

## Preparation and Characterization of Rivaroxaban Nanocrystals Prepared by Combination of Wet Ball Milling and High Pressure Homogenization Methods

Huriye DEMIR<sup>1</sup>, Tugba GULSUN<sup>1</sup>, Erol SENER<sup>2</sup>, Selma SAHIN<sup>1</sup> & Levent ONER<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry, Eskisehir, Turkey

**SUMMARY.** The objectives of this study were to develop rivaroxaban (RXB) nanocrystals by combination of wet ball milling and high-pressure homogenization, and to increase the solubility and dissolution rate of RXB. A new nanocrystal formulation was developed, and used to reduce particle size of RXB which is a Biopharmaceutics Classification System Class 2 drug. Particle size of RXB in nanosuspension formulation (551 nm) and nanocrystal formulation (1018 nm) was reduced significantly ( $p < 0.05$ ) as compared to the particle size of RXB bulk. Dissolution rate of RXB nanocrystals (85% within 15 min) was much faster than that of RXB bulk (12% within 45 min). Also, permeability across Caco-2 cells was enhanced for RXB nanocrystals ( $10.18 \times 10^{-5}$  cm/s) in comparison to the RXB bulk ( $7.25 \times 10^{-5}$  cm/s;  $p < 0.05$ ). Based on the results, it can be concluded that nanocrystal technology can be employed to improve the solubility and dissolution rate of RXB (hence permeability) with preserving its chemical structure.

**RESUMEN.** Los objetivos de este estudio fueron desarrollar nanocristales de rivaroxaban (RXB) por combinación de molienda de bolas húmedas y homogeneización a alta presión, y aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de RXB. Se desarrolló una nueva formulación de nanocristales, y se usó para reducir el tamaño de partícula de RXB, que es un fármaco de Clase 2 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. El tamaño de partícula de RXB en la formulación de nanosuspensión (551 nm) y la formulación de nanocristales (1018 nm) se redujo significativamente ( $p < 0,05$ ) en comparación con el tamaño de partícula de RXB a granel. La velocidad de disolución de los nanocristales RXB (85% en 15 min) fue mucho más rápida que la del volumen de RXB (12% en 45 min). Además, la permeabilidad en las células Caco-2 se mejoró para los nanocristales RXB ( $10.18 \times 10^{-5}$  cm/s) en comparación con el volumen de RXB ( $7.25 \times 10^{-5}$  cm/s;  $p < 0.05$ ). Sobre la base de estos resultados se puede concluir que la tecnología de nanocristales se puede emplear para mejorar la solubilidad y la velocidad de disolución de RXB (por lo tanto, la permeabilidad) conservando su estructura química.

**KEY WORDS:** ball milling, high pressure homogenization, nanocrystal/nanosuspension, permeability, rivaroxaban.

\* Author to whom correspondence should be addressed: E-mail: loner@hacettepe.edu.tr