

ÖZET**SAKSAGLIPTİN VE EN AZ BİR ANTİOKSİDAN İÇEREN BİR FİLM KAPLI TABLET**

Mevcut buluş, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu ve en az bir antioksidan ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir 5 ekspiyanı içeren bir film kaplı tablet formülasyonu ile ilgili olup, antioksidanın saksagliptine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranı 2.0 ile 12.0 arasındadır, dolayısıyla tablet istenen stabiliteyi ve farmakoteknik özellikleri ve istenen çözünme profilini sağlar. Mevcut buluş ayrıca film kaplı tabletin hazırlanması için 10 ilgilidir.

İSTEMLER

1. Saksagliptin HCl dihidrat, laktoz anhidrat, mannitol 200 SD, talk, stearik asit ve antioksidan olarak askorbik asit içeren bir film kaplı tablet formülasyonu olup, özelliği askorbik asidin saksagliptin HCl dihidrata ağırlık oranının 2.0 ile 10.0 arasında olmasıdır .
2. İstem 1'e göre film kaplı tablet formülasyonu olup, özelliği askorbik asidin saksagliptin HCl dihidrataağırlık oranının 4.0 ile 8.0 arasında olmasıdır.
3. İstem 1'e göre film kaplı tablet formülasyonu olup, özelliği askorbik asit miktarının toplam film kaplı tablette ağırlıkça %0.2 ile %4.0 arasında olmasıdır.
4. İstem 1'e göre film kaplı tablet formülasyonu olup, özelliği saksagliptin hidroklorür dihidrat miktarının, toplam film kaplı tablette ağırlıkça %1.0 ile %15.0 arasında olmasıdır.
5. İstem 1'e göre film kaplı tablet formülasyonu olup, özelliği film kaplı tablet formülasyonunun aşağıdakileri içermesidir:
 - ağırlıkça %1.0-15.0 saksagliptin HCl Dihidrat
 - ağırlıkça %0.2-4.0 bir antioksidan
 - ağırlıkça %40.0-60.0 laktoz anhidrat
 - ağırlıkça %23.0-37.0 mannitol
 - ağırlıkça %1.0-10.0 talk
 - ağırlıkça %0.2-3.0 stearik asit

TARİFNAME

SAKSAGLIPTİN VE EN AZ BİR ANTİOKSİDAN İÇEREN BİR FİLM KAPLI TABLET

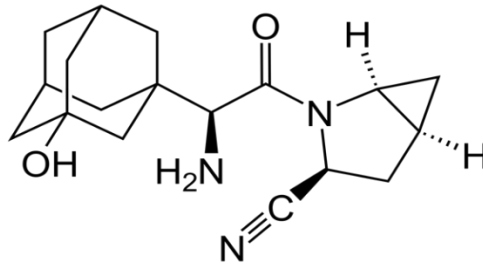
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu ve en az bir antioksidan ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyanı içeren bir film kaplı tablet formülasyonu ile ilgili olup, antioksidanın saksagliptine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranı 2.0 ile 12.0 arasındadır, dolayısıyla tablet istenen stabiliteyi ve farmakoteknik özellikleri ve istenen çözünme profilini sağlar. Mevcut buluş ayrıca film kaplı tabletin hazırlanması için basit, hızlı, maliyet etkin, zamandan tasarruf sağlayan ve endüstriyel olarak uygun bir yöntemle ilgilidir.

Buluşun Geçmişi

DPP-IV (dipeptidil peptidaz IV), glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)'in aktif formundan inaktif formuna dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Yaygın olarak gliptinler olarak da bilinen DPP-IV inhibitörleri, DPP-IV enzimini rekabetçi bir şekilde inhibe eder, böylece GLP-1'in endojen konsantrasyonunu artırır, bu da insülin sekresyonunu daha da artırır ve diyabetli hastaların glisemik profilini iyileştirir.

Saksagliptin, tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bir dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörüdür. 6,395,767 No'lu ABD Patenti, saksagliptin bileşiğini açıklar.

**Formül I: Saksagliptin**

Ayrıca ağızdan uygulanan saksagliptin formülasyonlarını açıklayan birçok patent başvurusu bulunmaktadır, ancak bunların hiçbirisi ağızda dağılan saksagliptin tabletlerini içermez.

Saksagliptinin stabil olmayan bir bileşik olduğu ve karşılık gelen siklik amidini oluşturmak için termodinamik olarak tercih edilen bir siklizasyona uğrayabildiği teknikte iyi bilinmektedir. Bu siklizasyon reaksiyonu hem katı halde hem de çözelti halinde meydana gelebilir. Saksagliptin formülasyonlarının üretimi sırasında siklizasyon reaksiyonunu en aza indirme veya önleme zorluğu özellikle önemlidir.

Ayrıca, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu, kompozisyonun imalatı sırasında ayrı kompozisyon birimlerindeki etkin madde içeriğinin tekdüzeliği ile ilgili olarak önemli problemlere yol açabilen küçük proporsiyonlarda kullanılır. İçeriğin tekdüzeliği problemleri nedeniyle, etkin madde birkaç eksipiyen ile etkileşime girebilir. İçerik tekdüzeliğinin ilacın çözünmesinde önemli rol oynadığını yansıtır.

US 6,395,767 dökümanı, bir DPP4 inhibe edici bileşik, saksagliptin ve bunun tip II diabetes mellitus tedavisinde kullanımını açıklar.

WO 2011/052825 dökümanı, diyabet tedavisinde kullanım için DPP4 inhibitörleri ve anti-diyabetik bileşiklerin bir kompozisyonunu açıklar.

10 US 7,951,400 dökümanı, polivinil alkol bazlı bir kaplama içeren kaplı bir saksagliptin tablet formülasyonunu açıklar.

Saksagliptin formülasyonunu ele almak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve ayrıca formülasyon stabilitesini geliştirmek için girişimlerde bulunulmuştur. Ancak saksagliptinin stabilite problemine rağmen etkili bir formülasyon ve yöntem açıklanmamıştır.

15 Mevcut buluş, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu ve en az bir antioksidan ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyeni içeren bir film kaplı tablet formülasyonunu açıklamakta olup, antioksidanın saksagliptine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranı 2.0 ile 10.0 arasındadır. Belirli bir orana ve seçilmiş eksipiyenlere sahip film kaplı tablet ve tabletin bir prosesi, yukarıdaki problemlerin üstesinden gelmek için oluşturulmuştur ve ilgili teknik alana ilave avantajlar sağlamaktadır. Mevcut buluşun diğer avantajları ve düzenlemeleri aşağıdaki açıklamada açıklığa kavuşturulacaktır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

25 Mevcut buluş, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren, stabilite problemlerini ortadan kaldıran ve ilgili teknik alana ilave avantajlar sağlayan bir film kaplı tablet formülasyonu ile ilgilidir. Tekniğin bilinen durumuna dayalı olarak, mevcut buluşun ana amacı, gelişmiş stabilite ve yüksek çözünürlüğe, istenen çözünme profiline sahip stabil bir film kaplı tablet elde etmektir.

30 Mevcut buluşun başka bir amacı, gelişmiş içerik tekdüzeliğine ve sıkıştırılabilirliğe sahip bir film kaplı tablet sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, bir film kaplı tablet formülasyonu, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu ve en az bir

antioksidan ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içerir, antioksidanın saksagliptine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya kristalin polimorfuna ağırlık oranı 2.0 ile 10.0 arasındadır.

5 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, antioksidanın saksagliptine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya kristalin polimorfuna ağırlık oranı 4.0 ile 8.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, antioksidanın saksagliptine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya kristalin polimorfuna ağırlık oranı 5.0 ile 6.5 arasındadır.

10 Uygun antioksidanlar, askorbik asit, sodyum askorbat, askorbil palmitat, eritorbik asit, bütillenmiş hidroksi anizol, bütillenmiş hidroksi toluen, propil galat, sodyum sülfid, sodyum metabisülfid, sodyum bisülfid, tiyoglikolik asit, alfa tokoferol, tokoferol, tiogliserol, tiogallik asit, sistein, glutatyon, sisteamin, dihidrolipoik asit, lipoik asit, tioredoksin, propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

15 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, alfa tokoferol, askorbik asit, sodyum askorbat, askorbil palmitat, eritorbik asit, propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat veya bunların karışımlarıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, örneğin propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat gibi gallattır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, antioksidan askorbik asittir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, alfa tokoferoldür.

20 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, antioksidan, sodyum askorbattır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, askorbil palmitattır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, eritorbik asittir.

25 Çok az veya çok fazla stabilizatör, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren kompozisyonların stabilitesini etkileyebilir ve bu nedenle bu kompozisyonlarda uygun miktarda stabilizatör bulunmalıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, antioksidan miktarı, toplam film kaplı tablette ağırlıkça %0.2 ile %4.0 arasındadır. Tercihen, antioksidan miktarı, toplam film kaplı tablette ağırlıkça %0.5 ila %2.50 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya kristalin polimorfunun miktarı, toplam film kaplı tablette ağırlıkça %1.0 ile %15.0 arasındadır. Tercihen toplam film kaplı tablette ağırlıkça %3.0 ile %10.0 arasındadır.

- 5 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu, saksagliptin hidroklorür dihidrat olarak mevcuttur. Bu saksagliptin formunun kullanılması, istenen stabilitenin elde edilmesine yardımcı olur.

- 10 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, saksagliptin hidroklorür dihidrat miktarı, toplam film kaplı tablette ağırlıkça %1.0 ile %15.0 arasındadır. Tercihen toplam film kaplı tablette ağırlıkça %3.0 ile %10.0 arasındadır.

- 15 Genel anlamda, bir formülasyonda sağlanan ekspiyanlar, örn. bir etkin maddenin çözünürlüğü, absorpsiyonu, biyoyararlanımı gibi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerini pozitif veya negatif etkileyebilir. Bu nedenle, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu düşük dozlu bir ilaç olduğundan ve dolayısıyla ekspiyanların ilaca oranı yüksek olduğundan, bir formülasyon geliştirilirken bir etkin maddeye eşlik eden ekspiyanların dikkatli ve bilinçli bir şekilde seçilmesi gerekir. Formülasyonların etkin maddeler ve ekspiyanlar arasında hiçbir fizikokimyasal uyumsuzluğu bulunmamalıdır.

- 20 Etkin maddenin içerik tekdüzeliği problemi uygun dolgu maddeleri kullanılarak çözülür. İyi bir içerik tekdüzeliği sağlamak ve stabilite problemlerini önlemek için seyreltici seçimi ve seyreltici belirlenmesi belirli bir miktarda kullanımı önemlidir. Kompozisyon gözenekli özelliklere sahip olduğundan, stabilite problemlerine yol açabilecek neme ve kırılganlığa karşı hassastır. Ayrıca, bu stabilite problemi, saksagliptinin siklizasyon reaksiyon probleminden dolayı büyük bir zorluk haline gelir.

- 25 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre formülasyon, dolgu maddeleri, dağıtıcılar, lubrikantlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan içerir.

- 30 Uygun dolgu maddeleri, talk, susuz laktoz, mikrokristalin selüloz, dikalsiyum fosfat dihidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, dekstratlar, dekstrin, dekstroza, eritritol, etil selüloz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, polidekstroza, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, sodyum klorür, nişasta, şeker küreleri, sülfobütiler beta-siklodekstrin, polisorbata 80, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dolgu maddesi talk veya susuz laktoz veya bunların karışımlarıdır. Tercihen hem talk hem de susuz laktoz kullanılır.

Uygun dağıtıcılar, mannitol, 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 seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, dağıtıcı mannitoldür.

Uygun lubrikantlar, stearik asit, sodyum stearil fumarat, magnezyum stearat, sodyum lauril sülfat, çinko stearat, kalsiyum stearat, mineral yağ, talk, polietilen glikol, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, çinko stearat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre lubrikant stearik asittir. Tarif edilen lubrikantın kullanılması, istenen akışkanlığın ve sıkıştırılabilirliğin sağlanmasına yardımcı olur.

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

- 15 - Saksagliptin HCl Dihidrat
- Antioksidan olarak askorbik asit
- Laktoz anhidrat
- Mannitol 200 SD
- Talk
- 20 - Stearik asit

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, film kaplı tablet formülasyonu aşağıdakileri içerir:

- ağırlıkça %1.0-15.0 saksagliptin HCl Dihidrat
- ağırlıkça %0.2-4.0 bir antioksidan
- ağırlıkça %40.0-60.0 laktoz anhidrat
- 25 - ağırlıkça %23.0-37.0 mannitol
- ağırlıkça %1.0-10.0 talk
- ağırlıkça %0.2-3.0 stearik asit.

Buluşun bu düzenlemesine göre tablet, direkt baskı ile hazırlanır. Direkt baskı, bir zamanlar son derece yaygın olan ve basitliği ve maliyet etkinliği nedeniyle tekrar daha popüler hale gelen, oral dozaj üretiminin en basit şekli ve düşük maliyetli yöntemidir. Ayrıca, şaşırtıcı bir şekilde, direkt baskının, yaş granülasyona kıyasla tabletlerin fiziksel ve kimyasal stabilitesini iyileştirdiğini bulduk.

Buluşun bu düzenlemesine göre, bir film kaplı tablet formülasyonunun hazırlanmasına yönelik bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

- a) Saksagliptin HCl Dihidrat ile en az bir antioksidanın karıştırılması,
- b) En az bir dağıtıcının ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- 5 c) En az bir dolgu maddesinin ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- d) En az bir dolgu maddesinin ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- e) En az bir lubrikantın ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- f) Tablet formunda sıkıştırılması,
- g) Tabletlerin film kaplama ile kaplanması.

10 Buluşun bu düzenlemesine göre, bir film kaplı tablet formülasyonunun hazırlanmasına yönelik bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

- a) Saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu ile en az bir antioksidanın karıştırılması,
- b) Mannitol ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- 15 c) Laktoz anhidrat ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- d) Talk ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- e) Stearik asit ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- f) Tabletler formunda sıkıştırılması,
- g) Tabletlerin film kaplama ile kaplanması.

20 **Örnek 1:**

Bileşenler	Miktar (toplam formülasyonun ağırlıkça yüzdesi (%))
Saksagliptin HCl Dihidrat	1.0 – 15.0
En az bir antioksidan	0.2 – 4.0
En az bir dolgu maddesi	40.0 – 70.0
En az bir dağıtıcı, tercihen mannitol	20.0 – 40.0
En az bir lubrikant, tercihen stearik asit	0.2 – 4.0
Film kaplama	3.0 – 10.0
TOPLAM	100

Örnek 1 için bir proses;

- a) Saksagliptin HCl Dihidrat ile en az bir antioksidanın karıştırılması,
- b) En az bir dağıtıcının ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

- c) En az bir dolgu maddesinin ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
d) En az bir dolgu maddesinin ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
e) En az bir lubrikantın ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
f) Tablet formunda sıkıştırılması,
5 g) Tabletlerin film kaplama ile kaplanması.

Örnek 2:

Bileşenler	Miktar (toplam formülasyonun ağırlıkça yüzdesi (%))
Saksagliptin HCl Dihidrat	1.0 – 15.0
antioksidan olarak alfa tokoferol, askorbik asit, sodyum askorbat, askorbil palmitat, eritorbik asit, propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat	0.2 – 4.0
Laktoz anhidrat	40.0 – 60.0
Mannitol	23.0 – 37.0
Talk	1.0 – 10.0
Stearik asit	0.2 – 3.0
Film kaplama	2.0 – 8.0
TOPLAM	100

Örnek 3:

Bileşenler	Miktar (toplam formülasyonun ağırlıkça yüzdesi (%))
Saksagliptin HCl Dihidrat	5.9
Antioksidan olarak askorbik asit	1.0
Laktoz anhidrat	50.8
Mannitol	28.8
Talk	4.8
Stearik asit	1.0
Film kaplama	5
TOPLAM	100

Örnek 2 veya 3 için bir proses;

- a) Saksagliptin HCl Dihidrat ile en az bir antioksidanın karıştırılması,
- b) Mannitol ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- c) Laktoz anhidrat ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- d) Talk ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- e) Stearik asit ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
- f) Tabletler formunda sıkıştırılması,
- g) Tabletlerin film kaplama ile kaplanması.

5

10

15

20

25