

ÖZET**EPROSARTAN VE HİDROKLOROTİYAZİD İÇEREN BİR TABLET**

5 Mevcut buluş, eprosartan veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ve hidroklorotiyazid ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içeren bir tablet ile ilgilidir. Ayrıca mevcut buluş, söz konusu bileşimin hazırlanması için bir yöntem sağlar.

İSTEMLER

1. Eprosartan veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu, hidroklorotiyazid, en az bir bağlayıcı madde ve en az bir parçalayıcı madde içeren bir tablet olup, özelliği
 - bağlayıcı maddelerin hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil nişasta, polimetakrilatlar, hipromelloz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesi,
 - bağlayıcı madde miktarının toplam bileşimin ağırlıkça %1.0 ile %10.0'u arasında olması
 - parçalayıcı maddelerin, sodyum nişasta glikolat, nişasta, krospovidon, kroskarmeloz sodyum, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesi ve
 - dolgu maddesinin laktoz monohidrat ve mikrokristalin selüloz olması, ve ayrıca
 - laktoz monohidrat ve mikrokristalin selülozun toplam miktarının, toplam bileşimin ağırlıkça %7.0 ile %15.0'i arasında olmasıdır.
2. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği parçalayıcı madde miktarının toplam bileşimin ağırlıkça %1.0 ile %10.0'u arasında olmasıdır.
3. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği parçalayıcı maddenin sodyum nişasta glikolat olmasıdır.
4. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği eprosartanın tablette eprosartan mesilat olarak bulunmasıdır.
5. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği tabletin ayrıca dolgu maddeleri, kaydırıcılar veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içermesidir.
6. İstem 5'e göre tablet olup, özelliği kaydırıcıların, sodyum stearyl fumarat, stearik asit, kalsiyum stearat, çinko stearat, polietilen glikol, sodyum benzoat veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.
7. İstem 6'ya göre tablet olup, özelliği kaydırıcının sodyum stearyl fumarat olmasıdır.

TARİFNAME

EPROSARTAN VE HİDROKLOROTİYAZİD İÇEREN BİR TABLET

Buluşun Alanı

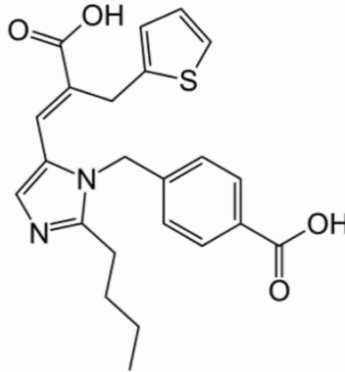
Mevcut buluş, eprosartan veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu ve hidroklorotiyazid ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içeren bir tablet ile ilgilidir. Ayrıca mevcut buluş, söz konusu bileşimin hazırlanması için bir yöntem sağlar.

Buluşun Geçmişi

Eprosartan, yüksek kan basıncının tedavisinde kullanılan bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Renin anjiyotensin sistemi üzerinde iki eylem gerçekleştirir. Anjiyotensin II'nin AT1'e bağlanmasını önlemesi sayesinde vasküler düz kas gevşer ve vazodilatasyon meydana gelir. Norepinefrin üretimini inhibe etmesi sayesinde kan basıncı daha da düşürülür.

Renin-anjiyotensin sisteminin başlıca baskılayıcı maddesi olan anjiyotensin II, anjiyotensin dönüştürücü enzim [kininaz II] tarafından katalize edilen bir reaksiyonda anjiyotensin I'den oluşturulur. Vazokonstriksiyon, aldosteron sentezinin ve salınımının uyarılması, kardiyak stimülasyon ve sodyumun renal geri emilimi gibi etkilerden sorumludur. Eprosartan, anjiyotensin II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasını seçici olarak bloke eder, bu da sırasıyla vazodilatasyon, vazopressin sekresyonunda bir azalma ve aldosteron üretimi ve sekresyonunda azalma gibi birçok etkiye yol açar. Ortaya çıkan etki, kan basıncında bir azalmadır. Öksürük ve anjioödem gibi başlıca yan etkileri göstermeme avantajına sahiptir.

Eprosartan, aşağıdaki Formül I ile temsil edilen bir bileşiktir ve kimyasal adı 4-[[2-butil-5-[(E)-2-karboksi-3-tiofen-2-ilprop-1-enil]imidazol-1-il]metil]benzoik asit; metan sülfonik asit'tir.



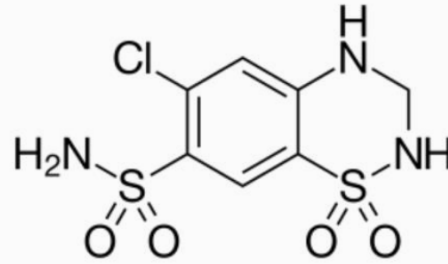
Formül I: Eprosartan

Eprosartan, 5,185,351 No'lu ABD Patent Tescilinde açıklanmıştır.

Eprosartan, BCS (Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi) sınıf IV'e karşılık gelen bir ilaçtır, az çözünür ilacın suda çözünürlüğü 1-10 mg/ml'den az olabilir. Bu nedenle, eprosartan içeren bir formülasyon oluşturmada en sık karşılaşılan zorluk, çözünürlüğüdür.

5 Mevcut buluşta kullanılan eprosartan genellikle bir mesilat tuzu olarak sağlanır ve günlük eprosartan dozu 100 ila 1000 mg, tercihen 300 ila 1000 mg, daha tercihen eprosartanın aktif bileşenine göre 500 ila 800 mg'dır. Bu nedenle hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliğinin etkili tedavisi için yüksek dozlar gerekebilir.

10 297.74 moleküler ağırlığa sahip beyaz, kokusuz, kristalli bir toz olan hidroklorotiyazid (HCTZ), ödem ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir diüretiktir. HCTZ kimyasal olarak 6-kloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sülfonamid-1,1-dioksit olarak tarif edilir. Ampirik formülü C₇H₈ClN₃O₄S₂'dir ve yapısal formülü şu şekildedir:



Formül II: Hidroklorotiyazid

15 Hidroklorotiyazid, düşük çözünürlüğe ve düşük geçirgenliğe sahip bir BCS sınıf IV ilacı olarak bilinir. HCTZ çözünürlüğünü artırabilecek olası ortamlar, stabilitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir.

Hipertansiyon tedavisi için TEVETEN® HCT markası altında satılan eprosartan mesilat ve hidroklorotiyazid, oral uygulama için eprosartan mesilat ve hidroklorotiyazid içeren film kaplı, çentiksiz, kapsül şeklindeki tablet kombinasyonlarında mevcuttur.

20 Hem eprosartan hem de hidroklorotiyazidin düşük çözünürlüğü için alternatif çalışmalar yapıldığını görmekteyiz. Ancak bahsedilen yöntemler çözünme profilini arttırırken bazı farmakoteknik özellikleri ve stabiliteyi olumsuz etkilemektedir.

Çözünürlüğünün yanı sıra etken maddelerle ilgili bazı dezavantajlar da görmekteyiz.

25 Teknikte, gelişmiş bir çözünme hızı, iyi içerik tekdüzeliği, stabilite, iyi akışkanlık ve sıkıştırılabilirlik sergileyen gelişmiş bir eprosartan veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve hidroklorotiyazid tableti sağlanmasına hala ihtiyaç vardır. Bu buluşta, yukarıda bahsedilen bu problemlerin üstesinden gelmek için, eprosartan veya farmasötik

olarak kabul edilebilir tuzunu ve hidroklorotiyazid içeren bir tablet sağlanmaktadır. Ayrıca tablet, basit ve uygun maliyetli bir yöntem olan standart teknikler kullanılarak geliştirilmiştir.

Buluşun Detaylı Açıklaması

5 Mevcut buluşun ana amacı, bir kombinasyon halinde eprosartan veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ve hidroklorotiyazidin neden olduğu problemleri ortadan kaldırmak ve ilgili önceki tekniğe ilave avantajlar kazandırmaktır.

Mevcut buluşun başka bir amacı, istenen çözünme profili, stabilite ve akıcılık, sıkıştırılabilirlik ve içerik tekdüzeliği gibi mükemmel farmakoteknik özellikler ile karakterize edilen bir tablet sağlamaktır.

10 Mevcut buluşun başka bir amacı, eprosartan ve hidroklorotiyazid içeren bir film kaplı tablet için bir proses sağlamaktır. Proses basit, hızlı, uygun maliyetli, zaman kazandıran ve endüstriyel olarak uygun bir yöntemdir.

15 Eprosartan, bir dizi aromatik yapıdan oluşan kristalli moleküler bir yapıya sahiptir ve ağızdan verildiğinde düşük çözünürlük nedeniyle eksik emilim nedeniyle düşük biyoyararlanım gösteren, temsili zayıf çözünür bir ilaç olarak bilinmektedir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, bir tablet, eprosartan veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu, en az bir bağlayıcı madde ve en az bir parçalayıcı madde içermekte olup,

20 - bağlayıcı maddeler, polivinilpirolidon, karboksimetil selüloz sodyum, etil selüloz, gliseril behenat, hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, aljinat, karbomer, hidroksipropil nişasta, maltodekstrin, metil selüloz, polimetakrilatlar, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, eritritol, guar zamkı, hipromelloz, metil selüloz, kitosan, polidekstroz, polietilen oksit, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, stearik asit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir,

25 - parçalayıcı maddeler, sodyum nişasta glikolat, kroskarmeloz sodyum, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, selüloz, mısır nişastası, nişasta, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir. Mevcut buluşa ait tabletler için yeterli parçalanma özellikleri sağlar, fakat aynı zamanda aktif
30 farmasötik bileşenin istenmeyen safsızlıklara dönüşmeyen homojenliğini de sağlar.

Bu buluşun tableti daha iyi depolama stabilitesine sahiptir ve daha az gevreklik ile daha iyi sıkıştırılabilirliğe sahip olmak gibi mekanik mukavemet üzerinde sinerjistik bir etki ile sonuçlanır.

5 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, bağlayıcı madde miktarı toplam bileşimin ağırlıkça %1.0 ile %10.0'u arasındadır. Tercihen, bağlayıcı madde miktarı toplam bileşimin ağırlıkça %1.0 ile %5.0'i arasındadır.

10 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, bağlayıcı polivinilpirolidon, karboksimetilselüloz sodyum, etilselüloz, hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil nişasta, metilselüloz, polimetakrilatlar, hipromelloz, metilselüloz, polimetakrilatlar veya bunların karışımlarıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, bağlayıcı polivinilpirolidondur.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, parçalayıcı madde miktarı toplam bileşimin ağırlıkça %1.0 ile %10.0'u arasındadır. Tercihen, parçalayıcı madde miktarı toplam bileşimin ağırlıkça %2.0 ile %6.0'sı arasındadır.

15 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, parçalayıcı madde, sodyum nişasta glikolatıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, eprosartan veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %60.0 ile %80.0'i arasındadır. Tercihen, toplam bileşimin ağırlıkça %67.0 ile %78.0'i arasındadır.

20 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, hidroklorotiyazid miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %0.5 ile %5.0'i arasındadır. Tercihen, toplam bileşimin ağırlıkça %1.0 ile %3.0'ü arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, eprosartan, tablette eprosartan mesilat olarak bulunur.

25 Buluşun bu düzenlemesine göre, tablet ayrıca dolgu maddeleri, kaydırıcılar veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı madde içerir.

Uygun dolgu maddeleri, laktoz monohidrat, mikrokristalli selüloz, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, sodyum klorür,

sorbitol, nişasta, sukroz, şeker küreleri, trehaloz, polisorbit 80, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

5 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, dolgu maddesi miktarı toplam bileşimin ağırlıkça %5.0 ile %25.0'i arasındadır. Tercihen dolgu maddesi miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça %7.0 ile %15.0'i arasındadır.

Eprosartan ve hidroklorotiyazid, bozulmaya meyilli moleküllerdir. Bunu göz önünde bulundurarak, mikroçevresel pH değerlerine ve bileşimin stabilitesine olumlu katkı sağlayacak olan Laktoz Monohidrat: Mikrokristalli Selüloz kombinasyonu tercih edilir.

10 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, dolgu maddesi tercihen laktoz monohidrat ve mikrokristalli selülozdur.

15 Çok yüksek miktarda eprosartan kullanılması, tabletin akışkanlığı ve sıkıştırılabilirliği problemine neden olur. Mevcut buluşun avantajları daha da önem kazanmaktadır çünkü homojenlik problemi, iki aktif madde bir nihai dozaj formuna dahil edildiğinde, özellikle iki aktif miktar açısından çok farklı şekilde kullanıldığında ortaya çıkma ihtimali daha da fazladır. İyileştirilmiş içerik tekdüzeliği, biyoyararlanımda belirgin bir artışa etkili bir şekilde katkıda bulunur. İyileştirilmiş içerik tekdüzeliği, ilaç maddesi miktarının çok yüksek olacağı aksi bir duruma göre toksisiteyi önlemeye de yardımcı olur.

Uygun kaydırıcılar, sodyum stearyl fumarat, stearik asit, kalsiyum stearat, çinko stearat, polietilen glikol, sodyum benzoat veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

20 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, kaydırıcıların miktarı toplam bileşimin ağırlıkça %0.1 ile %3.0'ü arasındadır.

Buluşun bu düzenlemesine göre, tercihen kaydırıcı, sodyum stearyl fumarattır. Tarif edilen kaydırıcının kullanılması, istenen akışkanlığı ve sıkıştırılabilirliği temin eder.

25 Buluşun bu düzenlemesine göre ayrıca tablet, hidroksiipropilmetilselüloz, polietilen glikol (PEG), talk, titanyum dioksit, polivinil alkol (PVA), polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri, polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), pigmentler, boyalar, demir oksit veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen film kaplama ajanlarını içeren film kaplaması ile kaplanmıştır. Tablet bileşimi, stabiliteyi sürdürmek adına bileşimi nemden ve ışıktan korumak için film kaplama içerir.

30 Buluşun bu düzenlemesine göre, film kaplamanın ağırlığı, ağırlıkça %2.0 ila %7.0'dir.

Bir düzenlemede, film kaplamanın ham maddesi polivinil alkol (PVA), talk, polietilen glikoldür (PEG).

Buluşun bu düzenlemesine göre tablet;

- 5
 - Eprosartan mesilat
 - Hidroklorotiyazid
 - Laktoz monohidrat
 - Mikrokristalli selüloz
 - Polivinilpirolidon
 - Sodyum nişasta glikolat
- 10
 - Sodyum stearil fumarat içermektedir, formülasyonlar, etken maddeler ile yardımcı maddeler arasında fizikokimyasal geçimsizlik içermemelidir.

Buluşun bu düzenlemesine göre tablet, toplam bileşime göre;

- 15
 - ağırlıkça %60.0 ila %80.0 Eprosartan mesilat
 - ağırlıkça % 0.5 ila %5.0 Hidroklorotiyazid
 - ağırlıkça %2.0 ila %12.0 Laktoz monohidrat
 - ağırlıkça %2.0 ila %13.0 Mikrokristalli selüloz
 - ağırlıkça %1.0 ila %10.0 Polivinilpirolidon
 - ağırlıkça %1.0 ila %10.0 Sodyum nişasta glikolat
 - ağırlıkça %0.1 ila %3.0 Sodyum stearil fumarat içermektedir.

20

Mevcut buluşa ait tablet, doğrudan sıkıştırma, yaş veya kuru granülasyon, sıcak eriyik granülasyon, sıcak eriyik ekstrüzyon, akışkan yataklı granülasyon, ekstrüzyon/sferonizasyon, briket tablet basma, püskürterek kurutma ve çözücü buharlaştırma gibi teknikte iyi bilinen standart teknikler ve üretim prosesleri kullanılarak hazırlanabilir.

- 25

Buluşun bu düzenlemesine göre, eprosartan veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren tablet yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanır. Mevcut buluşta bu yöntem, akışkanlık, sıkıştırılabilirlik ve içerik tekdüzeliği gibi mükemmel farmakoteknik özelliklerin sağlanmasına yardımcı olur.

- 30

Yaş granülasyon sırasında en az bir çözücü kullanılır. Uygun çözücü, saf su, propilen glikol, gliserin, polietilen glikol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Buluşun bir düzenlemesine göre, çözücü saf sudur.

Buluşun bu düzenlemesine göre bir amaç, eprosartan veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu içeren tableti hazırlamak için bir proses olup, proses aşağıdaki adımları içermektedir:

- a) Polivinilpirolidonun saf suda çözülmesi ve bir granülasyon solüsyonu elde edilmesi,
- b) Eprosartan mesilat, hidroklorotiyazid, laktoz monohidrat, mikrokristalli selüloz ve sodyum nişasta glikolatın karıştırılması ve bir toz karışımı elde edilmesi,
- c) Toz karışımın adım (a)'daki granülasyon solüsyonu ile granüle edilmesi,
- d) Adım (c)'deki yaş granüllerin kurutulması ve kuru granüllerin elde edilmesi,
- e) Kuru granüllerin elekten geçirilmesi,
- f) Sodyum stearil fumarat ilave edilmesi ve karıştırılması,
- g) Karışımın tabletlere sıkıştırılması,
- h) Tablet film kaplama ile kaplanması.

Proseste en azından bağlayıcı (özellikle polivinilpirolidon) ile bir granülasyon çözeltisi hazırlandığında, ardından aktif maddeler içeren karışım ile karıştırıldığında, istenilen içerik tekdüzeliğinin sağlandığı gözlemlenmiştir. Özellikle az miktarda hidroklorotiyazid kullanımının neden olduğu problemin önüne geçilmiştir.

Bundan böyle mevcut buluş örnekler yoluyla daha detaylı olarak tarif edilecektir.

Bu örnekler, mevcut buluşu daha spesifik olarak açıklamak içindir ve mevcut buluşun kapsamı bu örneklerle sınırlandırılmamaktadır.

Örnek 1: Eprosartan mesilat ve hidroklorotiyazid içeren tablet bileşimi

	Miktar [toplam bileşimin ağırlıkça yüzdesi (%)].
Eprosartan mesilat	60.0 - 80.0
Hidroklorotiyazid	0.5 - 5.0
Laktoz monohidrat	2.0 - 12.0
Mikrokristalli selüloz	2.0 - 13.0
Polivinilpirolidon	1.0 – 10.0
Sodyum nişasta glikolat	1.0 – 10.0
Sodyum stearil fumarat	0.1 - 3.0
Film kaplama*	2.0- 7.0
Toplam	100

Örnek 2: Eprosartan mesilat ve hidroklorotiyazid içeren tablet bileşimi

	Miktar [toplam bileşimin ağırlıkça yüzdesi (%)]
Eprosartan mesilat	76.5
Hidroklorotiyazid	1.3
Laktoz monohidrat	4.6
Mikrokristalli selüloz	4.6
Polivinilpirolidon	3.1
Sodyum nişasta glikolat	4.4
Sodyum stearil fumarat	1.6
Film kaplama*	4.1
Toplam	100

5 Örnek 3: Eprosartan mesilat ve hidroklorotiyazid içeren tablet bileşimi

	Miktar [toplam bileşimin ağırlıkça yüzdesi (%)]
Eprosartan mesilat	76.5
Hidroklorotiyazid	2.6
Laktoz monohidrat	3.9
Mikrokristalli selüloz	3.9
Polivinilpirolidon	3.1
Sodyum nişasta glikolat	4.4
Sodyum stearil fumarat	1.6
Film kaplama*	4.1
Toplam	100

Örnek 1 veya 2 veya 3 için bir proses;

- 10
- Polivinilpirolidonun saf suda çözülmesi ve bir granülasyon solüsyonu elde edilmesi,
 - Eprosartan mesilat, hidroklorotiyazid, laktoz monohidrat, mikrokristalli selüloz ve sodyum nişasta glikolatın karıştırılması ve bir toz karışımı elde edilmesi,
 - Toz karışımın adım (a)'daki granülasyon solüsyonu ile granüle edilmesi,
 - Adım (c)'deki yaş granüllerin kurutulması ve kuru granüllerin elde edilmesi,

- e) Kuru granüllerin elekten geçirilmesi,
- f) Sodyum stearil fumarat ilave edilmesi ve karıştırılması,
- g) Karışımın tabletlere sıkıştırılması,
- h) Film kaplama ile kaplama.

5

10

15

20

25

30

35