ÖZET

İBUPROFEN VE EN AZ BİR ATİPİK ANTİPSİKOTİK AJAN İÇEREN BİR FARMASÖTİK KOMBİNASYON

Mevcut buluş, ibuprofen ve en az bir atipik antipsikotik ajan içeren bir farmasötik kombinasyon ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. İbuprofen ve en az bir atipik antipsikotik ajan içeren bir farmasötik kombinasyondur.

2. İstem 1'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği antipsikotik ajanların, Aripiprazol, Asenapin, Brekspiprazol, Kariprazin, Klozapin, İloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Ketiapin, Risperidon, Ziprasidon veya bunların kombinasyonlarını içeren atipik antipsikotikler grubundan seçilmesidir.

3. İstem 1'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği atipik antipsikotik ajanın Aripiprazol olmasıdır.

4. İstem 3'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği İbuprofenin 200 mg ile 800 mg arasında bir miktarda mevcut olması ve Aripiprazolün 2 mg ile 30 mg arasında bir miktarda mevcut olmasıdır.

5. İstem 3'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği Aripiprazolün İbuprofene ağırlık oranının 0.0001 - 1.00, tercihen 0.0025 - 0.15 arasında olmasıdır.

6. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği ayrıca dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, solventler ve yardımcı solventler, hız kontrol polimerleri, direkt baskı maddeleri, sürfaktanlar, lubrikantlar, glidantlar, tatlandırıcılar, stabilizatörler, kaplama maddeleri, renklendirme maddeleri, inert maddeler veya bunların karışımlarından seçilen, farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan içermesidir.

7. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği kombinasyonun ağızdan uygulanmasıdır.

8. İstem 7'ye göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği farmasötik kombinasyonun tabletler, kapsüller, şeritler (strips), şuruplar, tozlar, pastiller, torbalar (sachets), efervesan kompozisyonlar, haplar, kaplanmış boncuk sistemleri (coated bead systems), granüller, mikro küreler, drajeler, filmler, oral uygulanabilir filmler, solüsyonlar, katılar (solids), süspansiyonlar veya emülsiyonlar formunda olmasıdır.

9. İstem 8'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği farmasötik kombinasyonun bir tablet formunda olmasıdır.

10. İstem 9'a göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği farmasötik kombinasyonun film kaplı tabletler, iki katmanlı tabletler, iç içe tabletler (inlay tablets), ağızda dağılan tabletler, basılmış tabletler, kaplanmış veya kaplanmamış tabletler, çok katmanlı tabletler, mini tabletler, bukkal tabletler (buccal tablets), dil altı tabletler, efervesan tabletler, midede dağılan tabletler, çiğnenebilir tabletler, dispersiyon tabletleri veya lozengeler içeren tabletler olarak formüle edilmesidir.

11. İstem 7'e göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği farmasötik kombinasyonun bir kapsül formunda olmasıdır.

12. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyonu hazırlamak için bir yöntem olup, özelliği direkt baskı, yaş veya kuru granülasyon, sıcak eriyik granülasyon, sıcak eriyik ekstrüzyon, akışkan yataklı granülasyon, ekstrüzyon/sferonizasyon, briket tablet basma (slugging), püskürterek kurutma (spray drying) veya solvent evaporasyon tekniklerini içermesidir.

13. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kombinasyon olup, özelliği istenmeyen şizofreni semptomlarının tedavisinde kullanılmaya yönelik olması ve insandaki şizofreni semptomlarının altında yattığı varsayılan proinflamatuar durumu tersine çevirmesidir.

TARİFNAME

İBUPROFEN VE EN AZ BİR ATİPİK ANTİPSİKOTİK AJAN İÇEREN BİR FARMASÖTİK KOMBİNASYON

Buluşun Alanı

Mevcut buluş, ibuprofen ve en az bir atipik antipsikotik ajan içeren bir farmasötik kombinasyon ile ilgilidir.

Buluşun Geçmişi

Şizofreni, insanların gerçeği anormal şekilde yorumladığı ciddi bir zihinsel bozukluktur. Şizofreni, halüsinasyonlar, sanrılar ve aşırı derecede düzensiz düşünce ve davranışların, günlük işleyişi bozan ve sakatlayıcı olabilen bazı kombinasyonlarıyla sonuçlanabilir.

Şizofreni hastaları ömür boyu tedaviye ihtiyaç duyarlar. Erken tedavi, ciddi komplikasyonlar gelişmeden önce semptomların kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir ve uzun vadeli görünümü iyileştirmeye yardımcı olabilir.

Şizofreni, düşünme (biliş), davranış ve duygularla ilgili bir dizi sorunu kapsar. Belirti ve semptomlar değişebilir, ancak genellikle sanrılar, halüsinasyonlar veya düzensiz konuşmayı kapsar ve bir işlevsel bozukluk yansıtır.

İlaçlar şizofreni tedavisinin temel taşıdır ve antipsikotik ilaçlar en sık reçete edilen ilaçlardır. Beyin nörotransmitter dopaminini etkileyerek semptomları kontrol ettikleri düşünülmektedir.

Antipsikotik ilaçlarla tedavinin amacı, belirti ve semptomları mümkün olan en düşük dozda etkin bir şekilde yönetmektir. Psikiyatrist, istenen sonuca ulaşmak için zamanla farklı ilaçlar, farklı dozlar veya kombinasyonlar deneyebilir. Antidepresanlar veya anti-anksiyete ilaçları gibi diğer ilaçlar da yardımcı olabilir. Semptomlarda bir iyileşmeyi fark etmek birkaç haftayı alabilir. Şizofreni ilaçları ciddi yan etkilere neden olabildiğinden, şizofreni hastaları bunları almakta isteksiz olabilmektedir.

İki tür antipsikotik tedavi vardır: birinci nesil antipsikotikler ve ikinci nesil antipsikotikler.

Birinci nesil antipsikotikler (tipik)

Bu birinci nesil antipsikotiklerin, reversibl olabilen ya da olmayabilen bir hareket bozukluğu (tardif diskinezi) geliştirme olasılığı da dahil olmak üzere, sık ve potansiyel olarak önemli nörolojik yan etkileri vardır. Birinci nesil antipsikotikler şunları içerir: Klorpromazin, Flufenazin, Haloperidol, Perfenazin. Bu antipsikotikler genellikle ikinci nesil antipsikotiklerden, özellikle de jenerik versiyonlarından daha ucuz olup, bu durum uzun süreli tedavi gerektiğinde önemli bir husus olabilmektedir.

İkinci nesil antipsikotikler (atipik)

Bu daha yeni, ikinci nesil ilaçlar, birinci nesil antipsikotiklere göre daha düşük ciddi yan etki riski taşıdıkları için genellikle tercih edilirler. İkinci kuşak antipsikotikler şunları içerir: Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Kariprazin, Klozapin, İloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Ketiapin, Risperidon, Ziprasidon.

Bazı araştırmalara göre, mevcut antipsikotik tedaviye rağmen, şizofreni hastalarının çoğu, kalıcı pozitif ve negatif semptomlar ve bilişsel bozukluklar sergilemeye devam etmektedir. Kalıcı semptomların tedavisi için psikotrop ajanların kullanımına alternatif bir yaklaşım, hastalığın semptom ve belirtilerinin altında yatan varsayımsal pro-inflamatuar durumu tersine çevirmek için anti-inflamatuar ajanların kullanılmasıdır.

Araştırmacıların birincil hipotezi, ek anti-inflamatuar kombinasyon tedavisinin kalıcı pozitif semptomlar ve bilişsel bozukluklar üzerinde önemli faydalı etkilere sahip olacağıdır.

Araştırmacıların ikincil hipotezleri şunlardır:

a) ek anti-inflamatuar kombinasyon tedavisi, depresif ve negatif semptomlarda iyileşmeler ve proinflamatuar sitokinlerde bir azalma ile ilişkilendirilecektir.
b) plaseboya kıyasla ek anti-inflamatuar kombinasyon tedavisi, yüksek advers risk ile ilişkilendirilmeyecektir.

Pozitif ve negatif semptomlar

Şizofreni semptomları genellikle şu şekilde sınıflandırılır:

pozitif semptomlar – halüsinasyonlar veya sanrılar gibi davranış veya düşüncelerdeki herhangi bir değişiklik

negatif semptomlar – insanların o sırada dünyadan uzaklaşıyormuş gibi göründüğü, günlük sosyal etkileşimlere hiç ilgi duymadığı ve çoğu zaman duygusuz ve düz göründüğü durumlar.

Şizofreni ile yaşayan kişilerin deneyimledikleri negatif semptomlar şunları içerir:

- ilişkiler ve seks de dahil olmak üzere hayata ve aktivitelere karşı ilgi ve motivasyonu kaybetmek,
- konsantrasyon eksikliği, evden ayrılmak istememe ve uyku düzenlerinde değişiklikler, konuşma başlatma olasılığının azalması ve insanlarla birlikteyken rahatsız hissetme veya söyleyecek hiçbir şeyin olmadığını hissetme

Şizofreninin negatif semptomları, bazen kasıtlı tembellik veya kabalık ile karıştırılabileceğinden, genellikle arkadaşlar ve aile ile ilişki sorunlarına yol açabilir.

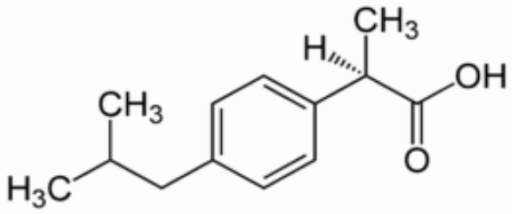
Son yıllarda doktorlar tarafından bilişsel semptomlar olarak adlandırılan üçüncü bir semptom kategorisinin ortaya çıktığı da netlik kazanmıştır. Bilişsel semptomlar, konsantrasyon ve hafıza ile ilgili sorunları kapsar ve diğer semptom tipleri kadar engelleyici olabilir. Şizofreni bu farklı semptomlara sahip olduğundan, çok taraflı bir durum olarak bilinir.

Bilişsel semptomlar şu şekilde özetlenebilir:

· Daha yüksek veya "yürütme" (bilgiyi alma, saklama, yorumlama ve ardından bunu bir görev veya işlevi yerine getirmek için kullanma) işlevinde bozulma.
· Kısa süreli çalışma belleğinin bozulması
· Dikkat eksikliği
· Demans

Mevcut buluşta, Şizofreni tedavisinin mevcut durumunu iyileştirme stratejisi, terapileri birleştirmektir. Bu buluş, proinflamatuar sitokinlerde ve pozitif semptomlarda, negatif semptomlarda, bilişsel bozukluklarda azalmaya yönelik önemli faydalı etkilere sahiptir. Bu nedenle, önceki teknikte İbuprofen'in en az bir atipik antipsikotik ajan ile kombinasyonu bulunmamaktadır.

İbuprofen, nonsteroid antiinflamatuar bir ilaçtır (NSAID). Vücutta inflamasyona ve ağrıya neden olan hormonları azaltarak çalışır ve kimyasal adı 2-(4-izobütilfenil) propiyonik asittir ve kimyasal yapısı Formül I'de gösterilmiştir.



Formül I; ibuprofen

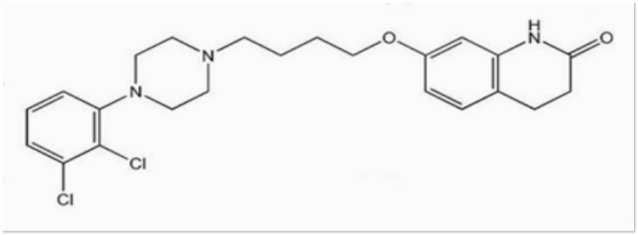
US3385886 (A) patent başvurusu, ibuprofen molekülünü açıklar. İbroprofen vücutta inflamasyon ve ağrıya neden olan hormonları azaltır ve ateşi düşürmek ve baş ağrısı, diş ağrısı, sırt ağrısı, artrit, adet krampları veya küçük yaralanmalar gibi birçok durumun neden olduğu ağrı veya iltihabı tedavi etmek için kullanılır.

Antipsikotik ilaçlar, şizofreni hastalarını tedavi etmek için kullanılan ana ilaç sınıfıdır. Ayrıca bipolar bozukluk, depresyon ve Alzheimer hastalığında ortaya çıkan psikozlu insanları tedavi etmek için kullanılırlar.

Atipik antipsikotikler, eski veya tipik antipsikotik ilaçlardan farklı bir farmakolojik profile sahip daha yeni antipsikotik ajanlardır. İkinci nesil antipsikotikler olarak da adlandırılırlar. Bu antipsikotik sınıfındaki ilaçlar, dopamin ve serotonin dahil olmak üzere birçok reseptör tipine etki eder, ancak dopamin reseptörleri için daha seçicidirler. Eski tipik antipsikotik ilaçlara kıyasla daha az ekstrapiramidal yan etkilere neden olurlar. Tedaviye dirençli hastalarda daha etkilidirler ve tipik antipsikotiklere kıyasla negatif semptomları tedavi etmede daha fazla etkinliğe sahiptirler.

Antipsikotik ajanlar, Aripiprazol (Abilify), Asenapin (Saphris), Brekspiprazol (Rexulti), Kariprazin (Vraylar), Klozapin (Clozaril, Versacloz), İloperidon (Fanapt), Lurasidon (Latuda), Olanzapin (Zyprexa), Paliperidon (Invega), Ketiapin (Seroquel), Risperidon (Risperdal), Ziprasidon (Geodon) veya bunların kombinasyonlarından seçilir.

Tercih edilen antipsikotiklerden biri, 7-[4-[4-(2,3-diklorofenil)-1-piperazinil]butoksi]-3,4-dihidrokarbostiril olan, dopamin D2 reseptörleri üzerinde kısmi agonist etkiye sahip olan Aripiprazol'dür. Kimyasal yapısı aşağıda verilen formül II ile gösterilmiştir.



Formül II: Aripiprazol

Aripiprazol, bir kinolin türevi ve atipik anti-psikotik ajandır. Aripiprazol, dopamin D2 reseptörlerinde ve serotonin 5-HT1A reseptörlerinde kısmi agonistik aktivitenin yanı sıra serotonin 5-HT2A reseptörleri üzerinde güçlü antagonistik aktiviteye sahiptir. Bu ilaç, limbik ve kortikal sistemdeki dopamin ve serotonin aktivitesini stabilize eder. Aripiprazol, şizofreni semptomlarının ve bipolar I bozukluklarla ilişkili akut manik ve karma atakların yönetilmesinde kullanılır.

Bu buluşta birden fazla molekülün tek dozaj formunda birleştirilmesi hastanın uyumunu artırmaktadır. Ancak bu kombinasyon hastaların yaşam kalitesini arttırırken, birden fazla molekülü tek dozaj formunda birleştirmek aynı zamanda pozitif, negatif, bilişsel semptomlar olabilen istenmeyen şizofreni semptomlarını azaltır, hastalığın semptom ve belirti tezahürlerinin altında yatan varsayımsal proinflamatuar durumu tersine çevirir. Bu nedenle, İbuprofen'in en az bir atipik antipsikotik ajan ile birleştirilmesine ihtiyaç vardır, tercihen atipik antipsikotik ajan Aripiprazol'dür.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluşun ana amacı, hızlı ve etkili tedavi sağlamak adına pozitif, negatif, bilişsel semptomlar olabilen istenmeyen şizofreni semptomlarını ortadan kaldırmak, hastalığın semptom ve belirti tezahürlerinin altında yatan varsayımsal proinflamatuar durumu tersine çevirmek için İbuprofen'i en az bir atipik antipsikotik ajanla birleştirmektir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, istenmeyen şizofreni semptomlarının tedavisinde kullanım için sinerjistik etkiye sahip stabil bir kombinasyon formülasyonu elde etmek ve şizofreni semptomlarının altında yatan varsayımsal proinflamatuar durumu tersine çevirmektir.

Bu buluş ayrıca, istenmeyen şizofreni semptomlarından mustarip bir insanın tedavisinde kullanım için etkili miktarda İbuprofen ve etkili bir miktarda atipik antipsikotik ajan, özellikle

Aripiprazol içeren farmasötik bir kombinasyon sağlamakta olup, özelliği İbuprofen ve atipik antipsikotik ajanın aynı anda, ayrı ayrı veya sırayla uygulanmasıdır.

Burada kullanıldığı şekliyle "Aripiprazol" terimi, serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf, solvatlar, hidratlar, esterler veya bunların karışımı formunda Aripiprazol anlamına gelir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre farmasötik kombinasyon, İbuprofen ve en az bir atipik antipsikotik ajan içerir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, antipsikotik ajanlar, Aripiprazol (Abilify), Asenapin (Saphris), Brekspiprazol (Rexulti), Kariprazin (Vraylar), Klozapin (Clozaril, Versacloz), Iloperidon (Fanapt), Lurasidon (Latuda), Olanzapin (Zyprexa), Paliperidon (Invega), Ketiapin (Seroquel), Risperidon (Risperdal), Ziprasidon (Geodon) veya bunların kombinasyonlarını içeren atipik antipsikotikler grubundan seçilir. Tercihen antipsikotik ajan, şizofreni hastalarının tedavisi olarak kullanılan Aripiprazol veya bunların kombinasyonlarıdır.

Dolayısıyla bu buluşun bir düzenlemesi, İbuprofen'i Aripiprazol ile aynı ve stabil bir dozaj formunda istenen çözünme profilleri ile birleştirmektedir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre farmasötik kombinasyon, İbuprofen ve Aripiprazol içerir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, aripiprazol miktarı, kombinasyonda ağırlıkça %0.5 ile %25.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, ibuprofen miktarı, kombinasyonda ağırlıkça %25.0 ile %60.0 arasındadır.

Bu buluş, pozitif, negatif, bilişsel semptomlar olabilen istenmeyen şizofreni semptomlarından mustarip bir insanı tedavi etmek, hastalığın semptom ve belirti tezahürlerinin altında yatan varsayımsal proinflamatuar durumu tersine çevirmek, proinflamatuar sitokinlerde bir azalma sağlamak için bir yöntem sağlamakta, etkili miktarda ibuprofen ve etkili miktarda atipik antipsikotik ajanın birlikte deneğe periyodik olarak uygulanmasını içermekte olup, aşağıda açıklanan bu etkili miktarlar bir insanı tedavi etmek için etkilidir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre farmasötik kombinasyon, 200 mg ile 800 mg arasındaki bir miktarda İbuprofen ve 2 mg ile 30 mg arasındaki bir miktarda Aripiprazol içerir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, Aripiprazolün İbuprofene ağırlık oranı 0.0001-1.00, tercihen 0.0025-0.15 arasındadır.

Mevcut buluşa göre tercih edilen bir düzenlemede, söz konusu kombinasyon ayrıca dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, solventler ve yardımcı solventler, hız kontrol polimerleri, direkt baskı maddesi, sürfaktanlar, lubrikantlar, glidantlar, tatlandırıcılar, stabilizatörler, kaplama maddeleri, renklendirme maddeleri, inert maddeler veya bunların karışımlarından seçilen, farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan da içerir.

Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, mannitol, spreyle kurutulmuş manitol, laktoz, laktoz monohidrat, nişasta, dekstroz, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sakaroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir başka düzenlemesine göre dolgu maddesi, mikrokristalin selüloz veya laktoz monohidrat veya bunların karışımlarıdır.

Uygun bağlayıcılar, polivinilpirolidon, polietilen glikol, polivinil alkol, nişasta, önceden jelatinize edilmiş nişasta, glikoz, glikoz şurubu, doğal zamklar, sukroz, sodyum aljinat, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz gibi selüloz türevleri, Jelatin, karagenan, guar sakızı, karbomer, polimetakrilatlar, metakrilat polimerler, kollajenler, jelatin, agar gibi proteinler, aljinat, aljinik asit, ksantan zamkı, hyaluronik asit, pektin, polisakkaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, laponit, bentonit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesine göre, bağlayıcı, hidroksipropil selüloz veya metil selüloz veya bunların karışımlarıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, bağlayıcıların miktarı kombinasyonda ağırlıkça %1.0 ile %10.0 arasındadır.

Uygun dağıtıcılar, polivinil pirolidon (krospovidon), povidon, çapraz bağlı karboksimetil selüloz (kroskarmeloz sodyum), düşük ikameli hidroksipropil selüloz, önceden jelatinize edilmiş nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, mısır nişastası, sodyum nişasta glikolat, alginik asit, alginatlar, iyon değişim reçineleri, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesine göre, dağıtıcı, mısır nişastası veya sodyum nişasta glikolat veya bunların karışımlarıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, dağıtıcıların miktarı kombinasyonda ağırlıkça %1.0 ile %25.0 arasındadır.

Uygun solventler veya yardımcı solventler, su, propilen glikol, gliserin, etanol, polietilen glikol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Uygun hız kontrol polimerleri, etil akrilat, etil metakrilat kopolimer, etilselüloz, metilselüloz, hipromelloz ftalat, polidekstroz, polivinilasetat ftalat, zein, polivinilpirolidon, polivinil alkol, polivinil asetat, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, hidroksipropil metilselüloz E4M, hidroksipropil metilselüloz K100MCR, hidroksietil selüloz, hidroksimetil selüloz, jelatin, polietilen oksit, akasya, dekstrin, nişasta, polihidroksietilmetakrilat, sodyum karboksimetilselüloz, karboksimetil selüloz, sodyum aljinat, aljinik asit, pektin, poliglukoronik asit, poligalakturonik asit, kondroitik sülfat, karagenan, lambda carregeenan, iota carregeenan, furcellaran, ksantan zamkı, bir akrilik asit polimeri, karbopol, agar, guar zamkı, psilyum tohum zamkı, gellan zamkı, keçiboynuzu zamkı, tara zamkı, demirhindi zamkı, arap zamkı, curdlan, galaktomannan, glukomannan, nitroselüloz, metilselüloz, proteoglikan, glikoprotein, aktin, tubulin, hemoglobin, insülin, fibrin, albümin, miyozin, kollajen, kazein, pullulan, kitosan, gliserol, propilen glikol, makrogoller, phfchalate esterler, dibütil sebasetat, sitrat esterler, triasetin, hint yağı, asetillenmiş monogliseritler, fraksiyonlu hindistancevizi yağı, hidrojene bitkisel yağ, hidrojene hint yağı, karnauba mumu, kandelya mumu, balmumu, parafin mumu, stearik asit, gliseril behenat, setil alkol, setostearil alkol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Uygun direkt baskı maddeleri, kalsiyum hidrojen fosfat sodyum aljinat, önceden jelatinize edilmiş nişasta, kalsiyum sitrat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Uygun sürfaktanlar, sodyum dokusat, gliseril monooleat, polietilen alkil eter, polioksietilen sorbitan yağ asidi esteri, sodyum lauril sülfat, sorbik asit, sorbitan yağ asidi esteri, nonoksinol, polioksietilen stearatlar, polietilen glikol, lösin, polaksomer 407, sodyum benzoat, dokusat sodyum, alfa tokoferol, askorbil palmitat, sitrik asit, polietoksile yağ asidi esterleri, polioksietilen hidrojene hint yağı veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Uygun lubrikantlar, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, vakslar, borik asit, hidrojene bitkisel yağ, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, stearik asit, yağ asidi, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesine göre, lubrikant magnezyum stearattır.

Uygun glidantlar, kolloidal susuz silika, kolloidal silikon dioksit, mısır nişastası, talk veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir başka düzenlemesine göre, glidant, kolloidal susuz silikadır.

Uygun tatlandırıcılar, aspartam, potasyum asesülfam, sodyum sakarinat, neohesperidin dihidrokalkon, sukraloz, sakarin, sakaroz, glikoz, laktoz, fruktoz gibi şekerler veya mannitol, sorbitol, ksilitol, eritritol gibi şeker alkolleri veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Uygun stabilizatörler, sitrik asit, fumarik asit, tartarik asit, sodyum sitrat, sodyum benzoat, sodyum dihidrojen fosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat, arginin, lisin, meglamin, askorbik asit, gallik asit esterleri veya bunların karışımlarından ve tercihen sitrik asit, fumarik asit, arginin veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Uygun kaplama maddeleri, polimetakrilatlar, polialkilakrilatlar kopolimerleri, hidroksil propil metil selüloz, laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol, polietilen glikol, talk, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat® IR), etilselüloz® dispersiyonları

(Surelease®), polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), her türlü Opadry®, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, demir oksit veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Uygun renklendirme maddeleri, demir oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç ve Kozmetik (FD&C) boyaları (örneğin, FD&C mavisi, FD&C yeşili, FD&C kırmızısı, FD&C sarısı, FD&C lakeleri), poncau, indigo İlaç ve Kozmetik (D&C) mavisi, indigotin FD&C mavisi, karmoisin indigotin (indigo Karmin); demir oksitler (örneğin, demir oksit kırmızısı, sarısı, siyahı), kinolin sarısı, alevli kırmızı, karmin, karmoisin, gün batımı sarısı veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

İki molekül arasındaki uygun inert maddeler, nişasta, laktoz, şeker alkolü benzeri D-manitol, eritritol; düşük ikameli hidroksipropil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, polivinilpirrolidon, polivinil alkol, metilselüloz, hidroksietil metilselüloz veya bunların karışımlarından seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre farmasötik kombinasyon, oral yoldan uygulanır. Farmasötik kombinasyon, tabletler, kapsüller, şeritler (strips), şuruplar, tozlar, pastiller, torbalar (sachets), efervesan kompozisyonlar, haplar, kaplanmış boncuk sistemleri (coated bead systems), granüller, mikro küreler, drajeler, filmler, oral uygulanabilir filmler, solüsyonlar, katılar (solids), süspansiyonlar veya emülsiyonlar formundadır. Tercihen farmasötik kombinasyon, tabletler veya kapsüller formundadır.

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesine göre farmasötik kombinasyon, bir tablet formundadır. Farmasötik kombinasyon, film kaplı tabletler, iki katmanlı tabletler, iç içe tabletler (inlay tablets), ağızda dağılan tabletler, basılmış tabletler, kaplanmış veya kaplanmamış tabletler, çok katmanlı tabletler, mini tabletler, bukkal tabletler (buccal tablets), dil altı tabletler, efervesan tabletler, midede dağılan tabletler, çiğnenebilir tabletler, dispersiyon tabletleri veya lozengeler içeren tabletler olarak formüle edilir.

Mevcut buluşun bir başka düzenlemesine göre farmasötik kombinasyon, film kaplı tablet veya iki katmanlı tablet olarak formüle edilir.

Mevcut buluşun bir başka düzenlemesine göre farmasötik kombinasyon, bir kapsül formundadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, değiştirilmiş salımlı dozaj formu, kontrollü salım, sürekli salım, geciktirilmiş salım, uzatılmış salım, tekrar etkili sistem veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir. Bir düzenlemede, değiştirilmiş salımlı dozaj formu, hız kontrol polimerleri kullanılarak hazırlanır.

Kombinasyon, direkt baskı, yaş veya kuru granülasyon, sıcak eriyik granülasyon, sıcak eriyik ekstrüzyon, akışkan yataklı granülasyon, ekstrüzyon/sferonizasyon, briket tablet basma (slugging), püskürterek kurutma (spray drying) veya solvent evaporasyon yöntemi kullanılarak hazırlanır.

Bu mevcut buluşta, kombinasyonun istenen bir çözünmesi elde edilmekte ve istenen bir içerik tekdüzeliği ve basit bir hazırlama prosesi endüstriyel üretim lehine olmaktadır.

Bu buluşta kombinasyon, istenmeyen şizofreni semptomlarının tedavisinde kullanım içindir ve insandaki şizofreni semptomlarının altında yattığı varsayılan proinflamatuar durumu tersine çevirir.

Örnek 1; Farmasötik bir kombinasyon

Bileşenler	**Miktar (toplam formülasyonun ağırlıkça %)**
Aripiprazol	0.5 – 25.0
İbuprofen	25.0 – 60.0
Laktoz monohidrat	5.0 – 25.0
Mısır nişastası	5.0 – 15.0
Sodyum nişasta glikolat	2.0 – 10.0
Mikrokristalin selüloz	8.0 – 20.0
HPC ince toz	1.0 - 10.0
Magnezyum stearat	0.5 – 3.0
TOPLAM	**100**

Örnek 2; Film kaplı tablet

Bileşenler	**Miktar (toplam formülasyonun ağırlıkça %)**
Aripiprazol	4.0
İbuprofen	51.3
Laktoz monohidrat	12.5
Mısır nişastası	10.0
Sodyum nişasta glikolat	4.5
Mikrokristalin selüloz	12.5
HPC ince toz	4.4
Magnezyum stearat	1.0
TOPLAM	**100**

Örnek 3; Film kaplı tablet

Bileşenler	**Miktar (toplam formülasyonun ağırlıkça %)**
Aripiprazol	1.3
İbuprofen	51.3
Laktoz monohidrat	13.8
Mısır nişastası	10.0
Sodyum nişasta glikolat	4.5
Mikrokristalin selüloz	13.8
HPC ince toz	4.4
Magnezyum stearat	1.0
TOPLAM	**100**

Örnek 4; İki Katmanlı Tablet

Birinci Katman	**(%) miktar - ağırlıkça yüzde (w/w)**
Aripiprazol	2.0 – 20.0
Laktoz monohidrat	30.0 – 50.0
Mısır nişastası	10.0 – 20.0
Sodyum nişasta glikolat	2.0 – 10.0
Mikrokristalin selüloz	15.0 – 25.0
HPC ince toz	2.0 – 10.0
Magnezyum stearat	0.5 – 3.0
Toplam (Birinci katman)	**100**
İkinci Katman	**(%) miktar - ağırlıkça yüzde (w/w)**
İbuprofen	40.0 – 60.0
Laktoz monohidrat	25.0 – 50.0
Metil selüloz	2.0 – 10.0
Sodyum nişasta glikolat	2.0 – 10.0
Kolloidal susuz silika	0.5 – 3.0
Magnezyum stearat	0.5 – 3.0
Toplam (İkinci Katman)	**100**

Örnek 5; İki Katmanlı Tablet

Birinci Katman	**(%) miktar - ağırlıkça yüzde (w/w)**
Aripiprazol	15.6
Laktoz monohidrat	37.9
Mısır nişastası	14.0
Sodyum nişasta glikolat	5.0
Mikrokristalin selüloz	22.5
HPC ince toz	4.0
Magnezyum stearat	1.0
Toplam (Birinci katman)	**100**
İkinci Katman	**(%) miktar - ağırlıkça yüzde (w/w)**
İbuprofen	51.3
Laktoz monohidrat	38.5
Metil selüloz	4.1
Sodyum nişasta glikolat	4.1
Kolloidal susuz silika	1.0
Magnezyum stearat	1.0
Toplam (İkinci Katman)	**100**

Örnek 6; İki Katmanlı Tablet

Birinci Katman	**(%) miktar - ağırlıkça yüzde (w/w)**
Aripiprazol	7.8
Laktoz monohidrat	45.7
Mısır nişastası	14.0
Sodyum nişasta glikolat	5.0
Mikrokristalin selüloz	22.5
HPC ince toz	4.0
Magnezyum stearat	1.0
Toplam (Birinci katman)	**100**
İkinci Katman	**(%) miktar - ağırlıkça yüzde (w/w)**
İbuprofen	51.3
Laktoz monohidrat	38.5
Metil selüloz	4.1
Sodyum nişasta glikolat	4.1
Kolloidal susuz silika	1.0
Magnezyum stearat	1.0
Toplam (İkinci Katman)	**100**