

ÖZET

Mevcut buluş direk baskı yöntemi kullanılarak rivaroksaban içeren tabletlerin üretimi ve hazırlanışı ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Rivaroksaban içeren tabletlerin hazırlanması ile ilgili olup
5 (i) rivaroksaban, bir yüzey aktif madde ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeler içeren toz karışımın hazırlanması,
(ii) (i) basamağında elde edilen toz karışımın direk baskı yöntemi ile tablet basılması basamaklarını içerir.
2. İstem 1'e göre farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcılar bağlayıcılar,
10 dolgu maddeleri, dağıtıcılar, kaydırıcılarıdır.
3. İstem 1'e göre rivaroksabanın yüzey aktif maddeye oranı 10:1 ile 1:1, tercihen 7:1 ile 1.5:1 arasındadır.
- 15 4. İstem 1'e göre bir işlem olup, toz karışım
a) karışım elde etmek için rivaroksaban ile bir yüzey aktif madde ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddenin bir kısmının elekten geçirilmesi,
b) isteğe bağlı olarak karışımın elekten geçirilmesi,
20 c) isteğe bağlı olarak b) basamağının bir veya daha fazla tekrar edilmesi,
d) toz karışım elde etmek için a), b) veya c) basamağında elde edilen karışım ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddelerin geri kalanının karıştırılması basamaklarını içerir.
- 25 5. İstem 6'ya göre yardımcı maddelerin partikül büyüklüğü dağılımı $d_{90} < 250 \mu\text{m}$ 'dur.
6. İstem 6'ya göre bir işlem olup rivaroksaban, bir yüzey aktif madde ve farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeleri içeren toz karışım direk
30 baskı yöntemi ile tablet basılır.

7. İstem 1'e göre yüzey aktif maddenin sodyum lauril sülfat (SLS), poloksamer dokusat sodyum, polisorbatlardan en az birini veya bunların karışımından seçilebilir, tercihen poloksamerdir.
- 5 8. İstem 1' e göre tabletlere isteğe bağlı olarak kaplama işlemi uygulanır.

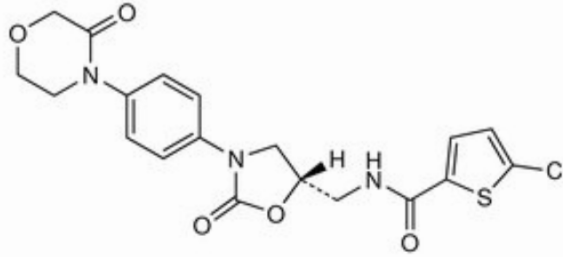
RİVAROKSABAN İÇEREN BİR KATI FARMASÖTİK BİLEŞİM ve BİLEŞİMİN HAZIRLANIŞI YÖNTEMİ

Buluşun Dahil Olduğu Teknik Alan

- 5 Mevcut buluş direk baskı yöntemi kullanılarak rivaroksaban içeren tabletlerin üretimi ve hazırlanışı ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

- 10 Rivaroksaban pıhtılaşma faktörü Xa'yı selektif ve güçlü olarak inhibe eden antikoagülant olup WO 01/47919 nolu patent de açıklanmıştır. Kimyasal adı (S)-5-Klor-N-{2-okso-3-[4-(3-oksomorfolin-4-yi)fenil]-1,3-oksazoldin-5-il metil}tiyofen-2-karbamid'dir ve kimyasal yapısı Formül 1 'de gösterilmiştir.



15 **Formül 1**

- 20 Rivaroksaban film kaplı tablet formülasyonu Xarelto ® ticari ismi ile 2.5 mg, 10 mg, 15 mg ve 20 mg dozaj miktarlarında satışa sunulmaktadır. Xarelto ® kalp krizi, göğüs anjini, anjioplasti veya bypass sonrasında reoklüzyon ve restenoz gibi aterotrombotik bozuklukların, geçici iskemik atak, inme ve sistemik embolizm, pulmoner emboli, derin Ven Trombozu ve venöz tromboembolizmin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır.

- 25 Rivaroksabanın pH aralığında ve suda çözünürlüğü bulunmamaktadır. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine göre Sınıf II ilaç olup çözünürlüğü az geçirgenliği fazladır. Bu yüzden ürünün çözünme hızı ve absorpsiyonu önemlidir. (Şekil 1)

Tekniğin bilinen durumunda EP1689370 B1 nolu patent kapsamında katı ağızdan uygulanan farmasötik bileşimin yaş granülasyon ile üretilmesi usulü açıklanmaktadır. Yaş granülasyon yöntemi olarak akışkan yataklı granülasyon yöntemi kullanılması ve yüzey aktif madde olarak tercihen sodyum lauril sülfat (SLS) kullanımı açıklanmıştır. Ayrıca örneklerinde yaş granülasyon ile üretilen tabletlerin direk baskı yöntemi kullanılarak basılan tabletlere kıyasla % 35 oranında arttırılmış bir biyoyararlanımı sağladığı açıklanmıştır.

10 WO 2016/166733 A1 rivaroksaban ve farmasötik olarak uygun yardımcı maddelerin karıştırılarak su içermeyen bir çözücü ile granüle edilmesini açıklamaktadır.

15 WO 2014/191446 A1 rivaroksaban ve hidrofilik bağlayıcı karışımının öğütülmesini tanımlar. Karışıma daha sonra ek olarak yüzey aktif madde tercihen sodyum lauril sülfat (SLS) eklenmektedir.

20 WO 2011/042156 A1 rivaroksaban, matriks oluşturucu ve dağıtıcının karıştırılıp rivaroksabanın kristal formunun (form I) değişmeyeceği sıcaklıkta eritilip karışımın granüle edilmesini açıklamaktadır. Ek olarak karışım yüzey aktif madde içerebilir ve tercihen sodyum lauril sülfat (SLS) olarak belirtilmektedir.

25 WO 2010/146179 A2 rivaroksaban veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatu ile farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir yardımcı maddenin eriyik ekstrüzyon (hot melt) granülasyon kullanılarak hazırlanması işlemi açıklamaktadır.

30 WO 2010/003641 A1 rivaroksaban, çözücü ve pseudo-emulsifer içeren karışımın kuru granülasyon işlemi ile hazırlanması açıklanmaktadır. Bu işlem etken madde ile yardımcı maddelerin karıştırılmasını tablet basılmasını ve tabletlerin granüle edilmesini içermektedir. Yardımcı maddelerde de yüzef aktif madde olarak tercihen sodyum lauril sülfat (SLS) kullanılmaktadır.

Sonuç olarak rivaroksabanın çözünürlüğünü arttırmak için tekniğin bilinen durumunda çeşitli teknikler kullanılmıştır. Yaş granülasyon, eriyik ekstrüzyon (hot melt), sprey granülasyon prosesleri etken madde ile yüzey aktif maddenin temasını arttırdığından dolayı çözünürlüğü düşük olan etken maddenin çözünürlüğünü
5 arttırmak için kullanılmaktadır. Ek olarak, EP1689370 B1 patentte de, yüksek biyoyararlanım elde etmek için rivaroksaban etken maddesinin hidrofilize formda olması açıklanmıştır.

Ancak buluşçular şaşırtıcı şekilde, direk baskı yöntemi ile yüksek
10 biyoyararlanıma sahip rivaroksaban katı oral farmasötik bileşim üretmişlerdir.

Buluşun Amacı ve Kısa Açıklaması

Buluşun amacı, direk baskı yöntemi kullanılarak rivaroksaban içeren katı oral farmasötik bileşimi ve bu bileşimin hazırlanmasıyla ilgilidir.
15

Mevcut buluşta yüksek biyoyararlanım rivaroksaban etken maddesi içeren tabletlerin herhangi bir granülasyon işlemine tabi tutulmaksızın direk baskı yöntemi ile elde edilmesi ile sağlanmıştır. Ek olarak, biyoyararlanımı arttırmak amaçlı rivaroksaban etken maddesini hidrofilize forma çevirmek için bir hidrofilik yardımcı
20 madde ile birlikte öğütme işlemi yapılmamıştır. Buluşçular özellikle, yüzey aktif madde olarak poloksamer kullanımı ile yüksek biyoyararlanıma sahip ürün elde etmişlerdir.

Buluşun Detaylı Açıklanması

25 Mevcut buluş rivaroksaban içeren bir katı oral farmasötik bileşim olup özelliği en az bir tane yüzey aktif madde ve en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.

“Rivaroksaban” terimi ile rivaroksaban, rivaroksabanın kabul edilebilir bir
30 tuzu, hidratları esterleri, türevleri veya solvatu ifade edilmektedir. Rivaroksaban kristal veya amorf formda olabilir, tercihen kristal formdadır. Daha tercihen mevcut buluşta, üretim ve raf ömrü boyunca fiziksel ve kimyasal olarak daha stabil olan modifikasyon I formu kullanılmaktadır.

Burada bahsedilen farmsötik bileşimi ağızdan kullanım içindir. Ağızdan kullanılacak farmasötik bileşim; tablet (tablet, film kaplı tablet, çiğnenebilir tablet, efervesan tablet, tabakalı tablet, çözünebilir tablet, dilaltı tablet, ağızda dağılan tablet vb.), kapsül (yumuşak kapsül ve mikro kapsül gibi), granül, tane, toz, hap veya bunların kombinasyonu formunda olabilir. Mevcut buluşa konu olan farmasötik bileşim tercihen tablet formundadır ve isteğe bağlı olarak film kaplı olabilir.

Bu buluşun bir uygulaması, oral biyoyararlanımı yüksek rivaroksaban içeren bir tablet sağlamaktır.

Bu buluş ile doğrudan sıkıştırma yöntemi kullanılarak, yani herhangi bir granülasyon basamağına tabi tutulmadan, yeterince yüksek biyoyararlanımına sahip rivaroksaban içeren farmasötik bileşimin elde edilebileceği bulunmuştur. Üstelik, biyoyararlanımı iyileştirmek için rivaroksabanın bir hidrofilize biçime dönüştürülmesi için bir hidrofilik eksipiyen ile ortak öğütme gerekli değildir. Belli bir oranda yüzey aktif maddesi (örneğin poloksamer) kullanılıyorsa yeterince yüksek bir biyoyararlanım elde edildiği bulunmuştur. Buluşcular tarafından yapılan denemeler sonucunda farmasötik bileşimin toplam ağırlığının ağırlıkça %0.01-% 2 aralığında, tercihen %1.8, daha tercihen %1.6 yüzey aktif madde içermesi gerektiği tespit edilmiştir.

Mevcut buluşun bir uygulaması, rivaroksaban içeren bir farmasötik bileşimin hazırlanması ile ilgili olup

(i) rivaroksaban, en az bir tane yüzey aktif madde ve en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeler içeren toz karışımının hazırlanması,

(ii) (i) basamağında elde edilen toz karışımının direk baskı yöntemi ile tablet olarak basılması basamaklarını içermektedir.

“Toz karışım” terimi ile karışımın yaş granülasyon ve kuru granülasyon gibi granülasyon metodu kullanılarak elde edilmediği, tek tek bileşenlerin karıştırılarak elde edildiği ifade edilmektedir.

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, rivaroksaban mikronize formda kullanılmaktadır. Tercihen partikül büyüklüğü dağılımı için ortalama değer d_{50} 10 μm veya daha az, daha tercihen 1 ve 8 μm arasındadır. D_{90} değeri tercihen 20 μm veya daha az, daha tercihen 1-15 μm 'dur..

5

Burada kullanılan " d_{50} partikül büyüklüğü" ifadesi ile kastedilen partiküllerin ortalama partikül boyutu olup hacimsel ortalama partikül çapını ifade etmektedir. " d_{90} partikül büyüklüğü" ifadesi ile de partiküllerin hacmen %90'nın olduğu partikül çapını ifade etmektedir. d_{50} ve d_{90} değerleri bilinen ölçüm metodlarından biri olan 10 örneğin lazer difraksiyonu ile bilinen bir ölçüm cihazında (örneğin malvern Mastersizer) ölçülebilir. Lazer difraksiyon cihazında ölçümler yaş ve kuru metot ile yapılabilir. Tercihen kuru metot kullanılmıştır.

Burada bahsedilen "yüzey aktif madde" terimi ile suda veya sulu bir çözeltide 15 çözündüğünde yüzey gerilimini etkileyen (çoğunlukla azaltan) kimyasal bileşikler tanımlanmaktadır. Yüzey aktif maddeler ayrıca iki sıvı arasındaki yüzeylerarası gerilimi de etkilemektedir.

Bu bileşimde kullanılabilecek yüzey aktif maddeler sodyum lauril sülfat 20 (SLS), poloksamer, dokusat sodyum, polisorbatsızlarından en az birini veya bunların karışımını içerebilir ve bununla sınırlı değildir. Tercihen poloksamerdir.

Bu buluşun diğer bir uygulamasında farmasötik bileşimin hazırlanışı için yüzey aktif madde olarak herhangi bir katı poloksamer kullanılabilir. Piyasada 25 bulunan poloksamerler 45-60 °C aralığında bir erime noktasına sahip mumsu katılardır. Daha tercihen, 52-57 °C aralığında bir erime noktasına sahip poloksamer 188 kullanılmıştır.

Poloksamer toksik olmayan ve tahriş edici olmayan bir farmasötik ekspiyan 30 olup ve gastrik tahrişe neden olmadan %10'a (a/a) varan oranda oral formülasyonlarda kullanılabilir. Tercihen, mevcut buluşa konu tablet, toplam tablet ağırlığının ağırlıkça, tabletin film kaplanması durumunda ise tablet çekirdek

ağırlığının ağırlıkça , % 0.5-5.0 (a/a), tercihen % 0.8-4.0 (a/a), daha tercihen % 1.4-3.6 (a/a) ve en tercihen %1.6 oranında poloksamer içermektedir.

5 Mevcut buluşta rivaroksabanın yüzey aktif maddeye oranı 10:1 ile 1:1, tercihen 7:1 ile 1.3:1 arasındadır.

10 Buluşun tercih edilen bir uygulmasında, farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeler kullanılmaktadır. Farmasötik açıdan kabul edilebilir yardımcı maddeler; en bir tane dolgu, en az bir tane dağıtıcı, en az bir tane kaydırıcı, en az bir tane yapışmayı önleyici ve en az bir tane akışkanlığı güçlendirici madde (glidant), en az bir tane renklendirici, en az bir tane tatlandırıcı maddeleri ve kaplama maddeleri içerir. Tercihen, tablet, eğer film kaplı ise çekirdek tablet, rivaroksaban, en az bir tane yüzey aktif madde, en az bir tane bağlayıcı, en az bir tane dolgu maddesi, en az bir tane dağıtıcı ve en az bir tane kaydırıcı içermektedir.

15

Burada bahsedilen “bağlayıcı” terimi hidroksipropil metil selüloz, metil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksietil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, polivinilpirolidon (povidon), polivinil alkol, kopovidon ve prejelatinize nişasta arasından en az birini veya bunların karışımını içerebilir ve bununla sınırlı değildir.

20 Tercihen hidroksipropil metil selülozdur.

Burada bahsedilen “dolgu maddesi” terimi laktoz monohidrat, anhidrat laktoz, mikrokristalin selüloz, kalsiyum hidrojen fosfat, kalsiyum fosfat ve mannitol arasından en az birini veya bunların karışımını içerebilir ve bununla sınırlı değildir.

25 Tercihen laktoz ve mikrokristalin selüloz karışımıdır.

Burada bahsedilen “dağıtıcı” terimi kroskarmelloz sodyum, sodyum nişasta glikolat, krospovidon, mikrokristalin selüloz, düşük-subsiteleli hidroksipropil selüloz, povidon, nişasta, prejelatinize nişasta, soyum veya kalsiyum aljinat, metil selüloz, agar, aljinik asit arasından en az birini veya bunların karışımını içerebilir ve bununla sınırlı değildir.

30 Tercihen kroskarmelloz sodyumdur.

Burada bahsedilen “kaydırıcı” terimi magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, hidrojene bitkisel yağ, talk arasından en az birini veya bunların karışımını içerebilir ve bununla sınırlı değildir. Tercihen magnezyum stearattır.

- 5 Yaş granülasyon işleminin etken madde için uygun içerik tekdüzeliği elde edilmesinde bir avantaj olduğu bilinmektedir. Direk baskı yöntemi ile de uygun içerik tekdüzeliği sağlamak için, mevcut buluşta direk baskı işlemine tabi tutulan toz karışım,
- a) rivaroksaban, en az bir tane yüzey aktif madde ve en az bir tane farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde(ler)nin bir kısmı karıştırılır ve elekten elenir,
- 10 b) isteğe bağlı olarak elde edilen karışım bir veya daha fazla elenir,
- c) oluşan toz karışıma farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddelerin geri kalan kısmı karıştırılır ve isteğe bağlı olarak tekrar elenir,
- d) toz karışıma kaydırıcı ilave edilerek karıştırılır ve isteğe bağlı olarak elenir,
- 15 e) karışım istenilen dozaj formuna getirilir.

- Tercihen (a) basamağında rivaroksaban, en az bir tane yüzey aktif madde, en az bir tane bir bağlayıcı ve en az bir tane dolgu maddesinin bir kısmı elekten geçirilir. Buluşun tercih edilen bir uygulamasında toz karışım elde etmek için (a)
- 20 basamağında elde edilen karışım, en az bir tane en az bir tane dağıtıcı, en az bir tane bir kaydırıcı ve en az bir tane dolgu maddesinin geri kalanı ile karıştırılır. Buna ek olarak (d) basamağında isteğe bağlı olarak kaydırıcı maddesi karışıma ilave edilmeden önce uygun bir elekten elenir. Bu bileşimin üretiminde elde edilen karışımlar ve/veya farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddeler 0.1 mm ile
- 25 1.0 mm, tercihen 0.63 mm’lik elekten elenir.

Buluşun bir uygulamasında; direk baskı yöntemi kullanılarak rivaroksaban içeren tablet bileşimin hazırlanmasıyla ilgili olup aşağıdaki basamakları içerir:

- a) rivaroksaban, en az bir tane yüzey aktif madde ve bağlayıcı maddesi, dolgu maddesinin bir kısmı karıştırılır ve elekten elenir,
- 30 b) isteğe bağlı olarak elde edilen karışım bir veya daha fazla elenir,
- c) oluşan karışıma en az bir tane dolgu maddesinin geri kalan kısmı ve dağıtıcı ilave edilerek karıştırılır ve isteğe bağlı olarak tekrar elenir,

- d) toz karışıma kaydırıcı eklenerek karıştırılır ve
- e) karışım tablet halinde basılır.

5 Mevcut buluşta kullanılan yardımcı maddeler, $d_{90} < 250 \mu m$ partikül büyüklüğü dağılımına sahip olacak şekilde seçilir.

Burada bahsedilen “direk baskı” terimi ile yukarıda bahsedilen toz karışıma başka bir şey ilave edilmeden ve/veya başka bir işlem yapılmadan tablet basılması ifade edilmektedir.

10

Mevcut buluşun terih edilen bir uygulamasında direk baskı yöntemi kullanılarak rivaroksaban içeren tablet bileşimin hazırlanmasıyla ilgili olup özelliği;

- a) rivaroksaban, poloksamer ve hidroksipropil metilselüloz ve laktozun bir kısmı karıştırılır ve elekten elenir,
- 15 b) isteğe bağlı olarak elde edilen karışım bir veya daha fazla elenir,
- c) oluşan karışıma laktozun geri kalan kısmı, mikrokristalin selüloz ve kroscarmelloz sodyum ilave edilerek karıştırılır ve isteğe bağlı olarak tekrar elenir,
- d) toz karışıma magnezyum stearat eklenerek karıştırılır, isteğe bağlı olarak tekrar elenir,
- 20 e) karışım uygun zımbalar kullanılarak tablet halinde basılır.

Mevcut buluşun diğer tercih edilen bir uygulaması, direk baskı yöntemi kullanılarak rivaroksaban içeren tablet bileşimin hazırlanmasıyla ilgili olup aşağıdaki basamakları içerir;

- 25 a) rivaroksaban, poloksamer ve hidroksipropil metilselüloz ve laktozun bir kısmı karıştırılır ve elekten elenir,
- b) isteğe bağlı olarak elde edilen karışım bir veya daha fazla elenir,
- c) oluşan karışıma laktozun geri kalan kısmı, mikrokristalin selüloz ve kroscarmelloz sodyum ilave edilerek karıştırılır ve isteğe bağlı olarak tekrar elenir,
- 30 d) toz karışıma magnezyum stearat eklenerek karıştırılır, isteğe bağlı olarak tekrar elenir,
- e) karışım uygun zımbalar kullanılarak tablet halinde basılır,

ve bu bileşimin özelliği toplam tablet ağırlığının ağırlıkça %1.6 oranında poloksamer içermesi ve kullanılan rivaroksaban partikül büyüklüğü dağılımının ortalama değer d_{50} 10 µm veya daha az, daha tercihen 1 ve 8 µm arasındadır, d_{90} değeri tercihen 20 µm veya daha az, daha tercihen 1- 15 µm olmasıdır.

5

Mevcut buluş aşağıdaki örnekler aracılığıyla ile daha ayrıntılı bir şekilde tarif edilmektedir. Örnekler, buluşun kapsamını sınırlayıcı nitelikte olmayıp yukarıda açıklanan detaylar ışığı altında düşünülmelidir.

10

Örnek 1:

İçindekiler	mg/tablet		
	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
Rivaroksaban (modifikasyon I)	20	20	20
Mikrokristalin selüloz	87	87	83.8
Laktoz	76.5	74.9	74.9
Kroskarmelloz sodyum	7.64	7.64	7.64
HPMC 5 cps	6.24	6.24	6.24
Poloksamer 188	1.6	3.2	6.4
Magnezyum stearat	1.02	1.02	1.02
Çekirdek tablet ağırlığı	200	200	200

Üretim metodu:

1. Rivaroksaban, poloksamer, HPMC ve laktozun bir kısmı elekten geçirilir. Eleme işlemi 2 kez tekrarlanır.
2. Mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyum ve laktozun geri kalanı 1. basamakta elde edilen karışıma eklenir ve karıştırılır.
3. Magnezyum stearat elenerek karışıma eklenir ve karıştırılır.
4. Uygun zimbalar ile 3. Basamakta elde edilen toz karışım basılır.
5. Tabletler %10 (a/a) kaplama çözeltisi ile kaplanır.

Çözünme hızı analizleri pH 4.5 Asetat tamponu + % 0.4 SLS ortamında 75 rpm’de yapılmıştır. Örneklere ait elde edilen çözünme hızı profilleri referans ürün Xarelto ® 20 mg Film Kaplı Table ile karşılaştırılmıştır.

5 **TABLO 1- Örnekler ve referans ürüne ait karşılaştırmalı çözünme hızları**

Zaman	% Çözünme Hızı			
(dakika)	Xarelto®	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
5	54.8	60.2	69.7	70.1
10	88.6	70.8	80.6	81.0
15	94.7	76.0	86.2	85.8
20	97.1	79.4	88.3	88.2
30	97.7	83.9	91.4	91.4
45	99.4	87.4	93.5	93.7
60	99.6	89.2	94.9	95.2

Örnek (i) ve Tablo-1 incelendiğinde, poloksamer oranı örnek 1, örnek 2, örnek 3’te sırasıyla % 0.8 (a/a), % 1.6 (a/a) ve % 3.2’ye (a/a) çıkarıldığında rivaroksabanın çözünme hızında artış görülmüştür. Ancak örnek-2 ve örnek-3’ ait çözünme hızı sonuçları arasında önemli bir fark gözlenmemiştir, bu nedenle poloksamer için optimum konsantrasyon % 1.6 olarak belirlenmiştir.

15

20

Şekil 1

