

**ÖZET****DABİGATRAN ETEKSİLATIN KAPSÜL FORMÜLASYONU**

5 Mevcut buluş, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir organik asit veya en az bir inorganik asit içeren, birbirinden bir katmanla ayrılan iki bölmeye sahip bir kapsül formülasyonu ilgilidir.

**İSTEMLER**

- 5 1. Dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir organik asit veya en az bir inorganik asit içeren bir kapsül formülasyonu olup, özelliği; birbirinden bir katmanla ayrılan iki bölmeye sahip olmasıdır.
- 10 2. İstem 1'e göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; kapsülün iki formülasyon içermesidir;
- dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri ve en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekşiyan içeren birinci formülasyon
- 15 - en az bir organik asit veya en az bir inorganik asit ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içeren ikinci formülasyon.
- 20 3. İstem 2'ye göre kapsül formülasyonu olup, burada;
- birinci formülasyon bir bölmede,
- ikinci formülasyon diğer bölmede yer almaktadır.
- 25 4. İstem 2'ye göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; birinci formülasyon içindeki dabigatran eteksilat serbest bazının veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarının, polimorflarının, solvatlarının, hidratlarının veya esterlerinin ikinci formülasyon içindeki organik asit pelletlerine veya inorganik asit pelletlerine ağırlık oranının 0.01-2.0 aralığında olmasıdır.
5. İstem 2'ye göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; söz konusu organik asit veya inorganik asidin pellet veya granül veya mini tablet formunda olmasıdır.
- 30 6. İstem 5'e göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; organik asitin, sitrik asit, tartarik asit, galik asit, orotik asit, p-kumarik asit, hipürik asit, ferulik asit, vanilik asit, fumarik asit, maleik asit, süksinik asit, sitrik 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.
- 35

7. İstem 6'ya göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; söz konusu organik asitin sitrik asit veya tartarik asit veya bunların karışımları olmasıdır.
- 5 8. İstem 5'e göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; inorganik asidin, hidroklorik asit, sülfürik asit, fosforik asit, nitrik asit, borik asit, hidroflorik asit, hidrobromik asit, perklorik asit, hidroiyodik asit, sülfüröz asit, hiposülfüröz asit, piro-sülfürik asit, ditiyonöz asit, tiyosülfüröz asit, peroksidisülfürik asit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 10 9. İstem 3'e göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; bölmeler içinde yer alan formülasyonların, mini tablet veya pellet veya granül formunda olmasıdır.
- 15 10. İstem 3'e göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; söz konusu en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ek-sipiyanın dolgu maddeleri, dağıtıcılar, bağlayıcılar, lubrikanlar, glidantlar, kaplama maddeleri, çözücüler veya bunların karışımları arasından seçilmesidir.
- 20 11. İstem 2'ye göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; birinci formülasyonun dabigatran etek-silat serbest bazı veya dabigatran etek-silatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, kroskarmelloz sodyum, hidroksipropil metil selüloz, mikrokristalin selüloz, kol-loidal silikon dioksit ve magnezyum stearat içermesidir.
- 25 12. İstem 2'ye göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; birinci formülasyonun dabigatran etek-silat serbest bazı veya dabigatran etek-silatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, mikrokristalin selüloz pelleti, talk, 2-propanol, su ve farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi içermesidir.
- 30 13. İstem 2'ye göre kapsül formülasyonu olup, özelliği; ikinci formülasyonun organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri, mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyum, hidroksipropil metil selüloz, kol-loidal silikon dioksit ve magnezyum stearat içermesidir.

## TARİFNAME

### DABİGATRAN ETEKSİLATIN KAPSÜL FORMÜLASYONU

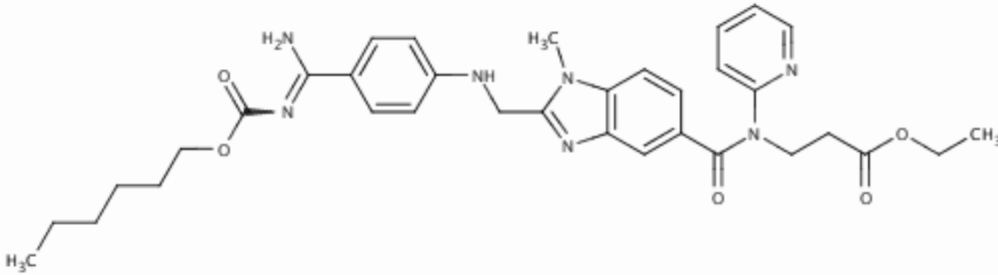
#### 5 Buluşun Alanı

Mevcut buluş, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir organik asit veya en az bir inorganik asit içeren, birbirinden bir katmanla ayrılan iki bölmeye sahip bir kapsül formülasyonu ilgilidir.

#### Tekniğin Bilinen Durumu

Dabigatran; etkili, tersinir, tek değerlikli (univalent) bir direkt trombin inhibitörüdür. Dabigatran, ilk olarak WO98/37075 numaralı patentte, 1-metil-2-[N-[4-(N-n-heksiloksikarbonilamidino)fenil] aminometil] benzimidazol-5-il karboksilik asit-N-(2-pridil)-N-(2 etoksikarboniletıl)amid adı altında trombin inhıbe edici etkiye ve trombin süresini uzatıcı etkiye sahip bileşikler olarak açıklanmıştır.

Yeni bir direkt trombin inhibitörü olan dabigatran eteksilat, dabigatranın ön ilacı ve peptit olmayan trombin inhibitörüdür. Yapısal formülü şudur:



**Formül 1:** Dabigatran eteksilat

Dabigatran, Boehringer Ingelheim firmasına ait Pradaxa ticari ismi altında dabigatran eteksilat mesilat olarak mevcut olup, non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizm riskinin azaltılmasında kullanılmaktadır.

Dabigatran eteksilatın sudaki çözünürlüğü 1.8 mg/mL olup, ortamın pH'ına bağımlıdır. Dabigatran eteksilatın çözünürlüğünü arttırmak için, EP1658056B1 numaralı patentte,

20°C'de suda çözünürlülüğü >1g/250ml olan, dabigatran eteksilat ve organik asit içeren bir tablet formülasyonu önerilmektedir.

5 Dabigatran eteksilat aynı zamanda asidik ortamda daha az stabildir. Stabilite probleminin önüne geçmek için önceki teknikte birçok çözüm önerilmiştir. EP2740471B1 numaralı patentte inorganik asit içeren bir çekirdek, etken madde katmanı ve inorganik asit içeren çekirdek ile etken madde katmanı arasında yer alan bir izolasyon katmanından oluşan bir farmasötik kompozisyon açıklanmaktadır. EP2588090A2 numaralı patent başvurusunda, küresel çekirdek üzerine kaplanmış bir tartarik asit katmanı, tartarik asit katmanı üzerinde bir 10 izolasyon katmanı ve izolasyon katmanı üzerinde dabigatran eteksilat içeren bir katmanı ihtiva eden bir oral dozajın hazırlanmasına yönelik proses açıklanmaktadır. WO2015145462A1 numaralı patent başvurusunda, dabigatran içeren tablet formunda birinci bileşen ile organik asit içeren kapsül formunda ikinci bileşenden oluşan bir farmasötik kompozisyon açıklanmaktadır.

15 Teknikte hala, dabigatran eteksilatın stabil, uygun maliyetli, hazırlanması kolay, arzu edilen in-vitro salınımı veren, geliştirilmiş dissolüsyon profiline ve biyoyararlanıma sahip formülasyonların hazırlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İki bölmeli bir kapsül kullanarak organik asit veya inorganik asit içeren formülasyonu, dabigatran eteksilat içeren 20 formülasyondan ayırmanın kolay yolunu bulduk. Bulduğumuz bu yol ile aynı zamanda yüksek stabilite ve iyileştirilmiş dissolüsyon profili elde edilmektedir.

### **Buluşun Ayrıntılı Açıklaması**

25 Mevcut buluşun esas amacı, bir birim dozaj formunda dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir organik asit veya en az bir inorganik asit içeren, iyi stabilite ve etkin dissolüsyon profiline sahip kapsül formülasyonları sağlanmasıdır. Mevcut buluşun diğer bir amacı, yüksek biyoyararlanıma sahip dabigatran eteksilat içeren 30 stabil bir formülasyon elde edilmesidir.

Mevcut buluşun bir başka amacı, belirtilen farmasötik kompozisyonun hazırlanması için kolay ve uygun maliyetli bir prosesin sağlanmasıdır.

Mevcut buluş; iki bileşenin, dabigatran eteksilat ve organik/inorganik asidin tek bir dozaj birimindeki geçimsizliklerine rağmen stabil bir kombinasyon sağlamaktadır.

Bir uygulamada, kapsül formülasyonu, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir organik asit veya en az bir inorganik asit içermekte olup, burada; kapsül iki bölmeye sahiptir. İki bölme, birbirinden bir katmanla ayrılmaktadır.

- 5 Mevcut buluşun bir uygulamasında, kapsül, iki formülasyon içermekte olup, bölmelerden birindeki formülasyon etkin maddeyi ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyanları içeren birinci formülasyon, bölmelerin diğerindeki formülasyon en az bir organik asit veya en az bir inorganik asit ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan içeren ikinci formülasyondur.
- 10 Mevcut buluşun bu uygulamasına göre kapsül, iki formülasyon içermekte olup;
- birinci formülasyon, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri ve en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyan içermekte,
  - ikinci formülasyon, en az bir organik asit veya en az bir inorganik asit ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyan içermektedir.
- 15

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyon bir bölmede, ikinci formülasyon diğer bölmede yer almaktadır.

- 20 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyon içindeki dabigatran eteksilat serbest bazının veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, polimorflarının, solvatlarının, hidratlarının veya esterlerinin miktarı, ağırlıkça %5.0 ile %80.0 arasında veya %5.0 ile %50.0 arasında veya %5.0 ile %30.0 arasında veya %10.0 ile %80.0 veya %20.0 ile %80.0 arasında veya %30.0 ile %80.0 arasında veya %40.0 ile %80.0 arasındadır.

- 25 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, söz konusu organik asit veya inorganik asit; pellet veya granül veya mini tablet formundadır.

- 30 Uygun organik asit; sitrik asit, tartarik asit, galik asit, orotik asit, p-kumarik asit, hipürik asit, ferulik asit, vanilik asit, fumarik asit, maleik asit, süksinik asit, sitrik 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.

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

Uygun inorganik asit; hidroklorik asit, sülfürik asit, fosforik asit, nitrik asit, borik asit, hidroflorik asit, hidrobromik asit, perklorik asit, hidroiyodik asit, sülfüröz asit, hiposülfüröz asit, piro-sülfürik asit, ditiyonöz asit, tiyosülfüröz asit, peroksidisülfürik asit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 5 Bir uygulamaya göre, opsiyonel olarak, organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri, izolasyon çözültisi ile kaplıdır.

**İzolasyon çözültisinin hazırlanışı:**

**Formül 1:**

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

**Formül 2:**

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

**Formül 3:**

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

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, ikinci formülasyondaki organik asit pelletlerinin veya inorganik asit pelletlerinin miktarı, ağırlıkça %30.0 ile %55.0 veya %30.0 ile %50.0 veya %35.0 ile %55.0 veya %40.0 ile %55.0 arasındadır.

- 20 Buluşun bu uygulamasına göre, birinci formülasyon içindeki dabigatran eteksilat serbest bazının veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarının, polimorflarının, solvatlarının, hidrartlarının veya esterlerinin ikinci formülasyon içindeki organik asit pelletlerine veya inorganik asit pelletlerine ağırlık oranı 0.01-2.0 aralığındadır. Bu oran, kapsüldeki dissolüsyon profilinin daha iyi olmasını sağlamaktadır.

- 25 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, iki bölmedeki formülasyonlar, mini tablet veya pellet veya granül formundadır.

- 30 “Mini tablet” terimi, burada kullanıldığı şekliyle, genellikle bir kapsül içerisine doldurulan veya daha büyük tabletler halinde daha fazla sıkıştırılan, 4 mm’ye eşit veya 4 mm’den daha küçük bir çapa sahip küçük tabletler anlamına gelmektedir. Söz konusu mini tabletlerin kalınlığı 3 mm’ye eşit veya 3 mm’den daha küçüktür. Mini tabletler, kaplama işlemini kolaylaştıran yuvarlak bir biçime ve pürüzsüz bir yüzeye sahiptirler.

“Pellet” terimi, ekstrüzyon prosesi ile üretilen neredeyse tek tip şekil ve boyutlu küçük partiküller anlamına gelmektedir. “Küçük partikül” çapı, uzunluğu, yüksekliği ve genişliği en fazla 10 mm olan (örn., en fazla 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya 9 mm) partikül anlamına gelmektedir.

Burada kullanılan şekliyle “granüller” terimi aglomera olmuş partiküller anlamına gelmektedir.

- 5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyon, mini tablet ya da pellet ya da granül formundadır, ikinci formülasyon, mini tablet ya da pellet ya da granül formundadır.

Kapsül içindeki iki formülasyonun formları şu şekilde olabilir;

- Birinci formülasyon mini tablet formundadır, ikinci formülasyon mini tablet formundadır.
- 10 – Birinci formülasyon pellet formundadır, ikinci formülasyon mini tablet formundadır.
- Birinci formülasyon granül formundadır, ikinci formülasyon mini tablet formundadır.
- Birinci formülasyon mini tablet formundadır, ikinci formülasyon pellet formundadır.
- Birinci formülasyon pellet formundadır, ikinci formülasyon pellet formundadır.
- Birinci formülasyon granül formundadır, ikinci formülasyon pellet formundadır.
- 15 – Birinci formülasyon mini tablet formundadır, ikinci formülasyon granül formundadır.
- Birinci formülasyon pellet formundadır, ikinci formülasyon granül formundadır.
- Birinci formülasyon granül formundadır, ikinci formülasyon granül formundadır.

- 20 Bir uygulamada, birinci formülasyon ve ikinci formülasyon, dolgu maddeleri, dağıtıcılar, bağlayıcılar, lubrikanlar, glidantlar, kaplama maddeleri, çözücüler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içermektedir.

Uygun dolgu maddeleri; mikrokristalin selüloz, mikrokristalin selüloz pelleti, laktoz monohidrat, nişasta, sukroz, glukoz, dekstroz, maltodekstrin, doğal ve sentetik zamklar, jelatin, prejelatinize nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 25 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, bir formülasyon içindeki dolgu maddesinin miktarı, ağırlıkça %5.0 ile %50.0 arasında, tercihen %10.0 ile %20.0 arasında veya %25.0 ile %45.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dolgu maddesi; mikrokristalin selüloz veya mikrokristalin selüloz pelletidir.

- 30 Uygun dağıtıcılar; kroskarmelloz sodyum, çapraz bağlı polivinilpirolidon (krospovidon), povidon, düşük sübstitüye hidroksipropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı,



poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, mısır nişastası, sodyum nişasta glikolat, aljinik asit, aljinatlar, iyon değıştirci reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, bir formülasyon içindeki dağıtıcının miktarı, ağırlıkça %0.5 ile %15.0, tercihen %0.5 ile %10.0 arasında veya %6.0 ile %12.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasına göre dağıtıcı, kroskarmelloz sodyumdur.

- 10 Uygun bağlayıcılar; hidroksipropil metil selüloz, polivinilpirolidon, pullulan, gliseril behenat, polikarbofil, selüloz asetat ftalat, hidroksipropil nişasta, kitre zamkı, setostearil alkol, polietilen glikol, polivinil alkol, sukroz, sodyum aljinat, hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz kalsiyum, etil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz gibi selüloz türevleri, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

- 15 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, bir formülasyon içindeki bağlayıcının miktarı, ağırlıkça %0.1 ile %30.0, tercihen %6.0 ile %10.0 arasında veya %0.1 ile %5.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre bağlayıcı, hidroksipropil metil selülozdur.

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

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre lubrikan, magnezyum stearattır.

- 25 Uygun glidantlar, koloidal silikon dioksit, talk, alüminyum silikat, silika veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre glidant, koloidal silikon dioksit veya talk veya bunların karışımlarıdır.

- 30 Kaplama maddesi, farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşmaktadır. Uygun kaplama maddesi, hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksipropil metil selüloz (HPMC), hidroksietilselüloz ve türevleri, etilselüloz ve etil hidroksietilselüloz,

karboksimetilselüloz (CMC), metil selüloz (MC), polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), polietilen oksit (PEO), poli(etilen-oksit-b-propilen oksit), polioksietilen (POE), poli vinil pirolidon (PVP), polietilenimin (PEI), poli(N-vinilpirolidon/vinil asetat), polivinilpirolidon PVP K-90, poliakrilik asit ve kopolimerleri, poli(vinilamin) hidroklorür, poli(akrilik asit sodyum tuzu), poli(metakrilik asit), poli(metakrilik asit sodyum tuzu), poli(etilen/akrilik asit), poli(2-hidroksietil metakrilat/metakrilik asit), poli(2-hidroksipropil metakrilat), poliakrilamidler (PAM), poli(akrilamid/akrilik asit), polimetakrilamid, poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM), poli(stirensülfonik asit) sodyum tuzu, poli(2-oksazolin), poli (2-etil-2-oksazolin), poli (3-kloro-2-hidroksipropil- 2-metakril-oksietil-dimetil,amonyum klorür), poli(2-vinil-1-metilpiridinyum bromür), poli (2-vinilpiridin), poliaminler, poli(2-vinilpiridin N-oksit), poli(N-vinilpirolidon/2-dimetilaminoetil metakrilat) dimetil sülfat kuaterner, poli(4-vinilpiridin N-oksit), poli(4-vinilpiridin), poli(stirensülfonik asit/maleik asit) sodyum tuzu, poli(N-vinil asetamid), poli(N-vinil asetamid-ko-sodyum akrilat), poli(vinilsülfonik asit) sodyum tuzu, polielektrolitler; agar, aljinatlar, kazein ve kazeinatlar, karrageenan, kitosan, kukurbit[n]uril hidrat, kurdlan, dekstran, jelatin, gellan zamkı, guar zamkı ve türevleri, karrageenan zamkı, arap zamkı ve diğer ağaç ve şurup eksüdaları, keçiyoynuzu zamkı, maltodekstrinler, metosel, pektin, pullulan, reçine, sodyum aljinat, nişasta ve nişasta türevleri, ksantan zamkı veya bunların karışımını içeren gruptan seçilmektedir.

Uygun çözücüler; su, propanol, 1-bütanol, 2-bütanol, etil asetat, etil eter, heptan, pentan, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, metilen klorit, aseton, etanol, diklorometan, n-heksan, dioksan veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre birinci formülasyon, mini tablet formundadır. Birinci formülasyon, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, kroskarmelloz sodyum, hidroksipropil metil selüloz, mikrokristalin selüloz, koloidal silikon dioksit ve magnezyum stearat içermektedir Opsiyonel olarak, mini tablet, farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi ile kaplanır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre birinci formülasyon, pellet formundadır. Birinci formülasyon, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, mikrokristalin selüloz pelleti, talk, 2-propanol, su ve farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan kaplama maddesi içermektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre ikinci formülasyon, mini tablet formundadır. İkinci formülasyon; organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri, mikrokristalin selüloz, kroscarmelloz sodyum, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve magnezyum stearat içermektedir. Mini tablet, farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi ile kaplıdır.

**Örnek 1: Dabigatran eteksilat içeren birinci formülasyon, mini tablet formundadır ve organik asit veya inorganik asit içeren ikinci formülasyon mini tablet formundadır.**

| Ajanlar                                                                                                                                                       | Miktar (toplam bileşimin ağırlığınca, %)        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Birinci formülasyon</b>                                                                                                                                    |                                                 |
| Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri | 35.0 – 60.0                                     |
| Kroscarmelloz sodyum                                                                                                                                          | 6.0 – 12.0                                      |
| Hidroksipropil metil selüloz                                                                                                                                  | 6.0 – 12.0                                      |
| Mikrokristalin selüloz                                                                                                                                        | 25.0 – 40.0                                     |
| Koloidal silikon dioksit                                                                                                                                      | 0.05 – 2.0                                      |
| Magnezyum stearat                                                                                                                                             | 0.05 – 2.0                                      |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                                                                                         | <b>100</b>                                      |
| <b>İkinci formülasyon</b>                                                                                                                                     | <b>Miktar (toplam bileşimin ağırlığınca, %)</b> |
| Organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri                                                                                                        | 30.0 – 55.0                                     |
| Mikrokristalin selüloz                                                                                                                                        | 25.0 – 45.0                                     |
| Kroscarmelloz sodyum                                                                                                                                          | 0.5 – 10.0                                      |
| Hidroksipropil metil selüloz                                                                                                                                  | 0.1 – 5.0                                       |
| Koloidal silikon dioksit                                                                                                                                      | 0.05 – 2.0                                      |
| Magnezyum stearat                                                                                                                                             | 0.05 – 2.0                                      |
| Farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan kaplama maddesi                                                                 | 1.0 – 5.0                                       |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                                                                                         | <b>100</b>                                      |

Opsiyonel olarak, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterlerini içeren mini tablet; farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi ile kaplıdır. Farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddenin toplam miktarı, birinci formülasyonun toplam ağırlığınca %1.0 - 5.0 arasındadır.

Birinci formülasyon için, dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz ve kroscarmelloz sodyum elenir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kolloidal silikon dioksit elenerek elenir ve kurutulmuş granüllere eklenir ve karıştırılır. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

İkinci formülasyon ile ilgili olarak, ikinci formülasyonun üretim yöntemi kuru granülasyondur; organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri, mikrokristalin selüloz, kroscarmelloz sodyum, hidroksipropil metil selüloz ve kolloidal silikon dioksitin yarısı ile magnezyum stearatın yarısı 10 dakika boyunca karıştırılır. Karışık toz, kompaktörden geçirilir veya briket tablete (slug) basılır. Kompaktörden geçirilen toz veya briket tabletler kırılır ve elenir. Magnezyum stearatın diğer yarısı ve kolloidal silikon dioksitin diğer yarısı bu karışıma eklenir. 5 dakika karıştırılır ve ardından mini tabletlere basılır. Elde edilen mini tabletler, farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi ile kaplanır.

Ardından, birinci formülasyon ile ikinci formülasyon bir kapsüle doldurulur.

**Örnek 2: Dabigatran eteksilat içeren birinci formülasyon, mini tablet formundadır ve organik asit veya inorganik asit içeren ikinci formülasyon, mini tablet formundadır.**

| Ajanlar                                                                                                                                                       | Miktar (toplam bileşimin ağırlığına, %)        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Birinci formülasyon</b>                                                                                                                                    |                                                |
| Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri | 47.7                                           |
| Kroscarmelloz sodyum                                                                                                                                          | 9.5                                            |
| Hidroksipropil metil selüloz                                                                                                                                  | 9.5                                            |
| Mikrokristalin selüloz                                                                                                                                        | 31.8                                           |
| Kolloidal silikon dioksit                                                                                                                                     | 0.5                                            |
| Magnezyum stearat                                                                                                                                             | 1.0                                            |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                                                                                         | <b>100</b>                                     |
| <b>İkinci formülasyon</b>                                                                                                                                     | <b>Miktar (toplam bileşimin ağırlığına, %)</b> |
| Organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri                                                                                                        | 48.0                                           |
| Mikrokristalin selüloz                                                                                                                                        | 39.0                                           |
| Kroscarmelloz sodyum                                                                                                                                          | 5.0                                            |

|                                                                                               |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Hidroksipropil metil selüloz                                                                  | 3.0        |
| Kolloidal silikon dioksit                                                                     | 1.0        |
| Magnezyum stearat                                                                             | 1.0        |
| Farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan kaplama maddesi | 3.0        |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                         | <b>100</b> |

Birinci formülasyon için, dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz ve kroskarmelloz sodyum elenir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kolloidal silikon dioksit elenerek elenir ve kurutulmuş granüllere eklenir ve karıştırılır. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve 1-2

5 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

İkinci formülasyon ile ilgili olarak, ikinci formülasyonun üretim yöntemi kuru granülasyondur; organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri, mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyum, hidroksipropil metil selüloz ve kolloidal silikon dioksitin yarısı ile magnezyum stearatın yarısı 10 dakika boyunca karıştırılır. Karışık toz, kompaktörden geçirilir veya briket tablete (slug) basılır. Kompaktörden geçirilen toz veya briket tabletler kırılır ve elenir. Magnezyum stearatın diğer yarısı ve kolloidal silikon dioksitin diğer yarısı bu karışıma eklenir. 5 dakika karıştırılır ve ardından mini tabletlere basılır. Elde edilen mini tabletler, farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi ile kaplanır.

15 Ardından, birinci formülasyon ile ikinci formülasyon bir kapsüle doldurulur.

**Örnek 3: Dabigatran eteksilat içeren birinci formülasyon, mini tablet formundadır ve organik asit veya inorganik asit içeren ikinci formülasyon, mini tablet formundadır.**

| Ajanlar                                                                                                                                                       | Miktar (toplam bileşimin ağırlığına, %) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Birinci formülasyon</b>                                                                                                                                    |                                         |
| Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri | 45.7                                    |
| Kroskarmelloz sodyum                                                                                                                                          | 9.1                                     |
| Hidroksipropil metil selüloz                                                                                                                                  | 9.1                                     |
| Mikrokristalin selüloz                                                                                                                                        | 30.5                                    |
| Kolloidal silikon dioksit                                                                                                                                     | 0.5                                     |

|                                                                                               |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Magnezyum stearat                                                                             | 1.0                                             |
| Kaplama maddesi ile kaplama                                                                   | 4.1                                             |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                         | <b>100</b>                                      |
| <b>İkinci formülasyon</b>                                                                     | <b>Miktar (toplam bileşimin ağırlığınca, %)</b> |
| Organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri                                        | 48.0                                            |
| Mikrokristalin selüloz                                                                        | 39.0                                            |
| Kroskarmelloz sodyum                                                                          | 5.0                                             |
| Hidroksipropil metil selüloz                                                                  | 3.0                                             |
| Kolloidal silikon dioksit                                                                     | 1.0                                             |
| Magnezyum stearat                                                                             | 1.0                                             |
| Farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan kaplama maddesi | 3.0                                             |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                         | <b>100</b>                                      |

Birinci formülasyon için, dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz ve kroskarmelloz sodyum elenir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kolloidal silikon dioksit elenerek elenir ve kurutulmuş granüllere eklenir ve karıştırılır. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır. Dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterlerini içeren mini tablet; farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi ile kaplanır.

İkinci formülasyon ile ilgili olarak, ikinci formülasyonun üretim yöntemi kuru granülasyondur; organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri, mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyum, hidroksipropil metil selüloz ve kolloidal silikon dioksitin yarısı ile magnezyum stearatın yarısı 10 dakika boyunca karıştırılır. Karışık toz, kompaktörden geçirilir veya briket tablete (slug) basılır. Kompaktörden geçirilen toz veya briket tabletler kırılır ve elenir. Magnezyum stearatın diğer yarısı ve kolloidal silikon dioksitin diğer yarısı bu karışıma eklenir. 5 dakika karıştırılır ve ardından mini tabletlere basılır. Elde edilen mini tabletler, farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi ile kaplanır.

Ardından, birinci formülasyon ile ikinci formülasyon bir kapsüle doldurulur.

**Örnek 4: Dabigatran eteksilat içeren birinci formülasyon, pellet formundadır ve organik asit veya inorganik asit içeren ikinci formülasyon, mini tablet formundadır.**

| Ajanlar                                                                                                                                                       | Miktar (toplam bileşimin ağırlığına, %)        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Birinci formülasyon</b>                                                                                                                                    |                                                |
| Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri | 5.0 – 50.0                                     |
| Mikrokristalin selüloz pelleti                                                                                                                                | 5.0 – 50.0                                     |
| Farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan kaplama maddesi                                                                 | 5.0 – 20.0                                     |
| Talk                                                                                                                                                          | 2.0 – 30.0                                     |
| 2-propanol                                                                                                                                                    | y.m.                                           |
| Su                                                                                                                                                            | y.m.                                           |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                                                                                         | <b>100</b>                                     |
| <b>İkinci formülasyon</b>                                                                                                                                     | <b>Miktar (toplam bileşimin ağırlığına, %)</b> |
| Organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri                                                                                                        | 30.0 – 55.0                                    |
| Mikrokristalin selüloz                                                                                                                                        | 25.0 – 45.0                                    |
| Kroskarmelloz sodyum                                                                                                                                          | 0.5 – 10.0                                     |
| Hidroksipropil metil selüloz                                                                                                                                  | 0.1 – 5.0                                      |
| Kolloidal silikon dioksit                                                                                                                                     | 0.05 – 2.0                                     |
| Magnezyum stearat                                                                                                                                             | 0.05 – 2.0                                     |
| Farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan kaplama maddesi                                                                 | 1.0 – 5.0                                      |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                                                                                         | <b>100</b>                                     |

q.s.: yeterli miktarda

Birinci formülasyon için,

- 5 -Mikrokristalin selüloz pelletleri, etkin madde süspansiyonu (dabigatran süspansiyonu) ile kaplanır

a. Dabigatran süspansiyonu hazırlanır

Kaplama maddesi, 2-propanol veya 2-propanol-su karışımı içinde çözülür.

Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri ve talk, dabigatran süspansiyonu oluşturmak üzere karışıma eklenir.

b. Mikrokristalin selüloz pelletleri, dabigatran süspansiyonu ile kaplanır.

5

İkinci formülasyon ile ilgili olarak, ikinci formülasyonun üretim yöntemi kuru granülasyondur; organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri, mikrokristalin selüloz, kroscarmelloz sodyum, hidroksipropil metil selüloz ve kolloidal silikon dioksitin yarısı ile magnezyum stearatın yarısı 10 dakika boyunca karıştırılır. Karışık toz, kompaktörden geçirilir veya briket tablete (slug) basılır. Kompaktörden geçirilen toz veya briket tabletler kırılır ve elenir. Magnezyum stearatın diğer yarısı ve kolloidal silikon dioksitin diğer yarısı bu karışıma eklenir. 5 dakika karıştırılır ve ardından mini tabletlere basılır. Elde edilen mini tabletler, farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi ile kaplanır.

10

15 Ardından, birinci formülasyon ile ikinci formülasyon bir kapsüle doldurulur.

**Örnek 5: Dabigatran eteksilat içeren birinci formülasyon, yaş granülasyon ile işlenen granül formundadır ve organik asit veya inorganik asit içeren ikinci formülasyon, mini tablet formundadır.**

| Ajanlar                                                                                                                                                       | Miktar (toplam bileşimin ağırlığına, %)        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Birinci formülasyon</b>                                                                                                                                    |                                                |
| Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri | 30.0 – 80.0                                    |
| Kroscarmelloz sodyum                                                                                                                                          | 1.0 – 15.0                                     |
| Hidroksipropil metil selüloz                                                                                                                                  | 10.0 – 30.0                                    |
| Mikrokristalin selüloz                                                                                                                                        | 10.0 – 50.0                                    |
| Kolloidal silikon dioksit                                                                                                                                     | 0.5 – 3.0                                      |
| Magnezyum stearat                                                                                                                                             | 0.1 – 5.0                                      |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                                                                                         | <b>100</b>                                     |
| <b>İkinci formülasyon</b>                                                                                                                                     | <b>Miktar (toplam bileşimin ağırlığına, %)</b> |
| Organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri                                                                                                        | 30.0 – 55.0                                    |
| Mikrokristalin selüloz                                                                                                                                        | 25.0 – 45.0                                    |
| Kroscarmelloz sodyum                                                                                                                                          | 0.5 – 10.0                                     |



|                                                                                                |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Hidroksipropil metil selüloz                                                                   | 0.1 – 5.0  |
| Kolloidal silikon dioksit                                                                      | 0.05 – 2.0 |
| Magnezyum stearat                                                                              | 0.05 – 2.0 |
| Farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür, polimerik bir maddeden oluşan kaplama maddesi | 1.0 – 5.0  |
| <b>Toplam ağırlık</b>                                                                          | <b>100</b> |

Birinci formülasyon için, dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz ve kroskarmeloz sodyum elenir ve karıştırılır. Toz karışımı suyla granül haline getirilir ve 50°C'de bir fırında kurutulur. Kolloidal silikon dioksit elenerek elenir ve kurutulmuş granüllere eklenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

İkinci formülasyon ile ilgili olarak, ikinci formülasyonun üretim yöntemi kuru granülasyondur; organik asit pelletleri veya inorganik asit pelletleri, mikrokristalin selüloz, kroskarmelloz sodyum, hidroksipropil metil selüloz ve kolloidal silikon dioksitin yarısı ile magnezyum stearatın yarısı 10 dakika boyunca karıştırılır. Karışık toz, kompaktörden geçirilir veya briket tablete (slug) basılır. Kompaktörden geçirilen toz veya briket tabletler kırılır ve elenir. Magnezyum stearatın diğer yarısı ve kolloidal silikon dioksitin diğer yarısı bu karışıma eklenir. 5 dakika karıştırılır ve ardından mini tabletlere basılır. Elde edilen mini tabletler, farmasötik açıdan kabul edilebilir suda çözünür polimerik bir maddeden oluşan bir kaplama maddesi ile kaplanır.

Ardından, birinci formülasyon ile ikinci formülasyon bir kapsüle doldurulur.