

ÖZET

DABİGATRAN ETEKSİLATIN ÇİFT KATMANLI TABLET FORMÜLASYONLARI

- 5 Mevcut buluş, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içeren bir farmasötik çift katmanlı tablet ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Farmasötik çift katmanlı bir tablet olup,
 - a. dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içeren birinci katman,
 - b. organik asit pelletleri ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içeren ikinci katman,burada ikinci katmanın birinci katmana ağırlık oranının 0.1 ile 4.0 arasında olmasıdır.
2. İstem 1'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; ikinci katmanın birinci katmana ağırlık oranının 0.4 ile 2.0 arasında olmasıdır.
3. İstem 1'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; ikinci katmandaki organik asit pelletlerinin birinci katmandaki dabigatran eteksilat serbest bazına veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına ağırlık oranının, 0.1-10.0, tercihen 0.2-5.0 olmasıdır.
4. İstem 3'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; birinci katmandaki dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının miktarının ağırlıkça %20.0 ila %70.0 olması ve ikinci katmandaki organik asit pelletlerinin miktarının ağırlıkça %20.0 ila %70.0 olmasıdır.
5. İstem 4'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; birinci katmanda dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının miktarının ağırlıkça %30.0 ila %50.0 olması ve ikinci katmandaki organik asit pelletlerinin miktarının ağırlıkça %30.0 ila %50.0 olmasıdır.
6. İstem 1'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; birinci katmanın organik asit pelleti içermemesidir.
7. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; söz konusu organik asit pelletlerinin, sitrik asit, tartarik asit, galik asit, orotik asit, p-kumarik asit, hipürük asit, ferulik asit, vanilik asit, fumarik asit, maleik asit, süksinik asit, malik asit, glutamik asit, aspartik asit, oksalik asit, laktik asit, formik asit, asetik asit, propionik asit, kaproik asit, benzoik asit, karbonik asit veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.

8. İstem 7'ye göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; söz konusu organik asit pelletlerinin sitrik asit veya tartarik asit veya bunların karışımları olmasıdır.
- 5 9. İstem 8'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; organik asit pelletlerinin izolasyon çözeltisi ile kaplı olmasıdır.
- 10 10. İstem 9'a göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; izolasyon çözeltisinin polimerik veya polimerik olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir bir bileşenden veya bunların karışımlarından oluşmasıdır.
- 15 11. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; her bir katmanda bulunan en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyanın, dağıtıcılar, lubrikanlar, glidantlar, bağlayıcılar, dolgu maddeleri veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.
- 20 12. İstem 11'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; her bir katmanın en az bir aynı eksipiyanı içermesidir.
- 25 13. İstem 11'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; her bir katmandaki dağıtıcıların, kroskarmelloz sodyum, mikrokristalin selüloz, nişasta, sodyum nişasta glikolat, krospovidon, povidon, poloksamer, düşük ikameli hidrokispropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilik potasyum, sodyum aljinat, aljinik asit, alginatlar, iyon değıştirci reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
- 30 14. İstem 13'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; dağıtıcının kroskarmelloz sodyum olması ve her katmanda kullanılmasıdır.
- 35 15. İstem 14'e göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; kroskarmelloz sodyum miktarının her bir katmanın ağırlığıınca %1.0 ile %15.0 arasında olmasıdır.

16. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik çift katmanlı tablet olup, özelliği; çift katmanlı tabletin;

a. birinci katman

5 Birinci katman ağırlığına göre ağırlıkça %20.0-70.0 dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

Ağırlıkça %10.0-50.0 mikrokristalin selüloz

Ağırlıkça %10.0-30 hidroksipropil metil selüloz

Ağırlıkça %0.5-3.0 kolloidal silikon dioksit

10 Ağırlıkça %1.0-15.0 kroskarmelloz sodyum

Ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat

b. ikinci katman,

İkinci katman ağırlığına göre ağırlıkça %20.0-70.0 izole organik asit pelletleri

15 Ağırlıkça %10.0-50.0 mikrokristalin selüloz

Ağırlıkça %10.0-30.0 hidroksipropil metil selüloz

Ağırlıkça %0.5-3.0 kolloidal silikon dioksit

Ağırlıkça %1.0-15.0 kroskarmelloz sodyum

Ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat içermesidir

20

17. İstem 16'ya göre farmasötik çift katmanlı tableti hazırlama prosesi olup, özelliği; prosesin aşağıdaki adımlardan oluşmasıdır;

a. birinci katman

25 – mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit, kroskarmelloz sodyum ve dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu için tartım yapma, eleme ve sonrasında bunları karıştırma

– toz karışımı suyla granül haline getirme

30 – bu granülü 50-55°C sıcaklıkta vakum fırınında kurutma ve eleme

– karışıma magnezyum stearat ekleme ve ardından karıştırma

35

b. ikinci katman

- mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum için tartım yapma, eleme ve sonrasında bunları karıştırma

5

- toz karışımı suyla granül haline getirme
- bu granülü 50-55°C sıcaklıkta vakum fırınında kurutma
- izole organik asit peletlerini bu karışıma ekleme ve karıştırma
- karışıma magnezyum stearat ekleme ve sonrasında karıştırma

10

c. ardından, katmanlara direkt baskı uygulanarak çift katmanlı tabletler oluşturma

d. opsiyonel olarak, çift katmanlı tabletleri film kaplama ile kaplama

15

20

25

30

35

TARİFNAME**DABİGATRAN ETEKSİLATIN ÇİFT KATMANLI TABLET FORMÜLASYONLARI****5 Buluşun Alanı**

Mevcut buluş, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içeren bir farmasötik çift katmanlı tablet ile ilgilidir.

10

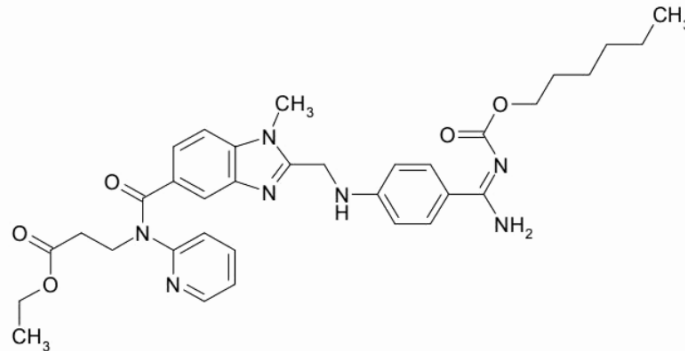
Tekniğin Bilinen Durumu

Yeni bir direkt trombin inhibitörü olan dabigatran eteksilat, dabigatranın ön ilacı ve peptit olmayan trombin inhibitörüdür. Bu molekül Boehringer Ingelheim ilaç şirketi tarafından geliştirilmiştir. Oral ilaç, gastrointestinal kanaldan emilir ve direkt antikoagülan aktiviteye sahip olan dabigatrana dönüşür. Dabigatran, fibrinojenin fibrine bölünmesini önleyerek ve koagülasyon kaskadındaki son adımları ve trombozu bloke ederek, trombinin spesifik fibrin bağlama bölgelerine bağlanır. Dabigatran, bir fibrin-trombin kompleksinden ayrılabilir ve reversibl antikoagülan etki sergileyebilir.

20

Dabigatran eteksilatın kimyasal adı 3-[(2-{[4-(heksiloksikarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-karbonil)-piridin-2-il-amino] propionik asit etil esteridir, formülü $C_{34}H_{41}N_7O_5$ 'tir, molekül ağırlığı 627.74'tür ve kimyasal yapısı aşağıda Formül 1'de gösterilmektedir:

25

**Formül 1:** Dabigatran eteksilat

Dabigatran eteksilat, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizm riskinin azaltılması için onaylanmıştır. Halihazırda onaylanan dozaj formu, 75 mg, 110 mg ve 150 mg'lık yitiliklerdeki kapsüllerdir ve ürün adı Pradaxa'dır. EP 1870100 numaralı patent başvurusunda dabigatran eteksilat metansülfonatın pellet formülasyonu açıklanmaktadır. Bu kompozisyon, bir organik asitten ve çekirdeği saran bir aktif katmandan oluşan bir çekirdek materyal ile formüle edilmektedir. Her PRADAXA® kapsülü, şu yardımcı maddeleri içermektedir: akasya zamkı, dimetikon, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, tartarik asit, karrageenan, potasyum klorür, talk, titanyum dioksit ve jelatin.

10

Önceki teknikte, formülasyonların çoğu kapsül ve tablet formundadır. Bununla birlikte, teknikteki formülasyonların birçoğu, ilacın üretim maliyetini artırabilecek veya ilacın hatalı veya yanlış uygulanmasına yol açarak işlev bozukluğunun görülebileceği karmaşık tekniklerle formüle edilmektedir.

15

Dabigatran eteksilatın sudaki çözünürlüğü yalnızca 1.2 mg/ml'dir. Ek olarak, etkin madde, asidik ortamda büyük ölçüde artan kuvvetli pH'ye bağımlı bir çözünürlük sergiler. Etkin maddenin çözünürlüğü hastanın midesindeki pH değerine bağlı olduğundan, bu durum, konvansiyonel oral farmasötik formülasyonların biyoyararlanımında büyük varyasyonlar olmasına yol açar. Bu, mide pH değerinin fizyolojik değişkenliği, hastalık veya ön tedavilerle (örneğin, proton pompası inhibitörleri) değişebildiği hastalar için özellikle sorun teşkil etmektedir. Dolayısıyla, dabigatran eteksilat içeren geliştirilmiş oral farmasötik formülasyonlara hala ihtiyaç duyulmaktadır.

20

Bu buluşta organik asit, midenin pH değerinden bağımsız bir salım sunulması ve dolayısıyla etkin madde çözünürlüğünün ve biyoyararlanımın sağlanması için kullanılmaktadır.

Dabigatran eteksilat, asit ile kombine edildiğinde geçimsizlik ve stabilite problemlerine neden olur. Organik asidi dabigatran eteksilat formülasyonundan ayırmanın kolay bir yolunu bulduk.

30

Bu problemler çok katmanlı tablet kullanılarak aşıldı. Bu sayede, aynı zamanda dissolüsyon profili de iyileşti. Böylece organik asit ile dabigatran eteksilat birbirleriyle etkileşime girmez ve ayrıca bu tabletin üretimi kolay ve uygun maliyetli olur.

35

Ek olarak, bu buluşta, her bir katman için uygun eksipiyanların seçilmesi ve bunların belirli miktarlarda kullanılması, yan etki oluşturmadan tabletin iyi çözünürlük sağlaması için önemlidir.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

5 Mevcut buluşun esas amacı, özellikle çift katmanlı tablet olmak üzere çok katmanlı tablet kullanarak etkin madde ile asit arasındaki geçimsizlik ve stabilite problemlerinin önüne geçmek ve söz konusu farmasötik formülasyonun hazırlanması için kolay ve uygun maliyetli bir proses sunmaktır.

10 Mevcut buluşun bir başka amacı, ekspiyanların belirli bir oranda seçilmesiyle tablette istenen dissolüsyon profili, istenen biyoyararlanım ve uzun bir raf ömrünün sağlanmasıdır.

15 Etkin maddeler, bazik bir ortama sahip olan ince bağırsağın geniş yüzey alanı ve yavaş peristaltik hareketlerinden dolayı genellikle ince bağırsaktan emilir. Bununla birlikte, asidik bir ortama sahip olan mideden emilim ise midenin hızlı peristaltik hareketlerinden ve yüksek yüzey alanından dolayı ihmal edilebilir derecede düşüktür. Böylece, etkin maddelerin bazik bir ortama sahip olan ince bağırsakta dissolüsyonu önemlidir. Zayıf bazik bir madde olan dabigatran, asidik ortamlarda çözünmelidir ve dabigatranın dissolüsyonu çevrenin pH değerine bağımsız olmalıdır. Bu problemler, tablete organik asit veya inorganik asit eklenerek çözülebilir.

20 Buluşun bir uygulamasında, organik asit kullanılır.

25 Buna uygun olarak, seçilen organik asit, mikro ortamın pH'sini uzun süre boyunca düşük tutarken, tablet veya kapsüllerde çözünmeden kalır ve etkin maddenin çözünürlüğünü artırır. Ayrıca, organik asit, lubrikan özelliğinden dolayı pelletlerin küre haline getirilmesine yardımcı olur ve ince pelletlerin üretilmesine katkıda bulunur. Organik asit sayesinde, elde edilen ince pelletlerin yüzey alanı artar ve sonuç olarak, formülasyonun içerik tekdüzeliği artar.

Bir uygulamada organik asit, pellet formundadır.

30 Bu buluşta, organik asit pelletleri kullanılır. Dolayısıyla, mevcut buluş, dabigatran eteksilat veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu ve organik asit pelletleri içeren bir oral farmasötik formülasyon ile ilgilidir.

35 Çok katmanlı tabletler, yeni ilaç dağıtım sistemi olarak bilinmektedir. Farklı granüllerin çeşitli katmanlar formunda tek tabletlerin içerisinde sıkıştırılmasına çok katmanlı tabletler denir. Genellikle iki ila üç veya daha fazla API içeren paralel, berrak, renkli, görsel olarak farklı katmanlardan veya işlevsel veya işlevsel olmayan plasebo katmanlarıyla birlikte API'lerden

oluşur. Çok katmanlı tablet dozaj formları, etkin maddeler ile eksipiyanlar arasındaki geçimsizlik problemleri gibi çeşitli nedenlerle tasarlanmaktadır.

5 Dabigatran eteksilat, asit ile kombine edildiğinde stabilite problemi gösterir. Bu problemler çok katmanlı tablet kullanılarak aşılır. Böylece asit ile dabigatran birbirleriyle etkileşime girmez ve bu da kolay ve uygun maliyetli bir proses sunar. Başka bir deyişle, bu problem, buluşun esas amacı altında daha önce bahsedilen farmasötik bir formülasyondan hazırlanan dabigatran eteksilat içeren birinci katman ve organik asit pelletleri içeren ikinci katmandan oluşan çift katmanlı bir farmasötik tablet vasıtasıyla aşılabılır.

10

Bu buluşta, farmasötik çift katmanlı tablet:

a. dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içeren birinci katman

15

b. organik asit pelletleri ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içeren ikinci katman içermektedir, burada; ikinci katmanın birinci katmana ağırlık oranı, 0.1 ile 4.0 arasında, tercihen ikinci katmanın birinci katmana ağırlık oranı 0.4 ile 2.0 arasındadır.

20

İkinci katmanın birinci katmana oranı, yan etki oluşturmadan istenen stabilite ve istenen dissolüsyon profillerinin sağlanması için önemlidir.

25

Bu buluşta, birinci katmanda dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının miktarı, ağırlıkça %20.0 ila %70.0, tercihen %30.0 ila %50.0'dir ve ikinci katmanda organik asit pelletlerinin miktarı ağırlıkça %20.0 ila %70.0, tercihen %30.0 ila %50.0'dir.

30

Bir başka uygulamada, ikinci katmandaki organik asit pelletlerinin birinci katmandaki dabigatran eteksilat serbest bazına veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına ağırlık oranı, 0.1-10.0, tercihen 0.2-5.0'tir.

35

Bir başka uygulamada, birinci katmanın, esas olarak, organik asit pelleti içermediği bir farmasötik formülasyon sunulmaktadır.

35

Uygun organik asit pelletleri, en az bir karboksilik grup içermektedir. Bunlar sitrik asit, tartarik asit, galik asit, orotik asit, p-kumarik asit, hipürük asit, ferulik asit, vanilik asit, fumarik asit, maleik asit, süksinik asit, malik asit, glutamik asit, aspartik asit, oksalik asit, laktik asit, formik

asit, asetik asit, propionik asit, kaproik asit, benzoik asit, karbonik asit veya bunların karışımları arasından seçilmektedir.

5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre organik asit tercihen sitrik asit veya tartarik asit veya bunların karışımlarıdır.

10 Pellet formülasyonlarının tekrarlanabilirliği, tek birim dozaj formlarının tekrarlanabilirliğinden çok daha iyidir. Bunlar düşük yüzey alanı-hacim oranları itibarıyla film kaplama için uygun sistemlerdir. Ayrıca, pellet formülasyonlarının avantajlı özelliklerinden birisi, nem, hava ve ışık gibi dış faktörlere karşı iyi direnç göstermeleridir.

Bir uygulamada, organik asit pelletleri, izolasyon çözültisi ile kaplıdır.

15 Bir uygulamaya göre, izolasyon çözültisi, polimerik veya polimerik olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir bir bileşenden veya bunların karışımlarından oluşmaktadır.

20 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, her bir katmandaki farmasötik olarak kabul edilebilir eksipyan, dağıtıcılar, lubrikanlar, glidantlar, bağlayıcılar, dolgu maddeleri veya bunların karışımları arasından seçilmektedir.

25 Genel olarak, formülasyonda yer alan eksipyanlar, etkin maddenin çözünürlüğü, emilimi, biyoyararlanımı gibi fiziko-kimyasal ve fiziko-kinetik özellikleri pozitif veya negatif yönde etkileyebilir. Bu nedenle, bir etkin maddeye eşlik eden eksipyanlar, formülasyon geliştirilirken dikkatle ve bilinçli bir şekilde seçilmelidir. Formülasyonlar, etkin madde ile eksipyanlar arasında fiziko-kimyasal geçimsizlik göstermemelidir.

Bu buluşta, her bir katman en az bir aynı eksipyan içermektedir.

30 Mevcut buluşun bir başka avantajı, daha az yan etki görülmesidir. Dabigatran eteksilatin çift katmanlı tabletinin üretim prosesi sırasında her bir katman için aynı eksipyanın kullanılabilineceği bulunmuştur. Bu aynı zamanda etkili ve kolay bir proses sağlanmasına yardımcı olmaktadır.

35 Eksipyanların seçimi, raf ömrü boyunca ideal dağılma süresinin elde edilmesinde çok önemlidir. Dağıtıcı formülasyonun sertliğine ve ağızdaki hissine etki ettiğinden, özellikle dağıtıcı seçimi, tablet üretiminde büyük bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, uygun bir

dağıtıcının seçilmesi ve optimal düzeyde kullanılması, yüksek dağılım hızının sağlanması için kritik önem taşır.

5 Uygun dağıtıcılar, kroskarmelloz sodyum, mikrokristalin selüloz, nişasta, sodyum nişasta glikolat, krosprovidon (çapraz bağlı polivinil pirolidon), povidon, poloksamer, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilik potasyum, sodyum aljinat, aljinik asit, alginatlar, iyon değiştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını
10 içeren bir gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, tercihen dağıtıcı kroskarmelloz sodyumdur ve her katmanda kullanılmaktadır.

15 Mevcut buluşta, kroskarmelloz sodyum miktarı, her bir katmanın ağırlığına %1.0 ile %15.0 arasındadır.

Mevcut buluşta, dabigatranın farmasötik çift katmanlı tableti dağıtıcı olarak kroskarmelloz sodyum içermektedir ve bu sayede dissolüsyon problemi çözülmekte ve şaşırtıcı şekilde
20 daha iyi dissolüsyon profili elde edilmektedir.

Uygun lubrikanlar, magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, mumlar, borik asit, hidrojenlenmiş bitkisel yağ, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, stearik asit, yağ asidi,
25 fumarik asit, gliseril palmito sülfat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, tercihen lubrikan magnezyum stearattır ve her katmanda kullanılmaktadır.

30

Mevcut buluşta, lubrikan miktarı, her bir katmanın ağırlığına %0.1 ile %5.0 arasındadır.

Uygun glidantlar, kolloidal silikon dioksit, talk, alüminyum silikat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

35

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, tercihen glidant kolloidal silikon dioksittir ve her katmanda kullanılmaktadır.

Mevcut buluşta, glidant miktarı, her bir katmanın ağırlığına %0.5 ile %3.0 arasındadır.

Uygun bağlayıcılar, hidroksipropil metil selüloz, prejelatinize nişasta, povidon, kopovidon, kopolividon, polivinilpirolidon, karnabua mumu, pullulan, polimetakrilat, gliseril behenat, 5 hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, metil selüloz, hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz kalsiyum, etil selüloz, mikrokristalin selüloz, polimetakrilatlar, polietilen oksit, polivinil alkol, polikarbofil, polivinil asetat ve kopolimerleri, jelatin, nişasta, ksantan zamkı, guar zamkı, aljinat, karrageen, kolajen, agar, pektin, 10 hiyalüronik asit, karbomer, selüloz asetat ftalat, hidroksipropil nişasta, hidroksietil metil selüloz, polaksomer, polietilen glikol, şekerler, doğal zamklar, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, bentonit, laponit, setostearil alkol, polioksietilen-alkil eterler, polidekstroz veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, tercihen bağlayıcı hidroksipropil metil selülozdur ve 15 her katmanda kullanılmaktadır.

Mevcut buluşta, bağlayıcı miktarı, her bir katmanın ağırlığına %10.0 ile %30.0 arasındadır.

Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, laktoz, mannitol, spreyle kurutulmuş manitol, 20 nişasta, dekstroz, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sukroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat polioller, dekstroz, maltitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

25

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre tercihen dolgu maddesi mikrokristalin selülozdur ve her katmanda kullanılmaktadır.

Mevcut buluşta, dolgu maddesi miktarı, her bir katmanın ağırlığına %10.0 ile %50.0 30 arasındadır.

Buluşun bu uygulamasına göre, hesaplama, her bir katman için ayrı ayrı yüzdeler olarak yapılır. Farmasötik çift katmanlı tablet şunları içermektedir:

35

Birinci katman:

Ağırlıkça %20.0-70.0 dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

Ağırlıkça %10.0-50.0 mikrokristalin selüloz

5 Ağırlıkça %10.0-30 hidroksipropil metil selüloz

Ağırlıkça %0.5-3.0 kolloidal silikon dioksit

Ağırlıkça %1.0-15.0 kroskarmelloz sodyum

Ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat

10 İkinci katman:

Ağırlıkça %20.0-70.0 izole organik asit pelletleri

Ağırlıkça %10.0-50.0 mikrokristalin selüloz

Ağırlıkça %10.0-30 hidroksipropil metil selüloz

Ağırlıkça %0.5-3.0 kolloidal silikon dioksit

15 Ağırlıkça %1.0-15.0 kroskarmelloz sodyum

Ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat

Tablet, bir granülasyon prosesi ile hazırlanabilir. Yöntemlerin bir özelliği, yaş granülasyona dayalı olarak aşağıda verilmektedir ve yaş granülasyon, buluşun formülasyonlarının üretimi için kullanılmaktadır. Uygun granülasyon çözeltileri, saf su, etil alkol, gliserin, sorbitol, polietilen glikol, propilen glikol, izopropil alkol veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmekte olup, tercihen granülasyon çözeltisi saf sudur.

Mevcut buluşun tüm uygulamalarına göre, stabil, uygun maliyetli, hazırlanması kolay bir proses ve dabigatran eteksilatın istenen in vitro salınımı, geliştirilmiş dissolüsyon profili ve istenen biyoyararlanımı elde edilmektedir.

Direkt baskı yöntemi, tablet üretiminde en kolay yöntem olduğundan, kovansiyonel üretim araç gereçleri kullanabildiğinden, kısa bir prosedür olduğundan, nispeten ucuz olduğundan, ısı kararsız ve neme duyarlı ilaçlarla yüklenebildiğinden ve yüksek dozda üretim yapabildiğinden, tablet üretiminde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre tablet, film kaplama ile kaplıdır. Film kaplama, kaplama maddeleri içermektedir.

35

Uygun kaplama maddesi, polivinil alkol (PVA), talk, polimetakrilatlar, hidroksipropilmetil selüloz, sodyum lauril sülfat, gliseril monokaprilokaprat, laktöz monohidrat, hidroksipropil

selüloz, polietilen glikol (PEG), polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri, etilselüloz dispersiyonları, polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), tüm Opadry® türleri, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, makrogol, renklendirme maddesi veya bunların karışımları arasından seçilmektedir.

5

Uygun renklendirme maddeleri, ferrik oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç ve Kozmetik (FD&C) boyaları (FD&C mavi, FD&C yeşil, FD&C kırmızı, FD&C sarı, FD&C lake), ponceau, indigo İlaç ve Kozmetik (D&C) mavisini, indigotin FD&C mavi, karmoisin indigotin (indigo Karmin); demir oksitler (örneğin, kırmızı, sarı, siyah demir oksit), kinolin sarısı, alev kırmızısı, karmin, karmoisin, günbatımı sarısı veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

10

Farmasötik çift katmanlı tableti hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

a. birinci katman

15

- mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit, kroscarmelloz sodyum ve dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu için tartım yapma, eleme ve sonrasında bunları karıştırma
- toz karışımı suyla granül haline getirme
- bu granülü 50-55°C sıcaklıkta vakum fırınında kurutma ve eleme
- bu karışıma magnezyum stearat ekleme ve sonrasında karıştırma

20

b. ikinci katman

25

- mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum için tartım yapma, eleme ve sonrasında bunları karıştırma
- toz karışımı suyla granül haline getirme
- bu granülü 50-55°C sıcaklıkta vakum fırınında kurutma
- izole organik asit pelletlerini karışıma ekleme ve karıştırma
- bu karışıma magnezyum stearat ekleme ve sonrasında karıştırma

30

c. Ardından, katmanlara direkt baskı uygulanarak çift katmanlı tabletler oluşturma

Ek olarak, tablet, bir film kaplama ile kaplanabilir.

35

Örnek 1: Çift katmanlı tablet

Birinci Katman	(%) Miktar (a/a)
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları	%25.0-60.0
Mikrokristalin selüloz	%15.0-40.0
Hidroksipropil metil selüloz	%12.0-27.0
Kolloidal silikon dioksit	%0.6-2.5
Kroskarmelloz sodyum	%2.0-12.0
Magnezyum stearat	%0.2-4.0
Toplam (Birinci katman)	100
İkinci Katman	(%) Miktar (a/a)
İzole organik asit pelletleri	%25.0-60.0
Mikrokristalin selüloz	%15.0-40.0
Hidroksipropil metil selüloz	%12.0-27.0
Kolloidal silikon dioksit	%0.6-2.5
Kroskarmelloz sodyum	%2.0-12.0
Magnezyum stearat	%0.2-4.0
Toplam (İkinci Katman)	100

Farmasötik çift katmanlı tableti hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- a. birinci katman
 - 5 – mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit, kroskarmelloz sodyum ve dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu için tartım yapma, eleme ve sonrasında bunları karıştırma,,
 - toz karışımı suyla granül haline getirme,
 - 10 – bu granülü 50-55°C sıcaklıkta vakum fırınında kurutma ve eleme,
 - bu karışıma magnezyum stearat ekleme ve sonrasında karıştırma,
- b. ikinci katman
 - mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum tartım yapma, eleme ve sonrasında bunları karıştırma
 - 15 – toz karışımı suyla granül haline getirme
 - bu granülü 50-55°C sıcaklıkta vakum fırınında kurutma
 - izole organik asit pelletlerini karışıma ekleme ve sonrasında karıştırma
 - bu karışıma magnezyum stearat ekleme ve karıştırma

- c. ardından, katmanlara direkt baskı uygulanarak çift katmanlı tabletler oluşturma,
d. opsiyonel olarak, çift katmanlı tabletleri, film kaplama ile kaplama

Örnek 2: Çift katmanlı tablet

Birinci Katman	(%) Miktar (a/a)
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları	%30.0-50.0
Mikrokristalin selüloz	%20.0-30.0
Hidroksipropil metil selüloz	%15.0-25.0
Kolloidal silikon dioksit	%0.7-2.0
Kroskarmelloz sodyum	%3.0-10.0
Magnezyum stearat	%0.2-3.0
Toplam (Birinci katman)	100
İkinci Katman	(%) Miktar (a/a)
İzole organik asit pelletleri	%30.0-50.0
Mikrokristalin selüloz	%20.0-30.0
Hidroksipropil metil selüloz	%15.0-25.0
Kolloidal silikon dioksit	%0.7-2.0
Kroskarmelloz sodyum	%3.0-10.0
Magnezyum stearat	%0.2-3.0
Toplam (İkinci Katman)	100

5

Farmasötik çift katmanlı tableti hazırlama prosesi, aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

- a. birinci katman
- mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit, kroskarmelloz sodyum ve dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu için tartım yapma, eleme ve sonrasında bunları karıştırma
 - toz karışımı suyla granül haline getirme
 - bu granülü 50-55°C sıcaklıkta vakum fırınında kurutma ve eleme
 - karışıma magnezyum stearat ekleme ve karıştırma

10

15

- b. ikinci katman
- mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum için tartım yapma, eleme ve sonrasında bunları karıştırma
- 5
- toz karışımı suyla granül haline getirme
 - bu granülü 50-55°C sıcaklıkta vakum fırınında kurutma
 - izole organik asit pelletlerini bu karışıma ekleme ve karıştırma
 - karışıma magnezyum stearat ekleme ve sonrasında karıştırma
- 10
- c. ardından, katmanlara direkt baskı uygulanarak çift katmanlı tabletler oluşturma
- d. opsiyonel olarak, çift katmanlı tabletleri film kaplama ile kaplama..

İzole Organik Asit Pelletlerinin (Kaplı Organik Asit Pelletleri) Hazırlanışı:

15 İzolasyon çözeltilisinin hazırlanışı:

Formül 1:

Saf suya HPMC ve sukroz ilave edilir ve karıştırılır. Elde edilen karışıma talk eklenir ve karıştırılır.

Formül 2:

20 Saf suya HPMC ve trietil sitrat ilave edilir ve karıştırılır. Elde edilen karışıma talk eklenir ve karıştırılır.

Formül 3:

Saf suya HPMC ilave edilir ve homojenizatörde karıştırılır. Elde edilen karışıma talk ve PEG 6000 ilave edilir ve homojenizatörde karıştırılır.

25

Organik asit pelletleri, formül 1, formül 2 veya formül 3'ten seçilen izolasyon çözeltilisi ile kaplanır.

Buluşun hazırlanma süreci basittir ve endüstriyel üretim için uygundur.

30

35