ÖZET

KANAGLIFLOZİN İÇEREN BİR BİLEŞİM

Mevcut buluş, etkin madde olarak serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formunda kanagliflozin ve mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, mannitol, dibazik kalsiyum fosfat, laktoz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir dolgu maddesi içeren bir tablet bileşimiyle ilgilidir. Ayrıca bileşim, etkili bir proses kullanılarak elde edilmektedir.

İSTEMLER

1. Etkin madde olarak serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formunda kanagliflozin ve en az bir dolgu maddesi içeren bir tablet bileşimi olup, özelliği dolgu maddesinin mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, mannitol, dibazik kalsiyum fosfat, laktoz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

2. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği dolgu maddesinin, mikrokristalin selüloz ve mannitol içeren bir karışım veya laktoz ve mannitol içeren bir karışım veya mikrokristalin selüloz ve dibazik kalsiyum fosfat içeren bir karışım veya mikrokristalin selüloz ve mısır nişastası içeren bir karışım olmasıdır.

3. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği dolgu maddesinin mikrokristalin selüloz ve mannitol olmasıdır.

4. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği dolgu maddesinin laktoz ve mannitol olmasıdır.

5. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği dolgu maddesinin mikrokristalin selüloz ve dibazik kalsiyum fosfat olmasıdır.

6. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği dolgu maddesinin mikrokristalin selüloz ve mısır nişastası olmasıdır.

7. İstem 2'ye göre tablet olup, özelliği dolgu maddelerinin miktarının toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %25.0'i ila %55.0'i arasında olmasıdır.

8. İstem 7'ye göre tablet olup, özelliği dolgu maddelerinin miktarının toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %30.0'ü ile %50.0'si arasında veya %35.0'i ile %47.0'si arasında veya %40.0'ı ile %46.0'sı arasında olmasıdır.

9. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği serbest baz formundaki veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formundaki kanagliflozinin, amorf formda bulunmasıdır.

10. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği serbest baz formundaki veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formundaki kanagliflozin miktarının toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %40.0'ı ile %70.0'i arasında olmasıdır.

11. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği tabletin bağlayıcı içermemesidir.

12. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği tablet bileşiminin ayrıca parçalayıcılar, lubrikantlar/glidantlar veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeler içermesidir.

13. İstem 12'ye göre tablet olup, özelliği parçalayıcıların, krospovidon, aljinik asit, alginatlar, iyon değişim reçineleri, çapraz bağlı sodyum kroskarmeloz sodyum, polivinilpirolidon, kalsiyum silikat, sodyum nişasta glikolat, kalsiyum karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilin potasyum, povidon, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum dodesil sülfat veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.

14. İstem 12'ye göre tablet olup, özelliği lubrikantlar/glidantların, sodyum stearil fumarat, koloidal silikon dioksit, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, silikon dioksit, alüminyum silikat, kalsiyum silikat, magnezyum silikat, magnezyum oksit, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, stearik asit, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

15. Serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formunda kanagliflozin içeren bir tablet hazırlama prosesi olup, aşağıdaki adımları içermektedir:

    a) Serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formunda kanagliflozinin ve en az bir lubrikant/glidantın karıştırılması,
    b) En az bir dolgu maddesi, en az bir parçalayıcı ilave edilerek karıştırılıp, elekten geçirilmesi,
    c) En az bir lubrikant/glidant ilave edilerek karıştırılması,
    d) Toplam karışımın çekirdek tabletler halinde sıkıştırılması,
    e) Çekirdek tabletin film kaplama ile kaplanması.

TARİFNAME

KANAGLİFLOZİN İÇEREN BİR BİLEŞİM

Buluşun Alanı

Mevcut buluş, etkin madde olarak serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formunda kanagliflozin ve mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, mannitol, dibazik kalsiyum fosfat, laktoz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir dolgu maddesi içeren bir tablet bileşimiyle ilgilidir. Ayrıca bileşim, etkili bir proses kullanılarak elde edilmektedir.

Buluşun Arka Planı

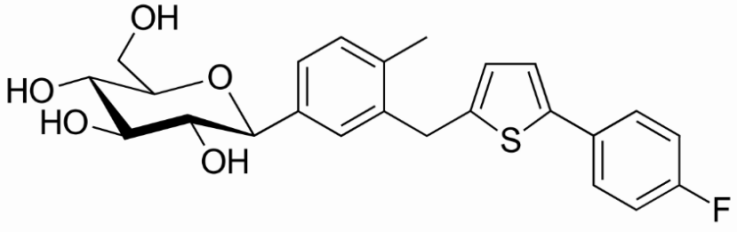
Diabetes mellitus, değişen sekresyon, azalan insülin aktivitesi veya her iki faktörün bir kombinasyonu yoluyla insülin etkisinin azaldığı veya olmadığı bir grup karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. İki tip diyabet vardır; Tip 1 ve Tip 2:

Tip 1 diyabet, pankreasın insülin üreten hücrelerinin (beta hücreleri) hasar görmesi nedeniyle oluşur. Tip 1 diyabette pankreas çok az insülin yapar veya hiç insülin yapmaz, bu nedenle şeker enerji olarak kullanılmak üzere vücudun hücrelerine giremez. Tip 1 diyabetli kişiler kan şekerlerini kontrol etmek için insülin enjeksiyonları kullanmak zorundadırlar.

Tip 2 diyabette pankreas insülin üretir ancak ya yeterince üretemez ya da insülin düzgün çalışmaz. Bu diyabet en sık 40 yaş üstü ve aşırı kilolu kişilerde görülür. Tip 2 diyabet bazen bir diyet, kilo yönetimi ve egzersiz kombinasyonu ile kontrol edilebilir. Bununla birlikte, tedavi ayrıca oral şeker düşürücü ilaçlar veya insülin enjeksiyonlarını içerebilir.

Kanagliflozin, bir sodyum-glukoz yardımcı taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörüdür. Renal tübülerdeki glikozun kan dolaşımına geri emilimini bloke ederek ve idrarla glikoz atılımını artırarak kan şekeri konsantrasyonunu düşürebilir.

Kanagliflozinin kimyasal adı (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-florofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glusitol'dür. Kimyasal yapı formülü aşağıda gösterilmiştir:



Formül I: Kanagliflozin

Kanagliflozin, Johnson & Johnson's Janssen Pharmaceuticals tarafından geliştirildi ve Mart 2013'te Invokana ticari adı altında pazarlanmak üzere FDA tarafından onaylandı.

W02005/012326A1 ve U.S. Pat. Pat. No. 7,943,788B2 patent belgeleri kanagliflozini ve bunun hazırlanma yöntemlerini açıklamışlardır. Kolaylık olması adına, U.S. Pat. No. 7,943,788B2 belgesine göre hazırlanan kanagliflozin, mevcut başvuruda bilinen kanagliflozin olarak anılmaktadır.

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation'a ait US 2013/0052266 belgesi, kanagliflozini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, bir lubrikant ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir katkı maddesini içeren bir tableti kapsamakta olup, burada kanagliflozin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, tabletin ağırlıkça yaklaşık %30 ila 95'i aralığında bir miktarda bulunmaktadır ve lubrikant, talk ve sodyum stearil fumarattır.

US 2015/0005244 belgesi, şunları içeren bir farmasötik tableti açıklamaktadır: ağırlıkça yaklaşık %40 ila yaklaşık %60 aralığında bir miktarda mevcut olan kanagliflozin ve ağırlıkça yaklaşık %30 ila yaklaşık %50 aralığında bir miktarda bulunan bir mikrokristalin selüloz ve laktoz kombinasyonunu içeren bir seyreltici veya dolgu maddesi ve lubrikant olarak ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %2 aralığında bir miktarda bulunan magnezyum stearat ki burada ağırlık yüzdesi tabletin ağırlığına dayanmaktadır.

Önceki teknikte, kanagliflozin içeren bir tablet bileşimini açıklayan birkaç patent de bulunmaktadır. Ancak kanagliflozin içeren bileşimlerin çözünme profili ve stabilite problemlerine rağmen etkili bir formülasyon ve yöntem açıklanmamıştır.

Teknikte, yüksek çözünürlüğe, çözünme hızına ve buna bağlı olarak yüksek biyoyararlanıma ve akıcılık, sıkıştırılabilirlik ve homojenlik gibi mükemmel farmakoteknik özelliklere sahip gelişmiş bir kanagliflozin tablet bileşimi sağlanmasına hala bir ihtiyaç vardır. Ayrıca bileşim, basit ve uygun maliyetli bir yöntem olan doğrudan sıkıştırma kullanılarak geliştirilmiştir.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluşun ana amacı, yukarıda açıklanan önceki teknikteki problemlerin üstesinden gelen ve bunlara göre ilave avantajlara sahip olan, yüksek stabiliteye sahip, istenen düzeyde çözünme hızına sahip, kanagliflozin içeren bir tablet bileşimi sağlamaktır.

Mevcut buluşun başka bir amacı, gelişmiş içerik tekdüzeliğine ve sıkıştırılabilirliğe sahip bir tablet bileşimi sağlamaktır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, bir tablet bileşimi etkin madde olarak serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formunda kanagliflozin ve

mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, mannitol, dibazik kalsiyum fosfat, laktoz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir dolgu maddesi içermektedir. Şaşırtıcı bir şekilde, bu gruptan seçilen en az bir dolgu maddesi kullanıldığında tabletin istenen sıkıştırılabilirlik kriterlerini en iyi şekilde karşıladığını bulduk. Bu ayrıca çözünme profili sağlamaya yardımcı olmaktadır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre dolgu maddesi, mikrokristalin selüloz ve mannitol içeren bir karışım veya laktoz ve mannitol içeren bir karışım veya mikrokristalin selüloz ve dibazik kalsiyum fosfat içeren bir karışım veya mikrokristalin selüloz ve mısır nişastası içeren bir karışımdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre dolgu maddesi, mikrokristalin selüloz ve mannitoldür.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre dolgu maddesi laktoz ve mannitoldür.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre dolgu maddesi, mikrokristalin selüloz ve dibazik kalsiyum fosfattır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre dolgu maddesi, mikrokristalin selüloz ve mısır nişastasıdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, dolgu maddelerinin miktarı, toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %25.0'i ile %55.0'i arasındadır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, dolgu maddelerinin miktarı toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %30.0'u ile %50.0'si arasında veya %35.0'i ile %47.0'si arasında veya %40.0'ı ile %46.0'sı arasındadır.

Buluşun bu düzenlemesine göre, serbest baz formundaki veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formundaki kanagliflozin, amorf formda bulunmaktadır.

Buluş, kanagliflozinin bir amorf formunu sağlamaktadır. Amorf formlar bazen kristalin formlardan daha iyi çözünür olsalar da, su aktivitesi ve/veya stabilite nedenlerinden dolayı genellikle tercih edilen form olmazlar. Bununla birlikte, mevcut buluş yukarıda bahsedilen tüm problemleri ortadan kaldırmakta ve ilgili önceki tekniğe ilave avantajlar getirmektedir. Bileşim, uzun raf ömrü ve raf ömrü boyunca yüksek stabilite sağlamaktadır. Ayrıca, amorf kanagliflozin içeren tablet bileşimi, istenen biyoyararlanımı sağlamaktadır.

Buluşun bu düzenlemesine göre, serbest baz formundaki veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formundaki kanagliflozin miktarı, toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %40.0'ı ile %70.0'i arasındadır. Tercihen, toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %45.0'i ile %60.0'ı arasındadır.

Bağlayıcı, hızlı aşırı granülasyon, tablet sertliği artışı ve çözünme bütünlüğünde zayıflama gibi işleme problemlerine yol açabilmektedir. Özellikle, bazı bağlayıcılar söz konusu olduğunda, genellikle güçlü parçalayıcıların eklenmesi gerekmektedir, ancak bunlar çok pahalıdır ve ürün stabilitesi üzerinde negatif bir etkiye sahiptir.

Buluşun bu düzenlemesine göre, tablet bağlayıcı içermemektedir.

Bağlayıcı ile kastettiğimiz maddeler, önceden jelatinize edilmiş nişasta, doğal zamklar, jelatin, karboksimetilselüloz sodyum, selüloz asetat ftalat, nişasta, mısır nişastası, nişasta müsilajı, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, etilselüloz, gliseril behenat, hidrojene bitkisel yağ tip I, hidroksietil selüloz, hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil nişasta, hipromelloz, magnezyum alüminyum silikat, maltodekstrin, maltoz, metilselüloz, poloksamer, polikarbofil, polidekstroz, polietilen oksit, alüminya hidroksit, sakaroz, bentonit, laponit, setostearil alkol , polioksietilen alkil eterleri veya pullulandır.

Buluşun bu düzenlemesine göre, tablet bileşimi ayrıca parçalayıcılar, lubrikantlar/glidantlar veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeleri içermektedir.

Uygun parçalayıcılar, krospovidon, aljinik asit, alginatlar, iyon değişim reçineleri, çapraz bağlı sodyum kroskarmeloz sodyum, polivinilpirolidon, kalsiyum silikat, sodyum nişasta glikolat, kalsiyum karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilin potasyum, povidon, sodyum aljinat, sodyum glisin karbonat, sodyum dodesil sülfat veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmektedir.

Buluşun bu düzenlemesine göre, parçalayıcıların miktarı toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %1.0'i ile %15.0'i arasındadır. Tercihen, toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %1.0 'i ile %10.0'u arasındadır.

Buluşun bu düzenlemesine göre, parçalayıcı krospovidondur.

Buluşun bu düzenlemesine göre, krospovidon miktarı, toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %1.0'i ile %15.0'i arasındadır. Tercihen, toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %1.0'i ile %10.0'u arasındadır.

Uygun lubrikantlar/glidantlar, sodyum stearil fumarat, koloidal silikon dioksit, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, silikon dioksit, alüminyum silikat, kalsiyum silikat, magnezyum silikat, magnezyum oksit, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, stearik asit, fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Magnezyum stearat suda pratik olarak çözünmez ve bu hidrofobik özelliğinden dolayı bir ilacın tablet veya kapsül gibi katı bir dozaj formundan çözünmesini geciktirebilir. Tablet ve özellikle kapsül çözünmesi, hem formülasyondaki magnezyum stearat miktarına hem de karıştırma süresine duyarlıdır. Uzun karıştırma süreleri, kolayca dağılmayan hidrofobik toz yatakları formülasyonuna yol açabilmekte ve aşırı karıştırma, sıkıştırma sorunlarına neden olabilmektedir. Karıştırma süresi arttıkça tablet çözünme hızı ve ezilme mukavemeti azalmıştır; ve magnezyum stearat da tablet gevrekliğini artırabilecektir. Dolayısıyla bu buluş magnezyum stearat içermemektedir.

Buluşun bu düzenlemesine göre, lubrikantlar/glidantların miktarı, toplam çekirdek tabletin ağırlıkça %0.5.0'i ile %5.0'i arasındadır.

Buluşun bu düzenlemesine göre, lubrikant/glidant, sodyum stearil fumarat veya koloidal silikon dioksit veya bunların karışımıdır.

Tabletler, film kaplama maddeleri içeren film kaplama ile kaplanabilmektedir. Uygun film kaplama maddeleri, polivinil alkol, titanyum dioksit, polietilen glikol (PEG), talk, polimetakrilatlar, hidroksipropil metilselüloz, laktoz monohidrat, lesitin, ksantan zamkı, hidroksipropil selüloz, koloidal silika, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerler, etilselüloz dispersiyonları (Surelease®), polivinilpirolidon, polivinilpirolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), her tür Opadry®, pigmentler, boyalar, makrogol, renklendirici maddeler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Buluşun bu düzenlemesine göre, film kaplama maddesi polivinil alkol ya da titanyum dioksit ya da polietilen glikol (PEG) ya da talk ya da bunların karışımlarıdır. Tercihen film kaplama maddesi polivinil alkol, titanyum dioksit, polietilen glikol (PEG), talk içermektedir.

Buluşun bu düzenlemesine göre tablet, doğrudan sıkıştırma yöntemiyle hazırlanmaktadır. Doğrudan sıkıştırma, bir zamanlar son derece yaygın olan ve basitliği ve maliyet etkinliği nedeniyle tekrar daha popüler hale gelen, en basit oral dozaj üretim şekli ve düşük maliyetli yöntemdir. Ayrıca, şaşırtıcı bir şekilde, doğrudan sıkıştırmanın, ıslak granülasyona kıyasla tabletlerin fiziksel ve kimyasal stabilitesini iyileştirdiğini de bulduk.

Buluşun bu düzenlemesine göre, serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formunda kanagliflozin çeren bir tablet hazırlamak için bir proses aşağıdaki adımları içermektedir:

a) Serbest baz formunda veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, kristalin polimorf formunda kanagliflozinin ve en az bir lubrikant/glidantın karıştırılması,
b) En az bir parçalayıcı ilave edilerek karıştırılıp elekten geçirilmesi,

c) En az bir lubrikant/glidant ilave edilerek karıştırılması,

d) Toplam karışımın çekirdek tabletler halinde sıkıştırılması,

e) Çekirdek tabletin film kaplama ile kaplanması.

Buluşun bu düzenlemesine göre, kanagliflozin içeren bir tablet hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a) Kanagliflozin ile koloidal silikon dioksitin karıştırılması,

b) En az bir dolgu maddesi (mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, mannitol, dibazik kalsiyum fosfat, laktoz), krospovidon ilave edilerek karıştırılıp, elenmesi,

c) Sodyum stearil fumarat ilave edilerek karıştırılması,

d) Toplam karışımın çekirdek tabletler halinde sıkıştırılması,

e) Çekirdek tabletin film kaplama ile kaplanması.

Örnek 1;

Maddeler	**Miktar (Toplam ağırlık yüzdesi)**
Kanagliflozin	50.0
Mikrokristalin selüloz	39.0
Mannitol	5.0
Krospovidon	4.0
Koloidal silikon dioksit	1.0
Sodyum stearil fumarat	1.0
Toplam Çekirdek Tablet	**100**
Film kaplama	

Örnek 2;

Maddeler	**Miktar (Toplam ağırlık yüzdesi)**
Kanagliflozin	50.0
Mannitol	5.0
Laktoz (Supertab 21AN_susuz)	39.0
Krospovidon CL	4.0
Koloidal silikon dioksit	1.0
Sodyum stearil fumarat	1.0
Toplam Çekirdek Tablet	**100**
Film kaplama	

Örnek 3;

Maddeler	**Miktar (Toplam ağırlık yüzdesi)**
Kanagliflozin	50.0
Mikrokristalin selüloz	39.0
Dibazik Kalsiyum Fosfat	5.0
Krospovidon	4.0
Koloidal silikon dioksit	1.0
Sodyum stearil fumarat	1.0
Toplam Çekirdek Tablet	**100**
Film kaplama	

Örnek 4;

Maddeler	**Miktar (Toplam ağırlık yüzdesi)**
Kanagliflozin	50.0
Mikrokristalin selüloz PH112	34.0
Mısır nişastası	10.0
Krospovidon CL	4.0
Koloidal silikon dioksit	1.0
Sodyum stearil fumarat	1.0
Toplam Çekirdek Tablet	**100**
Film kaplama	

Yukarıda açıklanan tüm örnekler için bir proses aşağıdaki adımları içermektedir:

a) Kanagliflozin ile koloidal silikon dioksitin karıştırılması,

b) En az bir dolgu maddesi (mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, mannitol, dibazik kalsiyum fosfat, laktoz), krospovidon ilave edilerek karıştırılıp, elenmesi,

c) Sodyum stearil fumarat ilave edilerek karıştırılması,

d) Toplam karışımın çekirdek tabletler halinde sıkıştırılması,

e) Çekirdek tabletin film kaplama ile kaplanması.