

ÖZET

DEFERASİROKS'UN BÖLÜNEBİLİR TABLET FORMLARI

Buluş, vücutta aşırı miktarda demir birikimi ile ortaya çıkan durumların tedavisinde kullanılmak üzere; deferasiroksun veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun
5 bölünebilir tablet formları ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Buluş, deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bölünebilir bir farmasötik ürünü (1) ile ilgili olup; özelliği, en az bir birim doz (10) ve bölünebilmeyi sağlayan en az bir çentik (11) içermesi ile karakterize edilmektedir.
2. İstem 1'e göre bölünebilir bir farmasötik ürün (1) ile ilgili olup; özelliği, en az ikiye bölünebilmesi ile karakterize edilmektedir.
3. İstem 1'e göre bölünebilir bir farmasötik ürün (1) ile ilgili olup; özelliği, dörde bölünebilmesi ile karakterize edilmektedir.
4. İstem 1'e göre bölünebilir bir farmasötik ürün (1) ile ilgili olup; özelliği, birim dozun (10) minimum 90 mg deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içermesi ile karakterize edilmektedir.
5. İstem 4'e göre bölünebilir bir farmasötik ürün (1) ile ilgili olup; özelliği, dağılabilir tablet (dispersible tablet) formunda olması ile karakterize edilmektedir.
6. İstem 4'e göre bölünebilir bir farmasötik ürün (1) ile ilgili olup; özelliği tablet formunda olması ile karakterize edilmektedir.
7. İstem 5 veya istem 6'ya göre bölünebilir bir farmasötik ürün (1) ile ilgili olup; özelliği, 500 mg deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içermesi ile karakterize edilmektedir.
8. İstem 5 veya istem 6'ya göre bölünebilir bir farmasötik ürün (1) ile ilgili olup; özelliği, 360 mg deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içermesi ile karakterize edilmektedir.
9. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre bölünebilir bir farmasötik ürün (1) ile ilgili olup; özelliği, "+" formunda çentik (11) içermesi ile karakterize edilmektedir.

TARİFNAME

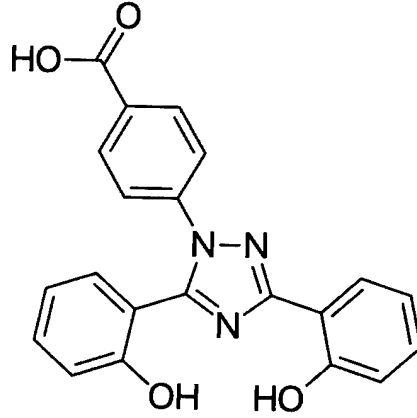
DEFERASİROKS'UN BÖLÜNEBİLİR TABLET FORMLARI

Teknik Alan

- 5 Mevcut buluş, deferasiroks veya deferasiroksun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bölünebilir çentikli tablet formları ile ilgilidir.

Önceki Teknik

- 10 Deferasiroks, kronik aşırı demir yükünün tedavisinde oral yoldan kullanılan tridentat yapıda yeni bir grup demir şelatörü ajanlardan ilki olup; 4-[3,5-Bis(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoik asit kimyasal formül ile adlandırılıp; aşağıda belirtilen formül-1 ile karakterize edilmektedir.



Formül-1

15

Deferasiroks, ilk olarak **US6465504** numarasına sahip patent başvurusunda açıklanmaktadır.

- 20 Deferasiroks, aşırı demir birikiminin tedavisi için onaylanan ilk ilaç olup; FDA' de (Food and Drug Administration) 2005' te onaylanan bir moleküldür.

- 25 Demir, yeni kırmızı kan hücrelerinin oluşumu için önemli bir unsur olmakla beraber, demir fazlalığı çeşitli dokularda demir birikmesine neden olup; çeşitli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Vücutta demir fazlalığına neden olabilecek birçok neden vardır. Bunlara genetik sebepler, aşırı demir yüklenmesi, vücuttaki iltihaplar gibi örnekler verebiliriz.

Vücutta çok fazla demir birikmesinin nedenlerinden birine de kalıtsal hemokromatozisi örnek verebiliriz. Bu hastalığın vücudun ne kadar demir emeyeceğini düzenleyen gendeki mutasyondan kaynaklandığı bilinmektedir.

- 5 Hastada kalıtsal kansızlık hastalığı var ise; tedaviye bağlı olarak demir yüksekliği sorunu yaşanabilir. Vücudun yeterli miktarda kan hücresi üretememesi durumunda meydana gelen kansızlık halinde, vücut yüksek miktarda demir absorbe etmeye başlar ve demir fazlalığı sorunu oluşur.
- 10 Yine, sideroblastik anemi, talasemi majör ve piruvat kimaz eksikliği gibi durumlar da demir yüklemesine neden olabilen çeşitli hastalıklar arasında yer alır. Aşırı demir emilimi, vücudun kırmızı kan hücrelerinin eksikliğini telafi etmek için çalışırken ihtiyacından fazla demir emmesiyle meydana gelir.
- 15 Eczanelerde satılan demir ilaçlarını bilinçsizce tüketmek de vücutta demir birikmesine ve dolayısıyla demir fazlalığına yol açabilmektedir.

Ayrıca, aşırı demir yükü, beta-talasemi, orak hücre hastalığı, diğer nadir görülen anemiler ve miyeloproliferatif bozukluk gibi kan transfüzyonuna bağımlı anemisi olan hastalarda

- 20 sık kan transfüzyonunun neden olduğu ciddi bir komplikasyondur. Kan transfüzyonu yoluyla kan almak da vücutta demir birikmesine neden olabilir. Kan transfüzyonu, ihtiyacı olan kişiye alyuvar sağlayarak hayat kurtarıcısı olsa da, demir yönünden çok zengindir. Sık sık kan nakli olan kişilerde, vücut kan nakli ile aldığı aşırı demiri absorbe etmekte zorlanır ve bu durum aşırı demir birikmesine neden olabilmektedir. Bu gibi durumlardan dolayı
- 25 deferasiroks, 2 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde, kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinin (transfüzyonel hemosideroz) tedavisinde ayrıca transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomları olan 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronik demir yüklenmesinin tedavisinde endikedir.

- 30 Deferasiroks, aşırı demir yükünün tedavi edilmesinde standart tedavi seçeneği olan parenteral yoldan kullanılan deferoksaminin bir alternatifi olarak bilinen bir moleküldür. Kronik demir zehirlenmesi olan hastalarda, şelasyon tedavisi demirin hızla uzaklaştırılması, demir depolarının düşük düzeye indirilmesi, aşırı demir yükünün neden

olduğu kalp ve diğer organ hasarlarının önlenmesi ve sağkalımın uzatılması bakımından etkili bulunduğu tespit edilmiştir. Deferasiroks günde bir kez alınan oral süspansiyon için tablet formunda hazırlanmaktadır. Uzun süreli kullanım için daha uygun olduğu ve böylece kronik demir zehirlenmesinin yönetilmesini iyileştirdiği düşünülen bir moleküldür. Buna ilaveten, yaşam boyu demir şelasyonu tedavisi görmek zorunda olan hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir.

EP0914118B1 numaralı Avrupa Patent' inde deferasiroks açıklanmış olup; demir fazlasına neden olan hastalıkların tedavisi için kullanımı bahsedilmektedir. Dokümanda 200 mg etken madde içeren tablet, 400 mg etken madde içeren kaplanmış tablet, 500 mg etken madde içeren sert jelatin kapsül, 300 mg etken madde içeren oral süspansiyon tozundan bahsedilmiştir. Ancak söz konusu dokümanda, deferasiroksun bölünebilir çentikli tablet formundan bahsedilmemiştir.

EP1556013B1 numaralı patentte, deferasiroksu yada bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren dağılılabir bir tableten bahsedilmiştir. Dokümanda tabletin toplam ağırlığına göre ağırlık olarak %5 ila %40 arasında deferasiroks yada bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerdiği söylenmiştir. Ayrıca tabletin toplam ağırlığına göre ağırlık olarak %10 ile %35 arasında değişen bir miktarda en az bir dağıtıcıyı içerdiğinden bahsedilmiştir. Dokümanda dağılılabir 125 mg, 250 mg ve 500 mg tablet formlarından bahsedilmiştir. Ancak dokümanda deferasiroksun bölünebilir çentikli tablet formundan bahsedilmemiştir.

EP1734924 numaralı Avrupa patent başvurusu, deferasiroksu veya bunun farmasötik olarak kabul edilen bir tuzunu tabletin toplam ağırlığına göre ağırlık olarak % 42 ila % 65 arasında bir miktarda içeren formülasyon ile ilgilidir. Dokümanda 125 mg ve 1000 mg deferasiroks dağılılabir tableten bahsedilmektedir.

EP1940360 numaralı Avrupa patent başvurusu, dağılılabir bir tablet formu ile ilgili olup, deferasiroks veya bunun farmasötik açıdan kabul gören bir tuzunun, tabletin toplam ağırlığına göre ağırlıkça % 42 ila % 65 arasında bir miktarda bulunması ile ilgilidir. Dokümanda toplam ağırlığı 2000 mg $\pm$ 5 % olan dağılılabir tabletin 1000 mg $\pm$ 5 % deferasiroks içerdiğinden bahsedilmiştir. Ayrıca 800 mg deferasiroks içeren dağılılabir tableten bahsedilmiştir.

EP2964202 numaralı Avrupa patent başvurusu, sodyum lauril fosfat ve laktoz içermeyen oral olarak uygulanabilir bir farmasötik form ile ilgili olup, aşağıdakileri içerir: deferasiroks veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, ilacın toplam
5 ağırlığına oranla ağırlıkça % 45 ila % 60 arasında bir miktarda bulunması ve bahsedilen ilaç gastrik koşullar altında salımı azaltılmış (reduced release) ve nötr pH değerine ya da nötr pH değerine yakın salımı hızlandırılmış olması ve deferasiroks ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içermesi ve deferasiroksun toplam ağırlığı baz alındığında, ağırlıkça % 45 ila % 60 arasında bir miktarda bulunması ile ilgilidir.
10 Dokümanda 50 mg ila 600 mg miktarında serbest asit formunda deferasiroks içeren ilaçtan bahsedilmiştir.

EP3124018A1 numaralı Avrupa patent başvurusu, yukarıda bahsedilen patentin bölünmüş başvurusu olup; deferasiroksun toplam ağırlığı baz alındığında, ağırlıkça % 45 ila % 60
15 arasında olması, tabletlerin 90 mg, 180 mg veya 360 mg deferasiroks ve çeşitli oranlarda yardımcı madde içermesi ile ilgilidir.

Hastaya uygulanan deferasiroksun dozu; hastanın yaşı, kilosu, demir birikim seviyesi, kullandığı diğer ilaçlar var ise onlarla etkileşimi gibi birçok faktöre bağlıdır. Klinik izlem
20 bulgularına bakılarak verilecek dozlar (mg/kg olarak) hesaplanarak en yakın tablet dozuna uyarlanarak uygulanır. Tedavide önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg, eritrosit transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün azaltılması amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 30 mg/kg, eritrosit süspansiyonu alan ve vücuttaki demir yükünün aynı düzeyde devam ettirilmesi istenilen erişkinlerde ise başlangıç dozu olarak 10 mg/kg 'dır. Serum
25 feritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre ilaç dozunun gerekirse her 3-6 ayda bir ayarlanması gerekmektedir. Bu şartlar altında, sürekli aynı dozda ilacı kullanan hastanın daha yüksek veya daha düşük bir dozda ilacı kullanması gerektiği durumlarda farklı miktarda doz kullanmak istediğinde, hastanın farklı doz içeren ilacı satın alması gerekmektedir.

30

Deferasiroksun uygulanabilir uygun dozu film kaplı tabletler için 90 ila 360 mg, özellikle 90 mg, 180 mg, 360 mg birim dozajında ve granül formülasyon için 100 ila 400 mg, özellikle 100 mg, 200 mg, 400 mg birim dozaj aralığındadır.

Hali hazırda piyasada, esnek doz gereksinimini karşılamak için, Exjade ticari ismi ile bilinen, deferasiroks etken maddesini içeren 125 mg, 250 mg ve 500 mg olarak 3 farklı dozda, dağılılabılır tablet formülasyonları bulunmakta olup; her biri ayrı ticari doz formlarında Amerika, Avrupa ve diğer birçok ülkede pazarlandığı bilinmektedir. Söz konusu bu ilaç ve piyasada mevcut dozları ile beraber tekniğin bilinen durumunda yer alan diğer deferasiroks içeren ilaçlar oldukça pahalıdır. Bunun yanında piyasada mevcut ilaç doz seçeneklerine bakıldığında kişinin ihtiyacı olan dozu tek bir ambalajda kullanabileceği bir seçenek bulunmamaktadır. Örneğin; doktor tarafından 500 mg'lık ilaç reçete edilmişse, hastanın iyileşme durumuna göre ilacın dozu doktor tarafından azaltılmak istenebilir. Benzer şekilde doktor, farmasötik ürünün hasta üzerinde yan etkilerini bilemeyebilir. Bu sebepten başlangıçta en düşük dozdaki ilacı reçete edebilir. Ayrıca belli bir tedavi süresinden sonra doktor bu dozu arttırmak isteyebilmektedir. Bu da reçetelendirilmede zorlukların yaşanmasına sebep olmaktadır. Tekniğin bilinen durumunda yer alan deferasiroks içeren, ilaçlarda farklı miktarlarda dozajların tek bir tablette bulunduğu ve kişinin uygun miktardaki dozu tek bir ambalajda kullanabileceği bir farmasötik ürün bulunmamaktadır. Ayrıca hasta doktorun önerdiği belirli bir dozdaki ilacı aldığı ve tedaviye başladığında, doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması durumunda doktora tekrar ulaşması ve başka bir doz formundaki ilacı reçete ettirmesi gerekmektedir. Bu durum ise hasta açısından yorucu olduğundan hasta yeniden doktora gitmek istemeyebilir. Bu ise tedavinin aksamasına ve hasta uyuncunun düşmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla, deferasiroks etken maddesini içeren bu ürün için tek bir tablette en az bir doz, tercihen üç doz içeren farmasötik ürünün geliştirilmesi ihtiyacı duyulmuştur.

Tekniğin bilinen durumunda Novartis'in Jadenu adı altında piyasaya sürdüğü tablet formlarının 90 mg, 180 mg ve 360 mg olmak üzere üç farklı dozda ticari doz formları bulunmaktadır. Benzer şekilde yine Novartis'in Exjade markası altında 125 mg, 250 mg ve 500 mg olmak üzere üç ayrı dozu için farklı ticari doz formlarında bulunmaktadır. Ancak aynı tablette üç farklı dozlamaya imkan sağlayan çentikli bir farmasötik ürün bulunmamaktadır. Oysa ki hastanın fizyolojik yapısına bağlı olarak kullanılan formlar değişiklik göstermektedir.

Buluşun Kısa Açıklaması

Mevcut buluş, deferasiroks veya deferasiroksun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bölünebilir çentikli tablet formları ile ilgilidir.

- 5 Bu amacı gerçekleştirmek için buluş konusu çentikli ürün, en az ikiye bölünebilmektedir. Doz sayısı bir farmasötik ürün (tablet veya dağılabilir tablet) için, tercihen üçtür. Farmasötik forma göre bu dozlar, dağılabilir tablette 125 mg, 250 mg, 500 mg veya tablette 90 mg, 180 mg, 360 mg'dır. Böylece buluş ile kullanıcı doktorun önerdiği farklı dozu, deferasiroksun başka bir ticari doz formunu satın almadan istediği dozu alabileceği
- 10 bir farmasötik ürünü temin edebilmektedir. Böylece buluş konusu çentikli farmasötik ürün ile hasta uyuncu da (patient comfort) artmış olacaktır.

Buluşun Detaylı Açıklaması

Şekillerin Açıklanması

- 15 **Şekil 1:** Buluş konusu farmasötik ürünün şematik üstten görünümüdür.
- Şekil 2:** Buluş konusu farmasötik ürünün şematik yandan görünümüdür.

Şekillerdeki referansların açıklaması:

- Buluşun anlaşılabilir olmasına yönelik olarak ekli şekillerdeki parçalar tek tek
- 20 numaralandırılmış olup bu numaraların karşılığı aşağıda verilmiştir.

1- Ürün

10- Birim Doz

11- Çentik

- Mevcut buluş, vücutta aşırı miktarda demir birikimi ile ortaya çıkan durumların
- 25 tedavisinde kullanılmak üzere, 4-[3,5-Bis(2-hidroksifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il] benzoik asit kimyasal ismi ile bilinen deferasiroksun veya deferasiroksun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bölünebilir çentikli bir farmasötik ürün (1) ile ilgilidir.

- Buluş konusu farmasötik ürün (1), bölünebilir en az bir birim doz (10) ve bölünebilmeyi
- 30 sağlayan en az bir çentik (11) içermektedir. Bununla sınırlı olmamakla beraber; farmasötik ürün (1) buluşun tercih edilen uygulamasında Şekil-1'deki formda olup tercihen 4 parça

birim doz (10) içermektedir. Birim doz (10), deferasiroksun veya deferasiroksun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içermektedir. Bununla sınırlı olmamakla beraber; söz konusu çentik (11), tercihen “+” formunda olup hasta ürüne (1) kuvvet uyguladığında, ürün (1) çentikten (11) kolay bir şekilde kırılabilmektedir. Ürün (1),
5 buluşun bir uygulamasında çentikten (11) ikiye bölünebilmektedir. Söz konusu uygulamada ikiye bölündükten sonra iki birim doz (10) halinde kalan ürün (1), iki birim dozdan (10) birine yine bir kuvvet uyguladığında kalan kısım da ikiye bölünerek toplamda dört eşit birim doza (10) bölünebilmektedir. Yani, hasta ürüne (1) bir kuvvet uygulandığında ürün (1), çentikten (11) kolayca bölünebilmektedir. Böylece bir üründen
10 (1) farklı birim dozlar (10) elde edilebilmektedir. Dolayısı ile buluş ile doz esnekliği sağlanabilmektedir. Sözü geçen birim doz (10), minimum 90 mg deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içermektedir. Buluş konusu farmasötik üründe (1) etken madde deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

15 Bölünebilir her bir birim doz (10) birbirine eş değer doz miktarında olup, bir uygulamada her bir birim dozdaki (10) deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun miktarı minimum 90 mg ‘dır. Farmasötik ürün (1), çok çeşitli tablet formlarında olabilmektedir. Bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, buluşun tercih edilen uygulamasında farmasötik ürün (1) dağılabilir tablet (dispersible tablet) ve tablet formundadır.

20

Bir uygulamada her bir birim dozdaki (10) deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun miktarı 90 mg olduğunda farmasötik üründeki (1) deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun toplam miktarı 360 mg ‘dır. Bir diğer uygulamada her bir birim dozdaki (10) deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul
25 edilebilir bir tuzunun miktarı 125 mg olduğunda farmasötik üründeki (1) deferasiroks veya onun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun toplam miktarı 500 mg ‘dır.

Farmasötik ürünün (1) bölünebilir çentikli (11) formuna sahip olmasından dolayı doktor, tedavi başlangıcında ve tedavi devamında hastanın ihtiyacına göre doz ayarlamasını
30 kolaylıkla yapabilmektedir. Bu durumda, 360 mg’lık bir doz formunu kullanan hasta başka doz içeren ticari doz formunu satın almadan aynı ambalajdan doktorun kullanmasını önerdiği dozu rahatlıkla alabilmektedir. Kullanıcı, farmasötik ürünü (1) dört birim doza (10) bölmek suretiyle 90 mg ‘lık etken madde dozuna, ikiye bölerek de 180 mg ‘lık etken

- madde dozuna erişebilmektedir. Benzer şekilde doktor, hastasına tedaviyi yüksek dozdan başlattığında, gereksinim gördüğü taktirde ilaç yükünü azaltmak için aynı ambalaj üzerinden kolaylıkla dozu düşürmesini önerebilmektedir. Bu durumda yüksek dozdan (örneğin 500 mg) başlayan kullanıcı, düşük doza (örneğin 125 mg) farmasötik ürünü (1) çentiğinden (11) bölmek suretiyle erişebilmektedir. Böylece doktor dozu değiştirmek istediğinde kullanıcının kullanmadığı farmasötik ürünün (1) atılmasından kaynaklı ekonomik kayıp en aza indirilmektedir. Ürünün (1) birim dozda (10) bölünebilirliğini sağlayan en önemli faktör çentiktir (11). Çentikli ürünün (1), birim dozda (10) bölünebilirliğini sağlayan diğer fiziksel faktör ise sertliktir. Söz konusu farmasötik üründen (1) istenilen doz miktarını alabilmek için ürünün (1) istenilen birim dozda (10) bölünebilmesi için ürün (1) önceden belirlenmiş baskı kuvvetinde (örneğin 7-8 kp sertlikte) basılmaktadır. Böylece ürün (1), çentiğe (11) baskı uygulamak koşulu ile kullanıcı tarafından kolaylıkla bölünebilmektedir.
- Diğer taraftan çentik (11) sayesinde farmasötik ürünün (1) bölünmesi ile elde edilen birim dozdaki (10) dozun etkin madde miktarı stabildir. Yani her bir birim dozdaki (10) etkin madde miktarı 125 mg ise, ürün (1) bölündüğünde elde edilen her bir birim dozun (10) etkin madde miktarı 125 mg 'dır. Yani alınan etkin madde miktarı istenilen, alınması gereken doz miktarını karşılamaktadır. Tablo-1 'de bölünebilirlik test sonuçlarını elde etmek üzere rastgele alınan 30 tabletin her birinin ağırlık ortalamaları verilmiştir.

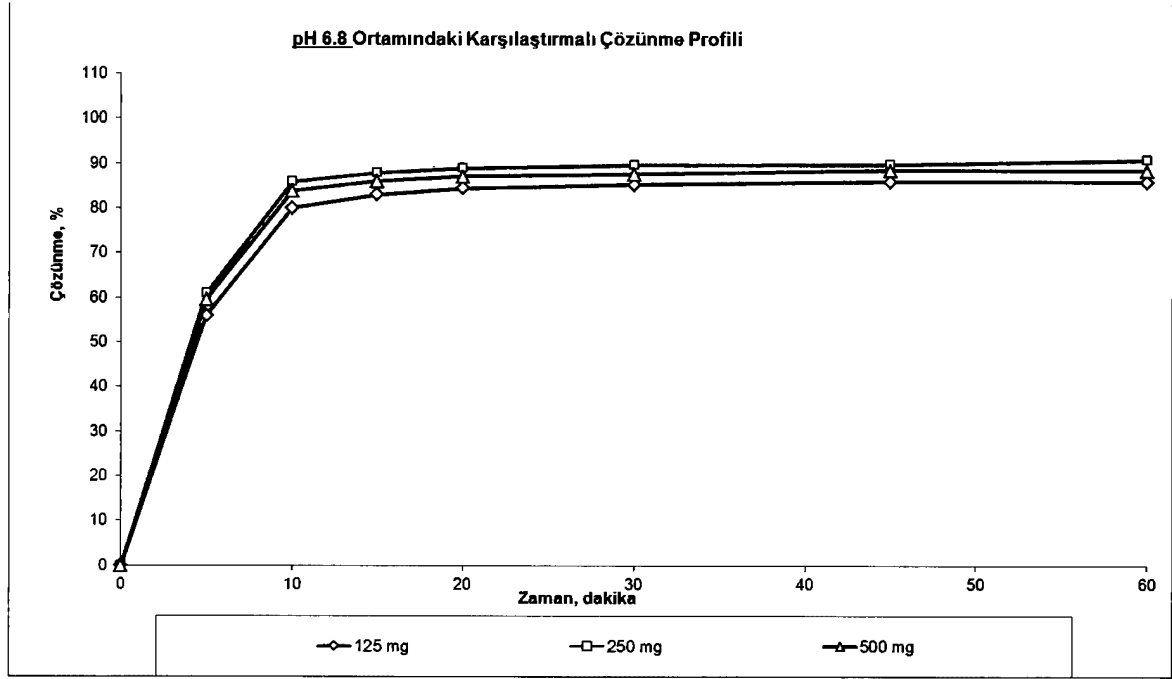
Tablo-1

Bölünebilirlik Testi Limiti: 30 bölünmüş tabletin hepsi bu bölünmüş tabletlerin ortalama ağırlığının % 75 ila % 125'i arasında olmalıdır.					
Numune	% Sonuç	Numune	% Sonuç	Numune	% Sonuç
1-	99,3	11-	88,5	21-	95,7
2-	90,2	12-	95,6	22-	96,8
3-	100,5	13-	99,3	23-	96,3
4-	101,0	14-	98,8	24-	106,3
5-	98,7	15-	96,3	25-	103,7
6-	98,0	16-	86,5	26-	100,6
7-	110,3	17-	103,9	27-	103,0
8-	102,7	18-	105,4	28-	95,0
9-	112,9	19-	102,0	29-	93,0
10-	104,1	20-	92,3	30-	105,0

Ayrıca Grafik-1’de defereasiroks içeren 500 mg dağılabilir tablet ağırlığına sahip farmasötik ürünün (1) ve bölünen dozlarının çözünme hızı profili verilmiştir. Grafik-1’den de anlaşılacağı üzere çentik (11) sayesinde farmasötik ürünün (1) bölünmesi ile elde edilen birim dozdaki (10) dozun çözünme hızı profilleri benzerdir.

5

Grafik-1



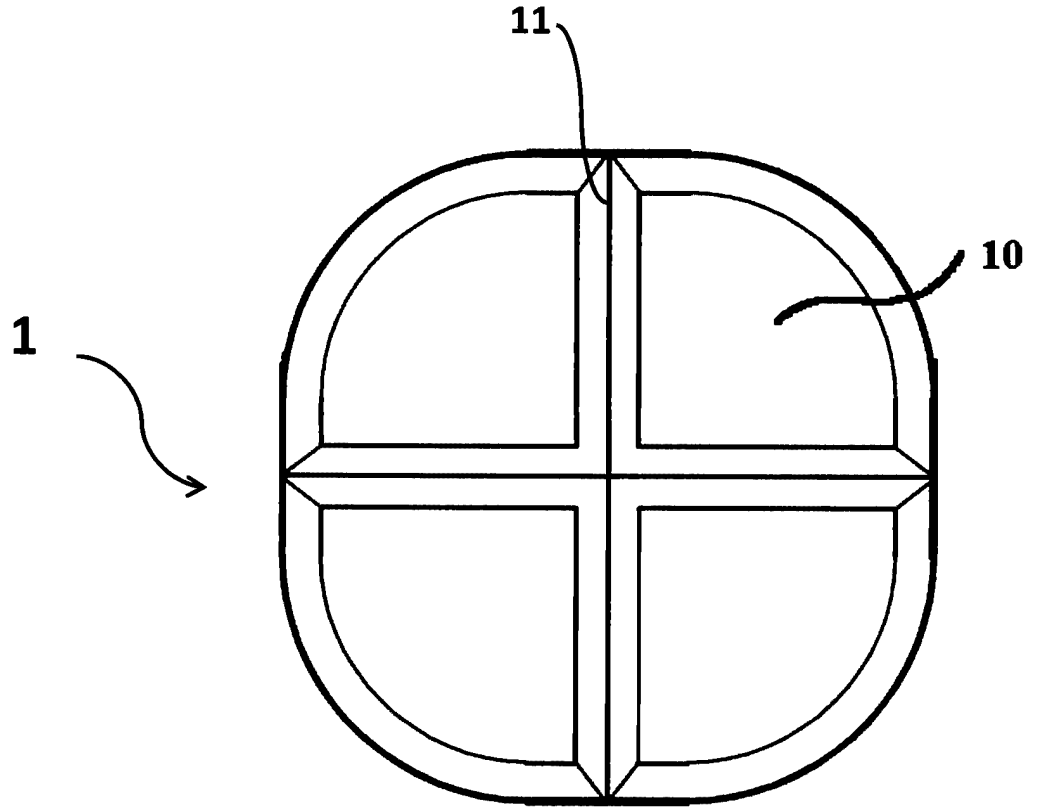
Buluş, yukarıda açıklanan uygulamalar ile sınırlı olmayıp, teknikte uzman kişi kolaylıkla buluşun farklı uygulamalarını ortaya koyabilir. Bunlar, buluşun istemler ile talep edilen koruması kapsamında değerlendirilmelidir.

10

15

20

Şekil-1



Şekil-2

