

ÖZET

**AĞRI VE ENFLAMASYONUN TEDAVİSİ İÇİN DİKLOFENAK, H₂ RESEPTÖR
ANTAGONİSTLERİ VE ALKALİ METAL BİKARBONATLARINDAN OLUŞAN
KOMBİNASYONLAR**

5

10

İleride belirtilenleri ihtiva eden bir kombinasyon: a) diklofenak veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, b) tercihen famotidin veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olmak üzere bir H₂ reseptör antagonisti ve c) tercihen ağrı ve enflamasyon tedavisinde kullanıma yönelik potasyum bikarbonat olmak üzere bir alkali metal karbonat veya bikarbonat.

İSTEMLER

1. Aşağıda belirtilenleri içeren bir kombinasyon:
 - a) diklofenak veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu;
 - 5 b) bir H₂ reseptör antagonisti veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ve
 - c) bir alkali metal karbonat veya bikarbonat.
- 10 2. İstem 1'e uygun bir kombinasyon olup burada bileşik (a) diklofenak sodyum veya diklofenak potasyumdur.
- 15 3. İstem 1 veya 2'ye uygun bir kombinasyon olup burada bileşik (b) famotidin, pabutidin, lafutidin, lokstidin, nizatidin, roksatidin, tiotidin, niperotidin ve oksmetidin veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarından oluşan bir gruptan seçilir.
4. İstem 1 ila 3'ten herhangi birine uygun bir kombinasyon olup burada bileşik (b) famotidin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.
- 20 5. İstem 1 ila 4'ten herhangi birine uygun bir kombinasyon olup burada bileşik (c) potasyum bikarbonat, sodyum bikarbonat, amonyum bikarbonat ve kalsiyum bikarbonattan oluşan bir gruptan seçilir.
- 25 6. İstem 1 ila 5'ten herhangi birine uygun bir kombinasyon olup burada bileşik (c) potasyum bikarbonattır.
7. İstem 1 ila 6'dan herhangi birine uygun bir kombinasyon olup burada diklofenak miktarı 12,5 ilâ 100 mg arasındadır.
- 30 8. İstem 1 ila 7'den herhangi birine uygun bir kombinasyon olup burada famotidin miktarı 10 ila 60 mg arasındadır.
9. İstem 1 ila 8'den herhangi birine uygun bir kombinasyon olup burada potasyum bikarbonat miktarı 10 ila 120 mg arasındadır.

10. İstem 1 ilâ 9'dan herhangi birine uygun bir kombinasyon olup şunları içerir: a) diklofenak veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, b) famotidin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ve c) potasyum veya sodyum bikarbonat.
- 5
11. İstem 10'a uygun bir kombinasyon olup şunları içerir: a) 12,5 ilâ 100 mg arasında diklofenak veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu, b) 10 ilâ 60 mg arasında famotidin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu, c) 10 ilâ 120 mg arasında potasyum bikarbonat.
- 10
12. İstem 1 ila 11'den herhangi birine uygun bir kombinasyonun ağrı ve enflamasyon tedavisinde kullanımı.
- 15
13. Bir oral farmasötik sabit-doz bileşimi olup istem 1 ilâ 11'den herhangi birine uygun bir kombinasyonu ve farmasötik açıdan kabul edilebilir bir veya daha fazla yardımcı maddeyi içerir.
- 20
14. İstem 13'e uygun bir farmasötik bileşim olup burada famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonat diklofenakın Cmax değerini en az %5 oranında artırır.
- 25
15. İstem 13'e uygun bir farmasötik bileşim olup burada famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonat, uygulamadan sonraki 12 saat içinde diklofenakın tek başına uygulanmasına kıyasla, en az %10 daha yüksek bir AUC değeri yaratır.
- 30
16. İstem 13'e uygun bir farmasötik bileşim olup burada famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonat, diklofenak için yaklaşık 30 dakikadan daha kısa bir Tmax yaratır.
17. İstem 13'e uygun bir farmasötik bileşim olup hızlı salım profiline sahiptir ve burada diklofenakın en az %25'i ve famotidinin en az %25'i bağırsaklara ulaşmadan önce salınır.
18. İstem 13'e uygun bir farmasötik bileşimin enflamasyonun veya ağrının tedavisinde kullanımı olup burada enflamasyon veya ağrı kronik poliartrit, ankilozan spondilit,

osteoartrit, gut atakları, ekstra-artiküler romatizma, posttravmatik ve postoperatif ağrı, romatoid artrit ve dismenoreden kaynaklanır.

- 5 **19.** İstemler 13 ilâ 18'den herhangi birine uygun bir farmasötik bileşim olup burada oral dozaj form günde 1 ilâ 4 kez arasında bir sıklıkla uygulanır.

TARİFNAME

**AĞRI VE ENFLAMASYONUN TEDAVİSİ İÇİN DİKLOFENAK, H₂ RESEPTÖR
ANTAGONİSTLERİ VE ALKALİ METAL BİKARBONATLARDAN OLUŞAN
KOMBİNASYONLAR**

TEKNİK ALAN

10 Bu buluş, diklofenakı, tercihen famotidin olmak üzere bir H₂ reseptör antagonistini ve bir alkali metal bikarbonatı ihtiva eden farmasötik kombinasyonlar, bu kombinasyonları içeren oral dozaj formları ve bu kombinasyonların hazırlanmasına ilişkin proseslerle ilgilidir.

15 TEKNİĞİN BİLİNER DURUMU

Diklofenak bir non-steroidal anti-enflamatuar ilaçtır (NSAID) ve ağrı ve enflamasyonun tedavisinde bugüne kadar yaygın olarak reçete edilmiştir. Bununla birlikte, NSAID'lerin gastrik ve duodenal ülserler, kanama ve perforasyon, özofagus enflamasyonu ve darlıkları ve 20 ince bağırsak ve kolon ülserleri ve darlıkları gibi gastrointestinal (GI) yan etkilere sebep olma potansiyeli taşıdıkları iyi bilinmektedir.

Laine L. (Semin. Arthritis Rheumatism. 2002;32:25–32), NSAID'lerin sahip oldukları farmakolojik etkiyi siklooksijenazlar 1 ve 2'yi (COX-1 ve COX-2) seçici olmayan bir şekilde 25 bloke etmek ya da COX-2'yi seçici bir şekilde bloke etmek suretiyle prostaglandinlerin (PG'ler) sentezini inhibe ederek ortaya koyduklarını rapor etmiştir. NSAID'lerle en sık karşılaşılan yan etkileri teşkil eden gastrointestinal yan etkilerden kısmen COX-1 inhibisyonu da sorumludur.

30 Gwaltney-Brant S.M., seçici olmayan COX inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkilerin oluşumunda rol oynayan başka unsurlar da barındırdıklarını ve aspirin, ibuprofen ve diklofenak gibi bileşiklerdeki karboksilik asit grubunun ve piroksikam gibi oksikamlardaki

asidik enolik grubunun bunlara örnek gösterilebileceğini rapor etmiştir (Charlene A.M., editor. Comprehensive Toxicology. 2nd ed. Elsevier; Oxford, UK: 2010. pp. 159–161). Bu asidik gruplar, oral uygulamayı müteakiben lokal irritasyona sebep olurlar ve bu irritasyon durumu, COX-1 enziminin inhibisyonundan bağımsız olarak ya da onunla birlikte klinik olarak gözlemlenebilecek olan gastrointestinal yan etkilere yol açabilir.

Lanas ve arkadaşlarının (2001) yayımladığı bir raporda, osteoartritten mustarip tedavi edilmiş hastaların %90'ından fazlasında GI riskinin arttığı ve bu hastaların %60'ının yüksek risk altında bulunduğu sonucuna varılmıştır.

NSAID'lerin, özellikle de diklofenakın, kullanımıyla ilişkili bir diğer önemli sorun da etki başlangıç zamanı ve etkinin süresidir. Etkili bir ağrı yönetimi için, hızlı bir etki başlangıcı ve uzun bir analjezik etki süresi arzu edilir.

Diklofenak, analjezik, anti-enflamatuar ve antipiretik özelliklere sahip olan ve çeşitli akut ve kronik ağrı ve enflamasyon rahatsızlıklarının tedavisinde etkili olduğu ortaya konmuş olan, etkisi kanıtlanmış, sıklıkla reçete edilen bir NSAID'dir.

Vane JR ve arkadaşları (Nat N Biol. 1971;231(25):232–5), Ku EC. ve arkadaşları (Am J Med. 1986;80(4B):18–23) ve Patrono C. ve arkadaşları (J Clin Invest.2001;108(1):7–13), diklofenakın COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe eden bir NSAID grubuna mensup olduğunu rapor etmişlerdir. NSAID'lerin COX izozimlerine bağlanması sonucunda prostanooidlerin (yani prostaglandin [PG]-E2, PGD2, PGF2, prostasiklin [PGI2] ve tromboksan [TX] A2) sentezi inhibe olmaktadır.

Bunların yanı sıra, Patrono C. ve arkadaşları (J Clin Invest.2001;108(1):7–13), Smyth EM ve arkadaşları ve Grosser T. ve arkadaşları (J Clin Invest. 2006;116(1):4–15), PGE2'nin enflamasyon sonucu oluşan dominant prostanooid olduğunu ve bu prostanooidin sentezinin NSAID'ler vasıtasıyla inhibisyonunun bu ajanların sahip oldukları kuvvetli analjezik ve anti-enflamatuar özelliklerin altında yatan temel mekanizmayı teşkil ettiğini düşündüklerini rapor etmişlerdir.

Diklofenak, diğer NSAID'lere benzer şekilde, kullanıldığı dozla bağlantılı ciddi GI yan etkilerine sebep olma riskini artırır.

İlk kez takdim edildiği 1973 senesinden beri, etkinlik, tolere edilebilirlik ve hasta uyumunun artırılması gayesiyle pek çok farklı diklofenak içerikli bitmiş ürün geliştirilmiştir.

5

US 7482377 B2 sayılı ABD patentinde, daha hızlı bir etki başlangıcı için diklofenak ve alkali metal bikarbonatların bir birim doz kombinasyonu açıklanmakla birlikte, bu kombinasyon ne ağrının hızlı giderilmesi için bir çözüm sunar ne de GI yan etkileri sorununu ve ağrı giderme etkisinin daha uzun süreler boyunca devam etmesi konusunu ele alır.

10

US 8946292 B2 sayılı patentte, diklofenak ile hidrokispropil beta siklodekstrinden oluşan yeni formülasyonlar tarif edilmekte ve hidrokispropil-beta-siklodekstrin ile birkaç farklı doz seviyesinde çözünürleştirilen diklofenakın etkinliğinin daha hızlı bir etki başlangıcına işaret ettiği iddia edilmektedir. Bu, bir enjektabl preparat için ilginç bir tedavi modalitesi yaratmasına rağmen, diklofenak ile uygulanan H₂ reseptör antagonistleri ve alkali metal bikarbonatların birlikte yarattıkları sinerjistik etkiye sahip değildir. Dahası, bu buluşa konu yöntem ve formülasyonların oral yoldan kendi kendine uygulanma ve daha az sayıda GI yan etkisine yol açma gibi ek faydaları da vardır.

15

20 Bu nedenle, daha hızlı başlayan, uzun süre devam eden ve daha az sayıda yan etkiye yol açan bir ağrı giderme etkisine sahip bir bileşime özellikle ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu buluşun hedefi, gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıkışını azaltmak ve aynı zamanda etkili bir ağrı yönetimi sağlamak amacıyla, diklofenak ile birlikte bir veya daha fazla ajandan oluşan bir bileşim geliştirmektir.

25

BULUŞUN ÖZETİ

30

Bu buluş, diklofenak veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, bir H₂ reseptör antagonisti veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ve bir alkali metal bikarbonattan oluşan bir bileşim sunar. Bahsi geçen bu üç etkin bileşenden oluşan farmasötik bileşim etki başlangıç süresinde önemli ve anlamlı bir kısalma, ağrı giderme etkisinin uzun süreler boyunca devam etmesi ve daha az sayıda yan etkiye yol açma da dahil, bu üç bileşenin

tek başlarına kullanıldıkları ya da bileşenlerin yalnızca ikisinden oluşan kombinasyonlara kıyasla çok sayıda avantaj sağlar.

5 Buluşun yapılarından birinde, buluş konusu farmasötik kombinasyon diklofenak veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, famotidin, pabutidin, lafutidin, lokstidin, nizatidin, roksatidin, tiotidin, niperotidin ve oksmetidin veya onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarından oluşan bir gruptan seçilmek üzere bir H₂ reseptör antagonisti - ki famotidin burada tercih edilen H₂ reseptör antagonistidir - ve bir alkali metal bikarbonattan oluşur.

10 Buluşun yapılarından birinde, buluş konusu farmasötik kombinasyon diklofenakı veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu, bir H₂ reseptör antagonistini veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu ve potasyum bikarbonat, sodyum bikarbonat, amonyum bikarbonat ve kalsiyum bikarbonattan oluşan gruptan seçilmek üzere bir alkali metal karbonatı veya alkali metal bikarbonatı – ki burada tercih edilen potasyum bikarbonattır- içerir.

15

Buluşun bir diğer yapısında, buluş konusu farmasötik kombinasyon diklofenakı, famotidini ve potasyum bikarbonatı içerir.

Dahası, bu buluş inflamasyonun ve ağrının tedavisi için diklofenak, bir H₂ reseptör antagonisti ve bir alkali metal bikarbonattan oluşan bir bileşimin kullanımını ortaya koyar.

20

Buluşun yapılarından birinde, atıf yapılan kombinasyon kas veya iskelet sistemi hastalıklarının sebep oldukları inflamasyon ve ağrının tedavisi için kullanılır. Buluşun bir diğer yapısında, bahsedilen kombinasyon kronik poliartrit, ankilozan spondilit, osteoartrit, gut atakları, ekstraartiküler romatizma, post-travmatik ve postoperatif ağrı veya dismenorenin sebep olduğu enflamasyonun veya ağrının tedavisi için kullanılır.

25

Bu buluş ayrıca diklofenak, bir H₂ reseptör antagonisti ve bir alkali metal bikarbonat ve en azından bir farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcıdan oluşan farmasötik oral dozaj formlarıyla ilgilidir.

30

BULUŞUN AYRINTILI TARİFNAMESİ

Bu buluş a) diklofenak veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, b) bir H₂ reseptör antagonisti veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ve c) bir alkali metal karbonat veya bikarbonattan oluşan bir kombinasyon sunar.

Bir H₂ reseptör antagonisti ve diklofenaktan oluşan kombinasyon diklofenak ile ilişkilendirilen gastrointestinal yan etkileri azaltmak açısından faydalıdır ve yan etkilerin azalmasından dolayı daha uzun süreler boyunca kullanılabilecek bir tedavi yaratır.

10 Dahası, tercihen famotidin olmak üzere bir H₂ reseptör antagonistinin diklofenak ile oluşturduğu kombinasyon, şaşırtıcı bir şekilde, diklofenakın permeabilitesini ve absorpsiyon hızını artırır. Başka bir deyişle, atıf yapılan kombinasyon diklofenakın C_{max} ve AUC değerlerini artırır ve T_{max}'ı azaltır.

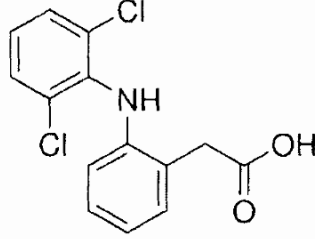
15 H₂ reseptör antagonisti ve diklofenaktan oluşan kombinasyona bir alkali metal bikarbonat ilave edilmesi kombinasyona ek bir sinerjistik etki kazandırmıştır ve bu yüzden de, diklofenakın daha yüksek plazma seviyelerine sadece H₂ reseptör antagonisti ve diklofenaktan oluşan kombinasyona kıyasla, daha kısa bir süre içinde ulaşılmıştır. Dahası, iki etkin bileşenden, yani famotidin (bir H₂ reseptör antagonisti) ve diklofenaktan oluşan
20 kombinasyona kıyasla diklofenakın C_{max} ve AUC değerleri artmıştır. Dolayısıyla, ağrının ve enflamasyonun tedavisi için tercih edilen kombinasyon bir H₂ reseptör antagonistine ve diklofenaka ek olarak bir alkali metal bikarbonatı da içerir.

Bu buluşun amaçları doğrultusunda, T_{max} bir ilacın serumda pik konsantrasyona ulaşmasına
25 kadar geçen süre anlamına gelir; C_{max}, bir ilacın pik serum konsantrasyonudur; plazma konsantrasyonu-zaman profili olarak da adlandırılan ve toplam sistemik ilaç maruziyetinin bir ölçüsü olan AUC (eğri altı alan) ise, plazma konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alanı temsil eder.

30 Buluşun yapılarından birinde, buluş konusu kombinasyon diklofenakın potasyum veya sodyum tuzundan, sodyum tuzuna kıyasla potasyum tuzu daha hızlı bir absorpsiyonla ilişkilendirildiği ve bunun sonucunda da, daha hızlı bir ağrı giderme etkisi başlangıcı elde edildiği için, en çok tercihen potasyum tuzundan, oluşur. Bununla birlikte, potasyum tuzu hâlâ

en azından aynı GI yan etkilerine sahiptir ve hâlâ yeterince hızlı bir etki başlangıcına sahip değildir.

Diklofenakın kimyasal yapısı, aşağıdaki Formül 1'de gösterilmektedir:

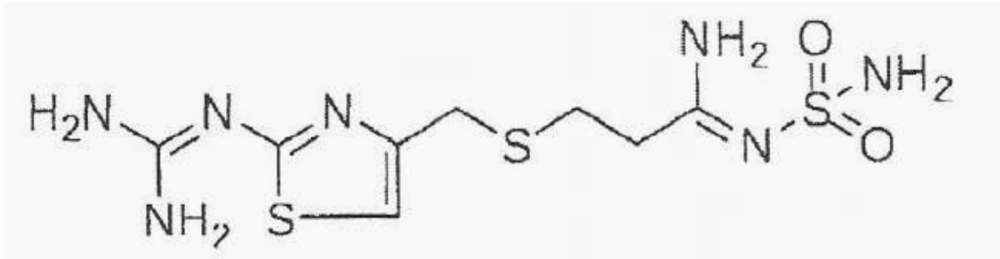


Formül 1

Diklofenakın kimyasal adı, 2-[(2,6-diklorofenil)amino]benzenasetik asittir.

Buluşun yapılarından birinde, kombinasyon H2 reseptör antagonisti olarak famotidini ya da onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunu içerir.

Famotidin, gastrik mukozayı irritasyona karşı korur ve bu nedenle de, gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Kimyasal yapısı, aşağıdaki Formül 2'de gösterilmektedir:



Formül 2

Famotidinin kimyasal adı, 3-(2-(diaminometilenamino)thiazol-4-il metiltio)-N-sülfamoilpropionamidindir.

Buluşun yapılarından birinde, buluş konusu kombinasyon alkali metal bikarbonat olarak potasyum bikarbonatı içerir.

Potasyum bikarbonat (aynı zamanda potasyum hidrojen karbonat veya potasyum asit karbonat olarak da bilinir) midedeki asidi nötralize etmek için kullanılan renksiz, kokusuz, hafif bazik ve tuzlu bir maddedir.

- 5 Buluşun yapılarından birinde, buluş konusu kombinasyon diklofenakı, famotidini ve bir alkali metal bikarbonatı içerir. Hızlı bir etki başlangıcına ve daha uzun bir süre boyunca ağrı azaltılmasına ihtiyaç duyulduğunda, atıf yapılan kombinasyonun en etkili diklofenak tedavisini sunduğu artık belirlenmiştir. Bu kombinasyonun en etkili diklofenak tedavisi olarak belirtilebilmesinin nedeni, bu çalışmada elde edilen sonuçların 1400 ng/ml'nin üzerinde bir
- 10 Cmax, 10 dakikanın altında bir Tmax ve 12 saatlik bir süre içinde 10.000 ng.sa./ml.nin üzerinde bir AUC ile üstün ve şaşırtıcı bir etki ortaya koymasıştır. Bu sonuçlar alkali metal bikarbonatlar, H2 reseptör antagonistleri ve diklofenak arasındaki sinerjistik etkiyi açıkça göstermektedir. Dolayısıyla, bu buluş hızlı başlayan ve uzun süre devam eden bir ağrı giderme etkisine sahip ve ülser, erozyon ve hemoraji gibi gastrointestinal bir hasarın oluşması
- 15 riskinin daha az olduğu bir gastro koruyucu, antiartritik/analjezik kombinasyon sunar. Başka bir ifadeyle, bu buluş, çabuk salımlı formülasyonuna ve hızlı etki başlangıcına rağmen, yüksek AUC değeriyle de kanıtlandığı gibi, diklofenakın yavaş elimine edilmesi nedeniyle, terapötik etkinin daha uzun bir süre boyunca devam etmesini sağlayabilir.
- 20 Buluş konusu kombinasyon, gastrointestinal etkileri azaltmak ve bu nedenle de diklofenak uygulamasının başlıca yan etkisi üzerinde profilaktik bir etki oluşturmak ve öte yandan diklofenakın Cmax ve AUC değerini arttırıp Tmax'ını azaltmak suretiyle, enflamasyon ve ağrının tedavisinde sinerjistik açıdan etkilidir. Buluş konusu tek birimli farmasötik dozaj formları, ayrıca, diklofenakın yüksek dozlarının nispeten emniyetli bir şekilde uygulanmasına
- 25 ve uzun bir uygulama süresine de imkan tanır ve bu da, 6 aydan daha kısa bir süre içinde akut ağrı atakları geçiren hastalar ve ayrıca uzun bir süredir ağrı ve enflamasyon ile ilgili sorunlardan mustarip olan hastalar için özellikle önemlidir.
- Buluş konusu kombinasyon çeşitli dozaj formlarında ve farmasötik açıdan etkili miktardaki
- 30 dozlarda uygulanabilir. Bu buluşa konu kombinasyonu içeren bir birim dozaj formu tablet, kapsül, pellet, granül, efervesan tablet, tablet içi tablet, kapsül içi tablet veya toz powder olabilir ve tablet, kapsül veya toz formunda olması tercih edilir.

Buluşa konu olan farmasötik dozaj formlarındaki etkin bileşenler bir rasemik karışım formunda ya da büyük ölçüde saf enantiyomerler veyahut onların tuzları formunda bulunabilirler.

- 5 Buluşun yapılarından birinde, kombinasyon 12,5 ilâ 100 mg arasında, tercihen 25 ilâ 50 mg arasında, daha tercihen 50 mg diklofenak veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

- 10 Buluşun yapılarından birinde, kombinasyon 10 ilâ 60 mg arasında, tercihen 20 ilâ 40 mg arasında, daha tercihen 20 mg famotidin veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

- 15 Buluşun yapılarından birinde, kombinasyon 10 ilâ 120 mg arasında, tercihen 20 ilâ 80 mg arasında, daha tercihen 30 ilâ 50 mg arasında potasyum bikarbonat içerir.

İlaveten, aşağıda belirtilen etkin bileşenlerden oluşan, tercihen bir tablet veya kapsül formunda bulunan bir farmasötik birim dozaj formu tarif edilmektedir:

- a) 12,5 ilâ 100 mg arasında, tercihen 25 ilâ 50 mg arasında diklofenak veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu,
- 20 b) 10 ilâ 60 mg arasında, tercihen 20 ilâ 40 mg arasında famotidin veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu,
- c) 20 ilâ 80 mg arasında, tercihen 30 ilâ 60 mg arasında potasyum bikarbonat.

- 25 İlaveten, aşağıda belirtilen etkin bileşenlerden oluşan, tercihen bir tablet veya kapsül formunda bulunan bir farmasötik birim dozaj formu tarif edilmektedir:

- d) 50 mg diklofenak veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu,
- e) 20 mg famotidin veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu,
- f) 36 mg potasyum bikarbonat.

- 30 Buluşa uygun oral dozaj formlarında, uygun seyrelticiler, bağlayıcılar, kayganlaştırıcılar, dağıtıcı ajanlar, yüzey aktif maddeler, tatlandırıcı ajanlar, renklendirici ajanlar ve kaplama ajanları da yer alabilir.

Bu buluş kapsamında kullanıma uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir seyreltici örnekleri, sadece bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, magnezyum stearat, laktoz, mikrokristalin selüloz, nişasta, önceden jelatinleştirilmiş nişasta, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, kalsiyum karbonat, mannitol, sorbitol, ksilitol, sükroz, maltoz, fruktoz ve dekstroz içerir.

5 Bu buluş kapsamında kullanıma uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir bağlayıcı örnekleri, sadece bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, nişastalar, doğal şekerler, mısır, tatlandırıcılar, doğal ve sentetik sakızlar, selüloz derivatları, jelatin, PVP, polietilen glikol, vakslar, sodyum alginat, alkoller ve su içerir.

10 Bu buluş kapsamında kullanıma uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir kayganlaştırıcı örnekleri, sadece bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, metalik stearatlar, metalik lauril sülfatlar, yağ asitleri, yağ asidi esterleri, yağ alkoller, parafinler, hidrojene bitkisel yağlar, polietilen glikoller, borik asit, sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum klorür ve talk içerir.

15 Bu buluş kapsamında kullanıma uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir dağıtıcı ajan örnekleri, sadece bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, nişastalar, selüloz türevleri, PVP, krospovidon, killer, iyon değiştirme reçineleri, alginik asit ve sodyum alginat içerir.

20 Bu buluş kapsamında kullanıma uygun farmasötik açıdan kabul edilebilir yüzey aktif madde örnekleri, sülfatlar, sülfonatlar, fosfatlar, karboksilatlar, primer-sekonder-terciyer aminler, kuaterner amonyum bileşikler, yağ alkoller, şeker yağ asidi esterleri, yağ asidi gliseritleri, polioksi etilen glikol alkil eterler, polisorbitatlar, sorbitan alkil esterler ve poloksamerler içerir.

25 Buluşun yapılarından birinde, farmasötik dozaj formu etkin bileşikler olarak diklofenak potasyum, famotidin ve potasyum bikarbonat ve inaktif bileşikler olarak laktoz, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil selüloz, krospovidon, koloidal silikon dioksit ve magnezyum stearat ihtiva eden hızlı salımlı bir tablettir.

30 Buluş konusu kombinasyon kronik poliartrit, ankilozan spondilit, osteoartrit, gut atakları, ekstraartiküler romatizma, post-travmatik ve postoperatif ağrı veya dismenorenin sebep olduğu enflamasyonun veya ağrının tedavisi için faydalıdır.

Buluşun yapılarından birinde, bir oral farmasötik sabit-doz bileşimi sunulmaktadır ve bu bileşim a) diklofenak b) bir H₂ reseptör antagonisti, tercihen famotidin veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ve c) bir alkali metal karbonat veya bikarbonat, tercihen potasyum veya sodyum bikarbonat ve farmasötik açıdan kabul edilebilir bir veya daha fazla yardımcı maddeden oluşan kombinasyonu içermektedir.

Buluşun bir diğer yapısında, farmasötik bileşim diklofenakı, famotidini ve potasyum veya sodyum bikarbonatı içerir ve burada diklofenakın T_{max}'ı 30 dakikadan ve tercihen 10 dakikadan daha azdır.

10 Buluşun bir diğer yapısında, farmasötik bileşim diklofenakı, famotidini ve potasyum veya sodyum bikarbonatı içerir ve burada diklofenakın C_{max}'ı 1200 ilâ 1500 ng/ml arasındadır ve tercihen 1300 ng/ml değerinin üzerindedir.

15 Buluşun bir diğer yapısında, farmasötik bileşim diklofenakı, famotidini ve potasyum veya sodyum bikarbonatı içerir ve burada uygulamadan sonra 12 saat içindeki diklofenak AUC değeri 10.000 ilâ 10.600 ng/ml.sa. arasındadır ve tercihen 9,500 ng/ml.saattir.

20 Buluşun bir diğer yapısında, farmasötik bileşim diklofenakı, famotidini ve potasyum veya sodyum bikarbonatı içerir ve burada famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonat diklofenakın C_{max}'ını en az %5 oranında arttırır.

25 Buluşun bir diğer yapısında, farmasötik bileşim diklofenakı, famotidini ve potasyum veya sodyum bikarbonatı içerir ve burada famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonat 12 saatlik bir süre içinde diklofenakın tek başına uygulamasına en az %10 daha yüksek bir AUC değeri yaratır.

30 Buluşun bir diğer yapısında, farmasötik bileşim diklofenakı, famotidini ve potasyum veya sodyum bikarbonatı içerir ve burada famotidin diklofenak için yaklaşık 25 dakikadan daha az bir T_{max} yaratır.

Buluşun bir diğer yapısında, çabuk salımlı bir profile sahip bir oral tek birimli farmasötik dozaj formu diklofenakı, famotidini ve potasyum veya sodyum bikarbonatı ihtiva eder ve

içeriğindeki diklofenakın en az %25'i ve famotidinin en az %25'i bağırsaklara ulaşmadan önce midede salınır.

5 Buluşun bir diğer yapısında, famotidinin güçlendirdiği artan diklofenak absorpsiyon hızından ve diklofenak ile birlikte uygulanan alkali metal bikarbonatların ve famotidinin yarattığı sinerjistik, farmakokinetik etkiden ötürü, diklofenak, famotidin ve sodyum veya potasyum bikarbonattan oluşan kombinasyonun oral yoldan uygulanmasından sonra 30 dakikadan daha kısa bir süre içinde başlayan daha hızlı bir ağrı giderme etkisi başlangıcı veya daha hızlı antipiretik/anti-enflamatuar etki elde edilir.

10

Buluşun bir diğer yapısında, bir oral tekli farmasötik dozaj formu diklofenakı, famotidini ve potasyum veya sodyum bikarbonatı içerir ve famotidin ve alkali metal bikarbonatlarla kombine edilen diklofenak, tek başına oral diklofenak uygulamasına kıyasla, kan dolaşımında normalden daha yüksek diklofenak kan konsantrasyonu yaratır.

15

Buluşun bir diğer yapısında, bir tekli farmasötik dozaj formu uygulaması, kas veya iskeletsel sistem hastalıklarının sebep oldukları enflamasyonun ve ağrının tedavisinde kullanılmak üzere diklofenak, famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonattan oluşan bir kombinasyonla gerçekleştirilir.

20

Buluşun bir diğer yapısında, bir tekli farmasötik dozaj formu uygulaması, ağrıyı veya enflamasyonu oral uygulama sonrasında 30 dakikadan daha kısa bir sürede gidermek amacıyla diklofenak, famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonattan oluşan kombinasyonla gerçekleştirilir.

25

Buluşun bir diğer yapısında, bir tekli farmasötik dozaj formu uygulaması, kronik poliartrit, ankilozan spondilit, osteoartrit, gut atakları, ekstraartiküler romatizma, post-travmatik ve postoperatif ağrı, romatoid artrit ve dismenorenin sebep olduğu enflamasyonun veya ağrının tedavisi için diklofenak, famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonattan oluşan kombinasyonla gerçekleştirilir.

30

Buluşun bir diğer yapısında, bir tekli farmasötik dozaj formu uygulaması, hızlı bir antipiretik etki yaratmak için diklofenak, famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonattan oluşan kombinasyonla gerçekleştirilir.

- 5 Buluşun bir diğer yapısında, bir tekli farmasötik dozaj formu uygulaması, ilgili oral dozaj formunun günde 1 ilâ 4 kez arasında bir sıklıkla uygulanabildiği, diklofenak, famotidin ve potasyum veya sodyum bikarbonattan oluşan kombinasyonla gerçekleştirilir.

Diklofenak, famotidin ve potasyum bikarbonat arasındaki sinerjistik etkiyi kanıtlayan

10 **çalışmanın detayları**

Sıçanlarda famotidin ve potasyum bikarbonatın diklofenakın farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkilerinin araştırılması.

- 15 Testin esas amacı, tek etkin madde olarak kullanılan diklofenak potasyum ile famotidin ve/veya potasyum bikarbonat ile kombinasyon halinde kullanılan diklofenak potasyumun farmakokinetik özelliklerini karşılaştırmaktır. Bu deneysel çalışmada, hedef, diklofenakın tek başına uygulandığı ya da famotidin ve/veya potasyum bikarbonat ile kombinasyon halinde kullanıldığı durumlarda, potasyum bikarbonatın diklofenak ve famotidin kombinasyonuna ilave edilmesinin diklofenak potasyumun farmakokinetik özelliklerini nasıl değiştireceğini
- 20 gözlemlemektir.

MATERYALLER VE YÖNTEMLER

Kimyasallar ve Reaktifler

Diklofenak potasyum, famotidin, potasyum bikarbonat.

- 25 Hayvanlar

Çalışmada erkek Wistar sıçanları (240-260 g) kullanıldı. Sıçanlar, sıcaklığı $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ve bağıl nem seviyesi $\%50 \pm \%10$ olan havalandırılmalı bir ortamda tutuldular. İstedikleri kadar yiyecek ve suya erişmelerine izin verildi. Beş gün boyunca hayvanların ortama alışmaları sağlandı ve ardından, deney öncesinde 12 saat boyunca suya serbestçe erişebilecek şekilde aç

30 bırakıldılar. Hayvanların tümü benzer koşullarda barındırıldılar.

İlaç Uygulaması

- Farklı zamanlarda oral yoldan 1 mg/kg diklofenak potasyum, 0,4 mg/kg famotidin ve 0,72 mg/kg veya 0,36 mg/kg potasyum bikarbonat uygulanmasını takiben, diklofenakın biyoyararlanımı ve farmakokinetik özellikleri tüm normal durumdaki sıçanlarda araştırıldı.
- 5 Famotidin ile kombinasyon halinde diklofenak potasyum ve/veya diklofenak uygulanmasının ardından, her sıçan ilaveten benzer çalışmalara tâbi tutuldu. Çalışmada 5 gruba ayrılan toplam 30 sıçan kullanıldı ve her gruba, aşağıda ana hatlarıyla belirtildiği gibi, ya tek başına diklofenak ya da diklofenakın 4 farklı kombinasyonu uygulandı.
- 10 Her gruptan altı erkek ve/veya dişi sıçana 1 mg/kg diklofenak potasyum ve kombinasyonlar ile 2 ml/kg dozlama hacminde lavaj uygulandı. Test maddelerinin uygulanmasından önce (0. saat) kuyruk veninden kan (0,2 ml) alındı ve ardından, sırasıyla 0,083; 0,167; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 ve 12 saat sonra kan alındı.

Kan Numunelerinin Ekstraksiyonu

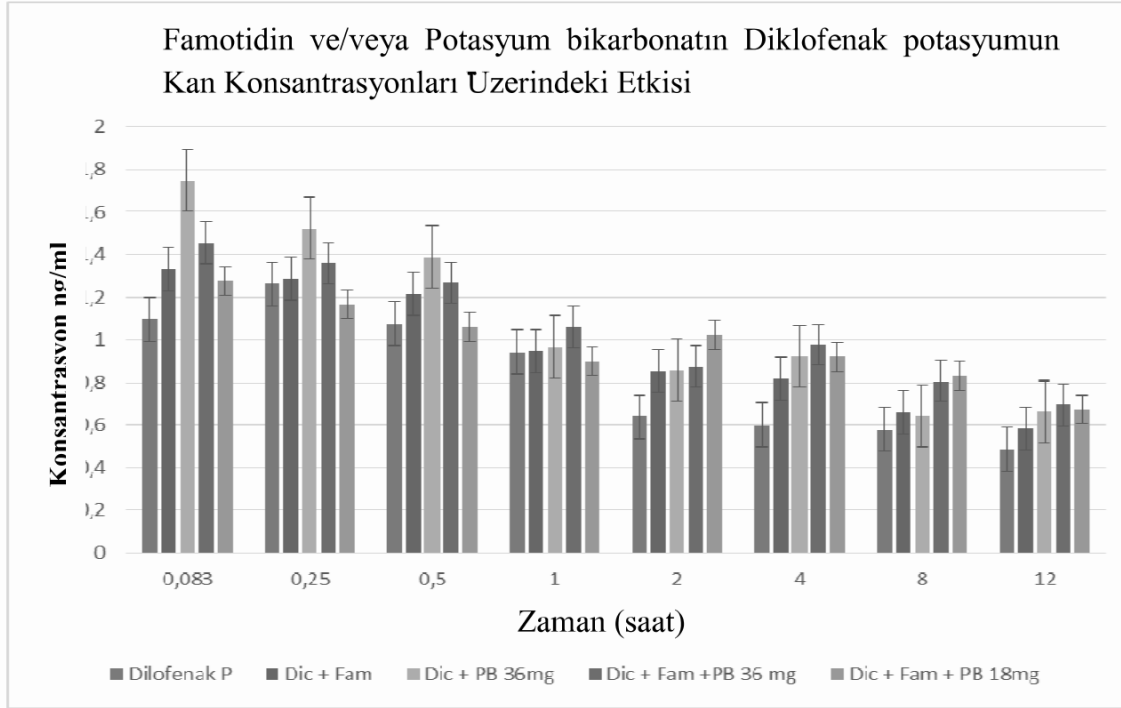
- 15 Kan numuneleri, içlerinde %5 Na₂-EDTA bulunan tüplerde alındı ve içlerine diklorometan ilave edilinceye kadar buz üstünde tutuldular; ardından 4°C sıcaklıkta 5 dakika süreyle 7000 x g şekilde santrifüjleldiler ve süpernatantlar LC/MSMS analizinde kullanılmak üzere toplandı.

20 Sonuçlar

Tablo 1. Diklofenak Potasyumun Kandaki Konsantrasyon Değerleri								
Zaman	0,083 saat	0,25 saat	0,5 saat	1 saat	2 saat	4 saat	8 saat	12 saat
Gruplar								
Diklofenak-K	1,096 ± 0,054	1,262 ± 0,048	1,078 ± 0,137	0,943 ± 0,015	0,600 ± 0,159	0,600 ± 0,015	0,578 ± 0,033	0,486 ± 0,092
Dik-K + Fam	1,331 ± 0,056	1,289 ± 0,041	1,216 ± 0,052	0,948 ± 0,027	0,851 ± 0,037	0,816 ± 0,023	0,661 ± 0,177	0,584 ± 0,045
Dik-K +0,72mg/kg PB(36mg)	1,746 ± 0,22	1,453 ± 0,182	1,388 ± 0,133	0,967 ± 0,0181	0,858 ± 0,075	0,921 ± 0,2185	0,642 ± 0,076	0,664 ± 0,218
Dik-K+ Fam	1,457 ±	1,359 ±	1,269 ±	1,059	0,875 ±	0,978 ±	0,808 ±	0,695 ±

+ 0,72mg/kg PB(36mg)	0,053	0,099	0,148	$\pm$ 0,136	0,079	0,13	0,128	0,129
Dik-K + Fam + 0,36mg/kgPB (18mg)	1,277 $\pm$ 0,075	1,166 $\pm$ 0,116	1,06 $\pm$ 0,291	0,901 $\pm$ 0,063	1,022 $\pm$ 0,067	0,918 $\pm$ 0,021	0,832 $\pm$ 0,029	0,672 $\pm$ 0,027

Şekil 1



5 Tablo 2: Kanda Bulunan Diklofenaka İlişkin Farmakokinetik Parametreler

Gruplar	T _{max}	C _{max} (ng/ml)	AUC 12 saat (ng/ml.sa)
Diklofenak-K	0,25	1262 $\pm$ 0,048	7,5101
Dik-K + Fam	0,083	1331 $\pm$ 0,056	9,0834
Dik-K + 0,72mg/kg PB(36mg)	0,083	1746 $\pm$ 0,22	9,6551
Dik-K + Fam + 0,72mg/kg PB(36mg)	0,083	1457 $\pm$ 0,053	10,5436
Dik-K + Fam + 0,36 mg/kg PB(18mg)	0,083	1277 $\pm$ 0,075	10,382

Sonuçların Değerlendirilmesi

Tablo 1’de diklofenakın, diklofenak + famotidinin, diklofenak + 0,72mg/kg potasyum bikarbonatın, diklofenak + famotidin + 0,72 mg/kg potasyum bikarbonatın ve diklofenak + famotidin + 0,36 mg/kg potasyum bikarbonatın Cmax ve Tmax değerleri gösterilmektedir. Görülebileceği gibi, famotidin veya potasyum bikarbonat ya da famotidin + potasyum bikarbonat ile kombinasyon halinde kullanıldığında, diklofenakın Cmax değerlerinde açık bir artış vardır. Diklofenakın Cmax değeri, diklofenak bir tek etkin bileşen olarak kullanıldığında 1,262 mg/ml iken, famotidin ve 0,72 mg/kg potasyum bikarbonat ile kullanıldığında 1,457 ng/ml’dir. Benzer şekilde, Tablo 1’deki Tmax değerleri de buluş konusu kombinasyonların diklofenakın tek başına uygulanmasına kıyasla daha hızlı bir ağrı giderme etkisi sağladığını göstermektedir. Diklofenak tek etkin bileşen olarak kullanıldığında, Tmax’ı 0,25 saattir; famotidin ve potasyum bikarbonat ile kombinasyon halinde kullanıldığında ise, Tmax’ı 0,083 saattir. diklofenak + famotidin ve diklofenak + potasyum bikarbonat kombinasyonları da diklofenakın tek başına uygulandığı durumlara kıyasla etkili bir ağrı yönetimi sağlar, ancak bu üç etkin bileşenin üçünü de içeren kombinasyonlar yan etkileri de azalatarak genel itibariyle en etkili diklofenak tedavisini sunarlar.

Tablo 1’in yanı sıra, Table 2’de diklofenakın 12 saatlik AUC değerleri sunulmaktadır. Diklofenak + famotidin + 0,72 mg/kg potasyum bikarbonattan oluşan kombinasyon en yüksek AUC değerine sahiptir ve bu da, bu kombinasyonun ağrı ve enflamasyon giderme etkisinin uzun bir süre boyunca devam ettiği anlamına gelmektedir. Diklofenak + Famotidin + 0,36 mg/kg potasyum bikarbonat kombinasyonu da benzer sonuçlar vermektedir; buna karşın, tek başına uygulanan diklofenakın AUC değeri, diklofenak tek başına alındığında, ağrı yönetimi süresinin kombinasyonlara kıyasla çok daha kısa olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın sonuçları, famotidinin kombinasyonların içeriğinde bulunmasından dolayı gastrointestinal yan etkilerin azalması ve terapötik olarak etkili kan konsantrasyonlarının (AUC) daha uzun süre kalması şeklindeki şaşırtıcı etkiyle, bu buluşun üstün tedavi modalitesini kanıtlamaktadır.

ORNEKLER**Örnek 1**

- 5 Diklofenak, famotidin ve potasyum bikarbonat kombinasyonunun bir çabuk salımlı oral formülasyonu.

Aşağıdaki Tablo 3'te, bir film kaplı tablet formunda bulunan bir bileşimin muhteviyatı sunulmaktadır.

10

Tablo 3: Film Tablet Bileşimi

Örnek Film Tablet	Ağırlık (mg) / birim doz
Diklofenak potasyum	50
Famotidin	20
Potasyum bikarbonat	36
Laktoz granül	64
Mikrokristalin selüloz	67
Hidroksipropil selüloz	8
Krospovidon	10
Kolloidal silikon dioksit	2
Magnezyum stearat	2
Kopovidon ile selülozik polimerlere dayanan kaplama	7

Örnek 2

- 15 Buluş konusu farmasötik bileşimleri hazırlama yöntemleri:

1. Etkin bileşenlerin doğrudan doğruya karıştırılmadıkları hazırlama yöntemi:

İlk aşamada, belirli bir miktarda PVP (K-30) saflaştırılmış su içerisinde çözündürülür.

- 20 Diklofenak, PVP'nin (K-30) kalan kısmı, laktoz, mikrokristalin selüloz, sodyum nişasta glikolat ve kolloidal silikon dioksit birlikte karıştırılırlar. Elde edilen karışım, PVP (K-30) çözeltisiyle ıslak granüle edilir. Elde edilen granüller kurutulur ve kuru granülatörden geçirilirler.

İkinci aşamada, ilk aşamada elde edilen granüllerin üzerine famotidin eklenir. Uygun koşullar altında bir karıştırma işlemi gerçekleştirilir. Karışımın üzerine magnezyum stearat ilave edilerek nihai karışım elde edilir. Tabletler sıkıştırıldıktan sonra filmle kaplanırlar.

5 2. Etkin bileşenlerin doğrudan doğruya karıştırıldıkları hazırlama yöntemi:

Belirli bir miktarda PVP (K-30) saflaştırılmış su içerisinde çözündürülür. Diklofenak, famotidin, PVP'nin (K-30) kalan kısmı, laktoz, mikrokristalin selüloz, sodyum nişasta glikolat ve kolloidal silikon dioksit birlikte karıştırılırlar. Elde edilen karışım, PVP (K-30) çözeltisiyle 10 ıslak granüle edilir. Elde edilen granüller kurutulur ve kuru granülatörden geçirilirler. Karışımın üzerine magnezyum stearat ilave edilerek nihai karışım elde edilir. Tabletler sıkıştırıldıktan sonra filmle kaplanırlar.