

ÖZET

DABİGATRANIN FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI

- 5 Mevcut buluş, dabigatran eteksilat serbest bazın veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir çekirdek ve bir ayırıcı tabaka ve bir asidik tabaka içeren, oral uygulama için farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

İSTEMLER

1. Oral uygulamaya yönelik bir farmasötik kompozisyon olup;
 - a. dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatı farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içeren bir çekirdek
 - b. en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içeren bir ayırıcı tabaka
 - c. bir organik asit içeren bir asidik tabakaçermesiyle birlikte burada ayırıcı tabaka, çekirdek ile asidik tabaka arasında yer almaktadır.
2. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; çekirdekteki en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyanı, dolgu maddesi veya bağlayıcı olmasıdır.
3. İstem 2'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dolgu maddesinin toplam formülasyonun ağırlığına %5.0 ile %50.0 arasında bir miktarda bulunmasıdır.
4. İstem 2'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dolgu maddesinin, mikrokristalin selüloz, laktoz, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, nişasta, dekstroz, süktroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, süktroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat, polioller, dekstroz, maltitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
5. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; çekirdeğin, ayrıca, kekleşmeyi önleyici ajanlar, suda çözünen polimerler veya bunların karışımları arasında seçilen bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içermesidir.
6. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ayırıcı tabakadaki en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyanı, suda çözünen ekşiyanlar, suda çözünmeyen ekşiyanlar veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
7. İstem 6'ya göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; suda çözünen ekşiyanları, hidroksipropil selüloz, hidroksipropilmetil selüloz, hidroksietil selüloz ve türevleri, etil selüloz ve etil hidroksietil selüloz, karboksimetil selüloz, metil selüloz, polivinil alkol, polietilen glikol, polietilen oksit, poli(etilen-oksit-b-propilen oksit), polioksietilen,

5 polivinilpirolidon, polietilenimin, 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(metilakrilik asit sodyum tuzu), poli(etilen/akrilik asit), poli(2-hidroksietil metakrilat/metakrilik asit), poli(2-hidroksipropil metakrilat), poliakrilamidler, poli(akrilamid/akrilik asit), polimetakrilamid, poli(N-izopropilakrilamid), poli(stirensülfonik asit) sodyum tuzu, poli(2-oksazolin), poli (2-etil-2-oksazolin), poli (3-kloro-2-hidroksipropil-2-metakriloksietildimetilamonyum 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), pol(vinilsülfonik asit) sodyum tuzu, polielektrolitler; agar, aljinatlar, kazein ve kazeinatlar, karrageenan, kitosan, kukurbit[n]uril hidrat, kurdlan, dekstran, jelatin, gellan zamk, guar zamk, karrageenan zamk, arap zamk ve diğer ağaç ve şurup ekstrüdatlar, keçiyoynuzu zamk, maltodekstrinler, metosel, pektin, pullulan, reçine, sodyum aljinat, nişasta, ksantan zamk veya bunların karışımından seçilmesidir.

20 8. İstem 6'ya göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; suda çözünen eksipiyantların suda çözünmeyen eksipiyantlara ağırlık oranının 0.01 ile 0.5 arasında olmasıdır.

9. İstem 7'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; suda çözünen eksipiyantın polietilen glikol (PEG) olmasıdır.

25 10. İstem 7'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; suda çözünen eksipiyantın hidroksipropil metilselüloz (HPMC) olmasıdır.

11. İstem 7'ye göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; suda çözünen eksipiyantların polietilen glikol (PEG) ve hidroksipropil metilselüloz (HPMC) olmasıdır.

30 12. İstem 11'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; polietilen glikolün (PEG) hidroksipropil metilselüloza (HPMC) ağırlık oranının 0.005 ile 2.00 arasında olmasıdır.

13. İstem 6'ya göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ayırtıcı tabakadaki suda çözünmeyen eksipiyantların kekleşmeyi önleyici ajanlar olmasıdır.

35 14. İstem 13'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kekleşmeyi önleyici ajanın, talk, magnezyum silikat, magnezyum trisilikat, magnezyum oksit, kolloidal silikon dioksit,

kalsiyum silikat, kalsiyum fosfat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.

5 15. İstem 14'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kekleşmeyi önleyici ajanın talk olmasıdır.

16. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; söz konusu bir organik asidin, tartarik asit, fumarik asit, süksinik asit, sitrik asit, malik asit, glutamik asit veya aspartik asit veya hidratları veya tuzları arasında seçilmesidir.

10 17. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; asidik tabakanın, ayrıca, suda çözünen polimerler, kekleşmeyi önleyici ajan veya bunların karışımları arasında seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içermesidir.

15 18. İstem 16'ya göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; asidik tabakadaki suda çözünen polimerin hidroksipropil selüloz (HPC) olmasıdır.

20 19. İstem 18'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; hidroksipropil metilselülozun toplam formülasyonun ağırlığına %5.00 ile %20.00 arasında bir miktarda bulunmasıdır.

20. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup,

toplam formülasyonun ağırlığına

25 %5.00 ila %50.00 dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu

%5.00 ila %30.00 organik asit

%2.00 ila %20.00 hidroksipropilselüloz

%5.00 ila %50.00 mikrokristalin selüloz

30 %5.00 ila %20.00 hidroksipropil metilselüloz

%0.10 ila %10.00 polietilen glikol

%2.00 ila %30.00 talk

içermektedir.

TARİFNAME

DABİGATRANIN FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI

Teknik Alan

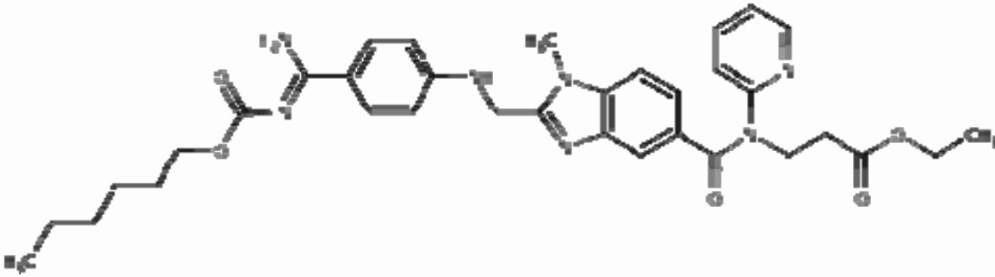
5

Mevcut buluş, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir çekirdek ve bir ayırıcı tabaka ve bir asidik tabaka içeren, oral uygulama için farmasötik kompozisyonlarla ilgilidir.

10 Tekniğin Bilinen Durumu

Halihazırda WO 98/37075 numaralı patentten bilinen dabigatran eteksilat (Formül 1), non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizm riskinin azaltılmasında endike olan bir direkt trombin inhibitörüdür. Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştüren, faktör XIII aktivasyonu vasıtasıyla fibrin monomerlerini çapraz bağlayan ve faktör V ve VIII aktivasyonu yoluyla daha fazla trombin üretimini arttıran çok işlevli bir enzimdir. Aynı zamanda trombositleri aktive eder, protein C aktivasyonu vasıtasıyla antikoagülan aktivitesi oluşturur ve çok sayıda hücrel prosesi başlatır.

20



Formül 1: Dabigatran eteksilat

PRADAXA® çabuk salımlı kapsül (75, 110, 150 mg dozunda) ticari adıyla satılan dabigatran eteksilatın metan sülfonik asit tuzu, dabigatran eteksilat metansülfonatın pellet formülasyonunun da açıklandığı EP1870100 numaralı patentte açıklanmaktadır. Bu kompozisyon, bir organik asitten ve çekirdeği saran bir aktif tabakadan oluşan bir çekirdek materyal ile formüle edilmektedir. Her PRADAXA® kapsülü, şu yardımcı maddeleri içermektedir: arap zıkkı, dimetikon, hipromelloz, hidroksipropilselüloz, tartarik asit, karrageenan, potasyum klorür, talk, titanyum dioksit ve jelatin.

Önceki teknikte, dabigatran eteksilatın metansülfonat tuzunun yanısıra bileşiğin diğer asit tuzları da sağlanmaktadır. Örneğin, WO2012/077136, dabigatran eteksilatın oksalat tuzuna yöneliktir; onun hidroklorür tuzu ise EP 1877395'te tanımlanmaktadır.

- 5 Dabigatran ve dabigatran eteksilat gibi zayıf bazik ilaçların çözünürlüğünün pH'a bağlı olduğu ve asidik ortamda arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, zayıf bazik ilaçlar, asidik bir ekspanan ile formüle edilmektedir.

- 10 EP1658056 numaralı patent başvurusunda, konvansiyonel ekspananlar ve dolgu maddeleri ile birlikte 20°C koşulunda suda >1 g/250 ml çözünürlüğe sahip organik asit dabigatran eteksilat içeren bir konvansiyonel tablet formülasyonu açıklanmaktadır. Ancak EP1658056 numaralı patent başvurusunda, etkin madde ile organik asit arasında izolasyon tabakası bulunmamaktadır.

- 15 WO03/074056 numaralı patent başvurusunda şu bileşenleri içeren bir kompozisyon açıklanmaktadır: organik asit içeren bir çekirdek materyal, asidik çekirdeği etkin madde içeren tabakadan ayrılan bir izolasyon tabakası ve bir etkin madde tabakası.

- 20 WO2012001156 numaralı patent başvurusu, dabigatran eteksilat içeren bir katı oral dozaj formu hazırlama prosesi ile ilgilidir. Bu başvuruda, pelletler, süktroz, mikrokristalin selüloz veya nişasta veya piyasada bulunan tartarik asit pelleti, tartarik asit tabakası, izolasyon tabakası, etkin madde tabakası ve opsiyonel olarak bir kaplamadan oluşan nötr bir çekirdek içermektedir.

- 25 Bu nedenle, teknikte hala, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren, uzun bir yarı ömre sahip olan ve pH'tan bağımsız salın sergileyen stabil ve biyoyararlanıma sahip farmasötik formülasyonların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç doğrultusunda, formülasyon, dabigatran eteksilatın çözünürlük ve stabilite problemlerini yukarıda açıklandığı şekilde güvenli olarak aşmak üzere geliştirilmiştir.

- 35 Dabigatran eteksilat aynı zamanda asidik ortamda daha az stabildir. Bu stabilite probleminin önüne geçmek için önceki teknikte birçok çözüm önerilmiştir. Asidik çekirdek ile etkin madde tabakası arasında ayrı bir tabaka bulunması en çok tercih edilen yoldur. Bu buluşta ayrı bir tabaka kullanılmaktadır ve etkin maddenin kompozisyonun dış tabakasında yer almasından dolayı bu buluştaki kompozisyonu önceki tekniğe kıyasla daha stabildir.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluşun esas amacı, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiپیان içeren, oral uygulamaya yönelik, pH'tan bağımsız farmasötik kompozisyonların sunulmasıdır.

Mevcut buluşun bir başka amacı, faz transformasyonuna ve bozunmasına yatkın olmayan stabil farmasötik kompozisyonların sunulmasıdır.

Bu buluşa göre, oral uygulamaya yönelik farmasötik kompozisyon şunları içermektedir:

- a. dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiپیان içeren bir çekirdek
- b. en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiپیان içeren bir ayrı tabaka
- c. bir organik asit içeren bir asidik tabaka

burada; ayrı tabaka, çekirdek ile asidik tabaka arasında yer almaktadır.

Bu tarifnamede kullanılan şekliyle “dabigatran eteksilat serbest bazı” terimi, aktif kısmın diğer formları, özellikle asit ilaveli tuzları barındırmayan dabigatran eteksilat anlamına gelmektedir.

Bir uygulamaya göre, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, toplam formülasyonun ağırlığına %30.00 ile %80.00, tercihen %40.00 ile %60.00, daha tercihen %45.00 ile %60.00 arasında bir miktarda mevcuttur.

Bir başka uygulamada dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, 30 mg ile 350 mg, tercihen 50 mg ile 300 mg, daha tercihen 50 mg ile 250 mg arasında bir miktarda mevcuttur.

Bir uygulamaya göre, çekirdekteki söz konusu en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiپیان, dolgu maddesi veya bağlayıcıdır.

Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, laktoz, mannitol, spreyle kurutulmuş manitol, nişasta, dekstroz, sükroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol, kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sükroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat,

kalsiyum karbonat polioller, dekstroz, maltitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada dolgu maddesi mikrokristalin selülozdur.

5

Bir uygulamada dolgu maddesi, toplam formülasyonun ağırlığına %5.0 ile %50.0 arasında bir miktarda bulunmaktadır.

Uygun bağlayıcılar, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla polivinilpirolidon, karnauba mumu, pullulan, gliseril behenat, polikarbofil, polivinil asetat, selüloz asetat ftalat, hidroksipropil nişasta, şekerler, tragasant zımkı, setostearil alkol, arapzımkı, polietilen glikol, polivinil alkol, nişasta, prejelatinize nişasta, glikoz, glikoz şurubu, doğal zımkılar, sükröz, sodyum aljinat, hidroksietil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz kalsiyum, etil selüloz, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz gibi selüloztürevleri, karragenan, guar zımkı, polimetakrilatlar, metakrilat polimerler, kollajenler, jelatin, agar, aljinat, ksantan zımkı, hiyalüronik asit, pektin, polisakkaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, laponit, bentonit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımları olabilir.

20 Bir uygulamada çekirdek, ayrıca, kekleşmeyi önleyici ajanlar, suda çözünen polimerler veya bunların karışımları arasından seçilen bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyant içermektedir.

Uygun suda çözünen polimer, hidroksipropil selüloz (HPC), hidroksipropil metil selüloz (HPMC), hidroksietilselüloz ve türevleri, etilselüloz ve etil hidroksietilselüloz, karboksietilselüloz (CMC), metil selüloz (MC), polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), polietilen oksit (PEO), poli(etilen-oksit-b-propilen oksit), polioksietilen (POE), polivinilpirolidon (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), poly(2-etil-2-oksazolin), poli(3-kloro-2-hidroksipropil-2-metakriloksietildimetilamonyum 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 zamk, guar zamk, karrageenan zamk, arap zamk ve diğer ağaç ve şurup ekstrüdatlar, keçiboyuzu zamk, maltodekstrinler, metosel, pektin, pullulan, reçine, sodyum aljinat, nişasta, ksantan zamk veya bunların bir karışımından seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada, çekirdekteki suda çözünen polimer, hidroksipropil selülozdur (HPC).

Uygun kekleşmeyi önleyici ajanlar, talk, magnezyum silikat, magnezyum trisilikat, magnezyum oksit, hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz, hidrofobik kolloidal silika, guar zamk, kolloidal silikon dioksit, kalsiyum silikat, kalsiyum fosfat veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada çekirdekte bulunan kekleşmeyi önleyici ajanlar, talktır.

Bir uygulamada, ayırtabakadaki en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen, suda çözünen eksipiyenler, suda çözünmeyen eksipiyenler veya bunların karışımlarından seçilmektedir.

Uygun suda çözünen eksipiyenler, 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), polivinilpirolidon (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), poly(2-etil-2-oksazolin), poli(3-kloro-2-hidroksipropil-2-metakriloksietildimetilamonyum 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 zamk, guar zamk, karrageenan zamk, arap zamk ve diğ er ağ aç ve ş urup ekstrüdatlar, keçiboynuzu zamk, maltodekstrinler, metosel, pektin, pullulan, reç ine, sodyum aljinat, niş asta, ksantan zamk veya bunlar n bir kar ş m aras ndan seç ilmektedir.

- 5 Tercih edilen bir uygulamada, suda ç özünen eksipiyenler, ayr c tabakada bulunan hidroksipropil metilselüloz (HPMC) ve polietilen glikoldür (PEG).

Bir uygulamada, suda ç özünmeyen eksipiyenler, kekleşmeyi önleyici ajanlard r.

Uygun kekleşmeyi önleyici ajanlar, talk, magnezyum silikat, magnezyum trisilikat, magnezyum oksit, koloidal silikon dioksit, kalsiyum silikat, kalsiyum fosfat veya bunlar n kar ş mlar n iç eren bir gruptan seç ilmektedir.

10

Tercih edilen bir uygulamada kekleşmeyi önleyici ajan, talkt r.

Ayr c tabakadaki suda ç özünmeyen eksipiyenler n suda ç özünen eksipiyenlere ağ rlık oran 0.01 ile 0.5 aras nda olup, kompozisyonun stabilitesi sağ lanm ş t r. Tercihen bu oran, 0.01 ile 0.2 aras ndad r. Daha tercihen bu oran, 0.5 ile 0.1 aras ndad r.

15

Dabigatran eteksilat n asidik ortamda stabil olmamas ndan dolayı, ayr c tabakadaki eksipiyenler n seç imi, kompozisyonun stabilitesi için önemlidir.

20

Tercih edilen bir uygulamada, suda ç özünen eksipiyen, polietilen glikoldür.

Bir uygulamaya göre polietilen glikol, toplam formülasyonun ağ rğ ncı %0.10 ile %10.00 aras nda, tercihen %0.10 ile %5.00 aras nda bir miktarda bulunmaktad r.

25

Tercih edilen bir uygulamada, suda ç özünen polimer, hidroksipropil metilselülozdür.

Bu uygulamaya göre hidroksipropil metilselüloz, toplam formülasyonun ağ rğ ncı %5.00 ile %20.00 aras nda bir miktarda bulunmaktad r.

30

Bir uygulamada, polietilen glikol ve hidroksipropil metilselüloz, ayr c tabakada suda ç özünen polimerler olarak birlikte kullanılmaktad r.

Mevcut buluşun gelişim ç alışmas ı s ras nda, ayr c tabakada spesifik bir miktarda kullanılan polietilen glikolün, bu kompozisyonun stabilitesini önemli ölçüde arttı rd ı ğ ı bulunmuştur.

35

Bir uygulamaya göre, polietilen glikolün hidroksipropil metilsellüloza ağırlık oranı 0.005 ile 2.00 arasında olmalıdır. Bu tercih edilen aralık kullanımı, raf ömrü boyunca stabilitenin artmasını garantiler.

- 5 Bir uygulamaya göre organik asit, tartarik asit, fumarik asit, süksinik asit, sitrik asit, malik asit, glutamik asit veya aspartik asit veya hidratları veya tuzları arasında seçilmektedir.

Bu uygulamaya göre organik asit, toplam formülasyonun ağırlığına %5.00 ile %30.00 arasında bir miktarda bulunmaktadır.

10

Bir uygulamada asidik tabaka, ayrıca, suda çözünen polimerler, kekleşmeyi önleyici ajan veya bunların karışımları arasında seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyan içermektedir.

- 15 Uygun suda çözünen polimerler, 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), polivinilpirolidon (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-
- 20 hidroksipropil-2-metakriloksietildimetilamonyum 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, kurdan, dekstran, jelatin, gellan zımkı, guar zımkı, karrageenan zımkı, arap zımkı ve diğer ağaç ve şurup ekstrüdatları, keçiyoynuzu zımkı, maltodekstrinler, metosel, pektin, pullulan, reçine, sodyum aljinat, nişasta, ksantan zımkı veya bunların bir karışımı arasında seçilmektedir.

- 35 Tercih edilen bir uygulamada, asidik tabakadaki suda çözünen polimer, hidroksipropil selülozdur.

Bir uygulamaya göre, dabigatran eteksilat serbest baz veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzların organik aside ağırlık oranı 0.1 ile 10 arasındadır. Tercihen bu oran, 0.5 ile 2.0 arasındadır.

- 5 Dabigatran eteksilatın uygun tuzları mesilat, maleat, malonat, sitrat, tosilat, esilat, tartrat, oksalat veya kamfor sülfonat içeren bir gruptan seçilmektedir.

Tercihen, dabigatran eteksilatın uygun tuzları maleat, malonat, sitrat, tosilat, esilat, tartrat, oksalat veya kamfor sülfonat arasından seçilmektedir.

10

Tercih edilen bir uygulamada etkin madde, serbest baz formundadır.

Bir uygulamada kompozisyon, aşağıdakileri içermektedir;
toplam formülasyonun ağırlığına

- 15 a. %5.00 ila %50.00 dabigatran eteksilat serbest baz veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu
b. %5.00 ila %30.00 organik asit
c. %2.00 ila %20.00 hidroksipropilselüloz
d. %5.00 ila %50.00 mikrokristalin selüloz
20 e. %5.00 ila %20.00 hidroksipropil metilselüloz
f. %0.10 ila %10.00 polietilen glikol
g. %2.00 ila %30.00 talk

- 25 Bir uygulamada, dabigatran eteksilat veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren çekirdek, sferonizasyon yöntemi ile elde edilmektedir.

- 30 İlaç yüklü küre partiküller veya granüller hazırlamak için mevcut farklı pellet haline getirme ve granülasyon teknikleri mevcuttur. Sferonizasyon yöntemi bunlardan birisidir ve boncuk ve pellet formülasyonunda kullanılmaktadır. Biyoyararlanım ve bölgeye özgü ilaç dağılımı ile ilgili limitasyonlar, bu teknikle aşılabilmektedir.

35

Örnek 1:

İçerik maddeleri	(%) Miktar (a/a)
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu	5.00-50.00
Sitrik asit	5.00-30.00
Hidroksipropilselüloz	2.00-20.00
Mikrokristalin selüloz pelleti	5.00-50.00
Hidroksipropilmetilselüloz	5.00-20.00
Polietilen glikol	0.10-10.00
Talk	2.00-30.00
Toplam	100

5 Yukarıda belirtilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adlarla hazırlanmaktadır:

1. Mikrokristalin selüloz pelletlerinin, etkin madde süspansiyonu ile kaplanması

a. Dabigatran süspansiyonunun hazırlanması

- Hidroksipropil selülozun, 2-propanol içerisinde çözündürülmesi
- Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve talkın, karışma eklenerek dabigatran süspansiyonu oluşturulması
- Mikrokristalin selüloz pelletlerinin, dabigatran süspansiyonu ile kaplanması

2. Pelletlerin, ayrı tabaka ile kaplanması

a. Ayrı tabaka süspansiyonunun hazırlanması

- Hidroksipropil metilselüloz ve saf suyun, 5 dakika boyunca homojenizatörde karıştırılması
- Bu karışımın 3-4 saat daha karıştırılması
- Polietilen glikol ve talkın eklenmesi ve 10 dakika boyunca karıştırılması
- Bu karışımın homojenizatörde 5 dakika boyunca karıştırılması
- Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren pelletlerin, ayrı tabaka süspansiyonu ile kaplanarak izole pelletlerin oluşturulması

3. Pelletlerin, asit süspansiyonu ile kaplanması

a. Asit süspansiyonunun hazırlanması

- Hidroksipropil selüloz ve talkın, 2-propanole eklenmesi
- Bu kar  ma sitrik asidin eklenmesi
- İzole pelletlerin bu asit süspansiyonu ile kaplanması