

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:	PCT/TR2018/050221
International filing date:	10 May 2018 (10.05.2018)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: TR
	Number: 2018/06309
	Filing date: 04 May 2018 (04.05.2018)
Date of receipt at the International Bureau:	29 November 2018 (29.11.2018)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)



**TÜRK
[PATENT]**
TÜRK PATENT VE MARKA KURUMU

RÜÇHAN HAKKI BELGESİ

(PRIORITY DOCUMENT)

No: a 2018 06309

Bu belge içerisindeki başvurunun Türk Patent ve Marka Kurumu'na yapılan Patent başvurusunun tam bir sureti olduğu onaylanır.

(It is hereby certified that annexed hereto is a true copy of the application 2018/06309 for a patent)

Ankara,27.11.2018

Prof. Dr. Habip ASAN
Başkan

(19)



(10) TR 2018 06309 A

(21) Başvuru Numarası

a 2018/06309

(22) Başvuru Tarihi

2018/05/04

(43) Başvuru Yayın Tarihi

2018/11/21

(11) Başvuru Yayın No.

TR 2018 06309 A2

(45) Patent Belgesinin Veriliş Tarihi

(51) Buluşun tasnif sınıfı

A61K 1/00

(30) Rüçhan Bilgileri (32) (33) (31) (74) Vekil

2017/05/10 TR 2017/06848

ERCAN ERGENEKON (SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.)

İSTİNYE MAH. BALABANDERE CAD. NO:14
SARIYER/İSTANBUL

(71) Başvuru Sahibi

SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM ŞİRKETİ

İstinye Mah. Balabandere Cad. No:14 Sarıyer 34460 İstanbul TÜRKİYE

(72) Buluşu Yapanlar

ALİ TÜRKYILMAZ

İstinye Mahallesi Balabandere Caddesi No: 14
Sarıyer 34460 İstanbul TÜRKİYE

ARZU PALANTÖKEN

Büyükdere Caddesi Dereboyu Sokak Zağra İş
Merkezi C Blok Kat 2 34398 Maslak İstanbul
TÜRKİYE

YILDIZ GÜLKOK

İstinye Mahallesi Balabandere Caddesi No:14
34460 Sarıyer İstanbul TÜRKİYE

EZEL URAZ

Halıcıoğlu Mah.Sıvacı Ahmet Sok.Barış Apt.No7
Daire 5 Beyoğlu İstanbul TÜRKİYE

(54) Buluş Başlığı

DABIGATRAN ETEKSİLAT İÇEREN KATI ORAL FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLAR

(57) Özet

Mevcut buluş, dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri içeren katı oral farmasötik kompozisyonlarıyla ilgilidir.

TARİFNAME

DABIGATRAN ETEKSİLAT İÇEREN KATI ORAL FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLAR

5

Buluşun Alanı

Mevcut buluş, birinci kapsül ve birinci kapsülün içerisine yerleştirilmiş ikinci kapsülden oluşan bir dozaj birimi formunda, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir organik asit içeren katı oral farmasötik kompozisyonlarıyla ilgilidir.

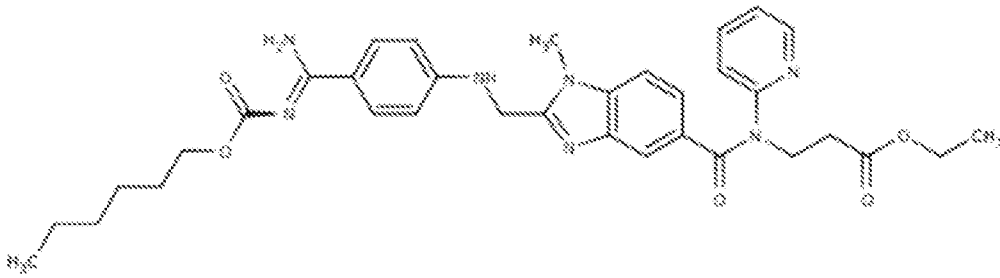
10

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 etoksikarboniletil)amid adı altında trombin inhibe edici etkiye ve trombin süresini uzatıcı etkiye sahip bileşikler olarak açıklanmıştır.

20

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



Formül 1: Dabigatran eteksilat

25

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.

30

Dabigatran eteksilatın sudaki çözünürlüğü 1.8 mg/mL olup, ortamın pH'sına bağlıdır. 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, etkin madde katmanı ve inorganik asit içeren çekirdek ile etkin 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 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.
- 10
- 15 Teknikte hala, dabigatran eteksilatın stabil, uygun maliyetli, hazırlanması kolay, arzu edilen in-vitro salınımı veren, daha iyi bir dissolüsyon profiline ve biyoyararlanıma sahip alternatif kompozisyonların hazırlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İç içe yerleştirilmiş kapsül teknolojisi kullanarak organik asit içeren formülasyonu, dabigatran eteksilat içeren formülasyondan ayırmanın kolay yolunu bulduk. Bulduğumuz bu yol ile aynı zamanda yüksek stabilite ve
- 20 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 içeren, iyi stabilite ve etkin dissolüsyon profiline sahip katı oral farmasötik kompozisyonlar sağlanmasıdır.

- 30 Mevcut buluşun diğer bir amacı, yüksek biyoyararlanıma sahip dabigatran eteksilat içeren stabil bir formülasyon elde edilmesidir.

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

- 35 Bir uygulamaya göre, bahsedilen farmasötik kompozisyon, bir direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini ve en az bir organik asit içermekte olup; söz konusu

kompozisyon, birinci kapsül ve birinci kapsülün içerisine yerleştirilmiş ikinci bir kapsülden oluşan bir dozaj birimi formundadır.

5 Burada kullanıldığı şekliyle "birim dozaj formu" terimi, birinci kapsül ve ikinci kapsülden oluşan iç içe yerleştirilmiş bir kapsül teknolojisi anlamına gelmekte olup; burada ikinci kapsül, birinci kapsülün içerisinde yer almaktadır. Birinci kapsül, birinci formülasyonu içermekte olup; söz konusu birinci formülasyon direkt trombin inhibitörü veya organik asit olabilir. İkinci kapsül, ikinci formülasyonu içermekte olup; söz konusu ikinci formülasyon direkt trombin inhibitörü veya organik asit olabilir.

10

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

15 Mevcut buluşun bu uygulamasına göre, birinci kapsül, birinci ve ikinci kapsül arasında yer alan birinci formülasyonu, ikinci kapsül ise ikinci formülasyonu içermektedir.

20 Mevcut buluşun bu uygulamalarına göre, tek bir dozaj biriminde birbirleriyle geçimsiz formülasyonların bir kombinasyonu sağlanmaktadır. İç içe yerleştirilmiş kapsüllerin hazırlanması daha kolaydır ve önceki teknikte sıklıkla kullanılan izolasyon katmanı gerekliliğini ortadan kaldırır.

25 Burada kullanıldığı şekliyle "geçimsiz formülasyonlar" terimi, direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterlerini veya bir organik asit içeren birinci ve ikinci formülasyon anlamına gelmektedir.

30 Mevcut buluşun bu uygulamalarına göre birinci formülasyon ve ikinci formülasyon, mini tabletler veya granüller veya pelletler veya toz veya boncuklar veya kapsüller veya bunların karışımları formunda olabilir.

35 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyon, direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterlerini veya bir organik asit içermektedir.

35 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, ikinci formülasyon, direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterlerini veya bir organik asit içermektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, bahsedilen farmasötik kompozisyon birinci kapsül ve birinci kapsülün içerisine yerleştirilmiş ikinci bir kapsülden oluşan bir dozaj birimi formunda olup, bahsedilen birinci formulasyon birinci kapsül ve ikinci kapsül arasında ve bahsedilen ikinci formulasyon ikinci kapsül içerisinde yer alıp, söz konusu birinci formulasyon veya söz konusu ikinci formulasyon bir direkt trombin inhibitörü serbest bazı veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri veya en az bir organik asit içermektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, bahsedilen direkt trombin inhibitörü, serbest bazı formunda veya farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri formunda olan dabigatran eteksilattır.

Uygun organik asit, en az bir karboksilik grup içermektedir. Uygun organik asit, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla 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, adipik asit veya bunların karışımları olabilir.

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

Organik asit, dabigatran eteksilatın yüksek biyoyararlanım ve çözünürlük göstermesinde önemli bir işleve sahiptir. Ancak, yüksek miktarlarda kullanılan organik asit, hasta üzerinde geçimsizliğe neden olabilir veya organik asidin intrinsik özelliklerinden dolayı formulasyonlarda kullanılacak ilacın miktarını sınırlayabilir. Bahsedilen farmasötik kompozisyonda kullanılacak direkt trombin inhibitörünün ve organik asidin miktarlarının belirlenmesinde, söz konusu nedenler dikkate alınmalıdır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, direkt trombin inhibitörünün organik aside ağırlıkça oranı, 0.6 ile 8.0 arasında, tercihen 1.0 ile 5.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dabigatran eteksilatın sitrik aside ağırlıkça oranı, 0.6 ile 8.0 arasında, tercihen 1.0 ile 5.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, dabigatran eteksilatın tartarik aside ağırlıkça oranı, 0.6 ile 8.0 arasında, tercihen 1.0 ile 5.0 arasındadır.

Bir uygulamaya göre, bahsedilen kompozisyon, dolgu maddeleri, dağıtıcılar, seyrelticiler, dispersiyon ajanları, bağlayıcılar, lubrikanlar, glidantlar, plastikleştiriciler, koruyucular, tatlandırıcılar, aroma vericiler, eritici bileşenler, renklendiriciler, çözücüler veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermektedir.

Uygun dolgu maddeleri, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, laktoz, şeker, nişasta, modifiye nişasta, mannitol, kalsiyum sülfat, ksilitol veya bunların karışımları olabilir.

- 10 Uygun dağıtıcılar, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, çapraz bağlı polivinil pirolidon (krospovidon), 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, poliakrilat potasyum, sodyum aljinat, mısır nişastası, sodyum nişasta glikolat, aljinik asit, aljinatlar, iyon
- 15 değiştirici reçineler, magnezyum alüminyum silika, sodyum dodesil sülfat, poloksamer, sodyum glisin karbonat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımları olabilir.

- Uygun seyrelticiler, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, mikrokristalin selüloz, mannitol, spreyle kurutulmuş mannitol, laktoz, nişasta, dekstroz, sukroz, fruktoz, maltoz, sorbitol, ksilitol, inositol,
- 20 kaolin, inorganik tuzlar, kalsiyum tuzları, polisakkaritler, dikalsiyum fosfat, sodyum klorür, dekstratlar, laktitol, maltodekstrin, sukroz-maltodekstrin karışımı, trehaloz, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat veya bunların karışımları olabilir.

- Uygun dispersiyon ajanları, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla kalsiyum silikat, magnezyum
- 25 alüminyum silikat veya bunların karışımları olabilir.

- Uygun bağlayıcılar, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla polivinilpirolidon, karnauba mumu, pullulan, gliseril behenat, polikarbofil, polivinil asetat ve bunun kopolimerleri, selüloz asetat ftalat, hidroksipropil nişasta, şekerler, tragakant zamkı, setostearil alkol, arapzamkı, polietilen
- 30 glikol, polivinil alkol, nişasta, prejelatinize nişasta, glikoz, glikoz şurubu, doğal zamklar, sukroz, 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 zamkı, polimetakrilatlar, metakrilat polimerler, kollajenler, jelatin, agar gibi proteinler, aljinat, ksantan
- 35 zamkı, hiyalüronik asit, pektin, polisakkaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamit, alüminyum hidroksit, laponit, bentonit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımları olabilir.

Uygun lubrikanlar , bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, magnezyum stearat, 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, fumarik asit, gliseril palmito stearat, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımları olabilir.

10

Uygun glidantlar, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, koloidal silikon dioksit, talk, alüminyum silikat, silika veya bunların karışımları olabilir.

Uygun plastikleştiriciler, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, farklı molekül ağırlıklarında polietilen glikoller, propilen glikol veya bunların karışımları olabilir.

15

Uygun koruyucular, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla metil paraben ve propil paraben ve tuzlarını (sodyum, potasyum gibi), sodyum benzoat, sitrik asit, benzoik asit, bütıl hidroksitolüen ve bütıl hidroksianisol veya bunların karışımları olabilir.

20

Uygun tatlandırıcılar, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, aspartam, potasyum asesülfam, sodyum sakkarinat, neohesperidin dihidrokalkon, sukraloz, sakkarin, sukroz, glikoz, laktoz, fruktoz gibi şekerler ve mannitol, sorbitol, ksilitol, eritritol gibi şeker alkoller veya bunların karışımları olabilir.

25

Uygun aroma vericiler , bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, mentol, nane, tarçın, çikolata, vanilya ve kiraz, portakal, çilek, üzüm, siyah frenk üzümü, ahududu, muz, kırmızı meyveler, yabancı çilekler vs. gibi meyve özleri veya bunların karışımları olabilir.

30

Uygun eritici bileşenler, gelucire (stearil makrogolgliserit), poloksamer (polioksietilen-polioksi propilen blok kopolimeri), polietilen glikol, povidon, soluplus, katyonik metakrilat, kopovidon, metakrilik asit kopolimerleri, selüloz asetat ftalat, asetilat monogliserid, bütıl ptalbulbütıl glikolat, dibütıl tartrat, dietil ftalat, dimetil ftalat, etil ftaliletıl glikolat, gliserin, propilen glikol, triasetin, triasetin sitrat, tripropionin veya bunların karışımlarının arasından seçilmektedir.

35

Uygun renklendirme maddeleri, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla, ferrik oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç, ve Kozmetik (FD&C) boyları (FD&C mavi, FD&C yeşil, FD&C kırmızı, FD&C sarı, FD&C lake), ponceau, indigo İlaç ve Kozmetik (D&C) mavisi, 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 karışımları olabilir.

5 Uygun çözücüler, bunlarla sınırlı olmaması kaydıyla etil alkol, 2-propanol veya bunların karışımları olabilir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formulasyonu ve ikinci formulasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

10 - ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %5.0-50.0 seyreltici;

- ağırlıkça %1.0-30.0 bağlayıcı;

15 - ağırlıkça %0.1-3.0 glidant;

- ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;

- ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan içeren birinci formulasyon

b) toplam kompozisyonda

20 - ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım içeren ikinci formulasyon içermektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formulasyonu ve ikinci formulasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

25 - ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %10.0-50.0 seyreltici;

- ağırlıkça %10.0-30.0 bağlayıcı;

30 - ağırlıkça %0.5-3.0 glidant;

- ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;

- ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan içeren birinci formulasyon

b) toplam kompozisyonda

35 - ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım içeren ikinci formulasyon içermektedir.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya

5 organik asit içeren toz karışım içeren birinci formülasyon

b) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

10 - ağırlıkça %5.0-50.0 seyreltici;

- ağırlıkça %1.0-30.0 bağlayıcı;

- ağırlıkça %0.1-3.0 glidant;

- ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;

- ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan içeren ikinci formülasyon içermektedir.

15

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya

20 organik asit içeren toz karışım içeren birinci formülasyon

b) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

25 - ağırlıkça %10.0-50.0 seyreltici;

- ağırlıkça %10.0-30.0 bağlayıcı;

- ağırlıkça %0.5-3.0 glidant;

- ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;

- ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan içeren ikinci formülasyon içermektedir.

30

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın

35 farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %5.0-50.0 mikrokristalin selüloz;

- ağırlıkça %1.0-30.0 hidroksipropil metil selüloz;
- ağırlıkça %0.1-3.0 koloidal silikon dioksit;
- ağırlıkça %1.0-15.0 kroskarmelloz sodyum;
- ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat içeren birinci formülasyon

5 b) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit veya tartarik asit içeren toz karışım içeren ikinci formülasyon içermektedir.

10 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

15

- ağırlıkça %10.0-50.0 mikrokristalin selüloz;
- ağırlıkça %10-30.0 hidroksipropil metil selüloz;
- ağırlıkça %0.5-3.0 koloidal silikon dioksit;
- ağırlıkça %1.0-15.0 kroskarmelloz sodyum;

20 - ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat içeren birinci formülasyon

b) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit veya tartarik asit içeren toz karışım içeren ikinci formülasyon içermektedir.

25

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit veya tartarik asit içeren toz karışım içeren birinci formülasyon

30

b) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

35

- ağırlıkça %5.0-50.0 mikrokristalin selüloz;
- ağırlıkça %1.0-30.0 hidroksipropil metil selüloz;

- ağırlıkça %0.1-3.0 koloidal silikon dioksit;
- ağırlıkça %1.0-15.0 kroscarmelloz sodyum;
- ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat içeren ikinci formülasyon içermektedir.

5 Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit veya tartarik asit içeren toz karışım içeren birinci

10 formülasyon

b) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

15 - ağırlıkça %10.0-50.0 mikrokristalin selüloz;

- ağırlıkça %10-30.0 hidroksipropil metil selüloz;

- ağırlıkça %0.5-3.0 koloidal silikon dioksit;

- ağırlıkça %1.0-15.0 kroscarmelloz sodyum;

- ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat içeren ikinci formülasyon içermektedir.

20

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, söz konusu buluşun farmasötik kompozisyonları, aşağıdaki adımlardan oluşan bir proses ile hazırlanabilir:

a. Birinci formülasyon mini tabletler veya granüller veya pelletler veya toz veya boncuklar veya kapsüller veya bunların karışımları formunda hazırlanır;

25 b. İkinci formülasyon mini tabletler veya granüller veya pelletler veya toz veya boncuklar veya kapsüller veya bunların karışımları formunda hazırlanır;

c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulur ve;

d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilir ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulur.

30

Tablo 1

İç içe Yerleştirilmiş Kapsül Teknolojisi		Örnek 1		Örnek 2		Örnek 3		Örnek 4		Örnek 5		Örnek 6	
Kat/Dozaj Formu	Farmasötik Kompozisyon	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit
Birinci Kapsül	Pelletler	+											
	Granüller			+									
	Mini tabletler					+							
	Boncuklar							+					
	Toz									+			
	Kapsüller											+	
İkinci Kapsül	Pelletler		+		+		+		+		+		+
	Granüller		+		+		+		+		+		+
	Mini tabletler		+		+		+		+		+		+
	Boncuklar		+		+		+		+		+		+
	Toz		+		+		+		+		+		+
	Kapsüller		+		+		+		+		+		+

Tablo 2

İç içe Yerleştirilmiş Kapsül Teknolojisi		Örnek 1		Örnek 2		Örnek 3		Örnek 4		Örnek 5		Örnek 6	
Kat/Dozaj Formu	Farmasötik Kompozisyon	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit	Dabigatran Eteksilat	Organik Asit
Birinci Kapsül	Pelletler	+											
	Granüller			+									
	Mini tabletler					+							
	Boncuklar							+					
	Toz									+			
	Kapsüller											+	
İkinci Kapsül	Pelletler		+		+		+		+		+		+
	Granüller		+		+		+		+		+		+
	Mini tabletler		+		+		+		+		+		+
	Boncuklar		+		+		+		+		+		+
	Toz		+		+		+		+		+		+
	Kapsüller		+		+		+		+		+		+

5

Tablo 1 ve Tablo 2'ye göre, 1'den 6'ya kadar numaralandırılan örneklerin tümü, dabigatran eteksilat ve bir organik asit içermektedir. Bu tablolar tüm alternatif farmasötik formülasyonları göstermektedir.

10

“Granül haline getirme” veya “granülasyon” terimleri, toz, eriyik veya sulu çözelti formundaki başlangıç materyalinden her biri neredeyse aynı boyutta ve şekilde partiküllerden oluşan granüler bir ürün hazırlama prosesi anlamına gelmektedir. Burada kullanılan şekliyle “granüller” terimi aglomera olmuş partiküller anlamına gelmektedir.

15

Mevcut buluşun kompozisyonları, bir tozun, bir bağlayıcı ve bir çözücü ile karıştırıldığı ve daha sonra granül haline getirildiği yaş granülasyon prosesleri, çift baskı (slugging) yöntemi veya sıkıştırma ve direkt baskı gibi kuru granülasyon prosesleri veya bir tozun ısıyla eriyen bağlayıcı

ile karıştırıldığı ve ısıyla granülasyona tabi tutulduğu ergitme yöntemiyle granülasyon prosesleri kullanılarak hazırlanabilir. Bu granülasyon prosesleri, planet karıştırıcılar veya vidalı karıştırıcılar gibi makinelerle kullanılan karıştırmalı granülasyon (agitating granulation), Henschel karıştırıcılar ve süper karıştırıcılar gibi makinelerle kullanılan yüksek hıza sahip karıştırıcılarla granülasyon (high shear granulation), silindirik, döner granülatör, vidalı ekstrüzyon granülatörü ve pellet öğütme granülatörü gibi makinelerle kullanılan ekstrüzyon granülasyonu yöntemi gibi çeşitli granülasyon prosesleri ile veya kazanda granülasyon (tumbling-granulation) yöntemi, akışkan yatak yöntemiyle granülasyon, sıkıştırma yöntemiyle granülasyon, ezme (crushing) granülasyonu yöntemi ve püskürterek kurutma yöntemi ile granülasyon gibi diğer prosesler ile kombine edilebilir. Yukarıda belirtilen granülasyon prosesleri tek başına kullanılabilir ve kullanımlarında herhangi bir sınırlama yoktur.

Partiküller granül haline getirildikten sonra, arzu edilen partikül boyutunu elde etmek için öğütülebilirler. Granüllerin öğütülmesi için uygun proseslere örnekler, çekiçle öğütme, bilyalı öğütme, sıvı enerjili öğütme, merdaneli öğütme, kesmeli öğütme veya teknikte bilinen diğer öğütme prosesleri verilebilir.

"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.

"Küresel pellet" terimi, şekli yuvarlak veya yuvarlağa yakın olan ve genellikle ekstrüzyon ve sferonizasyon prosesi ile üretilen boncuk, boncukçuk (beadlets), küresel partiküller, sferoid veya benzerlerine karşılık gelmektedir.

"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.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen birinci veya ikinci formülasyonun hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

a. 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 karıştırılır;

- b. Adım (a)'da elde edilen karışım granül haline getirilir;
- c. Adım (b)'de elde edilen granüller kurutulur veya soğutulur;
- d. İsteğe bağlı olarak, adım (c)'de elde edilen granüllere en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyan eklenir ve karıştırılır.

5 e. Karışım birinci veya ikinci kapsüle doldurulur.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen birinci veya ikinci formülasyonun hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

- 10 a. Organik asit ve isteğe bağlı olarak en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyan karıştırılır;
- b. Adım (a)'da elde edilen karışım, organik asit granülleri elde etmek üzere granül haline getirilir veya adım (a)'da elde edilen karışım, organik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulur;
- 15 c. İsteğe bağlı olarak organik asit granülleri veya pelletleri izolasyon çözeltisi ile kaplanır;
- d. Adım (b)'de veya adım (c)'de elde edilen organik asit granülleri veya pelletleri birinci kapsüle veya ikinci kapsüle doldurulur.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen proses aşağıdaki adımları içermektedir:

- a. Birinci formülasyon hazırlanır;
- i. Direkt trombin inhibitörü serbest bazı veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, seyreltici, bağlayıcı, glidant, dağıtıcı karıştırılır;
- 25 ii. Adım (i)'de elde edilen karışım granüle edilir;
- iii. Adım (ii)'de elde edilen granüller kurutulur;
- iv. İsteğe bağlı olarak, adım(iii)'te elde edilen granüllere lubrikan ilave edilir ve karıştırılır;
- b. İkinci formülasyon hazırlanır;
- 30 i. Organik asit ve tercihen en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyan karıştırılır;
- ii. Adım(i)'de elde edilen karışım, organik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulur;
- iii. İsteğe bağlı olarak, organik asit pelletleri bir izolasyon çözeltisi ile kaplanır;
- 35 c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulur ve;
- d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilir ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulur.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen proses aşağıdaki adımları içermektedir:

a. Birinci formülasyon hazırlanır;

5 i. Organik asit ve tercihen en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekşiyan karıştırılır;

ii. Adım(i)'de elde edilen karışım, organik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulur;

iii. İsteğe bağlı olarak, organik asit pelletleri bir izolasyon çözeltisi ile kaplanır;

10 b. İkinci formülasyon hazırlanır;

i. Direkt trombin inhibitörü serbest bazı veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, seyreltici, bağlayıcı, glidant, dağıtıcı karıştırılır;

ii. Adım (i)'de elde edilen karışım granüle edilir;

15 iii. Adım (ii)'de elde edilen granüller kurutulur;

iv. İsteğe bağlı olarak, adım(iii)'te elde edilen granüllere lubrikan ilave edilir ve karıştırılır;

c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulur ve;

d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilir ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle 20 doldurulur.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen proses aşağıdaki adımları içermektedir:

a. Birinci formülasyon hazırlanır;

25 i. Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum karıştırılır;

ii. Adım (i)'de elde edilen karışım su ile granüle edilir;

iii. Adım (ii)'de elde edilen granüller kurutulur;

30 iv. İsteğe bağlı olarak, adım(iii)'te elde edilen granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır;

b. İkinci formülasyon hazırlanır;

i. Sitrik asit veya tartarik asit, mikrokristalin selüloz ve hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisi ile karıştırılır;

35 ii. Adım(i)'de elde edilen karışım, sitrik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulur;

iii. İsteğe bağlı olarak, sitrik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri bir izolasyon çözeltisi ile kaplanır;

c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulur ve;

d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilir ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulur.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen proses aşağıdaki adımları içermektedir:

a. Birinci formülasyon hazırlanır;

i. Sitrik asit veya tartarik asit, mikrokristalin selüloz ve hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisi ile karıştırılır;

ii. Adım(i)'de elde edilen karışım, sitrik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulur;

iii. İsteğe bağlı olarak, sitrik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri bir izolasyon çözeltisi ile kaplanır;

b. İkinci formülasyon hazırlanır;

i. Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum karıştırılır;

ii. Adım (i)'de elde edilen karışım su ile granüle edilir;

iii. Adım (ii)'de elde edilen granüller kurutulur;

iv. İsteğe bağlı olarak, adım(iii)'te elde edilen granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır;

c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulur ve;

d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilir ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulur.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen birinci veya ikinci formülasyonun hazırlama prosesi aşağıdaki adımları

içermektedir:

a. 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 elenir ve karıştırılır ;

b. Toz karışım sıkıştırma veya çift baskı (slugging) işlemine tabi tutulur;

c. Sıkıştırılan toz elenir veya çift baskıdan geçirilen briket tabletler (slug'lar) öğütülür ve elenir;

d. İsteğe bağlı olarak karışıma en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyan eklenir ve 1–2 dakika daha karıştırılır.

- e. Toz karışım mini tabletler halinde basılır.
- f. Mini tabletler birinci veya ikinci kapsüle doldurulur.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen birinci veya ikinci formülasyonun hazırlama prosesi aşağıdaki adımları içermektedir:

- a. Organik asit ve isteğe bağlı olarak en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekşiyan elenir ve karıştırılır;
- b. Toz karışım sıkıştırıcıdan geçirilir veya slugging işlemine tabi tutulur;
- c. Sıkıştırılan toz elenir veya briket tabletler (slug'lar) öğütülür ve elenir;
- d. İsteğe bağlı olarak karışıma en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekşiyan eklenir ve 1–2 dakika daha karıştırılır.
- e. Toz karışım mini tabletler halinde basılır.
- f. Mini tabletler birinci veya ikinci kapsüle doldurulur.

Bir uygulamaya göre, organik asit pelletleri veya organik asit granülleri, izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

Bir uygulamaya göre, izolasyon çözeltisi, polimerik veya polimerik olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir bir bileşenden veya bunların herhangi bir kombinasyonundan oluşmaktadır.

Bir uygulamaya göre, kapsül materyali, hidroksipropil metil selüloz (HPMC) veya alkali ile muamele edilmiş jelatin veya asit ile muamele edilmiş jelatin veya kimyasal olarak modifiye edilmiş jelatindir.

Bir uygulamaya göre, kapsül materyali ayrıca, agar, nişasta, aljinik asit, guar zımkı, plastikleştirici ve bunların karışımını içerebilir.

HPMC bazlı kapsüllerin jelatin bazlı kapsüllere göre dissolüsyon hızını geciktirici etkisi vardır. Asit kullanılan farmasötik kompozisyonda, jelatin bazlı kapsüller, HPMC bazlı kapsüllere göre daha fazla tercih edilir.

Bir uygulamaya göre, organik asit pelletleri veya kaplı organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı içeren kapsül, jelatinden veya HPMC'den, tercihen jelatinden oluşmaktadır.

Bir uygulamaya göre, sitrik asit pelletleri veya kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışımı içeren kapsül, jelatinden veya HPMC'den, tercihen jelatinden oluşmaktadır.

5 Bir uygulamaya göre, tartarik asit pelletleri veya kaplı tartarik asit pelletleri veya tartarik asit içeren toz karışımı içeren kapsül, jelatinden veya HPMC'den, tercihen jelatinden oluşmaktadır.

Bir uygulamaya göre, dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini içeren kapsül jelatinden veya HPMC'den oluşmaktadır.

10

Örnek 1:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Mikrokristalin selüloz	5.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	1.0 - 30.0
Kolloidal Silikon dioksit	0.1 - 3.0
Kroskarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Kaplı (İzole) Organik Asit Pelletleri / Organik Asit Pelletleri / Organik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
TOPLAM	100.0

Organik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

15 Organik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

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

İzolasyon çözeltisinin hazırlanışı:

20

Formül 1:

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

Formül 2:

- 5 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.

10

Organik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

Organik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Organik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, koloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

15

Üretim yöntemi 1:**Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı**

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

20

İç İçerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

25

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

30

35

İç İç Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat birinci kapsüle doldurulur.

5

Üretim yöntemi 3:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve karıştırılır. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

10

İç İç Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

15

Örnek 2:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Kaplı (İzole) Organik Asit Pelletleri / Organik Asit Pelletleri / Organik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Mikrokristalin selüloz	5.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	1.0 - 30.0
Koloidal Silikon dioksit	0.1 - 3.0
Kroscarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
TOPLAM	100.0

20

Organik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

Organik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

5

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

İzolasyon çözeltisinin hazırlanışı:

Formül 1:

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

10

Formül 2:

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.

15

Organik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

Organik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Organik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, koloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

20

Üretim yöntemi 1:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

25

30

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

35

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

Üretim yöntemi 3:**Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı**

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve karıştırılır. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

Örnek 3:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Mikrokristalin selüloz	5.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	1.0 - 30.0
Koloidal Silikon dioksit	0.1 - 3.0
Kroskarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0

İkinci Kapsül İçeriği	
Kaplı (İzole) Sitrik Asit Pelletleri / Sitrik Asit Pelletleri / Sitrik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
TOPLAM	100.0

Sitrik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

Sitrik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

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

İzolasyon çözeltisinin 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.

Sitrik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

Sitrik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Sitrik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, koloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

Üretim yöntemi 1:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

5

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

10

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat birinci kapsüle doldurulur.

15

Üretim yöntemi 3:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve karıştırılır. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

20

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

25

Örnek 4:

30

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Kaplı (İzole) Sitrik Asit Pelletleri / Sitrik Asit Pelletleri / Sitrik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan	30.0 - 80.0

kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	
Mikrokristalin selüloz	5.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	1.0 - 30.0
Kolloidal Silikon dioksit	0.1 - 3.0
Kroskarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
TOPLAM	

Sitrik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

Sitrik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

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

İzolasyon çözeltisinin 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.

Sitrik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

Sitrik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Sitrik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, kolloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

Üretim yöntemi 1:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir.

Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

- 5 Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

Üretim yöntemi 2:

- 10 Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

15 İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

20 Üretim yöntemi 3:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve karıştırılır. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir.

- 25 Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

- 30 Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

Yukarıda 3 ve 4 için verilen örneklerde buluşun bir başka uygulamasına göre, kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışım yerine kaplı tartarik asit

- 35 pelletleri veya tartarik asit pelletleri veya tartarik asit içeren toz karışım koyulabilir.

Örnek 5:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Mikrokristalin selüloz	10.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	10.0 - 30.0
Kolloidal Silikon dioksit	0.5 - 3.0
Kroskarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Kaplı (İzole) Organik Asit Pelletleri / Organik Asit Pelletleri / Organik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
TOPLAM	100.0

Organik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

- Organik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

İzole Organik Asit Pelletlerinin (Kaplı Organik Asit Pelletleri) Hazırlanışı:**İzolasyon çözeltisinin hazırlanışı:****Formül 1:**

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:

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

- Organik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

Organik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Organik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, kolloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

5 Üretim yöntemi 1:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve

10 karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

15

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

20

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat birinci kapsüle doldurulur.

25

Üretim yöntemi 3:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve karıştırılır. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

30

35

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

5

Örnek 6:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Kaplı (İzole) Organik Asit Pelletleri / Organik Asit Pelletleri / Organik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Mikrokristalin selüloz	10.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	10.0 - 30.0
Kolloidal Silikon dioksit	0.5 - 3.0
Kroskarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
TOPLAM	100.0

Organik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

Organik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidrokspipril selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

10

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

İzolasyon çözeltisinin hazırlanışı:

Formül 1:

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.

20

Formül 3:

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

- 5 Organik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

Organik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Organik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, koloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

10

Üretim yöntemi 1:**Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı**

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir.

- 15 Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

20

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

25

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

30

Üretim yöntemi 3:**Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı**

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve

35

kariştırılır. Karişım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir. Kompres edilen karişım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve kariştırılır.

5 İ İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinici kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karişım, birinci kapsül içine doldurulur.

10 rnek 7:

Birinci Kapsül İçeriği	AĞırlıkça %
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatin farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Mikrokristalin selüloz	10.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	10.0 - 30.0
Kolloidal Silikon dioksit	0.5 - 3.0
Kroskarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
İkinici Kapsül İçeriği	
Kaplı (İzole) Sitrik Asit Pelletleri / Sitrik Asit Pelletleri / Sitrik Asit İçeren Toz Karişım	10.0 – 50.0
TOPLAM	100.0

Sitrik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

Sitrik asit ve mikrokristalin selüloz kariştırılır ve bu karişım, yaşbir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

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

İzolasyon zeltisinin hazırlanışı:

Formül 1:

20 Saf suya HPMC ve sukroz ilave edilir ve kariştırılır. Elde edilen karişıma talk eklenir ve kariştırılır.

Formül 2:

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

Formül 3:

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

Sitrik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

10 **Sitrik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı**

Sitrik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, koloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

Üretim yöntemi 1:

15 **Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı**

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

20

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

25

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz

30

karışım mini tabletler şeklinde basılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat birinci kapsüle doldurulur.

35

Üretim yöntemi 3:**Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı**

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve karıştırılır. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

İç İçerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

Örnek 8:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Kaplı (İzole) Sitrik Asit Pelletleri / Sitrik Asit Pelletleri / Sitrik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Mikrokristalin selüloz	10.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	10.0 - 30.0
Kolloidal Silikon dioksit	0.5 - 3.0
Kroscarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
TOPLAM	

Sitrik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

Sitrik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yağ bir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yağ kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

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

İzolasyon çözeltisinin hazırlanışı:

Formül 1:

5 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:

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

Sitrik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

15 Sitrik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Sitrik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, koloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

Üretim yöntemi 1:

20 Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

25

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

30

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

35

İç İç Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

5

Üretim yöntemi 3:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve karıştırılır. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

10

İç İç Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı sitrik asit pelletleri veya sitrik asit pelletleri veya sitrik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

15

Örnek 9:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Mikrokristalin selüloz	10.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	10.0 - 30.0
Koloidal Silikon dioksit	0.5 - 3.0
Kroscarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Kaplı (İzole) Tartarik Asit Pelletleri / Tartarik Asit Pelletler / Tartarik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
TOPLAM	100.0

20

Tartarik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

Tartarik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

5

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

İzolasyon çözeltisinin hazırlanışı:

Formül 1:

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

10

Formül 2:

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.

15

Tartarik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

20 Tartarik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Tartarik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, koloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

Üretim yöntemi 1:

25 Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

30

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı tartarik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri veya tartarik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

35

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı tartarik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri veya tartarik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat birinci kapsüle doldurulur.

Üretim yöntemi 3:**Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı**

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve karıştırılır. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir.. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı tartarik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri veya tartarik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

Örnek 10:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Kaplı (İzole) Tartarik Asit Pelletleri / Tartarik Asit Pelletleri / Tartarik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Mikrokristalin selüloz	10.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	10.0 - 30.0

Kolloidal Silikon dioksit	0.5 - 3.0
Kroskarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
TOPLAM	100.0

Tartarik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

Tartarik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet vermek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

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

İzolasyon çözeltisinin 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.

Tartarik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

20

Tartarik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Tartarik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, kolloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

Üretim yöntemi 1:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Bu karışım su ile granül haline getirilir. Granüller 50°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve

30 karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı tartarik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri veya tartarik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

5

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır. Toz karışım suyla granül haline getirilir ve 50°C'lik fırında kurutulur. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

10

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı tartarik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri veya tartarik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

15

Üretim yöntemi 3:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum karıştırılır. Magnezyum stearatın bir kısmı karışıma eklenir ve karıştırılır. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir.. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

20

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı tartarik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri veya tartarik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

25

Bir uygulamaya göre, buluş, dabigatran eteksilatın bu farmasötik kompozisyonlardaki çözünürlüğünü arttırmak için, siklodekstrin veya polivinilpirolidon (PVP) veya polietilen glikol (PEG) veya bunların karışımlarını kullanarak başka çözümler sunar.

30

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formulasyonu ve ikinci formulasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

35

a) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %3.0-30.0 siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları;

5 - ağırlıkça %5.0-50.0 seyreltici;

- ağırlıkça %1.0-30.0 bağlayıcı;

- ağırlıkça %0.1-3.0 glidant;

- ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;

- ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan içeren birinci formülasyon

10 b) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım içeren ikinci formülasyon içermektedir.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen proses aşağıdaki adımları içermektedir:

15 a. Birinci formülasyon hazırlanır;

i. Direkt trombin inhibitörü serbest bazı veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, birinci süspansiyonu elde etmek için bir çözücü ile süspande edilir;

20 ii. Siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları, ikinci süspansiyonu elde etmek için bir çözücü ile süspande edilir;

iii. Adım (ii)'de elde edilen ikinci süspansiyon, adım (i)'de elde edilen birinci süspansiyon üzerine, direkt trombin inhibitörü karışımı elde etmek için ilave edilir;

25 iv. Seyreltici, bağlayıcı, glidant ve dağıtıcı, bir karışım elde etmek için karıştırılır ve öğütülür;

v. Adım (iii)'te elde edilen direkt trombin inhibitörü karışımı, adım (iv)'te elde edilen karışım ile granüller elde etmek için granüle edilir;

vi. Adım (v)'de elde edilen granüller kurutulur ve öğütülür;

vii. Adım (vi)'de elde edilen granüllere lubrikan ilave edilir ve karıştırılır;

30 b. İkinci formülasyon hazırlanır;

i. Organik asit ve tercihen en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekşiyan karıştırılır;

ii. Adım(i)'de elde edilen karışım, organik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulur;

35 iii. İsteğe bağlı olarak, organik asit pelletleri bir izolasyon çözeltisi ile kaplanır;

c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulur ve;

d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilir ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulur.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %3.0-30.0 siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları;

- ağırlıkça %5.0-50.0 mikrokristalin selüloz;

- ağırlıkça %1.0-30.0 hidroksipropil metil selüloz;

- ağırlıkça %0.1-3.0 koloidal silikon dioksit;

- ağırlıkça %1.0-15.0 kroscarmelloz sodyum;

- ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat içeren birinci formülasyon

b) toplam kompozisyonda

- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit veya tartarik asit içeren toz karışım içeren ikinci formülasyon içermektedir.

Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen proses aşağıdaki adımları içermektedir:

a. Birinci formülasyon hazırlanır;

i. Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, birinci süspansiyonu elde etmek için etil alkol, 2-propanol veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilecek bir çözücü ile süspande edilir;

ii. Siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları, ikinci süspansiyonu elde etmek için bir su ile süspande edilir;

iii. Adım (ii)'de elde edilen ikinci süspansiyon, adım (i)'de elde edilen birinci süspansiyon üzerine, dabigatran eteksilat karışımı elde etmek için ilave edilir;

iv. Mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum, bir karışım elde etmek için karıştırılır ve öğütülür;

v. Adım (iii)'te elde edilen dabigatran eteksilat karışım, adım (iv)'te elde edilen karışım ile granüller elde etmek için granüle edilir;

vi. Adım (v)'de elde edilen granüller kurutulur ve öğütülür;

vii. Adım (vi)'de elde edilen granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır;

b. İkinci formulasyon hazırlanır;

i. Sitrik asit veya tartarik asit ve tercihen en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir eksipiyen karıştırılır;

5 ii. Adım(i)'de elde edilen karışım, sitrik asit veya tartarik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulur;

iii. İsteğe bağlı olarak, sitrik asit veya tartarik asit pelletleri bir izolasyon çözeltisi ile kaplanır;

c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulur ve;

10 d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilir ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulur.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formulasyonu ve ikinci formulasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

a) toplam kompozisyonda

15 - ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım içeren birinci formulasyon

b) toplam kompozisyonda

20 - ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %3.0-30.0 siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları;

- ağırlıkça %5.0-50.0 seyreltici;

- ağırlıkça %1.0-30.0 bağlayıcı;

- ağırlıkça %0.1-3.0 glidant;

25 - ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;

- ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan;

içeren ikinci formulasyon içermektedir.

30 Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen proses aşağıdaki adımları içermektedir:

a. Birinci formulasyon hazırlanır;

i. Organik asit ve tercihen en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir eksipiyen karıştırılır;

35 ii. Adım(i)'de elde edilen karışım, organik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulur;

iii. İsteğe bağlı olarak, organik asit pelletleri bir izolasyon çözeltisi ile kaplanır;

b. İkinci formulasyon hazırlanır;

- i. Direkt trombin inhibitörü serbest bazı veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, birinci süspansiyonu elde etmek için bir çözücü ile süspande edilir;
- ii. Siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları, ikinci süspansiyonu elde etmek için bir çözücü ile süspande edilir;
- iii. Adım (ii)'de elde edilen ikinci süspansiyon, adım (i)'de elde edilen birinci süspansiyon üzerine, bir direkt trombin inhibitörü karışımı elde etmek için ilave edilir;
- iv. Seyreltici, bağlayıcı, glidant ve dağıtıcı, bir karışım elde etmek için karıştırılır ve öğütülür;
- v. Adım (iii)'te elde edilen direkt trombin inhibitörü karışımı, adım (iv)'te elde edilen karışım ile granüller elde etmek için granüle edilir;
- vi. Adım (v)'de elde edilen granüller kurutulur ve öğütülür;
- vii. Adım (vi)'de elde edilen granüllere lubrikan ilave edilir ve karıştırılır;
- c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulur ve;
- d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilir ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulur.

Mevcut buluşun bir uygulamasına göre, birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren bahsedilen farmasötik kompozisyon;

- a) toplam kompozisyonda
- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit veya tartarik asit içeren toz karışım içeren birinci formülasyon;
- b) toplam kompozisyonda
- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;
 - ağırlıkça %3.0-30.0 siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları;
 - ağırlıkça %5.0-50.0 mikrokristalin selüloz;
 - ağırlıkça %1.0-30.0 hidroksipropil metil selüloz;
 - ağırlıkça %0.1-3.0 koloidal silikon dioksit;
 - ağırlıkça %1.0-15.0 kroscarmelloz sodyum;
 - ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat içeren ikinci formülasyon içermektedir.

- Mevcut buluşun bir diğer uygulaması, söz konusu farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup; bahsedilen proses aşağıdaki adımları içermektedir:

a. Birinci formülasyon hazırlanır;

i. Sitrik asit veya tartarik asit ve tercihen en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyan karıştırılır;

ii. Adım(i)'de elde edilen karışım, sitrik asit veya tartarik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulur;

5 iii. İsteğe bağlı olarak, sitrik asit veya tartarik asit pelletleri bir izolasyon çözeltisi ile kaplanır;

b. İkinci formülasyon hazırlanır;

10 i. Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, birinci süspansiyonu elde etmek için etil alkol, 2-propanol veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilecek bir çözücü ile süspande edilir;

ii. Siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları, ikinci süspansiyonu elde etmek için bir su ile süspande edilir;

15 iii. Adım (ii)'de elde edilen ikinci süspansiyon, adım (i)'de elde edilen birinci süspansiyon üzerine, bir dabigatran eteksilat karışımı elde etmek için ilave edilir;

iv. Mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum, bir karışım elde etmek için karıştırılır ve öğütülür;

v. Adım (iii)'te elde edilen dabigatran eteksilat karışım, adım (iv)'te elde edilen karışım ile granüller elde etmek için granüle edilir;

20 vi. Adım (v)'de elde edilen granüller kurutulur ve öğütülür;

vii. Adım (vi)'de elde edilen granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır;

c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulur ve;

d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilir ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulur.

25

Örnek 11:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları	3.0 – 30.0
Mikrokristalin selüloz	5.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	1.0 - 30.0
Kolloidal Silikon dioksit	0.1 - 3.0

Kroskarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Kaplı (İzole) Organik Asit Pelletleri / Organik Asit Pelletleri / Organik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
TOPLAM	100.0

Organik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

- Organik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

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

İzolasyon çözeltisinin 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.

Organik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

20

Organik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Organik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, koloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

Üretim yöntemi 1:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, etil alkol veya 2-propanol ile süspande edilir. Siklodekstrin veya PVP veya PEG, su ile süspande edilir. Siklodekstrin veya PVP veya PEG süspansiyonu 30-35°C'de etil alkol veya 2-propanol ile süspande edilmiş dabigatran eteksilat üzerine ilave edilir.

25

Mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır ve ardından dabigatran eteksilat karışımıyla karıştırılır ve granüle edilir. Granüller 55°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

5

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

10

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, etil alkol veya 2-propanol ile süspande edilir. Siklodekstrin veya PVP veya PEG, su ile süspande edilir. Siklodekstrin veya PVP veya PEG süspansiyonu 30-35°C'de etil alkol veya 2-propanol ile süspande edilmiş dabigatran eteksilat üzerine ilave edilir.

15

Mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır ve ardından dabigatran eteksilat karışımıyla karıştırılır ve granüle edilir. Granüller 55°C'de kurutulur ve elenir. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

20

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat birinci kapsüle doldurulur.

25

Üretim yöntemi 3:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, siklodekstrin veya PVP veya PEG, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum ve magnezyum stearatın yarısı karıştırılır ve öğütülür. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

30

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve dabigatran eteksilat granülleri, birinci kapsüle doldurulur.

35

Örnek 12:

Birinci Kapsül İçeriği	Ağırlıkça %
Kaplı (İzole) Organik Asit Pelletleri / Organik Asit Pelletleri / Organik Asit İçeren Toz Karışım	10.0 – 50.0
İkinci Kapsül İçeriği	
Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri	30.0 - 80.0
Siklodekstrin veya PVP veya PEG veya bunların karışımları	3.0 – 30.0
Mikrokristalin selüloz	5.0 - 50.0
Hidroksipropil metil selüloz	1.0 - 30.0
Kolloidal Silikon dioksit	0.1 - 3.0
Kroskarmelloz sodyum	1.0 - 15.0
Magnezyum stearat	0.1 - 5.0
TOPLAM	100.0

Organik Asit Pelletlerinin Hazırlanışı:

- Organik asit ve mikrokristalin selüloz karıştırılır ve bu karışım, yaş bir kütle elde etmek için hidrokspipril selüloz içeren izopropil alkol çözeltisine eklenir. Söz konusu yaş kütle, pellet elde etmek üzere ekstrüzyona, sferonizasyona tabi tutulur, kurutulur ve elenir.

İzole Organik Asit Pelletlerinin (Kaplı Organik Asit Pelletleri) Hazırlanışı:**İzolasyon çözeltisinin hazırlanışı:****Formül 1:**

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:

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

Organik asit pelletleri, Formül 1 ila 3 arasından seçilen izolasyon çözeltisi ile kaplanır.

Organik Asit İçeren Toz Karışımının Hazırlanışı

Organik asit, spreyle kurutulmuş laktoz, koloidal silikon dioksit ve prejelatinize nişasta elenir ve karıştırılır. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır.

Üretim yöntemi 1:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, etil alkol veya 2-propanol ile süspande edilir. Siklodekstrin veya PVP veya PEG, su ile süspande edilir. Siklodekstrin veya PVP veya PEG süspansiyonu 30-35°C'de etil alkol veya 2-propanol ile süspande edilmiş dabigatran eteksilat üzerine ilave edilir. Mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır ve ardından dabigatran eteksilat karışımıyla karıştırılır ve granüle edilir. Granüller 55°C'de kurutulur ve elenir. Kurutulmuş granüllere magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

Üretim yöntemi 2:

Dabigatran eteksilat, etil alkol veya 2-propanol ile süspande edilir. Siklodekstrin veya PVP veya PEG, su ile süspande edilir. Siklodekstrin veya PVP veya PEG süspansiyonu 30-35°C'de etil alkol veya 2-propanol ile süspande edilmiş dabigatran eteksilat üzerine ilave edilir. Mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyum elekten geçirilir ve karıştırılır ve ardından dabigatran eteksilat karışımıyla karıştırılır ve granüle edilir. Granüller 55°C'de kurutulur ve elenir. Magnezyum stearat eklenir ve 1-2 dakika daha karıştırılır. Toz karışım mini tabletler şeklinde basılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Mini tabletler formundaki dabigatran eteksilat, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

Üretim yöntemi 3:

Dabigatran Eteksilat Granüllerinin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat, siklodekstrin veya PVP veya PEG, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyum ve magnezyum stearatın yarısı karıştırılır ve öğütülür. Karışım, silindirler arası sıkıştırma yöntemi (roller compaction) ile kompres edilir. Kompres edilen karışım (granüller) elenir. Kalan magnezyum elenen granüllere eklenir ve karıştırılır.

İç İçe Yerleştirilmiş Kapsüllerin Hazırlanışı

Dabigatran eteksilat granülleri, ikinci kapsüle doldurulur. İkinci kapsül, birinci kapsülün içine yerleştirilir ve kaplı organik asit pelletleri veya organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışım, birinci kapsül içine doldurulur.

Yukarıda 11 ile 12 arasında verilen örneklerde buluşun bir başka uygulamasına göre, 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, adipik asit veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilir. Tercihen, organik asit, sitrik asit veya tartarik asit veya bunların karışımlarıdır.

İSTEMLER

1. Bir farmasötik kompozisyon, birinci kapsül ve birinci kapsülün içerisine yerleştirilmiş ikinci bir kapsülden oluşan bir dozaj birimi formunda olup özelliği,
 - birinci formulasyonun birinci kapsül ve ikinci kapsül arasında ve ikinci formulasyonun ikinci kapsül içerisinde yer alması ve;
 - birinci formulasyonun veya ikinci formulasyonun bir direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini veya en az bir organik asidi içermesidir.
2. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; birinci formülasyonun ve ikinci formülasyonun, mini tabletler veya granüller veya pelletler veya toz veya boncuklar veya kapsüller veya bunların karışımları formunda olmasıdır.
3. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; direkt trombin inhibitörünün, serbest baz formunda veya farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri formunda dabigatran eteksilat olmasıdır.
4. İstem 1'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; organik asidin, 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, adipik asit veya bunların karışımlarını içeren bir gruptan seçilmesidir.
5. İstem 4'e göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; organik asidin, sitrik asit veya tartarik asit veya bunların karışımları olmasıdır.
6. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; direkt trombin inhibitörünün organik aside ağırlıkça oranının 0.6 ile 8.0 arasında, tercihen 1.0 ile 5.0 arasında olmasıdır.
7. İstem 6'ya göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dabigatran eteksilatın sitrik aside ağırlıkça oranının 0.6 ile 8.0 arasında, tercihen 1.0 ile 5.0 arasında olmasıdır.
8. İstem 6'ya göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dabigatran eteksilatın tartarik aside ağırlıkça oranının 0.6 ile 8.0 arasında, tercihen 1.0 ile 5.0 arasında olmasıdır.

9. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyon olup, özelliği; dolgu maddeleri, dağıtıcılar, bağlayıcılar, seyrelticiler, lubrikanlar, glidantlar dispersiyon ajanları, plastikleştiriciler, koruyucular, tatlandırıcılar, aroma vericiler, eritici bileşenler, renklendiriciler, çözücüler veya bunların karışımlarından seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde içermesidir.
10. Önceki istemlerden herhangi birine göre birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren farmasötik kompozisyon olup özelliği;
- a) toplam kompozisyonda birinci formülasyonun
- ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;
 - ağırlıkça %5.0-50.0 seyreltici;
 - ağırlıkça %1.0-30.0 bağlayıcı;
 - ağırlıkça %0.1-3.0 glidant;
 - ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;
 - ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan;
- b) toplam kompozisyonda ikinci formülasyonun
- ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı içermesidir.
11. Önceki istemlerden herhangi birine göre birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren farmasötik kompozisyon olup özelliği;
- a) toplam kompozisyonda birinci formülasyonun
- ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;
 - ağırlıkça %10.0-50.0 seyreltici;
 - ağırlıkça %10.0-30.0 bağlayıcı;
 - ağırlıkça %0.5-3.0 glidant;
 - ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;
 - ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan;
- b) toplam kompozisyonda ikinci formülasyonun
- ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı içermesidir.

12. Önceki istemlerden herhangi birine göre birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren farmasötik kompozisyon olup özelliği;

a) toplam kompozisyonda birinci formülasyonun

- ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı;

b) toplam kompozisyonda ikinci formülasyonun

- ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %5.0-50.0 seyreltici;

- ağırlıkça %1.0-30.0 bağlayıcı;

- ağırlıkça %0.1-3.0 glidant;

- ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;

- ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan içermesidir.

13. Önceki istemlerden herhangi birine göre birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren farmasötik kompozisyon olup özelliği;

a) toplam kompozisyonda birinci formülasyonun

- ağırlıkça %10.0-50.0 organik asit pelletleri veya kaplı (izole) organik asit pelletleri veya organik asit içeren toz karışımı;

b) toplam kompozisyonda ikinci formülasyonun

- ağırlıkça %30.0-80.0 direkt trombin inhibitörü serbest bazını veya söz konusu inhibitörün farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %10.0-50.0 seyreltici;

- ağırlıkça %10.0-30.0 bağlayıcı;

- ağırlıkça %0.5-3.0 glidant;

- ağırlıkça %1.0-15.0 dağıtıcı;

- ağırlıkça %0.1-5.0 lubrikan içermesidir.

14. İstem 10'a göre birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren farmasötik kompozisyon olup özelliği;

a) toplam kompozisyonda birinci formülasyonun

- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %5.0-50.0 mikrokristalin selüloz;

- ağırlıkça %1.0-30.0 hidroksipropil metil selüloz;
- ağırlıkça %0.1-3.0 koloidal silikon dioksit;
- ağırlıkça %1.0-15.0 kroscarmelloz sodyum;
- ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat;

5 b) toplam kompozisyonda ikinci formülasyonun

- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit ve tartarik asit içeren toz karışımı içermesidir.

10 **15.** İstem 11'e göre birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren farmasötik kompozisyon olup özelliği;

a) toplam kompozisyonda birinci formülasyonun

- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

15

- ağırlıkça %10.0-50.0 mikrokristalin selüloz;
- ağırlıkça %10.0-30.0 hidroksipropil metil selüloz;
- ağırlıkça %0.5-3.0 koloidal silikon dioksit;
- ağırlıkça %1.0-15.0 kroscarmelloz sodyum;
- ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat;

20

b) toplam kompozisyonda ikinci formülasyonun

- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit ve tartarik asit içeren toz karışımı içermesidir.

25

16. İstem 12'ye göre birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren farmasötik kompozisyon olup özelliği;

a) toplam kompozisyonda birinci formülasyonun

- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit ve tartarik asit içeren toz karışımı;

30

b) toplam kompozisyonda ikinci formülasyonun

- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

35

- ağırlıkça %5.0-50.0 mikrokristalin selüloz;
- ağırlıkça %1.0-30.0 hidroksipropil metil selüloz;
- ağırlıkça %0.1-3.0 koloidal silikon dioksit;

- ağırlıkça %1.0-15.0 kroscarmelloz sodyum;
- ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat içermesidir.

17. İstem 13'e göre birinci formülasyonu ve ikinci formülasyonu içeren farmasötik kompozisyon olup özelliği;

a) toplam kompozisyonda birinci formülasyonun

- ağırlıkça %10.0-50.0 sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya kaplı (izole) sitrik asit veya tartarik asit pelletleri veya sitrik asit ve tartarik asit içeren toz karışımı

b) toplam kompozisyonda ikinci formülasyonun

- ağırlıkça %30.0-80.0 dabigatran eteksilat serbest bazını veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, polimorflarını, solvatlarını, hidratlarını veya esterlerini;

- ağırlıkça %10.0-50.0 mikrokristalin selüloz;

- ağırlıkça %10.0-30.0 hidroksipropil metil selüloz;

- ağırlıkça %0.5-3.0 koloidal silikon dioksit;

- ağırlıkça %1.0-15.0 kroscarmelloz sodyum;

- ağırlıkça %0.1-5.0 magnezyum stearat içermesidir.

18. Önceki istemlerden herhangi birine göre farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi olup, özelliği; prosesin aşağıdaki adımları içermesidir;

a. birinci formülasyonun mini tabletler veya granüller veya pelletler veya toz veya boncuklar veya kapsüller veya bunların karışımları formunda hazırlanması;

b. ikinci formülasyonun mini tabletler veya granüller veya pelletler veya toz veya boncuklar veya kapsüller veya bunların karışımları formunda hazırlanması;

c. ikinci formülasyonun ikinci kapsülün içine doldurulması ve;

d. ikinci kapsülün birinci kapsülün içine yerleştirilmesi ve ardından birinci formülasyonun birinci kapsüle doldurulması.

19. İstem 18'e göre farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup, özelliği; bahsedilen birinci veya ikinci formülasyonun hazırlama prosesinin aşağıdaki adımları içermesidir;

a. dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarının, polimorflarının, solvatlarının, hidratlarının veya esterlerinin ve en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyanın karıştırılması;

b. adım (a)'da elde edilen karışımın granül haline getirilmesi;

c. adım (b)'de elde edilen granüllerin kurutulması veya soğutulması;

- d. isteğe bağlı olarak, adım (c)'de elde edilen granüllere en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyanın eklenmesi ve karıştırılması;
- e. Karışımın birinci veya ikinci kapsüle doldurulması.

- 5 **20.** İstem 18'e göre farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup, özelliği; bahsedilen birinci veya ikinci formülasyonun hazırlama prosesinin aşağıdaki adımları içermesidir;
- a. organik asidin ve isteğe bağlı olarak en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir ekspiyanın karıştırılması;
 - 10 b. adım (a)'da elde edilen karışımın, organik asit granülleri elde etmek üzere granül haline getirilmesi veya adım (a)'da elde edilen karışımın organik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulması;
 - c. isteğe olarak organik asit granüllerinin veya pelletlerinin izolasyon çözeltisi ile kaplanması;
 - 15 d. adım (c)'de elde edilen organik asit granüllerinin veya pelletlerinin birinci kapsüle veya ikinci kapsüle doldurulması.

- 21.** İstem 14, 15 veya 18'e göre farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup, özelliği; prosesin aşağıdaki adımları içermesidir;
- 20 a. Birinci formülasyonun hazırlanması;
 - i. Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, kolloidal silikon dioksit ve kroscarmelloz sodyumun karıştırılması;
 - 25 ii. Adım (i)'de elde edilen karışımın su ile granüle edilmesi;
 - iii. Adım (ii)'de elde edilen granüllerin kurutulması;
 - iv. İsteğe bağlı olarak, adım(iii)'te elde edilen granüllere magnezyum stearat ilave edilmesi ve karıştırılması;
 - b. İkinci formülasyonun hazırlanması;
 - 30 i. Sitrik asidin veya tartarik asidin, mikrokristalin selüloz ve hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisi ile karıştırılması;
 - ii. Adım(i)'de elde edilen karışımın, sitrik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulması;
 - iii. İsteğe bağlı olarak, sitrik asit pelletlerinin veya tartarik asit pelletlerinin bir izolasyon çözeltisi ile kaplanması;
 - 35 c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulması ve;

d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilmesi ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulması.

22. İstem 16, 17 veya 18'e göre farmasötik kompozisyonu hazırlama prosesi ile ilgili olup,

5 özelliği; prosesin aşağıdaki adımları içermesidir;

a. Birinci formülasyonun hazırlanması;

i. Sitrik asidin veya tartarik asidin, mikrokristalin selüloz ve hidroksipropil selüloz içeren izopropil alkol çözeltisi ile karıştırılması;

10 ii. Adım(i)'de elde edilen karışımın, sitrik asit pelletleri veya tartarik asit pelletleri elde etmek üzere ekstrüzyona veya sferonizasyona tabi tutulması;

iii. İsteğe bağlı olarak, sitrik asit pelletlerinin veya tartarik asit pelletlerinin bir izolasyon çözeltisi ile kaplanması

b. İkinci formülasyonun hazırlanması;

15 i. Dabigatran eteksilat serbest bazı veya dabigatran eteksilatın farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, polimorfları, solvatları, hidratları veya esterleri, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, koloidal silikon dioksit ve kroskarmelloz sodyumun karıştırılması;

ii. Adım (i)'de elde edilen karışımın su ile granüle edilmesi;

iii. Adım (ii)'de elde edilen granüllerin kurutulması;

20 iv. İsteğe bağlı olarak, adım(iii)'te elde edilen granüllere magnezyum stearat ilave edilmesi ve karıştırılması;

c. İkinci formülasyon ikinci kapsülün içine doldurulması ve;

d. İkinci kapsül birinci kapsülün içine yerleştirilmesi ve ardından birinci formülasyon birinci kapsüle doldurulması.

25

30

35