

ÖZET

ORAL TERAPÖTİK FORMÜLASYONLAR

Mevcut buluş; tip 2 diabetes mellitus'lu erişkinlerde, glisemik kontrolü arttırmak için diyet ve egzersize ek olarak, tek başına metforminin maksimum tolere edilen dozu ile yeterli kontrol altında olmayan hastalarda, insülin dahil diyabet tedavisi için diğer tıbbi ürünlerle birlikte metformin ve bu tıbbi ürünler ile yeterli kontrol altında olmayan hastalarda kombinasyon halinde, hali hazırda ayrı tabletlerde linagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi gören hastalarda kullanılmak üzere, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-IV) inhibitörleri grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/ler ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına veya biguanid grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/ler ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini içeren farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Oral kullanılmak üzere dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/ler ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin biguanid grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/ler ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini içeren farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.
2. İstem 1’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken maddenin vildagliptin, evogliptin, saksagliptin, sitagliptin, linagliptin, anagliptin, teneligliptin, alogliptin, trelagliptin, gemigliptin, dutogliptin, omarigliptin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri arasından seçilmesidir.
3. İstem 2’de belirtilen farmasötik bileşim/ler olup özelliği; dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken maddenin tercihen linagliptin olmasıdır.
4. İstem 1’deki gibi farmasötik bileşim/ler olup, özelliği biguanid grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/lerin fenformin, metformin ve butformin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin arasından seçilmesidir.
5. İstem 4’e göre farmasötik bileşim/ler olup, özelliği biguanid grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/lerin tercihen metformin olmasıdır.
6. İstem 1-3’den herhangi birine göre farmasötik bir bileşim/ler olup, özelliği film kaplı tablet formülasyonunda olmasıdır.
7. İstem 1-6’dan herhangi birine göre farmasötik bir bileşim olup, özelliği linagliptin miktarının 1-25 mg aralığında, tercihen 2,5 mg, metformin miktarının 100-3000 mg aralığında, tercihen 1000 mg olmasıdır.
8. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre farmasötik bileşim/ler olup, özelliği söz konusu bileşimin farmasötik olarak kabul edilebilir uygun etken maddeler yanında en az bir seyreltici, en az bir bazık ajan, en az bir bağlayıcı, en az bir lubrikant, en az bir glidant, en az bir çözücü, en az bir film kaplama ajanı, en az bir film yapıcı madde, en az bir yapışma önleyici, en az bir plastikleştirici ve en az bir pigment ihtiva etmesidir.
9. Oral yolla uygulamaya yönelik, tablet formülasyon olup özelliği 1-25 mg Linagliptin ve 100-3000 mg Metformin içeren bileşimin aşağıdakileri içermesidir:

- yaklaşık %0.01-5 ağırlık/ağırlık oranında Linagliptin

- yaklaşık % 1-95 ağırlık/ağırlık oranında Metformin

-yaklaşık, % 5-55 ağırlık/ağırlık oranında prejelatinize nişasta

-yaklaşık, %0.01-5 ağırlık/ağırlık oranında meglümin

5 -yaklaşık, %0.1-35 ağırlık/ağırlık oranında kopovidon

-yaklaşık, %0.01-9 ağırlık/ağırlık oranında silika koloidal hidrat

-yaklaşık, %0.01-15 ağırlık/ağırlık oranında magnezyum stearat

-yaklaşık %0.1-15 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla kaplama madde(leri) (bu kaplama, hidroksipropil metil selüloz, titanyum dioksit, talk, makrogol, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksit içermektedir.)

-kafi miktarda etanol ve/veya saf su.

10. Oral yolla uygulamaya yönelik, tablet formülasyonu olup özelliği 1-25 mg Linagliptin ve 100-3000 mg Metformin içeren bileşimin aşağıdakileri içermesidir:

-yaklaşık, 75-450 mg prejelatinize nişasta

15 -yaklaşık, 2-30 mg meglümin

-yaklaşık, 35-300 mg kopovidon

-yaklaşık, 0.5- 20 mg silika koloidal hidrat

-yaklaşık, 0.1-15 mg magnezyum stearat

20 -yaklaşık, 5-85 mg bir veya daha fazla kaplama madde(leri) (bu kaplama, hidroksipropil metil selüloz, titanyum dioksit, talk, makrogol, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksit içermektedir.)

-kafi miktarda etanol ve/veya saf su.

11. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde, diyet ve egzersize ek olarak, glisemik kontrol sağlamak için tedavisinde kullanılmak üzere İstem 1'e uygun kompozisyon.

TARİFNAME

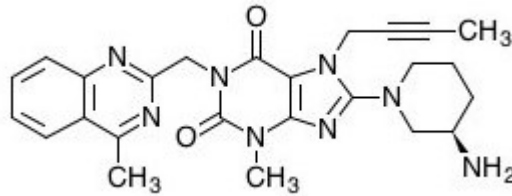
ORAL TERAPÖTİK FORMÜLASYONLAR

BULUŞUN İLGİLİ OLDUĞU ALAN

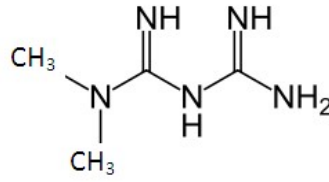
Mevcut buluş; tip 2 diabetes mellitus’lu erişkinlerde, glisemik kontrolü arttırmak için diyet ve egzersize ek olarak, tek başına metforminin maksimum tolere edilen dozu ile yeterli kontrol altında olmayan hastalarda, insülin dahil diyabet tedavisi için diğer tıbbi ürünlerle birlikte metformin ve bu tıbbi ürünler ile yeterli kontrol altında olmayan hastalarda kombinasyon halinde, hali hazırda ayrı tabletlerde linagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi gören hastalarda kullanılmak üzere, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-IV) inhibitörleri grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/ler ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına veya biguanid grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/ler ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini içeren farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

Mevcut buluş; dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki etken maddenin, Linagliptin, 8-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]-7-(but-2-in-1-il)-3-metil-1-[(4-metilkinazolin-2-il)metil]-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion (Formül I) ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile biguanid grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki etken maddenin Metformin, N,N- dimetilimidodikarbonimidik diamid (Formül II) ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri olduğu, Linagliptinin monoterapi olarak tek başına kullanıldığı veya diğer uygun aktif ajan/lar ile kombinasyon olarak kullanıldığı farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

Formül I:



Formül II:



Ayrıca buluş; Linagliptin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına veya metformin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşimlerin oral uygulama için uygun olan formülasyonlarını ve profilaktik ve/veya semptomatik ve/veya terapötik kullanımlarını da kapsamaktadır.

ÖNCEKİ TEKNİK (TEKNİĞİN BİLİNER DURUMU)

- 10 Kandaki glukoz (şeker) düzeyi yükseldiğinde normal koşullarda pankreasın beta hücreleri tarafından insülin hormonu salgılanması, hücrelerin gereksinme duydukları enerjiyi sağlayabilmeleri için glukozun hücre içine girmesi ve kullanılması gerekmektedir; bunu ise insülin uyarmaktadır.

- 15 Diabetes mellitus; insan vücudunda insülin yokluğu, yetersizliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmaları bozukluğuyla birlikte olan, kronik hiperglisemi ile seyreden etyolojisinde birçok etkenin rol aldığı kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanır.

- 20 Diyabetli bireylerde, pankreas tarafından üretilen insülin ya yetersizdir ya da insülin, hedef dokularda etkisini yeterince gösterememektedir. Bunun sonucunda; kanda ve idrarda glukoz düzeyi artar, kandaki aşırı glukoz düzeyleri dokulara ve hücelere hasar vererek disfonksiyonuna ve yetmezliğine neden olur. Diabetes mellitusun uzun vadedeki etkileri progresif gelişen spesifik komplikasyonlarla ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlar (potansiyel körlüğe gidebilen retinopati ile böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilecek nefropati ve/veya ayak ülseri, amputasyon riski taşıyan nöropati gibi) ve makrovasküler komplikasyonlar (miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi) olarak iki grupta incelenebilir. Dolayısıyla diyabetli hastalar kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalıklar için risk taşımaktadır.

Diabetes mellitus'un üç ana tipi vardır: Tip 1 diabetes mellitus, Tip 2 diabetes mellitus ve diğer spesifik defektlerden kaynaklanan diyabet şeklinde sınıflandırılır (WHO/NCD/NCS/99.2).

Genelde çocuklarda ve genç yaşlarda ortaya çıkan (< 30 yaş) Tip 1 Diyabette (İnsüline Bağımlı Diyabet); pankreas insülini ya hiç salgılayamaz veya çok az salgılar. Tip 1 diyabet hastaları hastalığın her aşamasında insüline mutlak ihtiyaç duyarlar.

Erişkin yaşta başlayan ve tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ı tip 2 diyabettir (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet). İnsülin üretimindeki yetersizlikle birlikte çevre dokularda da insüline karşı direnç vardır. Kandaki glukoz miktarını etkili şekilde kontrol edebilmek için pankreastan daha fazla insülin salgılanması gerekir.

Diabetes mellitus ve özellikle insüline bağımlı olmayan diyabetin (Tip 2 diyabet) terapötik tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar:

- Biguanid
- Sülfonilüre
- α - glukosidaz inhibitör
- Prandial glukoz düzenleyici
- Tiazolidinedionlar (Glitazonlar)
- İncretin mimetikler/ GLP- 1 analogları
- DPP- 4 inhibitörler (Gliptinler).

Dipeptidilpeptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri; GLP-1 molekülünün postprandial dönemde hızlı yıkılmasını sağlayan DPP-4 enziminin inhibe edilmesi endojen ve doğal inkretinler olan GLP-1 ve GIP düzeylerinin artırılması diğer yeni bir antidiyabetik ilaç grubudur.

DPP-4 inhibisyonu inkretinlerin hızlı yıkımını önleyen ve Diabetes mellitus (DM) tedavisinde umut veren terapötik bir hedef olarak görünmektedir. DPP-4 inhibitörleri anti-

hiperglisemik etkilerini inkretinlerin konsantrasyonlarını ve etkilerini uzatarak gösterirler.

DPP-4 inhibitörleri oral olarak aktif, düşük moleküler ağırlığı olan ve plazma DPP-4 aktivitesinin %90'dan fazlasını 24 saatten fazla inhibe edebilen moleküllerdir. Bu ajanlar aktif inkretin seviyelerini hızlı degradasyonu önleyerek artırır. Böylece endojen inkretinde artışa bağlı olarak pankreatik insülin rezervinin tamamen tükenmediği erken evre DM

tedavisinde etkili olurlar. Dipeptidilpeptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri grubunda sitagliptin

alogliptin, saksagliptin, vildagliptin, evogliptin, linagliptin, anagliptin, teneligliptin, trelagliptin, gemigliptin, dutogliptin, omarigliptin yer almaktadır.

Sülfonilüre tedavisinde görülen hipoglisemi riski DPP-4 inhibitörlerinde daha düşük görünmektedir. Tiazolinedionlarda görülen kemik kırığı, konjestif kalp yetmezliği, kilo alımı gibi risklere yapılan çalışmalarda rastlanmamıştır. Bu güncel veriler ışığında yan etki açısından daha güvenli görünmektedirler. (*DPP-4 İnhibitörleri ve Diabetes Mellitus Tedavisi- Yrd.Doç.Dr. Uğur Bilge Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*)

Biguanidler; diabetes mellitus veya gizli şeker tedavisi için kullanılan oral antihiperglisemik ilaçlardır. Biguanid türevi antihiperglisemik ajanlar insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus' ta yaygın olarak kullanılırlar.

Metformin, dimetilbiguanid yapısında olup biguanid sınıfından antihiperglisemik bir ajandır. Plazma glukoz düzeyinin azaltılması için oral yolla alınan metformin hepatik glukoz oluşumunun azaltılmasının yanında dokudaki insülin duyarlılığını da artırır. Özellikle karaciğerde glukoneogenezi ve daha az olarak da periferik insülin direncini azaltarak etki gösterir. Hipoglisemi yaratmayan ve hafif kilo verdiren bir antidiyabetiktir.

Diyabet tedavisinde amaç, hipergliseminin akut ozmotik semptomlarından kaçınmak, kan şekerini uzun dönemde hem kontrol altına almak hem de stabilitesini sağlamak, komplikasyonları önlemek/ertelemek, ve bunları yaparken de hastanın yaşam kalitesini bozmamak olmalıdır.

Diyabetin patofizyolojisinde insülin direnci, insülin eksikliği, glukagon fazlalığı, GLP-1/ GIP eksikliği-direnci, yağ dokusundan salgılanan sitokinler gibi multipl faktörler mevcuttur. Bu da yeni tedavilerin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya çıkartmaktadır. Son yıllarda onay alan tedavi ajanları, DPP-4 enzim inhibitörleri, GLP-1 analogları, SGLT-2 (Sodyum Glukoz Transporter 2) inhibitörleri, yeni analog insülinler olarak sıralanabilir.

(*Diabette Yeni Sistemik Tedavi Yaklaşımları- Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu*)

Tip 2 diyabette, doğal sürecin sonucu olarak, monoterapiler zamanla yerlerini kombinasyon tedavilerine bırakır. Hastalığın fizyopatolojik temeline uygun olarak, insülin duyarlılaştırıcı ve insülin salgılatıcı ilaçlar kombine edilir. Maliyet ve deneyim süresi göz önüne alındığında en çok metforminli kombinasyonlar tercih edilmelidir. Hastanın özelliklerine göre, metformin genellikle SU, GLN, DPP4-İ, PİO veya SGLT2-İ ile kombine edilebilir. (*Temel diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem*

kılavuzu-2018). Amaç etkinliğin yanısıra hastanın tedaviye uyumun da artmasıyla tedavi başarısını artırmaktır.

WO2015071859 no'lu patent başvuru dokümanında DPP-4 inhibitörlerini içeren oral dağılılabılır kompozisyonlardan, hazırlanma işlemlerinden ve diabet tedavisinde kullanımıından bahsedilmiştir.

WO2015110962 no'lu patent başvuru dokümanında Linagliptin veya bunun tuzunu, metformini veya bunun tuzunu ve bir veya daha fazla alkalizatörü içeren stabil bir farmasötik bileşimden bahsedilmektedir.

US 20110206766 nolu US Patent Başvurusu, Linagliptin gibi bir DPP-4 inhibitörü ilacın ve Metformin gibi ortak bir ilacın sabit doz kombinasyonlarını açıklamaktadır. Bileşim ayrıca bir veya daha fazla farmasötik ekspiyan, söz konusu DPP-4 inhibitörünü bozunmaya karşı stabilize etmek için tamponlama ajanı gibi bazik ajan içermektedir.

Bir bileşiğin farklı polimorfları, erime noktası, çözünürlük, dansite, optik ve elektriksel özellikler, buhar basıncı ve katı hal stabiliteleri açısından farklı özelliklere sahiptir.

Polimorfizm; farklı hız ve sıcaklıklarda farklı çözücülerden kristalizasyon, çöktürme, uçurma, erimiş kütleden kristalizasyon, öğütme, liyofilizasyon, püskürterek kurutma gibi işlemlerin sonucunda oluşabilir. Katı ilaç şekli içindeki etkin madde ve yardımcı maddeler farklı kristal şekillerde ve amorf formda bulunurlar. Farklı polimorfların yapılarında gözlenen farklı kristal yapılar, çözünürlük ve çözünme profillerinde farklılığa yol açabilir.

Polimorfların raf ömrü süresince dayanıklı olmaları gerekir.

BULUŞUN AÇIKLAMASI

Mevcut buluş; tip 2 diabetes mellitus'lu erişkinlerde, glisemik kontrolü arttırmak için diyet ve egzersize ek olarak, tek başına metforminin maksimum tolere edilen dozu ile yeterli kontrol altında olmayan hastalarda, insülin dahil diyabet tedavisi için diğer tıbbi ürünlerle birlikte metformin ve bu tıbbi ürünler ile yeterli kontrol altında olmayan hastalarda kombinasyon halinde, hali hazırda ayrı tabletlerde linagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi gören hastalarda kullanılmak üzere, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-IV) inhibitörleri grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/ler ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına veya biguanid grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde/ler ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini içeren farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

Mevcut buluşun bir diğer yönü; oral yolla uygulamaya yönelik dipeptidil peptidaz-4 (DPP-IV) inhibitörleri grubunda yer alan alan antidiyabetik özellikteki uygun etken maddenin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin monoterapi olarak tek başına veya biguanid grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombine tedavisini içeren farmasötik bileşim/ler ile ilgilidir.

Buluştta, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki uygun etken madde, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, vildagliptin, evogliptin, saksagliptin, sitagliptin, linagliptin, anagliptin, teneligliptin, alogliptin, trelagliptin, gemigliptin, dutogliptin, omarigliptin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri arasından tercihen linagliptin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri olarak tercihen linagliptin olarak seçilir.

Buluştta, etken madde olarak kullanılan biguanid grubunda yer alan antidiyabetik özellikteki etken madde/ler, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte; fenformin, metformin, butformin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri arasından tercihen metformin hidroklorür olarak seçilir.

Buluştta “farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri” terimi ile farmasötik olarak kabul edilebilir uygun tuzlar, esterler, solvatlar, hidratlar, kompleksler, polimorflar, enantiyomerler, önilaçlar, asit adisyon tuzları, analoglar, izomerler, rasematlar, amidler, enantiyomer tuzları, bazik tuzlar, konjugeler, tautomerler, anhidratlar, anhidritler, bazlar, asitler, eterler, kristal ve amorf formlar veya serbest formlarından bir veya daha fazlası fazlası ile formüle edilebilir.

Oral uygulama için hazırlanan farmasötik bileşim katı ya da sıvı dozaj formlarında olabilir. Bu dozaj formları; tablet (kaplama içermeyen, çiğnenebilir, ağızda çözünen, dağılabilen, suda dağılabilen, film kaplı, tek tabakalı, çift tabakalı, barsakta açılan kaplamalı, mini tablet, kontrollü salımlı, sürekli salımlı, hemen salımlı, uzatılmış salımlı, geciktirilmiş salımlı, değiştirilmiş salımlı, bukkal), kapsül (sert, yumuşak, enterik kaplı, film kaplı, kontrollü salımlı, sürekli salımlı, hemen salımlı, uzatılmış salımlı, geciktirilmiş salımlı, değiştirilmiş salımlı), toz, kuru toz, granül, kaplet, disk, ağızda çözünen film, yığın toz (çok dozlu), pellet, saşe, suda dağılabilen toz, suda dağılabilen granül, efervesan tablet, efervesan granül, efervesan toz, mikrokapsül, dental tabletler, pilül, şurup, solüsyon,

süspansiyon, eliksir, damla, posyon, emülsiyon veya sprey gibi bir dozaj şekli halinde formüle edilebilir.

Doğrudan doğruya ilaç olarak veya tabletlerin hazırlanmasında ön basamak olarak kullanılan birbirine kenetlenmiş asimetrik agregatlara granüle denir. Granüle çekirdeği az veya çok poröz, kürevi ve silindir şeklinde olabilir. Birden fazla küçük çekirdekten oluşur. Toz maddelerle çeşitli şekil ve görünüşte hazırlanan farklı parça büyüklüğünde agregatlardır.

Tablet hazırlanmasında toz veya granüle kullanmanın bazı üstünlükleri şu şekildedir:

- Toz karışımı serbest akabilen bir şekle sokmak,
 - Farklı toz maddelerden oluşan karışıma ortak ve tek bir dansite kazandırmak,
 - Ayırmayan homojen bir karışım oluşturmak,
 - Etkin maddenin ve basım kütesinin basılabilme özelliğini geliştirmek,
 - Etkin madde salım hızını kontrol edebilmek,
 - Homojen dağılım ve birim doz doğruluğunu temin etmek,
- 15 Tozlanmanın ve kontaminasyon riskinin önlenmesi ve tozlanma ile doz kaybının önüne geçmek.

Buluştaki farmasötik formülasyon bir veya daha fazla tabaka içerebilir. Yeterli terapötik etkiyi sağlamak ve yan etkileri minimuma indirmek amacıyla ilacın salımının kontrolünü sağlamak için tabakalar değiştirilmiş, kontrollü, uzatılmış, sürekli, hemen veya geciktirilmiş salımlı bir farmasötik dozaj formlarının bir veya daha fazlası ile formüle edilebilir.

Oral kullanılmak üzere hazırlanan tablet/ler bir veya daha fazla kaplama içerebilir.

Kaplanmış tabletler; etken maddeyi genellikle çekirdek kısmında, kısmen çekirdekte ve kısmende kaplamada veya yalnız kaplamada ihtiva eden formüller şeklinde hazırlanır.

25 Kaplama maddeleri fizyolojik bakımdan zararsız olmalı ve etken madde ile geçimsiz olmamalıdır

Kaplama tipleri ; şeker kaplama, film kaplama ve bağırsakta çözünen (enterik) kaplama olarak sayılabilir.

Şeker kaplamalı tabletler, şekerden meydana gelen bir kaplamaya sahip olan sıkıştırılmış tabletlerdir. Söz konusu kaplama renklendirilmiş olabilir ve rahatsız edici bir tada veya kokuya sahip olan etkin maddelerin kaplanması ve oksidasyona karşı hassasiyet gösteren malzemelerin korunması bakımından son derece faydalıdır.

5 Film kaplamalı tabletler, suda çözünebilen bir malzeme kullanılarak uygulanan ince bir katman veya filmle kaplanmış, sıkıştırılmış tabletlerdir. Bu doğrultuda, film oluşturuca özelliklere sahip olan bir dizi polimerik malzeme kullanılabilir. Film kaplamalar, şeker kaplamalar ile aynı genel özelliklere sahip olmakla beraber kaplama işlemi için gerekli süreyi önemli ölçüde azaltmak gibi önemli ek bir avantajı beraberinde getirir.

10 Kaplamanın Amaçları ;

- Etken maddenin ışık, oksijen ve neme karşı korunması
- Etken maddenin istenmeyen kokusunun ve tadının maskelenmesi
- Tabletın estetik görüntüsünün düzeltilmesi
- Çok az boyar madde ile renkli tabletlerin elde edilmesi

15 • Tabletın hasta tarafından kolay yutulabilirliğinin artırılması

• Üretim, ambalajlama ve taşıma sırasında mekanik dayanıklılığın artması

• Etken maddenin sindirim salgılarına karşı korunması

• Yan etkilerden, örneğin mide iritasyonundan kaçınılması

• İlacın tanınmasının kolaylaştırılması, dolayısıyla ilaç kullanımında güvenliğin artması

20

- Etken maddenin kararlılığının artırılması
- Kontrollü salım karakteristiklerinin düzenlenebilmesi

olarak sayılabilir.

25 Farmakokinetik özellikleri, kullanım beklentilerine uygun olmayan, örneğin yarılanma ömrü kısa olan, istenmeyen etkileri ortaya çıkaracak biçimde hızlı/yüksek doruk konsantrasyona ulaşan, çeşitli nedenlerden biyoyararlanımı iyi olmayan v.b. ilaçlar için farmasötik biçimleri değiştirilerek, mide barsak kanalında serbestlenme paternleri amaca daha uygun hale getirilmiş preparatlar geliştirilmektedir. Bunlar çoklukla değiştirilmiş, kontrollü, yavaşlatılmış ve uzatılmış salımlı formülasyonlar olarak anılmaktadır.

Değiştirilmiş salınımlı formülasyonların bileşimleri işlevleri açısından önem taşır. Değiştirilmiş salınımlı ilaç formülasyonları, daha pahalı olabilmelerine rağmen, hastanın tedaviye uyumunun tedavi başarısında önemli olduğu kısa yarılanma ömürlü, doruk konsantrasyona hızlı ulaşan, farmakokinetiği değişkenlik gösteren ilaçlar için daha kullanışlıdır ve son tahlilde tedavi maliyetini azaltırlar. Değiştirilmiş salım sistemleri transdermal sistemler ve oral sistemler olarak sınıflandırılır. Geciktirilmiş salım sistemlerinde etkin maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılır.

Enterik kaplama formülasyonun stabilitesini arttırmak, asit kaynaklı bozunmaları önlemek için kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilir. Bu enterik kaplamalar ayrışmaya başlamadan önce mide asidine direnç göstermekte ve aynı zamanda midenin alt kısmında veya ince bağırsağın üst kısmında yavaş bir ilaç salınımını sağlamaktadır.

Buluştta tablet/lerin hazırlanmasında direk kompresyon, yaş veya kuru granülasyon uygulanabilir.

Direkt kompresyon maddenin fiziksel yapısını bozmadan toz haline getirilmiş materyalin sıkıştırılması ile elde edilmesinden oluşmaktadır. Direk sıkıştırma aracı olarak yaygın şekilde çalışılmış olan yardımcı madde mikrokristalin selulozdur. (Avicel, FMC)

Dozaj formlarının hazırlanmasında birçok teknikten yararlanılmaktadır. Bunlardan biri de granülasyon yöntemidir. Granülasyon; ince toz partiküllerin büyümesi şeklinde tanımlanmaktadır. Farmasötik amaçlı granülasyon; tabletleme için bir ön hazırlık aşamasıdır, aynı zamanda, sert jelatin kapsüle doldurma veya granülün bir final ürün olarak bir pakete yerleştirilerek kullanımı amacıyla da uygulanmaktadır.

Granülasyonun amacı, karışıma iştirak eden toz maddenin partiküllerinin birim ilacının % miktarlarına eşdeğer olacak ağırlıkta bir ünite oluşturmaktır. Farmasötik toz karışımların (etken madde veya yardımcı maddeler) ayrışmalarını engelleyerek bir ünite içerisinde homojen bir şekilde kalmalarını sağlamak gerekmektedir bu da granülasyon ile mümkündür.

Granülasyonda seçilecek yöntemler 3 ana kategoride sınıflandırılabilir: yaş granülasyon, kuru granülasyon ve diğer granülasyon yöntemleri.

Yaş Granülasyon: Yaş granülasyon yönteminde, yüksek hızlı akışkan yatak granülasyon, püskürterek kurutma ve ekstrüzyon pelletleme yöntemleri kullanılmaktadır. Yaş granülasyonda, etken madde ve bağlayıcı madde (solüsyon) belirli sürede karıştırılır, yaş

olarak elenir ve akışkan yataklı kurutucuda kurutulur. Kurutulan bu karışım diğer dolgu maddeleri ile birlikte belirli bir homojenliğe gelinceye kadar karıştırılır. Karışımın son 3-5 dakikasında kaydırıcı eklenir. Elde edilen final karışımdan örnekler alınır ve laboratuvara gönderilir. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına yada istenilen farmasötik form için aşamalara geçilebilir.

Yaş granülasyon yöntemleri:

1. Yaş granülasyon yöntemi (Klasik yöntem)
2. Akışkan yatak yöntemiyle granülasyon
3. Spray-Drying (püskürterek kurutma) yöntemi ile granülasyon
4. Mikrogranülasyon yöntemi
5. Ekstrüsyon-Spheronizasyon yöntemi
6. Yüksek hıza sahip karıştırıcılarla granüle hazırlama yöntemi.

Yaş granülasyon işlemi şu sırayı izlemektedir:

- Etken maddenin (gerekli görülür ise) öğütülmesi,
- Toz maddelerle karıştırılması,
- Bağlayıcı ilavesiyle toz karışımın partiküllerinin kümeleşmesinin sağlanması, (Bu işleme granülasyon denir.)
- Kümeleşmiş partiküllerin yaş olarak elenmesi,
- Elenmiş toz karışımının kurutulması kurutma işlemde yaygın olarak akışkan yataklı kurutucular kullanılması,
- Kurutma işleminden sonra kuru öğütme yapılması,
- Çift konik ya da V tipi karıştırıcılarda homojenize edilmesi
- Oluşan bu karışıma kaydırıcı ilave edilerek 5 dakika daha karıştırılması, (Bu karışıma final ürün denir.)
- Tablet basımına yada istenilen farmasötik form için aşamalara geçilmesidir.

Kuru Granülasyon: Kuru granülasyon yönteminde, ön kompresyon ve silindirler arası sıkıştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Kuru granülasyonda genellikle formüldeki kaydırıcının 1/3'ü diğer toz karışımlarına karıştırılır. Bunun nedeni tozların silindirlere

yapışmasını engeller. Kaydırıcının geri kalanı kuru granülasyondan sonra karışıma eklenir ve 3-5 dakika karıştırılır. Karışım sonrasında oluşan final karışımdan örnekler alınır ve çeşitli testler için laboratuvara gönderilir. Laboratuvar sonucuna göre tablet basımına yada istenilen farmasötik form için uygun aşamalara geçilebilir.

- 5 Kapsüller; tek dozda ilaç konmaya mahsus jelatin, selüloz esterleri, polivinil alkol vb. maddelerden biriyle yapılmış kaplardır. Kapsüllere dozlar, katı ve yarıkatı maddeler, kapsülü eritmeyen sıvı ilaçlar konabilir. Kapsüller genel olarak ikiye ayrılır; sert/iki parçalı kapsüller ve yumuşak kapsüller.

- 10 Sert kapsüller: kab ve kapak kısmı olmak üzere iki parçadan ibarettir. Tadı acı, yutulması zor, havadan çabuk bozulan tozlar ile absorpsiyonu hızlı olması istenen ilaçların kapsül içinde verilmesi öngörülür. Sert jelatin kapsüllerin esas maddesi makromoleküler bir protein olan yüksek değerli jelatinden ibarettir. Sert jelatin kapsüller jelatin, Arap zımkı, boya ve su karışımından özel teknikler ve özel makinelerle hazırlanır. Sert kapsüller daldırma (dipping) yöntemi ile hazırlanır. Bu yöntemin prensibi paslanmaz çelikten
- 15 yapılmış çubukların eritilmiş kapsül duvarı çözeltisine batırılarak bu çubukların yüzeyinde kapsül duvarı filminin oluşturulmasıdır. Jelatin, boyalar, koruyucu maddeler ve su, sert jelatin kapsül duvarını oluşturan maddelerdir.

- Sert kapsüllere toz, granül, pellet, tablet, sıvı, ve yarı katı şekiller doldurulabilir. Kapsüllere doldurulan her türlü formülasyon için iki temel gereklilik söz konusudur.
- 20 Kapsüle, formülasyon doğru dozda doldurulmalıdır ve etkin madde hastanın tedavisi için kapsülden yeterli miktarda salınmalıdır. Sert jelatin kapsül formülasyonlarının hazırlanması amacıyla etkin madde, dolgu maddeleri, akış özelliklerini düzelten maddeler, glidantlar, sürtünmeyi önleyiciler, lubrikantlar, dağıtıcılar, yüzey etkin maddeleri kullanılır. Farmasötik sert jelatin kapsülü içeren farmasötik dozaj formları; toz, granül,
- 25 pellet, boncuk, mini tabletler ve tabletler gibi farklı fiziksel formlarda iki veya daha fazla etken madde içerir.

- Yumuşak kapsüller: jelatin gliserin, sorbitol, arap zımkı ve su karışımları ile hazırlanan tek parçadan ibaret yuvarlak, elips ve tüp biçiminde kapsüllerdir. Gerekli olan maddeler konulduktan sonra açılmamak üzere kapatılırlar. Yumuşak kapsüller, sıvı bir içeriğin
- 30 jelatin kapsül duvarı ile çevrelenmesi ile hazırlanır. Sert kapsüllere göre daha esnektirler. Yumuşak kapsüller yuvarlak, oval, oblong (dikdörtgen çubuk) veya tüp şeklinde olabilirler. Tek parçadan oluşurlar. Yumuşak jelatin kapsüllere genelde çözelti veya

süspansiyon şeklindeki sıvı ilaç şekilleri doldurulur. Ancak yarı katı ve tozlar da doldurulabilir. Yumuşak kapsüllerin imalatı, çözünmeyen maddeler, dozu düşük etkin maddeler, yüksek aktivite gösteren bileşikler, oksijene duyarlı maddeler, tadı kötü maddeler için uygundur. Yumuşak jelatin kapsüllerin üretiminde, kapsül duvarının hazırlanması, materyalin doldurulması ve kapsülün kapatılması birbirini takip eden bir dizi işleminden oluşur.

Mevcut buluştaki oral kullanım için hazırlanan farmasötik formülasyonu; farmasötik olarak kabul edilebilir uygun etken maddeler yanında en az bir seyreltici, en az bir bazik ajan, en az bir bağlayıcı, en az bir lubrikant, en az bir glidant, en az bir çözücü, en az bir film kaplama ajanı, en az bir film yapıcı madde, en az bir yapışma önleyici, en az bir plastikleştirici ve en az bir pigment ihtiva eden bileşimi tanımlar.

Buluştaki “seyreltici/dolgu maddesi” terimi; tablet ya da kapsüllerin üretim için pratik, hasta kullanımına uygun büyüklükte olması için kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilmektedir. Seyreltici madde olarak; laktoz, maltoz, sukroz, dekstrin, mannitol, laktitol, ksilitol, sorbitol, izomalt, mikrokristalin selüloz, dekstroza, dekstrat, prejelatinize nişasta, modifiye nişasta, mısır nişastası, laktoz anhidroz, laktoz monohidrat, dibazik kalsiyum fosfat, hidroksi propil metilselüloz, tribazik kalsiyum fosfat, polihidrik alkoller veya selüloz eterleri, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, kalsiyum sülfat trihidrat, kalsiyum sülfat dihidrat, maltodekstrin, kalsiyum karbonat, kaolin, sodyum hidroksit veya bunların karışımları kullanılabilir. Mevcut buluşta seyreltici madde olarak tercihen prejelatinize nişasta, yaklaşık olarak % 5-55 ağırlık/ağırlık oranında kullanılmaktadır.

Buluştaki bazik ajan olarak; sodyum karbonat, sodyum hidrojen karbonat, sodyum hidroksit, sodyum silikat, primer aminler, sekonder aminler, tersiyer aminler, siklik aminler, kalsiyum gliserofosfat, kalsiyum glukonat, kalsiyum asetat, N,N’ dibenziletildiamin, dietanolamin, etildiamin, amino şekerler (meglumin, glukamin, kondrosamin/V-asetilglukozamin, Glukozamin, L-daunosamin, galaktozamin, D-mannosamin, mikozamin, kanosamin, neosamin C, N-metil-L-glukozamin, mikaminoz, muramik asit ve streptaminin), disodyum hidrojen ortofosfat, sodyum alüminat, kalsiyum karbonat, kalsiyum hidroksit, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, magnezyum sülfat, monosodyum glutamat, polakrillin sodyum, sodyum aljinat, dibazik kalsiyum fosfat, tribazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, magnezyum asetat, magnezyum silikat, magnezyum alüminat veya bunların karışımları kullanılabilir. Mevcut buluşta bazik ajan

olarak tercihen meglümin, yaklaşık olarak %0.01-5 ağırlık/ağırlık oranında kullanılmaktadır.

Buluştta “bağlayıcı” terimi; içerikteki maddeleri bir arada tutmak, tablet, pellet veya granüllerin gerekli olan mekanik güçte formüle edilmesini sağlamak ve düşük aktif dozaj
5 birimlerine hacim vermek için kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilmektedir. Bağlayıcı madde olarak; prejelatinize mısır nişastası, prejelatinize nişasta, hidroksi propil nişasta, jelatin, mikrokristalin selüloz, selüloz, zamklar, polivinil pirolidon, polimetakrilatlar, sodyum karboksi metil selüloz, nişasta, parafinler, stearik asit, zamklar, metil selüloz, etil selüloz, polietilenglikol, magnezyum alüminyum silikat, karboksi
10 metilselüloz, hidroksi propilselüloz, hidroksi etilselüloz, propilen glikol, polioksietilen-polipropilen kopolimeri, polietilen ester, polietilen sorbitan ester, polietilen oksit, polisakkaritler, polaksamerler, aljinik asitler, kolajen, albumin, krospovidon, povidon, kopovidon, laktoz monohidrat, maltodekstrin, hipromelloz veya bunların karışımları kullanılabilir. Mevcut buluşta bağlayıcı madde/ler olarak tercihen kopovidon, yaklaşık
15 olarak %0.1-35 ağırlık/ağırlık oranında kullanılmaktadır.

Buluştta “glidant” terimi; tablet basımı anında matris boşluğuna materyalin akışını kolaylaştıran ekstra küçük partiküllü, dansitesi düşük madde olarak ifade edilmektedir. Glidant olarak; talk, magnezyum stearat, hidrojene nebati yağ, kalsiyum stearat, stearik asit, kolloidal silikon dioksit, sodyum stearilfumarat, polioksietilenglikol, lösin, letal,
20 sodyum benzoat, sodyum klorür, sodyum asetat, sodyum fumarat, silika, kolloidal anhidrus silika, silika kolloidal hidrat, polietilenglikol, selüloz türevleri, nişasta veya bunların karışımları kullanılabilir. Mevcut buluşta glidant olarak silika kolloidal hidrat, %0.01-9 ağırlık/ağırlık oranında kullanılmaktadır.

Buluştta “lubrikant” sürtünmeyi azaltan veya engelleyen bir toz karışımının akış
25 özelliklerini iyileştiren ajan veya ajan karışımları olarak ifade edilmektedir. Lubrikant olarak; talk, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, alüminyum stearat, polietilen glikol, tristearin, stearik asit, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat, kolloidal silikon dioksit, stearik asit, sodyum stearil fumarat, polioksietilen glikol, oleik asit, tripalmitil, potasyum oleat, hidrojene bitkisel yağlar, lösin, alanin, glisin, kaprilik asit, gliseril behenat,
30 gliseril palmitostearat, sodyum benzoat, sodyum asetat, fumarik asit, çinko stearat, çinko oleat, çinko palmitat, parafinler, yağ alkolleri veya bunların karışımları kullanılabilir. Mevcut buluşta lubrikant olarak tercihen magnezyum stearat, yaklaşık olarak %0.01-15 ağırlık/ağırlık oranında kullanılmaktadır.

Çözücü olarak saflaştırılmış su, etanol, metil alkol, isopropil alkol, butil alkol gibi alkoller, aseton, diaseton, polioller, polieterler, esterler, alkil ketonlar, metilen klorür, metil asetat, etil asetat, izopropil asetat, kastor yağı, etilen glikol monoetil eter, dietilen glikol monobutil eter, dietilen glikol monoetil eter, dimetil sülfoksit, dimetil formamid, tetrahidrofuran veya bunların karışımları kullanılabilir. Mevcut buluşta çözücü olarak tercihen saflaştırılmış su ve/veya etanol kullanılmaktadır.

Buluştta “film kaplama ajanı” terimi formülasyon içeriğini havadaki nem tarafından bozunmaya karşı korumak ve tadı hoş olmayan formları yutma kolaylığı sağlamak için kullanılan madde veya madde karışımları olarak ifade edilmektedir. Kaplama ajanı olarak; metil selüloz, hidroksietilselüloz, hidroksibutilselüloz, hidroksipropilmetilselüloz, etil selüloz, hidroksimetil selüloz, hidroksipropilselüloz, karboksimetiletilselüloz, sodyum karboksimetil amilopektin, polivinil asetat ftalat, polioksietilen glikol, makrogol, polivinil alkol(opadry çeşitleri), polivinil asetal dietil aminoasetat, aminoalkil metakrilat kopolimer, metakrilik asit kopolimeri, hidroksipropil metil selüloz asetat, dioksi metil selüloz süksinat, karboksi metil etil selüloz, poliakrilik asitler, metakrilik asit kopolimerleri, metil akrilat, etilakrilat, metilmetakrilat, etilmetakrilat, akrilik ve metakrilik asit esterleri, hipromelloz, hipromelloz ftalat, hipromelloz asetat süksinat, hidroksimetil selüloz süksinat asetat, selüloz butirat ftalat, selüloz hidrojen ftalat, selüloz propiyanat ftalat, selüloz asetat ftalat, hidroksipropilmetilselüloz ftalat, selüloz asetat trimelitat, jelatin, şelak, hint yağı, kitosan, aljinik asit, İrlanda yosunları, titanyum dioksit, galaktomanonlar, tragakant, Hint tutkalı, arap zımkı, guar zımkı, ksantan zımkı, talk, kırmızı demir oksit veya bunların karışımları kullanılabilir.

Buluştta “pigment” terimi hoş bir görünüş veren ve iki formülasyon arasında optik olarak ayırt edilme sağlayan maddeler olarak ifade edilmektedir. Pigment olarak, bunlarla sınırlı kalmamakla birlikte, sarı demir oksit, kırmızı demir oksit gibi demir oksit pigmentleri, β -karoten, kırmızı pancar tozu, klorofil, tartrazin, sarı portakal, kinolin sarısı, eritrosin, titanyum dioksit, karamel veya bunların karışımları kullanılabilir. Mevcut buluşta pigment olarak tercihen kırmızı demir oksit ve/veya sarı demir oksit ve/veya titanyum dioksit, yaklaşık olarak %0.01-30 ağırlık/ağırlık oranında kullanılmaktadır.

Buluştta “plastikleştirici” terimi, kaplamanın esnekliğini arttırmak, filmin kırılma riskini azaltmak ve filmin çekirdeğe adhezyonunu arttırmak için kullanılan maddeler olarak ifade edilmektedir. Polimerle geçimli olmaları ve uçucu özellikte olmamaları gerekmektedir. Plastikleştirici olarak; polietilen glikoller (makrogol), gliserin, propilen glikol, asetil sitrat,

arnil oleat, miristil asetat, butil oleat, butil stearat, triasetin, dietilftalat, asetillenmiş monogliseridler veya bunların karışımları kullanılabilir. Mevcut buluşta plastikleştirici madde olarak tercihen polietilen glikoller (makrogol), yaklaşık olarak %0.05-25 ağırlık/ağırlık oranında kullanılmaktadır.

- 5 Buluşta “film yapıcı ajan” terimi, bir bağlayıcının bir film, örneğin ince tabaka veya örtü oluşturmak için gerekli komponentler olarak ifade edilmektedir. Film yapıcı ajan olarak; polivinil alkol-kısmen hidrolize, metil selüloz, etil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksipropil metil selüloz, polietilen glikol, polietilen oksit, hipromelloz, makrogol, jelatin veya bunların karışımları kullanılabilir. Mevcut buluşta film
- 10 yapıcı ajan olarak tercihen hidroksipropil metil selüloz, yaklaşık olarak %0.5-85 ağırlık/ağırlık oranında kullanılmaktadır.

- Buluşta yapışma önleyici ajan olarak; talk, kolloidal silikon dioksit (Aerosil, Syloid, Cab-O-Sil), magnezyum stearat, mısır nişastası, magnezyum trisilikat veya bunların karışımları kullanılabilir. Buluşta tercihen talk kullanılmaktadır. Buluşta kullanılan yapışma önleyici
- 15 ajan miktarı %0.01-15 ağırlık oranındadır.

Tozların akış özelliği, partiküllerin boyutları, şekilleri ve yüzey morfolojisi önformülasyon aşamasında çok önemli olup, formülasyonun içerik tekdüzeliğini (content uniformity), homojenitesini ve çözünme hızını etkileyebilir.

- Partikül büyüklüğü ve dağılımı formülasyon karakteristiğini, bitmiş ürün spesifikasyonunu
- 20 ve ürünün biyoyararlanımını etkileyebilir. Örneğin süspansiyonların sedimentasyon ve flokülasyon hızı partikül büyüklüğüne bağlıdır. Ayrıca süspansiyonlarda, kristal büyümesi daha çok partikül büyüklüğü dağılım aralığı geniş olan etkin maddelerde görülür. Partikül büyüklüğü ve dağılımı özellikle tablet ve kapsül teknolojisinde çok önemlidir. Emilimi çözünme hızı ile sınırlı etkin maddelerin partikül büyüklüğü emilime etki eder. Tozların
- 25 partikül büyüklüğü değişince spesifik yüzey alanları da değişir. Bunun sonucunda ilacın vücut sıvılarında çözünme hızı değişir. İlacın tadı da partikül büyüklüğü ile ilgilidir. Acı tada sahip bir ilacın oral yolla verilmek üzere çözelti formülasyonunun hazırlanmasında partikül büyüklüğünün fazla küçültülmesi istenmez. Çünkü partiküllerin küçültülmesi ile çözünen molekül sayısı fazla olur. Partikül büyüklüğü ve dağılımının tayini bir ürünün
- 30 önformülasyon ve formülasyon aşamalarında çok önemlidir.

Buluştaki farmasötik formülasyonuna ait etken madde olarak kullanılan Linagliptin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri için partikül boyutu dağılımı, $d_{(0.1)}$ için 0.1-3 μ m, $d_{(0.5)}$ için 2-5 μ m, $d_{(0.9)}$ için 4-10 μ m aralığında ölçülmüştür.

Buluştaki farmasötik formülasyonuna ait etken madde olarak kullanılan Metformin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri için partikül boyutu dağılımı, $d_{(0.9)}$ için 15-95 μ m aralığında ölçülmüştür.

Buluş esas olarak oral yolla kullanılmak üzere Linagliptin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin Metformin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ile kombinasyon halinde kullanıldığı farmasötik bileşim/lerin hazırlanmasıyla ilgilidir.

Bileşim ayrıca bir veya daha fazla farmasötik eksipiyen, söz konusu etken madde ve/veya farmasötik formun eksipiyenle uyumsuzluklar, bozunma sorunları veya ekstraksiyon sorunlarını elimine ederek bozunmaya karşı stabilize etmek için bazik ajan içermesi ile ilgilidir. Buluşun farmasötik bileşim/lerinin oral kullanılmak üzere tablet, kapsül içi tablet, kapsül içi kapsül, kapsül içi pelet ve/veya kapsül içi toz formunda olması temeldir.

Bağlayıcılar, seyrelticiler, yapışma önleyici maddeler, glidant, lubrikant ve benzerleri gibi farmasötik eksipiyenler, bileşik ile ters bir şekilde etkileşime girebileceğinden, etkili farmasötik dozaj formu için bir bazik ajan araç gereklidir. Bu nedenle, formülasyonun stabilitesini iyileştirmek için kullanılan bir veya daha fazla bazik ajan, Linagliptin/Metformin kombinasyonunda stabil bir oral farmasötik kompozisyon ile uyumsuzluk, zayıf stabilite, bozunma gibi problemlerin üstesinden gelebilir. Sonuç olarak, bu farmasötik bileşimler içinde uygun bir bazik ajan kullanılarak sürpriz bir etki göstererek ayrışma ve bozunmaya karşı koruma sağlanmıştır. Böylece elde edilen farmasötik formülasyon/lar şaşırtıcı bir şekilde fiziksel ve kimyasal kararlılık açısından oldukça stabil bir davranış sergilemiştir. Ayrıca yeterli terapötik etkiyi sağlamak ve yan etkileri minimuma indirmek için şaşırtıcı bir şekilde etkili oldukları belirlenmiştir. Özellikle, bir bazik ajan olarak amino şeker ve/veya alkalizörün kullanılmasıyla, bu farmasötik bileşimler içinde, bu sorunların üstesinden gelinebileceği bulunmuştur. Bu nedenle, bu farmasötik bileşimler içinde uygun bir amino şeker ve/veya alkalizer kullanılarak sürpriz bir etki göstererek ayrışma ve bozunmaya karşı koruma sağlanabilir.

Mevcut buluştaki uygun etken madde ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerini içeren farmasötik bileşimlerdeki linagliptin miktarının 1-25 mg aralığında, tercihen 2,5 mg, metformin miktarının 100-3000 mg aralığında, tercihen 1000 mg olup, hastanın bireysel ihtiyaçlarına ve uzmanın değerlendirilmesine göre ayarlanmaktadır.

Mevcut buluştaki Linagliptin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri polimorf A ve B karışımıdır. Polimorf A ve B karışımına ait temsili bir X-ışını toz kırınım (XRPD) deseni Şekil 1'de verilmiştir. Bu bileşik yaklaşık 7, 8.5, 8.8, 9.4, 11.2 ve 11.8 derece 2θ'da pikler içeren bir X-ray toz kırınım desenine sahiptir.

- 5 Mevcut buluştaki Metformin ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinin bir XRPD deseni yaklaşık 12.23, 17.64, 22.34 ve 24.54 derece 2θ ile karakterizedir.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1: Linagliptin'in X-ışını toz kırınım (XRPD) desenini gösterir

- 10 Aşağıdaki formülasyon örnekleri buluşu açıklamaktadır, fakat hiçbir suretle kısıtlamamaktadırlar.

Örnek 1:

Oral yolla uygulamaya yönelik, tablet formülasyonu içerisinde 1-25 mg Linagliptin ve 100-3000 mg Metformin içeren bileşim aşağıdakileri içermektedir:

- yaklaşık %0.01-5 ağırlık/ağırlık oranında Linagliptin
- 15 - yaklaşık % 1-95 ağırlık/ağırlık oranında Metformin
- yaklaşık, % 5-55 ağırlık/ağırlık oranında prejelatinize nişasta
- yaklaşık, %0.01-5 ağırlık/ağırlık oranında meglümin
- yaklaşık, %0.1-35 ağırlık/ağırlık oranında kopovidon
- yaklaşık, %0.01-9 ağırlık/ağırlık oranında silika koloidal hidrat
- 20 -yaklaşık, %0.01-15 ağırlık/ağırlık oranında magnezyum stearat
- yaklaşık %0.1-15 ağırlık/ağırlık oranında bir veya daha fazla kaplama madde(leri) (bu kaplama, hidroksipropil metil selüloz, titanyum dioksit, talk, makrogol, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksit içermektedir.)
- kafi miktarda etanol ve/veya saf su.

Örnek 2:

Oral yolla uygulamaya yönelik, tablet formülasyonu içerisinde 1-25 mg Linagliptin ve 100-3000 mg Metformin içeren bileşim aşağıdakileri içermektedir:

- yaklaşık, 75-450 mg prejelatinize nişasta

-yaklaşık, 2-30 mg meglümin

-yaklaşık, 35-300 mg kopovidon

-yaklaşık, 0.5- 20 mg silika kolloidal hidrat

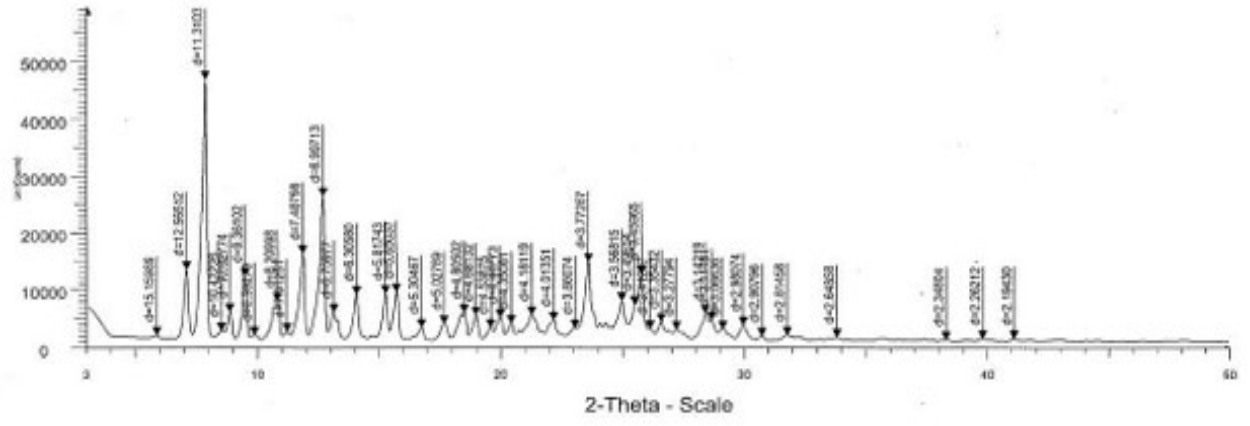
-yaklaşık, 0.1-15 mg magnezyum stearat

- 5 -yaklaşık, 5-85 mg bir veya daha fazla kaplama madde(leri) (bu kaplama, hidroksipropil metil selüloz, titanyum dioksit, talk, makrogol,sarı demir oksit ve kırmızı demir oksit içermektedir.)

-kafi miktarda etanol ve/veya saf su.

Üretim prosesi:

- 10 Hammaddeler üretim formülüne uygun tartılır. Prejelatinize nişastanın bir kısmı Linagliptin ile karıştırılır, üzerine Meglumin eklenir ve elekten elenir. Metformin aynı elekten elenerek granülasyon mikserinde karıştırılır. Kopovidon, Etanol-Saf Su karışımında homojen olana kadar karıştırılır. Granülasyon çözeltisi toz karışımına ilave edilerek granülasyon işlemi yapılır.Granülasyon karışımı etüvde kurutulur.Kurutma sonrası
- 15 elde edilen karışım elekten elenir. Prejelatinize nişastanın bir kısmı ve Silika Kolloidal Hidrat, elekten elenerek granülasyon karışımına ilave edilir ve karıştırılır. Magnezyum Stearat, elekten elenerek karışıma ilave edilir ve karıştırılır. Elde edilen final karışım uygun zımba ile basılır. Kaplama maddeleri, Saf Su içerisinde homojen olana kadar karıştırılır, film kaplama çözeltisi elde edilir.Çekirdek tabletler uygun oranda hazırlanan kaplama
- 20 çözeltisi ile kaplanır.



Şekil 1