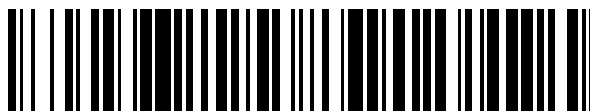


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 031**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2011** **E 17175788 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019** **EP 3251660**

54 Título: **Formulaciones de apixabán**

30 Prioridad:

25.02.2010 US 308056 P

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

04.05.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND
(50.0%)
Hinterbergstrasse 16
6312 Steinhausen, CH y
PFIZER INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PATEL, JATIN;
FROST, CHARLES;
JIA, JINGPIN y
VEMA-VARAPU, CHANDRA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 758 031 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

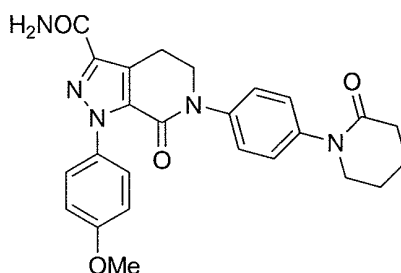
Formulaciones de apixabán

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a comprimidos de apixabán que comprenden partículas de apixabán cristalinas que tienen un límite de tamaño máximo, un proceso para su fabricación y a dichos comprimidos para uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

10 Antecedentes de la invención

El apixabán es un compuesto conocido que tiene la estructura:



El nombre químico para el apixabán es 4,5,6,7-tetrahidro-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida (nombre del CAS) o 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida (nombre de la IUPAC).

El apixabán se divulga en la Patente de Estados Unidos n.º 6.967.208 (basada en la Solicitud de Estados Unidos con n.º de Serie 10/245.122 presentada el 17 de septiembre de 2002), tiene utilidad como un inhibidor del Factor Xa, y se está desarrollando para la administración oral en varias indicaciones que requieren el uso de un agente antitrombótico. El documento WO 2008/031782 A1 divulga una composición farmacéutica de liberación modificada para administración oral que comprende varios mini-comprimidos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del Factor Xa.

La solubilidad acuosa (40 µg/ml a todos los pH fisiológicos) del apixabán sugiere que los comprimidos con menos de 10 mg de apixabán (relación dosis/solubilidad = 250 ml) no deberían demostrar una absorción limitada por la velocidad de disolución, debido a que las limitaciones en la velocidad de disolución solo se esperan cuando la relación dosis/solubilidad es mayor de 250 ml. Basado en esta consideración de dosis y solubilidad, el tamaño de partícula del compuesto no debería ser crítico para lograr perfiles en plasma consistentes, de acuerdo con la predicción basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS; Amidon, G. L. et al., Pharmaceutical Research, 12: 413-420 (1995)). Sin embargo, se ha determinado que las formulaciones que se han fabricado usando un proceso de granulación en húmedo así como los que usan grandes partículas de la sustancia farmacéutica apixabán han dado como resultado exposiciones menores que la óptima, que pueden presentar desafíos en el control de calidad.

40 Sumario de la invención

Sorprendente e inesperadamente, se ha encontrado que las composiciones para los comprimidos que comprenden hasta 5 mg, las partículas de apixabán que tienen un D₉₀ (90 % del volumen) menor de 89 micrómetros (µm), tal como menor de 50 micrómetros (µm), conducen a la disolución *in vivo* consistente en seres humanos (a pH fisiológico), de ahí, a la exposición consistente y a la inhibición del Factor Xa consistente que conducirán a la consistencia en el efecto terapéutico. La exposición consistente se define como aquella donde la exposición *in vivo* a partir de comprimidos es similar a aquella a partir de una solución y no se ve afectada por las diferencias en las velocidades de disolución. Las composiciones se prepararon usando un proceso de granulación en seco. Por consiguiente, la invención proporciona un comprimido que comprende una composición farmacéutica que comprende hasta 5 mg de partículas de apixabán cristalinas que tienen un D₉₀ menor de 50 µm según se mide por dispersión de luz láser, y que comprende además un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la composición se prepara usando un proceso de granulación en seco. Se debe observar que la notación D_x significa que el X % del volumen de las partículas tienen un diámetro menor de un diámetro D especificado. Por lo tanto, un D₉₀ de 89 µm significa que el 90 % del volumen de las partículas en una composición de apixabán tienen un diámetro menor de 89 µm.

El intervalo de los tamaños de partícula para su uso en la invención es un D₉₀ menor de 50 µm, más preferentemente un D₉₀ menor de 30 µm, y lo más preferentemente un D₉₀ menor de 25 µm. Los tamaños de

partícula estipulados en el presente documento y en las reivindicaciones se refieren a tamaños de partícula que se han determinado usando una técnica de dispersión de la luz láser.

Adicionalmente, la invención proporciona los comprimidos como se han descrito anteriormente que comprenden una composición que comprende además un tensioactivo de 0,25 % a 2 % en peso, preferentemente de 1 % a 2 % en peso. En cuanto al tensioactivo, generalmente se usa para ayudar en la humectación de un fármaco hidrófobo en una formulación del comprimido para asegurar una disolución eficiente del fármaco, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, polisorbato 80 y poloxámeros, preferiblemente lauril sulfato de sodio.

Adicionalmente, la invención proporciona los comprimidos de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

La presente invención proporciona también un proceso de granulación en seco para fabricar comprimidos de apixabán, en donde cada comprimido tiene una composición que comprende hasta 5 mg de partículas de apixabán cristalinas y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas de:

- (1) mezclar las materias primas requeridas antes de la granulación;
- (2) granular las materias primas de la etapa (1) usando un proceso de granulación en seco, en donde las partículas de apixabán tienen un D_{90} menor de 50 μm , según lo medido por dispersión de luz láser;
- (3) mezclar los gránulos clasificados por tamaño de la etapa (2) con materias primas extragranulares;
- (4) comprimir la mezcla de la etapa (3) en comprimidos; y
- (5) recubrir con película los comprimidos de la etapa (4).

Los comprimidos de esta invención son ventajosos debido a que, entre otras, como se ha señalado anteriormente, conducen a una disolución *in vivo* en seres humanos consistente. La invención es sorprendente en este sentido, sin embargo, ya que las exposiciones son variables, a pesar de que el apixabán tiene una solubilidad acuosa adecuada que permitiría al fármaco disolverse rápidamente. Es decir, sería de esperar que la velocidad de disolución de un fármaco que tiene alta solubilidad (como se define por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica) no estaría limitada por el tamaño de partícula. Sorprendentemente se ha encontrado, sin embargo, que el tamaño de partícula que afecta a la velocidad de absorción de apixabán es aproximadamente D_{90} de 89 μm . Por lo tanto, el apixabán puede formularse en una composición que tiene un tamaño de partícula razonable usando un proceso de granulación en seco, para lograr y mantener partículas relativamente finas para facilitar la disolución *in vivo* consistente.

En un estudio de biodisponibilidad relativa donde se han evaluado diversas formulaciones de apixabán, se ha determinado que las formulaciones fabricadas usando un proceso de granulación en húmedo dieron como resultado exposiciones más bajas comparadas con las exposiciones obtenidas de un proceso de granulación en seco. Además, los comprimidos fabricados usando partículas más grandes (D_{90} de 89 μm) tenían exposiciones más bajas comparadas con los comprimidos fabricados usando el mismo proceso pero con un tamaño de partícula de D_{90} de 50 μm . En un proceso de granulación en seco, no se usa agua durante la fabricación para desarrollar los gránulos que contienen apixabán y los excipientes.

Las formulaciones de acuerdo con esta invención, cuando la disolución se ensaya *in vitro*, preferentemente exhiben los siguientes criterios de disolución. Es decir, la formulación exhibe propiedades de disolución tal como, una cantidad del fármaco equivalente al 77 % en su interior se disuelva en 30 minutos. Normalmente, el resultado del ensayo se establece como una media de un número predeterminado de comprimidos, normalmente 6. Normalmente, el ensayo de disolución se lleva a cabo en un medio acuoso tamponado a un intervalo de pH (de 1 a 7,4) observado en el tracto gastrointestinal y controlado a 37 °C (± 1 °C), manteniendo juntos una relevancia fisiológica. Se observa que si la forma de dosificación que se ensaya es un comprimido, normalmente se usan paletas giratorias a 50-75 rpm para ensayar la velocidad de disolución de los comprimidos. La cantidad de apixabán disuelta puede determinarse convencionalmente mediante HPLC, como se describe más adelante en el presente documento. El ensayo de disolución (*in vitro*) se desarrolla para servir como una herramienta de control de calidad, y más preferentemente para predecir el comportamiento biológico (*in vivo*) del comprimido, donde se establecen las relaciones *in vivo-in vitro* (IVIVR).

El término "partículas" se refiere a partículas individuales de la sustancia farmacéutica tanto si las partículas existen individualmente como si están aglomeradas. Por lo tanto, una composición que comprende apixabán en partículas puede contener aglomerados que están más allá del límite de tamaño de 50 μm especificado en el presente documento. Sin embargo, si el tamaño medio de las partículas primarias de la sustancia farmacéutica (es decir, apixabán) que comprenden el aglomerado es menores de 50 μm individualmente, entonces se considera que el propio aglomerado satisface las limitaciones del tamaño de partícula definidas en el presente documento y la composición está dentro del alcance de la invención.

En referencia a las partículas de apixabán que tienen "un tamaño medio de partícula" (en el presente documento también usado intercambiabilmente con "VMD" para "diámetro volumétrico medio") igual a o menor de un diámetro dado o que está en un intervalo de tamaño de partícula dado significa que la media de todas las partículas de

apixabán en la muestra tienen un volumen estimado, basado en una suposición de forma esférica, menor de o igual al volumen calculado para una partícula esférica con un diámetro igual al diámetro dado. La distribución del tamaño de partícula puede medirse mediante dispersión de la luz láser como conocen los expertos en la materia y como adicionalmente se divulga y discute a continuación.

La "bioequivalencia" como se emplea en el presente documento significa que si una forma de dosificación se ensaya en un estudio cruzado (que normalmente comprende una cohorte de al menos 10 o más sujetos humanos), el promedio del Área bajo la Curva (AUC) y/o la $C_{m\acute{a}x}$ para cada grupo cruzado es al menos el 80 % de la (correspondiente) AUC media y/o $C_{m\acute{a}x}$ observada cuando la misma cohorte de sujetos se dosifica con una formulación equivalente y esa formulación difiere solo en que el apixabán tiene un tamaño de partícula preferido con un D_{90} en el intervalo de 30 a 89 μm ; los comprimidos de acuerdo con la invención comprenden partículas de apixabán que tienen un D_{90} menor de 50 μm según se mide por dispersión de luz láser. El tamaño de partícula de 30 μm es, en efecto, un patrón frente al que pueden compararse otras formulaciones diferentes. Las AUC son representaciones de la concentración en suero de apixabán a lo largo de ordenadas (eje Y) frente al tiempo para la abscisa (eje X). Generalmente, los valores para el AUC representan un número de valores tomados de todos los sujetos en una población de pacientes y son, por lo tanto, valores medios promediados sobre la población de ensayo entera. La $C_{m\acute{a}x}$, la concentración máxima observada de apixabán (eje Y) frente al tiempo (eje X) en una representación de la concentración del nivel en suero es igualmente un valor promedio.

Por supuesto, el uso de las AUC, $C_{m\acute{a}x}$, y los estudios cruzados, por lo demás, se entiende bien en la técnica. Un comprimido que comprende una composición que comprende partículas de apixabán cristalinas que tienen un tamaño medio de partícula igual a o menor de aproximadamente 50 μm , medido mediante la dispersión de luz de Malvern, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, exhibe un AUC medio y/o una $C_{m\acute{a}x}$ media que son al menos el 80 % de los valores de AUC y/o $C_{m\acute{a}x}$ medios correspondientes exhibidos por una composición equivalente a la misma (es decir, en términos de excipientes empleados y la cantidad de apixabán) pero que tiene un tamaño medio de partícula de apixabán de 30 μm ; los comprimidos de acuerdo con la invención comprenden partículas de apixabán que tienen un D_{90} menor de 50 μm según se mide por dispersión de luz láser. El uso del término "AUC" para los fines de esta invención implica el ensayo cruzado en una cohorte de al menos 10 sujetos sanos para todas las composiciones ensayadas, incluyendo la composición "patrón" de tamaño de partícula de 30 μm .

Descripción detallada de la invención

Como se ha expuesto anteriormente, en esta invención puede usarse apixabán en cualquier forma que cristalice. El apixabán puede obtenerse directamente a través de la síntesis descrita en la Patente de Estados Unidos n.º 6.967.208 y/o en el documento US 20060069258A1 (basados en la Solicitud de Estados Unidos con n.º de Serie 1/235.510 presentada el 26 de septiembre de 2005).

La Forma N-1 (pura) y la Forma H2-2 (hidrato) de apixabán pueden caracterizarse por los parámetros de la celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1

Forma	N-1	H2-2
Solvato	Ninguno	Dihidrato
T	+22	+22
a(Å)	10,233()	6,193(1)
b(Å)	13,852(1)	30,523(1)
c(Å)	15,806(1)	13,046(1)
α , °	90	90
β , °	92,98(1)	90,95(1)
γ , °	90	90
$V(\text{\AA}^3)$	2237,4(5)	2466,0(5)
Z'	1	1
V_m	559	617
SG	$P2_1/n$	$P2_1/n$
Dcalc	1,364	1,335
R	0,05	0,09
Lugares de sol.	Ninguno	2 H ₂ O
Z' Es el número de moléculas por unidad asimétrica. T (°C) es la temperatura para los datos cristalográficos. $V_m = V$ (celda unitaria) / (ZZ')		

Las posiciones de los picos de difracción de rayos X características (grados $2\theta \pm 0,1^\circ$) a temperatura ambiente, basadas en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con un patrón NIST adecuado se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Forma N-1	Forma H2-2
10,0	5,8
10,6	7,4
12,3	16,0
12,9	20,2
18,5	23,5
27,1	25,2

Los expertos en la materia de procesos de fabricación y granulación apreciarán que hay numerosos métodos conocidos que pueden aplicarse para producir formas de dosificación sólidas de apixabán. Se proporcionan en el presente documento procesos que producen formas de dosificación de apixabán con una capacidad para producir partículas primarias en el lugar de una disolución con un $D_{90} < 89 \mu\text{m}$; de acuerdo con la invención las partículas tienen un D_{90} menor de $50 \mu\text{m}$. Los ejemplos de tales métodos incluyen granulación en seco o granulación en húmedo por técnicas de baja o alta cizalladura, en donde la composición utilizada en los comprimidos de acuerdo con la invención se prepara usando un proceso de granulación en seco.

Se cree que el proceso de granulación en seco que produce partículas de apixabán cristalinas con un tamaño de partícula promedio igual a o menor de $89 \mu\text{m}$, con la condición de que las partículas tengan un D_{90} menor de $50 \mu\text{m}$, es novedoso y, por consiguiente, se proporciona como una característica adicional de la invención. Por lo tanto, la invención proporciona un proceso de fabricación de comprimidos de apixabán, en donde cada comprimido tiene una composición que comprende hasta 5 mg de partículas de apixabán cristalinas y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas:

- (1) Mezclar las materias primas requeridas antes de la granulación;
- (2) Granular las materias primas de la etapa (1) usando un proceso de granulación en seco, en donde las partículas de apixabán tienen un D_{90} menor de $50 \mu\text{m}$ según se mide por dispersión de luz láser;
- (3) Mezclar los gránulos clasificados por tamaño de la etapa (2) con materias primas extragranulares;
- (4) Comprimir la mezcla de la etapa (3) en comprimidos; y
- (5) Recubrir con película los comprimidos de la etapa (4).

Se proporciona en el presente documento un proceso de fabricación de un producto farmacéutico que comprende las etapas:

- (1) Mezclar las materias primas, con apixabán de tamaño de partícula controlado;
- (2) Incluir las porciones intragranulares del aglutinante, un disgregante y otras cargas en la combinación de la etapa (1);
- (3) Granular los materiales de la etapa (2) usando el proceso (3a) o (3b):

(3a) GRANULACIÓN EN SECO: Disgregar el lubricante intragranular usando un tamiz o un molino adecuado. Añadir el lubricante a la mezcla de la etapa (2) y mezclar. Compactar la mezcla lubricada en cintas de densidad en el intervalo de $1,0$ a $1,2 \text{ g/cm}^3$ y clasificar las cintas compactadas usando un compactador de rodillos; o

(3b) GRANULACIÓN EN HÚMEDO: Granular en húmedo la composición de la etapa (2) usando agua hasta un punto final diana y, opcionalmente, dimensionar los gránulos húmedos haciéndolos pasar a través de un tamiz/molino. Retirar el agua de la granulación por secado en un horno de convección o una secadora de lecho fluido. Clasificar por tamaño los gránulos secados haciéndolos pasar a través de un tamiz/molino;

- (4) Mezclar los gránulos clasificados por tamaño de la etapa (3) y el disgregante extragranular en una mezcladora adecuada;
- (5) Disgregar el lubricante extragranular usando un tamiz/molino adecuado y mezclar con los gránulos de la etapa (4);
- (6) Comprimir la mezcla de (5) en comprimidos;
- (7) Recubrir con película los comprimidos de la etapa (6).

De acuerdo con la invención, se emplea el proceso de granulación en seco anterior que incluye la etapa (3a). El proceso alternativo anterior usando la etapa de granulación en húmedo (3b) no está de acuerdo con la invención.

En una realización preferida, el tensioactivo (SLS) en la composición sirve como un adyuvante de humectación de la sustancia farmacéutica apixabán inherentemente hidrófobo (ángulo de contacto = 54° con agua), adicionalmente exacerbado como parte del proceso de la molienda con chorro de aire que se usa para reducir el tamaño de partícula del apixabán al tamaño deseado.

La cantidad de apixabán contenida en el comprimido de esta invención normalmente estará entre 2,5 y 5 mg,

normalmente se administrará por vía oral dos veces al día, aunque también son factibles cantidades fuera de este intervalo pero hasta 5 mg, y son factibles frecuencias de administración diferentes para su uso en la terapia. Como se ha mencionado previamente, dicho comprimido es útil, entre otras, en la prevención y/o tratamiento de trastornos tromboembólicos, por ejemplo, trombosis venosa profunda, síndrome coronario agudo, ictus y embolia pulmonar, como se divulga en la Patente de Estados Unidos n.º 6.967.208.

Como se ha señalado, el tamaño medio de partícula puede determinarse mediante dispersión de luz de Malvern, una técnica de dispersión de la luz láser. En los siguientes ejemplos, el tamaño de partícula de la sustancia farmacéutica apixabán se ha medido usando un analizador del tamaño de partícula Malvern.

Tras finalizar la medición, la celda de la muestra se vació y limpió, se rellenó con el medio de suspensión, y el procedimiento de muestreo se repitió para un total de tres mediciones.

El ensayo de disolución se lleva a cabo en 900 ml de un medio de disolución a 37 °C, usando el método del aparato 2 (paletas) de la USP a una velocidad de rotación de 75 rpm. Las muestras se retiran tras 10, 20, 30, 45, y 60 minutos desde el inicio del ensayo y se analizan para el apixabán mediante HPLC a 280 nm. Se ha usado HCl 0,1 N o fosfato de sodio 0,05 M a pH 6,8 con una solución al 0,05 % de SDS como medio de disolución durante el desarrollo de la formulación. Aunque ambos métodos atienden a los fines como ensayos de control de calidad (con capacidad de discriminación adecuada), y en el establecimiento de las IVIVR, el último se prefiere desde el punto de vista de la robustez del método. Un papel del SDS (tensioactivo) en el último medio de disolución es como adyuvante de humectación para facilitar la disolución completa del apixabán hidrófobo de los comprimidos, más que para aumentar la solubilidad del apixabán. Los datos de disolución de ambos ensayos se incluyen en este registro de la invención y, a menos que se especifique lo contrario, los resultados presentados eran los promedios de los valores de seis comprimidos.

Se extraen muestras de sangre en los puntos de tiempo predeterminados después de la administración del fármaco como se especifica en el protocolo del estudio clínico. Las concentraciones de las muestras se miden usando un método analítico validado (cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem). Los parámetros farmacocinéticos individuales en cuestión (por ejemplo, C_{máx}, AUC, T-SEMI) se deducen por métodos no compartimentales usando el programa Kinetica® a partir de los perfiles concentración-tiempo.

Adicionalmente, la invención se ejemplifica y divulga mediante los siguientes ejemplos:

La Tabla 3 muestra las composiciones de los comprimidos de apixabán preparados usando el proceso de granulación en seco inventivo que se han evaluado en un estudio de bioequivalencia (BE). Los comprimidos que comprenden 20 mg de apixabán representan ejemplos de referencia.

Tabla 3

Ingredientes	Granulación en seco	
	5 % p/p de fármaco cargado en la granulación (% p/p)	20 mg de comprimido (mg/comprimido)
Intragranular		
Apixabán	5,00	20,00
Lactosa anhidra	49,25	197,00
Celulosa microcristalina	39,50	158,00
Croscarmelosa de sodio	2,00	8,00
Estearato de magnesio	0,50	2,00
Lauril sulfato de sodio	1,00	4,00
Extragranular		
Croscarmelosa de sodio	2,00	8,00
Estearato de magnesio	0,75	3,00
Total	100,00 mg	400 mg
Revestimiento de película	3,5	14,0
Total	103,5 mg	414 mg

La Tabla 4 muestra las composiciones de los comprimidos de apixabán preparados usando el proceso de granulación en húmedo comparativo que se ha evaluado en un estudio de BE.

Tabla 4

Ingredientes	Granulación en húmedo	
	5 % p/p de fármaco cargado en la granulación (% p/p)	20 mg de comprimido (mg/comprimido)
Intragranular		
Apixabán	5,00	20,00
Lactosa monohidrato	70,0	280,00
Celulosa microcristalina	5,00	60,00
Croscarmelosa de sodio	2,50	10,00
Povidona	4,50	18,00
Agua purificada	17,40	69,60
Extragranular		
Croscarmelosa de sodio	2,50	10,00
Estearato de magnesio	0,50	2,09
Celulosa microcristalina	10,00	10,09
Total	100,00	400,00
Revestimiento de película	3,5	14,0
Total	103,5 mg	414,0

La Tabla 5 y la Tabla 5a muestran los datos de disolución que indican que tener un proceso de granulación en seco dará como resultado una disolución más rápida comparada con la de un proceso de granulación en húmedo. Como se muestra en la Tabla 5, los comprimidos de 20 mg fabricados usando un proceso de granulación en seco tenían un 79 % de apixabán disuelto en 30 minutos frente al 62 % de apixabán disuelto en 30 minutos para los comprimidos de 20 mg fabricados usando un proceso de granulación en húmedo. El ensayo de disolución en HCl 0,1 N también indicó un comportamiento similar de disolución más rápida de los comprimidos fabricados usando el proceso de granulación en seco (58 % en 30 min), comparado con el proceso de granulación en húmedo (45 % en 30 min).

Tabla 5

Tiempo (minutos)	% de apixabán disuelto (USP II, 75 rpm, SLS al 0,05 % en fosfato 50 mM, pH 6,8)	
	Granulación en húmedo de comprimidos de 20 mg	Granulación en seco de comprimidos de 20 mg
10	38	47
20	54	70
30	62	79
45	71	86
60	76	90
Tamaño de partícula D ₉₀ (µm) del APT	83,8	83,8

Tabla 5a

Tiempo (minutos)	% de apixabán disuelto (USP II, 75 rpm, HCl 0,1 N)	
	Granulación en húmedo de comprimidos de 20 mg	Granulación en seco de comprimidos de 20 mg
10	30	41
20	39	52
30	45	58
45	51	64
60	56	68
90	64	74
Tamaño de partícula D ₉₀ (µm) del API	83,8	83,8

La Tabla 6 y la Tabla 6a proporcionan los datos de disolución de los comprimidos fabricados con diferentes procesos de fabricación (granulación en húmedo (proceso comparativo) y granulación en seco (proceso inventivo)) y de la sustancia farmacéutica con diferentes tamaños de partícula. Como se muestra en la Tabla 6, los comprimidos de apixabán que tenían el 77 % disuelto en 30 minutos o el 86 % disuelto en 30 minutos ambos tenían valores de AUC que cumplían los criterios de bioequivalencia (intervalo de confianza entre el 80 % y el 125 %) cuando se compararon con los comprimidos que tenían un 89 % disuelto en 30 minutos. Se observó un orden jerárquico similar de las velocidades de disolución para estos comprimidos (A, B & C) cuando se ensayaron en HCl 0,1 N.

Tabla 6

Tiempo (minutos)	% de apixabán disuelto (USP II, 75 rpm, SLS al 0,05 % en fosfato 50 mM, pH 6,8)		
	Granulación en húmedo de 2 x comprimidos de 2,5 mg (A)	Granulación en húmedo de 2 x comprimidos de 2,5 mg (B)	Granulación en seco de 2 x comprimidos de 2,5 mg (C)
10	63	42	70
20	79	64	84
30	86	77	89
45	91	87	94
60	94	93	96
C _{máx} (ng/ml)	101,8 (21)	87,8 (24)	108,3 (24)
AUC (INF) (ng*h/ml)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)
Se presentan las medias geométricas (% CV) para la C _{máx} y el AUC (INF)			

Tabla 6a

Tiempo (minutos)	% de apixabán disuelto (USP II, 75 rpm, HCl 0,1 N)		
	Granulación en húmedo de 2 x comprimidos de 2,5 mg (A)	Granulación en húmedo de 2 x comprimidos de 2,5 mg (B)	Granulación en seco de 2 x comprimidos de 2,5 mg (C)
10	44	25	56
20	62	43	71
30	72	54	79
45	80	66	85
60	84	74	88
AUC (INF) (ng*h/ml)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)
Se presentan las medias geométricas (% CV) para la C _{máx} y el AUC (INF)			

5

Los resultados de los estudios clínicos demostraron que, para los comprimidos con velocidades de disolución similares (89 % y 86 % en 30 min en tampón fosfato de pH 6,8 que contenía 0,05 % de SLS), la C_{máx} y el AUC del comprimido en fase 3 recubierto (C) con respecto al comprimido en fase 2 no recubierto (A), cumplían los criterios de bioequivalencia. Los comprimidos con diferentes velocidades de disolución (77 % y 86 % en 30 min) tenían AUC similares, pero no cumplían los criterios de equivalencia para la C_{máx}. El límite inferior del intervalo de confianza del 90 % de la relación de la media geométrica de la C_{máx} era 0,788, indicando que la velocidad de absorción, como se define por la C_{máx}, era menor para el comprimido de disolución más lenta (77 % en 30 min). Debido a que la biodisponibilidad oral de estos comprimidos se muestra que es comparable a la de la solución (véanse las figuras 1 y 2 a continuación), esta velocidad de disolución (77 % en 30 min) se define como el umbral para alcanzar la exposición consistente.

10

15

Las Figuras 3 y 4 ilustran los datos de disolución que muestran que mientras que el tamaño de partícula afecta a la disolución, controlar el tamaño de partícula a menos de 89 micrómetros dará como resultado una velocidad de disolución que asegurará las exposiciones *in vivo* consistentes. Como se ha indicado en las Figuras 3 y 4, se esperan exposiciones consistentes cuando los comprimidos de apixabán tengan más del 77 % de apixabán disuelto en 30 minutos. Dado que los comprimidos con 89 micrómetros tienen > 77 % disuelto en 30 minutos, estos comprimidos también exhibirán exposiciones que son equivalentes a las exposiciones de los comprimidos fabricados con partículas más pequeñas (tales como los comprimidos con partículas de 10 micrómetros mostrados a continuación). Mientras que la velocidad de disolución a un tamaño de partícula de apixabán de 119 micrómetros es ligeramente mayor del 77 % en 30 min para los comprimidos de 5 mg de apixabán (Figura 4), el umbral del tamaño de partícula es de menos de 89 micrómetros. Esto permite la variabilidad típica (RSD = 2 a 3 %) en los resultados de disolución, de manera que la biodisponibilidad oral de los comprimidos coincida consistentemente con la de la solución.

20

25

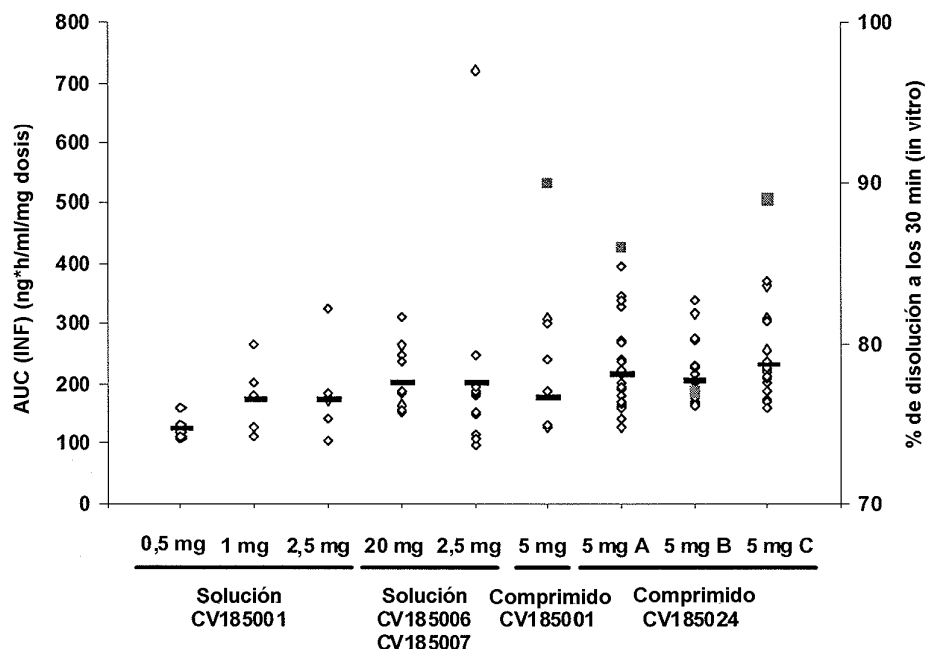
REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende una composición que comprende hasta 5 mg de partículas de apixabán cristalinas que tienen un D_{90} menor de 50 μm según se mide por dispersión de luz láser y que comprende además un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables en donde la composición se prepara usando un proceso de granulación en seco.
2. Un comprimido como se define en la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende la Forma N-1 de apixabán.
3. Un comprimido como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en donde las partículas tienen un D_{90} menor de 30 μm o un D_{90} menor de 25 μm según se mide por dispersión de luz láser.
4. Un comprimido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la cantidad de apixabán contenida en el comprimido es:
 - (a) entre 2,5 y 5 mg; o
 - (b) 2,5 mg o 5 mg.
5. Un comprimido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la formulación exhibe propiedades de disolución de tal manera que una cantidad del fármaco equivalente a al menos el 77 % se disuelve en 30 minutos, en donde el ensayo de disolución se realiza en un medio acuoso tamponado a un pH que varía de 1 a 7,4 y controlado a 37 °C.
6. Un comprimido como se define en la reivindicación 5, en donde
 - (a) el resultado se establece como un promedio de 6 comprimidos; y/o
 - (b) el ensayo de disolución se realiza en 900 ml de un medio de disolución que contiene fosfato de sodio 0,05 M a pH 6,8 con SDS al 0,05 % a 37 °C usando el aparato 2 de USP (paletas) a una velocidad de rotación de 75 rpm y se analizan las muestras para apixabán por HPLC a 280 nm.
7. Un comprimido como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.
8. Un proceso de fabricación de comprimidos de apixabán, en donde cada comprimido tiene una composición que comprende hasta 5 mg de partículas de apixabán cristalinas y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:
 - (1) mezclar las materias primas requeridas antes de la granulación;
 - (2) granular las materias primas de la etapa (1) usando un proceso de granulación en seco, en donde las partículas de apixabán tienen un D_{90} menor de 50 μm , según se mide por dispersión de luz láser;
 - (3) mezclar los gránulos ajustados por tamaño de la etapa (2) con materias primas extragranulares;
 - (4) comprimir la mezcla de la etapa (3) en comprimidos; y
 - (5) recubrir con película los comprimidos de la etapa (4).
9. El proceso de la reivindicación 8, en donde la formulación exhibe propiedades de disolución de tal manera que una cantidad del fármaco equivalente a al menos el 77 % se disuelve en 30 minutos, en donde el ensayo de disolución se realiza en un medio acuoso tamponado a un pH que varía de 1 a 7,4 y controlado a 37 °C.
10. El proceso de la reivindicación 9, en donde
 - (a) el resultado se establece como un promedio de 6 comprimidos; y/o
 - (b) el ensayo de disolución se realiza en 900 ml de un medio de disolución que contiene fosfato de sodio 0,05 M a pH 6,8 con SDS al 0,05 % a 37 °C usando el aparato 2 de USP (paletas) a una velocidad de rotación de 75 rpm y se analizan las muestras para apixabán por HPLC a 280 nm.
11. Un proceso de fabricación de comprimidos de apixabán como se define en la reivindicación 8, que comprende las etapas de:
 - (1) mezclar las materias primas, con apixabán de tamaño de partícula controlado;
 - (2) incluir las porciones intragranulares del aglutinante, un disgregante y otras cargas en la combinación de la etapa (1);
 - (3) granular los materiales de la etapa (2) usando un proceso de granulación en seco, que comprende:
 - (a) disgregar el lubricante intragranular usando un tamiz o un molino adecuados;
 - (b) añadir el lubricante a la mezcla de la etapa (2) y mezclar;

(c) compactar la mezcla lubricada a cintas de densidad en un rango de 1,1 a 1,2 g/cm³ y ajustar el tamaño de las cintas compactadas usando un compactador de rodillos,

- 5 (4) mezclar los gránulos ajustados por tamaño de la etapa (3) y el disgregante extragranular en una mezcladora adecuada;
- (5) disgregar el lubricante extragranular usando un tamiz/molino adecuado y mezclar con los gránulos de la etapa (4);
- (6) comprimir la mezcla de (5) en comprimidos;
- 10 (7) recubrir con película los comprimidos de la etapa (6).

Figura 1: Representación de dispersión de los valores de AUC (INF) normalizados de la dosis individual para las soluciones (CV185001, CV185006, y CV185007) y los comprimidos (CV185001 y CV185024)

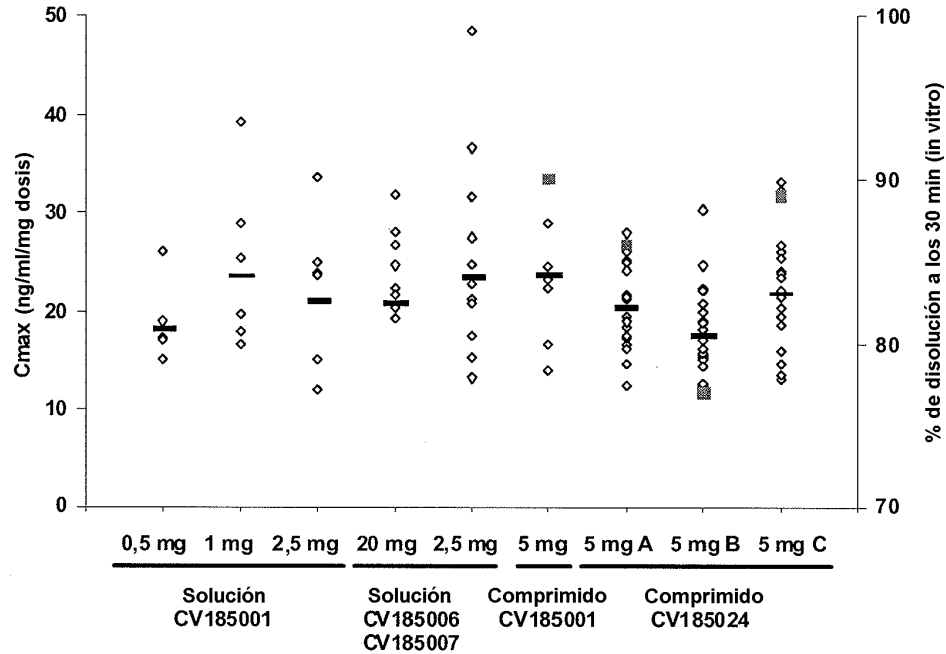


Fuente: Informes de estudios clínicos CV185001, CV185006, CV185007, y CV185024

La línea sólida representa la media geométrica del AUC (INF) y el cuadrado sólido representa el % promedio disuelto in vitro a los 30 minutos (usando el método de QC en la Tabla 1.2C). El eje X representa la dosis administrada.

Para CV185024, 5 mg A = 2x2,5 mg (disolución del 86 %) de comprimido en Fase 2 de apixabán (formulación de referencia), 5 mg B = 2x2,5 mg (disolución del 77 %) de comprimido en Fase 2 de apixabán, 5 mg C = 2x2,5 mg (disolución del 89 %) de comprimido en Fase 3 de apixabán.

Figura 2: Representación de dispersión de los valores de Cmax normalizados de la dosis individual para las soluciones (CV185001, CV185006, y CV185007) y los comprimidos (CV185001 y CV185024)



Fuente: Informes de estudios clínicos CV185001, CV185006, CV185007, y CV185024

La línea sólida representa la media geométrica de la Cmax y el cuadrado sólido representa el % promedio disuelto in vitro a los 30 minutos (usando el método de QC en la Tabla 1.2C). El eje X representa la dosis administrada.

Para CV185024, 5 mg A = 2x2,5 mg (disolución del 86 %) de comprimido en Fase 2 de apixabán (formulación de referencia), 5 mg B = 2x2,5 mg (disolución del 77 %) de comprimido en Fase 2 de apixabán, 5 mg C = 2x2,5 mg (disolución del 89 %) de comprimido en Fase 3 de apixabán.

Figura 3: Velocidades de disolución de comprimidos de 2,5 mg de apixabán usando sustancias farmacéuticas de distinto tamaño de partícula

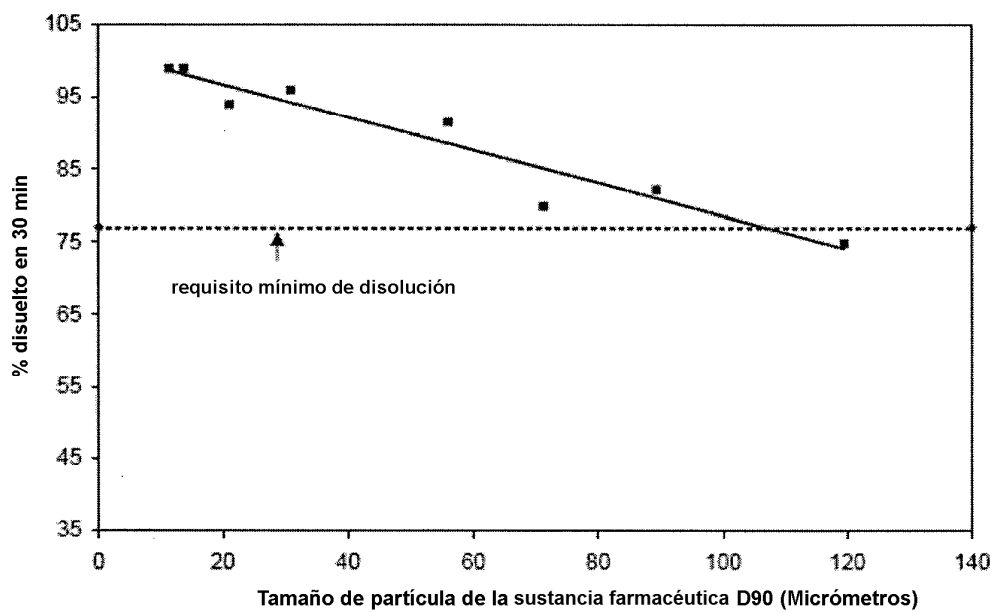


Figura 4: Velocidades de disolución de comprimidos de 5 mg de apixabán usando sustancias farmacéuticas de distinto tamaño de partícula

