

ÖZET**AMORF DAPAGLİFLOZİN VE METFORMİN İÇEREN İKİ KATMANLI BİR TABLET
KOMPOZİSYONU**

- 5 Buluş, metformin hidroklorür ve amorf dapagliflozin ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyen içeren iki katmanlı bir tablet kompozisyonu ile ilgili olup, her iki katman da dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyen içermektedir. Ayrıca kompozisyon, hemen salımlı bir katmana ve uzatılmış salımlı bir katmana sahiptir.

İSTEMLER

1. İki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu;
 - a. metformin hidroklorür içeren birinci katman,
 - b. amorf dapagliflozin içeren ikinci katman
 içermekte olup, özelliği her iki katmanın da dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan içermesidir.
- İstem 1'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği birinci katmanın uzatılmış salımlı formülasyona sahip olması ve ikinci katmanın hemen salımlı formülasyona sahip olmasıdır.
- İstem 1'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği metformin hidroklorür miktarının toplam kompozisyon içinde ağırlıkça %25.0 ila %50.0 olmasıdır.
- İstem 1'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği amorf dapagliflozin miktarının toplam kompozisyon içinde ağırlıkça %0.05 ila %5.0 olmasıdır.
- İstem 1'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyanın dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, matris ajanları, glidantlar/lubrikantlar veya bunların karışımlarından seçilmesidir.
- İstem 5'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği bir dolgu maddesinin de susuz laktoz, laktoz, nişasta, manitol, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, dikalsiyum hidrojen fosfat anhidrat, kalsiyum fosfat trihidrat, silikon dioksit, nötr peletler, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- İstem 1'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği ikinci katmanın ayrıca bir dolgu maddesi olarak susuz laktoz içermesidir.
- İstem 5'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği dolgu maddelerinin miktarının toplam kompozisyon içinde ağırlıkça %15.0 ila %40.0 olmasıdır.
- İstem 5'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği bağlayıcıların hidroksipropil metilselüloz, karboksimetilselüloz sodyum, polivinilpirrolidon, susuz laktoz, önceden jelatinize edilmiş nişasta, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat dibazik, kalsiyum fosfat tribazik, kalsiyum sülfat, hidroksipropilselüloz, metil selüloz, etil selüloz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

10. İstem 5'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği dağıtıcıların, kroskarmeloz sodyum, krospovidon, sodyum nişasta glikolat, sodyum alginat, zamlar, nişasta ve magnezyum alüminyum silikat veya bunların bir karışımını içeren gruptan seçilmesidir.
- 5 11. İstem 5'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği glidantlar/lubrikantların kolloidal silikon dioksit, sodyum stearil fumarat, magnezyum oksit, nişasta, susuz silika kolloidal, talk, polietilen glikol, stearik asit, alüminyum silikat, magnezyum silikat, kolloidal silika veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 10 12. İstem 5'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği matris ajanlarının hidroksipropilmetil selüloz, etil selüloz, polimetilmetakrilat türevleri, poloksamer, polivinil alkol, ksantan zmkı, sodyum alginat, polimetakrilatlar, poliakrilamid, hidroksipropil selüloz, polivinil asetat, selüloz asetat ftalat, etilen vinil asetat, metil aminoetil metilakrilat, nötr metakrilik asit esterleri, polilaktid, polilaktid ko-
15 glikolid, dietil aminoetil metakrilat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 20 13. İstem 1'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği birinci katmanın, etkin madde olarak metformin HCl, dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz, bağlayıcı olarak hidroksipropilmetilselüloz ve karboksimetilselüloz sodyum, bir matris ajanı olarak hidroksipropilmetilselüloz, glidant/lubrikant olarak sodyum stearil fumarat içermesidir.
- 25 14. İstem 1'e göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu olup, özelliği ikinci katmanın etkin madde olarak amorf dapagliflozin, bir dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve susuz laktoz, dağıtıcı olarak kroskarmeloz sodyum, glidant/lubrikant olarak kolloidal silikon dioksit ve sodyum stearil fumarat içermesidir.

TARİFNAME
AMORF DAPAGLİFLOZİN VE METFORMİN İÇEREN İKİ KATMANLI BİR TABLET
KOMPOZİSYONU

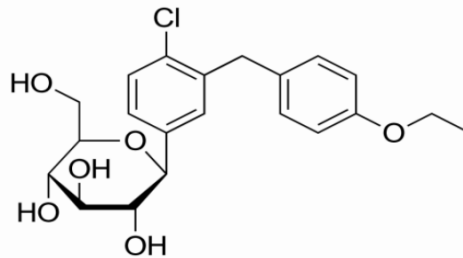
Buluşun Alanı

5 Buluş, metformin hidroklorür ve amorf dapagliflozin ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan içeren iki katmanlı bir tablet kompozisyonu ile ilgili olup, her iki katman da dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan içermektedir. Ayrıca kompozisyon, hemen salımlı bir katmana ve uzatılmış salımlı bir katmana sahiptir.

Buluşun Geçmişi

Diyabet olarak bilinen diabetes mellitus, pankreasın yeterli insülin üretememesi veya vücudun insülini etkin bir şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan ve insülin üreten hücrelerin azalmasıyla devam eden, ömür boyu süren kronik bir hastalıktır. İnsülin hormonunun olmaması veya işlevsiz olması durumunda kan glukozu yükselir. Ortaya çıkan yüksek kan glukozu, poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (aşırı susuzluk) ve polifaji (aşırı açlık) gibi klasik semptomlara neden olur. Halihazırda üç tip diyabet vardır: tip 1 diyabet (tip 1), tip 2 diyabet (tip 2) ve gestasyonel diyabet. Gestasyonel diyabet, yüksek kan glukozu seviyeleri geliştiren gebe kadınlarda görülür. Tip 1 diyabet, vücudun insülin üretememesinden kaynaklanır ve insülin enjeksiyonu gerektirir. Son olarak, tip 2 diyabette vücut ya insülinin etkilerine direnir ya da normal bir glukoz seviyesini korumak için yeterli insülin üretmez.

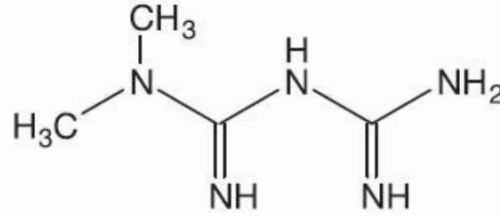
Dapagliflozin, bir sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörüdür (SGLT2). SGLT2, glukozun çoğunun renal tübül lümeninden yeniden emilmesinden sorumlu bir taşıyıcıdır. SGLT2, proksimal renal tübüllerde eksprese edilir. Dapagliflozin, SGLT2'yi inhibe ederek filtrelenmiş glukozun yeniden emilimini azaltır ve glukoz için böbrek eşiğini düşürür. Bu, idrarla glukoz atılımını ve kan şekeri kontrolünü iyileştirir. (1S)-1,5-Anhidro-1-C-[4-kloro-3-[(4-etoksifenil)metil]fenil]-D-glusitol veya (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-etoksibenzil)-4-klorofenil)-6-hidroksimetiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol olarak da bilinen Dapagliflozin, Formül I'deki yapı ile temsil edilir.



Formül I

Dapagliflozin ilk olarak US 6515117 numaralı (2003, Bristol-Myers Squibb) patentte açıklanmıştır.

- Metformin, glukoz toleransını iyileştiren ve diğer oral antidiyabetik ajanlardan farklı mekanizmalarla hem bazal hem de tokluk plazma glukoz düzeylerini düşüren bir antihiperlisemik ajandır. Metformin, hepatik glukoneogenezi azaltır, glikozun bağırsak emilimini azaltır ve periferik glukoz alımını ve kullanımını artırarak insülin duyarlılığını artırır. Metformin tedavisi ile açlık insülin seviyeleri ve gün boyu plazma insülin yanıtı aslında düşebilirken insülin salgısı değişmeden kalır. N,N-dimetilimidodikarbonimidik diamid veya 1,1-Dimetilbiguanid veya N,N-dimetildiguanid veya N,N-Dimetilguanilguanidin olarak da bilinen metformin, Formül II'deki kimyasal yapı ile temsil edilir.



Formül II

- Metformin, ilk olarak US 3174901 numaralı (1965, Jan Marcel Didier Aron-Samuel) patentte açıklanmıştır.
- EP2498758B1, birinci katmanın uzatılmış salımlı metformin olduğu bir birinci katman ve ikinci katmanın hemen salımlı dapagliflozin molekülü olduğu bir ikinci katman içeren iki katmanlı tabletleri açıklar.
- EP2498759B1, bir dapagliflozin ve metformin kombinasyonunu içeren bir hemen salımlı formülasyonun hazırlanması için bir prosesi açıklar.
- WO 2017/098481, girdi karışımının en az %90'ında tutulan karbon dioksit içeriğine sahip metformin ve farklı bir antidiyabetik ajan içeren bir efervesan kombinasyonu açıklar.
- TR2012/02948 numaralı incelemesiz patent, bir metformin hidroklorür ve dapagliflozinin kombinasyonunu ve uzatılmış salımlı metformin ve dapagliflozin içeren bir kaplama solüsyonu ile kaplanmış bir çekirdek tableti içeren bir tablet formunu açıklar.
- Metformin hidroklorür ve amorf dapagliflozin içeren iki katmanlı tablet formülasyonlarının diğer ilaç formlarına göre en büyük avantajı, ilacın hedef hasta grubunun yaşadığı ve gün boyu devam eden anında etki göstermesidir. Böylece hedef hasta grubunun tekrar tekrar ilaç kullanmasına gerek kalmaz.

Tekniğin bilinen durumunda, hemen ve uzatılmış salım sağlayan katmanlara sahip tablet konfigürasyonlar bulunmaktadır. Hemen salımlı katmanlar, kandaki glukoz miktarını anında dengelerken, uzatılmış salımlı katmanlar, uzun bir süre boyunca kan şekeri dengesini korur. Ancak bu konfigürasyonlar istenmeyen özellikler barındırmaktadır. Uygulamadan sonra

5 hemen ve uzatılmış salımlı katmanlarda dağılma ve çözünme başlar ve etkin madde çevreye yayılır. Bununla birlikte, hemen salımlı katman yeterince hızlı dağılmazsa, uzatılmış salımlı katmanlarda salınmayı serbest bırakan ve kontrol eden polimerler, tableti çevreleyen bir difüzyon bariyeri oluşturur. Bu bariyer, yeterince hızlı salınmayan hemen salımlı tabakanın difüze olmasını ve ilacın istenen etkililiğe ulaşmasını engeller. Sonuç olarak istenen salım

10 profiline ulaşamaz. Mevcut formülasyonlar, etkinin başlaması için ilave süre gerektirir. Bu, hasta için istenmeyen bir durumdur. Tedavi sürecinin erken başlaması hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkiler.

Dapagliflozin, doğası gereği higroskopiktir. Nemi emer ve işlenmesi ve taşınması zor olan ve sonuçta dozaj formunda içerik tekdüzeliği sorunlarına yol açabilecek yapışkan yığınlar

15 oluşturur. Dapagliflozin bazının, solvatlarına kıyasla düşük çözünürlüğü ve stabilitesi, ilacın zayıf biyoyararlanımına yol açabilir. Ayrıca bilindiği gibi metformin çok zayıf sıkıştırılabilir bir etkin maddedir ve metformin bir kompozisyonda yüksek miktarlarda bulunur. Problem, bir miktar homojenlik, akışkanlık ve çözünme profili sorunlarına neden olmaktadır.

İstenen ilaç konfigürasyonu için uygun salım profiline sahip eksipiyanların seçimi ve

20 proporsiyonu, hemen salım katmanından istenen oranda salım teşvik edilmesi, kritik öneme sahiptir.

Bahsedilen problemleri ortadan kaldırmak için teknikte metformin HCl ve amorf dapagliflozin içeren uygun salım profiline sahip günlük tek dozluk formülasyonların üretimini kolaylaştıracak bir yeniliğe ihtiyaç olduğu açıktır.

25 Bu buluşta, yukarıda bahsedilen bu problemlerin üstesinden gelmek için dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz içeren iki katman kullanılarak metformin HCl ve amorf dapagliflozin içeren iki katmanlı bir tablet sağlanmaktadır. Ayrıca iki katmanlı tablet, basit ve uygun maliyetli yöntem olan standart teknikler kullanılarak geliştirilmiştir.

Buluşun Geçmişi ve Açıklaması

30 Mevcut buluşun ana amacı, metformin hidroklorür ve amorf dapagliflozin içeren, yüksek stabilizeye sahip, istenen düzeyde çözünme hızına, homojenliğe, akışkanlığa ve sıkıştırılabilirliğe sahip, etkin maddelerin yukarıda açıklanan önceki teknikteki problemlerinin üstesinden gelen ve onlara göre ilave avantajlar barındıran iki katmanlı bir tablet sağlamaktır.

Mevcut buluşun amacı, uygun eksipiyenler kullanılarak tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere metformin HCl ve amorf dapagliflozin içeren gelişmiş iki katmanlı bir tablet formülasyonu sağlamaktır.

- 5 Mevcut buluşun amacı, stabiliteyi korurken ve çözünme profilini geliştirirken metformin hidroklorürü ve amorf dapagliflozini tek bir dozaj formunda birleştirmektir.

- 10 Metformin hidroklorür, bireysel kompozisyon birimlerinde etkin maddenin homojenliği açısından kompozisyonun üretimi sırasında önemli problemlere yol açabilecek büyük proporsiyonda kullanılmaktadır. Bu, homojenliğin ilacın çözünmesinde önemli rol oynadığını yansıtır. Birinci katmanda doğru dolgu maddelerinin kullanılması metformin HCl homojenliğinin sağlanmasına yardımcı olur. Bir başka ifadeyle dolgu maddeleri çözünme profili için önemli bir rol oynamaktadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre iki katmanlı bir farmasötik tablet kompozisyonu şunları içerir:

- 15 a. metformin hidroklorür içeren birinci katman,
b. amorf dapagliflozin içeren ikinci katman,
burada her iki katman da dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyen içerir. Her iki katmanda da dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz kullanıldığında mükemmel homojenliğe, iyi akışkanlığa sahip ve gelişmiş
20 çözünme sergileyen iki katmanlı bir tabletin elde edilebileceği bulunmuştur.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre birinci katman, uzatılmış salımlı formülasyona sahiptir ve ikinci katman, hemen salımlı formülasyona sahiptir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre toplam kompozisyonunda metformin hidroklorür miktarı ağırlıkça %25.0 ila %50.0'dır.

- 25 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre toplam kompozisyonunda amorf dapagliflozin miktarı ağırlıkça %0.05 ila %5.0'dır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyen, dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, matris ajanları, glidantlar/lubrikantlar veya bunların karışımlarından seçilir.

- 30 Mikrokristalin selüloz, her iki katmanda da dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır. Ek olarak kompozisyon, susuz laktoz, laktoz, nişasta, manitol, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, dikalsiyum hidrojen fosfat anhidrat, kalsiyum fosfat trihidrat, silikon dioksit, nötr peletler,

magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen bir dolgu maddesi daha içerebilir.

5 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, her iki katmanda da mikrokristalin selüloz kullanılması, kompozisyonda küçük miktarlarda kullanılan dapagliflozinin homojen dağıtımını sağlar. Ek olarak kompozisyon, dolgu maddesi olarak susuz laktoz içerir. İkinci katmanda tercihen susuz laktoz kullanılır. Böylece istenen çözünme profili sağlanır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre ikinci katman, ayrıca bir dolgu maddesi olarak susuz laktoz içerir.

10 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre toplam kompozisyonda dolgu maddelerinin miktarı ağırlıkça %15.0 ila %40.0'dır. Bu oran, istenen çözünme profilini ve içerik tekdüzeliğini ve iyi akışkanlığı sağlar.

15 Uygun bağlayıcılar, hidroksipropil metilselüloz, karboksimetilselüloz sodyum, polivinilpirrolidon (povidon), susuz laktoz, önceden jelatinize edilmiş nişasta, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat dibazik, kalsiyum fosfat tribazik, kalsiyum sülfat, hidroksipropilselüloz, metil selüloz, etil selüloz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre bağlayıcı, hidroksipropil metilselüloz (E5 LV) veya karboksimetilselüloz sodyum veya bunların karışımlarıdır. Birinci katmanda bağlayıcılar kullanılır.

20 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre bağlayıcıların miktarı, toplam kompozisyonda ağırlıkça %1.0 ila %15.0'dır. Tercihen toplam kompozisyonda bağlayıcıların miktarı ağırlıkça %2.0 ila %8.0'dır. Bu, istenen çözünme profilini sağlar.

Uygun dağıtıcılar, kroskarmeloz sodyum, krosppovidon, sodyum nişasta glikolat, sodyum alginat, zamlar, nişasta ve magnezyum alüminyum silikat veya bunların bir karışımını içeren gruptan seçilir.

25 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcının amorf dapagliflozine ağırlık oranının, hemen salımlı katmanda 1.0 – 4.0, tercihen 1.2 – 3.5 olduğu, iyi çözünmeye ve çözünürlüğe, dolayısıyla yüksek biyoyararlanıma sahip iki katmanlı dapagliflozin tablet kompozisyonu sağladığı şaşırtıcı bir şekilde bulunmuştur.

30 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcı, kroskarmeloz sodyumdur. Dağıtıcı, ikinci katmanda kullanılır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre toplam kompozisyonda dağıtıcıların miktarı ağırlıkça %0.1 ila %5.0'dır. Bu dağıtıcı miktarı istenen çözünme profilini sağlar.

5 Uygun glidantlar/lubrikantlar, kolloidal silikon dioksit, sodyum stearyl fumarat, magnezyum oksit, nişasta, susuz silika kolloidal, talk, polietilen glikol, stearyl asit, alüminyum silikat, magnezyum silikat, kolloidal silika veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre glidantlar/lubrikantlar, kolloidal silikon dioksit veya sodyum stearyl fumarat veya bunların karışımlarıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam kompozisyonda glidant/lubrikant miktarı ağırlıkça %0.2 ila %10.0'dır.

10 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre birinci katmandaki uzatılmış salımlı formülasyon, matris ajanları kullanılarak hazırlanır.

15 Uygun matris ajanları, hidroksipropilmetil selüloz, etil selüloz, polimetilmetakrilat türevleri, poloksamer, polivinil alkol, ksantan zambkı, sodyum alginat, polimetakrilatlar, poliakrilamid, hidroksipropil selüloz, polivinil asetat, selüloz asetat ftalat, etilen vinil asetat, metil aminoetil metilakrilat, nötr metakrilik asit esterleri, polilaktid, polilaktid ko-glikolid, dietil aminoetil metakrilat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre matris ajanı, hidroksipropil metilselülozdur (K100 MCR/ K100M/ CN10T), sadece birinci katmanda kullanılır.

20 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre toplam kompozisyonda matris ajanlarının miktarı ağırlıkça %20.0 ila %35.0'dır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre toplam kompozisyonda matris ajanlarının miktarı ağırlıkça %26.0 ila %30.0'dır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, iki katmanlı tablet kompozisyonu, en az bir film kaplama maddesi ile kaplanır.

25 Uygun film kaplama maddeleri, polimetakrilatlar, hidroksipropil metilselüloz, laktoz monohidrat, talk, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), gliserin, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat® IR), etilselüloz dispersiyonları (Surelease®), polivinilpirolidon, polivinilpirolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), demir oksit sarı, demir oksitler, tüm Opadry® türleri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, boyar maddeler veya 30 bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre film kaplama maddeleri, polivinil alkol, talk, titanyum dioksit, polietilen glikol, sarı demir oksit içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre film kaplama maddelerinin miktarı, toplam kompozisyon içinde ağırlıkça %0.5 ila %5.0'dır.

- 5 Bu buluşta amorf dapagliflozin ve metformin HCl içeren iki katmanlı tablet kompozisyonu stabildir. Kombinasyon, amorf dapagliflozin, metformin HCl, mikrokristalin selüloz, susuz laktoz, kroscarmeloz sodyum, karboksimetilselüloz sodyum (7 HF), hidroksipropilmetilselüloz (E5 LV), hidroksipropilmetilselüloz (K100 MCR/ K100M/ CN10T), koloidal silikon dioksit, sodyum stearil fumarat ve kaplama maddeleri gibi belirli ekşiyanlarla uyumsuzluklar, 10 bozunma problemleri veya ekstraksiyon problemleri göstermez.

- Mevcut buluş, birinci katmanın etkin madde olarak metformin HCl, dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz, bağlayıcı olarak hidroksipropilmetilselüloz (E5 LV) ve karboksimetilselüloz sodyum (7 HF), bir matris ajanı olarak hidroksipropilmetilselüloz (K100 15 MCR/K100M/ CN10T), glidant/lubrikant olarak sodyum stearil fumarat içerdği bir uzatılmış salımlı formülasyon ve ayrıca ikinci katmanın etkin madde olarak amorf dapagliflozin, bir dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve susuz laktoz, dağıtıcı olarak kroscarmeloz sodyum, glidant/lubrikant olarak koloidal silikon dioksit ve sodyum stearil fumarat içerdği bir hemen salımlı amorf dapagliflozin formülasyonu içeren iki katmanlı tabletler sağlamaktadır.

- 20 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, birinci katman, etkin madde olarak metformin HCl, dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz, bağlayıcı olarak hidroksipropilmetilselüloz (E5 LV) ve karboksimetilselüloz sodyum, bir matris ajanı olarak hidroksipropilmetilselüloz (K100 MCR veya K100M veya CN10T), glidant/lubrikant olarak sodyum stearil fumarat içerir.

- 25 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre ikinci katman, etkin madde olarak amorf dapagliflozin, bir dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz ve susuz laktoz, dağıtıcı olarak kroscarmeloz sodyum, glidant/lubrikant olarak koloidal silikon dioksit ve sodyum stearil fumarat içerir.

Mevcut buluş, aşağıdaki örneklerle daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Örnek, buluşun kapsamını sınırlandırmaz fakat yukarıda açıklanan ayrıntılar ışığında dikkate alınmalıdır.

Örnek 1:

Etkin madde ve eksipiyen	Bir katmandaki içerik (%) (ağırlıkça)
Uzatılmış salımlı katman (birinci katman)	
Metformin HCl	25.0 – 50.0
Karboksimetilselüloz sodyum (7 HF)	1.0 – 10.0
Hidroksipropilmetilselüloz (E5 LV)	0.1 – 5.0
Matris ajanı olarak hidroksipropilmetilselüloz (K100 MCR/ K100M/ CN10T)	15.0 – 35.0
Mikrokristalin selüloz	3.0 – 15.0
Sodyum stearil fumarat	0.1 – 3.0
Saf su	y.m.
Uzatılmış salımlı katman toplamı	75.0 – 85.0
Hemen salımlı katman (ikinci katman)	
Amorf dapagliflozin	0.05 – 5.0
Mikrokristalin selüloz	10.0 – 25.0
Susuz laktoz	1.0 – 10.0
Kroskarmeloz sodyum	0.1 – 5.0
Kolloidal silikon dioksit	0.1 – 5.0
Sodyum stearil fumarat	0.1 – 3.0
Hemen salımlı katman toplamı	10.0 – 25.0
Film kaplama solüsyonu	
Film kaplama	0.5 – 5.0
İki katmanlı tabletin ağırlığı (toplam)	100

y.m=yeterli miktarda

Örnek 2:

Etkin madde ve ekşiþiyan	Bir katmandaki ierik (%) (ağırlıka)
Uzatılmış salımlı katman (birinci katman)	
Metformin HCl	37.6
Karboksimetilselüloz sodyum (7 HF)	3.8
Hidroksipropilmetilselüloz (E5 LV)	0.8
Matris ajanı olarak hidroksipropilmetilselüloz (K100 MCR/ K100M/ CN10T)	28.4
Mikrokristalin selüloz	8.0
Sodyum stearil fumarat	0.4
Saf su	y.m.
Uzatılmış salımlı katman toplamı	75.0 – 85.0
Hemen salımlı katman (ikinci katman)	
Amorf dapagliflozin	0.4
Mikrokristalin selüloz	15.1
Susuz laktoz	3.6
Kroskarmeloz sodyum	1.1
Kolloidal silikon dioksit	0.4
Sodyum stearil fumarat	0.5
Hemen salımlı katman toplamı	10.0 – 25.0
Film kaplama solüsyonu	
Film kaplama	0.5 – 5.0
İki katmanlı tabletin ağırlığı (toplam)	100

Yukarıda bahsedilen örnek 1 veya 2'deki iki katmanlı farmasötik tablet aşığıdaki gibi hazırlanır:

5 **Birinci katman (uzatılmış salımlı katman):**

- Metforminin elenmesi ve öğütülmesi,
- Granülatörde metformin, karboksimetilselüloz sodyum (7 HF), hidroksipropilmetilselüloz (E5 LV) karıştırılarak bir kuru karışım elde edilmesi,
- Kuru karışımın saf su ile granül haline getirilmesi ve daha sonra yaş granüllerin elde edilmesi,
- Yaş granüllerin akışkan yataklı kurutucuda kurutulması ve ardından elenmesi,
- Granüllerin ve hidroksipropilmetilselülozun (K100 MCR/ K100M/ CN10T) karıştırılması,

- f) Mikrokristalin selüloz ilave edilerek karıştırılması,
- g) Sodyum stearil fumarat ilave edilerek karıştırılması.

İkinci katman (hemen salımlı katman):

- 5 h) Amorf dapagliflozin ile koloidal silikon dioksitin karıştırılması,
- i) Susuz laktoz, kroscarmeloz sodyum ilave edilmesi ve karıştırılması ve ardından elenmesi,
- j) Mikrokristalin selülozun yarısının ilave edilerek karıştırılması, ardından mikrokristalin selülozun kalan kısmının ilave edilerek karıştırılması ve ardından elekten geçirilmesi,
- 10 k) Sodyum stearil fumarat ilave edilerek karıştırılması.

Tablet basımı: Birinci katman ve ikinci katman, iki katmanlı bir tablet oluşturmak üzere basılır.

Film kaplama: Opadry II 85F230167 TURUNCU (%20 a/a)

- 15 Buluşla, şaşırtıcı bir şekilde, istenen salım profiline sahip metformin HCl ve amorf dapagliflozin içeren iki katmanlı bir tablet formülasyonu elde edilir. İki katmanlı tabletteki hemen salımlı ve uzatılmış salımlı katmanlar, 24 saate kadar salım sağlayan, uygun ve istenen özelliklere sahip bir formülasyon elde edilebilecek şekilde bu proporsiyonlarda kullanılmıştır. Hemen salımlı katmanın çözünme hızına bağlı olarak istenen düzeyde tedavinin başlaması sağlanır.

20

25

30

35