

ÖZET**TOLVAPTAN VE EN AZ BİR SURFAKTAN İÇEREN BİR TABLET KOMPOZİSYONU**

Mevcut buluş, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu, en az bir dağıtıcıyı ve en az bir surfaktanı içeren bir tablet kompozisyonu olup, özelliği dağıtıcıların surfaktana ağırlık oranının 2.0 ile 3.0 arasında olmasıdır. Ayrıca kompozisyon, etkili bir proses kullanılarak elde edilir.

İSTEMLER

1. Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu, en az bir dağıtıcıyı ve en az bir surfaktanı içeren bir tablet kompozisyonu olup, özelliği dağıtıcıların surfaktana ağırlık oranının 2.0 ile 3.0 arasında olmasıdır.
2. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun miktarının, toplam kompozisyonun ağırlıkça %3.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %20.0'si arasında olmasıdır.
3. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği surfaktanların, sodyum lauril sülfat, polisorbata, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, polietoksile yağ asidi esterleri, polioksietilen hidrojene hint yağı, sorbitan esterleri, dokusat sodyum, nonoksinol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
4. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği surfaktanın, sodyum lauril sülfat olmasıdır.
5. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği surfaktan miktarının, toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %7.0'si arasında, %1.0 ile %4.0'ü arasında olmasıdır.
6. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği dağıtıcıların, kroscarmeloz sodyum, nişasta, mısır nişastası, krospovidon, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.
7. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği dağıtıcının kroscarmeloz sodyum olmasıdır.
8. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği dağıtıcı miktarının toplam kompozisyonun ağırlıkça %2.0 ile %20.0'si arasında, tercihen %2.0 ile %15.0'i arasında, tercihen %3.0 ile %9.0'u arasında olmasıdır.
9. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği dağıtıcının kroscarmeloz sodyum ve surfaktanın sodyum lauril sülfat olmasıdır.
10. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği tablet kompozisyonunun tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içermesi, kroscarmeloz sodyumun sodyum lauril sülfata ağırlık oranının 2.0 ile 3.0 arasında olmasıdır.

11. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği ayrıca dolgu maddeleri, bağlayıcılar, lubrikantlar, renklendirici maddeler veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekşiپیان içermesidir.
12. İstem 11'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği bağlayıcıların, polivinilpirolidon , sodyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, polietilen glikol, nişasta, önceden jelatinize edilmiş nişasta, sodyum aljinat, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz, jelatin, karagenan, guar zamkı, polimetakrilatlar, polimetakrilatlar, pektin, polisakaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.
13. İstem 11'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği bağlayıcının polivinilpirolidon olmasıdır.
14. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun, 2 µm ile 150 µm arasında veya 3 µm ile 100 µm arasında veya 3 µm ile 50 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahip olmasıdır.
15. İstem 1'e göre tablet kompozisyonu olup, özelliği kompozisyonun şunları içermesidir:

Tolvaptan

Sodyum Lauril Sülfat

Polivinilpirolidon

Kroskarmeloz Sodyum

Laktoz Monohidrat

Mikrokristalin Selüloz

Magnezyum Stearat

Indigo karmin alüminyum lake

TARİFNAME

TOLVAPTAN VE EN AZ BİR SURFAKTAN İÇEREN BİR TABLET KOMPOZİSYONU

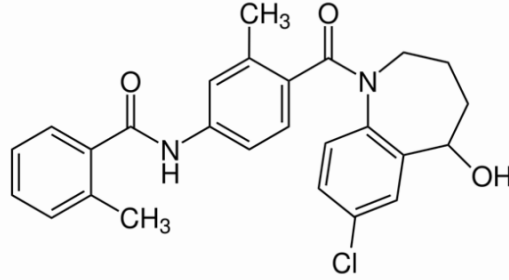
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu, en az bir dağıtıcıyı ve en az bir surfaktanı içeren bir tablet kompozisyonu ile ilgilidir, burada dağıtıcıların surfaktana ağırlık oranı 2.0 ile 3.0 arasındadır. Ayrıca kompozisyon, etkili bir proses kullanılarak elde edilir.

Buluşun Arka Planı

Tolvaptan, hiponatremiyi tedavi etmek için kullanılabilen, oral olarak biyoyararlı, seçici, arginin vazopressin reseptör 2 (V2, AVPR2) antagonistidir. Oral uygulama üzerine tolvaptan, renal toplayıcı kanalların vaskülatür ve luminal membranlarının duvarlarında bulunan V2 reseptörüne seçici ve rekabetçi bir şekilde bağlanır ve bunları bloke eder, böylece vazopressinin V2 reseptörüne bağlanmasını önler. Bu, böbreklerde su emilimini önler ve böbrekler yoluyla elektrolit içermeyen suyun atılımını artırır. Bu, intravasküler hacmi azaltır ve serum sodyum konsantrasyonlarını ve ozmolaliteyi artırır.

Tolvaptan, kimyasal olarak N-(4-(7-Kloro-5-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-karbonil)-3-metilfenil)-2-metilbenzamid olarak tanımlanır. Ampirik formülü, $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ olup, yapısal formülü aşağıdaki gibidir:



Formül I: Tolvaptan

Tolvaptan, klinik olarak anlamlı hipervolemik ve övolemik hiponatreminin tedavisi için Otsuka America Pharmaceutical tarafından SAMSCA® ticari adıyla piyasaya sürülen 15 mg ve 30 mg tolvaptan içeren oral tabletler olarak mevcuttur.

Tolvaptan, BCS sınıflandırmasında bir sınıf IV ilacıdır, yani çözünürlüğü düşük ve hipotonik bir ilaçtır. Az çözünür ilaçlar için, çözünmesi, emilim hızını sınırlayan bir süreçtir ve genellikle biyoyararlanımını etkileyen en önemli faktördür.

5,258,510 no'lu ABD Patenti, tolvaptanı açıklar.

W02011160541 (A1), tolvaptan katı dispersiyonunu ve hazırlama yöntemini açıklar. Katı dispersiyon, 1:0.05-20 ağırlık oranında tolvaptan ve çapraz bağlı polivinilpirolidon içerir. Ayrıca bu başvuru, polivinilpirrolidon, hidroksipropilselüloz, hidroksietilselüloz veya metilselüloz gibi suda çözünür polimerleri açıklar.

- 5 W02008156217 (A2), tolvaptan ve ağırlıkça %50 veya daha fazla miktarda bir hidroksipropoksil grubu içeren hidroksipropilselüloz içeren bir farmasötik katı preparasyonu açıklar.

Önceki teknikte tolvaptanı oral farmasötik dozaj formlarında açıklayan birkaç patent de bulunmaktadır. Ancak tolvaptanın çözünme problemine rağmen etkili bir formülasyon ve yöntem ortaya konmamıştır.

- 10 Teknikte yüksek çözünürlüğe, mükemmel farmakomekanik özelliklere ve buna bağlı olarak yüksek bir biyoyararlanım ve yine etkili bir proses kullanılarak elde edilen uzun vadeli bir stabiliteye sahip olan, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren iyileştirilmiş bir tablet kompozisyonunun sağlanmasına hala ihtiyaç vardır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

- 15 Mevcut buluşun ana amacı, istenen düzeyde çözünme hızına ve yüksek stabiliteye ve akışkanlık, sıkıştırılabilirlik ve içerik tekdüzeliği gibi mükemmel farmakomekanik özelliklere sahip olan, yukarıda açıklanmış olan önceki tekniğe ait problemlerin üstesinden gelen ve onlara göre ilave avantajlara sahip olan, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren bir tablet kompozisyonu sağlamaktır.

- 20 Mevcut buluşun başka bir amacı, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren bir tablet kompozisyonu için bir proses sağlamaktır. Proses, basit, hızlı, uygun maliyetli, zaman kazandıran ve endüstriyel olarak uygun bir yöntemdir.

- 25 Tolvaptan, suda az çözünürdür. Tabletlerin fiili üretiminde, genellikle düşük çözünme veya hatta niteliksiz problemlerle karşılaşılır. Ayrıca, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, tek tek kompozisyon birimlerinde etkin madde içeriğinin tek düzeliği ile ilgili olarak kompozisyonun imalatı sırasında önemli problemlere yol açabilecek küçük oranlarda kullanılır. İçeriğin tekdüzeliği problemleri nedeniyle, etkin madde birkaç eksipiyen ile etkileşime girebilir. Bu, içerik tekdüzeliğinin ilacın çözünmesinde önemli rol oynadığını yansıtır.

Dağıtıcının surfaktana oranının tablette belirtilen değerlerde kullanılmasının, istenen çözünme profilini ve akışkanlık, sıkıştırılabilirlik ve içerik tekdüzeliği gibi mükemmel farmakomekanik özellikleri sağladığını bulduk.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre tablet kompozisyonu tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu, en az bir dağıtıcıyı ve en az bir surfaktanı içerir, burada dağıtıcıların surfaktana ağırlık oranı 2.0 ile 3.0 arasındadır.

5 Bu buluşun bir düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %3.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %20.0'si arasındadır.

Uygun surfaktanlar, sodyum lauril sülfat, polisorbitat, gliseril oleat, tokoferol, askorbil palmitat, polietoksile yağ asidi esterleri, polioksietilen hidrojene hint yağı, sorbitan esterleri, dokusat sodyum, nonoksinol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

10 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre surfaktan, sodyum lauril sülfattır.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre surfaktan miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %7.0'i arasında %1.0 ile %4.0'ı arasındadır.

15 Uygun dağıtıcılar, kroskarmeloz sodyum, nişasta, mısır nişastası, krosprovidon, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcı, kroskarmeloz sodyumdur.

20 Bu buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcı miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %2.0 ile %20.0'si arasında, tercihen %2.0 ile %15.0'i arasında, tercihen %3.0 ile %9.0'u arasındadır. Bu oran, istenen çözünme profilini sağlamaya yardımcı olur.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre tablet kompozisyonu tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu, en az bir dağıtıcıyı ve en az bir surfaktanı içerir, burada dağıtıcı kroskarmeloz sodyumdur ve surfaktan sodyum lauril sülfattır.

25 Bu buluşun bir düzenlemesine göre tablet kompozisyonu tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içerir, burada kroskarmeloz sodyumun sodyum lauril sülfata ağırlık oranı 2.0 ile 3.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre kompozisyon ayrıca dolgu maddeleri, bağlayıcılar, lubrikantlar, renklendirici maddeler veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekşiyan içerir.

Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dehidrat, nötr peletler, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, sıkıştırılabilir şeker, dekstratlar, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktitol, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, sukroz, şeker küreleri, sülfobütileter beta-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz, ksilitol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dolgu maddesi, mikrokristalin selüloz veya laktoz monohidrat veya bunların karışımlarıdır.

- 10 Bu buluşun bir düzenlemesine göre dolgu maddesi miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %53.0 ile %90.0'ı arasında, %60.0 ile %80.0'i arasındadır.

Uygun bağlayıcılar, polivinilpirolidon , sodyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, polietilen glikol, nişasta, önceden jelatinize edilmiş nişasta, sodyum aljinat, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz, jelatin, karagenan, guar zambkı, polimetakrilatlar, polimetakrilatlar, pektin, polisakaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre bağlayıcı polivinilpirolidondur.

- 20 Bu buluşun bir düzenlemesine göre bağlayıcı miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %12.0'si arasında, %3.0 ile %8.0'i arasındadır.

Uygun lubrikantlar, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, sodyum stearil fumarat, potasyum stearat, stearik asit, sodyum klorür, sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum oleat, polietilen glikoller veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre lubrikant, magnezyum stearattır.

- 25 Uygun renklendirici maddeler, indigo karmin alüminyum lake, demir oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç ve Kozmetik (FD&C) boya ları (FD&C mavisi, FD&C yeşili, FD&C kırmızısı, FD&C sarısı, FD&C lakeleri), poncau, indigo İlaç ve Kozmetik (D&C) mavisi , indigotin FD&C mavisi, karmoisin indigotin (indigo Karmin); demir oksitler (örneğin; demir oksit kırmızısı, sarısı, siyahı), kinolin sarısı, alevli kırmızı, karmin, karmoisin, gün batımı sarısı veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre renklendirici madde indigo karmin alüminyum lakedir. Bu eksipiyen, redoks indikatörü olarak bilinir. Oksidatif ve indirgeyici maddelere (stres faktörleri) karşı kendi geri dönüşümlü reaksiyonunu vererek etkin maddenin bozulmasını engeller. Reaksiyon tersine çevrilebilir olduğundan kendi bozunmasıyla tamamen tükenmez ve hammadde stres faktörlerinden (oksidatif ve indirgeyici türler) korunur. Bu da ürünün raf ömrüne olumlu katkı sağlar. Bu renklendirici madde, istenen stabiliteyi sağlar.

Burada kullanıldığı şekliyle "parçacık boyutu dağılımı", Malvern Mastersizer 2000 lazer kırınım parçacık boyutu analiz cihazı ekipmanı tarafından belirlenen lazer kırınım yöntemi olan geleneksel olarak kabul edilen bir yöntemle test edilen kümülatif hacim boyut dağılımı ile tanımlanır. "D (0.9)" veya "d90", parçacıkların hacimce %90'ının daha ince olduğu boyutu ifade eder.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 2 µm ile 150 µm arasında veya 3 µm ile 100 µm arasında veya 3 µm ile 50 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre tablet, bir yaş granülasyon yöntemi kullanılarak elde edildiğinden, basit ve düşük maliyetli bir üretim yöntemi kullanılmıştır. Yaş granülasyon prosesi, ayrışmayı etkili bir şekilde önler, böylece iyi çözünme ve dağılma özellikleri elde edebilir. Proseste solventler kullanılır.

Granüleleştirici madde metanol, su, aseton, etanol, izopropanol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir. Buluşta tercihen su ve metanol kullanılır.

Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu tablette düşük miktarda bulunur. Mevcut buluştaki yaş granülasyon sayesinde düşük miktarda tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna sahip olan tablet, istenen içerik tekdüzeliği ile geliştirilmiştir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre tablet kompozisyonu şunları içerir:

I.Tolvaptan

II.Sodyum Lauril Sülfat

III.Polivinilpirolidon VA 64

IV.Kroskarmeloz Sodyum

V.Laktoz Monohidrat

VI.Mikrokristalin Selüloz

VII.Magnezyum Stearat

VIII.Indigo karmin alüminyum lake

Mevcut buluşun başka bir düzenlemesine göre yaş granülasyona tabi tutulmuş bir tablet kompozisyonu hazırlamaya yönelik bir proses aşağıdaki adımları içerir:

- a. Su ve metanolün karıştırılması ve ardından polivinilpirolidon eklenmesi ve karıştırılması,
- b. Sodyum lauril sülfat eklenerek karıştırılması,
- 5 c. Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun eklenmesi ve dağıtılması ve etkin madde içeren bir granülasyon solüsyonunun elde edilmesi,
- d. Laktoz monohidrat, kroskarmeloz sodyum, mikrokristalin selülozun başka bir tankta karıştırılması,
- e. (d) adımıdaki karışımın (c) adımıdaki granülasyon solüsyonu ile granülleştirilmesi ve yaş
- 10 granüllerin elde edilmesi,
- f. Kurutma ve ardından eleme,
- g. Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
- h. Magnezyum stearat eklenerek karıştırılması,
- i. Karışımın tabletler halinde basılması.

15

Örnek 1:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan	3.0 – 25.0
Sodyum Lauril Sülfat	1.0 – 7.0
Polivinilpirolidon VA 64	1.0 – 12.0
Kroskarmeloz Sodyum	2.0 – 20.0
Laktoz Monohidrat	30.0 - 50.0
Mikrokristalin Selüloz	20.0 - 40.0
Magnezyum Stearat	0.5 – 4.0
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0,05 – 1.0
Toplam	100

Örnek 2:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
--	---

Tolvaptan	8.6
Sodyum Lauril Sülfat	2.3
Polivinilpirolidon VA 64	5.7
Kroskarmeloz Sodyum	5.7
Laktoz Monohidrat	46.6
Mikrokristalin Selüloz	29.8
Magnezyum Stearat	1.1
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0.1
Toplam	100

Örnek 3:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan	17.2
Sodyum Lauril Sülfat	2.3
Polivinilpirolidon VA 64	5.7
Kroskarmeloz Sodyum	5.7
Laktoz Monohidrat	37.9
Mikrokristalin Selüloz	29.8
Magnezyum Stearat	1.1
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0.1
Toplam	100

Örnek 1 veya 2 veya 3 için bir proses şunları içerir:

- Su ve metanolün karıştırılması ve ardından polivinilpirolidon eklenmesi ve karıştırılması,
- Sodyum lauril sülfat eklenerek karıştırılması,

- c) Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun eklenmesi ve dağıtılması ve etkin madde içeren bir granülasyon solüsyonunun elde edilmesi,
- d) Laktoz monohidrat, kroskarmeloz sodyum, mikrokristalin selülozun başka bir tankta karıştırılması,
- 5 e) (d) adımıdaki karışımın (c) adımıdaki granülasyon solüsyonu ile granülleştirilmesi ve yaş granüllerin elde edilmesi,
- f) Kurutma ve ardından eleme,
- g) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
- h) Magnezyum stearat eklenerek karıştırılması,
- 10 i) Karışımın tabletler halinde basılması.

15

20

25