

ÖZET

EMPAGLİFLOZİN' İN KATI DİSPERSİYONUNU İÇEREN FARMASÖTİK BİR BİLEŞİM

5

Mevcut buluş, i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim ile ilgilidir. Bahsedilen farmasötik bileşim, uygun raf ömrü stabilitesi ve karşılaştırmalı çözünme özellikleri gösteren istenen farmakokinetik

10

karakteristiklere sahiptir. Ayrıca buluş, hiperglisemi tedavisinde ilaç olarak kullanılmak üzere bahsedilen farmasötik bileşimin hazırlanması için bir işlem ile ilgilidir.

İstemler:

1. Farmasötik bir bileşim olup,
 - a) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
 - b) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.
2. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, katı dispersiyonun amorf bir Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşmasıdır.
3. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %1' den %20'ye kadar miktarda Empagliflozin içermesidir.
4. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %1' den %15'e kadar miktarda silikon dioksit içermesidir.
5. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça 0.5'ten 10'a kadar miktarda bir sürfaktan içermesidir.
6. İstem 1 veya istem 5'e göre farmasötik bileşim olup, sürfaktanın polisorbitat 80 olmasıdır.
7. İstem 1'e göre farmasötik bileşim olup, en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddenin seyreltici, bağlayıcı, dağıtıcı ve kaydırıcıdan oluşan gruptan seçilmesidir.
8. İstem 7'e göre farmasötik bileşim olup, seyreltici laktoz, mannitol, ksilitol, dekstroz, sükröz, sorbitol, mikrokristalin selüloz, nişasta, prejelatinize nişasta, dekstratlar, dekstran, dekstrin, dekstroz, maltodekstrin, kalsiyum karbonat, dibazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit veya bunların karışımlarından seçilmesidir.

9. İstem 7 veya istem 8'e göre farmasötik bileşim olup, seyrelticiinin mikrokristalin selüloz ve laktoz monohidrat olmasıdır.

10.İstem 7'e göre farmasötik bileşim olup, bağlayıcının karragenan, hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz, düşük alkil ikameli hidroksipropil selüloz (L-HPC), hidroksipropil metilselüloz, karbomerler, karboksimetilselüloz sodyum, dekstrin, dekstran, etil selüloz, metilselüloz, şelak, zein, jelatin, polimetakrilatlar, polivinilpirolidon, prejelatinize nişasta, pullulan, zamklar, sentetik reçineler veya bunların karışımlarından seçilmesidir.

11.İstem 7 veya istem 10'a göre farmasötik bileşim olup, bağlayıcının hidroksipropil selüloz veya düşük alkil ikameli hidroksipropil selüloz olmasıdır.

12. İstem 7' e göre farmasötik bileşim olup, dağıtıcının sodyum nişasta glikolat, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, kroskarmeloz sodyum, krospovidon, polivinilpirolidon, metilselüloz, mikrokristalin selüloz, nişasta, prejelatinize nişasta, ve sodyum aljinat ve bunların karışımlarından seçilmesidir.

13.İstem 7 veya istem 12'e göre farmasötik bileşim olup, dağıtıcının kroskarmelloz sodyum olmasıdır.

14.İstem 7' e göre farmasötik bileşim olup, kaydırıcının magnezyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat gibi metalik stearatlar; stearik asit, hidrojene bitkisel yağ, hidrojene hint yağı, gliseril palmitostearat, gliseril behenat, polietilen glikoller, mısır nişasta, sodyum stearil fumarat, sodyum benzoat, mineral yağı, talk, mumlar, DL-lösin, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat ve bunların karışımlarından seçilmesidir.

15.İstem 1' e göre farmasötik bileşim olup, farmasötik bileşimin kapsül, tablet, kaplet, toz, pellet, granül, sıvı dispersiyon, boncuk, solüsyon, süspansiyon, emülsiyondan seçilmesidir.

5 16. İstem 1 veya istem 15' e göre farmasötik bileşim olup, farmasötik bileşimin tablet olmasıdır.

17.İstem 1 ila 16' dan herhangi birine göre farmasötik bileşim olup, 40 °C and % 75 bağıl nemde (RH) 3 ay stabil kalmasıdır.

10

18.İstem 1 ila 17' den herhangi birine göre farmasötik bileşim olup, ayrıca bir veya daha fazla ilave aktif madde içermesidir.

19.İstem 1 ila 18' den herhangi birine göre farmasötik bileşim olup, hiperglisemi tedavisinde faydalı olmasıdır.

15

20

25

30

TARİFNAME

EMPAGLİFLOZİN' İN KATI DİSPERSİYONUNU İÇEREN FARMASÖTİK BİR BİLEŞİM

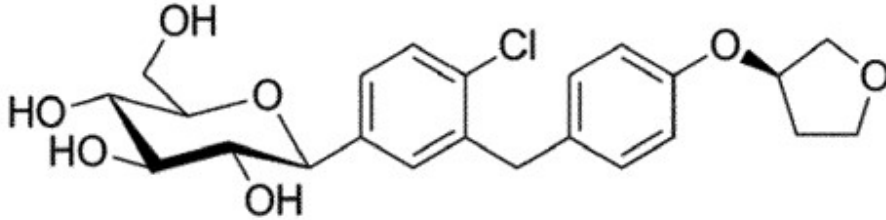
5 Buluşun Dahil Olduğu Teknik Alan

Mevcut buluş, i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim ile ilgilidir. Bahsedilen farmasötik bileşim, uygun raf ömrü stabilitesi ve karşılaştırmalı çözünme özellikleri gösteren istenen farmakokinetik karakteristiklere sahiptir. Ayrıca buluş, hiperglisemi tedavisinde ilaç olarak kullanılmak üzere bahsedilen farmasötik bileşimin hazırlanması için bir işlem ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

15

Empagliflozin kimyasal olarak (1S)-1,5-anhidro-1-(4-kloro-3-{4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloksi] benzil} fenil)-D-glusitol olarak bilinmekte olup, aşağıdaki formül (I)' e sahiptir.



(I)

20 Empagliflozin, sodyum/glukoz ko-transporter 2 (SGLT2)'in seçici inhibitörü ve tip 2 diyabetli (T2DM) yetişkinlerde glisemik kontrolü iyileştirmek için diyet ve egzersizle birlikte kullanılmak üzere endikedir. Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2), proksimal renal tübülü kaplayan epitel hücrelerinin apikal membranında eksprese edilen düşük afiniteli, yüksek kapasiteli, aktif bir sodyum glukoz simportürüdür. SGLT-2, 25 glomerulustan filtre edilen glukozun büyük çoğunluğunun reabsorbsiyonundan sorumludur. Başka bir deyişle, kana glikoz reabsorbsiyonunun yaklaşık yüzde 90'ına

sebeptir. Empagliflozin tarafından gerçekleştirilen SGLT-2 inhibisyonu glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve üriner glukoz boşaltımını sağlar. İdrar şekeri kaybı, Empagliflozin' in kan şekerini düşürmesinin birincil mekanizmasıdır.

- 5 Empagliflozin, Boehringer Ingelheim tarafından tek başına Empagliflozin, Metformin ile kombinasyonu, Linagliptin ile kombinasyonu, Linagliptin ve Metformin ile kombinasyonu şeklinde pazarlanmaktadır. Bu pazarlanan ürünler film kaplı tablet formunda onaylanmıştır. Bu tabletler, 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 25 mg dozlarında Empagliflozin içermektedir.

10

Empagliflozin, ilk olarak Jardiance® markası altında 2014' te Avrupa'da piyasaya sürülmüştür.

Jardiance®, erişkinlerde, yeterli kontrol sağlanamayan Tip-2 diyabetes mellitus tedavisinde, diyet ve egzersizle birlikte;

15

- intolerans nedeniyle metformin kullanımının uygun bulunmadığı durumlarda monoterapi olarak,
- diyabet tedavisi için kullanılan ilaçlara ek olarak,

kullanılmak üzere endikedir.

20

Jardiance®, yetişkinlerde semptomatik kronik kalp yetmezliği tedavisinde endikedir.

Avrupa Kamu Değerlendirme Raporuna (EPAR) göre, Empagliflozin beyazdan sarımtırağa değişen renkte, suda (pH 1-7.4) çok az çözünen, asetonitril ve etanolde az çözünen, metanolde biraz çözünen ve toluende pratik olarak çözünmeyen higroskopik olmayan kristal bir tozdur. Empagliflozin, pH 1-7.5 arasında sulu ortamda çok az çözünür ama düşük intestinal geçirgenliğe sahiptir ve böylece Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi'ne göre BCS Sınıf III olarak sınıflandırılmıştır. EPAR' a göre, çözünme için partikül boyutu kritik bulunmamıştır, ancak daha kaba etken madde partiküllerinin biraz daha yavaş çözünmesi nedeniyle etken madde öğütülerek partikül boyutu sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir.

30

Bu son karakteristik, yani düşük geçirgenlik, benzer birçok bileşiğin oral biyoyararlanımını sınırlandıran faktördür. Bu sorunu çözmek için, partikül boyutu küçültme, nanosüspansiyon teknolojisi, sürfaktan kullanımı, tuz oluşumu, pH ayarlamaları, hidrotrofi, katı dispersiyon gibi tekniğin bilinen durumunda yer alan birçok yöntem bilinmektedir. Katı dispersiyon, Empagliflozin gibi bileşiklerin çözünürlük ve biyoyararlanımını geliştirmek için tekniğin bilinen durumunda araştırılan yöntemlerden birisidir.

Aynı zamanda, katı dispersiyon tekniğini araştırırken, bileşiğin polimorfik formundaki değişimin depolama, stabilite, sıkıştırılabilirlik, yoğunluk ve çözünme oranları (biyoyararlanımın belirlenmesinde önemlidir) gibi önemli farmasötik parametreleri etkilediğini anlamak önemlidir. Kristal katıların, yüksek düzeyde organize olmuş kafes benzeri yapılarından dolayı normalde çözünme için önemli miktarda enerji gerektirdiği bilinmektedir. Örneğin, ilaç moleküllerini kristal yapıdan ayrılmak için gereken enerji bir amorf ya da bir non-kristal formdan ayrılmak için gerekenden daha fazladır. Çok sayıda ilahtaki amorf formların, kristal forma kıyasla farklı çözünme özellikleri ve bazı durumlarda farklı biyoyararlanım modelleri sergilemesinin nedeni bu durum olabilir. (Econno T., Chem. Pharm. Bull., 1990; 38: 2003-2007).

Amorf form genel olarak, aynı bileşiğin kristal formu ile karşılaştırıldığında daha iyi çözünürlük ve biyoyararlanıma sahiptir ve bu, özel durumlarda, daha iyi stabilite, çözünürlük ve sıkıştırılabilirliğe sahip bir formülasyon elde etmeyi hedeflerken adı geçen bileşiğin amorf formunu kullanmanın nedeni olabilir.

Tekniğin bilinen durumunda Empagliflozin' in çözünürlüğünü arttırmak için birçok girişimde bulunulmuştur ve bunlardan biri amorf bir form hazırlamaktır. Ancak, amorf Empagliflozin tek başına oldukça kararsızdır ve hızlı bir şekilde yeniden kristalleşir, bu da Empagliflozin' in amorf formu ile bir bileşim geliştirilmesi sırasında büyük bir zorluk teşkil etmektedir.

WO 2005/092877 glukopiranosil sübstitüe edilmiş fenil türevlerini, benzer bileşikler içeren ilaçları, bunların kullanımı ve bunların üretim işlemini açıklamaktadır.

WO 2006/117359 A1 (EP 1888552 B1) Empagliflozin' in stabil kristal bir formunu ve bu kristal formu içeren farmasötik bir bileşimini veya ilacını açıklamaktadır. Ek olarak, Empagliflozin' in kristal formları WO 2006/117360 A1 (EP 1888551 B1) and WO 2011/039107A1 (EP 2483286 B1)' de açıklanmaktadır. Özellikle, bahsi geçen patent kristal Form-I ve Form-II ve bunların hazırlanma işlemini açıklamaktadır.

WO 2016169534 amorf Empagliflozin' in yeni formlarını, bunların hazırlanmasına yönelik işlemleri ve dozaj formlarında bunların kullanımını açıklamaktadır. Bu amorf Empagliflozin' in katı formları, amorf Empagliflozin' in kimyasal ve polimorfik stabilitesini arttırmak için avantajlı bir şekilde kullanılabilir.

CN 111214450 B Empagliflozin, bir taşıyıcı materyal ve diğer farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeleri içeren katı dispersiyonu ve taşıyıcı materyalinin poloksamer ve mannitolden oluşması ile karakterize ve bunların hazırlanma yöntemini açıklamaktadır.

KR 10-2330597 B1 amorf Empagliflozin veya bunun bir hidratını ve polikarbofil ve opsiyonel olarak magnezyum alumino metasilikat ya da nonporöz koloidal silika içeren gruptan seçilen bir veya daha fazla yardımcı maddeler içeren farmasötik bir bileşimi kapsamaktadır.

WO 2021123165 A1 katı farmasötik dozaj formları ve bunların hazırlanması için yöntemleri sağlamaktadır, burada farmasötik dozaj formları en az bir polimer ile amorf bir katı solüsyonda Empagliflozin içermektedir. Burada, en az bir polimer polivinilpirolidon, vinilpyrolidon-vinil asetat kopolimer, selüloz eter, dekstrin, arap zımkı, pullulan, poli(met)akrilat ve bunların karışımlarından oluşan bir gruptan seçilmektedir.

IN 201711026696 bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeler ile amorf Empagliflozin içeren farmasötik bir bileşimi açıklamaktadır.

5 IN 201741011748 Empagliflozin' in katı dispersiyonunu ve bunun hazırlanma işlemini açıklamakta olup, burada katı dispersiyon HPMC, kopovidon, HPC içerebilir ve sıcak eriyik ekstrüzyonu (hot-melt extrusion) yöntemi ile hazırlanmaktadır.

10 CN 106880595 A amorf Empagliflozin' in katı dispersiyonunu ve bunun hazırlanma işlemini açıklamaktadır. Bahsedilen katı dispersiyon amorf Empagliflozin ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir.

15 CN 106692069 Empagliflozin, povidon ve kaydırıcı içeren katı dispersiyonu açıklamakta olup, burada kaydırıcı talk, magnezyum stearat, silikon dioksit, sodyum stearil fumarat ve sodyum lauril sülfattan seçilmektedir.

WO 2016051368 amorf Empagliflozin ve bir siklodekstrinin katı dispersiyonunu açıklamaktadır.

20 WO 2017203457 A1 Empagliflozin ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcının amorf katı dispersiyonunu açıklamakta olup, burada taşıyıcı HPMC ftalat, metil selüloz, etil selüloz, Soluplus®, hidroksipropil selüloz, L-hidroksipropil selüloz, HPMC, HMPC-As, Eudragit® E-100, mikrokristalin selülozdur.

25 IN 4964/CHE/2014 Empagliflozin ile polivinilpirolidonun amorf katı dispersiyonunu açıklamaktadır.

Fiziksel ve kimyasal olarak stabil, gelişmiş çözünme profiline sahip ve ekonomik olarak uygulanabilir bir proses ile hazırlanan ve ayrıca ticari ölçekte üretime uygun Empagliflozin içeren farmasötik bileşim için hala ihtiyaç bulunmaktadır.

30

Mevcut buluşun buluşçuları, şaşırtıcı bir şekilde, Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan katı dispersiyon içeren farmasötik bir bileşimin sadece stabil raf ömrüne sahip bileşim değil, aynı zamanda Jardiance® tablet ile karşılaştırıldığında benzer çözünme profiline sahip bir bileşim sağladığını bulmuşlardır.

5

Buluşun Amacı

Mevcut buluşun ana amacı, Empagliflozin' in stabil bir katı dispersiyonunu içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktır.

10

Mevcut buluşun bir diğer amacı, Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, amorf Empagliflozin, silikon dioksit ve sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktır.

15

Mevcut buluşun bir diğer amacı, i) Empagliflozin, silikon dioksit ve sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktır.

20

Mevcut buluşun bir diğer amacı, i) amorf bir Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, i) amorf bir Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamak olup, burada bahsi geçen farmasötik bileşim tablettir.

25

Mevcut buluşun bir diğer amacı, yukarıda bahsedilen Empagliflozin' in katı dispersiyonu, Metformin ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktır.

- 5 Mevcut buluşun bir diğer amacı, yukarıda bahsedilen Empagliflozin' in katı dispersiyonu, Linagliptin ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktır.

10 Mevcut buluşun bir diğer amacı, yukarıda bahsedilen Empagliflozin' in katı dispersiyonunu içeren üretim ve stabilite sırasında stabil kalan farmasötik bir bileşim sağlamaktır.

15 Mevcut buluşun bir diğer amacı, tekniğin bilinen durumunda yer alan problemlerin aşıldığı yukarıda bahsedilen Empagliflozin' in katı dispersiyonun farmasötik bir bileşimini sağlamaktır.

20 Mevcut buluşun bir diğer amacı, yukarıda bahsedilen Empagliflozin' in katı dispersiyonu içeren farmasötik bir bileşimin hazırlanması için ticari ölçeklendirilebilir, uygun maliyetli, çevre dostu ve dayanıklı işlem sağlamaktır.

Buluşun Açıklanması

Mevcut buluş bir açıdan,

- 25 i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktadır.

Mevcut buluş bir diğer açıdan,

- 30 i) amorf Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve

- ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktadır.

Mevcut buluş bir diğer açıdan,

- 5 i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
- ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamakta olup,
- 10 burada Empagliflozin miktarı bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık %1' den %20' e kadardır.

Mevcut buluş bir diğer açıdan,

- i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
- 15 ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamakta olup,
- burada silikon dioksit miktarı bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık %1' den %15' e kadardır.

20 Mevcut buluş bir diğer açıdan,

- i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
- ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamakta olup,
- 25 burada bir sürfaktan miktarı bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık %0.5' ten %10' a kadardır.

Mevcut buluş bir diğer açıdan,

- i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
- 30

- ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamakta olup, burada bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça silikon dioksit miktarı yaklaşık %1' den %15' e kadar ve bir sürfaktan miktarı yaklaşık %0.5' ten %10' a kadardır.

5

Mevcut buluş bir diğer açıdan,

- i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
- ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamakta olup, burada bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça Empagliflozin miktarı yaklaşık %1 'den %20' e kadar ve silikon dioksit miktarı yaklaşık %1' den %15' e kadardır.

10

Mevcut buluş bir diğer açıdan,

- i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
- ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamakta olup, burada bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça Empagliflozin miktarı yaklaşık %1 'den %20' e kadar ve bir sürfaktan miktarı yaklaşık %0.5' ten %10' a kadardır.

15

20

Mevcut buluş bir diğer açıdan,

- i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
- ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamakta olup, burada bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça Empagliflozin miktarı yaklaşık %1' den %20' e kadar ve silikon dioksit miktarı yaklaşık %1' den %15' e kadar ve bir sürfaktan miktarı yaklaşık %0.5'ten %10'a kadardır.

25

30

Mevcut buluş bir diğer açıdan,

iii) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve

iv) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren bir tablet bileşimi sağlamakta olup,

burada bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça Empagliflozin miktarı yaklaşık %1' den %20' e kadar ve silikon dioksit miktarı yaklaşık %1' den %15' e kadar ve bir sürfaktan miktarı yaklaşık %0.5'ten %10'a kadardır.

10 Mevcut buluş bir diğer açıdan,

i) amorf Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve

ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren bir tablet bileşimi sağlamakta olup,

burada bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça Empagliflozin miktarı yaklaşık %1' den %20' e kadar ve silikon dioksit miktarı yaklaşık %1' den %15' e kadar ve bir sürfaktan miktarı yaklaşık %0.5'ten %10'a kadardır.

Mevcut buluş diğer bir açıdan, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça,

a) %1 ila %20 Empagliflozin

b) %1 ila %15 silikon dioksit,

c) %30 ila %80 bir veya daha fazla seyreltici,

d) %0.5 ila %10 bir veya daha fazla sürfaktan,

e) %1 ila %20 bir veya daha fazla dağıtıcı,

f) %1 ila %15 bir veya daha fazla bağlayıcı, ve

g) %0.1 ila %5 bir veya daha fazla kaydırıcı içeren bir tablet sağlamaktır.

Diğer bir açıdan, mevcut buluş yukarıdaki yönlerden herhangi birine sahip farmasötik bir bileşim sağlamakta olup, burada bahsedilen bileşim 40°C ve %75 bağıl nem (RH) koşullarında 3 ay saklandığında stabil kalmaktadır.

Diğer bir açıdan, mevcut buluş, yukarıda bahsedildiği gibi Empagliflozin' in katı dispersiyonunu içeren çözücü buharlaştırma (solvent evaporation) ile hazırlanmış farmasötik bir bileşim sağlamaktadır.

- 5 Diğer bir açıdan, mevcut buluş bu gibi farmasötik bileşimlerin ilaç olarak hiperglisemi tedavisinde kullanımını açıklamaktadır.

Mevcut buluşun bir veya birden fazla uygulamasının detayları aşağıda yer alan açıklamada ortaya konulmaktadır. Buluşun diğer özellikleri, amacı ve avantajları bu
10 açıklamadan anlaşılabacaktır.

Şekillerin Açıklanması

Şekil 1: Örnek-1' e göre hazırlanan Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktan içeren
15 katı dispersiyonun XRPD verisi

Şekil-2: Empagliflozin bileşiminin (Örnek-2'e göre hazırlanmış) 40° C / 75% bağıl nemde (RH) depolanmadan önce (3 numara) ve depolandıktan sonra (2 numara), plasebo (1 numara) ile XRPD verileri
20

Buluşun Detaylı Açıklanması

Mevcut buluş burada daha spesifik olarak açıklanacaktır.

25 Burada kullanılan % terimi, aksi belirtilmedikçe ağırlıkça yüzde anlamına gelmektedir.

"Yaklaşık" terimi, belirtilen değerin yüzde 10'luk bir farkını gösterebilir. Burada kullanıldığı şekliyle sayısal aralıklar, özellikle belirtilsin ya da edilmesin, bu aralık dahilinde yer alan her sayı ve sayı alt kümesini ifade etmektedir. Ayrıca, bu sayısal
30 aralıklar, bu aralıktaki herhangi bir sayıya veya sayıların alt kümesine yönelik istem için destek sağladığı şeklinde yorumlanmalıdır.

Mevcut buluşta kullanılan “bileşim” terimi, farmasötik bileşim anlamına gelmekte olup, bunlarla sınırlı olmamak üzere, kapsül, tablet, kaplet, toz, pellet, granül, sıvı dispersiyon, boncuk, solüsyon, süspansiyon, emülsiyon vb. olabilir.

5

Mevcut buluşta kullanılan “Empagliflozin” terimi, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Empagliflozin’ i, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, farmasötik olarak kabul edilebilir solvatları, farmasötik olarak kabul edilebilir hidratları, farmasötik olarak kabul edilebilir enantiyomerleri, farmasötik olarak kabul edilebilir türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir ön ilaçları ve ayrıca çeşitli kristal ve amorf formları şeklinde olabilir.

10

“Katı dispersiyon” terimi, bir bileşenin diğer bileşen ya da bileşenler boyunca dağıldığı ve en az iki bileşen içeren katı haldeki bir sistemi ifade etmektedir. Burada kullanıldığı şekliyle “katı dispersiyon” terimi amorf etken madde ve silikon dioksit gibi taşıyıcı içeren stabil katı dispersiyonları ifade etmektedir. Ayrıca, burada kullanıldığı şekliyle “katı dispersiyon” terimi amorf etken madde ve silikon dioksit gibi taşıyıcı ile başka bir adsorban/absorban içeren veya içermeyen stabil katı dispersiyonları ifade etmektedir. “Amorf etken madde” ile amorf katının büyük ölçüde, yani dispersiyondaki etken maddenin en az yaklaşık %80’inin amorf bir formda, amorf katı durumunda etken madde içerdiği anlamında gelmektedir. Daha tercihen en az yaklaşık %90 ve daha da tercihen en az yaklaşık %95 dispersiyondaki etken madde amorf formda bulunmaktadır.

15

20

“Stabil” veya “stabilite” terimleri farmasötik dozaj formunun fiziksel ve kimyasal stabil anlamına gelmektedir. “Kimyasal stabil” farmasötik dozaj formunun 3 ya da 6 ay boyunca 40 °C ve % 75 bağıl nemde (RH) depolandığında her bir degradasyon safsızlığın ve toplam safsızlığın ICH limiti içerisinde kaldığı anlamına gelmektedir. Burada kullanıldığı şekliyle “fiziksel stabilite” buluşa göre farmasötik dozaj formunun 1 ya da 3 ay boyunca 40 °C ve % 75 bağıl nemde (RH) PVC/Aluminyum blisterlerde depolandığında X-ışını kırınım yöntemi (XRPD) verilerinde Empagliflozin’ in kristal

25

30

formunun tespit edilebilir karakteristik X-ışını difraksiyonlarının bulunmadığı anlamına gelmektedir.

Burada kullanıldığı şekliyle “benzerlik faktörü” ya da “f2 faktörü” iki farklı ürünün çözünme profillerini karşılaştırmanın bir yolunu ifade etmektedir. (Multisource Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to establish Interchangeability, Quality Assurance and Safety: Medicines, Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland) Bu bağımsız matematiksel model yaklaşımı iki ürünün yani test ve referansın (veya iki dozun, veya aynı üreticinin onay öncesi veya onay sonrası ürünlerini) çözünme profillerini karşılaştırmaktadır. Testlerin, aynı test koşullarında gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Her iki profil için de çözünme zaman noktaları aynı olmalıdır. Örneğin hemen salım yapan ürünler için 10, 15, 30, 45, 60. dakika ve uzatılmış salım yapan ürünlerde 1., 2., 3., 5., ve 8. saat çözünme zaman noktaları olarak alınabilir. Referans ürünün %85’inin çözünmesinden sonra sadece bir zaman noktası dikkate alınmalıdır. 50 veya daha büyük (50-100) bir f2 değeri, iki eğrinin böylelikle iki ürünün aynılığı veya benzerliğini göstermektedir. Benzerlik faktörü f2 şu denklem kullanılarak hesaplanmaktadır: $f2 = 50 \log \left\{ \frac{1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{1 + 1/n} \right\}$. Burada Rt ve Tt, sırasıyla, karşılaştırmacı (referans) ve ürünün (test) n zaman noktalarının her birinde çözünen ilacın kümülatif yüzdesidir.

Genel uygulamada, mevcut buluş

- i) Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve
- ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktadır.

Bir uygulamada, mevcut buluş

- i) amorf Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktandan oluşan bir katı dispersiyon, ve

- ii) en az bir tane daha farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren farmasötik bir bileşim sağlamaktadır.

5 Bir uygulamada, mevcut buluşun bir bileşimi, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %1'den %20'ye kadar miktarda Empagliflozin aktif maddesi içermektedir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bir bileşimi, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %1'den %15'e kadar miktarda silikon dioksit içermektedir.

10 Bir uygulamada, mevcut buluşun bir bileşimi, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %0.5'ten %10'a kadar miktarda bir sürfaktan içermektedir.

15 Bir uygulamada, mevcut buluşun bir bileşimi, bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça %5'den %20'ye kadar miktarda Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktan oluşmuş katı dispersiyon içermektedir.

20 Başka bir uygulamada, mevcut buluşun bir farmasötik bileşimi ayrıca bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir. Mevcut buluşta kullanılan yardımcı maddeler iyi bilinmekle birlikte tekniğinde uzman kişilerce geleneksel olarak kullanılan yardımcı maddelerdir. Farmasötik bileşimin seçilen dozaj formuna bağlı olarak tekniğinde uzman kişiler farmasötik olarak kabul edilebilir uygun yardımcı maddelerin seçimini yapabilecektir. Farmasötik yardımcı maddeler seyreltici, bağlayıcı, dağıtıcı, sürfaktan ve kaydırıcıdan seçilebilir.

25 Seyreltici, bunlarla sınırlı olmamak üzere, laktoz, mannitol, ksilitol, dekstroza, sükröz, sorbitol, mikrokristalin selüloz, nişasta, prejelatinize nişasta, dekstratlar, dekstran, dekstrin, dekstroza, maltodekstrin, kalsiyum karbonat, dibazik kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit ve bunların karışımlarını içermektedir. Tercihen, seyreltici mikrokristalin selüloz ve laktoz monohidrattır.

30

Seyreltici miktarı, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %30'dan yaklaşık %80'e kadar, daha tercihen yaklaşık %50'den yaklaşık %80'e kadardır.

5 Dağıtıcı, bunlarla sınırlı olmamak üzere, sodyum nişasta glikolat, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, kroscarmeloz sodyum, krospovidon, polivinilpirolidon, metilselüloz, mikrokristalin selüloz, nişasta, prejelatinize nişasta, ve sodyum aljinat ve bunların karışımlarını içermektedir.

10 Dağıtıcının miktarı, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %1' den yaklaşık %20'e kadar, daha tercihen yaklaşık %1'den yaklaşık %15'e kadardır.

Bağlayıcı, bunlarla sınırlı olmamak üzere, karragenan, hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz, düşük alkil ikameli hidroksipropil selüloz (L-HPC), hidroksipropil metilselüloz, karbomerler, karboksimetilselüloz sodyum, dekstrin, dekstran, etil selüloz, metilselüloz, şelak, zein, jelatin, polimetakrilatlar, polivinilpirolidon, prejelatinize nişasta, pullulan, zamlar, sentetik reçineler ve bunların karışımlarını içermektedir.

20 Bağlayıcının miktarı, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %1'den yaklaşık %15'e kadar, daha tercihen yaklaşık %1'den yaklaşık %10'a kadardır.

25 Sürfaktan, bunlarla sınırlı olmamak üzere, poloksamer, polisorbitatlar, d-alfa tokoferil glikol 1000 süksinat, polioksi-35-hint yağı, polioksi-40-hidrojene hint yağı, labrosol, propilen glikol ve bunların karışımlarını içermektedir.

Sürfaktan miktar, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %0.5'ten yaklaşık %10'a kadar, daha tercihen yaklaşık %0.5'ten yaklaşık %5'e kadardır.

Kaydırıcı, bunlarla sınırlı olmamak üzere, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat gibi metalik stearatlar; stearik asit, hidrojene bitkisel yağ, hidrojene hint yağı, gliseril palmitostearat, gliseril behenat, polietilen glikoller, mısır nişasta, sodyum stearil fumarat, sodyum benzoat, mineral yağı, talk, mumlar, DL-lösin, sodyum lauril sülfat, magnezyum lauril sülfat ve bunların karışımlarını içermektedir.

Bir veya daha fazla kaydırıcının miktarı, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça tercihen yaklaşık %0.1'den yaklaşık %5'e kadar, daha tercihen yaklaşık %0.2'den yaklaşık %3'e kadardır.

Farmasötik bileşim, bunlarla sınırlı olmamak üzere, kapsül, toz, tablet, minitabiet, mikro-tablet, granül, veya pellet, hap, pastil, solüsyon, süspansiyon, emülsiyon ve benzerlerini içerir, ayrıca bileşim film kaplı olabilir. Tercihen, farmasötik bileşim bir tablet formundadır. Daha tercihen, farmasötik bileşim film kaplı bir tablet formundadır.

Mevcut buluşdaki farmasötik bileşim konvansiyonel kaplama kazanında sprey kaplama, ya da akışkan yataklı sistem ya da daldırmalı kaplama gibi teknikte iyi bilinen kaplama teknikleri ile film kaplama polimeri ve bir veya birden fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde kullanılarak kaplanabilir. Alternatif olarak, kaplama sıcak eriyik ekstrüzyonu (hot-melt extrusion) tekniği kullanılarak gerçekleştirilebilir. Film kaplama, bir veya birden fazla film yapıcı polimer ve isteğe bağlı olarak bir veya birden fazla farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içerebilir. Uygun bir film yapıcı polimer hidroksipropil metil selüloz, etil selüloz, metil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, selüloz asetat, hidroksipropil metil selüloz ftalat, selüloz asetat trimelit, Eudragit® gibi metakrilik asit kopolimerleri, polivinilpirolidon, polivinil alkol, polietilen glikol, veya bunların karışımları arasından seçilebilir. Tercih edilen bir film yapıcı ajan hidroksipropil metil selülozdur. Teknikte bilinen diğer uygun film yapıcı polimerler de kullanılabilir. Ayrıca, film kaplama titanyum dioksit gibi opaklaştırıcı, talk gibi akış iyileştirici, sarı demir oksit gibi pigment içerebilir.

Farmasötik bileşimin salımı, bunlarla sınırlı olmamak üzere, hemen salım, uzatılmış salım, geciktirilmiş salım, sıfırıncı derece salım ve benzerlerini içermektedir. Tercihen, farmasötik bileşim hemen salıma sahiptir.

- 5 Bir uygulamasında, mevcut buluşun katı dispersiyonunu elde etmek için bir işlem, bunlarla sınırlı olmamak üzere, çözücü buharlaştırma yöntemi (solvent evaporation method), füzyon metodu (fusion method), yoğurma metodu (kneading method), eritme metodu (melting method), püskürtmeli kurutma metodu (spray drying method), öğütme metodu (co-grinding method), liyofilizasyon tekniği (lyophilization technique), sıcak eriyik ekstrüzyonu (hot melt extrusion), eriyik aglomerasyonu (melt agglomeration), süperkritik sıvı (SCF) teknolojisi (supercritical fluid (SCF) technology) ve benzerlerini içerebilir.

Bir uygulamasında, mevcut buluşun katı dispersiyonu, Empagliflozin' in uygun bir çözücünde, bir sürfaktan ilavesi ile, çözülmesi ve silikon dioksit partikülleri üzerine akışkan yatak teknolojisi gibi uygun teknoloji kullanılarak püskürtülmesi ile hazırlanmaktadır.

Empagliflozin' i çözmek için kullanılan uygun çözücü, bunlarla sınırlı olmamak üzere, saf su, etanol, metanol, isopropanol, aseton, N, N-dimetilformamit ve benzerlerini içermektedir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimi, granülasyon veya direk baskı gibi bilinen konvansiyonel yöntemler kullanılarak elde edilebilir. Granül elde etmek için, bunlarla sınırlı olmamak üzere, yaş granülasyon, akışkan yataklı granülasyon, spreylendirme veya kuru granülasyon, slugging (briket baskı), roller kompaktör (kompakt baskı) yöntemleri kullanılabilir.

Mevcut buluşa göre farmasötik bileşim bir ilaç olarak kullanılabilir. Farmasötik bileşim tipik olarak hiperglisemi tedavisinde kullanılabilir.

Ayrıca mevcut buluşun farmasötik bileşimi endüstride yaygın olarak kullanılan ekipman ve tekniklerin kullanılması ile ticari ölçekte üretim için çok uygundur.

Aşağıdaki örnekler buluşun kapsamını sınırlayıcı nitelikte olmayıp, mevcut buluşun kapsamını göstermeyi amaçlamaktadır.

Örnekler:

Örnek 1: Empagliflozin, silikon dioksit ve bir sürfaktanın katı dispersiyonunun hazırlanması

Empagliflozin (25 mg), N, N-dimetilformamitte (35 mg) çözüldü. Polisorbat 80 (8 mg), elde edilen Empagliflozin solüsyonuna eklendi. Silikon dioksit (31.50 mg) granülatöre yüklendi ve elde edilen Empagliflozin ve polisorbat 80 solüsyonu granülatöre eklendi ve karıştırıldı. Elde edilen karışım, Empagliflozin, silikon dioksit ve sürfaktanın (64.50 mg) katı dispersiyonunu elde etmek için kalıntı çözücü içeriği kabul edilebilir limite gelene kadar kurutuldu. XRPD verileri Şekil-1’de gösterilmiştir.

Örnek 2: Empagliflozin, silikon dioksit ve polisorbat 80’nin katı dispersiyonunu içeren farmasötik bir bileşim

Tablo-1

No	İçindekiler	mg / tb
1.	Empagliflozin’in katı dispersiyonu (Örnek-1’e göre elde edilmiş)	64.5
2.	Mikrokristalin selüloz	100.00
3.	Laktoz monohidrat	239.9
4.	Hidroksipropil selüloz	15.00
5.	Kroskarmelloz sodyum	8.6
6.	Magnezyum stearat	2.0
Çekirdek Ağırlık		430.00

Hazırlanması için işlem:

1. Mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat, hidroksipropil selüloz ve kroskarmelloz sodyum uygun bir mesh aralığına sahip bir elekten elendi.
2. Örnek-1' e göre elde edilmiş olan katı dispersiyon ve basamak 1'de elde edilen karışım kazana eklendi ve karıştırıldı.
3. Magnezyum stearat uygun bir mesh aralığına sahip elekten elendi ve basamak-2'deki kazana eklendi ve karıştırıldı.
4. Basamak-3'te elde edilen karışım tablet şeklinde basıldı.

Örnek 3: 37°C'de USP aparat II ile 50 rpm, 900 ml pH 6.8 fosfat tampon ortamında Örnek 2' nin çözünme verileri

Tablo-2

Zaman	Referans Ürün	Örnek-2
	Ort.	Ort.
5 dk.	59.2	66.2
10 dk.	76.9	77.7
15 dk.	81.7	81.4
20 dk.	86.6	84.3
30 dk.	89.4	88.4
45 dk.	92.3	91.1
60 dk.	94.2	95.6
f₂ değeri		73

Örnek-2' nin test ürünü ve referans ürün Jardiance® 25 mg' ın çözünmesi USP aparat II, pedal, kullanılarak 50 rpm' de, 900 ml pH 6.8'de gerçekleştirildi. İlaç salımı bir HPLC yöntemi kullanılarak belirlendi. Yukarıdaki Tablo-2 verileri, f₂ değerinin 50'den fazla olduğu göstermektedir. Bu da çözünme ve performans bakımından referans ürün ve test ürününün (Örnek 2) yani her iki ürünün de benzer veya eşit olduğunu göstermektedir.

Örnek-4: Örnek-2'e göre hazırlanmış Empagliflozin bileşiminin stabilite sonuçları

Örnek-2'de hazırlanan tabletler, PVC/ alüminyum blisterde ambalajlandı ve 40°C / %75 bağıl nemde 3 ay saklandı. Empagliflozin bileşiğinin (Örnek-3) XRPD grafiği, 40°C /
5 %75 bağıl nemde depolanmadan önce (3 numara), 3 ay boyunca depolandıktan sonra (2 numara) ve plasebo (1 numara) ile Şekil-2'de sunuldu ve kontrol edildi. Şekil-2'de sunulan veriler, amorf Empagliflozin' in, 40°C / %75 bağıl nem koşullarında 3 ay sonra dahi stabil yani amorf formda kaldığını göstermektedir.

10

15

20

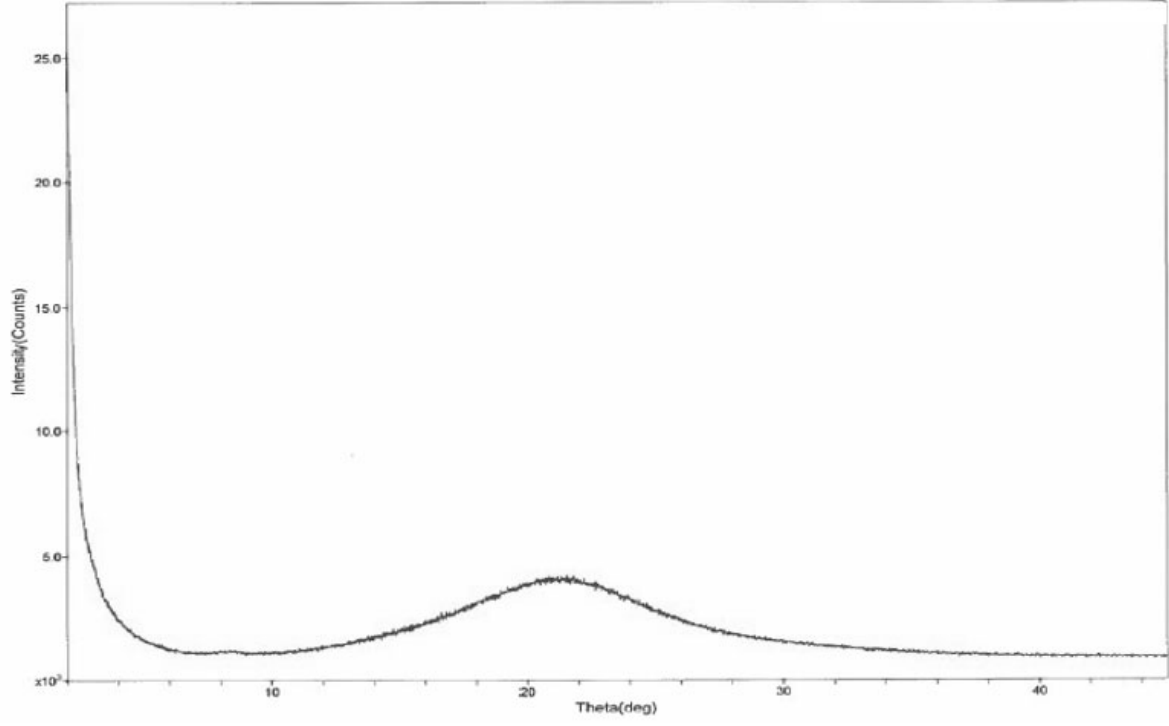
25

30

35

40

1/2
Şekil-1



2/2
Şekil-2

