

ÖZET**DABIGATRANIN FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLARI**

- 5 Mevcut buluş, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren kapsül içi mini tabletler formundaki bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir.

ISTEMLER

1. Kapsül içi mini tabletler formunda bir farmasötik kompozisyon olup dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içerir.
5
2. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının toplam formülasyonun ağırlıkça %10.00 ile %60.00'i arasında olmasıdır.
10
3. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının miktarının 30 ile 350 mg arasında olmasıdır.
4. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı maddenin dağıtıcı olmasıdır.
15
5. İstem 4'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; kompozisyonun tercihen en az iki farklı dağıtıcı içermesidir.
20
6. İstem 5'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; toplam dağıtıcı miktarının toplam formülasyonda ağırlıkça en az %40 olmasıdır.
7. İstem 4'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dağıtıcıların nişasta, sodyum nişasta glikolat, mikrokristalin selüloz, krospovidon (çapraz bağlı polivinil piroolidon), povidon, çapraz bağlı karboksimetil selüloz (kroskarmelloz sodyum), düşük ikameli hidroksipropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zamkı, poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, aljinik asit, aljinatlar, iyon değiştirme reçineleri, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarından oluşan bir gruptan seçilmesi, tercihen dağıtıcıların mikrokristalin selüloz, sodyum nişasta glikolat ve prejelatinize nişasta olmasıdır.
25
30
8. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, ayrıca lubrikanlar, glidantlar, dolgu maddeleri veya bunların karışımlarını içerir.
35

9. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, aşağıdakileri içerir:

%10.00 ile %60.00 arasında dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

5 %10.00 ila %60.00 mikrokristalin selüloz

%5.00 ila %50.00 laktoz

%0.1 ila %10.00 koloidal silikon dioksit

%1.0 ila %30.00 prejelatinize nişasta

%0.1 ila %8.00 sodyum nişasta glikolat

10 %0.1 ila %10.00 magnezyum stearat

10. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, aşağıdakileri içerir:

%10.00 ile %60.00 arasında dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

15 %10.00 ila %60.00 mikrokristalin selüloz

%5.00 ila %50.00 laktoz

%0.1 ila %10.00 koloidal silikon dioksit

%1.0 ila %30.00 prejelatinize nişasta

20 %0.1 ila %10.00 sodyum stearil fumarat

11. İstem 9'a göre farmasötik kompozisyonun, hazırlama prosesi olup, aşağıdaki adımları içerir:

25 a. Dabigatran eteksilat serbest bazı, sodyum nişasta glikolat, mikrokristalin selüloz, koloidal silikon dioksit, prejelatinize nişasta ve laktoz monohidratın elenip karıştırılması

b. Toz karışıma magnezyum stearatın eklenmesi ve 1-2 dakika daha karıştırılması

c. Toz karışımın mini tabletler halinde basılması

30 d. Mini tabletlerin HPMC kapsüllere doldurulması

12. İstem 9'a göre farmasötik kompozisyonun hazırlama prosesi olup, aşağıdaki adımları içerir:

35 a. Dabigatran eteksilat serbest bazı, mikrokristalin selüloz, laktoz, koloidal silikon dioksit, prejelatinize nişasta, sodyum nişasta glikolatın elenip karıştırılması

b. Toz karışımın su ile granüle edilmesi ve bir fırında 50°C'de kurutulması

- c. Magnezyum stearatın eklenmesi ve 1-2 dakika daha karıştırılması
- d. Toz karışımın mini tabletler halinde basılması
- e. Mini tabletlerin HPMC kapsüllere doldurulması

5

13. İstem 10'a göre farmasötik kompozisyonun hazırlama prosesi olup, aşağıdaki adımları içerir:

a. Dabigatran eteksilat serbest bazı, mikrokristalin selüloz, laktoz, koloidal silikon dioksit, prejelatinize nişasta ve sodyum stearyl fumaratın yarısının elenip karıştırılması

10

b. Toz karışımın kompaktörden geçirilmesi veya slug-briket baskı yapılması

c. Kompaktörden geçirilen tozun elenmesi veya briket tabletlerin kırılıp elenmesi

d. Sodyum stearyl fumaratın diğer yarısının karışıma eklenmesi ve 1-2 dakika daha karıştırılması

e. Toz karışımın mini tabletler halinde basılması

15

f. Mini tabletlerin HPMC kapsüllere doldurulması

20

25

30

35

Önceki teknikte, dabigatran eteksilatın metansülfonat tuzunun yanı sıra bileşiğin diğer asit ilaveli tuzları da mevcuttur. Örneğin WO2012/077136, dabigatran eteksilatın oksalat tuzuna yönelik olup, hidroklorür tuzu da EP1877395'te tanımlanmıştır.

5 Ayrıca, önceki teknikte dabigatran eteksilatın zayıf bazik bir bileşik olduğu ve bu nedenle asidik ortamlarda yüksek çözünürlüğe sahip olduğu da bilinmektedir.

10 Dabigatran eteksilat, ülser ve gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, dabigatran eteksilat verilmesi bazı hastaları ülserojenik uyarıcıların ülserojenik etkilerine karşı daha duyarlı hale getirebilmektedir. Görünen o ki, bu gastrointestinal bozuklukların gelişmesine katkı sağlayan ana faktör midede ve ince bağırsağın üst kısmında asit bulunmasıdır.

15 Fakat aynı zamanda önceki teknikte, formülasyonların çoğu bir asidik yardımcı maddeyle formüle edilmiştir. Bu asidite, dispeptik semptomlar ve gastrointestinal kanama riskinin artışı kısmen açıklayabilir.

20 Bu nedenle, teknikte hala kolay bir prosesle hazırlanan, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren, stabil ve biyoyararlanımı uygun olan farmasötik formülasyonlar geliştirme ihtiyacı mevcuttur. Bu ihtiyaç nedeniyle, dabigatran eteksilatın çözünürlük ve stabilite sorunlarının yukarıda ortaya konan şekilde güvenli olarak üstesinden gelmek amacıyla formülasyon geliştirilmiştir.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

25 Mevcut buluşun esas amacı, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içeren, kolay bir prosesle geliştirilmiş, güvenli, etkili dissolüsyon profiline sahip ve azaltılmış advers etki sergileyen kapsül içi mini tabletler formunda bir farmasötik kompozisyon sağlamaktır.

30

“Mini tablet” terimi, burada kullanıldığı şekliyle, tipik olarak bir kapsül içerisine doldurulan veya daha büyük tabletler halinde daha da sıkıştırılan, 4 mm'ye eşit veya 4 mm'den daha küçük bir çapa sahip küçük tabletler anlamına gelmektedir. Bu mini tabletlerin kalınlığı 3 mm'ye eşit veya 3 mm'den daha küçüktür. Mini tabletler, kaplama işlemini kolaylaştırmak 35 açısından yuvarlak bir biçime ve düzgün bir yüzeye sahiptir.

Mini tabletlerin birçok avantajı vardır. Hacimle ilişkili olarak artmış yüzeyden dolayı, mini tablet formunda ilaç daha etkin şekilde salınabilir. Mini tabletlerin bazı yararları arasında mükemmel boyut tekdüzelığı, düzenli biçim ve düzgün yüzey bulunur. Mini tabletlerde düzgün yüzey, polimerik sistemlerle kaplama için mükemmel bir substrat sağlar. Farmasötik mini tabletlerin tek birim dozaj formlarına kıyasla çeşitli avantajları olduğu ve ayrıca granüller ve pelletler için iyi alternatifler olduğu sonucuna varılabilir. İyi tanımlanmış boyuta, biçime ve yüzeye, düşük porozite derecesine ve yüksek mekanik mukavemete sahiptir. Mini tabletler normal tabletlere kıyasla anlamlı ölçüde küçük olan boyutları sebebiyle, mideden daha eşit bir hızda geçer. Bunun sonucu olarak, ilacın kandaki konsantrasyonu kolaylıkla artırılabilir. Çözünme ve stabilite sorunlarının mini tablet formu kullanılarak çözülebildiği görülmüştür.

Burada kullanıldığı haliyle "dabigatran eteksilat serbest bazı" terimi, aktif kısmın diğer formlarını, özellikle asit ilaveli tuzları barındırmayan dabigatran eteksilat anlamına gelmektedir.

Bir uygulamaya göre, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, toplam formülasyonda ağırlıkça %10.00 ile %60.00 arasında, tercihen %20.00 ile %50.00 arasında ve daha fazla tercihen %30.00 ile %40.00 arasında bulunmaktadır.

Başka bir uygulamaya göre, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatranın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları 30 ila 350 mg arasında, tercihen 50 ila 300 mg arasında, daha fazla tercihen 50 ila 250 mg arasında bulunmaktadır.

Mevcut buluşun başka bir uygulamasına göre, en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde dağıtıcıdır. Mevcut buluşun geliştirme çalışmaları esnasında, çözünme ve stabilite sorunlarının özellikle en az iki farklı dağıtıcının spesifik bir miktarda kullanılmasıyla çözüldüğü gözlemlenmiştir.

Bir uygulamaya göre, farmasötik kompozisyon tercihen en az iki farklı dağıtıcı içermektedir.

Başka bir uygulamaya göre, toplam dağıtıcı miktarı toplam formülasyon içerisinde ağırlıkça en az %40'tır. Tercihen toplam dağıtıcı miktarı toplam formülasyonda ağırlıkça %40 ile %60 arasındadır. Daha fazla tercihen ise toplam dağıtıcı miktarı toplam formülasyonda ağırlıkça %40 ile %50 arasındadır.

Uygun dağıtıcılar, nişasta, sodyum nişasta glikolat, mikrokristalin selüloz, krospovidon (çapraz bağlı polivinil piroolidon), povidon, çapraz bağlı karboksimetil selüloz (kroskarmelloz sodyum), düşük ikameli hidroksipropil selüloz, prejelatinize nişasta, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, dokusat sodyum, guar zambkı, 5 poliakrilin potasyum, sodyum aljinat, aljinik asit, aljinatlar, iyon değiştirme reçineleri, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarından oluşan bir gruptan seçilmektedir.

10 Tercih edilen bir uygulamada, dağıtıcılar mikrokristalin selüloz, prejelatinize nişasta ve sodyum nişasta glikolat içeren bir gruptan seçilmektedir.

Bu uygulamaya göre, mikrokristalin selüloz toplam formülasyonda ağırlıkça %10.00 ile %60.00 arasında, tercihen %15.00 ile %50.00 arasında ve daha fazla tercihen %25.00 ile %40.00 arasında bulunmakta; prejelatinize nişasta toplam formülasyonda ağırlıkça %1.00 ile 15 %30.00 arasında, tercihen %5.00 ile %20.00 arasında ve daha fazla tercihen %10.00 ile %15.00 arasında bulunmakta ve sodyum nişasta glikolat toplam formülasyonda ağırlıkça %0.1 ile %8.00 arasında, tercihen %0.25 ile %4.00 arasında ve daha fazla tercihen %0.5 ile %2.00 arasında bulunmaktadır.

20 Mevcut buluşun başka bir uygulamasına göre, farmasötik kompozisyon ayrıca lubrikanlar, glidantlar, dolgu maddeleri veya bunların karışımlarını içermektedir.

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

30 Tercih edilen bir uygulamada, lubrikan magnezyum stearat ve sodyum stearil fumarat içeren bir gruptan seçilmektedir.

Bu uygulamaya göre, lubrikan toplam formülasyonda ağırlıkça %0.1 ile %10.00 arasında, tercihen %0.1 ile %5.00 arasında ve daha fazla tercihen ise %0.1 ile %3.00 arasında bulunmaktadır.

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

Tercih edilen bir uygulamada glidant, kolloidal silikon dioksittir.

5 Bu uygulamaya göre glidant toplam formülasyonda ağırlıkça %0.1 ile %10.00 arasında, tercihen %0.5 ile %5.00 arasında ve daha fazla tercihen ise %0.9 ile %3.00 arasında bulunmaktadır.

10 Uygun dolgu maddeleri, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, laktoz, laktoz monohidrat, 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 bir gruptan seçilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada dolgu maddesi laktozdur.

15

Bu uygulamaya göre, dolgu maddesi toplam formülasyonda ağırlıkça %5.00 ile %50.00 arasında, tercihen %10.00 ile %40.00 arasında ve daha fazla tercihen ise %15.00 ile %30.00 arasında bulunmaktadır.

20 Dabigatran eteksilatın uygun tuzları, mesilat, maelat, malonat, sitrat, tosilat, esilat, tartarat, oksalat, kamfor sülfonat içeren bir gruptan seçilmektedir.

Dabigatran eteksilatın uygun tuzları tercihen, maelat, malonat, sitrat, tosilat, esilat, tartarat, oksalat, kamfor sülfonat arasından seçilmektedir.

25

Bir uygulamada, kapsül içi mini tabletler formundaki farmasötik kompozisyon aşağıdakileri içermektedir:

%10.00 ile %60.00 arasında dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

30

%10.00 ila %60.00 miktokristalin selüloz

%5.00 ila %50.00 laktoz

%0.1 ila %10.00 kolloidal silikon dioksit

%1.0 ila %30.00 prejelatinize nişasta

%0.1 ila %8.00 sodyum nişasta glikolat

35

%0.1 ila %10.00 magnezyum stearat

Bir uygulamada, kapsül içi mini tabletler formundaki farmasötik kompozisyon aşağıdakileri içermektedir:

%10.00 ile %60.00 arasında dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

- 5 %10.00 ila %60.00 mikrokristalin selüloz
%5.00 ila %50.00 laktoz
%0.1 ila %10.00 kolloidal silikon dioksit
%1.0 ila %30.00 prejelatinize nişasta
%0.1 ila %10.00 sodyum stearil fumarat

10

Örnek 1: Mini tabletler içeren kapsül

İçerik maddeleri	(%) miktar (a/a)
Dabigatran eteksilat serbest bazı	10-60
Mikrokristalin selüloz	10-60
Laktoz	5-50
Kolloidal silikon dioksit	0.1-10
Nişasta, prejelatinize	1-30
Sodyum nişasta glikolat	0.1-8
Magnezyum stearat	0.1-10
Toplam	100

Yukarıda bahsedilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlar takip edilerek hazırlanmaktadır:

15

- Dabigatran eteksilat serbest bazı, sodyum nişasta glikolat, mikrokristalin selüloz, kolloidal silikon dioksit, prejelatinize nişasta ve laktoz monohidratın elenip karıştırılması
- Toz karışıma magnezyum stearat eklenmesi ve 1-2 dakika daha karıştırılması
- Toz karışımın mini tabletler halinde basılması
- Mini tabletlerin HPMC kapsüllere doldurulması

20

25

Ornek 2: Mini tabletler içeren kapsül

İçerik maddeleri	(%) miktar (a/a)
Dabigatran eteksilat serbest bazı	30-40
Mikrokristalin selüloz	25-40
Laktoz	15-30
Kolloidal silikon dioksit	0.9-3
Nişasta, prejelatinize	10-15
Sodyum nişasta glikolat	0.5-2
Magnezyum stearat	0.1-2
Toplam	100.00

5 Yukarıda bahsedilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlar takip edilerek hazırlanmaktadır:

- Dabigatran eteksilat serbest bazı, mikrokristalin selüloz, laktoz, kolloidal silikon dioksit, prejelatinize nişasta, sodyum nişasta glikolatın elenip karıştırılması
- Toz karışımın su ile granüle edilmesi ve bir fırında 50°C'de kurutulması
- 10 • Magnezyum stearatın eklenmesi ve 1-2 dakika daha karıştırılması
- Toz karışımın mini tabletler halinde basılması
- Mini tabletlerin HPMC kapsüllere doldurulması

15

20

25

Örnek 3: Mini tabletler içeren kapsül

İçerik maddeleri	(%) miktar (a/a)
Dabigatran eteksilat serbest bazı	30-40
Mikrokristalin selüloz	25-35
Laktoz	15-25
Kolloidal silikon dioksit	0.9-3
Nişasta, prejelatinize	10-15
Sodyum stearil fumarat	0.1-3
Toplam	100

Yukarıda bahsedilen farmasötik kompozisyonlar aşağıdaki adımlar takip edilerek hazırlanmaktadır:

5

- Dabigatran eteksilat serbest bazı, mikrokristalin selüloz, laktoz, kolloidal silikon dioksit, prejelatinize nişasta ve sodyum stearil fumaratın yarısının elenip karıştırılması
- Toz karışımın kompaktörden geçirilmesi veya slug-briket baskı yapılması
- Kompaktörden geçirilen tozun elenmesi veya briket tabletlerin kırılması ve elenmesi
- Sodyum stearil fumaratın diğer yarısının karışıma eklenmesi ve 1-2 dakika daha karıştırılması
- Toz karışımın mini tabletler halinde sıkıştırılması
- Mini tabletlerin HPMC kapsüllere doldurulması

10