

ÖZET**EMPAGLİFLOZİN VE SÜRFAKTAN İÇEREN BİR FİLM KAPLI TABLET**

5 Mevcut buluş, empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya bunun kristalin polimorfunu içeren bir film kaplı tablet ile ilgili olup, bir sürfaktan içerir ve sürfaktan miktarı, toplam çekirdek tablette ağırlıkça %0.1 ile %5.0 arasındadır. Mevcut buluş ayrıca formülasyonun hazırlanmasına yönelik basit, hızlı, uygun maliyetli, zamandan kazandıran ve endüstriyel olarak uygun bir yöntem ile ilgilidir.

İSTEMLER

- 1) Empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren bir film kaplı tablet ile ilgili olup, özelliği bir sürfaktan içermesi ve sürfaktan miktarının, toplam çekirdek tablette ağırlıkça %0.1 ile %5.0 arasında olmasıdır.
- 5 2) İstem 1'e göre film kaplı tablet olup, özelliği sürfaktanların sodyum lauril sülfat, dokusat sodyum, gliseril esterler, gliseril monoleat, poloksamer, polietilen alkil eterler, poligliseril esterler, polisorbitatlar, polioksietilen esterler, polioksietilen stearatlar, sodyum stearat, kalsiyum oleat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 3) İstem 1'e göre film kaplı tablet olup, özelliği sürfaktanın, sodyum lauril sülfat olmasıdır.
- 10 4) İstem 1'e göre film kaplı tablet olup, özelliği Empagliflozin miktarının toplam çekirdek tablette ağırlıkça %0.5 ile %25.0 arasında olmasıdır.
- 5) İstem 1'e göre film kaplı tablet olup, özelliği film kaplı tabletin ayrıca dağıtıcılar, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, lubrikantlar veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyen içermesidir.
- 15 6) İstem 5'e göre film kaplı tablet olup, özelliği dağıtıcıların sodyum nişasta glikolat, kroskarmelloz sodyum, krospovidon, magnezyum alüminyum silika, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum silikat, karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, düşük sübstitüe edilmiş hidroksipropil selüloz, poloksamer, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum dodesil sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 20 7) İstem 6'ya göre film kaplı tablet olup, özelliği dağıtıcıların miktarının toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %1.0 ile %10.0'u arasında olmasıdır.
- 8) İstem 6'ya göre film kaplı tablet olup, özelliği dağıtıcının kroskarmelloz sodyum olmasıdır.
- 9) İstem 5'e göre film kaplı tablet olup, özelliği şunları içermesidir;
 - Empagliflozin
 - Sodyum lauril sülfat
 - Kroskarmelloz sodyum.
- 25 10) İstem 5'e göre film kaplı tablet olup, özelliği dolgu maddelerinin, laktoz, laktoz monohidrat, spreyle kurutulmuş laktoz monohidrat, susuz laktoz, mikrokristalin selüloz, prejelatinize nişasta, mannitol, mısır nişastası, maltodekstrin, fruktoz, maltoz, sukroz, dikalsiyum fosfat,

amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dihidrat, nötr peletler, selüloz, selüloz asetat, magnezyum oksit, maltodekstrin, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, nişasta, şeker küreleri, polisorbitat 80 veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

- 5 11) İstem 5'e göre film kaplı tablet olup, özelliği bağlayıcıların, mısır nişastası, hidroksipropil selüloz, karboksimetilselüloz sodyum, nişasta zamkı, akasya zamkı, dekstroz, etil selüloz, gliseril behenat, hidroksietil selüloz, hidroksietil metil selüloz, hidroksipropil nişasta, hipromelloz, magnezyum alüminyum silikat, maltodekstrin, maltoz, metilselüloz, poloksamer, polidekstroz, polietilen oksit, polimetakrilatlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 10

12) İstem 11'e göre film kaplı tablet olup, özelliği bağlayıcının hidroksipropil selüloz olmasıdır.

13) İstem 5'e göre film kaplı tablet olup, özelliği şunları içermesidir;

- 15 a) Empagliflozin
b) Sodyum lauril sülfat
c) Mikrokristalin Selüloz
d) Laktoz monohidrat
e) HPC LF
f) Kroskarmelloz sodyum
g) Magnezyum stearat

20 14) Film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik bir proses olup, aşağıdaki adımları içerir;

- 25 - Empagliflozin, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat ve HPC'nin karıştırılması,
- Karışımın suyla granüle edilmesi,
- Yaş granülün elekten geçirilmesi,
- Yaş granülün bir akışkan yatakta kurutulması,
25 - Karışımın elekten geçirilmesi,
- Kroskarmelloz sodyumun eklenmesi ve ardından karıştırılması,
- Sodyum lauril sülfatın eklenmesi ve ardından karıştırılması,
- Magnezyum stearat eklenip karıştırılması,
- Karışımın çekirdek tablete basılması,
30 - Çekirdek tabletlerin film kaplama maddesi ile kaplanması.

TARİFNAME

EMPAGLİFLOZİN VE SÜRFAKTAN İÇEREN BİR FİLM KAPLI TABLET

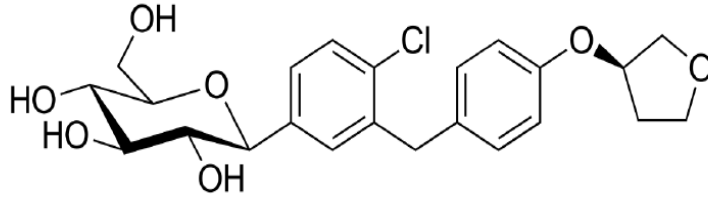
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya bunun kristalin polimorfunu içeren bir film kaplı tablet ile ilgili olup, bir sürfaktan içerir ve sürfaktan miktarı, toplam çekirdek tablette ağırlıkça %0.1 ile %5.0 arasındadır. Mevcut buluş ayrıca formülasyonun hazırlanmasına yönelik basit, hızlı, uygun maliyetli, zamandan kazandıran ve endüstriyel olarak uygun bir yöntem ile ilgilidir.

Buluşun Arka Planı

Empagliflozin, sodyum-glikoz ortak taşıyıcı (ko-transporter) tip 2 (SGLT-2)'nin güçlü bir inhibitörüdür ve bundan dolayı tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır. Halihazırda tip 2 diyabet tedavisi ve kan şekeri kontrolünün iyileştirilmesi için onaylanmıştır.

Empagliflozin, beyaz ile sarımsı, higroskopik olmayan kristalin bir katıdır, suda çok az çözünür (pH 1-7.4), asetonitril ve etanolde az çözünür, metanolde eser miktarda çözünür ve toluen içinde pratik olarak çözünmez. Empagliflozinin kimyasal adı (1S)-1,5-anhidro-1-(4-kloro-3-{4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloksi]benzil}fenil)-D-glusitol olup, kimyasal yapısı Formül I'de gösterilmiştir.



Formül I

Empagliflozin piyasada bir serbest baz formunda mevcuttur ve Jardiance® ticari adı altında 10 mg ve 25 mg kuvvetlerde bir oral tablet olarak satılmaktadır. Ayrıca piyasada Metformin ile bir kombinasyon ürünü ve Linagliptin ile bir kombinasyon ürünü olarak da mevcuttur.

Empagliflozinin kristalin formunun ilk bahsi, WO 2006/117359 sayılı patent başvurusunda bulunabilir. WO2006117360, Form I ve Form II olarak açıklanan diğer iki empagliflozin formunu açıklamaktadır. Ayrıca, bunun üretimi ve Empagliflozin sentezi için yöntemler de açıklamıştır.

US 20110014284, empagliflozin içeren farmasötik kompozisyonları, bu tür kompozisyonların hazırlanmasına yönelik prosesi ve bunların tip 1 diabetes mellitus ve tip 2 diabetes mellitus dahil olmak üzere çeşitli durumların tedavisinde kullanımlarını açıklamaktadır.

5 EP 1730131, Empagliflozin'i, bunun üretimine yönelik prosesi, kullanımını ve farmasötik kompozisyonunu açıklar. Laktoz, mısır nişastası, polivinilpirolidon, magnezyum stearat gibi farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenlerle karışım halinde etkin bileşen içeren bir tablet kompozisyonu açıklanmıştır.

10 Önceki teknikten ve literatürden anlaşılacağı üzere Empagliflozin içeren birçok farmasötik kompozisyon rapor edilmiştir. Empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren, istenen çözünme profiline, stabilizeye, içerik tekdüzeliğine, iyileştirilmiş sıkıştırılabilirliğe, akışkanlığa sahip olan ve güvenli, etkili, kolay imalat yöntemleriyle imal edilen oral dozaj formülasyonlarına yönelik mevcut ve sürekli bir ihtiyaç vardır.

15 Empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren tablette belirli bir miktarda sürfaktanın kullanılmasının, istenen çözünme profilini ve hatta stabilizeyi sağladığını bulduk.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluşun ana amacı, Empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya bunun kristalin polimorfunu içeren, istenen çözünme profiline sahip olan bir film kaplı tablet sağlamaktır.

20 Mevcut buluşun başka bir amacı, Empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren, iyileştirilmiş stabilize, akışkanlık, homojenlik ve stabilizeye sahip olan bir film kaplı tablet sağlamaktır.

25 Mevcut buluşun başka bir amacı, Empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren, basit, kolay, zaman kazandıran ve hızlı imalat yöntemleriyle hazırlanan bir film kaplı tablet sağlamaktır.

Empagliflozinin çeşitli farmasötik dozaj formları yayınlanmıştır. Empagliflozin içeren formülasyonlar hazırlanırken karşılaşılan başlıca problem, dağılma ve çözünme sürelerinde zorluklara yol açan, empagliflozinin düşük çözünürlüğüdür.

Empagliflozin içeren bir tablette bir sürfaktan kullanıldığında, tablet istenen çözünme profilini gösterir ve sürfaktan aynı zamanda stabilitenin sağlanmasına da yardımcı olur. Bu formülasyonda sürfaktan az miktarda kullanılsa bile suda çökelmeden çözündüğünü gördük. Bu aynı zamanda hem stabilite hem de homojenlik sağlamaya yardımcı oldu.

- 5 Bu buluşun bir düzenlemesine göre, bir film kaplı tablet empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içermekte olup, bir sürfaktan da içerir ve sürfaktan miktarı, toplam çekirdek tablette ağırlıkça %0.1 ile %5.0 arasındadır.

Uygun sürfaktanlar, sodyum lauril sülfat, dokusat sodyum, gliseril esterler, gliseril monoleat, poloksamer, polietilen alkil eterler, poligliseril esterler, polisorbitatlar, polioksietilen esterler, 10 polioksietilen stearatlar, sodyum stearat, kalsiyum oleat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre, sürfaktan, sodyum lauril sülfattır. Sodyum lauril sülfat (SLS) alkali, anyonik bir sürfaktandır. Empagliflozinin sudaki çözünürlüğünü etkili bir şekilde artırabilir ve hızla dağılmasını ve çözülmesini sağlayabilir.

- 15 Bu buluşun bir düzenlemesine göre, sodyum lauril sülfat miktarı toplam çekirdek tablette ağırlıkça %0.1 ile %5.0 veya %0.5 ile %3.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre Empagliflozin miktarı, toplam çekirdek tablette ağırlıkça %5.0 ile %25.0 arasında bulunur. Tercihen Empagliflozin miktarı toplam çekirdek tablette ağırlıkça %1.0 ile %20.0 veya %3.0 ile %14.0 arasındadır.

- 20 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, tercihen empagliflozin kristalin formdadır.

Genel anlamda, bir formülasyonda sağlanan ekspiyanlar, örn. bir etkin maddenin çözünürlük, absorpsiyon, biyoyararlanım gibi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerini olumlu veya olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Bu nedenle formülasyon geliştirilirken etkin maddeye eşlik eden ekspiyanlar dikkatli ve bilinçli bir şekilde seçilmelidir. Formülasyonlar, etkin madde ile ekspiyanlar 25 arasında herhangi bir fizikokimyasal uyumsuzluğa sahip olmamalıdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre film kaplı tablet, ayrıca dağıtıcılar, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, lubrikantlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekspiyan içerir.

Uygun dağıtıcılar sodyum nişasta glikolat, kroskarmelloz sodyum, krospovidon, magnezyum alüminyum silika, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum silikat, karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, düşük sübstitüe edilmiş hidroksipropil selüloz, poloksamer, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum dodesil sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

- 5 Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, dağıtıcıların miktarı, toplam çekirdek tabletin ağırlığınca %1.0 ile %10.0 arasındadır. Tercihen dağıtıcıların miktarı, toplam çekirdek tabletin ağırlığınca %1.0 ile %4.0 arasındadır.

Buluşun bu düzenlemesine göre, dağıtıcı, kroskarmelloz sodyumdur.

- 10 Empagliflozin içeren bir tablette bir sürfaktan (özellikle sodyum lauril sülfat), bir dağıtıcı (özellikle kroskarmelloz sodyum) ile birlikte bulunduğu istenen akışkanlık ve homojenliğin sağlandığını bulduk. Ayrıca bu, istenen çözünme profilinin sağlanmasına yardımcı olur.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre film kaplı tablet şunları içerir;

- 15 - Empagliflozin
- Sodyum lauril sülfat
- Kroskarmelloz sodyum.

- 20 Uygun dolgu maddeleri, laktoz, laktoz monohidrat, spreyle kurutulmuş laktoz monohidrat, susuz laktoz, mikrokristalin selüloz, prejelatinize nişasta, mannitol, mısır nişastası, maltodekstrin, fruktoz, maltoz, sukroz, dikalsiyum fosfat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dihidrat, nötr peletler, selüloz, selüloz asetat, magnezyum oksit, maltodekstrin, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, nişasta, şeker küreleri, polisorbata 80 veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, dolgu maddelerinin miktarı toplam çekirdek tablette ağırlıkça %50.0 ila %95.0'tir. Tercihen toplam çekirdek tablette ağırlıkça %70.0 ila %92.0 arasında veya %75.0 ila %90.0 arasındadır.

- 25 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dolgu maddesi, mikrokristalin selülozdur.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, dolgu maddesi laktoz monohidrattır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz ve laktoz monohidrattır.

Uygun bağlayıcılar, mısır nişastası, hidroksipropil selüloz, karboksimetilselüloz sodyum, nişasta zımkı, akasya zımkı, dekstrozu, etil selüloz, gliseril behenat, hidroksietil selüloz, hidroksietil metil selüloz, hidroksipropil nişasta, hipromelloz, magnezyum alüminyum silikat, maltodekstrin, maltozu, metilselüloz, poloksamer, polidekstrozu, polietilen oksit, polimetakrilatlar veya bunların karışımlarını

5 içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, bağlayıcıların miktarı, toplam çekirdek tabletin ağırlığına %1.0 ile %10.0 arasındadır. Tercihen bağlayıcıların miktarı, toplam çekirdek tabletin ağırlığına %1.0 ile %4.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, bağlayıcı, hidroksipropil selülozdu. Özellikle hidroksipropil selüloz LF kullanılmaktadır.

10

Uygun lubrikantlar, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, borik asit, hidrojene bitkisel yağ, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, polietilen glikol, stearik asit, yağ asidi, fumarik asit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Buluşun bu düzenlemesine göre lubrikant, magnezyum stearattır.

15 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, film kaplı tablet şunları içerir;

- a) Empagliflozin
- b) Sodyum lauril sülfat
- c) Mikrokristalin Selüloz
- d) Laktozu monohidrat
- e) HPC LF
- f) Kroskarmelloz sodyum
- g) Magnezyum stearat

20

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, empagliflozin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren film kaplı tablet, yağ granülasyon prosesiyle elde edilir. Yağ granülasyon sırasında solvent kullanılır.

25

Uygun solventler, su, propanol, 1-butanol, 2-butanol, etil asetat, etil eter, metilen klorür, aseton, etanol, diklorometan veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

30

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik bir proses şunları içerir:

- Empagliflozin, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat ve HPC'nin karıştırılması,
- Karışımın suyla granüle edilmesi,
- 5 - Yaş granülün elekten geçirilmesi,
- Yaş granülün bir akışkan yatakta kurutulması,
- Karışımın elekten geçirilmesi,
- Kroskarmelloz sodyumun eklenmesi ve ardından karıştırılması,
- Sodyum lauril sülfatın eklenmesi ve ardından karıştırılması,
- 10 - Magnezyum stearat eklenip karıştırılması,
- Karışımın çekirdek tablete basılması,
- Çekirdek tabletlerin film kaplama maddesi ile kaplanması.

Örnek 1: Empagliflozin içeren film kaplı tablet

Bileşenler	Miktar (toplam çekirdek tabletin ağırlığınca yüzde (%))
Empagliflozin	0.5 – 25.0
Sodyum lauril sülfat	0.1 – 5.0
Mikrokristalin Selüloz PH101	15.0 – 30.0
Laktoz Monohidrat	45.0 – 70.0
HPC LF	1.0 – 10.0
Kroskarmelloz sodyum	1.0 – 10.0
Magnezyum stearat	0.1 – 3.0
TOPLAM ÇEKİRDEK TABLET	100

Örnek 2: Empagliflozin içeren film kaplı tablet

Bileşenler	Miktar (toplam çekirdek tabletin ağırlığına yüzde (%))	Miktar (toplam çekirdek tabletin ağırlığına yüzde (%))
Empagliflozin	12.50	4.0
Sodyum lauril sülfat	2.00	1.00
Mikrokristalin Selüloz PH101	25.00	25.00
Laktoz Monohidrat	55.0	64.5
HPC LF	3.00	3.00
Kroskarmelloz sodyum	2.0	2.0
Magnezyum stearat	0.50	0.50
TOPLAM ÇEKİRDEK TABLET	100	100

Örnek 1 veya 2 için bir proses;

- Empagliflozin, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat ve HPC'nin karıştırılması,
- 5 - Karışımın suyla granüle edilmesi,
- Yaş granülün elekten geçirilmesi,
- Yaş granülün bir akışkan yatakta kurutulması,
- Karışımın elekten geçirilmesi,
- Kroskarmelloz sodyum ilave edilerek karıştırılması,
- 10 - Sodyum lauril sülfat ilave edilerek, karıştırılması,
- Magnezyum stearat ilave edilerek, karıştırılması,
- Karışımın çekirdek tablete basılması,
- Çekirdek tabletlerin film kaplama maddesi ile kaplanması.