

ÖZET

LİNAGLİPTİN İHTİVA EDEN FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLAR

5

Mevcut buluş etken madde olarak linagliptin ihtiva eden farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir. Daha özel olarak mevcut buluş ile terapötik olarak etkili bir miktarda linagliptin ilaç etken maddesi ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva eden oral yolla kullanıma uygun farmasötik kompozisyonlar sağlanmaktadır.

10

İSTEMLER

1. Terapötik olarak etkili bir miktarda linagliptin ilaç etken maddesi ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva eden bir farmasötik kompozisyon.
5
2. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği kompozisyondaki linagliptin miktarının 1-50 mg arasında olmasıdır.
3. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu farmasötik kompozisyonun bir oral farmasötik kompozisyon olmasıdır.
10
4. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu farmasötik kompozisyonun tablet formunda olmasıdır.
5. İstem 4'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu tablet formunun film kaplı tablet, enterik kaplı tablet, ağızda dağılılabılır tablet, uzatılmış salımlı tablet veya değiştirilmiş salımlı tablet arasından seçilmesidir.
15
6. İstem 5'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu tablet formunun film kaplı tablet olmasıdır.
20
7. İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonun aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmesidir:
25
 - Ağırlıkça %0.01-10 linagliptin
 - Ağırlıkça %55-75 mannitol 25 C
 - Ağırlıkça %3.5-7.5 kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)
 - Ağırlıkça %15-30 mannitol 400 DC
 - Ağırlıkça %1-7.5 mısır nişastası
 - Ağırlıkça %0.1-3 magnezyum stearat
 - Çekirdek Tablet Ağırlığı: 100
30
8. İstem 7'ye göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği kompozisyonda yer alan linagliptinin ağırlıkça yüzdesinin %0.1 ila %5 arasında olmasıdır.
9. İstem 7'ye göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonun aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmesidir:
35
 - 5.00 mg/tablet linagliptin

- 125.96 mg/tablet mannitol 25 C
 - 10.00 mg/tablet kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)
 - 42.54 mg/tablet mannitol 400 DC
 - 5.00 mg/tablet mısır nişastası
 - 5 – 1.50 mg/tablet magnezyum stearat
 - Çekirdek Tablet Ağırlığı: 190.00
- 10.** İstem 1'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu farmasötik kompozisyonun ayrıca metformin hidroklorür ihtiva etmesidir.
- 10
- 11.** İstem 10'a göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu farmasötik kompozisyonun ayrıca meglumin ihtiva etmesidir.
- 12.** İstem 10'a veya 11'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği kompozisyondaki metformin hidroklorür miktarının 250-2500 mg arasında olmasıdır.
- 15
- 13.** İstem 10'a veya 11'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonun aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmesidir:
- Ağırlıkça %0.01-10 linagliptin
 - 20 – Ağırlıkça %65-80 metformin hidroklorür
 - Ağırlıkça %10-20 nişasta 1500 (Prejelatinize nişasta)
 - Ağırlıkça %0.1-2 meglumin
 - Ağırlıkça %4-10 kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)
 - Ağırlıkça %0.1-1 silika kolloidal hidrat (Syloid 244)
 - 25 – Ağırlıkça %0.1-1 magnezyum stearat
 - Çekirdek Tablet Ağırlığı: 100
- 14.** İstem 13'e göre sunulan farmasötik kompozisyon olup, özelliği söz konusu kompozisyonun aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmesidir:
- 30
- 2.50 mg/tablet linagliptin
 - 1000.00 mg/tablet metformin hidroklorür
 - 206.50 mg/tablet nişasta 1500 (Prejelatinize nişasta)
 - 12.00 mg/tablet meglumin
 - 120.00 mg/tablet kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)
 - 35 – 6.00 mg/tablet silika kolloidal hidrat (Syloid 244)

- 3.00 mg/tablet magnezyum stearat
- Çekirdek Tablet Ağırlığı: 1350

5 **15.** Tip II diyabet hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere önceki istemlerin herhangi birine göre sunulan kompozisyon.

Tarifname

LİNAGLİPTİN İHTİVA EDEN FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLAR

5 **Buluşun İlgili Olduğu Alan**

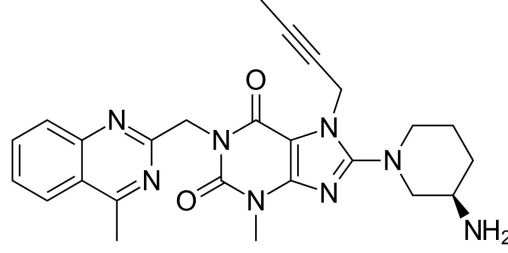
Mevcut buluş linagliptin ve en az bir terapötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva eden farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir. Söz konusu kompozisyonlar ayrıca tip II diyabet tedavisinde kullanılmak üzere sunulmaktadır.

10 **Tekniğin Bilinen Durumu**

Diyabet (Diabetes Mellitus, DM, Şeker Hastalığı), insülin yokluğu, yetersizliği ve kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi sonucu oluşan ve kan glukoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesine (hiperglisemi) sebep olan metabolik bir bozukluktur. Diyabet, nedenlerine bağlı olarak farklı gruplara ayrılır. İnsülin üretiminin azalmasına bağlı olarak gelişen tip I diyabet, insüline karşı direnç gelişmesine bağlı olarak gelişen tip II diyabet, gebeliğe bağlı olarak gelişen gestasyonel diyabet ve bu sınıflandırmalara dahil olmayan öteki tip diyabet olmak üzere dört ana sınıftan oluşur (*Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman medical journal, 27(4), 269–273.*

20 Dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) enziminin inhibitörlerinin tip II diyabet tedavisi için kullanımı bilinmektedir. DPP-IV, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukozla bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) inkretin hormonlarını hızla etkisiz hale getirir. DPP-IV'ün inhibisyonu, insülin sekresyonunun önemli prandiyal uyarıcıları ve kan glukoz kontrolünün düzenleyicileri olarak hizmet eden endojen GLP-1 ve GIP'nin aktivitesini uzatır ve artırır. Klinik çalışmalarda, DPP IV inhibitörlerinin (veya 'gliptinler'), tip II diyabet tedavisinde kilo alımı veya hipoglisemiye neden olmadan hipergliseminin yönetiminde etkinlik ve tolere edilebilirlik gösterdiği ortaya koyulmuştur (*Green, B. D., Flatt, P. R., & Bailey, C. J. (2006). Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: A newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes & vascular disease research, 3(3), 159–165.*

30 Bir DPP-IV inhibitörü olan linagliptin, tip II diyabetli hastalarda kan şekeri düzeylerini düşürmek için tek başına veya başka etken maddelerle birlikte kullanılmaktadır. Linagliptinin kimyasal yapısı aşağıda verilmektedir.



Linagliptin

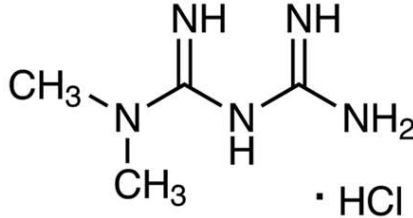
5 US7407955B2 sayılı patent belgesi DPP-IV inhibitörlerini açıklamaktadır. Söz konusu DPP-IV inhibitörleri arasında linagliptin de yer almaktadır.

EP2853257A1, terapötik olarak etkili miktarda linagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, kroskarmeloz sodyum ve en az bir başka farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan içeren farmasötik bir formülasyon ile ilgilidir.

10

Metformin hidroklorür, tip II diyabet tedavisinde kullanılan biguanid sınıfı bir ilaçtır. Hipoglisemiye neden olmadan kan şekeri konsantrasyonlarını düşürdüğü için antihyperglisemik bir ilaç olarak kabul edilir. Genellikle bir "insülin sensitizörü" olarak tanımlanır ve insülin direncinde bir azalmaya ve plazma açlık insülin seviyelerinde klinik olarak anlamlı bir azalmaya yol açar. İyi bilinen bir başka yararı orta derecede kilo kaybıdır ve bu da metformin hidroklorürü tip II diyabetli obez hastalar için etkili bir seçim haline getirir.

15



Metformin Hidroklorür

20

WO 2016/059219 A1 tercihen linagliptin olabilen bir DPP-IV inhibitörü ve metforminin sabit doz kombinasyonlarını ihtiva eden farmasötik kompozisyonlar, bunların hazırlanması ve bunların tip II diyabet tedavisinde kullanımlarıyla ilgilidir.

25

Tekniğin bilinen durumunda yer alan linagliptin tablet formülasyonlarında yaşanan bir problem, söz konusu formülasyonların neme dayanıklı olmaması ve yeterli stabiliteye sahip olmamasıdır. Linagliptinin bilinen tablet formülasyonları, nem ve stabilite sorununun üstesinden gelmeye yönelik tedbirler içerse de formülasyonlarda yer alan yardımcı maddelerle geçimsizlik sorunları

devam etmektedir. Dolayısıyla teknikte stabilitesi ve dayanıklılığı yüksek linagliptin tablet formülasyonlarına yönelik ihtiyaç devam etmektedir.

5 Yukarıdaki bilgiler ışığında görülmektedir ki, linagliptini tek başına veya diğer etken maddelerle bir arada içeren kompozisyonlar tekniğin bilinen durumunda mevcut olmakla birlikte, linagliptin ihtiva eden formülasyonlarda nem ve stabilizasyon sorunları devam etmektedir. Söz konusu sorunlar kompozisyonların raf ömrünü olumsuz yönde etkilemektedir. Dolayısıyla ilgili teknik alanda stabilitesi yüksek ve raf ömrü uzun kompozisyonlara halen ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut buluş bu ihtiyaca yönelik olarak, yüksek bir stabiliteye sahip olan ve nem probleminin üstesinden 10 gelen kompozisyonlar sağlamaktadır.

Buluşun Kısa Açıklaması

15 Buluş bir yönüyle terapötik olarak etkili bir miktarda linagliptin ilaç etken maddesi ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva eden bir farmasötik kompozisyon sunmaktadır.

Buluşa göre olan farmasötik kompozisyon tercihen 1-50 mg arasında linagliptin ihtiva etmektedir.

20 Buluşa göre olan farmasötik kompozisyon tercihen oral kullanıma yönelik bir farmasötik kompozisyonudur.

Söz konusu oral farmasötik kompozisyon tercihen tablet formunda bulunmaktadır. Söz konusu tablet formu; film kaplı tablet, enterik kaplı tablet, ağızda dağılılabılır tablet, uzatılmış salımlı tablet veya değiştirilmiş salımlı tablet arasından seçilmektedir; tercihen film kaplı tablettir.

25 Buluşun tercih edilen bir yapılanmasında, buluşa ait farmasötik kompozisyon aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmektedir:

Bileşen	Ağırlıkça %
Etken Madde	
Linagliptin	0.01-10
Yardımcı Maddeler	
Mannitol 25 C	55-75
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	3.5-7.5
Mannitol 400 DC	15-30
Mısır Nişastası	1-7.5
Magnezyum Stearat	0.1-3
Çekirdek Tablet Ağırlığı	100

Buluşun bu yapılanmasına göre olan farmasötik kompozisyonda yer alan linagliptinin ağırlıkça yüzdesi tercihen %0.1 ila %5 arasındadır.

Buluşa ait farmasötik kompozisyonun bileşenlerinin miktarları tercihen aşağıdaki gibidir:

Bileşen	Miktar (mg/tablet)
Etken Madde	
Linagliptin	5.00
Yardımcı Maddeler	
Mannitol 25 C	125.96
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	10.00
Mannitol 400 DC	42.54
Mısır Nişastası	5.00
Magnezyum Stearat	1.50
Çekirdek Tablet Ağırlığı	190.00

5

Buluşa ait farmasötik kompozisyon ayrıca ilave etken madde olarak metformin hidroklorür ihtiva edebilir. Buluşa ait farmasötik kompozisyon ayrıca meglumin ihtiva edebilir.

10 Buluşa ait farmasötik kompozisyondaki metformin hidroklorür miktarı tercihen 250-2500 mg arasındadır.

Mevcut buluşun tercih edilen diğer bir yapılanmasında, buluşa ait farmasötik kompozisyon aşağıdaki bileşenleri ihtiva etmektedir:

Bileşen	Ağırlıkça %
Etken Madde	
Linagliptin	0.01-10
Metformin Hidroklorür	65-80
Yardımcı Maddeler	
Nişasta 1500 (Prejelatinize nişasta)	10-20
Meglumin	0.1-2
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	4-10
Silika Kolloidal Hidrat (Syloid 244)	0.1-1
Magnezyum Stearat	0.1-1
Çekirdek Tablet Ağırlığı	100

15

Buluşa ait farmasötik kompozisyonun bileşenlerinin miktarları tercihen aşağıdaki gibidir:

Bileşen	Miktar (mg/tablet)
Etken Madde	
Linagliptin	2.50
Metformin Hidroklorür	1000.00

Yardımcı Maddeler	
Nişasta 1500 (Prejelatinize nişasta)	206.50
Meglumin	12.00
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	120.00
Silika Kolloidal Hidrat (Syloid 244)	6.00
Magnezyum Stearat	3.00
Çekirdek Tablet Ağırlığı	1350

Buluş diğer bir yönüyle, tip II diyabet hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere buluşa göre olan farmasötik kompozisyonu sağlamaktadır.

5

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluş, etken madde olarak linagliptin ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde ihtiva eden bir kompozisyon ile ilgilidir.

10 Mevcut buluşa ait kompozisyondaki linagliptin miktarı ağırlıkça %0.01 ila %10 arasında, tercihen %0.1 ila %5 arasındadır. Daha tercihen kompozisyondaki linagliptin miktarı ağırlıkça %0.1 ila %3 arasındadır.

15 Mevcut buluşa ait ilaç kompozisyonu, tablet, katmanlı tablet, film kaplı tablet, enterik kaplı, modifiye salımlı tablet, kontrollü salımlı tablet, uzatılmış salımlı tablet, ağızda dağılan tablet, efervesan tablet, geciktirilmiş salımlı tablet, yavaş veya hızlı salımlı tablet, pellet, mini tablet, mikro tablet, kapsül içinde pellet, kapsül içinde granül, kapsül içinde mini tablet veya kapsül içinde mikro tablet formunda olabilir. Tercihen söz konusu farmasötik kompozisyon film kaplı tablet, enterik kaplı tablet, ağızda dağılabilir tablet, uzatılmış salımlı tablet veya değiştirilmiş
20 salımlı tablet formunda olabilir. Daha da özel olarak, film kaplı tablet tercih edilmektedir.

Buluşa uygun farmasötik kompozisyonlar yardımcı madde olarak dolgu maddeleri, bağlayıcı maddeler, dağıtıcı maddeler ve süper dağıtıcı maddeler, kaplama ajanları, seyreltici ajanlar, tamponlayıcı ajanlar ve yağlayıcı ajanlar ihtiva edebilir.

25

Dolgu maddeleri, tableti belli bir ağırlığa getirmek için kullanılırlar. Dolgu maddesi olarak nişasta, mikrokristal selüloz, laktoz, monobazik ve dibazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, mannitol, sorbitol, ksilitol, sodyum klorür, dekstrin ve kaolin dahil ancak bunlarla sınırlı kalmamak şartıyla çeşitli dolgu maddeleri kullanılabilir.

30

Dağıtıcı maddeler, tablet içeriğinin mide ortamında hızla parçalanmasını sağlamak ve böylece ilacın kana karışmak veya lokal etki göstermek üzere salımını sağlayan yardımcı maddelerdir. Tablet dağıtıcıları ile ilaç salımı ve biyoyararlanımı arasında doğrudan ilişki vardır. Süper

dağıtıcılar daha düşük miktarlarda benzer etkiyi gösteren yardımcı maddelerdir. Dağıtıcı madde olarak, krospovidon, kroskarmelloz sodyum, mısır nişastası, hidroksipropilmetil selüloz, PVP, poliplasdon XL, poliplasdon XL 10, kollidon CL ve sodyum nişasta glikolat yaygınlıkla kullanılmaktadır.

5

Bağlayıcı maddeler, tablette mekanik ve fiziksel stabilite sağlamak için kullanılmaktadır. Bağlayıcı madde olarak ilgili teknikte sıklıkla kopovidon, PVP, HPMC, glukoz, sukroz, sorbitol, jelatin veya sodyum aljinat kullanılmaktadır.

10

Kaplama ajanları, tabletleri dış etkenlere karşı korumak, tat ve kokuları maskeleyerek ve ilacın hedef organda emilimini sağlamak. Kaplama ajanları olarak Karnaubu Mumu (Carnauba wax), HPMC, HPC, MC ve polivinil asetat OPADRY® gibi kullanıma hazır kaplama ajanları kullanılabilir. Film kaplama, salım hızına etki ettiği gibi aynı zamanda bileşimin dış ortam koşullarına karşı korunmasını da sağlar.

15

Seyreltici ajanlar tercihen, manitol 25 C, manitol 400 DC, mikrokristalin selüloz, prejelatinize nişasta (nişasta 1500), nişasta, karboksimetilselüloz kalsiyum, magnezyum alüminyum silikat, metilselüloz, laktoz monohidrat, dibazik kalsiyum fosfat, mikrokristalin selüloz fosfat, hidroksipropil selüloz, karboksimetilselüloz sodyum, krospovidon, düşük süstitüe edilmiş hidroksipropil selüloz, sodyum aljinat ve silisifiye mikrokristalin selüloz arasından seçilmektedir.

Mevcut buluşa ait olan ve linagliptinin tek başına veya diğer etken madde veya maddelerle bir arada sunulduğu kompozisyonlarda seyreltici ajan manitol 25 C, manitol 400 DC, prejelatinize nişasta (nişasta 1500) ve bunların kombinasyonlarını ihtiva eden bir gruptan seçilmektedir.

25

Tamponlayıcı ajanlar; asit, baz, tamponlama ajanı veya pH düzenleyici olarak da bilinirler. Tamponlayıcı ajanlar olarak asetik asit, potasyum hidroksit, meglumin, fumarik asit, monosodyum sitrat, sodyum klorür ve sitrik asit monohidrat kullanılabilir.

30

Yağlayıcı ve/veya kaydırıcı ajanlar, sürtünmeyi azaltmak ve farmasötik üretiminin başarısını sağlamak için kullanılan bileşenlerdir. Yağlayıcı veya kaydırıcı ajanlar olarak magnezyum stearat, kalsiyum stearat, sodyum stearil fumarat, Silika kolloidal hidrat (Syloid 244), sodyum lauril sülfat, talk veya kolloidal silikon dioksit kullanılabilir.

35

Mevcut buluşun tercih edilen bir yapılanmasına göre olan farmasötik kompozisyondaki yardımcı maddeler; seyreltici ajan olarak manitol 25 C ve manitol 400 DC, bağlayıcı ajan olarak kopovidon, dağıtıcı ajan olarak mısır nişastası ve kaydırıcı ajan magnezyum stearat olarak seçilmektedir.

Söz konusu yapılanmaya göre olan kompozisyon tercihen film kaplı tablet içerisinde sunulmaktadır. Söz konusu film kaplama tercihen Opadry® Pink 03F540414 ihtiva etmektedir. Teknikte iyi bilinen söz konusu kaplama maddesi, film yapıcı madde olarak HPMC 2910/Hipromelloz, opaklaştırıcı olarak titanyum dioksit, plastikleştirici olarak makrogol (PEG), kaydırıcı olarak talk ve renklendirici madde olarak kırmızı demir oksit ihtiva etmektedir.

Mevcut buluşun tercih edilen bir yapılanmasında, buluşa ait farmasötik kompozisyon aşağıdaki Tablo 1’de gösterilen bileşenleri ihtiva etmektedir:

10 **Tablo 1.** Linagliptin İhtiva Eden Formülasyonun Bileşenlerinin Ağırlıkça Yüzdeleri

Bileşen	Ağırlıkça %
Etken Madde	
Linagliptin	0.01-10
Yardımcı Maddeler	
Mannitol 25 C	55-75
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	3.5-7.5
Etanol (%96)	k.m.
Saf Su	k.m.
Mannitol 400 DC	15-30
Mısır Nişastası	1-7.5
Magnezyum Stearat	0.1-3
Çekirdek Tablet Ağırlığı	100
Film Kaplama	
Opadry® Pink 03F540414	1-5
Saf Su	k.m.
k.m. = kafi miktarda	

Buluşa ait farmasötik kompozisyondaki linagliptin miktarı örneğin ağırlıkça yaklaşık %2.5 olabilir.

15

Buluşa ait kompozisyondaki linagliptin miktarı 1-50 mg arasında, tercihen 2.5-25 mg arasındadır. Buluşa ait kompozisyondaki linagliptin miktarı daha da tercihen 2.5-15 mg arasındadır. Buluşun bu yapılanmasındaki linagliptin miktarı en tercihen 5 mg’dır.

20

Buluşun söz konusu yapılanmasındaki bileşenlerin ağırlıkça yüzdeleri daha tercihen aşağıdaki Tablo 2’de verildiği gibidir.

Tablo 2. Linagliptin İhtiva Eden Formülasyonun Bileşenlerinin Tercih Edilen Ağırlıkça Yüzdeleri

Bileşen	Ağırlıkça %
Etken Madde	
Linagliptin	2-5
Yardımcı Maddeler	

Mannitol 25 C	60-70
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	4-6
Etanol (%96)	k.m
Saf Su	k.m
Mannitol 400 DC	20-25
Mısır Nişastası	2-4
Magnezyum Stearat	0.3-2
Çekirdek Tablet Ağırlığı	100
Film Kaplama	
Opadry® Pink 03F540414	1-5
Saf Su	k.m.
k.m. = kafi miktarda	

- 5 Mevcut buluş sahipleri, buluşa ait farmasötik kompozisyonun bileşenlerinin yukarıda verilen tablolardaki ağırlıkça yüzdelerde bir araya getirilmesinin tekniğin bilinen durumunda var olan nem sorununu şaşırtıcı bir şekilde ortadan kaldırdığını fark etmişlerdir. Buna ek olarak, mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyon yüksek stabiliteye sahiptir. Bunlara bağlı olarak buluşun kompozisyonları uzun bir raf ömrüne sahiptir.
- 10 Buluş sahipleri ayrıca, seyreltici ajanlar olarak mannitol 25 C ve mannitol 400 DC'nin dağıtıcı ajan olarak mısır nişastası ile buluşa ait farmasötik kompozisyon dahilinde bir araya getirilmesinin tablet çözünürlüğünü ve stabiliteyi artırdığını fark etmişlerdir.
- 15 Buluşa ait formülasyonun film kaplı tablet formunda sunulmasıyla ise hasta uyuncu yüksek kompozisyonlar elde edilmiş olmaktadır.
- Mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyon diğer bir yapılanmasında linagliptinin yanı sıra ilave bir etken madde ihtiva etmektedir. Söz konusu ilave etken madde tercihen metformin hidroklorürdür.
- 20 Mevcut buluşun söz konusu diğer yapılanmasına göre olan farmasötik kompozisyondaki yardımcı maddeler; seyreltici ajan olarak prejelatinize nişasta (nişasta 1500), tamponlayıcı ajan olarak meglumin, bağlayıcı ajan olarak kopovidon, yağlayıcı olarak silika kolloidal hidrat ve kaydırıcı ajan olarak magnezyum stearat olarak seçilmektedir.
- 25 Söz konusu yapılanmaya göre olan kompozisyon tercihen film kaplı tablet içerisinde sunulmaktadır. Söz konusu film kaplama tercihen Opadry® Pink 03F540413 ihtiva etmektedir. Teknikte iyi bilinen söz konusu kaplama maddesi, film yapıcı madde olarak hidroksipropilmetil selüloz (HPMC), plastikleştirici olarak makrogol, pigment olarak titanyum dioksit, kırmızı demir oksit ve sarı demir oksit ve yapışma önleyici olarak talk ihtiva etmektedir.

Mevcut buluşun bu yapılanmasında, buluşa ait farmasötik kompozisyon aşağıdaki Tablo 3'te gösterilen bileşenleri ihtiva etmektedir.

Tablo 3. Linagliptin-Metformin Hidroklorür İhtiva Eden Formülasyonun Ağırlıkça Yüzdeleri

Bileşen	Ağırlıkça %
Etken Madde	
Linagliptin	0.01-10
Metformin Hidroklorür	65-80
Yardımcı Maddeler	
Nişasta 1500 (Prejelatinize nişasta)	10-20
Meglumin	0.1-2
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	4-10
Etanol (%96)	k.m
Saf Su	k.m
Silika Kolloidal Hidrat (Syloid 244)	0.1-1
Magnezyum Stearat	0.1-1
Çekirdek Tablet Ağırlığı	100
Film Kaplama	
Opadry® Pink 03F540413	1-5
Saf Su	k.m.
k.m. = kafi miktarda	

5

Buluşa ait farmasötik kompozisyondaki linagliptin miktarı örneğin ağırlıkça yaklaşık %0.15 olabilir.

10 Buluşa ait kompozisyondaki linagliptin miktarı 1.5-15 mg arasında, tercihen 2-10 mg arasındadır. Buluşa ait kompozisyondaki linagliptin miktarı daha tercihen 2-5 mg arasındadır. Buluşun bu yapılanmasındaki linagliptin miktarı en tercihen 2.5 mg'dır.

15 Mevcut buluşa ait kompozisyondaki metformin hidroklorür miktarı ağırlıkça %65 ila %80 arasında, tercihen ağırlıkça %70 ila %80 arasındadır. Daha tercihen kompozisyondaki metformin hidroklorür miktarı ağırlıkça yaklaşık %75'tir.

20 Buluşun söz konusu yapılanmasına ait farmasötik kompozisyonun ihtiva ettiği metformin hidroklorür miktarı 250-2500 mg arasında, tercihen 500-1500 mg arasında olabilir. Daha özel olarak metformin hidroklorür miktarı 750-1250 mg arasındadır. Mevcut buluşun tercih edilen bu yapılanmasındaki metformin hidroklorür miktarı en tercihen 1000 mg'dır.

Buluşun söz konusu yapılanmasındaki bileşenlerin ağırlıkça yüzdeleri daha tercihen aşağıdaki Tablo 4'te verildiği gibidir.

25

Tablo 4. Linagliptin-Metformin Hidroklorür İhtiva Eden Formülasyonun Tercih Edilen Ağırlıkça Yüzdeleri

Bileşen	Ağırlıkça %
Etken Madde	
Linagliptin	0.1-1
Metformin Hidroklorür	70-80
Yardımcı Maddeler	
Nişasta 1500 (Prejelatinize nişasta)	13-18
Meglumin	0.5-1.5
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	5-9
Etanol (%96)	k.m
Saf Su	k.m
Silika Kolloidal Hidrat (Syloid 244)	0.25-0.75
Magnezyum Stearat	0.1-0.5
Çekirdek Tablet Ağırlığı	100
Film Kaplama	
Opadry® Pink 03F540413	1-5
Saf Su	k.m.
k.m. = kafi miktarda	

5 Mevcut buluş sahipleri, buluşa ait olan ve linagliptin ve metformin hidroklorür ihtiva eden farmasötik kompozisyonun bileşenlerinin yukarıda verilen tablolardaki ağırlıkça yüzdelerde bir araya getirilmesinin tekniğin bilinen durumunda var olan nem sorununu şaşırtıcı bir şekilde ortadan kaldırdığını fark etmişlerdir. Buna ek olarak, mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyon yüksek stabiliteye sahiptir. Bunlara bağlı olarak buluşun kompozisyonları uzun bir raf ömrüne sahiptir.

10 Buluşun tercih edilen söz konusu yapılanmasına ait olan ve linagliptinin yanı sıra metformin hidroklorür ihtiva eden kombinasyonlarda seyreltici ajan olarak prejelatinize nişasta (nişasta 1500) kullanılmaktadır. Buluş sahipleri, prejelatinize nişastanın linagliptin ve metformin hidroklorür ihtiva eden kompozisyonların daha yüksek stabilizasyona sahip olmasını sağladığını fark etmişlerdir.

15 Buluş sahipleri ayrıca, söz konusu yapılanmada yağlayıcı ajan olarak silika kolloidal hidrat (Syloid 244) kullanılmasının daha iyi yağlayıcı verimliliği sağlayarak dozaj tekdüzeliğini artırdığını fark etmişlerdir. Film kaplı tablet formülasyonlarında Silika kolloidal hidrat (Syloid 244) kullanılmasıyla hasta uyuncu daha yüksek formülasyonlar elde edilmiştir.

20 Buluş bir başka yönüyle, buluşa ait farmasötik kompozisyonları tip II diyabet tedavisinde kullanılmak üzere sağlamaktadır.

25

Buluşun tercih edilen yapılanmaları aşağıdaki Örnekler'de ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

ÖRNEKLER

Mevcut Buluşa ait Etken Maddelerin Özellikleri:

- 5 Mevcut buluşun tercih edilen yapılanmalarında; mevcut buluşa ait linagliptin için partikül boyutu verileri aşağıdaki gibidir:

Partikül Boyutu Spesifikasyonu	BS17008090/ BM20000114	BS20001727/ BF20003003	BS21000403/ BF21001427
d(90): Maks. 20µm	5.5 µm	6.3 µm	8.1 µm

- 10 Buluş sahipleri mevcut buluşa ait linagliptin için partikül boyutunun d(90) değerinin maksimum 20 µm olması durumunda söz konusu farmasötik kompozisyonun, daha da özel olarak, tablet formundaki bir oral farmasötik kompozisyonun yüksek çözünme hızına, yüksek stabiliteye ve yüksek dozaj tekdüzeliğine sahip olduğunu ve tablet formunda meydana gelebilecek nem sorununun üstesinden geldiğini görmüşlerdir.

- 15 Mevcut buluşun tercih edilen diğer yapılanmalarında, kompozisyonda yer alan ilave etken madde olan metformin hidroklorür için partikül boyutu verileri aşağıdaki gibidir:

Partikül Boyutu Spesifikasyonu	SA0101318	SA0101319	SA0101320	MH/2021305 (Pilot üretimde kullanılan seri)
d(90): Maks. 100µm	82 µm	78 µm	73 µm	84.9

Polimorfizm

- 20 Linagliptin etkin maddesi polimorfizm göstermektedir. Biocon tarafından üretilen Linagliptin etkin maddesi, XRD tarafından onaylanan polimorf A ve B karışımıdır.

İki form için X-ışını kırınım analizinden elde edilen karakteristik 2θ değerleri aşağıdaki Tablo 5'te verilmektedir.

Tablo 5. Linagliptin poliform A, B ve A-B karışımı için karakteristik 2θ değerleri

Poliformik Formlar	2θ Değerleri
Polimorf A	8.4 and 11.1 ± 0.2°derece
Polimorf B	8.8 and 9.4 ± 0.2°derece
Polimorf A-B Karışımı	7.1, 8.4, 8.8, 9.4, 11.1 and 11.7 ± 0.2°derece

Örnek 1: Linagliptin Film Kaplı Tablet Formülasyonları

- 5 Öncelikle etken madde tartımı yapılır. Daha sonra sırasıyla mannitol ve kopovidon ile yaş granülasyon gerçekleştirilir, kurutma işlemi yapılır ve elekten elenir. Mısır nişastası kuru granüller ile karıştırılır ve ardından bu karışıma magnezyum stearat eklenir. Bir sonraki adımda etken madde karışımı ile yardımcı madde karışımı homojen şekilde bir araya getirilir. Son adım olarak çekirdek tablet Opadry® ile kaplanarak nihai ürün elde edilir. Etken madde ve yardımcı
- 10 maddelerin ağırlıkça yüzdeleri ve miktarları aşağıdaki Tablo 6 ve Tablo 7'deki gibidir:

Tablo 6. Örnek 1'e Ait Formülasyonun Bileşenlerinin Ağırlıkça Yüzdeleri

Bileşen	Ağırlıkça %
Etken Madde	
Linagliptin	2.63
Yardımcı Maddeler	
Mannitol 25 C	66.29
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	5.26
Etanol (%96)	k.m
Saf Su	k.m
Mannitol 400 DC	22.39
Mısır Nişastası	2.63
Magnezyum Stearat	0.79
Çekirdek Tablet Ağırlığı	100
Film Kaplama	
Opadry® Pink 03F540414	1 ila 5
Saf Su	k.m.
k.m. = kafi miktarda	

15

Tablo 7. Örnek 1'e Ait Formülasyonun Bileşenlerinin Miktarları

Bileşen	Miktar (mg/tablet)
Etken Madde	
Linagliptin	5.00
Yardımcı Maddeler	
Mannitol 25 C	125.96
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	10.00

Etanol (%96)	k.m
Saf Su	k.m
Mannitol 400 DC	42.54
Mısır Nişastası	5.00
Magnezyum Stearat	1.50
Çekirdek Tablet Ağırlığı	190.00
Film Kaplama	
Opadry® Pink 03F540414	6.00
Saf Su	k.m.
Toplam Film Kaplı Tablet Ağırlığı	196.00
k.m. = kafi miktarda	

Örnek 2: Linagliptin/Metformin Hidroklorür Film Kaplı Tablet Formülasyonları

Öncelikle etken maddelerin tartımı yapılır ve etken madde karışımı hazırlanır. Daha sonra bu karışıma meglumin eklenir. Ardından sırasıyla nişasta 1500 ve kopovidon ile yaş granülasyon yapılır, kurutma işlemi yapılır ve elekten elenir. Silika kolloidal hidrat kuru granüller ile karıştırılır ve ardından bu karışıma magnezyum stearat eklenir. Bir sonraki adımda etken madde karışımı ile yardımcı madde karışımı homojen şekilde bir araya getirilir. Son adım olarak çekirdek tablet Opadry® ile kaplanarak nihai ürün elde edilir. Etken madde ve yardımcı maddelerin ağırlıkça yüzdeleri ve miktarları aşağıdaki Tablo 8 ve Tablo 9'daki gibidir:

Tablo 8. Örnek 2'ye Ait Formülasyonun bileşenlerinin Ağırlıkça Yüzdeleri

Bileşen	Ağırlıkça %
Etken Madde	
Linagliptin	0.19
Metformin Hidroklorür	74.07
Yardımcı Maddeler	
Nişasta 1500 (Prejelatinize nişasta)	15.30
Meglumin	0.89
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	8.89
Etanol (%96)	k.m
Saf Su	k.m
Silika Kolloidal Hidrat (Syloid 244)	0.44
Magnezyum Stearat	0.22
Çekirdek Tablet Ağırlığı	100
Film Kaplama	
Opadry® Pink 03F540413	1 ila 5
Saf Su	k.m.
k.m. = kafi miktarda	

Tablo 9. Örnek 2'ye Ait Formülasyonun Bileşenlerinin Miktarları

Bileşen	Miktar (mg/tablet)
Etken Madde	
Linagliptin	2.50
Metformin Hidroklorür	1000.00
Yardımcı Maddeler	
Nişasta 1500 (Prejelatinize nişasta)	206.50
Meglumin	12.00
Kopovidon (Kollidon VA 64 Fine)	120.00
Etanol (%96)	k.m
Saf Su	k.m
Silika Kolloidal Hidrat (Syloid 244)	6.00
Magnezyum Stearat	3.00
Çekirdek Tablet Ağırlığı	1350
Film Kaplama	
Opadry® Pink 03F540413	40.00
Saf Su	k.m.
Toplam Film Kaplı Tablet Ağırlığı	1390.00
k.m. = kafi miktarda	

- Görülmektedir ki mevcut buluş sayesinde tekniğin bilinen durumundaki kompozisyonlarda görülen nem sorunu çözülerek stabilitesi yüksek ve raf ömrü uzun kompozisyonlar elde edilmiş olmaktadır. Buluşa ait kompozisyonlar ayrıca yüksek bir dozaj tekdüzeliğine ve iyi bir çözünürlüğe sahiptir. Bu sebeplerle mevcut buluş tip II diyabet tedavisinde avantajlı bir şekilde kullanılacak farmasötik kompozisyonlar sağlamış olmaktadır.
- 10 Buluşun koruma kapsamı ekte verilen istemlerde belirtilmiş olup teknikte uzman bir kişinin, buluşun ana temasından ayrılmadan yukarıda anlatılanlar ışığında benzer yapılanmalar ortaya koyabileceği açıktır.