

(19)



(10) **LT 5696 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **5696** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 9/06**
A61K 31/00
A61P 19/00
- (21) Paraiškos numeris: **2009 004**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2009 01 22**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2010 07 26**
- (45) Patent paskelbimo data: **2010 11 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: —
- (72) Išradėjas:
Praveen KHULLAR, FR
Mansing SHINGTE, FR
Shirishbhai PATEL, FR
Suseendharnath A, FR
Krishna RAJU, FR
Vanga REDDY, FR
- (73) Patent savininkas:
SANOFI-SYNTHELABO (INDIA) LTD, GIDC, Plot No L-1221, Phase III, Verna Industrial Estate, Verna 403 722, Goa, IN
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, 82, Avenue Raspail, 94250 Gentilly, FR
SANOFI-AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 Paris, FR
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabalienės kontora METIDA, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Aktyvių ingredientų, turinčių nesteroidinį priešuždegiminį vaistą ir kolchikozido darinį, naujas darinys
- (57) Referatas:

Farmacinė kompozicija, apimanti nesteroidinio priešuždegiminio vaisto ir kolchikozido darinio darinį, kur aktyvūs ingredientai yra laisvos būsenos arba druskos formos.

Šio išradimo objektas yra nesteroidinio priešuždegiminio vaisto ir kolchikozido darinio naujas derinys; farmacinės kompozicijos, apimančios juos, skirtos raumenų-skeleto ir sąnarių susirgimų, tokių kaip ankilozės spondilitas, apatinės dalies nugaros skausmas, osteoartritas ir reumatinis artritas, ir periartrikulinių susirgimų, tokių kaip bursitas ir raiščių uždegimas, ir skausmingų raumenų spazmų palengvinimui ir/arba gydymui; ir jų gavimo būdas.

Tarp šių susirgimų apatinės dalies nugaros skausmas (LBP) yra labai paplitęs skausmingas raumenų-skeleto susirgimas, kuris faktiškai kiekvieną paliečia tam tikru jo gyvenimo periodu ir vyrauja gyvenimo laikotarpį 58%-84% intervale. Apatinės nugaros dalies problemos užima svarbią vietą tarp gydymo įstaigų vizitų priežasčių ir reikalauja daug pastangų medicininio gydymo, darbingumo praradimo atžvilgiu ir ne pinigais vertinamos kainos, tokios kaip nutraukta galimybė užsiimti ir mėgautis įprasta veikla. Iš esmės žmonėms, kurių amžius virš 45, apatinės nugaros dalies problemos yra labiausiai paplitusi nedarbingumo priežastis.

Iš šioje srityje žinomų nesteroidinių priešuždegiminių vaistų, kurie gali būti naudojami šiame išradimo, yra ketoprofenas. Ketoprofenas arba (RS)-2-(3-benzoilfenil)propano rūgštis yra nesteroidinis priešuždegiminis vaistas. Ketoprofeno priešuždegiminės, analgetinės ir antipiretinės savybės buvo pademonstruotos klasikinėse gyvūnų ir *in vitro* tyrimų sistemose. Priešuždegiminiuose modeliuose ketoprofenas pasižymėjo slopinančiais prostaglandino ir leukotrieno sintezės poveikiais, antibradikinino aktyvumu, o taip pat liposominės membranos stabilizuojančiu poveikiu. Ketoprofenas gali būti sintetinamas šioje srityje žinomais būdais, tokiais kaip nurodyta patente US 3641127 arba FR2163875.

Iš šioje srityje žinomų kolchikozido darinių, kurie gali būti naudojami šiame išradime, yra tiokolchikozidas. Tiokolchikozidas arba N-[1,2-dimetoksi-10-metilsulfanil-9-okso-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)-oksan-2-il]oksi-6,7-dihidro-5H-benzo[d]heptalen-7-il]acetamidas yra gliukozidas, ekstrahuojamas iš rudeninio vėlyvio sėklų. Jis pasižymi raumenis atpalaiduojančiais, priešuždegiminiais, analgetiniais ir anestetiniais poveikiais su

minimaliais šalutiniais efektais. Tiokolchikozidas gali būti sintetinamas šioje srityje žinomais būdais, tokiais kaip patente FR1049755.

Derinį sudarantys aktyvūs ingredientai yra laisvos būsenos arba vienos iš jų druskų formos.

Šios druskos apima, pavyzdžiui, druskas su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip druskos rūgštis, bromo vandenilio rūgštis, sieros rūgštis, azoto rūgštis, fosforo rūgštis; druskas su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip metansulfonrūgštis, benzensulfonrūgštis, p-toluensulfonrūgštis, acto rūgštis, propiono rūgštis, vyno rūgštis, fumaro rūgštis, maleino rūgštis, obuolių rūgštis, oksalo rūgštis, gintaro rūgštis, citrinų rūgštis, benzoinė rūgštis, migdolų rūgštis, cinamono rūgštis, pieno rūgštis, glikolio rūgštis, gliukurono rūgštis, askorbino rūgštis, nikotino rūgštis ir salicilo rūgštis; arba druskas su rūgštinio amino rūgštimis, tokiomis kaip asparto ir gliutamo rūgštis. Geriau yra farmakologiškai priimtinos druskos.

Kitas šio išradimo objektas yra farmacinė kompozicija, apimanti nesteroidinio priešuždegiminio vaisto ir tiokolchikozido derinį, kur abu aktyvūs ingredientai yra laisvos būsenos arba druskos formos.

Kitas šio išradimo objektas yra farmacinė kompozicija, apimanti ketoprofeno ir tiokolchikozido derinį, kur abu aktyvūs ingredientai yra laisvos būsenos arba druskos formos.

Kitas šio išradimo objektas yra farmacinė kompozicija formos, kuri pritaikyta vartoti peroraliniu būdu.

Kitas šio išradimo objektas yra farmacinė kompozicija kietos vaisto formos.

Kitas šio išradimo objektas yra farmacinė kompozicija, plonu sluoksniu dengtos tabletės formos.

Šio išradimo pranašumas yra pateikti stabilų derinio produktą, pasižymintį geresnėmis analgetinėmis, priešuždegiminėmis ir raumenis atpalaiduojančiomis savybėmis, palyginus su paprastomis tiokolchikozido tabletėmis. Jis taip pat pateikia derinio produktą su sumažintomis ir kontroliuojamomis priemonėmis.

Farmacinė kompozicija ir jos gavimo procesas apima sudarymą sąlygų cheminei sąveikai tarp tiokolchikozido ir ketoprofeno, naudojant farmaciškai priimtinius užpildus vaisto formoje. Priemaišų duomenų pjūvis rodo, kad kai ketoprofenas ir tiokolchikozidas yra gerai sumaišomi vienas su kitu, naudojant farmaciškai priimtinius užpildus, atsiranda žymiai didesnis irimo produktų lygio padidėjimas, palyginus su tuo, kai jie yra atskirai vaisto formoje. Išradimo objektas

LT 5696 B

yra farmacinė kompozicija, apimanti ketoprofeną ir tiokolchikozidą, esančius laisvos būsenos arba druskos formos ir kurie nėra gerai sumaišomi kompozicijoje.

Be to, derinio produktai pasižymi padidintu ir kontroliuojamu užterštumu netgi mažiau, palyginus su tokios pačios dozės tiokolchikozido tabletėmis, atliekant spaudimo tyrimus.

Remiantis išradimo tinkamesniu įgyvendinimo variantu, derinio aktyvūs ingredientai yra ketoprofenas ir tiokolchikozidas. Įprasta ketoprofeno peroralinė dozė yra 50-100 mg du kartus per dieną. Įprasta pradinė tiokolchikozido peroralinė dozė yra 16 mg per dieną.

Šio išradimo farmacinėse kompozicijose aktyvūs ingredientai yra paprastai suformuojami į dozės vienetus, turinčius 50-100 mg ketoprofeno ir 4-8 mg tiokolchikozido dozės vienetą.

Kitas šio išradimo objektas yra farmacinė kompozicija, apimanti 50 mg ketoprofeno ir 4 mg tiokolchikozido.

Kitas šio išradimo objektas yra farmacinė kompozicija, apimanti 100 mg ketoprofeno ir 8 mg tiokolchikozido

Kitas šio išradimo objektas yra farmacinė kompozicija, apimanti 100 mg ketoprofeno ir 8 mg tiokolchikozido ir yra dalomos kietos vaistinės formos.

Šio išradimo vaisto vartojimo dozė ir dažnumas nėra konkrečiai apibrėžti ir jie gali būti maždaug parinkti, priklausomai nuo ypatybių, tokių kaip paciento kūno svoris arba amžius, ligos sunkumas ir panašiai. Paprastai, dienos dozė peroraliniam vartojimui gali būti skiriama kartą per dieną arba keletą kartų per dieną, kaip padalintos dalys, arba kartą per keletą dienų.

Remiantis kitais jo objektais, šis išradimas susijęs su anksčiau aprašytos kompozicijos panaudojimu gamybai vaisto, skirto raumenų-skeleto ir sąnarių susirgimų, tokių kaip ankilozės spondilitas, apatinės dalies nugaros skausmas, osteoartritas ir reumatinis artritas, ir periartrikulinių susirgimų, tokių kaip bursitas ir raiščių uždegimas, ir skausmingų raumenų spazmų palengvinimui ir/arba gydymui,

Be to kitas šio išradimo objektas yra aukščiau nurodytų patologijų gydymo/palengvinimo būdas, kuris apima kompozicijos pagal šį išradimą veiksmingo kiekio skyrimą pacientui.

Farmacinė kompozicija pagal šį išradimą papildomai gali apimti kitus aktyvius ingredientus, turinčius priimtina farmacinį aktyvumą.

Šios kompozicijos geriau yra pagamintos taip, kad galėtų būti skiriamos peroraliniu arba parenteraliniu keliu ir dar geriau peroraliniu keliu.

Pavyzdžiui, farmacinės kompozicijos gali būti sudaromos, pavyzdžiui, farmacinių kompozicijų formos, skirtos peroraliniam vartojimui, tokios kaip granulės, milteliai, kietos kapsulės, minkštos kapsulės, sirupai, emulsijos, suspensijos, tirpalai ir panašiai, arba poliežuviniam, žandiniam vartojimui, arba farmacinių kompozicijų formos, skirtos parenteraliniam vartojimui, tokios kaip injekcijos, skirtos intraveniniam, į raumenis arba poodiniam vartojimui, lašelinės infuzijos, transderminiai preparatai, transmukoziniai preparatai, nosies lašai, inhaliantai, žvakutės ir panašiai. Injekcijos arba lašelinės infuzijos gali būti paruošiamos kaip miltelių preparatai, tokie kaip liofilizuotų preparatų formos, ir gali būti naudojamos, ištirpinant prieš pat naudojimą tinkamoje vandeninėje terpėje, tokioje kaip fiziologinis tirpalas.

Ilgalaikio atpalaidavimo preparatai, tokie kaip dengti polimeru, gali būti tiesiai skiriami intracerebraliai. Geriau farmacinė kompozicija yra plonu sluoksniu dengtos tabletės formos.

Tabletės gali būti dengtos cukroze arba kitomis tinkamomis medžiagomis arba alternatyviai jos gali būti taip apdorotos, kas pasižymėtų užtęstu arba uždelstu aktyvumu ir kad jos nepertraukiamai atpalaiduotų aktyvaus ingrediento kiekį.

Želatinos kapsulių formos preparatas yra gaunamas, maišant aktyvų ingredientą su skiedikliu ir supilant gautą mišinį į minkštas arba kietas želatinos kapsules. Skystų kompozicijų, skirtų peroraliniam vartojimui, gavimui gali būti naudojamas žinomas inertinis skiediklis, toks kaip vanduo arba augalinis aliejus. Be inertinio skiediklio, skysta kompozicija gali turėti pagalbinių medžiagų, tokių kaip drėkinančių agentų, suspensijos rūgščių, saldiklių, aromatinių medžiagų, dažiklių ir konservantų. Skystos kompozicijos gali būti supiltos į kapsules, pagamintas iš absorbuojančios medžiagos, tokios kaip želatina. Kompozicijų, skirtų parenteraliniam vartojimui, pvz. injekcijos, žvakutės, gavimui naudojamų tirpiklių arba suspensijų terpių pavyzdžiai apima vandenį, propilenglikolį, polietilenglikolį, benzilo alkoholį, etilo oleatą, lecitiną ir panašiai. Pagrindinių medžiagų, naudojamų žvakutėms, pavyzdžiai apima, pavyzdžiui, kakavos sviestą, emulsija paverstą kakavos sviestą, lauro lipidą, vitespolį.

Kitas šio išradimo objektas yra tabletės vaisto formos gavimo būdas, apimantis pakopas:

- a) ketoprofeno ir farmaciškai priimtinių užpildų sumaišymą, siekiant gauti sumaišytą medžiagą,
- b) rišamosios medžiagos su farmaciškai priimtinais užpildais gavimą,
- c) rišančios medžiagos pridėjimą į ketoprofeno turintį preparatą,
- d) iš c) gautos medžiagos drėgną granuliavimą,
- e) drėgną formatavimą,
- f) džiovinimą,
- g) sausą formatavimą,
- h) tiokolchikozido ir farmaciškai priimtinių užpildų maišymą, siekiant gauti sumaišytą medžiagą, visų įtrauktų medžiagų sijojimą 1 mm sietu,
- i) medžiagos iš g) ir h) pakopų sumaišymą,
- j) riebiškio pridėjimą, visų įtrauktų medžiagų sijojimą 1 mm sietu,
- k) tablečių formavimą, siekiant gauti tabletės vaisto formą.

Kitas šio išradimo objektas yra plono sluoksnio degtos tabletės vaisto formos gavimo būdas, apimantis tabletės vaisto formos gavimą, kaip apibūdinta anksčiau, ir po to kaitinimo ir padengimo pakopą, siekiant sudaryti plono sluoksnio dengtos tabletės vaisto formą. Kitas šio išradimo objektas yra plono sluoksnio degtos tabletės vaisto formos gavimo būdas, apimantis ketoprofeną ir tiokolchikozidą, kur jie nėra visiškai sumaišomi.

Šis išradimas yra iliustruotas žemiau pateiktuose pavyzdžiuose, kurie neturėtų būti interpretuojami kaip šio išradimo apribojimas.

1 pavyzdys. Tabletės, turinčios ketoprofeno ir tiokolchikozido, gavimo būdas

- 1 pakopa: ketoprofenas prasijojamas su farmaciniais užpildais ir sumaišomas.
- 2 pakopa: paruošiamas rišamasis tirpalas ir 1 pakopos medžiaga yra granuliuojama, siekiant gauti vienodas granules. Drėgnos granulės buvo džiovinamos, norint pasiekti optimalią kompresijai reikalingą drėgmę.
- 3 pakopa: sausos granulės prasijojamos ir pridedama tiokolchikozido su farmaciniais užpildais ir sumaišoma.
- 4 pakopa: magnio stearatas prasijojamas ir sumaišomas.
- 5 pakopa: mišinys buvo suspaudžiamas į tabletes, naudojant tinkamą įspaudimą, ir jos padengiamos, naudojant dengiančią medžiagą.

Kitaip tabletės gali būti paruošiamos sausos granuliacijos būdu, tokiu kaip sekantis.

- 1 pakopa: ketoprofenas prasijojamas su farmaciniais užpildais ir sumaišomas.

2 pakopa: turinys suspaudžiamas/suslegiamas ir siojamas.

3 pakopa: tiokolchikozidas ir kiti farmaciniai užpildai yra prasijojami ir sumaišomi.

4 pakopa: magnio stearatas prasijojamas ir sumaišomas.

5 pakopa: mišinys buvo suspaudžiamas į tabletes ir padengiamas, naudojant dengiančią medžiagą.

2 pavyzdys: plonu sluoksniu dengtos tabletės, turinčios 100 mg ketoprofeno ir 8 mg tiokolchikozido.

Nr.	Ingredientai	QYT (kiekis) /TAB (mg)	QYT (kiekis) /TAB (mg)	QYT (kiekis) /TAB (mg)	QYT (kiekis) /TAB (mg)
1.	Ketoprofenas	100,00	100,00	100,00	100,00
2.	Laktozės monohidratas	367,60	340,50	321,75	253,00
3.	Natrio kroskarmeliozė (Ac di sol)	1,00	5,00	7,50	21,00
4.	Kukurūzų krakmolai	10,00	25,00	34,50	62,50
	RIŠANTIS TIRPALAS				
5.	Povidonas K-30	1,00	3,25	4,10	10,50
6.	Išgrynintas vanduo	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia
	EKSTRAGRANULIATAS				
7.	Natrio kroskarmeliozė (Ac di sol)	1,00	3,50	6,75	20,00
8.	Koloidinis silicio dioksidas	0,40	0,75	0,90	3,50
9.	Tiokolchikozidas	8,00	8,00	8,00	8,00
10.	Magnio stearatas	1,00	4,00	6,50	11,50
	Tabletės svoris	490,00	490,00	490,00	490,00
11.	APVALKALAS				
12.	Geltonasis Opadry	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia
13.	Išgrynintas vanduo	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia
	Tabletės svoris	500,00	500,00	500,00	500,00

LT 5696 B

3 pavyzdys: plonu sluoksniu dengtos tabletės, turinčios 50 mg ketoprofeno ir 4 mg tiokolchikozido.

Nr.	Ingredientai	QYT (kiekis) /TAB (mg)	QYT (kiekis) /TAB (mg)	QYT (kiekis) /TAB (mg)	QYT (kiekis) /TAB (mg)
1.	Ketoprofenas	50,00	50,00	50,00	50,00
2.	Laktozės monohidratas	183,800	170,250	160,875	126,500
3.	Natrio kroskarmeliozė (Ac di sol)	0,5000	2,500	3,750	10,500
4.	Kukurūzų krakmolos	5,000	12,500	17,250	31,250
	RIŠANTIS TIRPALAS				
5.	Povidonas K-30	0,500	1,625	2,050	5,250
6.	Išgrynintas vanduo	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia
	EKSTRAGRANULIATAS				
7.	Natrio kroskarmeliozė (Ac di sol)	0,500	1,750	3,375	10,000
8.	Koloidinis silicio dioksidas	0,200	0,375	0,450	1,750
9.	Tiokolchikozidas	4,000	4,000	4,000	4,000
10.	Magnio stearatas	0,500	2,000	3,250	5,750
	Tabletės svoris	245,000	245,000	245,000	245,000
11.	APVALKALAS				
12.	Geltonasis Opadry	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia
	Išgrynintas vanduo	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia	kiek reikia
	Tabletės svoris	250,000	250,000	250,000	250,000

4 pavyzdys: stabilumo palyginamieji duomenys (40°C/drėgmės koeficientas 75%).

LT 5696 B

Užterštumas	A Lot 1 pradinis	B Lot 2 pradinis	C Lot 1 40°C/75%	D Lot 2 40°C/75%
Nežinomas užterštumas 1	0,25	ND	0,27	ND
Nežinomas užterštumas 2	0,47	ND	0,26	NC
Nežinomas užterštumas 3	ND	ND	1,17	ND
Nežinomas užterštumas 4	ND	ND	1,14	ND
Aukščiausias užterštumas	0,25	0,18	1,17	0,25
Bendras užterštumas	1,35	0,24	3,92	0,25

A stulpelis: Lot 1 pradiniu laiku, turintis ketoprofeno ir tiokolchikozido, gautas kombinuota granuliacija.

B stulpelis: Lot 2 pradiniu laiku, turintis ketoprofeno ir tiokolchikozido, gautas ekstragranuline granuliacija.

C stulpelis: Lot 1, turintis ketoprofeno ir tiokolchikozido, gautas kombinuota granuliacija po 2 mėnesių 40°C/drėgmės koeficientas 75% RH. Užterštumo duomenys yra pateikti lentelėje, išmatuoti 40°C/drėgmės koeficientas 75% RH 2M kiekyje.

D stulpelis: Lot 2, turintis ketoprofeno ir tiokolchikozido, gautas ekstragranuline granuliacija, po 6 mėnesių, esant 40°C/drėgmės koeficientas 75% RH. Stabilumo duomenys rodo, kad Lot 1 (A stulpelis prieš C stulpelį) yra žymus užterštumo lygio padidėjimas per 2 mėnesius 40°C/drėgmės koeficientas 75% RH atskirtame mėginyje. Stabilumo duomenys rodo, kad Lot 2 (B stulpelis prieš D stulpelį) nėra žymaus užterštumo pasikeitimo netgi po 6 mėnesių 40°C/drėgmės koeficientas 75% RH atskirtame mėginyje. Iš aukščiau pateiktų duomenų seka išvada, kad kai kettoprofenas ir tiokolchikozidas nėra visiškai sumaišomi vaisto formoje, nėra žymios sąveikos ir užterštumas yra žymiai žemesnio lygio.

5 pavyzdys: Kompozicijos, apimančios ketoprofeną ir tiokolchikozidą, saugumas ir veiksmingumas.

Kompozicija pagal šį išradimą gali būti vertinama kaip saugi ir veiksminga, gydant stiprų apatinės dalies nugaros skausmą (LBP).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad ji apima nesteroidinio priešuždegiminio vaisto ir kolchikozido darinio derinį, kur aktyvūs ingredientai yra laisvos būsenos arba druskos formos.
2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad ji apima nesteroidinio priešuždegiminio vaisto ir tiokolchikozido derinį, kur aktyvūs ingredientai yra laisvos būsenos arba druskos formos.
3. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, besiskirianti tuo, kad ji apima ketoprofeno ir tiokolchikozido derinį, kur aktyvūs ingredientai yra laisvos būsenos arba druskos formos.
4. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, besiskirianti tuo, kad ji yra formos, kuri gali būti skiriama peroraliniu keliu.
5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų besiskirianti tuo, kad ji yra kietos vaisto formos.
6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų besiskirianti tuo, kad ji yra plonu sluoksniu dengtos tabletės formos.
7. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, besiskirianti tuo, kad ji apima 100 mg ketoprofeno ir 8 mg tiokolchikozido ir yra dalomos kietos vaisto formos.
8. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, besiskirianti tuo, kad ji apima 50-100 mg ketoprofeno ir 4-8 mg tiokolchikozido.
9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, besiskirianti tuo, kad ji apima 100 mg ketoprofeno ir 8 mg tiokolchikozido.

10. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, besiskirianti tuo, kad ji apima 50 mg ketoprofeno ir 4 mg tiokolchikozido.
11. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirta raumenų-skeleto ir sąnarių susirgimų, tokių kaip ankilozės spondilitas, apatinės dalies nugaros skausmas, osteoartritas ir reumatinis artritas, ir periartrikulinių susirgimų, tokių kaip bursitas ir raiščių uždegimas, ir skausmingų raumenų spazmų gydymui arba palengvinimui.
12. Kompozicijos pagal bet kurį iš ankstesnių punktų panaudojimas gamybai vaisto, skirto raumenų-skeleto ir sąnarių susirgimų, tokių kaip ankilozės spondilitas, apatinės dalies nugaros skausmas, osteoartritas ir reumatinis artritas, ir periartrikulinių susirgimų, tokių kaip bursitas ir raiščių uždegimas, ir skausmingų raumenų spazmų gydymui arba palengvinimui.
13. Tabletės formos vaisto gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad jis apima pakopas:
- a) ketoprofeno ir farmaciškai priimtinių užpildų sumaišymą, siekiant gauti sumaišytą medžiagą,
 - b) rišamosios medžiagos su farmaciškai priimtinais užpildais gavimą,
 - c) rišančios medžiagos pridėjimą į ketoprofeno turintį preparatą,
 - d) iš c) gautos medžiagos drėgną granuliavimą,
 - e) drėgną formatavimą,
 - f) džiovinimą,
 - g) sausą formatavimą,
 - h) tiokolchikozido ir farmaciškai priimtinių užpildų maišymą, siekiant gauti sumaišytą medžiagą, visų įtrauktų medžiagų sijojimą 1 mm sietu,
 - i) medžiagos iš g) ir h) pakopų sumaišymą,
 - j) riebiolio pridėjimą, visų įtrauktų medžiagų sijojimą 1 mm sietu,
 - k) tablečių formavimą, siekiant gauti tabletės vaisto formą.
14. Plonu sluoksniu dengtos tabletės formos vaisto gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad jis apima tabletės formos vaisto gavimo pakopas

LT 5696 B

pagal 13 punktą ir po to kaitinimo ir padengimo pakopą, siekiant gauti plonu sluoksniu dengtos tabletės formos vaistą.