, magnezyum trisilikat, hidrotalsit, simettikon alginatları,

Antispazmodikler - atropin sülfat, disikloverin hidroklorid, hiyosin bütilbromin, propantelin bromür, alverin sitrat, mebeverin hidroklorid,

Motilite uyarıcılar - metoklorpramid, domperidon

H2 - Reseptör antogonistleri - Simetidin, famotidinnizatidin, ranitidin

Antimuskarinikler - pirenzepin

Şelatlar - Tripotasyum disitratbismutat, sukralfat,

Prostaglandin analogları - misoprostol

Aminosalisilatlar - balsazid sodyum, mesalazin, olsalazin, sülfasalazin

Kortikosteroidler - beklometazon dipropinat, budenosid, hidrokortizon, pednisolon,

İmmün yanıtı etkileyenler - siklosporin, merkaptopürin, metotreksat, adalimumab, infliksimab

Uyarıcı Laksatifler - bisakodil, dantron, dokusat, sodyum pikosülfat,

Biliyer bileşim ve akışı etkileyen ilaçlar - ursodeoksikolik asit

Safra asiti sekestranları - kolestramin, Oksifensiklimin, Kamilofin, Mebeverin, Trimebütin, Rosiverin, Disikloverin, Diheksiverin, Difemerin, Piperidolat Benzilon, Mepenzolat, Pipenzolat, Glikopironyum, Oksifenonyum, Fentienat, Mentantelin, Propantelin, Otilonyum bromür, Tridiheksetil, İzopropamid, Heksosikliyum, Poldin, Bevonyum, Difemanil, Tiemonyum iyodür, Prifinyum bromür, Timepidyum bromür, Fenpiverinyum Papaverin, Drotaverin, Moksaverin 5-HT3 antagonistleri (Alosetron, Silansetron), 5-HT4 agonistleri (Mosaprid, Prukaloprid, Tegaserod) Fenpipran, Diizopromin, Klorbenzoksamin, Pinaveryum, Fenoverin, Idanpramin, Proksazol, Alverin, Trepibuton, İzometepten, Karoverin, Floroglusinol, Silikonar, Trimetildifenilpropilamin Atropin, Hiyosiyamin Skopolamin (Bütilskopolamin, Metilskopolamin), Metilatropin, Fentonyum, Simetropyum bromür primer dopamin antagonistleri (Metoklopramid/Bromoprid, Kleboprid, Domperidon, Alizaprid), 5-HT4 agonistleri (Sinitaprid, Sisaprid),

Proton pompası inhibitörleri Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazole sodyum,

Opioidler ve opioid reseptörü antagonistleri - örneğin kodein, morfin, loperamid, difenoksilat, metilnaltrekson bromür

Analjezik Asetaminofen, Diklofenak, Diflunisal, Etodolak, Fenoprofen, Flurbiprofen, İbuprofen, Indometasin, Ketoprofen, Ketorolak, Meklofenamat, Mefenamik, Asit, Meloksikam, Nabumeton, Naproksen, Oksaprozin, Fenilbütazon, Piroksikam, Sulindak, Tolmetin, Selekoksib, Buprenorfin, Butorfanol, Kodein, Hidrokodon, Hidromorfon, Levorfanol, Meperidin, Metadon,

Morfin, Nalbufin, Oksikodon, Oksimorfon, Pentazosin, Propoksifen, Tramadol, kodein

Uyku ilaçları Hipnotikler - Nitrazepam, Flurazepam, Loprazolam, Lormetazepam, Temazepam, Zaleplon, Zolpidem, Zopiklon, Kloral Hidrat, Triklofos, Klometiazol, Kuazepam, triazolam Estazolam Klonazepam Alprazolam, Eszopiklon, Rozerem, Trazodon, Amitriptilin Doksepin, Benzodiazepin ilaçlar, melatonin, difenhidramin ve Kedi otu gibi bitkisel ilaçlar

Kardiovasküler ilaçlar

Cardiak glikosidler - Digoksin, digitoksin,

Fosfodiesteraz İnhibitörleri - enoksimon, milrinon

Tiazidler ve ilgili diüretikler - bendroflumetiazid, klortalidon, siklopentiazid, inapamid, metolazon, ksipamid

Tiazidler ve ilgili diüretikler - bendroflumetiazid, klortalidon, siklopentiazid, inapamid, metolazon, ksipamid

Diüretikler - furosemid, bumetanid, torasemid,

Potasyum koruyucu diüretikler ve aldosteron antagonistleri - amilorid hidroklorid, triamteren, eplerenon, spironolakton,

Osmotik diüretikler- manitol

Aritmiye yönelik ilaçlar - adenosin, amiodaron hidroklorid, disopiramid, flekainid asetat, propafenon hidroklorid, lidokain hidroklorid,

Beta adrenoreseptör engelleyici ilaçlar - propanalol, atenolol, asebütolol, bisoprolol, fumarat, karvedilol, seliprolol, esmolol, lebatolol, metoprolol tartrat, nadolol, nebivolol, oksprenolol, pindolol, solatol, timolol,

Hipertansiyon - ambrisentan, bosentan, diazoksid, hidralazin, iloprost, minoksidil, sildenafil, sitaksentan, sodyum nitroprussid, klonidin, metildopa, moksonidin, guanetidin monosülfat, doksazosin, indoramin, prazosin, terazosin, fenoksibenzamin, fentolamin mesilat,

Renin-anjiyotensin sistemi etkileyen ilaçlar - Kaptropril, Silazapril, Enalapril Maleat, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moeksipril, Perindopril Erbumin, Kinapril, Ramipril, Trandolapril, Kandesartan Sileksetil, Eprosartan, İrbesartan, Losartan, Olmesartan Medoksomil, Telmisartan, Valsartan, Aliskiren.

Nitratlar, kalsiyum kanal Blokerleri ve antianjinal ilaçlar-Gliseril trinitrat, İzosorbid Dinitrat, İzosorbid Mononitrat, Amlodipin, Diltiazem, Felodipin,

İsradipin, Lasidipin, Lerkanidipin, Nikardipin, Nifedipin, Nimodipin, Verapamil, İvabradin, Nikorandil, Ranolazin,

Periferik Vazodilatörler ve ilişkili ilaçlar - Silostazol, İnositol Nikotinat, Moksisilit, Naftidrofuril Oksalat, Pentoksifyilin,

Sempatomimetikler - Dopamin, Dopeksamin, Efedrin, Metaraminol, Noradrenalin Asit Tartrat, Norefidrin Bitartrat, Fenilefidrin,

Antikoagülanlar ve Protamin - Heparin, Bemiparin, Dalteparin, Enoksaparin, Tinzaparin, Danaparoid, Bivalirudin, Lepirudin, Epoprostenol, Fondaprinuks, Varfarin, Asenokoumarol, Fenindion, Dabigatran Eteksilat, Rivaroksaban, Protamin Sülfat,

Antiplatelet İlaçları - Absiksimab, Asprin, Klopidogrel, Dipiridamol, Eptifibatid, Prasugrel, Tirofiban,

Fibrinolitik ve antifibrinolitik İlaçlar - Alteplaz, Reteplaz, Streptokinaz, Tenekteplaz, Ürokinaz, Etamsilat, Traneksamik Asit,

Lipid Düzenleyici İlaçlar - Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Kolesevam, Kolestiramin, Kolestipol, Ezetimib, Bezafibrat, Siprofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Asipmoks, Niktotinik Asit, Omega üç yağ asiti bileşikleri, Etanolamin Oleat, Sodyum Tetradesil Sülfat.

CNS İlaçları - Benperidol, Klorpromazin, Flupentiksol, Haloperidol, Levomepromazin, Perisiazin, Perfenazin, Pimozid, Proklorperazin, Promazin, Sülpirid, Trifluoperazin, Zuklopentiksol, Amisülprid, Aripiprazol, Klozapin, Olanzapin, Paliperidon, Ketiapin, Riperidon, Sertindol, Zotepin, Flupentiksol, Flufenazin, Olanzapin Embonat, Pipotiazin Palmitat, Risperidon, Zuklopentiksol Dekanoat, Karbamazepin, Valproat, Valproik asit, Lityum Karbonat, Lityum Sitrat, Amitriptilin, Klomipramin, Dosulepin, İmipramin, Lofepramin, Nortriptilin, Trimipramin, mianserin, Trazodon, Fenelzin, İzokarboksazid, Tranilsipromin, Moklobemid, Sitalopram, Essitalopram, Fluoksetin, Fluvoksamin, Paroksetin, Sertralin, Agomelatin, Duloksetin, Flupentiksol, Mirtazapin, Reboksetin, Tritofan, Venflaksin, Atomoksetin, Deksametamin, Metilfenidat, Modafinil, Eslikarbazepin, Okarbazepen, Etosüksimid, Gabapentin, Pregabalin, Lakosamid, Lamotrigin, Levetirasetam, Fenobarbital, Primidon, Fenitoin, Rufinamid, Tiagabin, Topiramat, Vigabatrin, Zonisamie, ropinirol, Rotigotin, Ko-Beneldopa, Levodopa, Ko-Kareldopa, Rasagilin, Selegilin, Entakapon, Tolkapon, Amantidin, Orfenadrin, Prosiklidin, Trihesifenidil, Haloperidol, Pirasetam, Riluzol, Tetrabenazin, Akamprosat, Disülfiram, Bupropiyon,

Varenisilin, Buprenorfin, Lofeksidin, Donepezil, Galantamin, Memantin, Rivastigimin.

Anti-Enfektivler- Benzilpenisilin, Fenoksimetilpenisilin, Flukloksasilin, Temosilin, Amoksisilin, Ampisilin, Ko-Amoksiklav, Ko-Fluampisil, Piperasilin, Tikarsilin, Pivmesilinam, Sefalosporinler, Sefaklor, Sefadroksil, Sefaleksin, Sefiksim, Sefotaksim, Sefradin, Seftazidim, Sefuroksim, Ertapenem, İmipenem, Meropenem, Aztreonam, Tetrasiklin, Demeklosiklin, Doksosiklin, Limesiklin, Minosiklin, Oskitetrasiklin, Tigesiklin, Gentamisin, Amikasin, Neomisin, Tobramisin, Eritromisin, Azitromisin, Klaritromisin, Telitromisin, Klindamisin, Kloramfenikol, Fusidik Asit, Vankomisin, Teikoplanin, Daptomisin, Linezolid, Kinupristin, Kolistin, Ko-Trimoksazol, Sülpadiazin, Trimetoprim Kapreomisin, Sikloserin, Etambütol, İzoniazid, Pirazinamid, Rifabutin, Rifampisin, Streptomisin, Dapson, Klofazimin, Metronidazol, Tinidazol, Siproflaksasin, Levoflaksasin, Moksifloksasin, Nalidiksik Asit, Norflaksin, Orflaksasin, Nitrofurantoin, Metenamin Hippürat, Amfoterisin, Anidulafungin, Kaspofungin, Flukonazol, Flusitosin, Griseofluvin, İtrakonzol, Ketokonazol, Mikafungin, Nistatin, Posakonazol, Terbinafin, Vorikonazol, Abakavir, Didanosin, Emtrisitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir Disoproksil, Zidovudin, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, İndinavir, Lopinair, Nelfinavir, Ritonavir, Sakinavir, Tipranavir, Efavirenz, Etravirin, Nevarapin, Enfuvirtid, Maravirok, Raltegravir, Asiklovir, Famsiklovir, İnosin Pranobeks, Valasiklovir, Sidofovir, Gangsiklovir, Foskarnet, Valgangsiklovir, Adefovir Dipivoksil, Entekavir, Telbivudin, Amantadin, Oseltamivir, Zanamivir, Palivizumab, Ribavirin, Artemeter, Klorokin, Meflokin Primakin, Proguanil, Pirimetamin, Kinin, Doksisiklin, Diloksanid Furoat, Metronidaziol, Tinidazol, Mepakrin Sodyum Stiboglukonat, Atovakuon, Pentamidin İzetionat, Mebendazol, Piperazin,

Diğerleri:

Benztropiprocsiklidin biperiden, Amantadin Bromokriptin Pergolid Entakapon Tolkapon Selegelin Pramipeksol, budesonid, formoterol, ketiapin fumarat, olanzapin, pioglitazon, montelukast, Zoledromik Asit, valsartan, latanoprost, İrbesartan, Klopidogrel, Atomoksetin, Deksamfetamin, Metilfenidat, Modafinil, Bleomisin, Daktinomisin, Daunorubisin, İdarubisin, Mitomisin, Mitoksantron, Azasitidin, Kapesitabin, Kladribin, Klofarabin, Sitarabin, Fludarabin, Flourourasil, Gemsitabin, merkaptopurin,

metotreksat, Nelarabin, Pemetreksed, Raltitreksed, Tiyoguanin, Apomorfin, Betametazon, Kortizon, Deflazakort, Deksametozon, Hidrokortizon, Metilprednizolon, Prednizolon, Triamsinolon, Siklosporin, Sirolimus, Takrolimus, İnterferon Alfa, İnterferon Beta,

Özellikle tercih edilen bir düzenlemede aktif ajan artırt ve/veya akut ağrıyı tedavi etmek üzere tasarlanır ve böylece aktif ajan tercihen bir NSAID, örneğin diklofenaktır.

"Aktif ajan" ifadesi serbest bileşiğin solvatları (hidratları dahil) veya tuz, kristalin ve kristalin-olmayan formları, ayrıca çeşitli polimorfları içerir olarak anlaşılır. Örneğin, aktif ajan tek başına veya kombinasyon halinde bileşiklerin ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının tüm optik izomerlerini içerebilir treo izomerler "treo" olarak ve kombine edilen eritro izomerler "eritro" olarak gösterilebilir.

Buluş doğrultusunda, bir özne tarafından alınacak ve öznenin formülü ilk kez alması durumunda başlangıçta aktif ajanın bir kısmı uygulayan ve ayrıca sonraki bir zaman noktasında ajanın diğer bir kısmını özneye uygulanan formülasyonlar sağlanır. Tercihen hızlı ve/veya gecikmeli uygulama atımlı bir doz aracılığıyla olabilir, burada aktif ajanın söz konusu kısmı büyük oranda yaklaşık 5-45 dakika, örneğin 10 - 30 dakika içinde dağıtılır.

Mevcut buluşçular özne uyumadan önce bir özneye uygulanabilen bir ağrı giderici/anti-inflamatuar ilaca yönelik ihtiyaç tanımlamıştır, ancak öznelerin genellikle uyandıktan hemen sonra ağrı hissettiğini ve uyandıklarında ağrı giderici almaları halinde, ağrıdan muzdarip oldukları bir zaman dilimi olacağını fark etmiştir. Mevcut buluşçular dolayısıyla uyku öncesinde ağrı/anti-inflamatuar rahatlama dağıtmanın yanısıra ayrıca uyanmadan kısa süre önce ağrı/anti-inflamatuar rahatlama dağıtan ve böylece özne tarafından ağrı yöntemini geliştirmek üzere işlev gören formülasyonlar geliştirmiştir.

LH-32 düşük sübstitüeli hidroksipropil selülozun (L-HPC) belirli bir türüdür ve Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japonya tarafından elde edilebilir. L-HPC'ler suda çözülmez ve hidroksipropil grupları ile minimal bir dereceye sübstitüe edilen bir glikoz omurgası içerir. LH-32 20□m'lik ortalama bir partikül çapı ile mikronize edilir LH-32 yaklaşık 115,000'lik bir moleküler ağırlığa ve yaklaşık %8'lik bir hidroksipropil selüloz içeriğine sahiptir.

Mum, balmumu, karnuba mumu, mikrokristalin mum, hidrojenize kastor yağı gibi uygun herhangi bir mum olabilir. Özellikle tercih edilen bir mum gliseril behenat gibi bir gliseril esterdir. Burada yukarıda açıklandığı üzere mevcut buluşta, mum ve LH-32 40:60 ila 60:40 w/w'lik bir oranda mevcuttur. Daha çok tercih edildiği üzere oran 45:55 ila 55:45 w/w, veya 50:50 w/w'dir. Teknikte uzman kişi oranın uygun varyasyonu ile, ilaç salımında gecikmenin belirli bir uygulamaya yönelik uygun hale getirilebileceğini anlayacaktır. Örneğin, mevcut buluş doğrultusunda bir mum olarak gliserol behenatın, gecikmeli bir salım katmanı olarak LH-32 ile 50:50 w/w'lik bir oranının yaklaşık olarak 6 saatlik bir gecikmeli salım sağlandığı gözlemlenir. Ancak, L-HPC olarak LH-21 ile aynı oran salımda yalnızca 2 saatlik bir gecikme sağlar. Dolayısıyla mumun L-HPC'ye oranı ve mum/L-HPC türünün uygun kontrolü ile, aktif ajan içeren bir çekirdeğin etrafını saran gecikmeli bir salım katmanı içeren presle-kaplanan bir tabletten aktif ajanın salımındaki zaman gecikmesini kontrol etmek mümkündür.

Çekirdeği saran gecikmeli salım katmanı ayrıca çekirdek ve/veya üst katmanda aktif ajan ile aynı veya farklı olabilen ve gecikmeli salım katmanının çözünmesi/ayrılması sırasında salınmak üzere tasarlanan bir aktif ajan veya ajanların bir miktarını içerebilir.

Üst katman hızlı salıma yönelik aktif bir içerik maddesi içerir ve bir şeker ve bir L-HPC içerir.

Tedavi edilecek özne bir hayvan, örneğin bir memeli, özellikle bir insandır.

Uygulanacak aktif ajan miktarı terapötik veya profilaktik olmaya yeterli olacaktır. Terapötik veya pofilaktik ile istenen yanıtı sağlayabilen anlaşılır ve tipik olarak bir tıp doktoru tarafından karar verilir. Gereken miktar, en az ilgili aktif bileşik(ler), hasta, tedavi edilmek veya önlenmek istenen durum ve formülasyondan bir veya daha fazlasına bağlı olacaktır. Ancak, bunun tedavi edilen hastanın vücut ağırlığının kg başına yaklaşık 1 µg ila 1 g bileşik olması muhtemeldir.

Farklı dozlama rejimleri aynı şekilde, tipik olarak tıp doktorunun yetkisinde uygulanabilir. Bileşik(lerin) daha seyrek olarak, örneğin iki günde bir, haftalık veya iki haftada bir uygulandığı rejimlerin, örneğin, ayrıca mevcut buluş tarafından kapsanmasına rağmen, mevcut buluşun formülasyon en az günlük uygulama sağlayabilir.

Burada tedavi ile bir hastanın maruz kaldığı bir durumun en az bir iyileşmesi anlaşılır; tedavinin küratif olması (diğer bir deyişle durumun giderilmesi ile sonuçlanması) gerekmez. Benzer olarak burada önleme veya profilaksiye referanslar burada bir durumun tam önlenmesini göstermez veya gerektirmez; bunun yerine göstergesi mevcut buluşa göre profilaksi veya önleme vasıtasıyla azaltılabilir veya geciktirilebilir.

Mevcut buluşa göre kullanıma yönelik, burada açıklanan bileşikler veya bunun fizyolojik olarak kabul edilebilir tuz, solvat, esteri veya diğer fizyolojik olarak kabul edilebilir fonksiyonel türevi, bunun bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyanlar veya isteğe bağlı olarak diğer terapötik ve/veya profilaktik içerik maddeleri ile birlikte bileşik veya bunun fizyolojik olarak kabul edilebilir tuzu, esteri veya diğer fizyolojik olarak fonksiyonel türevini içeren presle-kaplanan bir tablet formunda sunulur. Herhangi bir ekspiyanın formülasyonun diğer içerik maddeleri ile uyumlu olması ve alıcıya zararlı olmaması bakımından kabul edilebilirdir.

Mevcut buluşun tabletleri teknikte halihazırda mevcut reaktifler ve teknikler ve/veya burada açıklandığı üzere örnek niteliğindeki yöntemler kullanılarak hazırlanabilir.

Tabletler oral, rektal veya vajinal uygulamaya yönelik olanları içerir. Tabletleri, uygun olması durumunda, uygun bir şekilde farklı dozaj ünitelerinde hazırlanabilir veya eczacılık tekniğinde iyi bilinen yöntemlerden herhangi biri aracılığıyla hazırlanabilir.

Sıkıştırılmış tabletler, uygun bir makinede gecikmeli salım katmanını oluşturmaya yönelik materyaller ile birlikte, isteğe bağlı olarak bir bağlayıcı, yağlayıcı, atıl seyreltici, yağlayıcı ajan, yüzey-aktif veya dağıtıcı ajan ile karıştırılan bir toz veya granüller gibi bir serbest-akış formunda aktif bir bileşiğin sıkıştırılması aracılığıyla hazırlanabilir. Tabletler ayrıca hızlı salıma yönelik aktif ajanın bir kısmını içeren bir üst-kaplama içerir.

Rektal uygulamaya yönelik uygun tabletler en çok tercih edildiği üzere birim doz supozituarları olarak temsil edilir. Uygun taşıyıcılar kakao yapı ve teknikte yaygın olarak kullanılan diğer materyalleri içerir. Supozituarlar uygun bir şekilde kalıplarda soğutma ve şekillendirme akabinde yumuşatılmış veya eritilmiş taşıyıcı(lar) ile bir tabletin karışımı aracılığıyla oluşturulabilir.

Mevcut buluşun tabletleri farmasötik prosesler kullanılarak diğer bir deyişle doğrudan

sıkıştırma aracılığıyla veya granülasyon işleme ve nihai tabletleme aracılığıyla hazırlanabilir. Proses ilk olarak aktif ajanı içeren bir çekirdeği oluşturma ve akabinde gecikmeli salım katmanı ve diğer bir üst katman ile çekirdeğin etrafının sarılması adımlarını içerebilir. Çekirdek bir veya daha fazla aktif ajanın bir veya daha fazla ekspiyan, örneğin bir şeker, mikrokristalin selüloz talk, dikalsiyum fosfat ve benzeri ile dağıtma aracılığıyla oluşturulabilir.

Gecikmeli salım katmanı mum bileşeninin eritilmesi ve akabinde LH-32 içeren diğer bileşenlerin karıştırılması aracılığıyla oluşturulabilir. Karışım akabinde, 500□m -1mm boyutunda granüller elde etmek amacıyla öğütülmeden ve/veya bir elekten geçirilmeden önce soğumaya ve katılaşmaya bırakılabilir. Çekirdek akabinde doğrudan sıkıştırma aracılığıyla gecikmeli salım katmanı materyali ile kaplanabilir. Tipik olarak çekirdek gecikmeli salım materyalinin üst ve alt katmanları arasında sandviçlenir ve böylece çekirdeğin etrafını tamamen sarar.

Aynı zamanda, üst-kaplama katmanı gecikmeli salım katmanının üzerine presle-kaplanabilir. Üst-kaplama aktif ajanlar ve bir şeker (örneğin laktoz) ve bir L-HPC, örneğin LH-21'in birlikte karıştırılması aracılığıyla oluşturulabilir.

Tabletlerin formülasyonuna yönelik tabletleme genellikle tabletlerin formasyonu veya granülasyonuna yönelik kullanılan bir aparat kullanılarak gerçekleştirilebilir. Örnekler tek-zımbalı tabletleme makinesi, döner tabletleme makinesi ve tabletleme test cihazını içerebilir.

Tabletleme genellikle 50 ila 300 MPa arasında, tercihen 80 ila 200 MPa arasında bir basınç altında gerçekleştirilir. 300 MPa'yı aşan basınçlarda bozunmada bir gecikmeye neden olabilirken, 50 MPa'dan az bir basınçta, ortaya çıkan tablet, kolay bir şekilde kullanımını rahatsız eden yetersiz sertliğe sahip olabilir.

Çekirdek, gecikmeli salım katmanı ve/veya üst-kaplama katmanı bir dolgu, örneğin suda çözünmeyen bir dolgu, suda çözünen dolgu ve bunun karışımlarını içerebilir. Suda çözünmeyen dolgu, bir kalsiyum tuzu veya talk olabilir. Örnek niteliğindeki suda çözünen dolgular örneğin suda çözünen şekerler ve şeker alkoller, tercihen laktoz, glikoz, fruktoz, mannoz, galaktoz, karşılık gelen şeker alkoller ve diğer şeker alkoller, örneğin manitol, sorbitol veya ksilitoldur.

Katmanların birindeki dolgu, olması halinde diğer bir katmandaki dolgu ile aynı veya farklı olabilir. Örneğin, üst-kaplama bileşimi suda çözünmeyen bir dolgu içerebilirken, çekirdek bileşimi suda-çözünen bir dolgu içerebilir.

Yağlayıcılar (örneğin talk ve magnezyum stearat), glidantlar (örneğin isli veya koloidal silika), pH düzenleyiciler (örneğin asitler, bazlar ve tampon sistemler) ve farmasötik olarak faydalı işleme yardımcıları dahil, diğer ekspiyanlar ayrıca çekirdek gecikmeli salım katmanı ve/veya üst-kaplama katmanında mevcut olabilir. Bu tür diğer ekspiyanların olması halinde, çekirdek veya gecikmeli salım katmanında aynı veya farklı olabileceği anlaşılacaktır.

Buluşun tercih edilen bir düzenlemesinde, çekirdek bileşenleri (aktif ajan ve isteğe bağlı ekspiyan) birlikte karıştırılır ve uygun çekirdeklere sıkıştırılır. Karıştırma herhangi bir ekleme sırasında gerçekleşebilir. Tercihen çekirdekler en küçük hacimli bileşen ile başlanması ve akabinde büyük hacimli bileşenlerin sırayla eklenmesi aracılığıyla karıştırılır.

Detaylı Açıklama

Mevcut buluş bu noktada örnek yoluyla ve şekillere referans ile ayrıca açıklanacaktır, burada:

Şekil 1 bir hızlı salım üst-kaplaması ve 50:50 w/w'lik gliserol behenat: LH-32'nin bir gecikmeli salım katmanı içeren bir tablet formülasyonunun salım profilini gösterir.

Şekil 2 bir hızlı salım üst-kaplaması ve 50:50 w/w'lik gliserol behenat: LH-21'in bir gecikmeli salım katmanı içeren bir tablet formülasyonunun salım profilini gösterir.

Şekil 3 kontrollü salımlı Diklofenak formülasyonunun *In-vivo* salımını görüntüleyen Gama sintigrafisini gösterir. Radyo etiket yalnızca gecikmeli salım katmanına eklenmiştir ve böylece yalnızca gecikmeli salım katmanı görüntülenebilir; ve

Şekil 4 Diklofenak'ın bir kontrollü salım formülasyonunun uygulaması akabinde Diklofenak'ın kan plazması seviyelerinin analizi gösterir, ilaç vücut tarafından çözünürken ve absorbe edilirken ilaç salımı ile kan plazmasında saptanması arasında bir zaman dilimi vardır.

Klinik İhtiyaç

Bu formülasyon ani bir diklofenak salımı ve diğer bir altı saat sonra tekrar salımı aracılığıyla gece-ağrısını (örneğin artrit hastalarında) azaltmak üzere tasarlanır.

Yöntemler

Çekirdek tablet Karışımı ve Çekirdek Tablet Kompresyonu

(MW Diklofenak = 296.2 ve MW Diklofenak sodyum = 318.1)

(i) Diklofenak ve ekspiyanlar darası alınmış tartım kaplarında tartılmıştır ve magnezyum stearat haricinde hepsi Tablo 1'e göre yeterli hacimde (örneğin125 ml) amber bir vidalı-kapaklı cam kavanozlara yerleştirilmiştir.

Tablo 1

API/Ekspiyan	Ağırlık (g)
Diklofenak sodyum	5.4
Ac-di-sol	1.3
Laktoz	1.7
Magnezyum stearat	0.6

(ii) Bu API/ekspiyanlar 1 dakika boyunca Turbula karıştırıcı kullanılarak karıştırılmıştır (cam kavanozda).

(iii) Magnezyum stearat eklenmiştir ve tümü diğer bir 5 dakika boyunca karıştırılmıştır bu karışımın 90 mg'si her bir çekirdek tableti içerir. 90 mg darası alınmış bir tartım kabında tartılmıştır.

(iv) 6.9 mm'lik zımba ve kalıp takımı IR pres kullanılarak 1 tonda 10 saniye boyunca 90 mg tozu sıkıştırmak üzere kullanılmıştır.

(v) Tabletler kullanılana kadar amber bir cam vidalı-kapaklı kavanozda saklanmıştır.

Granüller (çekirdek katmanın etrafını sarmak üzere)

(i) Gliserol behenat ve LH-32 Tablo 2'ye göre darası alınmış tartım kaplarında tartılmıştır.

Tablo 2

Ekspiyan	Ağırlık (g)
GB	10
LH-32	10

(ii) GB 100°C'de sıcak bir plaka seti üzerinde cam bir beher içine yerleştirilmiştir. GB'nin erimesinin akabinde, üniform bir karışım elde edilene kadar karıştırılırken kademeli olarak LH-32 eklenmiştir.

(iii) karışım oda sıcaklığına soğuyana kadar sürekli olarak karıştırılmıştır. Granüller sonraki adım öncesinde oda sıcaklığında en az 30 dakika boyunca bırakılır.

(iv) Soğutulmuş granüller 1 mm'lik bir elekten geçirilmiştir (bir spatula ve bir fırça kullanılarak) ve 500 µm'lik bir elek üzerinde toplanmıştır bu şekilde kullanılan granüller 500 µm - 1 mm'lik boyut aralığındadır. (v) Granüller kullanılana kadar amber vida-kapaklı cam kavanozda saklanmıştır.

Üst Katman Karışımı

(i) Diklofenak ve ekspiyanlar darası alınmış tartım kaplarında tartılmıştır ve hepsi Tablo 3'e göre yeterli hacimde (örneğin125 ml) amber bir vidalı-kapaklı cam kavanozlara yerleştirilmiştir.

Tablo 3

API/Ekspiyan	Ağırlık (g)
Diklofenak sodyum	10.8
Laktoz	8.6
LH-21	8.6

API/ekspiyanlar 15 dakika boyunca Turbula karıştırıcı kullanılarak karıştırılmıştır (cam kavanozda).

Formülasyon Kompresyonu

(i) 13 mm'lik bir kalıp ve eşleşen düz-yüzlü zımbalar formülasyonu sıkıştırmak üzere kullanılmıştır. 6 tablet için, 12 x 250 mg granüller (çekirdek katmanın etrafını sarmak üzere) darası alınmış tartım kaplarında tartılmıştır.

(ii) 250 mg granüller alt zımbanın üzerine yerleştirilmiştir, diğer 250 mg granül üst kısıma yerleştirilmeden önce çekirdek tablet koyulmuştur ve merkezlenmiştir (merkezleme aleti).

(iii) 6 tablet için, 6 x 140 mg üst katman karışımı darası alınmış tartma kaplarında tartılmıştır.

(iv) 140 mg üst katman karışımı üst granül katmana eklenmiştir.

(v) Formülasyon 13 mm'lik bir kalıp/zımba takımında 3 dakika boyunca 5 tonda sıkıştırılmıştır.

Çözünme

Çözünme (n = 3) 248 nm'de UV analizi ile, 37°C'de 900 ml sodyum fosfat tamponunda (0.01 M, pH 7) gerçekleşmiştir.

Sonuçlar

Şekil 1'den görülebileceği üzere, yaklaşık 10 dakika boyunca, diklofenağın bir başlangıç salımını, akabinde yaklaşık 5.5 saat bir gecikme ve yaklaşık 30-40 dakika boyunca diğer bir salımını sağlayan bir tablet sağlanır.

Destekleyen Veriler

Şekil 2'deki bu profil LH-32 ile olan ile karşılaştırıldığında, örneğin LH-21 ile diklofenak atımları arasında önemli bir ölçüde kısalan bir zamanı gösterir, böylece bunu istenen klinik uygulamaya yönelik uygun olmayan hale getirir.

Klinik Deney Protokolü

Diklofenak 50 mg gecikmeli-salım (6 saatlik zaman-gecikmesi) ile diklofenak 50 mg hızlı-salım

Plazma Kalibrasyonunun Diklofenak Ekstraksiyonu ve İyileşme %'sinin Hesaplanması

Ön Hazırlanış:

1. 3M Ortofosforik asitin (H_3PO_4, 98 g/mol) 100 ml stok solüsyonunun hazırlanışı

(i) %85'lik bir solüsyon (VWR) kullanılır.
(ii) 3M = 294 g/L, dolayısıyla 100 ml içinde 29.4 g.
(iii) %85 VWR solüsyonunun 34.6 ml'si alınır ve bir balon joje içinde su ile 100 ml'ye tamamlanır.

2. Heksan:IPA'nın 1 L stok solüsyonunun hazırlanışı, 90:10.

(i) 1 L'lik bir Duran şişeye 900 ml heksan ve 100 ml IPA eklenir. Depolamaya yönelik üst kısım parafilm ile sarılır.

3. Ketoprofen (iç standart) stok solüsyonu (1mg/ml)

Bir tartım kabında 100 mg tartılır ve 100 ml'lik bir balon jojeye aktarılır. 60 ml mobil faz eklenir ve çözülür. Mobil faz ile 100 ml işaretine kadar tamamlanır.

4. Diklofenak stok solüsyonları

(i) Solüsyon A: 100 mg diklofenak tartılır ve bir balon jojede su ile 100 ml tamamlanır (1 mg/ml).
(ii) Solüsyon B: Solüsyon A'dan 10 ml diklofenak alınır ve bir balon jojede su ile 100 ml'ye tamamlanır (100 µg/ml).
(ii) Solüsyon C: Solüsyon A'dan 10 µl alınır ve su ile 1 ml'ye tamamlanır (1 µg/ml).

Diklofenak solüsyonların standart serilerinin hazırlanışı:

Stok solüsyon B veya C'nin istenen hacmi küçük bir şişeye eklenir ve aşağıdaki tabloda gösterildiği üzere su ile 1 ml'ye tamamlanır.

Standart	İstenen Konsantrasyon (µg/ml)	Stok solüsyon hacmi (µl)	H_2O hacmi (µl)	100µl (ng) içinde
1	0.25	250 (C)	750	25
2	0.5	500 (C)	500	50
3	1.0	10 (B)	990	100
4	2.5	25 (B)	975	250
5	5.0	50 (B)	950	500
6	10	100 (B)	900	1000
7	20	200 (B)	800	2000
8	30	300 (B)	700	3000

Ekstraksiyon Prosedürü:

(i) 1 ml boş plazma 15 ml'lik plastik 8 santrifüj tüplerinin her birine eklenir
(ii) 100 µl diklofenak stok solüsyonu her birine eklenir
(iii) 1 dakika boyunca vorteks uygulanır
(iv) 3M Ortofosforik asitin 1 ml'si her birine eklenir
(v) 5 ml heksan:izopropil alkol, 90:10 eklenir
(vi) 3 dakika boyunca vorteks uygulanır
(vii) 3 dakika boyunca 2000 rpm'de santrifüjlenir
(viii) Üst (solvent) katman ekstrakte edilir ve temiz bir santrifüj tüpüne aktarılır
(ix) Nitrojen altında kuruluğa kadar solvent buharlaştırılır
(x) 100 µl mobil fazda kalıntının yeniden oluşturulur
(ii) 10 µl iç standart stok solüsyonu her birine eklenir
(xii) Vorteks uygulanır
(xiii) 50 µl enjekte edilir.

Kolon üzerindeki kütle her bir numuneye yönelik aşağıdaki şekildedir:

Numune	Kolon üzerindeki kütle (ng)
1	12.5

Numune	Kolon üzerindeki kütle (ng)
2	25
3	50
4	125
5	250
6	500
7	1000
8	1500

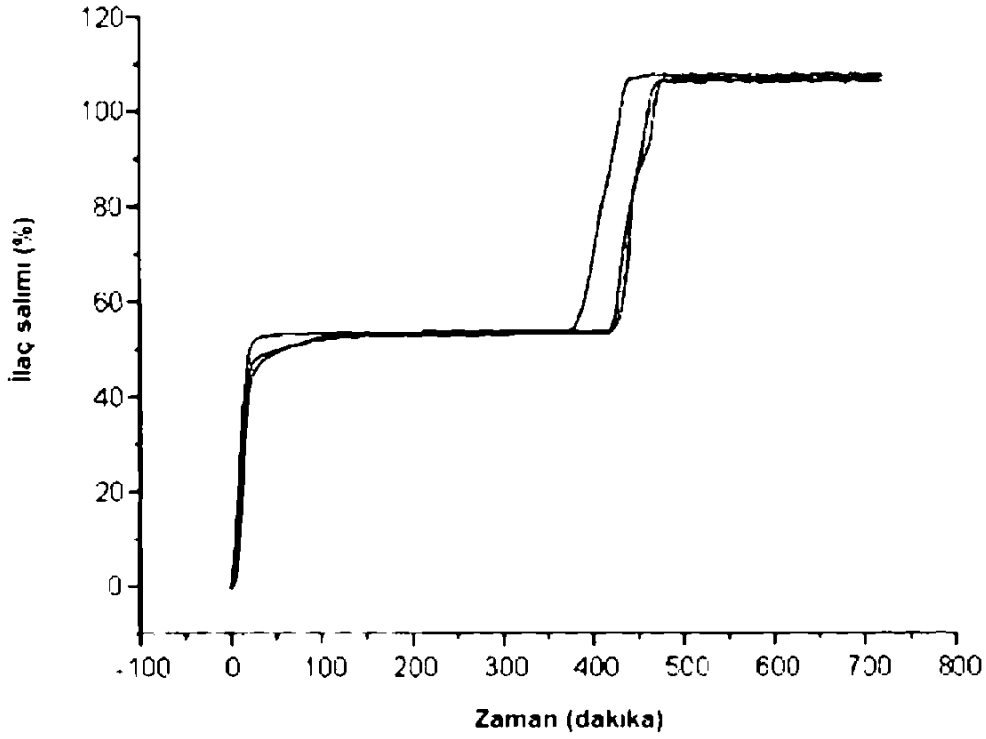
Klinik çalışmalar 18.0 ila 29.9 kg/m^2 arasında bir vücut kütle endeksine (BMI) sahip 18-65 yaşları arasındaki sağlıklı erkek gönüllüler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Özneler dozlamadan 2 saat önce kızarmış tavuk, salata, az yağlı yoğurt ve bir fincan kafeinsiz çay, kahve veya meyve suyu içeren standart bir yemek almıştır.

Gecikmeli-salımlı tabletlerin gastrointestinal geçişi gastrointestinal sistemden absorpisyonu önleyen, dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) ile kompleks hale getirilen bir radyo göstergesi, teknesyum-99m (^{99m}Tc) eklenmesi aracılığıyla karakterize edilmiştir. Radyo etiket çekirdek katmana eklenir. Her bir tablet 4 MBq 99mTc-DTPA ile radyo etiketlenir ve uyku vaktinde 240 ml su ile uygulanır.

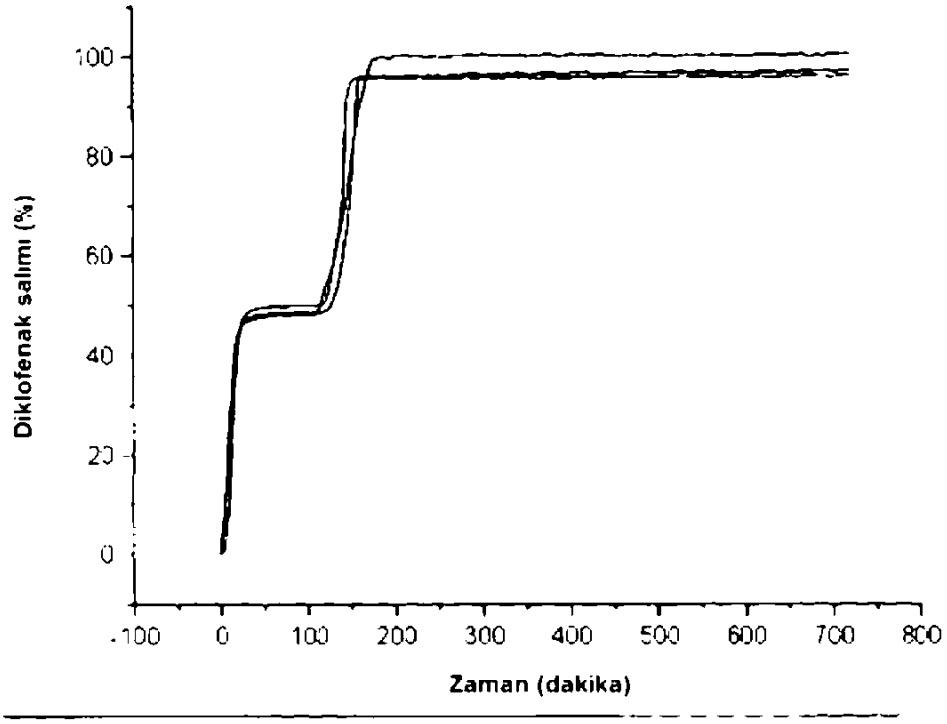
Sintigrafik görüntüleme düşük-enerjili yüksek-çözünürlüklü bir kolimatör ile donatılan bir Siemens E-Cam gama kamera kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öznelerin yatarken görüntülendiği uyku zamanları haricinde özneler ayakta bir pozisyonda görüntülenmiştir. Her biri 25-saniyelik anteriyer statik yakalamalar dozlamanın hemen sonrasında akabinde 3 saatlik doz-sonrasına kadar her 30 dakikada akabinde radyo etiket göstergesinin tam salımına kadar her 15 dakikada toplanmıştır. 5 mL'lik bir doz-öncesi kan numunesi dozlamadan 15 dakika önce her özneden alınmıştır. Dozlama sonrası kan numuneleri alınmıştır. Doz-sonrası 2 saate kadar her 15 dakika akabinde sintigrafi tarafından gözlemlenen ani salıma kadar her 30 dakika akabinde 2 saat boyunca her 15 dakika akabinde 1 saat boyunca 30 dakika akabinde çalışma gününün sonuna kadar her saat (doz-sonrası 15 saat). Bakınız Şekil 3.

Kan numuneleri 10 dakika boyunca 2000 g'de santrifüjlenmiştir ve plazma fraksiyonu çıkartılmıştır ve akabindeki analiz için -20 °C'de saklanmıştır. Bakınız Şekil 4.

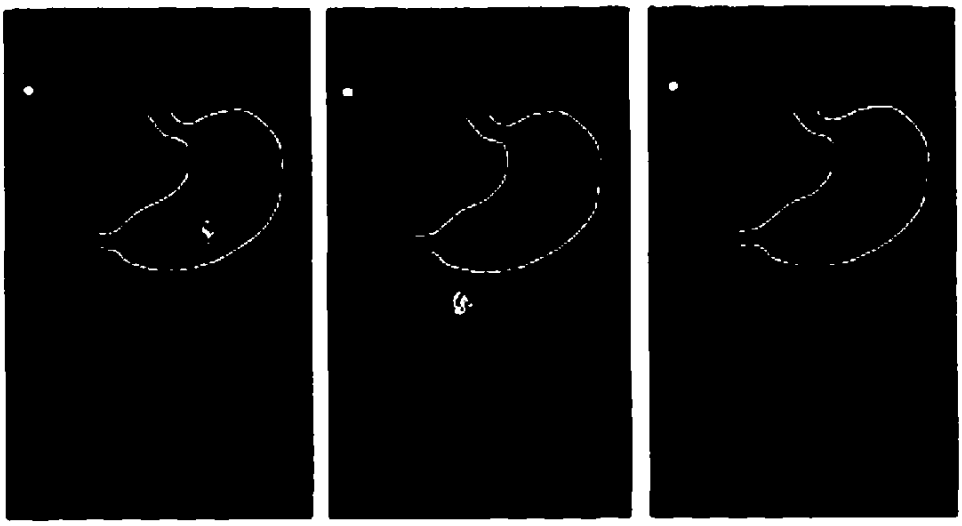
5


120
100
80
60
40
20
0
İlaç salımı (%)
-100
0
100
200
300
400
500
600
700
800
Zaman (dakika)

Şekil 1

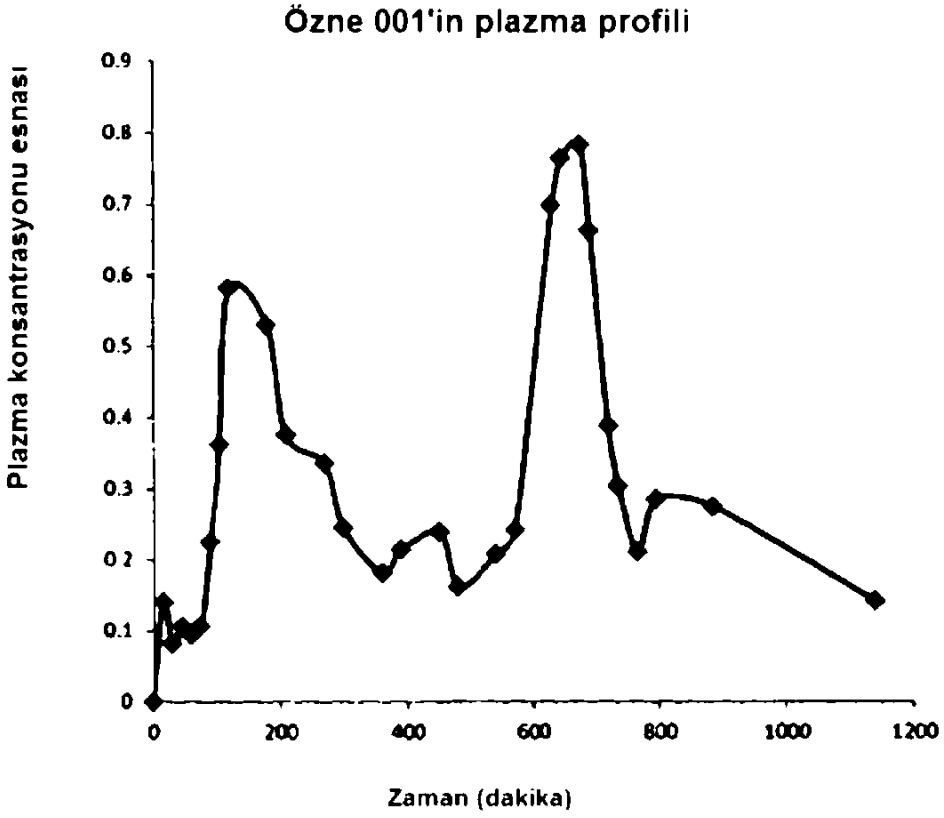

Diklofenak salımı (%)
100
80
60
40
20
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
700
800
Zaman (dakika)

Şekil 2



0 dakıka **577.5** dakika **682.5** dakıka

Şekil 3


Özne 001'in plazma profili
Plazma konsantrasyonu esnası
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
200
400
600
800
1000
1200
Zaman (dakika)

Şekil 4