

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 127**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2010 PCT/EP2010/058680**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10146179**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2010 E 10725746 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2442799**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida que comprende rivaroxabán**

30 Prioridad:

18.06.2009 EP 09163177

12.03.2010 EP 10156445

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.03.2017

73 Titular/es:

KRKA TOVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO (100.0%)

**Smarjeska cesta 6
8501 Novo Mesto, SI**

72 Inventor/es:

**SEDMAK, GREGOR;
VRECER, FRANC;
MEZNAR, KLAVDIJA;
TROST, SABINA;
BUKOVEC, POLONA y
HVALEC, MIRAN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 606 127 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica sólida que comprende rivaroxabán.

- 5 La divulgación se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende rivaroxabán. Se refiere también a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende rivaroxabán.

Antecedentes de la invención

- 10 Rivaroxabán es la DCI del compuesto anticoagulante 5-cloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida, que se divulgó originariamente en el documento WO 01/47919 A1. El rivaroxabán es un inhibidor de molécula pequeña del factor de coagulación de la sangre Xa y se utiliza en la prevención y el tratamiento de enfermedades tromboembólicas tales como infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión y reestenosis tras angioplastia o derivación, apoplejía cerebral, ataque isquémico transitorio, enfermedades obstructivas arteriales periféricas, embolia pulmonar y trombosis venosa.

15 El rivaroxabán se caracteriza por una solubilidad muy baja en agua (aproximadamente 7 mg/l) y muchos disolventes orgánicos, así como por un punto de fusión alto (aproximadamente 230 °C). La baja solubilidad es particularmente problemática con respecto a una administración oral, lo que tiene como consecuencia una baja biodisponibilidad.

20 Se han aplicado una serie de enfoques con el fin de aumentar la biodisponibilidad por vía oral del rivaroxabán.

25 El documento WO 2005/060940 A2 describe un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende rivaroxabán en forma hidrofílica, en el que un granulado preparado mediante granulación en húmedo de rivaroxabán con un aglutinante hidrófilo se convierte en la composición farmacéutica. Se muestra que los comprimidos que comprenden agente activo hidrofílico presentan una biodisponibilidad aumentada en comparación con comprimidos que comprenden agente activo no hidrofílico. No obstante, los procedimientos de granulación en húmedo utilizados para la hidrofílicación del agente activo son complejos, requieren un equipo especial y son difíciles de utilizar a escala industrial. Además, requieren grandes cantidades de energía para la evaporación del líquido de granulación.

30 El documento WO 2007/039122 A2 divulga formas de dosificación farmacéuticas sólidas que comprenden rivaroxabán en forma amorfa y/o en forma de modificaciones cristalinas termodinámicamente metaestables. Se describe que estas formas de dosificación muestran una velocidad de disolución aumentada, así como una solubilidad aumentada. Sin embargo, obtener rivaroxabán en forma amorfa o en forma de modificaciones cristalinas termodinámicamente metaestables es problemático debido a que implica disolver y/o fundir el agente activo. En particular, los procedimientos de disolución requieren cantidades excesivamente grandes de disolvente debido a la mala solubilidad del rivaroxabán en agua y disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como etanol o acetona. Debido al alto punto de fusión del rivaroxabán, los procedimientos que implican la fusión del agente activo dan como resultado una descomposición significativa del mismo.

35 El documento WO 2007/039132 A1 divulga determinadas formas polimórficas, así como la forma amorfa de rivaroxabán.

40 El documento US 2007/026065 A1 divulga un procedimiento que comprende la extrusión por fusión en caliente de rivaroxabán y un excipiente, que se realiza a una temperatura que supera 150 °C.

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda rivaroxabán que evite estos inconvenientes y que sea no solo bioequivalente con las formulaciones conocidas de rivaroxabán, sino que también pueda prepararse a partir de excipientes económicos y pueda prepararse utilizando un procedimiento sencillo y económico que se adapte mejor a la aplicación industrial.

Descripción de la invención

50 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende rivaroxabán, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, procedimiento que comprende

(a) proporcionar una mezcla que comprende rivaroxabán, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende (i) la granulación por fusión en caliente de rivaroxabán con por lo menos un excipiente y opcionalmente el mezclado del granulado obtenido con excipientes adicionales o (ii) la extrusión por fusión en caliente de rivaroxabán con por lo menos un excipiente, el molido del material extrudido y opcionalmente el mezclado del material extrudido molido con excipientes adicionales; y

65 (b) convertir dicha mezcla en una composición farmacéutica sólida, preferentemente mediante la compresión de la mezcla para proporcionar un comprimido;

realizándose dicho procedimiento a una temperatura no superior a 150 °C.

5 En un aspecto se divulga una composición farmacéutica sólida que comprende rivaroxabán, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se prefiere que la composición farmacéutica sólida se encuentre en forma de un comprimido o una cápsula o en forma de pellets o gránulos.

10 La composición comprende rivaroxabán, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como ingrediente activo. En general, el rivaroxabán puede utilizarse en cualquier forma o modificación cristalina, parcialmente cristalina o amorfa. Preferentemente, el rivaroxabán se utiliza en la modificación cristalina en la que se obtiene según los procedimientos divulgados en el documento WO 01/47919 A1, J. Med. Chem 48, 5900-5908 (2005) o el documento WO 2007/039132. Se prefiere también que el rivaroxabán se encuentre en forma no hidrofílica.

15 Preferentemente, el rivaroxabán se encuentra en forma micronizada con $d_{90} < 60 \mu\text{m}$, de forma más preferida $d_{90} < 40 \mu\text{m}$ y de la forma más preferida $d_{90} < 30 \mu\text{m}$. Tal como se utiliza en el presente documento, $d_{90} < x$ significa que por lo menos el 90% en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a x. El tamaño de partícula puede determinarse mediante dispersión de luz láser, por ejemplo utilizando un aparato Malvern Mastersizer MS 2000 equipado con una unidad de dispersión Hydro S utilizando agua purificada como medio de dilución. El rivaroxabán micronizado puede obtenerse, por ejemplo, mediante micronización de una etapa o de varias etapas en estado seco o húmedo. El molido en estado seco puede realizarse utilizando molinos para molido en seco, tales como molinos de corte, molinos de púas/de jaula, molinos de martillo, molinos de chorro, molinos de chorro de lecho fluidizado, molinos de bolas y molinos de rodillos. El molido en estado húmedo puede realizarse utilizando molinos para molido en húmedo, tales como molinos coloidales, procesadores de ultrasonidos, homogeneizadores de alta presión, molinos de perlas en húmedo y molinos de bolas en agitación.

20 La composición comprende preferentemente del 0,1 al 60% en peso, en particular del 0,5 al 40% en peso, de forma más preferida del 1 al 20% en peso, de la forma más preferida del 5 al 15% en peso de rivaroxabán o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Todos los porcentajes indicados en el presente documento son en peso de la totalidad de la composición a menos que se indique específicamente lo contrario.

25 La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a aditivos útiles para convertir compuestos farmacológicamente activos en formas de dosificación farmacéuticas que sean adecuadas para su administración a pacientes. Los excipientes adecuados incluyen materiales de carga, aglutinantes, disgregantes, tensioactivos, lubricantes, deslizantes y agentes colorantes. También pueden incluirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 La composición comprende normalmente por lo menos un material de carga. Los materiales de carga adecuados incluyen monosacáridos y oligosacáridos tales como glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa (anhidra y monohidratada), rafinosa, trehalosa y dextratos, alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, maltitol, xilitol y lactitol, azúcar comprimible, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa microcristalina siliconada, dióxido de silicio, crospovidona, croscarmelosa de sodio, hidrogenofosfato de calcio, carbonato de calcio, lactato de calcio y mezclas de los mismos. Se prefieren la celulosa microcristalina y los materiales de carga hidrosolubles. Se prefieren particularmente los materiales de carga hidrosolubles.

35 La composición comprende preferentemente del 20 al 99% en peso, en particular del 50 al 95% en peso, de forma más preferida del 70 al 90% en peso, de la forma más preferida del 80 al 90% en peso de material de carga. Según otra realización, la composición comprende del 20 al 99% en peso, en particular del 30 al 90% en peso, de forma más preferida del 40 al 70% en peso, de la forma más preferida del 50 al 60% en peso de material de carga.

40 La expresión "material de carga hidrosoluble", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material de carga que tiene una solubilidad en agua a 25 °C de por lo menos 0,03 g/l. Los ejemplos de material de carga hidrosoluble incluyen monosacáridos y oligosacáridos tales como glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa (anhidra y monohidratada), rafinosa, trehalosa y dextratos, alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, maltitol, xilitol y lactitol. Se prefieren particularmente lactosa, manitol, sorbitol y xilitol. Se prefiere particularmente que la composición comprenda por lo menos el 35% en peso, en particular del 35 al 90% en peso, más particularmente del 35 al 80% en peso, preferentemente del 40 al 70% en peso, de forma más preferida del 40 al 60% en peso y de la forma más preferida del 45 al 55% en peso de por lo menos un material de carga hidrosoluble.

45 La composición también puede incluir por lo menos un material de carga no hidrosoluble. La expresión "material de carga no hidrosoluble", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material de carga que tiene una solubilidad en agua a 25 °C inferior a 0,03 g/l. Los ejemplos de material de carga no hidrosoluble incluyen celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa microcristalina siliconada, dióxido de silicio, crospovidona, croscarmelosa de sodio, hidrogenofosfato de calcio, carbonato de calcio, lactato de calcio y mezclas de los mismos. Se prefieren particularmente la celulosa microcristalina y el hidrogenofosfato de calcio. Se prefiere que la composición comprenda

del 5 al 50% en peso, de forma más preferida del 10 al 40% en peso y de la forma más preferida del 30 al 40% en peso de por lo menos un material de carga no hidrosoluble. Según otra realización, la composición comprende del 1 al 50% en peso, en particular del 5 al 50% en peso, de forma más preferida del 8 al 30% en peso y de la forma más preferida del 10 al 20% en peso de por lo menos un material de carga no hidrosoluble.

Se prefiere adicionalmente que la composición comprenda material de carga hidrosoluble y material de carga no hidrosoluble en una relación en peso de 1:1 a 10:1, en particular de 1:1 a 5:1 y de la forma más preferida de 1,1:1 a 1,5:1. Según otra realización, el material de carga comprende material de carga hidrosoluble y material de carga no hidrosoluble en una relación en peso de 1:10 a 30:1, en particular de 1:1 a 20:1, preferentemente de 1:1 a 10:1, de forma más preferida de 2:1 a 8:1 y de la forma más preferida de 3:1 a 5:1.

Los aglutinantes adecuados incluyen povidona (polivinilpirrolidona), copovidona (copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa cristalina, celulosa microcristalina siliconada, derivados de celulosa tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón, almidón pregelatinizado, polimetacrilatos, azúcares comprimibles, sacarosa y alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, maltitol y xilitol y mezclas de los mismos. Se prefieren povidona, copovidona, manitol y sorbitol.

Según una realización preferida, el aglutinante comprende por lo menos un aglutinante de bajo punto de fusión que tiene un punto de fusión inferior a 120 °C, en particular inferior a 100 °C y de la forma más preferida inferior a 80 °C. Los aglutinantes de bajo punto de fusión incluyen poloxámeros, polietilenglicoles que tienen un peso molecular inferior a 15.000 y en particular en el intervalo de 1.500 a 10.000, macroglicéridos tales como Gelucire® y ésteres de glicerol con ácidos grasos que tienen de 10 a 24 átomos de carbono tales como monoestearato de glicerol y behenato de glicerol. Los aglutinantes que tienen un punto de fusión inferior a 80 °C y/o que tienen propiedades tensioactivas son particularmente preferidos. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "que tiene propiedades tensioactivas" se refiere a una sustancia que reduce la tensión superficial del agua en por lo menos el 20% en comparación con el agua pura a 25 °C cuando se utiliza a una concentración de 0,1 g/l o inferior. Los aglutinantes de bajo punto de fusión y los aglutinantes que tienen propiedades tensioactivas son particularmente adecuados para su utilización en procesos de fusión en caliente.

La composición comprende preferentemente del 0,5 al 40% en peso, en particular del 1 al 20% en peso, de forma más preferida del 2 al 10% en peso, de la forma más preferida del 3 al 7% en peso de aglutinante. Según otra realización, la composición comprende del 0 al 40% en peso, en particular del 1 al 30% en peso, de forma más preferida del 5 al 25% en peso y de la forma más preferida del 10 al 20% en peso de aglutinante.

El término "disgregante", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier material que tenga propiedades de efecto de mecha y/o de hinchamiento cuando entra en contacto con el agua. Los disgregantes adecuados incluyen povidona, crospovidona, almidón, almidón pregelatinizado, almidón-glicolato de sodio, hidroxipropil-almidón, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio o de calcio, croscarmelosa, polacrilina de potasio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, alginato de sodio o de calcio, docusato de sodio, metilcelulosa, agar, goma guar, quitosano, ácido alginico y mezclas de los mismos. Se prefieren la crospovidona y la croscarmelosa. La composición comprende preferentemente del 1 al 20% en peso, en particular del 2 al 10% en peso, de forma más preferida del 3 al 8% en peso y de la forma más preferida del 4 al 7% en peso de disgregante.

Los tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio y docusato de sodio, tensioactivos catiónicos tales como cetrimida, tensioactivos anfólicos tales como N-dodecil-N,N-dimetilbetaína, tensioactivos no iónicos tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, Spans®), polisorbatos (por ejemplo, Tweens®), polioxietilén-alquil-éteres (por ejemplo, Brij®, Volpo®), poloxámeros (por ejemplo, Lutrol®), triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol®), polioxilglicéridos (por ejemplo, Gelucire®), derivados de aceite de ricino polioxietilénados (por ejemplo, Cremophor®) y mezclas de los mismos.

En particular, el tensioactivo puede ser un tensioactivo líquido o semisólido ceroso. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión tensioactivo líquido o semisólido ceroso se refiere a un tensioactivo que tiene un punto de fusión inferior a 160 °C, preferentemente inferior a 120 °C, de forma más preferida inferior a 80 °C y de la forma más preferida inferior a 65 °C. Los ejemplos de tensioactivos líquidos o semisólidos cerosos incluyen docusato de sodio y tensioactivos no iónicos tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo Spans®), polisorbatos (por ejemplo, Tweens®), polioxietilén-alquil-éteres (por ejemplo, Brij®, Volpo®), poloxámeros (por ejemplo, Lutrol®), triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol®), polioxilglicéridos (por ejemplo, Gelucire®), derivados de aceite de ricino polioxietilénados (por ejemplo, Cremophor®) y mezclas de los mismos.

Preferentemente, se utiliza un tensioactivo líquido o semisólido ceroso en forma de una dispersión de tensioactivo/material de carga. La dispersión de tensioactivo/material de carga comprende preferentemente por lo menos un tensioactivo y por lo menos un material de carga en una relación de 10:1 - 1:100, en particular de 5:1 - 1:50, preferentemente de 2:1 - 1:10, de forma más preferida de 1:1 - 1:5, de la forma más preferida de 1:2 - 1:10.

Se ha observado que es adecuado utilizar un tensioactivo líquido o semisólido ceroso en forma de una dispersión de

tensioactivo/material de carga para superar los problemas asociados normalmente con la utilización de dichos tensioactivos en la preparación de, por ejemplo, formulaciones de comprimidos sólidas.

5 Los tensioactivos preferidos incluyen laurilsulfato de sodio, docusato de sodio y tensioactivos líquidos o semisólidos cerosos tales como polisorbatos y poloxámeros. Se prefiere particularmente el laurilsulfato de sodio.

10 La composición preferentemente comprende del 0 al 50% en peso, en particular del 0,5 al 30% en peso, de forma más preferida del 0,5 al 20% en peso, en particular del 1 al 10% en peso, de forma más preferida del 1,5 al 5% en peso y de la forma más preferida del 2 al 3% en peso de tensioactivo. Según otra realización, la composición
15 comprende del 0 al 30% en peso, en particular del 0,2 al 5% en peso, de forma más preferida del 0,5 al 3% en peso y de la forma más preferida del 1 al 2% en peso de tensioactivo. Según otra realización, la composición preferentemente comprende del 0 al 50% en peso, en particular del 0,5 al 30% en peso, de forma más preferida del 1 al 20% en peso, en particular del 2 al 15% en peso, de forma más preferida del 3 al 10% en peso y de la forma más preferida del 4 al 8% en peso de tensioactivo, en particular tensioactivo líquido o semisólido ceroso. Según otra
20 realización, la composición preferentemente comprende del 0 al 50% en peso, en particular del 0,5 al 30% en peso, de forma más preferida del 1 al 20% en peso, en particular del 2 al 15% en peso, de forma más preferida del 5 al 12% en peso y de la forma más preferida del 8 al 10% en peso de tensioactivo, en particular tensioactivo líquido o semisólido ceroso.

20 Los lubricantes adecuados incluyen ácidos grasos tales como ácido esteárico, ácido palmítico y ácido oleico, sales de ácidos grasos tales como estearato de magnesio, palmitato de magnesio y oleato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, talco, estearilfumarato de sodio, macrogoles y mezclas de los mismos. Se prefieren particularmente ácido esteárico, estearato de magnesio y aceite vegetal hidrogenado. La composición
25 comprende preferentemente del 0,1 al 10% en peso, en particular del 0,25 al 5% en peso y de forma más preferida del 0,5 al 2% en peso de lubricante.

30 Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal y trisilicato de magnesio. La composición comprende preferentemente del 0,1 al 10% en peso, en particular del 0,25 al 5% en peso y de forma más preferida del 0,5 al 2% en peso de deslizante.

Los agentes colorantes adecuados incluyen colorantes y pigmentos tales como óxido de hierro y óxido de titanio. La composición comprende preferentemente del 0,001 al 1% en peso, en particular del 0,01 al 0,5% en peso y de forma más preferida del 0,05 al 0,2% en peso de agente colorante.

35 La composición también puede incluir un ácido que puede servir para mejorar la solubilidad del ingrediente activo. Los ácidos preferidos son ácidos orgánicos, en particular ácido cítrico. El ácido está preferentemente presente en una cantidad del 0 al 15% en peso, en particular del 1 al 12% en peso.

40 Según un aspecto, la composición comprende

- 40 (a) del 0,1 al 60% en peso, en particular del 0,5 al 40% en peso, de forma más preferida del 1 al 20% en peso, de la forma más preferida del 5 al 15% en peso de rivaroxabán o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo;
- 45 (b) del 30 al 99% en peso, en particular del 50 al 95% en peso, de forma más preferida del 70 al 90% en peso, forma más preferida del 80 al 90% en peso de material de carga, de la forma más preferida del 80 al 87% en peso de material de carga;
- 50 (c) del 0 al 40% en peso, en particular del 1 al 20% en peso, de forma más preferida del 2 al 10% en peso, de la forma más preferida del 3 al 7% en peso de aglutinante;
- 55 (d) del 0 al 20% en peso, en particular del 2 al 10% en peso, de forma más preferida del 3 al 8% en peso, de forma más preferida del 4 al 7% en peso, de forma más preferida del 2 al 5% en peso, de la forma más preferida del 2 al 4% en peso de disgregante;
- (e) del 0 al 50% en peso, en particular del 0,5 al 30% en peso, de forma más preferida del 0,5 al 20% en peso, en particular del 1 al 10% en peso, de forma más preferida del 1,5 al 5% en peso, de la forma más preferida del 2 al 3% en peso de tensioactivo;
- 60 (f) del 0 al 10% en peso, en particular del 0,25 al 5% en peso, de forma más preferida del 0,5 al 2% en peso de lubricante;
- (g) del 0 al 10% en peso, en particular del 0,25 al 5% en peso, de forma más preferida del 0,5 al 2% en peso de deslizante;
- 65 (h) del 0 al 1% en peso, en particular del 0,01 al 0,5% en peso, de forma más preferida del 0,05 al 0,2% en peso

de agente colorante; y

(i) del 0 al 15% en peso, en particular del 1 al 12% en peso de ácido orgánico.

5 Las composiciones según la presente realización son particularmente adecuadas de preparar utilizando mezclado en seco, compresión en comprimidos utilizando tensioactivos líquidos o semisólidos cerosos, granulación en seco, molido conjunto o una combinación de los mismos.

Según una realización, la composición comprende

10 (a) del 0,1 al 60% en peso, en particular del 0,5 al 40% en peso, de forma más preferida del 1 al 20% en peso, de la forma más preferida del 5 al 15% en peso de rivaroxabán o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo;

15 (b) del 20 al 99% en peso, en particular del 30 al 90% en peso, de forma más preferida del 40 al 70% en peso, de la forma más preferida del 50 al 60% en peso de material de carga;

(c) del 0 al 40% en peso, en particular del 1 al 30% en peso, de forma más preferida del 5 al 25% en peso, de la forma más preferida del 10 al 20% en peso de aglutinante;

20 (d) del 0 al 20% en peso, en particular del 2 al 10% en peso, de forma más preferida del 3 al 8% en peso, de la forma más preferida del 4 al 7% en peso de disgregante;

25 (e) del 0 al 30% en peso, en particular del 0,2 al 5% en peso, de forma más preferida del 0,5 al 3% en peso, de la forma más preferida del 1 al 2% en peso de tensioactivo;

(f) del 0 al 10% en peso, en particular del 0,25 al 5% en peso, de forma más preferida del 0,5 al 2% en peso de lubricante;

30 (g) del 0 al 10% en peso, en particular del 0,25 al 5% en peso, de forma más preferida del 0,5 al 2% en peso de deslizante;

(h) del 0 al 1% en peso, en particular del 0,01 al 0,5% en peso, de forma más preferida del 0,05 al 0,2% en peso de agente colorante; y

35 (i) del 0 al 15% en peso, en particular del 1 al 12% en peso de ácido orgánico.

Las composiciones según esta realización son particularmente adecuadas de preparar utilizando procesos de fusión en caliente tales como granulación por fusión en caliente o extrusión por fusión en caliente.

40 La composición, opcionalmente, se recubre con una película. El recubrimiento de película puede utilizarse para proporcionar una lisura de superficie mejorada y color, estabilidad química y física del agente activo mejorada debido a la permeabilidad reducida para gases tales como oxígeno y/o vapor de agua, menos disgregación de la composición sólida en medio ácido, que tiene como consecuencia efectos secundarios gastrointestinales reducidos, y una deglución más sencilla del comprimido. El recubrimiento de película comprende materiales de recubrimiento conocidos en la técnica. Los materiales de recubrimiento adecuados incluyen polímeros tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, povidona y copovidona, copolímeros de injerto de polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) (Kollicoat IR), goma laca, polímeros de ácido metacrílico o de ésteres de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo, poli(alcohol vinílico), plastificantes tales como propilenglicol, polietilenglicol, triacetato de glicerol, citrato de trietilo, agentes antiadherentes tales como talco, monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y colorantes o pigmentos tales como dióxido de titanio u óxido de hierro.

55 Según una realización, la composición muestra un perfil de liberación caracterizado por que por lo menos el 40%, en particular por lo menos el 50%, de forma más preferida por lo menos el 60%, de la forma más preferida por lo menos el 70% en peso del agente activo se libera dentro de un periodo de 30 minutos en condiciones que no son de sumidero (paleta USP, 75 rpm, 900 ml de tampón de acetato, pH 4,5).

60 Según otra realización, la composición muestra un perfil de liberación caracterizado por que por lo menos el 80%, en particular por lo menos el 90%, de forma más preferida por lo menos el 95%, de la forma más preferida por lo menos el 97% en peso del agente activo se libera dentro de un periodo de 30 minutos en condiciones de sumidero (paleta USP, 75 rpm, 900 ml de tampón de acetato, pH 4,5, que contiene el 0,5% de laurilsulfato de sodio).

65 Se ha observado, sorprendentemente, que la composición farmacéutica sólida muestra un perfil de disolución y una biodisponibilidad que son por lo menos comparables a las formulaciones de rivaroxabán conocidas, en particular formulaciones que comprenden rivaroxabán en forma hidrofílica, a la vez que permiten una preparación

sustancialmente menos compleja y menos cara.

Otra ventaja es que la composición farmacéutica sólida puede prepararse en ausencia de disolvente, lo que tiene como consecuencia un consumo más reducido de energía y que es más respetuosa con el medio ambiente.

La composición puede envasarse en diversos tipos de recipientes. Así, también se divulga una composición farmacéutica envasada que comprende la composición farmacéutica sólida descrita anteriormente envasada en un recipiente fabricado de vidrio o polipropileno con o sin desecante o en un blíster fabricado de una única o de múltiples capas poliméricas y/o de aluminio. Según un aspecto particular, la composición envasada se envasa con una atmósfera que tiene una concentración de oxígeno reducida, tal como inferior al 15% en volumen, en particular inferior al 10% en volumen y de forma más preferida inferior al 5% en volumen. Según una realización particularmente preferida, la composición se envasa con una atmósfera de nitrógeno.

La invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende rivaroxabán, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, proceso que comprende

(a) proporcionar una mezcla que comprende rivaroxabán, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende (i) la granulación por fusión en caliente de rivaroxabán con por lo menos un excipiente y opcionalmente el mezclado del granulado obtenido con excipientes adicionales o (ii) la extrusión por fusión en caliente de rivaroxabán con por lo menos un excipiente, el molido del material extrudido y opcionalmente el mezclado del material extrudido molido con excipientes adicionales; y

(b) convertir dicha mezcla en una composición farmacéutica sólida, preferentemente mediante la compresión de la mezcla para proporcionar un comprimido;

realizándose dicho proceso a una temperatura no superior a 150 °C.

Se prefiere que el proceso según la invención se realice en condiciones secas. La expresión "condiciones secas", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un proceso que implica menos del 10%, en particular menos del 5% y de la forma más preferida menos del 1% de agua o disolventes orgánicos en peso de los componentes sólidos utilizados en el proceso. Se prefiere particularmente que el proceso según la invención se lleve a cabo sin utilizar nada de agua ni de disolventes orgánicos.

El proceso se realiza a una temperatura muy inferior a la temperatura de fusión del rivaroxabán. En particular, el proceso se realiza a una temperatura no superior a 150 °C, de forma más preferida no superior a 100 °C y de la forma más preferida no superior a 80 °C.

El proceso según la invención comprende preferentemente la micronización de rivaroxabán en una única etapa o en varias etapas para obtener rivaroxabán en forma micronizada con $d_{90} < 60 \mu\text{m}$, preferentemente $d_{90} < 40 \mu\text{m}$ y de forma más preferida $d_{90} < 30 \mu\text{m}$. Preferentemente, la micronización de rivaroxabán se realiza en estado seco o en estado húmedo. El molido en estado seco puede realizarse utilizando molinos para molido en seco, tales como molinos de corte, molinos de púas/de jaula, molinos de martillo, molinos de chorro, molinos de lecho fluidizado, molinos de bolas y molinos de rodillos, en particular molinos de chorro. El molido en estado húmedo puede realizarse utilizando molinos para molido en húmedo, tales como molinos coloidales, procesadores de ultrasonidos, homogeneizadores de alta presión, molinos de perlas en húmedo y molinos de bolas en agitación, en particular homogeneizadores de alta presión. El líquido que se utiliza en la micronización en estado húmedo es normalmente agua. Se prefiere particularmente que el rivaroxabán micronizado se utilice en la etapa (a).

Según un aspecto, la etapa (a) comprende el mezclado en seco de rivaroxabán con por lo menos un excipiente.

Según otro aspecto, la etapa (a) comprende la granulación en seco de rivaroxabán con por lo menos un excipiente y opcionalmente el mezclado del granulado obtenido con excipientes adicionales. La granulación en seco puede realizarse, por ejemplo, utilizando compactación con rodillos o precompactación y el molido subsiguiente del material compacto obtenido para dar gránulos.

Según otro aspecto, la etapa (a) comprende el molido conjunto de rivaroxabán con por lo menos un excipiente y opcionalmente el mezclado de la mezcla molida conjuntamente obtenida con excipientes adicionales. Preferentemente, el rivaroxabán se muele conjuntamente con por lo menos un excipiente hidrófilo. Los excipientes hidrófilos adecuados incluyen monosacáridos y oligosacáridos tales como glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa (anhidra y monohidratada), rafinosa, trehalosa y dextratos y alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, maltitol, xilitol y lactitol. Se prefieren particularmente la lactosa y los alcoholes de azúcar tales como manitol y sorbitol. En otro aspecto, el rivaroxabán puede molerse conjuntamente con disgregantes y/o tensioactivos, tales como copovidona y/o dodecilsulfato de sodio, palmitato de sacarosa o poloxámeros. El rivaroxabán y el, por lo menos un, excipiente se muelen conjuntamente preferentemente en una relación de 10:1 - 1:10, en particular de 5:1 - 1:8, preferentemente de 1:1 - 1:5, de forma más preferida de 1:1,1 - 1:4, de la forma más preferida de 1:2 - 1:3. El

molido conjunto puede realizarse, por ejemplo, utilizando un molino de chorro. El rivaroxabán, el, por lo menos un, excipiente y/o la mezcla molida conjuntamente pueden micronizarse posteriormente tal como se ha descrito anteriormente. El mezclado de la mezcla molida conjuntamente con excipientes adicionales puede realizarse preferentemente mediante mezclado en seco o granulación en seco tal como se ha descrito justo anteriormente.

- 5 En otro aspecto, el rivaroxabán
- 1) i) se microniza o
 - 10 ii) se microniza conjuntamente con por lo menos un excipiente o
 - 10 iii) se muele conjuntamente o se tritura conjuntamente con por lo menos un excipiente,
 - 2) el producto micronizado o molido obtenido por medio de 1 i), 1 ii) o 1 iii) se mezcla posteriormente con por lo menos un excipiente, y
 - 15 3) el producto obtenido por medio de 2) se aglomera o se granula mediante granulación en húmedo sin preparar una solución o suspensión de rivaroxabán en el líquido de granulación.

20 El tamaño de partícula promedio de las partículas aglomeradas o granuladas puede encontrarse en el intervalo de 20 a 300 μm , preferentemente de 30 a 200 μm . La aglomeración y la granulación se utilizan para mejorar las propiedades físicas, tales como fluidez y/o compresibilidad del producto.

25 Según una realización, el, por lo menos un, excipiente comprende un tensioactivo líquido o semisólido ceroso tal como se ha definido anteriormente. Preferentemente, el, por lo menos un, excipiente utilizado en la etapa (a) comprende una dispersión de tensioactivo/material de carga. La dispersión de tensioactivo/material de carga comprende preferentemente por lo menos un tensioactivo y por lo menos un material de carga en una relación de 10:1 - 1:100, en particular de 5:1 - 1:50, preferentemente de 2:1 - 1:10, de forma más preferida de 1:1 - 1:5, de la forma más preferida de 1:2 - 1:10.

30 La dispersión de tensioactivo/material de carga se prepara normalmente mediante un procedimiento en el que un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos se dispersa finamente con material de carga y opcionalmente excipientes adicionales. La preparación de la dispersión de tensioactivo/material de carga se lleva a cabo normalmente en ausencia de rivaroxabán.

35 Según un procedimiento particular para la preparación de la dispersión de tensioactivo/material de carga, el tensioactivo se disuelve en un disolvente orgánico y el material de carga se dispone en un mezclador de alto cizallamiento. El tensioactivo disuelto se vierte sobre el material de carga con agitación y se mezclan, y la mezcla se seca en un secador de lecho fluidizado con el fin de obtener una dispersión sólida en polvo de tensioactivo/material de carga. Como alternativa, puede mezclarse simplemente un tensioactivo líquido o fundido con un material de carga adecuado, por ejemplo en un mezclador de alto cizallamiento.

40 La dispersión de tensioactivo/material de carga obtenida se mezcla con rivaroxabán y opcionalmente otros excipientes según uno cualquiera de los aspectos descritos anteriormente. Por ejemplo, el rivaroxabán puede mezclarse en seco o granularse en seco con la dispersión de tensioactivo/material de carga y opcionalmente excipientes adicionales. Según otro aspecto, el rivaroxabán se muele conjuntamente con por lo menos un excipiente, en particular por lo menos un excipiente hidrófilo, y la mezcla molida conjuntamente se mezcla posteriormente en seco o se granula en seco con la dispersión de tensioactivo/material de carga y opcionalmente excipientes adicionales.

50 Según una realización de la invención, la etapa (a) comprende la granulación por fusión en caliente de rivaroxabán con por lo menos un excipiente y opcionalmente el mezclado del granulado obtenido con excipientes adicionales. La granulación por fusión en caliente puede realizarse mediante granulación de rivaroxabán con por lo menos un excipiente en una máquina de granulación tal como un mezclador de alto cizallamiento a una temperatura de por lo menos el punto de fusión de por lo menos un excipiente. Preferentemente, el rivaroxabán se granula con por lo menos un aglutinante de bajo punto de fusión que tiene un punto de fusión inferior a 120 °C, en particular inferior a 100 °C y de la forma más preferida inferior a 80 °C, a una temperatura de por lo menos el punto de fusión de dicho aglutinante, más particularmente a una temperatura de por lo menos el punto de fusión de dicho aglutinante e inferior a la temperatura de fusión de rivaroxabán, no siendo la temperatura a la que se realiza el procedimiento superior a 150 °C. Los aglutinantes de bajo punto de fusión preferidos son los definidos anteriormente para el primer aspecto de la divulgación.

60 La granulación por fusión en caliente también puede realizarse calentando por lo menos un excipiente a por lo menos su punto de fusión, dispersando rivaroxabán y opcionalmente excipientes adicionales en el excipiente fundido y pulverizando la dispersión sobre por lo menos un excipiente adicional. Preferentemente, el excipiente fundido es un aglutinante de bajo punto de fusión tal como se ha descrito anteriormente. En particular, pueden dispersarse rivaroxabán y un tensioactivo en el aglutinante fundido y la dispersión pulverizarse sobre una mezcla de material de carga y opcionalmente disgregante. La mezcla obtenida normalmente se enfría, se muele dando gránulos y se criba.

Según otra realización de la invención, la etapa (a) comprende la extrusión por fusión en caliente de rivaroxabán con por lo menos un excipiente, el molido del material extrudido y opcionalmente el mezclado del granulado obtenido con excipientes adicionales. La extrusión puede realizarse utilizando extrusoras convencionales. El material extrudido obtenido se muele por ejemplo utilizando un molino de chorro. Preferentemente, el rivaroxabán se extruye con por lo menos un aglutinante de bajo punto de fusión que tiene un punto de fusión inferior a 120 °C, en particular inferior a 100 °C y de la forma más preferida inferior a 80 °C, a una temperatura de por lo menos el punto de fusión de dicho aglutinante, más particularmente a una temperatura de por lo menos el punto de fusión de dicho aglutinante e inferior a la temperatura de fusión de rivaroxabán, no siendo la temperatura a la que se realiza el proceso superior a 150 °C. Los aglutinantes de bajo punto de fusión preferidos son los definidos anteriormente para el primer aspecto de la divulgación.

En la etapa (b), la mezcla se comprime preferentemente para proporcionar un comprimido. El comprimido obtenido se recubre opcionalmente con una película según procedimientos de recubrimiento conocidos en general en la técnica.

Se ha observado, sorprendentemente, que los comprimidos preparados según el procedimiento anterior muestran un perfil de disolución y una biodisponibilidad que son por lo menos comparables a los de las formulaciones de rivaroxabán conocidas, a la vez que ofrecen ventajas importantes con respecto a la economía del procedimiento y su adecuabilidad para su aplicación industrial. En particular, los procedimientos realizados en condiciones secas son sustancialmente menos complejos y menos caros que los procedimientos que implican, por ejemplo, granulación en húmedo y/o secado por pulverización. Además, los procedimientos que utilizan granulación por fusión en caliente o extrusión por fusión en caliente a las temperaturas relativamente bajas definidas anteriormente permiten, sorprendentemente, la preparación de comprimidos que tienen unas buenas propiedades de disolución y de biodisponibilidad sin someter el agente activo a temperaturas que conducen a la descomposición sustancial del mismo.

Otras realizaciones preferidas de la composición farmacéutica sólida con respecto a componentes específicos y sus cantidades, así como con respecto a propiedades de disolución y de biodisponibilidad son tal como se han descrito anteriormente para el primer aspecto de la divulgación.

También se divulga una composición farmacéutica sólida preparada mediante el procedimiento según la invención.

La invención se ilustrará adicionalmente por medio de los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

Micronización de una única etapa de rivaroxabán

Se micronizó rivaroxabán utilizando un molido de una única etapa. Se utilizó un molino de chorro de fluido con boquilla de entrada de Venturi que opera a una presión de aproximadamente 12 bar, una presión de anillo de aproximadamente 11 bar y un flujo másico de dosificación de 20 - 30 g/min (molino de chorro MC50, Jet Pharma S.A.). Se determinó que el rivaroxabán resultante tenía una distribución de tamaño de partícula $d_{90} < 15 \mu\text{m}$.

El área superficial específica del rivaroxabán se midió por medio de un sistema de sorción de gas basado en la adsorción de nitrógeno, utilizando el procedimiento de 6 puntos de Brunauer, Emmett y Teller (BET). La medición mostró un cambio de $0,4 \text{ m}^2/\text{g}$ antes del molido a $7 \text{ m}^2/\text{g}$ después de la micronización.

Ejemplo de referencia 2

Micronización de varias etapas de rivaroxabán

Se micronizó rivaroxabán utilizando un molido de varias etapas. Se utilizó un molino de chorro de fluido con boquilla de entrada de Venturi que opera a una presión de aproximadamente 6 bar, una presión de anillo de aproximadamente 4 bar y un flujo másico de dosificación de 20 - 30 g/min en la primera etapa (molino de chorro MC50, Jet Pharma S.A.). Se determinó que el rivaroxabán resultante tenía una distribución de tamaño de partícula $d_{90} < 50 \mu\text{m}$.

Subsiguientemente, se micronizó el rivaroxabán en una segunda etapa con la boquilla de entrada de Venturi operando a una presión de aproximadamente 12 bar, una presión de anillo de aproximadamente 11 bar y un flujo másico de dosificación de 20 - 30 g/min (molino de chorro MC50, Jet Pharma S.A.). Se determinó que el rivaroxabán resultante tenía una distribución de tamaño de partícula $d_{90} < 10 \mu\text{m}$.

Ejemplo de referencia 2A

Micronización de rivaroxabán utilizando molino en húmedo

5 El rivaroxabán se micronizó utilizando un homogeneizador de alta presión. El rivaroxabán (30 g) se suspendió en 300 g de agua purificada. La suspensión preparada de este modo se hizo pasar a través de un homogeneizador de alta presión (APV 2000) a 1800 bar de presión (una pasada). La suspensión micronizada obtenida de rivaroxabán se secó utilizando un aparato de secado por pulverización de laboratorio (Buchi). Se determinó que el rivaroxabán resultante tenía una distribución de tamaño de partícula $d_{90} < 15 \mu\text{m}$.

10

Ejemplo de referencia 3

Molido conjunto de rivaroxabán junto con excipiente hidrófilo

15 Se molieron conjuntamente 50 g de rivaroxabán y 100 g de sorbitol utilizando un molino de chorro de aire con una presión de aire de entrada de aproximadamente 9 bar y una presión de molido de aproximadamente 8,5 bar. La mezcla resultante de rivaroxabán y excipiente hidrófilo molidos conjuntamente se micronizó tal como se ha descrito anteriormente en los Ejemplos de referencia 1 o 2.

Ejemplo de referencia 4

Preparación de comprimidos mediante compresión directa

Las composiciones de comprimido se prepararon del modo siguiente:

25

	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Laurilsulfato de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,5	2,5
Manitol	42,5	42,5					
Lactosa secada por pulverización			42,5		38,5	43,9	43,9
Celulosa, microcristalina	30,0				30,0	40,0	30,0
Hidrogenofosfato de calcio		30,0	30,0	68,5			
Ácido cítrico							10,0
Crospovidona				4,0			
Croscarmelosa					4,0	3,0	3,0
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6
Masa total (mg)	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	100,0	100,0

El rivaroxabán micronizado según el Ejemplo de referencia 1 se mezcló en seco con los otros excipientes. La mezcla resultante se comprimió directamente para formar comprimidos.

Ejemplo de referencia 4A

Preparación de comprimidos mediante compresión directa utilizando tensioactivo líquido o semisólido ceroso

a) Preparación de dispersión de tensioactivo/material de carga

35

	4A-1	4A-2	4A-3	4A-4	4A-5
Derivado de aceite de ricino polioxietileno	10,0				
Poloxámero		10,0			
Lauroil-polioxilglicéridos			10,0		
Estearoil-polioxilglicéridos				10,0	
Docusato de sodio					2,0
Manitol	56,5	56,5	56,5	56,5	64,5

	4A-6	4A-7	4A-8	4A-9
Derivado de aceite de ricino polioxietileno	5,0			
Poloxámero		5,0		
Lauroil-polioxilglicéridos			5,0	
Estearoil-polioxilglicéridos				5,0
Manitol	28,0	28,0	28,0	28,0

El tensioactivo (derivado de aceite de ricino polioxietileno, poloxámero, lauroilpolioxilglicéridos, estearoilpolioxilglicéridos o docusato de sodio) se disolvió en un disolvente orgánico tal como etanol, metanol,

acetato de etilo o acetona. Se dispuso material de carga (manitol) en un mezclador de alto cizallamiento. El tensioactivo disuelto se vertió sobre el material de carga con agitación y se mezcló, y la mezcla se secó en un secador de lecho fluidizado con el fin de obtener una dispersión sólida en polvo de tensioactivo/material de carga.

5 **b) Preparación de composiciones de comprimido**

	4A-1	4A-2	4A-3	4A-4	4A-5
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Dispersión de tensioactivo/material de carga	66,5	66,5	66,5	66,5	66,5
Celulosa microcristalina	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Croscarmelosa	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Masa total (mg)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	4A-6	4A-7	4A-8	4A-9
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0	10,0
Dispersión de tensioactivo/material de carga	33,0	33,0	33,0	33,0
Laurilsulfato de sodio	0,5	0,5	0,5	0,5
Celulosa microcristalina	48,5	48,5	48,5	48,5
Croscarmelosa	3,0	3,0	3,0	3,0
Dióxido de silicio	2,0	2,0	2,0	2,0
Estearilfumarato de sodio	3,0	3,0	3,0	3,0
Masa total (mg)	100,0	100,0	100,0	100,0

10 La dispersión de tensioactivo/material de carga sólida en polvo obtenida se mezcló en seco en un mezclador de alto cizallamiento con rivaroxabán y los excipientes restantes, por ejemplo celulosa microcristalina, croscarmelosa y estearato de magnesio, con el fin de obtener una mezcla lista para su compresión. Esta mezcla a continuación se comprimió dando comprimidos. Se utilizó en estos experimentos rivaroxabán micronizado según el Ejemplo de referencia 1 con $d_{90} = 13,2 \mu\text{m}$.

15 **Ejemplo de referencia 4B**

Preparación de comprimidos mediante compresión directa utilizando tensioactivo líquido o semisólido ceroso

20 a) Preparación de dispersión de tensioactivo/material de carga

	4B-1	4B-2	4B-3	4B-4
Polisorbato	10,0	3,0		
Derivado de aceite de ricino polioxietilenado			10,0	3,0
Triglicéridos de cadena media		7,0		7,0
Dióxido de silicio	5,0	5,0	5,0	5,0

El tensioactivo (polisorbato, derivado de aceite de ricino polioxietilenado y/o triglicéridos de cadena media) se calentó a 33 °C y se mezcló con dióxido de silicio en un mezclador de alto cizallamiento con el fin de preparar una dispersión de tensioactivo/material de carga sólida en polvo.

25 b) Preparación de composiciones de comprimido

	4B-1	4B-2	4B-3	4B-4
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0	10,0
Dispersión de tensioactivo/material de carga	15,0	15,0	15,0	15,0
Manitol	51,5	51,5	51,5	51,5
Celulosa microcristalina	20,0	20,0	20,0	20,0
Croscarmelosa	3,0	3,0	3,0	3,0
Estearilfumarato de sodio	0,5	0,5	0,5	0,5
Masa total (mg)	100,0	100,0	100,0	100,0

30 La dispersión de tensioactivo/material de carga sólida en polvo obtenida se mezcló en seco en un mezclador de alto cizallamiento con rivaroxabán y celulosa microcristalina, croscarmelosa y estearato de magnesio con el fin de obtener una mezcla lista para su compresión. Esta mezcla a continuación se comprimió dando comprimidos. Se utilizó en estos experimentos rivaroxabán micronizado según el Ejemplo de referencia 1 con $d_{90} = 13,2 \mu\text{m}$.

Ejemplo de referencia 5Preparación de comprimidos mediante granulación en seco

5 Las composiciones de comprimido se prepararon del modo siguiente:

	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Laurilsulfato de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Manitol	42,5	42,5			
Lactosa secada por pulverización			42,5		38,5
Celulosa, microcristalina	30,0				30,0
Hidrogenofosfato de calcio		30,0	30,0	68,5	
Crospovidona				4,0	
Croscarmelosa					4,0
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Masa total (mg)	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0

10 El rivaroxabán se mezcló con los otros excipientes, excepto estearato de magnesio, se cribó y se mezcló de nuevo. La mezcla se granuló en seco con un compactador de rodillos utilizando una máquina de laboratorio de Fitzpatrick. El material compacto resultante se molió dando gránulos, se mezcló con estearato de magnesio y se comprimido dando comprimidos.

Ejemplo de referencia 5A

15 Preparación de comprimidos mediante molido conjunto en combinación con compresión directa o granulación en seco

a) Preparación de rivaroxabán/material de carga molidos conjuntamente

	5A-1	5A-2	5A-3	5A-4	5A-5
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Crospovidona	30,0			10,0	
Manitol		30,0			10,0
Monohidrato de lactosa			30,0		

20

	5A-6	5A-7	5A-8	5A-9
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0	10,0
Monohidrato de lactosa	10,0			
Xilitol		10,0		
Almidón			10,0	
Sorbitol				10,0

El rivaroxabán se molió conjuntamente con material de carga (crospovidona, manitol, monohidrato de lactosa, xilitol, almidón o sorbitol) utilizando un molino de chorro de fluido. Se obtuvo rivaroxabán con una distribución de tamaño de partícula $d_{90} < 15 \mu\text{m}$.

25

b) Preparación de composiciones de comprimido

	5A-1	5A-2	5A-3	5A-4	5A-5
Rivaroxabán/material de carga	40,0	40,0	40,0	20,0	20,0
Celulosa microcristalina	20,0	20,0	20,0	52,0	52,0
Manitol	34,5	34,5	34,5		20,0
Monohidrato de lactosa				20,0	
Croscarmelosa	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Dióxido de silicio	0,5	0,5	0,5	2,0	2,0
Estearilfumarato de sodio	2,0	2,0	2,0	3,0	3,0
Masa total (mg)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	5A-6	5A-7	5A-8	5A-9
Rivaroxabán/material de carga	20,0	20,0	20,0	20,0
Celulosa microcristalina	52,0	52,0	52,0	52,0
Monohidrato de lactosa	20,0			20,0
Manitol			20,0	

Sorbitol		20,0		
Croscarmelosa	3,0	3,0	3,0	3,0
Dióxido de silicio	2,0	2,0	2,0	2,0
Estearilfumarato de sodio	3,0	3,0	3,0	3,0
Masa total (mg)	100,0	100,0	100,0	100,0

Modo alternativo de preparación 1:

5 El rivaroxabán/material de carga molido conjuntamente obtenido se mezcló en seco en un mezclador de alto cizallamiento con los excipientes restantes, por ejemplo celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa, dióxido de silicio y estearilfumarato de sodio, con el fin de preparar una mezcla lista para su compresión. Esta mezcla a continuación se comprimió dando comprimidos.

Modo alternativo de preparación 2:

10 El rivaroxabán/material de carga molido conjuntamente obtenido se mezcló en seco en un mezclador de alto cizallamiento con los excipientes restantes, excepto dióxido de silicio y estearilfumarato de sodio, por ejemplo celulosa microcristalina, manitol y croscarmelosa, con el fin de preparar una mezcla. Esta mezcla se compactó con rodillos (granulado en seco) con una máquina de compactación por rodillos apropiada. El material resultante se
15 mezcló con dióxido de silicio y estearilfumarato de sodio con el fin de obtener una mezcla lista para su compresión. Esta mezcla a continuación se comprimió dando comprimidos.

Ejemplo de referencia 5B

20 Preparación de comprimidos mediante molido conjunto en combinación con preparación de comprimidos con tensioactivos líquidos o semisólidos cerosos

a) Preparación de rivaroxabán/material de carga molidos conjuntamente

	5B-1	5B-2	5B-3	5B-4
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0	10,0
Monohidrato de lactosa	30,0	30,0	30,0	30,0

25

	5B-5	5B-6	5B-7	5B-8
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0	10,0
Monohidrato de lactosa	10,0	10,0	10,0	10,0

El rivaroxabán se molió conjuntamente con un material de carga (monohidrato de lactosa) utilizando un molino de chorro de fluido. Se obtuvo rivaroxabán con una distribución de tamaño de partícula $d_{90} = 11,8 \mu\text{m}$.

30 b) Preparación de dispersión de tensioactivo/material de carga

	5B-1	5B-2	5B-3	5B-4
Derivado de aceite de ricino polioxietilenado	5,0			
Poloxámero		5,0		
Lauroilpolioxilglicéridos			5,0	
Estearoilpolioxilglicéridos				5,0
Manitol	28,0	28,0	28,0	28,0

	5B-5	5B-6	5B-7	5B-8
Derivado de aceite de ricino polioxietilenado	5,0			
Poloxámero		5,0		
Lauroilpolioxilglicéridos			5,0	
Estearoilpolioxilglicéridos				5,0
Manitol	28,0	28,0	28,0	28,0

35 Las dispersiones de tensioactivo/material de carga sólidas en polvo se prepararon según el Ejemplo de referencia 4A.

c) Preparación de composiciones de comprimido

	5B-1	5B-2	5B-3	5B-4
Rivaroxabán/material de carga	40,0	40,0	40,0	40,0
Dispersión de tensioactivo/material de carga	33,0	33,0	33,0	33,0

Celulosa microcristalina	20,0	20,0	20,0	20,0
Croscarmelosa	3,0	3,0	3,0	3,0
Dióxido de silicio	2,0	2,0	2,0	2,0
Estearilfumarato de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0
Masa total (mg)	100,0	100,0	100,0	100,0

	5B-5	5B-6	5B-7	5B-8
Rivaroxabán/material de carga	20,0	20,0	20,0	20,0
Dispersión de tensioactivo/material de carga	33,0	33,0	33,0	33,0
Laurilsulfato de sodio	0,5	0,5	0,5	0,5
Monohidrato de lactosa	38,5	38,5	38,5	38,5
Croscarmelosa	3,0	3,0	3,0	3,0
Dióxido de silicio	2,0	2,0	2,0	2,0
Estearilfumarato de sodio	3,0	3,0	3,0	3,0
Masa total (mg)	100,0	100,0	100,0	100,0

5 El rivaroxabán/material de carga molido conjuntamente obtenido se mezcló en seco con dispersión de tensioactivo/material de carga sólida en polvo junto con los excipientes restantes, por ejemplo celulosa microcristalina, croscarmelosa, dióxido de silicio y estearilfumarato de sodio, utilizando un mezclador de alto cizallamiento. Esta mezcla a continuación se comprimió dando comprimidos.

Ejemplo de referencia 5C

10 Preparación de comprimidos mediante molido conjunto en dos etapas

a) Preparación de mezcla de rivaroxabán/material de carga micronizada

Rivaroxabán	10,0
Monohidrato de lactosa	30,0

15 El rivaroxabán se micronizó utilizando un molino de chorro de fluido según el Ejemplo de referencia 1. El material de carga (monohidrato de lactosa) se micronizó con el mismo molino de chorro de fluido en las mismas condiciones. El rivaroxabán micronizado se mezcló con el material de carga micronizado.

20 Subsiguientemente, la mezcla de rivaroxabán/monohidrato de lactosa obtenida se micronizó en una segunda etapa tal como se ha descrito para el Ejemplo de referencia 2. Se determinó que el rivaroxabán resultante tenía una distribución de tamaño de partícula de $d_{90} = 6,8 \mu\text{m}$.

b) Preparación de composiciones de comprimido

Rivaroxabán/material de carga	40,0
Celulosa microcristalina	20,0
Manitol	34,5
Croscarmelosa	3,0
Dióxido de silicio	0,5
Estearilfumarato de sodio	2,0
Masa total (mg)	100,0

25 Utilizando la mezcla de rivaroxabán/material de carga micronizada obtenida anteriormente, se prepararon comprimidos tal como se ha descrito para el Ejemplo de referencia 5A.

Ejemplo 6

30 Preparación de comprimidos mediante granulación por fusión en caliente

Las composiciones de comprimido se prepararon del modo siguiente:

	6-1	6-2	6-3
Rivaroxabán	10,0	10,0	10,0
Polietilenglicol (por ejemplo PEG 6000)	15,0		
Poloxámero (por ejemplo, Poloxámero 188)		15,0	15,0
Manitol	41,5	43,5	
Almidón de maíz			43,5
Crospovidona	8,0	6,0	6,0

Celulosa, microcristalina	10,0	10,0	10,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	0,5
Masa total (mg)	85,0	85,0	85,0

Se mezcló rivaroxabán con los otros excipientes (excepto dióxido de silicio coloidal) en una máquina de granulación de alto cizallamiento a una temperatura de aproximadamente 55 - 70 °C durante aproximadamente 5 a 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con dióxido de silicio coloidal. La mezcla resultante se comprimió dando comprimidos.

Ejemplo 6A

Preparación de comprimidos mediante granulación por fusión en caliente

Las composiciones de comprimido se prepararon del modo siguiente:

	6A-1	6A-2	6A-3	6A-4
Rivaroxabán	10,00	10,00	10,00	10,00
Laurilsulfato de sodio	0,50	0,50	0,50	0,50
Polietilenglicol	11,25			
Poloxámero		11,25		
Lauroilpolioxilglicéridos			11,25	
Estearoilpolioxilglicéridos				11,25
Polisorbato	1,20			
Manitol	56,30	57,50	57,50	57,50
Celulosa microcristalina	10,00	10,00	10,00	10,00
Croscarmelosa	10,00	10,00	10,00	10,00
Dióxido de silicio	0,50	0,50	0,50	0,50
Estearilfumarato de sodio	0,25	0,25	0,25	0,25
Masa total (mg)	100,0	100,0	100,0	100,0

El rivaroxabán se micronizó con un molino de chorro de fluido según el Ejemplo de referencia 1. Se determinó que el rivaroxabán resultante tenía una distribución de tamaño de partícula $d_{90} = 13,7 \mu\text{m}$.

Se mezcló rivaroxabán micronizado con los otros excipientes, excepto dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato de sodio, en una máquina de granulación de alto cizallamiento a una temperatura de aproximadamente 55 - 70 °C durante aproximadamente 5 a 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato de sodio. La mezcla resultante se comprimió dando comprimidos.

Los resultados de la medición del perfil de disolución para la composición de comprimido según el Ejemplo 6A-2 fueron los siguientes (paleta USP, 75 rpm, 900 ml de tampón de acetato, pH 4,5, 37 °C, 1 comprimido que contenía 10 mg de rivaroxabán):

Tiempo transcurrido [min]	15	30	60	90
% de agente activo liberado	65	71	75	78

Ejemplo de referencia 7

Preparación de comprimidos mediante granulación con aglutinante fundido

Las composiciones de comprimido se prepararon del modo siguiente:

	7-1	7-2
Rivaroxabán	10,0	10,0
Gelucire® 50/14	10,0	
Poloxámero 188		10,0
Manitol (Pearlitol 200 SD)	40,0	40,0
Laurilsulfato de sodio	1,0	1,0
Crospovidona	2,0	1,5
Avicel PH 200	15,0	15,0
Manitol (Pearlitol 200 SD)	13,5	15,5
Crospovidona	6,0	4,5
Aerosil 200	1,0	1,0

ES 2 606 127 T3

Estearato de magnesio	1,5	1,5
Masa total (mg)	100,0	100,0

- 5 Se dispersaron rivaroxabán y laurilsulfato de sodio en el aglutinante fundido (Gelucire® o poloxámero). La dispersión se vertió sobre una mezcla de una primera cantidad de manitol (Pearlitol 200 SD) y crospovidona utilizando un equipo de lecho fluidizado de laboratorio Glatt GPCG3 adaptado. La dispersión obtenida se enfrió, se molió y se cribó a través un tamiz de 1 mm. La dispersión cribada se mezcló con Avicel y las cantidades restantes de manitol y crospovidona y finalmente con Aerosil y estearato de magnesio y después se comprimó dando comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende rivaroxabán, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes
- 5 (a) proporcionar una mezcla que comprende rivaroxabán, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende (i) la granulación por fusión en caliente de rivaroxabán con por lo menos un excipiente y opcionalmente el mezclado del granulado obtenido con excipientes adicionales o (ii) la extrusión por fusión en caliente de rivaroxabán con por lo menos un excipiente, el molido del material extrudido y opcionalmente, el mezclado del material extrudido molido con excipientes adicionales; y
- 10 (b) convertir dicha mezcla en una composición farmacéutica sólida, preferentemente mediante la compresión de la mezcla para proporcionar un comprimido;
- 15 realizándose dicho procedimiento a una temperatura no superior a 150 °C.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, que se realiza a una temperatura no superior a 100 °C y de la forma más preferida no superior a 80 °C.
- 20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que se realiza sin utilizar agua o disolventes orgánicos.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende la micronización de rivaroxabán, en particular utilizando un molino de chorro o un homogeneizador de alta presión.
- 25 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho por lo menos un excipiente utilizado en la etapa (a) comprende por lo menos un aglutinante de bajo punto de fusión que tiene un punto de fusión inferior a 120 °C, en particular inferior a 100 °C, y de la forma más preferida inferior a 80 °C.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicha composición comprende del 1 al 40% en peso, en particular del 1 al 30% en peso, de forma más preferida del 5 al 25% en peso, y de la forma más preferida del 10 al 20% en peso de aglutinante de bajo punto de fusión.
- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 5 o 6, en el que dicho aglutinante de bajo punto de fusión se selecciona de entre poloxámeros, polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio inferior a 15.000 y en particular en el intervalo comprendido entre 1.500 y 10.000, macroglicéridos y ésteres de glicerol con ácidos grasos que tienen entre 10 y 24 átomos de carbono.
- 40 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho por lo menos un excipiente utilizado en la etapa (a) comprende un tensioactivo que tiene un punto de fusión inferior a 120 °C, de forma más preferida inferior a 80 °C, y de la forma más preferida inferior a 65 °C.
- 45 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicha composición comprende del 0,5 al 30% en peso, de forma más preferida del 1 al 20% en peso, en particular del 2 al 15% en peso, de forma más preferida 3 al 10% en peso, y de la forma más preferida del 4 al 8% en peso de tensioactivo.
- 50 10. Procedimiento según la reivindicación 8 o 9, en el que dicho tensioactivo se selecciona de entre docusato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, polisorbatos, polioxietilén-alquil-éteres, poloxámeros, triglicéridos de cadena media, polioxilglicéridos, derivados de aceite de ricino polioxietilénados y mezclas de los mismos.
- 55 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicha composición comprende por lo menos el 35% en peso, en particular del 35 al 90% en peso, más particularmente del 35 al 80% en peso, preferentemente del 40 al 70% en peso, de forma más preferida del 40 al 60% en peso, y de la forma más preferida del 45 al 55% en peso de por lo menos un material de carga hidrosoluble, preferentemente seleccionado de entre lactosa, manitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos.
- 60 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicha composición comprende un material de carga hidrosoluble y un material de carga no hidrosoluble en una relación en peso comprendida entre 1:10 y 30:1, en particular entre 1:1 y 20:1, preferentemente, entre 1:1 y 10:1, de forma más preferida entre 2:1 y 8:1, y de la forma más preferida entre 3:1 y 5:1, en el que el material de carga hidrosoluble se selecciona de entre lactosa, manitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos y/o el material de carga no hidrosoluble se selecciona de entre celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa microcristalina siliconada, dióxido de silicio, crospovidona, croscarmelosa de sodio, hidrogenofosfato de calcio, carbonato de calcio, lactato de calcio y mezclas de los mismos.
- 65 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicha composición comprende del 1 al 20% en peso, en particular del 2 al 10% en peso, de forma más preferida del 3 al 8% en peso, y de la forma más

ES 2 606 127 T3

preferida del 4 al 7% en peso de disgregante.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicha composición comprende

- 5 (a) del 0,1 al 60% en peso, en particular del 0,5 al 40% en peso, de forma más preferida del 1 al 20% en peso, y de la forma más preferida del 5 al 15% en peso de rivaroxabán o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo;
- 10 (b) del 30 al 99% en peso, en particular del 50 al 95% en peso, de forma más preferida del 70 al 90% en peso, y de la forma más preferida del 80 al 87% en peso de material de carga;
- (c) del 0 al 40% en peso, en particular del 1 al 20% en peso, de forma más preferida del 2 al 10% en peso, y de la forma más preferida del 3 al 7% en peso de aglutinante;
- 15 (d) del 0 al 20% en peso, en particular del 2 al 10% en peso, de forma más preferida del 3 al 8% en peso, y de la forma más preferida del 4 al 7% en peso de disgregante;
- (e) del 0 al 30% en peso, en particular del 1 al 10% en peso, de forma más preferida del 1,5 al 5% en peso, y de la forma más preferida del 2 al 3% en peso de tensioactivo;
- 20 (f) del 0 al 10% en peso, en particular del 0,25 al 5% en peso, y de forma más preferida del 0,5 al 2% en peso de lubricante;
- (g) del 0 al 10% en peso, en particular del 0,25 al 5% en peso, y de forma más preferida del 0,5 al 2% en peso de deslizante;
- 25 (h) del 0 al 1% en peso, en particular del 0,01 al 0,5% en peso, y de forma más preferida del 0,05 al 0,2% en peso de agente colorante; y
- 30 (i) del 0 al 15% en peso, en particular del 1 al 12% en peso de ácido orgánico.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que dicha composición está en forma de un comprimido o una cápsula o en forma de pellets o gránulos.