

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 357**

51 Int. Cl.:

**A61P 7/02** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2010 PCT/US2010/038660**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10147978**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10727611 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2442791**

54 Título: **Formas farmacéuticas de apixaban**

30 Prioridad:

**16.06.2009 US 187442 P**

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

**25.06.2020**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (50.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**NAUSE, RICHARD, G.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 769 357 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

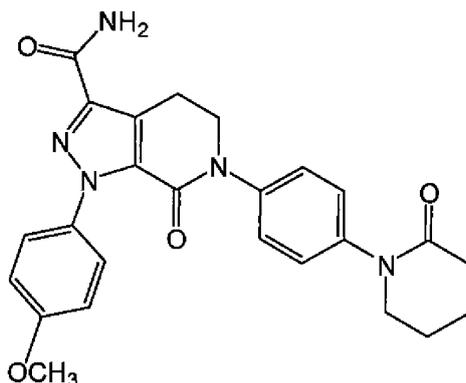
Formas farmacéuticas de apixaban

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica del inhibidor del Factor Xa que comprende apixaban en una forma de solubilidad mejorada en la que la forma farmacéutica proporciona la liberación controlada de apixaban y a métodos para prevenir o tratar tromboembolismos venosos, trombosis venosa profunda y síndrome coronario agudo con dicha forma farmacéutica.

El factor Xa activado, cuya principal función práctica es la generación de trombina mediante proteólisis limitada de la protrombina, tiene una posición central que vincula los mecanismos de activación intrínsecos y extrínsecos en la ruta final común de la coagulación de la sangre. La generación de trombina, la serina proteasa final de la ruta camino para generar un coágulo de fibrina, a partir de su precursor, se amplifica mediante la formación de un complejo de protrombinasa (Factor Xa, Factor V, Ca<sup>2+</sup> y fosfolípido). Como se calcula que cada molécula de Factor Xa puede generar 138 moléculas de inhibición de trombina, el Factor Xa puede ser más eficaz que la inactivación de la trombina para interrumpir el sistema de coagulación de la sangre. En consecuencia, los inhibidores del Factor Xa son una clase de compuestos que son eficaces para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

La patente de Estados Unidos n.º 6.967.208 divulga una serie de inhibidores del Xa entre los que se incluyen 1H-Pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida,4,5,6,7-tetrahidro-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil]-; denominado alternativamente como 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3.4-c]piridina-3--carboxamida (denominado a partir de ahora en el presente documento como apixaban). La estructura de apixaban es



La patente de Estados Unidos n.º 6.967.208 divulga que los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos, junto con un vehículo, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable. Para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Apixaban se ha proporcionado para su administración dos veces al día. La publicación de solicitudes de patente de Estados Unidos 2007/259913 divulga un método de profilaxia de eventos trombóticos y tromboembólicos usando apixaban o un polimorfo o forma de solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El documento WO 2007/022165 divulga una formulación de Factor Xa (por ejemplo, apixaban) inyectable. Los documentos WO 2006/079474 y WO2008/066102 divulgan formulaciones de Factor Xa de liberación sostenida. El documento WO2008/031782 divulga formulaciones de liberación modificada de inhibidores del Factor Xa. Otras formas farmacéuticas se describen en el documento EP 1653926.

Existe la necesidad continua de descubrir métodos seguros y eficaces para administrar inhibidores del Factor Xa entre los que se incluyen abixaban.

45 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a una forma de apixaban de solubilidad mejorada en la que la forma farmacéutica que se define en la reivindicación 1 proporciona la liberación controlada de apixaban, designada como la forma farmacéutica A.

50 Un aspecto preferido de la forma farmacéutica A es una forma farmacéutica de liberación controlada que libera *in vitro* el 70 % en peso de apixaban después de 2 horas o más después de la administración de la forma farmacéutica a un ambiente acuoso de uso. Otro aspecto adicionalmente divulgado de la forma farmacéutica A es una forma farmacéutica de liberación controlada que libera *in vivo* el 70 % en peso de apixaban después de 2 horas o más

después de la administración de la forma farmacéutica a un ambiente acuoso de uso.

Otro aspecto preferido de la forma farmacéutica A, designada forma farmacéutica B, es una forma farmacéutica de liberación controlada osmótica.

5 Un aspecto preferido de la forma farmacéutica B, designada forma farmacéutica C, es una forma farmacéutica de liberación controlada osmótica en bicapa.

10 Otro aspecto adicionalmente divulgado de la forma farmacéutica A es una forma farmacéutica que, después de su administración a un entorno de uso *in vivo*, la forma farmacéutica proporciona una concentración plasmática de apixaban de aproximadamente 70 ng/ml o más durante un período de aproximadamente 12 horas o más.

15 Un aspecto preferido de la forma farmacéutica A es una forma farmacéutica en la que la dispersión sólida amorfa es una dispersión secada mediante pulverización.

Un aspecto preferido de la forma farmacéutica C, designada forma farmacéutica F, es una forma farmacéutica en la que la dispersión sólida amorfa que comprende apixaban y un polímero es una dispersión secada mediante pulverización.

20 Un aspecto preferido de la forma farmacéutica F, designada forma farmacéutica G, es una forma farmacéutica en la que la forma farmacéutica de liberación controlada osmótica comprende un comprimido bicapa que comprende un orificio.

25 Otro aspecto adicionalmente divulgado de la forma farmacéutica G es una forma farmacéutica que, después de su administración a un entorno de uso *in vivo*, la forma farmacéutica proporciona una concentración plasmática de apixaban de aproximadamente 70 ng/ml o más durante un período de aproximadamente 12 horas o más.

30 Otro aspecto preferido más de la forma farmacéutica A, designada forma farmacéutica H, es una forma farmacéutica en la que la forma farmacéutica de liberación controlada es una forma farmacéutica de liberación controlada por matriz.

35 Un aspecto preferido de la forma farmacéutica H es una forma farmacéutica en la que la dispersión sólida amorfa es una dispersión secada mediante pulverización. Un aspecto preferido de la forma farmacéutica H es una forma farmacéutica que tiene una velocidad de disolución *in vitro*, en la que la velocidad de disolución *in vitro* es en la que menos de aproximadamente un 10 % en peso de apixaban se libera en el plazo de una hora, de aproximadamente 20 % en peso de apixaban a aproximadamente un 40 % en peso de apixaban se libera en el plazo de cuatro horas, de aproximadamente 60 % en peso de apixaban a aproximadamente un 80 % en peso de apixaban se libera en el plazo de aproximadamente ocho horas. y más de aproximadamente un 70 % en peso de apixaban se libera en el plazo de diez horas.

40 Un aspecto preferido de la forma farmacéutica H es una forma farmacéutica que tiene una velocidad de disolución *in vitro*, en la que la velocidad de disolución *in vitro* es en la que menos de aproximadamente un 20 % en peso de apixaban se libera en el plazo de una hora, de aproximadamente 20 % en peso de apixaban a aproximadamente un 40 % en peso de apixaban se libera en el plazo de dos horas, de aproximadamente 50 % en peso de apixaban a aproximadamente un 75 % en peso de apixaban se libera en el plazo de aproximadamente cuatro horas. y más de aproximadamente un 70 % en peso de apixaban se libera en el plazo de seis horas.

50 Otro aspecto adicionalmente divulgado de la forma farmacéutica A es una forma farmacéutica que tiene una velocidad de liberación promedio, en la que la velocidad de liberación promedio de apixaban es de aproximadamente 7 % en peso/h a aproximadamente un 10 % en peso/h.

55 Otro aspecto adicionalmente divulgado de la forma farmacéutica A es una forma farmacéutica que tiene una velocidad de liberación promedio, en la que la velocidad de liberación promedio de apixaban es de aproximadamente 11 % en peso/h a aproximadamente un 18 % en peso/h.

Otro aspecto más de la presente invención es cualquiera de las mencionadas formas farmacéuticas para su uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos, comprendiendo en particular la administración a un mamífero que necesita tratamiento con cualquiera de las anteriores formas farmacéuticas.

60 Los trastornos tromboembólicos preferidos son tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda, síndrome coronario agudo y trombosis arterial.

65 Por liberación controlada se entiende ampliamente que apixaban se libera a una velocidad que es más lenta que liberación inmediata. Se pretende que la liberación continuada abarque la liberación sostenida, la liberación retrasada y la liberación inmediata seguida por la liberación sostenida. La liberación controlada de apixaban se puede llevar a cabo por cualquier medio conocido en la técnica farmacéutica, incluido el uso de dispositivos de

liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlados por matriz, y dispositivos de liberación controlada multiparticulados.

- 5 La forma de solubilidad mejorada de apixaban es cualquier forma que sea capaz de sobresaturar, al menos temporalmente, en un entorno de uso acuoso en un factor de aproximadamente 1,25 veces o más, con respecto a las de solubilidad del apixaban cristalino. Es decir, la forma de solubilidad mejorada proporciona una concentración máxima de fármaco disuelto (MDC) de apixaban en un entorno de uso que es al menos 1,25 veces la concentración del fármaco en equilibrio proporcionada por la forma cristalina de apixaban en solitario.
- 10 Los anteriores y otros objetivos, rasgos y ventajas de la invención se entenderán más fácilmente teniendo en cuenta la siguiente descripción detallada de la invención, tomada conjuntamente con los dibujos acompañantes.

#### Breve descripción de los dibujos

- 15 Las Figs. 1 - 7 son dibujos esquemáticos de secciones transversales de realizaciones ilustrativas de formas farmacéuticas de la presente invención.  
La Figura 8 es un gráfico de los perfiles de la mediana de concentración plasmática de apixaban con el tiempo tras una sola dosis oral de diferentes formulaciones de apixaban.  
20 La Figura 9 es un gráfico de valores individuales y de media geométrica de Apixaban en plasma en ABCinf tras la administración de diferentes formulaciones de apixaban.  
La Figura 10 es un gráfico de valores de C<sub>máx</sub> individuales y de media geométrica después de la administración de diferentes formulaciones de apixaban.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

- 25 La presente invención proporciona una forma farmacéutica de liberación controlada que comprende apixaban en una forma de solubilidad mejorada. Como se usa en el presente documento, por "liberación inmediata" se entiende que al menos el 70 % en peso de un compuesto inicialmente presente en la forma farmacéutica se libera en el plazo de una hora o menos después de su introducción en un entorno de uso. Por "liberación controlada" se entiende que  
30 apixaban se libera a una velocidad que es más lenta que la liberación inmediata, es decir, menos del 70 % en peso de apixaban se libera en (dentro del plazo de) una hora después de su introducción en un entorno de uso. Las realizaciones específicas pueden estar como una forma farmacéutica oral de liberación sostenida o, como alternativa, como una forma farmacéutica de liberación retardada o, como alternativa, como una forma farmacéutica oral que presenta una combinación de características de liberación sostenida y retardada. El término "controlada" es  
35 un genérico de "sostenida" y "retardada". Así, se pretende que "liberación controlada" abarque la liberación sostenida y la liberación sostenida después de un tiempo de retraso de apixaban de liberación inmediata. Las características de liberación sostenida incluyen formas farmacéuticas que liberan apixaban de acuerdo con una cinética de orden cero, primer orden, orden mixto u otra cinética.
- 40 La referencia a un "entorno de uso" puede significar cualquiera de fluidos *in vivo*, tal como tracto GI, subdérmica, intranasal, bucal, intratecal, ocular, intraaural, espacio subcutáneo, tracto vaginal, vasos sanguíneos arteriales y venosos, tracto pulmonar o tejido intramuscular de un animal, tal como un mamífero y especialmente un ser humano, o el entorno *in vitro* de una solución de ensayo, tales como suero salino tamponado con fosfato (PBS), tampón intestinal simulado sin enzimas (SIN), o una solución modelo duodenal en ayunas (MFD). Una solución de PBS  
45 adecuada es una solución acuosa que comprende fosfato de sodio 20 mM (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), fosfato de potasio 47 mM (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), NaCl 87 mM y KCl 0,2 mM, ajustado a pH 6,5 con NaOH. Una solución adecuada de fluido intestinal simulado sin enzimas (SIN) es KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM ajustado a pH 7.4 fosfato de sodio 200 mM (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) ajustado a pH 6,8. Una solución MFD adecuada es la misma solución PBS en la que están adicionalmente presentes ácido taurocólico sódico 7,3 mM y 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfolina 1,4 mM.
- 50 "Administración" a un entorno de uso significa, donde el entorno de uso *in vivo* es el tracto GI, administración mediante ingestión o tragado u otro de dichos medios para administrar los fármacos. Un experto en la materia entenderá que la "administración" a otros entornos de uso *in vivo* significa poner en contacto el entorno de uso con la composición de la invención usando métodos conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Remington: The  
55 Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> Edición (2000). Cuando el entorno de uso es *in vitro*, "administración" se refiere a la introducción o administración de la forma farmacéutica en el medio de ensayo *in vitro*.

Las velocidades de liberación, formas farmacéuticas adecuadas, apixaban y las formas de solubilidad mejorada se describirán más detalladamente a continuación.

#### 60 VELOCIDADES DE LIBERACIÓN

- Las formas farmacéuticas de la presente invención proporcionan la liberación controlada de apixaban en una forma de solubilidad mejorada. Como se ha citado anteriormente, "liberación controlada" significa que apixaban se libera a  
65 una velocidad que es más lenta que la liberación inmediata, es decir, menos del 70 % en peso de apixaban se libera en el plazo de una hora después de su introducción en un entorno de uso. Como se usa en el presente documento,

la velocidad de liberación de apixaban desde una forma farmacéutica se caracteriza por el porcentaje de apixaban inicialmente presente en la forma farmacéutica que se libera en el plazo de una hora posterior a la administración de la forma farmacéutica a un entorno de uso.

- 5 La liberación de apixaban desde las formas farmacéuticas de la presente invención se puede caracterizar en términos de duración de tiempo entre la introducción de la forma farmacéutica en un entorno de uso y el tiempo que tarda el 70 % del apixaban en abandonar la forma farmacéutica. La descripción de la velocidad de liberación del apixaban se complica por el hecho que dichas formas farmacéuticas pueden tener periodos de retardo iniciales en los cuales se produce poca o ninguna liberación, y pueden liberar el apixaban de acuerdo con una cinética de orden 10 cero, primer orden, orden mixto u otra cinética. Para evitar confusiones, las velocidades de liberación se describen el término de duración de tiempo entre la administración de la forma farmacéutica a un entorno de uso y el tiempo que tarda el 70 % del apixaban en abandonar la forma farmacéutica. Esta descripción se aplica a todas las formas farmacéuticas que liberan apixaban, independientemente de la forma de la curva de porcentaje liberado vs. tiempo, y pretende abarcar tanto las formas farmacéuticas de liberación sostenida como las formas farmacéuticas que presentan una liberación sostenida después de un tiempo de retardo inicial. Así, por "liberación controlada" de 15 apixaban se entiende una forma farmacéutica que libera menos del 70 % en peso del apixaban inicialmente presente en la forma farmacéutica transcurrida 1 hora desde su introducción en un entorno de uso. Por "liberación sostenida" se entiende una forma farmacéutica en la que el apixaban se libera lentamente durante un tiempo suficiente tras su administración al entorno de uso. Una forma farmacéutica que libera el 70 % en peso del apixaban inicialmente 20 presente en la forma farmacéutica durante cualquier período de 1 hora después de su introducción en el entorno de uso no se considera como una forma farmacéutica de liberación sostenida.

En una realización, el tiempo hasta liberar el 70 % del inicialmente presente en la forma farmacéutica es de al menos aproximadamente 2 horas, preferentemente al menos aproximadamente 3 horas, más preferentemente al menos 25 aproximadamente 4 horas.

Sin embargo, la liberación de apixaban desde la forma farmacéutica no debería ser demasiado lenta. Así, también se prefiere que el tiempo hasta liberar el 70 % del apixaban inicialmente presente en la forma farmacéutica sea de 30 aproximadamente 24 horas o menos, más preferentemente de aproximadamente 20 horas o menos, y con máxima preferencia de aproximadamente 18 horas o menos.

La liberación de apixaban desde la forma farmacéutica también se puede caracterizar por una velocidad de liberación de apixaban promedio por hora para un período de tiempo, definida como el % en peso de apixaban presente en la forma farmacéutica que se libera durante el período de tiempo dividido por la duración (en horas) del 35 período de tiempo. Por ejemplo, si la forma farmacéutica libera el 70 % en peso del apixaban inicialmente presente en la forma farmacéutica en un plazo de 16 horas, la velocidad de liberación de apixaban promedio es del 4,4 % en peso/h (70 % en peso/16 horas). Aunque la velocidad de liberación promedio se puede calculara para cualquier período de tiempo después de su introducción en el entorno de uso, convencionalmente, el tiempo usado es el tiempo necesario para liberar el 70 % en peso del apixaban inicialmente presente en la forma farmacéutica. 40

Así, las formas farmacéuticas de esta invención tienen una velocidad de liberación promedio de apixaban de menos de aproximadamente un 70 % en peso/h. Preferentemente, las formas farmacéuticas de la presente invención liberan apixaban a una velocidad promedio que es aproximadamente un 35 % en peso/h o menos, más preferentemente aproximadamente un 23 % en peso/h o menos, e incluso más preferentemente aproximadamente 45 un 17,5 % en peso/h o menos. También se prefiere que las formas farmacéuticas de la presente invención liberen apixaban a una velocidad promedio que es aproximadamente un 2,9 % en peso/h o más, preferentemente aproximadamente un 3,5 % en peso/h o más, más preferentemente aproximadamente un 3,9 % en peso/h o más.

La forma farmacéutica de la presente invención proporciona la liberación controlada de apixaban con respecto a una 50 forma farmacéutica de control de liberación inmediata que consiste en una cantidad equivalente de apixaban en la misma forma de solubilidad mejorada dosificada como un polvo oral para constitución. En una realización, cuando el entorno de uso es el tracto GI de un mamífero, la forma farmacéutica proporciona un tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de fármaco en ( $T_{m\acute{a}x}$ ) en la sangre del mamífero tras la administración que es más prolongado que para la forma farmacéutica de control de liberación inmediata. Preferentemente, la  $T_{m\acute{a}x}$  en la sangre es al 55 menos aproximadamente 1,25 veces más prolongado que para la forma farmacéutica de control de liberación inmediata, preferentemente al menos aproximadamente 1,5 veces más prolongado, y más preferentemente al menos aproximadamente 2 veces más prolongado. Además, la concentración máxima de fármaco ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en la sangre es menor o igual al 80 %, y puede ser menor o igual al 65 %, o incluso menor o igual al 50 % de la  $C_{m\acute{a}x}$  proporcionada por a forma farmacéutica de control de liberación inmediata. Tanto al  $T_{m\acute{a}x}$  como la  $C_{m\acute{a}x}$  se pueden 60 comparar tanto en ayunas como después de tomar alimento, y la forma farmacéutica cumple los criterios anteriores para al menos uno, y preferentemente para ambos, en ayunas y después de tomar alimento.

En otro aspecto, formas farmacéuticas de la presente invención proporcionan una liberación controlada de apixaban que, tras la dosificación oral, suscita los siguientes efectos: una disminución del 20 % o más en la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática 65 media respecto de una forma farmacéutica que proporcione liberación inmediata de la misma cantidad de la forma de solubilidad mejorada de apixaban tras dosificación durante 8 semanas. En otras palabras, la forma farmacéutica,

después de su administración a un entorno de uso *in vivo*, proporciona una concentración máxima de fármaco en la sangre que es menor o igual al 80 % de la concentración máxima del fármaco en la sangre proporcionada por una forma farmacéutica que proporciona la liberación inmediata de la misma cantidad de la forma de solubilidad mejorada de dicho apixaban.

5 Las formas farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a un sujeto humano en ayunas o después de tomar alimento. Se prefiere que reciban la dosis después de tomar alimento.

10 Las dosis preferidas de apixaban y las velocidades de liberación de apixaban desde las formas farmacéuticas de esta invención se pueden determinar con modelación farmacéutica (PK) del apixaban, o mediante experimentación clínica (es decir, en sujetos o pacientes humanos) tal como está familiarizado el experto en la materia. La modelación PK también se puede usar para predecir los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  para diversas dosis y tasas de liberación de apixaban, para identificar aquellas dosis y tasas de liberación que disminuyan el valor de la  $C_{m\acute{a}x}$  en 20 % o más, con respecto a una forma farmacéutica de liberación inmediata a la misma dosis.

15 En un aspecto, cuando el apixaban en las formas farmacéuticas de la presente invención, tras la dosificación oral, suscitan uno o más de los siguientes efectos: (a) concentraciones plasmáticas de apixaban que superan aproximadamente 70 ng/ml, preferentemente aproximadamente 110 ng/ml, más preferentemente aproximadamente 160 ng/ml, incluso más preferentemente aproximadamente 325 ng/ml para un periodo de aproximadamente 12 h o más, preferiblemente 16 h o más, más preferentemente aproximadamente 24 horas o más y (b) una disminución del 20 % o más en la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática media con respecto a una forma farmacéutica que proporciona la liberación inmediata de la misma cantidad de apixaban de solubilidad mejorada.

20 Expresado en forma de perfiles de tasa de liberación, las tasas de liberación ilustrativas son aquellas en las que las velocidades de liberación *in vitro* de una forma farmacéutica se miden en los ensayos de disolución directa proporcionados más adelante.

25 En una realización, una forma farmacéutica ilustrativa tiene el perfil de tasa de liberación en el que menos de aproximadamente un 10 % en peso de apixaban se libera en una hora, de aproximadamente 60 % en peso de apixaban a aproximadamente un 80 % en peso de apixaban se libera en el plazo de aproximadamente ocho horas. y más de aproximadamente un 70 % en peso de apixaban se libera en el plazo de diez horas.

30 Análogamente, en otra realización, una forma farmacéutica ilustrativa tiene el perfil de tasa de liberación en el que menos de aproximadamente un 10 % en peso de apixaban se libera en una hora, de aproximadamente 20 % en peso de apixaban a aproximadamente un 40 % en peso de apixaban se libera en el plazo de cuatro horas, de aproximadamente 60 % en peso de apixaban a aproximadamente un 80 % en peso de apixaban se libera en el plazo de aproximadamente ocho horas. y más de aproximadamente un 70 % en peso de apixaban se libera en el plazo de diez horas.

35 Análogamente, en otra realización, una forma farmacéutica ilustrativa tiene el perfil de tasa de liberación en el que menos de aproximadamente un 20 % en peso de apixaban se libera en una hora, de aproximadamente 50 % en peso de apixaban a aproximadamente un 75 % en peso de apixaban se libera en cuatro horas. y más de aproximadamente un 70 % en peso de apixaban se libera en el plazo de seis horas.

40 Análogamente, en otra realización, una forma farmacéutica ilustrativa tiene el perfil de tasa de liberación en el que menos de aproximadamente un 20 % en peso de apixaban se libera en una hora, de aproximadamente 20 % en peso de apixaban a aproximadamente un 40 % en peso de apixaban se libera en el plazo de dos horas, de aproximadamente 50 % en peso de apixaban a aproximadamente un 75 % en peso de apixaban se libera en el plazo de aproximadamente cuatro horas. y más de aproximadamente un 70 % en peso de apixaban se libera en el plazo de seis horas.

45 En términos de tasa de liberación promedio, en una realización, una forma farmacéutica ilustrativa proporciona una velocidad de liberación promedio de apixaban que es al menos aproximadamente un 8 % en peso/h. En otra realización, una forma farmacéutica ilustrativa proporciona una velocidad de liberación promedio de apixaban que es de aproximadamente un 7 % en peso/h a aproximadamente un 10 % en peso/h. En otra realización adicional, una forma farmacéutica ilustrativa proporciona una velocidad de liberación promedio de apixaban que es de aproximadamente un 6 % en peso/h a aproximadamente un 13 % en peso/h.

50 En otra realización más, una forma farmacéutica ilustrativa proporciona una velocidad de liberación promedio de apixaban que es al menos aproximadamente un 13 % en peso/h. En otra realización, una forma farmacéutica ilustrativa proporciona una velocidad de liberación promedio de apixaban que es de aproximadamente un 11 % en peso/h a aproximadamente un 18 % en peso/h.

55 Las formas farmacéuticas de la presente invención se dosifican preferentemente una vez al día ("QD"). La consecución de este aspecto depende de la dosis de apixaban y la tasa de liberación de apixaban desde la forma farmacéutica.

Se utiliza un ensayo *in vitro* para determinar si una forma farmacéutica proporciona un perfil de liberación dentro del alcance de la presente invención. Los ensayos *in vitro* son bien conocidos en la técnica. Los ensayos *in vivo* están diseñados para imitar el comportamiento de la forma farmacéutica *in vitro*. Un experto en la materia entenderá que, en dichos ensayos, el medio de disolución no tiene que actuar como sumidero del fármaco en la forma farmacéutica. Esto es especialmente cierto para las formas farmacéuticas osmóticas donde la velocidad a la que el fármaco no disuelto sale de la forma farmacéutica osmótica no se ve sustancialmente afectado por la solubilidad del fármaco en el medio de disolución. Sin embargo, para formas farmacéuticas que suministran el fármaco en estado disuelto, se prefiere que se seleccione un medio de disolución en el cual la solubilidad del fármaco en el medio multiplicado por el volumen del medio supere la masa total del fármaco dosificado; esto es, el medio deberá actuar como un sumidero del fármaco. Por "sumidero" se entiende que la composición y el volumen del medio de disolución es suficiente de forma que una cantidad de fármaco solo equivalente al que la forma farmacéutica disuelva en el medio de disolución. Preferentemente, la composición y el volumen de medio de disolución es suficiente para que una cantidad de fármaco equivalente a al menos aproximadamente 2 veces lo que la forma farmacéutica disuelva en el medio de disolución. En la mayoría de los casos, el apixaban es lo suficientemente insoluble en medio acuoso para que un tensioactivo, tal como laurilsulfato de sodio u otros excipientes se pueden añadir al medio de disolución para aumentar la solubilidad del fármaco y garantizar que el medio de disolución actúa como un sumidero del uno o varios fármacos.

Así, el siguiente ensayo (ensayo de disolución de forma farmacéutica *in vitro*) es que dicho ensayo (por definición) que se utiliza para determinar si una forma farmacéutica proporciona un perfil de liberación comprendido en el ámbito de la presente invención. En este ensayo, el denominado ensayo "directo", la forma farmacéutica se introduce en un medio de disolución a 37 °C simulando el contenido del intestino y, específicamente  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 mM a pH 7,4 o  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  200 mM a pH 6,8 con laurilsulfato de sodio al 0,5 % (SLS). El medio se agita usando paletas que giran a una velocidad de 75 rpm. Cuando la forma farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula u otra forma farmacéutica, la forma farmacéutica se puede colocar sobre un soporte de alambre para mantener la forma farmacéutica por encima del fondo del matraz, de forma que todas las superficies queden expuestas al medio de disolución. Se toman muestras del medio de disolución en intervalos periódicos usando un automuestreador VanKel VK8000 disoette con sustitución automática de la solución receptora. A continuación la concentración de fármaco disuelto en el medio de disolución se determina a continuación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), comparando la absorbancia de las muestras con la absorbancia de los patrones de fármaco. La masa del fármaco disuelto en el medio de disolución se calcula a continuación a partir de la concentración de fármaco en el medio y el volumen de medio, cuyo valor se utiliza para calcular la cantidad real del fármaco liberado desde la forma farmacéutica, teniendo en cuenta la masa del fármaco originalmente presente en la forma farmacéutica.

Aunque el ensayo anterior es el ensayo que se utiliza para determinar el perfil de velocidad de liberación de una forma farmacéutica de la presente invención, las formas farmacéuticas de la presente invención también se pueden evaluar utilizando un "ensayo residual", que se realiza de la siguiente forma. Cada una de una pluralidad de formas farmacéuticas se introduce en frascos agitados independientes disoette USP tipo 2 que contienen 900 ml de una solución tampón a 37 °C que simula un ambiente gástrico o intestinal. Después de un intervalo de tiempo dado, se retira una forma farmacéutica del matraz, el material liberado se retira de la superficie de la forma farmacéutica, y la forma farmacéutica se corta por la mitad y se introduce en un 100 ml de una solución de recuperación de la siguiente forma. Durante las primeras dos horas, la forma farmacéutica se agita en 25 ml de acetona u otro disolvente adecuado para disolver cualquier recubrimiento sobre la forma farmacéutica. A continuación, se añaden 125 ml de metanol, y la agitación continua durante la noche a temperatura ambiente para disolver el fármaco remanente en la forma farmacéutica. Se retiran aproximadamente 2 ml de la solución de recuperación, que se centrifugan, y 250 ml de sobrenadante se añaden a un vial de HPLC y se diluyen con 750 ml de metanol. A continuación, el fármaco residual se analiza mediante HPLC. La cantidad de fármaco remanente en la forma farmacéutica se resta del total de fármaco inicialmente presente en la forma farmacéutica para obtener la cantidad liberada en cada intervalo de tiempo.

También se divulga que se puede usar un ensayo *in vivo* para determinar el perfil de liberación de fármaco desde una forma farmacéutica. Sin embargo, debido a las inherentes dificultades y la complejidad del procedimiento *in vivo*, se prefiere que los procedimientos *in vitro* se utilicen para evaluar las formas farmacéuticas incluso aunque, frecuentemente, el entorno de uso final sea el tracto GI humano. Se espera que los ensayos *in vitro* anteriormente descritos se aproximen al comportamiento *in vivo*, y que la forma farmacéutica que cumpla las velocidades de liberación *in vitro* descritas en el presente documento estén comprendidas en el alcance de la invención. Las formas farmacéuticas se administran a un grupo de sujetos experimentales, tales como seres humanos, y la liberación del fármaco y la absorción del fármaco se supervisan mediante (1) extracciones periódicas de sangre y medición de la concentración plasmática o sérica del fármaco o (2) medición de la cantidad de fármaco remanente en la forma farmacéutica que sale por el ano (fármaco residual) o (3) (1) y (2) simultáneamente. En el segundo método, el fármaco residual se mide recuperando la forma farmacéutica tras su salida por el ano del sujeto experimental y midiendo la cantidad de fármaco remanente en la forma farmacéutica usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el ensayo residual *in vitro*. La diferencia entre la cantidad de fármaco en la forma farmacéutica original y la cantidad de fármaco residual es una medida de la cantidad de fármaco liberada durante el tiempo de tránsito entre la boca y el ano. Este ensayo tiene utilidad limitada ya que proporciona solamente un único

punto temporal de liberación del fármaco, pero es de utilidad para demostrar la correlación entre la liberación *in vitro* e *in vivo*.

5 En un método *in vivo* para supervisar la liberación y la absorción del fármaco, las concentraciones séricas o plasmáticas del fármaco se representan gráficamente en ordenadas (eje y) frente al tiempo de extracción de la muestra de sangre en abscisas (eje x). A continuación, los datos se pueden analizar para determinar las velocidades de liberación del fármaco usando cualquier análisis convencional, tales como el análisis Wagner-Nelson o el análisis Loo-Riegelman. Véase también Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics" (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Washington, D.C., 1986). El tratamiento de los datos realizado de esta forma proporciona un perfil de liberación del fármaco *in vivo* aparente.

## FORMAS FARMACÉUTICAS

15 Las formas farmacéuticas de la presente invención proporcionan la liberación controlada de apixaban en forma de solubilidad mejorada. La liberación controlada de apixaban es deseable por varios motivos. Frecuentemente, es deseable disponer de un método para disminuir la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de apixaban en el plasma después de la administración pero proporcionando al mismo tiempo una buena biodisponibilidad, para disminuir los efectos secundarios indeseables, con respecto a una forma farmacéutica de liberación inmediata que contiene una cantidad equivalente de apixaban. Adicionalmente, se prefiere que la administración de apixaban sea cómoda, es decir, una vez al día (QD), puesto que los pacientes que toman múltiples fármacos pueden tener algunas dificultades para seguir la pista de qué medicamentos tomar en un momento del día. Adicionalmente, algunos fármacos tales como apixaban se toman ventajosamente junto con el alimento, y es preferible minimizar el número de veces al día que se toma el medicamento, para simplificar el requisito de que el medicamento se tome con una comida.

25 El medio de proporcionar la liberación controlada de apixaban en una forma de solubilidad mejorada puede ser cualquier dispositivo o conjunto de dispositivos conocidos en la técnica farmacéutica que permitan administrar el fármaco de una forma controlada. El medio de liberación controlada significa liberar lentamente la forma de solubilidad mejorada de apixaban en el entorno de uso. Apixaban en una forma de solubilidad mejorada se puede administrar al entorno de uso en forma de una suspensión, esto es, en forma de una pluralidad de partículas pequeñas, comprendiendo las partículas pequeñas el medio de liberación controlada, que permiten al fármaco disolverse con una velocidad controlada en el entorno de uso. Medios de liberación controlada ilustrativos incluyen dispositivos de liberación controlada por matriz, dispositivos de liberación controlados osmóticamente y dispositivos de liberación controlada multiparticulados. Los dispositivos de liberación controlada pueden disolverse o no por sí mismos.

## MEDIOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

40 El medio de proporcionar la liberación controlada de apixaban en una forma de solubilidad mejorada puede ser cualquier dispositivo o conjunto de dispositivos conocidos en la técnica farmacéutica que permitan administrar el fármaco de una forma controlada. Los dispositivos ilustrativos incluyen dispersan controlados por matriz erosionables y no erosionables, dispositivos de liberación controlados osmóticamente y dispositivos de liberación controlada multiparticulados.

## DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA OSMÓTICAMENTE

45 Apixaban en una forma de solubilidad mejorada se puede incorporar a un dispositivo de liberación controlada osmóticamente. Dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene un agente osmótico y la una forma de solubilidad mejorada de apixaban; y (b) un revestimiento permeable al agua que no se disuelve y no se erosiona que rodea el núcleo, controlando el revestimiento la entrada de agua al núcleo desde un entorno de uso acuoso, de forma que produzca la liberación del fármaco por extrusión de todo o parte del núcleo hacia el entorno de uso. El agente osmótico contenido en el núcleo de este dispositivo puede ser un polímero hidrófilo que se hincha con el agua o puede ser un osmógeno, también conocido como osmoagente. El revestimiento es preferentemente polimérico, permeable al agua, y tiene al menos un puerto de suministro. Los ejemplos de dichos dispositivos se divulgan más detalladamente en la patente de Estados Unidos n.º 6.706.283.

55 Además de la forma de solubilidad mejorada de apixaban, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un "agente osmótico". Por "agente osmótico" se entiende cualquier agente que produce una fuerza motriz para el transporte de agua desde el entorno de uso hasta el interior del núcleo del dispositivo. Los agentes osmóticos ilustrativos son polímeros hidrófilos que se hinchan con el agua, y los osmógenos (u osmoagentes). Así, el núcleo puede incluir polímeros hidrófilos que se hinchan con el agua, tanto iónicos como no iónicos, frecuentemente denominados como "osmopolímeros" e "hidrogeles". La cantidad de polímeros hidrófilos que se hinchan con el agua presente en el núcleo puede estar comprendida de aproximadamente 5 a aproximadamente un 80 % en peso, preferentemente de 10 al 50 % en peso. Los materiales ilustrativos incluyen polímeros hidrófilos de vinilo y acrílicos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP) y PVP reticulada, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP y copolímeros de PVA/PVP con monómeros

hidrófobos tales como metacrilato de metilo, acetato de vinilo y similares, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenato, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma xantana y glicolato de almidón sodio. Otros materiales incluyen hidrogeles que comprenden redes interpenetrantes de polímeros que pueden estar formados por adición o polimerización mediante condensación, cuyos componentes pueden comprender monómeros hidrófilos e hidrófobos tales como los que se acaban de mencionar. Los polímeros preferidos para su uso como los polímeros hidrófilos que se hinchan con el agua incluyen PEO, PEG, PVP, croscarmelosa de sodio, HPMC, glicolato de almidón sodio, poli(ácido acrílico) y versiones reticuladas del mismo.

El núcleo también puede incluir un osmógeno (u osmoagente). La cantidad de osmoagente presente en el núcleo puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente un 70 % en peso, preferentemente de 10 al 50 % en peso. Las clases típicas de osmógenos adecuados son ácidos orgánicos, sales y azúcares que pueden beber agua para conseguir de esta forma un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. El uso típico de osmógenos incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, manitol, xilitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico y mezclas de los mismos. Los osmógenos especialmente preferidos son glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, xilitol y cloruro de sodio.

El núcleo puede incluir una amplia variedad de aditivos y excipientes que potencian el comportamiento de la forma farmacéutica, o que fomentan la estabilidad, la formación de comprimidos o el procesamiento. Dichos aditivos y excipientes incluyen adyuvantes de formación de comprimidos, tensioactivos, polímeros hidrosolubles, modificadores del pH, cargas, aglutinantes, pigmentos, disgregantes, antioxidantes, lubricantes y aromatizantes. Los ejemplos de dichos componentes son celulosa microcristalina; sales metálicas de ácidos tales como estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio y estearato de cinc; agentes reguladores del pH tales como tampones, ácidos orgánicos y sales de ácidos orgánicos y bases orgánicas e inorgánicas; ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos tales como ácido esteárico, ácido palmítico, parafina líquida, alcohol estearílico y palmitol; ésteres de ácidos grasos tales como estearatos de monoglicerilo y diglicerilo, triglicéridos, éster de glicerilo (palmítico-esteárico), ésteres de sorbitán, tales como monoestearato de sorbitán, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa y estearil fumarato de sodio; ésteres de sorbitán polioxietilenados; tensioactivos, tales como alquilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de magnesio; polímeros tales como polietilenglicoles, glicoles polioxietilenados, éteres de polioxietileno y polioxipropileno y sus copolímeros, y politetrafluoroetileno; y materiales inorgánicos tales como talco y fosfato dicálcico; ciclodextrinas; azúcares tales como lactosa y xilitol; y almidón glicolato de sodio. Los ejemplos de disgregantes son glicolato de almidón sodio (por ejemplo, Explotab™), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel™), celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, ProSolv™), croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol™).

Cuando la forma de solubilidad mejorada es una dispersión sólida amorfa formada mediante un proceso con disolventes, dichos aditivos se pueden añadir directamente a la solución secada mediante pulverización cuando se forma una dispersión de apixaban/polímero potenciador de la concentración de tal forma que el aditivo queda disuelto o suspendido en la solución en forma de una suspensión. Como alternativa, dichos aditivos se pueden añadir tras el proceso de secado por pulverización para ayudar en la conformación del dispositivo de liberación controlada final. Dicho aditivo potenciador de la solubilidad y otros aditivos también se pueden combinar con otras formas de solubilidad mejorada de apixaban.

Una realización de un dispositivo osmótico consiste en una o más capas de fármaco que contienen la forma de solubilidad mejorada de apixaban, tal como una dispersión sólida de fármaco amorfo/polímero, y una capa de hinchado que comprende un polímero hinchable con el agua, con un revestimiento que rodea la capa de fármaco y la capa hinchable. Cada capa puede contener otros excipientes tales como adyuvantes de formación de comprimidos, osmoagentes, tensioactivos, polímeros solubles en agua y polímeros que se hinchan con el agua.

Dichos dispositivos de administración osmótica se pueden fabricar con diversas geometrías que incluyen una bicapa, en la que el núcleo comprende una capa de fármaco y una capa hinchable adyacentes entre sí; tricapa, en la que el núcleo comprende una capa hinchable "intercalada" entre dos capas de fármaco; y concéntrica, en la que el núcleo comprende una composición hinchable central rodada por la capa de fármaco.

El revestimiento de un comprimido de ese tipo comprende una membrana insoluble en agua, pero permeable al agua y sustancialmente impermeable al fármaco y a los excipientes contenidos en el mismo. El revestimiento contiene uno o más pasos o puertos en comunicación con la una o más capas que contienen fármaco para suministrar la composición de fármaco. La una o más capas que contienen fármaco del núcleo contienen la composición de fármaco (incluidos osmoagentes opcionales y polímeros hidrófilos solubles en agua), mientras que la capa hinchable consiste en un hidrogel expansible, con o sin agentes osmóticos adicionales.

Cuando se introduce en un medio acuoso, el comprimido empapa agua a través de la membrana, haciendo que la composición forme una composición acuosa dispensable, y haciendo que el hidrogel se expanda y empuje contra la

composición que contiene fármaco, forzando la composición a salir por el paso de salida. La composición puede hincharse, lo que ayuda a forzar el fármaco a través del paso. El fármaco se puede administrar a partir de este tipo de sistema de administración tanto disuelto como dispersado en la composición que se expulsa a través del paso de salida.

5 La velocidad de administración de fármaco se controla mediante factores tales como la permeabilidad y espesor del revestimiento, la presión osmótica de la capa que contiene fármaco, el grado de hidrofiliidad de la capa de hidrogel y el área superficial del dispositivo. Los expertos en la materia apreciarán que un aumento en el espesor del dispositivo ayudará a reducir la velocidad de liberación, mientras que cualquiera de los siguientes aumentará la  
10 velocidad de liberación: aumento de la permeabilidad del revestimiento; aumento de la hidrofiliidad de la capa de hidrogel; aumento de la presión osmótica de la capa que contiene fármaco; o aumento del área superficial del dispositivo.

15 Los materiales ilustrativos útiles en la formación de la composición que contiene fármaco, además de la propia forma de solubilidad mejorada de apixaban, incluyen HPMC, PEO y PVP y otros transportadores farmacéuticamente aceptables. Además, se pueden añadir osmoagentes tales como azúcares o sales, especialmente sacarosa, lactosa, xilitol, manitol, o cloruro de sodio. Los materiales que son útiles para formar la capa de hidrogel incluyen CMC de sodio, PEO, poli(ácido acrílico), poli(acrilato de sodio), croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sodio, PVP, PVP reticulada, y otros materiales hidrófilos de alto peso molecular. Son especialmente útiles los polímeros de PEO  
20 que tienen un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5.000.000 a aproximadamente 7.500.000.

En el caso de una geometría bilateral, el uno o más puertos o pasos de salida se pueden situar en el lado del comprimido que contiene la composición de fármaco o pueden estar en ambos lados del comprimido o incluso en el  
25 borde del comprimido de forma que conecten tanto la capa de fármaco como la capa hinchable situada en el exterior del dispositivo. El uno o más puertos o pasos de salida se pueden producir por medios mecánicos o por perforación mediante láser, o creando una región difícil de revestir sobre el comprimido mediante el uso de herramientas especiales durante la compresión del comprimido o por otros medios.

El dispositivo osmótico también puede estar hecho de un núcleo homogéneo rodeado por un revestimiento de  
30 membrana semipermeable, como en la patente de Estados Unidos n.º 3.845.770. La forma de solubilidad mejorada de apixaban se puede incorporar al núcleo de un comprimido y se puede aplicar una membrana de revestimiento semipermeable por técnicas de revestimiento de comprimidos convencionales tales como el uso de un revestidor de cesta. A continuación, se puede conformar un paso de administración de fármaco perforando un orificio en el revestimiento, tanto mediante el uso de un láser como de medios mecánicos. Como alternativa, el paso se puede  
35 formar rompiendo una parte del revestimiento o creando una región sobre el comprimido que sea difícil de revestir, como se ha descrito anteriormente.

Una realización especialmente útil de un dispositivo osmótico comprende: (a) un núcleo con una monocapa comprimida que comprende: (i) la forma de solubilidad mejorada de apixaban, (ii) una hidroxietilcelulosa, y (iii) un  
40 osmoagente, en la que la hidroxietilcelulosa está presente en el núcleo en de aproximadamente 2,0 % a aproximadamente un 35 % en peso y el osmoagente está presente de aproximadamente 15 % a aproximadamente un 70 % en peso; (b) una capa permeable al agua que rodea el núcleo; y (c) al menos un paso dentro de la capa (b) para suministrar el fármaco a un entorno fluido que rodea el comprimido. En una realización preferida, el dispositivo está conformado de tal forma que la proporción entre el área superficial y el volumen (de un comprimido que se  
45 hincha con agua) es mayor de  $0,6 \text{ mm}^{-1}$ ; más preferentemente mayor de  $1,0 \text{ mm}^{-1}$ . Se prefiere que el paso que conecta el núcleo con el entorno fluido esté situado a lo largo de la zona de la banda del comprimido. Una forma especialmente preferida es una forma ovalada en la que la relación entre los ejes principales de las herramientas, es decir, los ejes mayor y menor que definen la forma del comprimido, esté comprendida entre 1,3 y 3; más preferentemente entre 1,5 y 2,5. En una realización, la combinación de la forma de solubilidad mejorada del fármaco con el osmoagente tiene una ductilidad promedio de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 MPa, una resistencia a la tracción promedio de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,0 MPa, y un índice de fractura quebradiza de menos de aproximadamente 0,2. El núcleo monocapa puede opcionalmente incluir un disgregante, un aditivo potenciador de la biodisponibilidad, y/o un excipiente, transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Dichos dispositivos se divulgan más detalladamente en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos de  
50 titularidad compartida pendiente de adjudicación con número 2003-0175346.

El arrastre de las partículas de la forma de solubilidad mejorada de apixaban en el fluido de extrusión durante el funcionamiento de dicho dispositivo osmótico es muy deseable. Para poder arrastrar las partículas, la forma farmacéutica está preferentemente bien dispersa en el fluido antes de que las partículas tengan la oportunidad de  
60 sedimentar en el núcleo del comprimido. Un medio para conseguir esto es mediante la adición de un disgregante que sirve para romper el núcleo comprimido en sus partículas componentes. Los ejemplos de disgregantes normalizados incluyen materiales tales como el almidón glicolato de sodio (por ejemplo, Explotab™ CLV), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel™), celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, ProSolv™) y croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol™) y otros disgregantes conocidos por los expertos en la materia. Dependiendo de la formulación en particular, algunos disgregantes funcionan mejor que otros. Algunos disgregantes tienden a formar geles que se hinchan con agua, impidiendo por tanto la administración de fármaco desde el dispositivo. Los  
65

disgregantes no gelificantes sin hinchamiento proporcionan una disgregación más rápida de las partículas de fármaco dentro del núcleo a medida que el agua entra en el núcleo. Los disgregantes no gelificantes sin hinchamiento preferidos son resinas, preferentemente resinas de intercambio iónico. Una resina preferida es Amberlite™ IRP 88 (disponible de Rohm and Haas, Filadelfia, PA). Cuando se usa, el disgregante está presente en cantidades comprendidas en aproximadamente 1-25 % de la composición del núcleo.

Se añaden polímeros solubles en agua para mantener las partículas de la forma farmacéutica de solubilidad mejorada dentro del dispositivo antes de que se pueda suministrar a través de uno o más pasos (por ejemplo, un orificio). Los polímeros de alta viscosidad son útiles para prevenir la sedimentación. Sin embargo, el polímero junto con el fármaco se extrude a través del uno o más paso a presiones relativamente bajas. A una presión de extrusión dada, la velocidad de extrusión normalmente disminuye con el aumento de la viscosidad. Algunos polímeros junto con partículas de la forma farmacéutica de solubilidad mejorada forman soluciones de alta viscosidad con agua pero siguen pudiendo extrudirse desde los comprimidos con una fuerza relativamente baja. Por el contrario, los polímeros que tienen un bajo peso molecular promedio (< aproximadamente 300.000) no forman soluciones lo suficientemente viscosas dentro del núcleo del comprimido para permitir la administración complementa debido a la sedimentación de partículas. La sedimentación de las partículas es un problema cuando dichos dispositivos se preparan sin polímero agregado, lo que produce una mala administración de fármaco salvo que el comprimido se agite constantemente para evitar que las partículas sedimenten dentro del núcleo. La sedimentación también supone una problemática cuando las partículas son grandes y/o de alta densidad de forma que la velocidad de sedimentación aumenta.

Los polímeros hidrosolubles preferidos para dichos dispositivos osmóticos no interactúan con el fármaco. Se prefieren los polímeros no iónicos. Un ejemplo de polímero no iónico que forma soluciones de alta viscosidad pero que siguen siendo extrudibles a bajas presiones es Natrosol™ 250H (hidroxietilcelulosa de alto peso molecular, disponible de Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE; MW igual a aproximadamente 1 millón de daltons y un grado de polimerización igual a aproximadamente 3.700). Natrosol™ 250H proporciona una administración de fármaco eficaz a concentraciones tan bajas como aproximadamente un 3 % en peso del núcleo cuando se combina con un osmoagente. Natrosol™ 250H NF es una celulosa no iónica de calidad de alta viscosidad que es soluble tanto en agua fría como en agua caliente. La viscosidad de una solución al 1 % de Natrosol™ 250H usando una viscosidad Brookfield LVT (30 rpm) a 25 °C está comprendida entre aproximadamente 1.500 y aproximadamente 2.500 cps.

Los polímeros de hidroxietilcelulosa preferidos para su uso en estos comprimidos osmóticos monocapa tienen un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 1,5 millones. El polímero de hidroxietilcelulosa está presente en el núcleo de forma típica en una cantidad de aproximadamente 2,0 % a aproximadamente un 35 % en peso.

Otro ejemplo de un dispositivo osmótico es una cápsula osmótica. La envoltura de la cápsula o porción de la envoltura de la cápsula puede ser semipermeable. La cápsula se puede rellenar mediante un polvo o líquido que consiste en apixaban en una forma de solubilidad mejorada, excipientes que incorporen agua para proporcionar potencial osmótico, y/o un polímero que se hincha con el agua, u opcionalmente, excipientes solubilizantes. El núcleo de la cápsula también puede estar hecho de forma que tenga una composición de bicapa o multicapa análoga a las geometrías de bicapa, tricapa o concéntricas anteriormente descritas.

Otra clase de dispositivos osmóticos útiles en la presente invención comprenden comprimidos revestidos hinchables, como se describe en el documento EP 378.404. Los comprimidos revestidos hinchables comprenden un núcleo de comprimido que comprende una forma de solubilidad mejorada del fármaco y un material de hinchamiento, preferentemente un polímero hidrófilo, revestido con una membrana, que contiene orificios o poros a través de los cuales, en el entorno de uso acuoso, el polímero hidrófilo puede extrudir y arrastrar la composición de fármaco. Como alternativa, la membrana puede contener "porosígenos" poliméricos o de bajo peso molecular hidrosolubles. Los porosígenos se disuelven en el entorno de uso acuoso, proporcionando poros a través de los cuales el polímero hidrófilo y el fármaco pueden extrudirse. Los ejemplos de porosígenos son polímeros hidrosolubles tales como HPMC, PEG, y compuestos de bajo peso molecular tales como el glicerol, sacarosa, glucosa y cloruro de sodio. Además, se pueden formar poros en el revestimiento perforando orificios en el revestimiento usando un láser u otros medios mecánicos. En esta clase de dispositivos osmóticos, el material de la membrana puede comprender cualquier polímero filmógeno, incluidos polímeros que sean permeables o impermeables al agua, siempre que la membrana depositada sobre el núcleo del comprimido sea porosa o contenga porosígenos hidrosolubles o tenga un orificio macroscópico para que entre el agua y se libere el fármaco. Las realizaciones de esta clase de dispositivos de liberación sostenida también pueden ser multicapa, como se describe en el documento EP 378.404.

Se ha divulgado adicionalmente que cuando el apixaban en una forma de solubilidad mejorada es un líquido o aceite, tal como una formulación de vehículo lipídico como se describen en el presente documento, el dispositivo de liberación controlada osmótica puede comprender una cápsula de gel blando o de gelatina formada con una pared de material compuesto y que comprende la formulación líquida donde la pared comprende una capa de barrera formada sobre la superficie externa de la cápsula, una capa expansible formada sobre la capa de barrera, y una capa semipermeable formada sobre la capa expansible. Un puerto de suministro conecta la formulación líquida con

el entorno de uso acuoso. Dichos dispositivos se describen más completamente en las patentes de Estados Unidos con números 6.419.952, 6.342.249, 5.324.280, 4.672.850, 4.627.850, 4.203.440, y 3.995.631.

5 El dispositivo de liberación controlada osmóticamente de la presente invención también comprende un revestimiento. Las restricciones fundamentales del revestimiento de un dispositivo osmótico son que debe ser permeable al agua, tener al menos un puerto para la administración de fármaco y no disolverse ni erosionarse durante la liberación de la formulación de fármaco, de manera que el fármaco sustancialmente se suministre de forma completa mediante el uno o más puertos o poros de suministro en oposición a suministrarse principalmente mediante permeación a través del propio material de revestimiento. Por "puerto de suministro" se entiende cualquier paso, abertura o poro practicado mecánicamente, mediante perforación con láser, mediante formación de poros tanto durante el proceso de revestimiento o *in situ* durante el uso o mediante rotura durante el uso. El revestimiento deberá estar presente en una cantidad comprendida de aproximadamente 5 a aproximadamente un 30 % en peso, preferentemente de 10 al 20 % en peso con respecto al peso del núcleo.

15 Una forma preferida del revestimiento es una membrana polimérica semipermeable que tiene uno o más puertos practicados a su través tanto antes como durante el uso. El espesor de dicha membrana polimérica puede estar comprendida entre aproximadamente 20 y 800  $\mu\text{m}$ , y está preferentemente en el intervalo de 100 a 500  $\mu\text{m}$ . El uno o más puertos de suministro tienen generalmente un intervalo de tamaños de 0,1 a 3000  $\mu\text{m}$  o mayor, preferentemente un diámetro de aproximadamente 50 a 3000  $\mu\text{m}$ . Dichos uno o más puertos pueden formarse después del revestimiento por medios mecánicos o perforación con láser *in situ* mediante la rotura de los revestimientos; dicha rotura se puede controlar mediante la incorporación intencionada de una porción débil relativamente pequeña en el revestimiento. Los puertos de suministro también se pueden formar *in situ* por erosión de un tapón de material hidrosoluble o mediante la rotura de una parte del revestimiento más fina en una indentación del núcleo. Además, los puertos de suministro se pueden formar durante el revestimiento, como en el caso del revestimiento de membrana asimétricos del tipo divulgado en las patentes de Estados Unidos con números 5.612.059 y 5.698.220.

30 Cuando el puerto de suministro se forma *in situ* por rotura del revestimiento, una realización especialmente preferida es una colección de perlas que pueden ser esencialmente idénticas o puede ser una composición variable. El fármaco se libera principalmente desde dichas perlas después de la rotura del revestimiento y, después de la rotura, dicha liberación puede ser gradual o repentina. Cuando la colección de perlas tiene una composición variable, la composición se puede seleccionar de forma que las perlas se rompan en varios momentos después de la administración, dando como resultado que la liberación total del fármaco sea sostenida durante un tiempo establecido.

35 Los revestimientos pueden ser densos, microporosos o "asimétricos", teniendo una región densa soportada por una región porosa espesa tal como divulgan las patentes de Estados Unidos con números 5.612.059 y 5.698.220. Cuando el revestimiento es denso, el revestimiento está compuesto por un material permeable al agua. Cuando el revestimiento es poroso, puede estar compuesto por un material permeable al agua o impermeable al agua. Cuando el revestimiento está compuesto por un material poroso impermeable al agua, el agua permea a través de los poros del revestimiento en forma de un líquido o vapor.

45 Los ejemplos de dispositivos osmóticos que utilizan revestimientos densos incluyen las patentes de Estados Unidos con números 3.995.631 y 3.845.770. Dicho revestimiento denso son permeables al fluido externo tal como el agua y pueden estar compuestos de cualesquiera de los materiales mencionados en estas patentes, así como otros polímeros permeables al agua conocidos en la técnica.

50 Las membranas también pueden ser porosas, como se divulga en las patentes de Estados Unidos con números 5.654.005 y 5.458.887, o incluso formarse a partir de polímeros resistentes al agua. La patente de los Estados Unidos n.º 5.120.548 describe otro proceso adecuado para formar revestimientos a partir de una mezcla de un polímero insoluble en agua y un aditivo lixiviable hidrosoluble. Las membranas porosas también pueden estar formadas mediante la adición de formadores de poros como se divulga en la patente de los Estados Unidos n.º 4.612.008.

55 Además, incluso se pueden formar revestimientos permeables a vapores a partir de materiales extremadamente hidrófobos tales como polietileno o difluoruro de polivinilideno de forma que, cuando densifican, son esencialmente impermeables al agua, siempre que dichos revestimientos sean porosos.

60 Los materiales útiles para formar el revestimiento incluyen varias calidades de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que sean permeables al agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevante, o bien sean susceptibles de volverse insolubles en agua por alteración química tal como reticulación.

65 Los ejemplos específicos de polímeros adecuados (o versiones reticuladas) útiles para formar el revestimiento incluyen versiones plastificadas, no plastificadas y reforzadas de acetato de celulosa (CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, CA propionato, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), CA carbamato de etilo, CAP, CA carbamato de metilo, CA succinato, acetato trimelitato de celulosa (CAT), CA dimetilaminoacetato, CA carbonato de etilo, CA cloroacetato, CA etiloxalato, CA metilsulfonato, CA butilsulfonato, CA p-toluensulfonato,

acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de betaglucono, triacetato de betaglucono, acetaldehído dimetil acetato, triacetato de goma de algarrobo, etileno-acetato de vinilo hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos y ésteres poli(acrílicos) y ácidos y ésteres poli(metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, 5 gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), ésteres y éteres polivinílicos, ceras naturales y ceras sintéticas.

Una composición de revestimiento preferida comprende un polímero celulósico, en particular éteres de celulosa, ésteres de celulosa y éster-éteres de celulosa, es decir, derivados de celulosa que tienen una mezcla de 10 sustituyentes éster y éter.

Otra clase preferida de materiales de revestimiento son ácidos y ésteres poli(acrílicos), ácidos y ésteres poli(metacrílicos) y copolímeros de los mismos.

15 Una composición de revestimiento más preferida comprende acetato de celulosa. Un revestimiento incluso más preferido comprende un polímero celulósicos y PEG. El revestimiento más preferido comprende acetato de celulosa y PEG.

El revestimiento se realiza de la forma convencional, de forma típica, disolviendo o suspendiendo el material de 20 revestimiento en un disolvente y a continuación revistiendo mediante inmersión, revistiendo mediante pulverización o, preferentemente, mediante revestimiento en cesta. Una solución de revestimiento preferida contiene de 5 al 15 % en peso de polímero. Los disolventes típicos útiles con los polímeros celulósicos anteriormente mencionados incluyen acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, etilenglicol monoetil éter, monoetil acetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de 25 etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua y mezclas de los mismos. También se pueden añadir formadores de poros y no disolventes (tales como agua, glicerol y etanol) o plastificantes (tales como ftalato de dietilo) en cualquier cantidad siempre que el polímero siga siendo soluble a la temperatura de pulverización. Los formadores de poros y su uso en la fabricación de revestimientos se describen en la patente de Estados Unidos n.º 5.612.059.

Los revestimientos también pueden ser capas microporosas hidrófobas en las que los poros están sustancialmente 30 rellenos con un gas y no se humedecen por el medio acuoso, sino que siguen siendo permeables al vapor de agua, como se divulga en la patente de Estados Unidos n.º 5.798.119. Dichos revestimientos hidrófobos pero permeables al vapor de agua están habitualmente compuestos de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, derivados de poli(ácido acrílico), poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), ésteres y éteres polivinílicos, ceras naturales y ceras sintéticas. Los materiales de revestimiento microporosos hidrófobos 35 especialmente preferidos incluyen poliestireno, polisulfonas, polietersulfonas, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poli(fluoruro de vinilideno) y politetrafluoroetileno. Dichos revestimientos hidrófobos se pueden fabricar por métodos de inversión de fase conocidos usando cualquiera de inactivación con vapor, inactivación con líquido, procesos térmicos, lixiviado de material soluble desde el revestimiento o mediante sinterización de las partículas del 40 revestimiento. En un proceso térmico, una solución de polímero en un disolvente latente se lleva a una separación de fases líquido-líquido en una etapa de enfriamiento. Cuando no se evita la evaporación del disolvente, la membrana resultante será normalmente porosa. Dichos procesos de revestimiento se pueden realizar según procesos divulgados en las patentes de Estados Unidos con números 4.247.498; 4.490.431 y 4.744.906.

Los dispositivos de liberación controlada osmótica se pueden preparar utilizando procedimientos conocidos en las 45 técnicas farmacéuticas. Véase por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, 2000.

#### DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA POR MATRIZ

50 En una realización, apixaban en una forma de solubilidad mejorada se incorpora a un dispositivo de liberación controlada por matriz polimérica erosionable o no erosionable. Por matriz erosionable, se entiende erosionable en medio acuoso o hinchable con agua o soluble en medio acuoso en el sentido de ser tanto erosionable como hinchable o soluble en agua pura o que requiere la presencia de un ácido o una base para ionizar la matriz 55 polimérica lo suficiente como para producir la erosión o la disolución. Cuando se pone en contacto con el entorno de uso acuoso, la matriz polimérica erosionable incorpora agua y forma un gel acuoso hinchado o "matriz" que atrapa la forma de solubilidad mejorada de apixaban. La matriz acuosa hinchada se erosiona gradualmente, se hincha, se disgrega o disuelve en el entorno de uso, controlando de esta forma la liberación de apixaban al entorno de uso. Los ejemplos de dichos dispositivos se divulgan más completamente en la patente europea de titularidad compartida pendiente de asignación con número 1027887. 60

La matriz polimérica erosionable a la que se incorpora apixaban en una forma de solubilidad mejorada se puede describir generalmente como un conjunto de excipientes que se mezclan con la forma de solubilidad mejorada 65 después de su formación de forma que, cuando se pone en contacto con el entorno de uso acuoso incorpora agua y forma un gel hinchado con agua o "matriz" que atrapa la forma farmacéutica. La liberación del fármaco se puede producir por varios mecanismos: la matriz se puede disgregar o disolverse de las partícula o gránulos de fármaco

circundantes en una forma de solubilidad mejorada; o bien el fármaco se puede disolver en la solución acuosa incorporada y difundirse desde el comprimido, perlas o gránulos del dispositivo. Un ingrediente clave de esta matriz hinchada con agua es el polímero que se hincha con el agua, erosionable o soluble, que se puede describir generalmente como un osmopolímero, hidrogel o polímero que se hincha con el agua. Dichos polímeros pueden ser

5 lineales, ramificados o reticulados. Pueden ser homopolímeros o copolímeros. Aunque pueden ser polímeros sintéticos derivados de monómeros de vinilo, acrilato, metacrilato, uretano, éster y óxido, lo más preferible es que sean derivados de polímeros naturales tales como polisacáridos o proteínas.

Dichos materiales incluyen polisacáridos naturales tales como quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma garrofín, goma de tragacanto, carragenatos, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano; almidones tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos tales como pectina; fosfátidos tales como lecitina; alginatos tales como alginato de amonio, sodio, potasio o alginato de calcio, alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y materiales celulósicos. Por "materiales celulósicos" se entiende un polímero de celulosa que se ha modificado mediante reacción de al menos una parte de los grupos hidroxilo de las unidades repetitivas de sacárido con un compuesto para formar un sustituyente unido por enlace éster o por enlace éter. Por

15 ejemplo, el material celulósico etilcelulosa tiene un sustituyente etilo unido por enlace éter unido a la unidad repetitiva de sacárido, mientras que el material celulósico de acetato de celulosa tiene un sustituyente acetato unido por éster.

Una clase preferida de materiales celulósicos de la matriz erosionable comprende materiales celulósicos solubles en agua y erosionables con agua tales como etilcelulosa (EC), metilcelulosa (MEC), carboximetil celulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetatotrimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC). Una

25 clase especialmente preferida de estos materiales celulósicos comprenden diversas calidades de HPMC de baja viscosidad (MW menor o igual de 50.000 daltons) y alta viscosidad (MW mayor de 50.000 daltons). Los polímeros de HPMC de baja viscosidad comercialmente disponibles incluyen la serie Dow METHOCEL E5, E15LV, E50LV y K100LY, mientras que los polímeros de HPMC de alta viscosidad incluyen E4MCR, E10MCR, K4M, K15M y K100M; en este grupo, se prefiere especialmente la serie METHOCEL (Marca registrada) K. Otros tipos comercialmente

30 disponibles de HPMC incluyen la serie Shin Etsu METOLOSE 90SH.

Aunque el papel principal del material de matriz erosionable es controlar la velocidad de liberación de apixaban en una forma de solubilidad mejorada al entorno de uso, los inventores han descubierto que la selección del material de matriz puede tener un gran efecto sobre la concentración máxima de fármaco que se consigue con el dispositivo así como el mantenimiento de una alta concentración de fármaco. En una realización, el material de matriz es un

35 polímero potenciador de la concentración, como se define más adelante en el presente documento.

Otros materiales útiles como el material de matriz erosionable incluyen, aunque no de forma limitativa, pululano, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), acetato de polivinilo, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, Nueva Jersey) y otros derivados de ácido acrílico tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo) y cloruro de metacrilato de (trimetilaminoetilo).

40

El polímero de matriz erosionable puede contener una amplia variedad de los mismos tipos de aditivos y excipientes conocidos en las técnicas farmacéuticas, incluidos osmopolímeros, osmoagentes, agentes potenciadores o retardantes de la solubilidad, y excipientes que fomenten la estabilidad o el procesamiento del dispositivo.

45

Como alternativa, las composiciones de la presente invención se pueden administrar o se pueden incorporar a una matriz no erosionable. En dichos dispositivos, apixaban en una forma de solubilidad mejorada se distribuye en una matriz inerte. El fármaco se libera por difusión a través de la matriz inerte. Los ejemplos de materiales adecuados para la matriz inerte incluyen plásticos insolubles, tales como copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo y polietileno; polímeros hidrófilos, tales como etil celulosa, acetato de celulosa y polivinilpirrolidona reticulada (también conocida como crospovidona); y compuestos grasos, tales como cera de carnaúba, cera microcristalina y triacilglicéridos. Dichos dispositivos se describen más adicionalmente en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición (2000).

50

Los dispositivos de liberación controlada por matriz se pueden preparar combinando apixaban en una forma de solubilidad mejorada y otros excipientes entre sí y, a continuación, conformar la mezcla en un comprimido, comprimido alargado, pastilla, u otro dispositivo formado por fuerzas de compresión. Dichos dispositivos comprimidos se pueden formar usando cualquiera de una amplia variedad de prensas usadas en la fabricación de dispositivos farmacéuticos. Los ejemplos incluyen prensas de punzón único, prensas de mesas rotatorias, y prensas rotatorias para pastillas multicapa, todas bien conocidas en la técnica. Véase por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, 2000. El dispositivo comprimido puede tener cualquier forma, incluida la redondeada, ovalada, oblonga, cilíndrica o triangular. La superficies superior e inferior del dispositivo comprimido pueden ser planas, redondeadas, cóncavas o convexas.

60

65

5 Cuando se conforman mediante compresión, el dispositivo tiene preferentemente una "resistencia" de al menos 5 kilopondios (Kp)/cm<sup>2</sup>, y más preferentemente al menos 7 Kp/cm<sup>2</sup>. Aquí, "resistencia" es la fuerza de fractura, también conocida como la "dureza" del comprimido, necesaria para fracturar un comprimido formado a partir de los materiales, dividida por la máxima área de la sección transversal del comprimido normal a dicha fuerza. La fuerza de fractura se puede medir con un durómetro para comprimidos Schleuniger, Modelo 6D. La fuerza de compresión necesaria para conseguir esta resistencia dependerá del tamaño del comprimido, pero generalmente será mayor de aproximadamente 5 kP/cm<sup>2</sup>. La friabilidad es una medida bien conocida de la resistencia de un dispositivo a la abrasión superficial que mide el porcentaje de pérdida de peso después de someter el dispositivo a un procedimiento de agitación normalizado. Valores de friabilidad de 0,8 al 1,0 % se consideran como el límite superior de la aceptabilidad. Los dispositivos que tienen una resistencia mayor de 5 kP/cm<sup>2</sup> son generalmente muy robustos, con una friabilidad del menos del 0,5 %.

15 Otros métodos para formar dispositivos de liberación controlada por matriz son bien conocidos en la técnica farmacéutica. Véase por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición, 2000.

#### DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA MULTIPARTICULADOS

20 Las formas farmacéuticas de la presente invención también pueden proporcionar la liberación controlada de apixaban en una forma de solubilidad mejorada con el uso de dispositivos de liberación controlada multiparticulados. Los dispositivos multiparticulados se refieren por lo general a dispositivos que comprenden una multiplicidad de partículas o gránulos con un tamaño comprendido de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 2 mm, más normalmente un diámetro de aproximadamente 100 µm a 1 mm. Dichos dispositivos multiparticulados pueden estar envasados, por ejemplo, en una cápsula tal como una cápsula de gelatina o una cápsula formada a partir de un polímero hidrosoluble tal como HPMCAS, HPMC o almidón; dosificados como una lechada o suspensión acuosa en un líquido; o bien se pueden conformar en un comprimido, comprimido alargado o pastilla mediante compresión u otros procesos conocidos en la técnica.

30 Dichos dispositivos multiparticulados se pueden fabricar por cualquier proceso conocido, tales como procesos de granulación por vía seca o húmeda, extrusión/esferonización, compactación con rodillos, amasado en estado fundido o núcleos sembrados revestidos por pulverización. Por ejemplo, en los procesos de granulación por vía seca o húmeda, la composición que comprende la una forma de solubilidad mejorada de apixaban y excipientes opcionales se puede granular para formar dispositivos multiparticulados del tamaño deseado. Otros excipientes, tales como un aglutinante (por ejemplo, celulosa microcristalina), se pueden combinar con la composición para ayudar durante el procesamiento y conformar los dispositivos multiparticulados. En el caso de la granulación por vía húmeda, se puede incluir un aglutinante tal como celulosa microcristalina en el fluido de granulación para ayudar a formar un dispositivo multiparticulado adecuado. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición, 2000.

40 En cualquier caso, las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo multiparticulado o bien se pueden revestir con diversos materiales filmógenos tales como polímeros entéricos o polímeros hinchables con agua o solubles en agua, o bien se pueden combinar con otros excipientes o vehículos para ayudar en la administración a los pacientes.

#### 45 REALIZACIONES ILUSTRATIVAS (CON REFERENCIA A LAS FIGURAS)

50 Las formas farmacéuticas de la presente invención proporcionan la liberación controlada de apixaban en forma de solubilidad mejorada. En un aspecto, la forma farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria. Por "forma farmacéutica unitaria" se entiende una única forma farmacéutica que contiene apixaban en una forma de solubilidad mejorada de forma que, tras la administración de la forma farmacéutica unitaria a un entorno de uso, apixaban se suministra al entorno de uso en forma de una liberación controlada. La expresión "forma farmacéutica unitaria" incluye un único comprimido, comprimido alargado, pastilla, cápsula, sobrecito, polvo, solución, y un kit que comprende uno o más comprimidos, comprimidos alargados, píldoras, cápsulas, sobrecitos, polvos o soluciones previstas para tomar conjuntamente.

55 En una realización, la forma farmacéutica unitaria comprende una composición de apixaban mostrada esquemáticamente como la forma farmacéutica 3 en la Fig. 1. La composición de apixaban está en la forma de un dispositivo de liberación controlada osmóticamente 6. El dispositivo de liberación controlada osmóticamente 6 comprende un núcleo 12, un revestimiento 15 y un puerto de suministro 9. El núcleo puede ser una sola composición o puede consistir en varias capas, incluidas capas que comprenden apixaban en una forma de solubilidad mejorada y capas de elevado hinchamiento para extrudir el apixaban en el entorno de uso.

65 En una realización, la forma farmacéutica unitaria comprende una composición de apixaban, en la que la composición de apixaban está en la forma de un dispositivo de liberación controlada por matriz. La composición de apixaban comprende apixaban en una forma de solubilidad mejorada, un polímero de matriz, y excipientes opcionales tal como se ha analizado anteriormente para los dispositivos de liberación controlados por matriz. En

referencia a la Fig. 2, en un aspecto, la forma farmacéutica unitaria 20 está en la forma de un comprimido de matriz 21 que comprende apixaban en una forma de solubilidad mejorada que tiene un revestimiento (como se describe en el presente documento) 22 que incluye excipientes, como se analiza en el presente documento.

5 Como alternativa, la forma farmacéutica unitaria comprende apixaban se muestra esquemáticamente como la forma farmacéutica 30 en la Fig. 3. Una composición de apixaban 30 está en forma de un dispositivo de liberación controlada por matriz 31 y una capa hinchable (o una segunda composición de apixaban en forma de una capa de liberación inmediata) 32 (la capa hinchable descrita en el presente documento) asociada con el dispositivo de matriz. Por asociado se entiende que la capa que comprende la capa hinchable 32 es adyacente a o está sustancialmente  
10 en contacto con el dispositivo de liberación controlada por matriz 31. La capa hinchable 32 también puede estar separada del dispositivo de liberación controlada por matriz mediante una capa intermedia (no mostrada en la Fig. 3) que comprende un aglutinante o diluyente, como se conoce en la técnica. La forma farmacéutica unitaria 30 puede estar opcionalmente revestida con un revestimiento convencional 33.

15 En otra realización, la forma farmacéutica unitaria está en forma de una cápsula, la cápsula, mostrada esquemáticamente como la forma farmacéutica 40 en la Fig. 4. La cápsula comprende (1) al menos un dispositivo de liberación controlada 42, tal como un dispositivo de liberación controlada por matriz o un dispositivo de liberación controlada osmóticamente, que comprende apixaban en una forma de solubilidad mejorada. En esta realización, el dispositivo de liberación controlada 42 que comprende apixaban se fabrica en primer lugar usando procedimientos conocidos en la técnica y, a continuación, se puede combinar, tal como introduciéndolo en una cápsula adecuada, tal como una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda, bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20<sup>a</sup> ed. 2000)). En una realización, apixaban está en forma de un dispositivo de liberación controlada por matriz anteriormente analizado. En otra realización, apixaban está en la forma de un dispositivo de liberación controlada osmóticamente, anteriormente analizado. La capa  
20 opcional 44 pueden ser excipientes por ejemplo, descritos en el presente documento.

En otra realización, la forma farmacéutica unitaria está en forma de una cápsula, mostrada esquemáticamente como la forma farmacéutica 50 en la Fig. 5. La cápsula comprende (1) una pluralidad de dispositivos de liberación controlada, tales como dispositivos multiparticulados o gránulos 52 de liberación controlada que comprenden apixaban en una forma de solubilidad mejorada, y (2) excipientes opcionales 54. Los dispositivos multiparticulados o gránulos 52 de liberación controlada de apixaban y los excipientes 54 se fabrican en primer lugar usando los procedimientos anteriormente reseñados y, posteriormente, se pueden combinar, tal como introduciéndolos en una cápsula adecuada, tal como una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda, bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20<sup>a</sup> ed. 2000)).  
30

En otra realización adicional, la forma farmacéutica unitaria comprende apixaban y una composición de agentes de combinación, en la que la composición de apixaban está en la forma de un dispositivo de liberación controlada por matriz y la composición de agentes de combinación está en la forma de un revestimiento de liberación inmediata. La composición de apixaban comprende apixaban en una forma de solubilidad mejorada, un polímero de matriz, y excipientes opcionales tal como se ha analizado anteriormente para los dispositivos de liberación controlados por matriz. La composición de agentes de combinación comprende el agente de combinación y excipientes opcionales. En referencia a la Fig. 6, en un aspecto, la forma farmacéutica unitaria 60 está en la forma de un comprimido de matriz 62 que comprende apixaban en una forma de solubilidad mejorada que está revestida con un revestimiento de liberación inmediata 64 que comprende el agente de combinación y excipientes opcionales, como se ha analizado anteriormente. El revestimiento de liberación inmediata 64 puede estar opcionalmente revestido con un revestimiento opcional (no mostrado en la Fig. 6).  
35

En otra realización, la forma farmacéutica unitaria comprende una composición de apixaban y una composición de agente de combinación, mostrada esquemáticamente como la forma farmacéutica 70 en la Fig. 7. La composición de apixaban está en la forma de un dispositivo de liberación controlada osmóticamente 77 y la composición de agentes de combinación está en la forma de un revestimiento de liberación inmediata 74. El dispositivo de liberación controlada osmóticamente 77 comprende un núcleo 73, un revestimiento 78 y un puerto de suministro 79. El núcleo puede ser una sola composición o puede consistir en varias capas, incluidas capas que comprenden el inhibidor de CETP en una forma de solubilidad mejorada y capas de elevado hinchamiento para extrudir el inhibidor de CETP al entorno de uso. El revestimiento de liberación inmediata 74 puede estar opcionalmente revestido con un revestimiento opcional (no mostrado en la Fig. 7).  
40

La invención también cubre cualesquiera otras formas farmacéuticas de la presente invención para su uso en el tratamiento de un sujeto que necesita terapia de apixaban que comprende la administración al sujeto que necesita dicha terapia de una forma farmacéutica de la presente invención. La forma farmacéutica proporciona al menos uno de: (i) al menos un 50 % de inhibición del Factor Xa durante al menos 12 horas; (ii) una concentración máxima de fármaco en la sangre que es menor o igual al 80 % de la concentración máxima del fármaco en la sangre proporcionada por una forma farmacéutica que proporciona la liberación inmediata de la misma cantidad de la forma de solubilidad mejorada de dicho apixaban; y (iii) un nivel de inhibición de Factor Xa promedio después de la administración durante 8 semanas que es menor o igual al 90 % de las obtenidas antes de la administración.  
45  
50  
55  
60  
65

Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden estar opcionalmente revestidas con un revestimiento convencional bien conocido en la técnica. Los revestimientos se pueden usar para enmascarar el sabor, mejorar el aspecto, facilitar la deglución de la forma farmacéutica, o para retrasar, sostener o controlar de otra forma la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. Dichos revestimientos se pueden fabricar por cualquier medio convencional incluidos el revestimiento en lecho fluidizado, revestimiento por pulverización, revestimiento en cesta y revestimiento de polvo usando disolventes orgánicos o acuosos. Los ejemplos de materiales de revestimiento adecuados incluyen sacarosa, maltitol, acetato de celulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilatos, poliacrilatos, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, alcohol cetílico, gelatina, maltodextrina, cera de parafina, celulosa microcristalina y cera de carnaúba. También se pueden usar mezclas de polímeros. Los revestimientos preferidos incluyen las formulaciones acuosas para revestimiento comerciales Surelease® y Opadry® disponibles de Colorcon Inc. (West Point, Pensilvania).

#### APIXABAN

Apixaban y los métodos para preparar dichos compuestos se divulgan en las patentes de Estados Unidos con números 6.967.208 y 7.396.932 y en las publicaciones PCT con números WO 2007/001385 y WO 2006/13542.

Apixaban tiene una baja solubilidad acuosa en entornos acuosos tales como el fluido luminal del tracto GI humano. Apixaban es una base débil, y su solubilidad es menor de aproximadamente 1 µg/ml a temperatura ambiente y pH 6,8. Apixaban se puede presentar al tracto GI en una forma de solubilidad mejorada para potenciar la concentración del fármaco en el tracto GI para mejorar la absorción en la sangre para suscitar un efecto terapéutico mejorado. Dichas potenciaciones en la concentración del fármaco en el fluido gastrointestinal pueden ser al menos aproximadamente 2 veces y, frecuentemente, al menos aproximadamente 3 veces o incluso al menos aproximadamente 5 veces. Dichas formulaciones se denominan generalmente formas de "solubilidad mejorada".

#### AGENTES DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Así, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Así, los métodos de prevención y tratamiento descritos en el presente documento incluyen el uso de agentes de combinación.

Los agentes de combinación se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administran en solitario o junto con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar la enfermedad/dolencia deseada, por ejemplo, una dolencia o enfermedad tromboembólica.

Los agentes terapéuticos incluyen otros agentes anticoagulantes o inhibidores de la coagulación, agentes antiplaquetarios o inhibidores de las plaquetas, inhibidores de la trombina, agentes trombolíticos o fibrinolíticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensores, bloqueantes del canal de calcio (tipo-L y tipo-T), glicósidos cardíacos, diuréticos, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico, agentes antidiabéticos, antidepresivos, agentes antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos), agentes antiosteoporosis, terapias de sustitución hormonal, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, agentes ansiolíticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y agentes para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos (incluyendo antagonista del receptor tiroideo), agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos y agentes antifúngicos.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación en la que el segundo agente es al menos un agente seleccionado entre un segundo inhibidor del factor Xa, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico.

En otra realización preferida, el segundo agente es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobanas, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa.

Un segundo agente preferido es al menos un agente antiplaquetario. Los agentes antiplaquetarios especialmente preferidos son aspirina y clopidogrel.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, inhibiendo la agregación, adhesión o secreción granular de las plaquetas. Los agentes incluyen, aunque no de forma limitativa, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De entre los AINE, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de las plaquetas incluyen antagonistas de IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatid y abciximab), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de la tromboxano-A2-sintetasa, inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamol), y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), como se usa en el presente documento, también se pretende incluir antagonistas del receptor de ADP (adenosina difosfato), preferentemente antagonistas de los receptores purinérgicos  $P_2Y_1$  y  $P_2Y_{12}$ , donde  $P_2Y_{12}$  es incluso más preferido. Los antagonistas del receptor de  $P_2Y_{12}$  preferidos incluyen ticlopidina y clopidogrel, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El clopidogrel es un agente aún más preferido. La ticlopidina y el clopidogrel son también compuestos preferidos ya que se sabe que, cuando se usan, son menos dañinos para el tracto gastrointestinal.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes antitrombina), como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa, trombina. Cuando se inhibe la trombina, varios procesos mediados por trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (esto es, por ejemplo, la agregación de plaquetas, y/o la secreción granular del activador del plasminógeno-1 y/o la serotonina) y/o la formación de fibrina se alteran negativamente. Los expertos en la materia conocen una serie de inhibidores de trombina y estos inhibidores se contemplan para su uso en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, aunque no de forma limitativa, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobán y melagatrán, incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen derivados de *N*-acetilo y peptídicos del ácido borónico, tales como derivados C-terminales de ácido alfa-aminoborónico de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de la hirudina, citados en el presente documento como hirulogos, tales como disulfatohirudina. La expresión agentes trombolíticos o fibrinolíticos (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan los coágulos de la sangre (trombos). Dichos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador del plasminógeno tisular), inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador de plasminógeno estreptocinasa anisoilado, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador de plasminógeno estreptocinasa anisoilado, como se describe, por ejemplo, en el documento EP 028.489. El término urocinasa, como se usa en el presente documento, pretende hacer referencia a urocinasa de cadena tanto doble como simple, citándose esta última también como prourocinasa.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados incluyen: Agentes de Clase I (tal como propafenona); Agentes de Clase II (tales como carvediol y propranolol); Agentes de Clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); Agentes de Clase IV (tales como diltiazem y verapamilo); aperturizantes del canal de  $K^+$  tales como los inhibidores de  $I_{ACh}$ , y los inhibidores de  $I_{Kur}$  (por ejemplo, compuestos tales como los divulgados en el documento WO01/40231).

Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados incluyen: bloqueantes alfa adrenérgicos; bloqueantes beta adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amiodipina y mibefradilo); diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafen ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán); antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrisentan, y los compuestos divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.612.359 y 6.043.265); antagonistas de ET/All dobles (por ejemplo, los compuestos divulgados en el documento WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores de NEP-AC dual) (por ejemplo, omapatrilat, gemopatrilat y nitratos).

Los ejemplos de bloqueantes de los canales de calcio adecuados (tipo L o tipo T) incluyen diltiazem, verapamilo, nifedipina, amiodipina y mibefradilo.

Los ejemplos de glicósidos cardíacos adecuados incluyen digitalis y ouabain.

Los ejemplos de diuréticos adecuados incluyen: clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida,

bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafen ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida y espironolactona.

Los ejemplos de antagonistas del receptor mineralocorticoide adecuados incluyen espironolactona y eplirinona.

5 Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa adecuados incluyen: inhibidores de PDE III (tales como cilostazol); e inhibidores de PDE V (tales como el sildenafil).

10 Los ejemplos agentes que disminuyen el colesterol/lípidos adecuados y las terapias de perfil lipídico incluyen: inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatina, o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina, o atorvastatina o visastatina)); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares (tales como questran); inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de la lipooxigenasa; inhibidores de la absorción del colesterol; e inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414).

15 Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados incluyen: biguanidas (por ejemplo, metformina); inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa); insulinas (incluyendo secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina); meglitinidas (por ejemplo, repaglinida); sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida); combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucoavance), tiozolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR alfa/gamma duales, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los que se divulgan en el documento WO00/59506, inhibidores del péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), y dipeptidil peptidasa IV (DP4).

20 Los ejemplos de anticoagulantes adecuados para su uso junto con los compuestos de la presente invención incluyen heparinas (por ejemplo, heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular tales como enoxaparina y dalteparina).

25 En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan apixabán y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Adicionalmente, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

30 Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma farmacéutica o se administren en formas separadas pero a la vez por la misma vía, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

## 50 FORMAS DE SOLUBILIDAD MEJORADA

La forma de solubilidad mejorada de apixaban es cualquier forma que sea capaz de sobresaturar, al menos temporalmente, en un entorno de uso acuoso en un factor de aproximadamente 1,25 veces o más, con respecto a las de solubilidad del apixaban cristalino. Es decir, la forma de solubilidad mejorada proporciona una concentración máxima de fármaco disuelto (MDC) de apixabanina en un entorno de uso que es al menos 1,25 veces la concentración del fármaco en equilibrio proporcionada por la forma cristalina de apixaban en solitario. Preferentemente, la forma de solubilidad mejorada aumenta la MDC de apixaban en solución acuosa en al menos 2 veces con respecto a una composición de control, más preferentemente en al menos 3 veces y con máxima preferencia en al menos 5 veces.

60 Como alternativa, la forma de solubilidad mejorada proporciona un área bajo la curva de concentración del fármaco frente al tiempo ("ABC") en el entorno de uso que puede ser al menos 1,25 veces lo que proporciona una composición de control. La ABC es la integración de un gráfico de la concentración del fármaco frente al tiempo. Cuando el entorno de uso es *in vitro*, la ABC se puede determinar representando gráficamente la concentración del fármaco en la solución de ensayo con el tiempo o para los ensayos *in vivo* representando gráficamente la concentración del fármaco en el entorno de uso *in vivo* (tales como el tracto GI de un animal) con el tiempo. El

cálculo de una ABC es un procedimiento bien conocido en la técnica farmacéutica y se describe, por ejemplo, en Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986). De manera más específica, en el entorno de uso, apixaban en una forma de solubilidad mejorada proporciona una ABC para cualquier período de 90 minutos desde aproximadamente 0 a aproximadamente 270 minutos después de su introducción en el entorno de uso que es al menos 1,25 veces el de una composición de control. La composición de control es, convencionalmente, la forma cristalina de menor energía de apixaban en solitario sin ningún tipo de aditivos solubilizantes. Se debe entender que la composición de control está exento de solubilizantes u otros componentes que materialmente alteren la solubilidad de apixaban, y que apixaban está en forma sólida en la composición de control. La composición de control es, convencionalmente, la forma cristalina de menor energía o más estable de apixaban en solitario, que por otra parte, se denomina a partir de ahora en el presente documento como "forma cristalina voluminosa". Preferentemente, la ABC proporcionada por la forma de solubilidad mejorada es al menos 2 veces, más preferentemente al menos 3 veces la de la composición de control. Para apixaban, la forma de solubilidad mejorada puede proporcionar un valor de ABC que es al menos 5 veces, al menos 7 veces, al menos 10 veces e incluso más de 250 veces la del control anteriormente descrito.

La forma de solubilidad mejorada es una dispersión sólida amorfa que contiene apixaban y un polímero potenciador de la concentración. Las dispersiones sólidas amorfas de apixaban y polímeros potenciadores de la concentración se divulgan en las patentes de titularidad compartidas con números 7.115.279 y 7.235.259. De acuerdo con la presente invención, la forma de solubilidad mejorada es una dispersión sólida amorfa de apixaban. La forma de solubilidad mejorada puede comprender nanopartículas, es decir, partículas sólidas de apixaban de un diámetro menor de aproximadamente 900 nm, opcionalmente estabilizadas por pequeñas cantidades de tensioactivos o polímeros, como se describe análogamente en la patente de los Estados Unidos n.º 5.145.684. La forma de solubilidad mejorada puede comprender adsorbatos de apixaban en un polímero reticulado, como se describe análogamente en la patente de los Estados Unidos n.º 5.225.192. La forma de solubilidad mejorada puede comprender una nanosuspensión, siendo la nanosuspensión un sistema disperso de sólido en líquido o sólido en semisólido, comprendiendo la fase dispersa apixaban puro o una mezcla de apixaban, como se describe análogamente en la patente de los Estados Unidos n.º 5.858.410. La forma de solubilidad mejorada puede comprender apixaban que está en una forma superenfriada, como se describe análogamente en la patente de los Estados Unidos n.º 6.197.349. También se divulga una forma de solubilidad mejorada que comprende una forma de apixaban/ciclodextrina, incluidos los análogamente descritos en las patentes de Estados Unidos con números 5.134.127, 6.046.177, 5.874.418 y 5.376.645. También se divulga una forma de solubilidad mejorada que comprende una forma de gel blando, tal como apixaban mezclado con un lípido o proteína coloidal (por ejemplo, gelatina), incluidos los análogamente descritos en las patentes de Estados Unidos con números 5.851.275, 5.834.022 y 5.686.133. También se divulga una forma de solubilidad mejorada que comprende una forma autoemulsionante, incluidas las descritas análogamente en las patentes de Estados Unidos con números 6.054.136 y 5.993.858. La forma de solubilidad mejorada puede comprender una forma farmacéutica trifásica, incluidas las descritas análogamente en la patente de los Estados Unidos n.º 6.042.847. Las formas de solubilidad mejorada anteriores también se pueden mezclar con un polímero potenciador de la concentración para proporcionar una potenciación de la solubilidad mejorada, como se divulga en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2003/0072801. La forma de solubilidad mejorada también puede comprender (1) una forma cristalina de alta energía de apixaban; (2) una forma cristalina hidratada o solvatada de un apixaban; (3) una forma amorfa de apixaban (para apixaban que tener estructura tanto amorfa como cristalina); (4) una mezcla de apixaban (amorfo o cristalino) y un agente solubilizante; o (5) una solución de apixaban disuelta en un líquido acuoso u orgánico. Las formas de solubilidad mejorada anteriores también se pueden mezclar con un polímero potenciador de la concentración para proporcionar una potenciación de la solubilidad mejorada, como se divulga en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2002/0006443. La forma de solubilidad mejorada también puede comprender (a) una dispersión sólida que comprende apixaban y una matriz, en la que al menos una parte principal del apixaban en la dispersión es amorfo; y (b) un polímero potenciador de la concentración, como se divulga en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2009-0011024. La forma de solubilidad mejorada también puede comprender un adsorbato sólido que comprende un apixaban de baja solubilidad adsorbido sobre un sustrato, teniendo el sustrato un área superficial de al menos 20 m<sup>2</sup>/g, y en la que al menos una parte principal de apixaban en el adsorbato sólido es amorfo. El adsorbato sólido puede opcionalmente comprenden un polímero potenciador de la concentración. El adsorbato sólido también se puede mezclar con un polímero potenciador de la concentración. Dichos adsorbatos sólidos se divulgan en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2003-0054037. También se divulga una forma de solubilidad mejorada que comprende apixaban formulado en un vehículo líquido del tipo divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 6.962.931.

El entorno de uso acuoso puede ser el entorno *in vivo*, tal como el tracto GI de un animal, especialmente un ser humano, o el entorno *in vitro* de una solución de ensayo, tal como una solución salina tamponada con fosfato (PBS) o solución modelo duodenal en ayunas (MFD).

Las formas de solubilidad mejorada de apixaban utilizadas en las formas farmacéuticas de esta invención proporcionan una concentración potenciada de apixaban disuelto en ensayos de disolución *in vitro*. Se ha determinado que potenciar la concentración del fármaco en los ensayos de disolución *in vitro* realizados en solución de MFD es un buen indicador del comportamiento y la biodisponibilidad *in vivo*. Se proporciona el siguiente ensayo de concentración del fármaco de solubilidad mejorada/potenciada *in vitro* (a diferencia del ensayo de disolución de la

forma farmacéutica *in vitro*) anteriormente proporcionada. La solución de MFD consiste en una solución acuosa que consiste  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  20 mM,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  47 mM, NaCl 87 mM, y KCl 0,2 mM, ajustada a pH 6,5 con NaOH, en la que también está presente ácido taurocólico de sodio 7,3 mM y 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfolina 1,4 mM. En particular, apixaban en una forma de solubilidad mejorada se puede someter a ensayo de disolución añadiéndola a una solución de MFD y agitando para fomentar la disolución.

Se utiliza el siguiente ensayo *in vitro* para determinar si una composición es una forma de solubilidad mejorada de apixaban. Una muestra de apixaban cristalino en solitario se agrega con agitación a una cantidad suficiente de solución de MFD para conseguir la concentración en equilibrio de apixaban. En un ensayo separado, una muestra de la composición de ensayo (por ejemplo, apixaban en una forma de solubilidad mejorada) se añade a la solución de MFD, de forma que, si todo el apixaban se disuelve, la concentración teórica de apixaban superaría la concentración en equilibrio en un factor de al menos 2 y, preferentemente, en un factor de al menos 10. La MDC y/o ABC medidas para la composición de ensayo en el medio de ensayo se compara a continuación con la concentración en equilibrio, y/o con la ABC acuosa de la composición de control. Para realizar dicho ensayo de disolución, la cantidad de composición de ensayo o composición de control usada es una cantidad tal que, si todo el apixaban se disuelve, la concentración de apixaban sería al menos 2 veces y, preferentemente, al menos 100 veces la de la concentración de equilibrio.

La concentración de apixaban se mide normalmente en función del tiempo por muestreo del medio de ensayo y representando gráficamente la concentración de apixaban en el medio de ensayo vs. tiempo de forma que se pueda dilucidar el medio de MDC. El MDC se toma como el valor máximo de apixaban disuelto medido para la duración del ensayo. La ABC acuosa se calcula integrando la curva de concentración versus tiempo para cualquier período de tiempo de 90 minutos entre el momento de introducción de la composición en el entorno de uso acuoso (cuando el tiempo es igual a cero) y 270 minutos después de su introducción en el entorno de uso (cuando el tiempo es igual a 270 minutos). Normalmente, cuando la composición alcanza el MDC rápidamente, es decir, en menos de aproximadamente 30 minutos, el intervalo de tiempo usado para calcular la ABC es desde tiempo igual a cero a tiempo igual a 90 minutos. Sin embargo, si la ABC de una composición durante cualquier período de tiempo de 90 minutos anteriormente descrito satisface los criterios de la presente invención, entonces, se considera que la composición formada está comprendida en el ámbito de la presente invención.

Para evitar partículas de apixaban grandes que darían una determinación errónea, la solución de ensayo bien se filtra o se centrifuga. "Fármaco disuelto" se toma de forma típica como el material que bien atraviesa un filtro de jeringa de 0,45  $\mu\text{m}$  o, como alternativa, el material que permanece en el sobrenadante después de la centrifugación. La filtración se puede llevar a cabo utilizando un filtro de jeringa de 13 mm y 0,45  $\mu\text{m}$  de difluoruro de polivinilidina comercializado por Scientific Resources con la marca comercial TITAN®. La centrifugación se suele llevar a cabo en un tubo de microcentrifuga de polipropileno mediante centrifugación a 13.000 G durante 60 segundos. Otros métodos de filtración o centrifugación similares se pueden utilizar y obtenerse resultados útiles. Por ejemplo, el uso de otros tipos de microfiltros puede proporcionar valores ligeramente superiores o inferiores ( $\pm 10$ -40 %) de los que se obtienen con el filtro especificado anteriormente pero siguen permitiendo la identificación de las dispersiones preferidas.

Como alternativa, apixaban en una forma de solubilidad mejorada, cuando se administra por vía oral a un ser humano u otro animal, proporciona una ABC de concentración de apixaban en la sangre (suero o plasma) que es al menos de aproximadamente 1,25 veces, preferentemente al menos aproximadamente 2 veces, preferentemente al menos aproximadamente 3 veces, preferentemente al menos aproximadamente 4 veces, preferentemente al menos aproximadamente 6 veces, preferentemente al menos aproximadamente 10 veces e incluso más preferentemente al menos 20 veces la observada cuando se administra una composición de control que consiste en una cantidad equivalente de apixaban en forma cristalina voluminosa. Se destaca que también se puede decir que dichas composiciones tienen una biodisponibilidad relativa de aproximadamente 1,25 veces a aproximadamente 20 veces la de la composición de control.

La biodisponibilidad relativa de apixaban en una forma de solubilidad mejorada se puede estudiar *in vivo* en animales o seres humanos usando métodos convencionales para realizar dicha determinación. Un ensayo *in vivo*, tal como un estudio cruzado, se puede usar para determinar si una composición de apixaban en una forma de solubilidad mejorada proporciona una biodisponibilidad relativa potenciada en comparación con una composición de control como se ha descrito anteriormente. En un estudio cruzado *in vivo*, una composición de ensayo de apixaban en una forma de solubilidad mejorada se administra a la mitad de un grupo de sujetos de ensayo y, después de un período de descanso terapéutico adecuado (por ejemplo, una semana) los mismos sujetos reciben una composición de control que consiste en una cantidad equivalente de apixaban cristalino como composición de ensayo. La otra mitad del grupo recibe en primer lugar la composición de control, seguido por la composición de ensayo. La biodisponibilidad relativa se mide como el área bajo la curva (ABC) de la concentración en la sangre (suero o plasma) frente al tiempo determinada para el grupo de ensayo dividida por la ABC en la sangre obtenida con la composición de control. Preferentemente, esta proporción ensayo/control se determina para cada sujeto y, a continuación, las proporciones se promedian para todos los sujetos del estudio. Las determinaciones *in vivo* de la ABC se pueden realizar representando gráficamente la concentración sérica o plasmática del fármaco en ordenadas (eje y) frente al tiempo en abscisas (eje x). Para facilitar la administración, se puede utilizar un vehículo de

administración para administrar la dosis. El vehículo de administración es preferentemente agua, pero también puede contener materiales para suspender la composición de ensayo o de control, siempre que estos materiales no disuelvan la composición ni alteren la solubilidad del fármaco *in vivo*.

## 5 DISPERSIONES SÓLIDAS AMORFAS DE APIXABAN

De acuerdo con la presente invención, apixaban en una forma de solubilidad mejorada es una dispersión sólida amorfa que contiene apixaban y un polímero potenciador de la concentración. Por dispersión sólida amorfa se entiende un material sólido en el que al menos una parte de apixaban está en estado amorfo y disperso en el polímero. Preferentemente, al menos una parte principal de apixaban en la dispersión sólida amorfa es amorfo. Por "amorfo" se entiende simplemente que el apixaban no está en un estado cristalino. Como se usa en el presente documento, la expresión "una parte principal" de apixaban significa que al menos el 60 % en peso del fármaco en la dispersión sólida amorfa está en forma amorfa, en lugar de la forma cristalina. Preferentemente, apixaban en la dispersión sólida amorfa es sustancialmente amorfo. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente amorfo" significa que la cantidad de apixaban en forma cristalina no supera aproximadamente un 25 % en peso. Más preferentemente, apixaban en la dispersión sólida amorfa es "casi completamente amorfo", lo que significa que la cantidad de apixaban en la forma cristalina no supera aproximadamente un 10 % en peso. Las cantidades de apixaban cristalino se pueden medir por difracción de rayos X en polvo (PXRD), análisis con el microscopio de barrido electrónico (SEM), calorimetría de barrido diferencial (DSC), o cualquier otra medición cuantitativa convencional.

La dispersión sólida amorfa puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente un 80 % en peso de apixaban, dependiendo de la dosis de apixaban y de la eficacia del polímero potenciador de la concentración. La mejora de las concentraciones de apixaban acuoso y la biodisponibilidad relativa suelen ser mejores a niveles bajos de apixaban, normalmente, menos de aproximadamente 25 a aproximadamente un 40 % en peso. Sin embargo, debido a los límites prácticos del tamaño de la forma farmacéutica, se pueden preferir niveles mayores de apixaban y, en muchos casos, se comportan bien.

El apixaban amorfo puede existir dentro de la dispersión sólida amorfa en dominios o regiones de fármaco amorfo relativamente puro, en forma de solución sólida de fármaco distribuido homogéneamente por la totalidad del polímero o cualquier combinación de estos estados o dichos estados que se encuentran intermedios entre los mismos. La dispersión sólida amorfa es preferentemente sustancialmente homogénea, de forma que el apixaban amorfo se dispersa tan homogéneamente como sea posible en la totalidad del polímero. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente homogéneo" significa que la fracción de apixaban que está presente en los dominios o regiones de fármaco amorfo relativamente puro dentro de la dispersión sólida amorfa es relativamente pequeño, del orden de menos del 20 % en peso, y preferentemente menos del 10 % en peso de la cantidad total de fármaco. Las dispersiones sólidas amorfas que son sustancialmente homogéneas generalmente son físicamente más estables y tienen propiedades potenciadoras de la concentración mejoradas y, a su vez, biodisponibilidad mejorada, con respecto a las dispersiones no homogéneas.

Cuando el apixaban y el polímero tienen temperaturas de transición vítrea lo suficientemente separadas (más de aproximadamente 20 °C), la fracción de fármaco que está presente en los dominios o regiones de fármaco amorfo relativamente puro dentro de la dispersión sólida amorfa se puede determinar examinando la temperatura de transición de transición vítrea ( $T_g$ ) de la dispersión sólida amorfa.  $T_g$ , tal como se usa en el presente documento, es la temperatura característica en la que un material vítreo, tras calentamiento gradual, experimenta, por ejemplo, un cambio físico relativamente rápido (por ejemplo, en 10 a 100 segundos) desde un estado vítreo a un estado gomoso. La  $T_g$  de un material amorfo tal como un polímero, fármaco o dispersión se puede medir por varias técnicas, incluido un análisis mecánico dinámico (DMA), un dilatómetro, un analizador dieléctrico, y mediante DSC. Los valores exactos medidos por cada técnica pueden variar algo, pero habitualmente están comprendidos entre 10° y 30 °C entre sí. Cuando la dispersión sólida amorfa presenta una única  $T_g$ , la cantidad de apixaban en los dominios o regiones de fármaco amorfo relativamente puro en la dispersión sólida amorfa es generalmente menor de aproximadamente un 10 % en peso, lo que confirma que la dispersión sólida amorfa es sustancialmente homogénea. Esto se diferencia de una mera mezcla física de partículas puras de fármaco amorfo y partículas puras de polímero amorfo, que generalmente presenta dos  $T_g$  diferentes, una para el fármaco y la otra para el polímero. Para una dispersión sólida amorfa que presenta dos  $T_g$  diferentes, una cercana a la  $T_g$  del fármaco y una para la dispersión del fármaco/polímero restante, al menos una parte del fármaco está presente en dominios amorfos relativamente puros. La cantidad de apixaban presente en los dominios o regiones de fármaco amorfo relativamente puro se puede determinar preparando en primer lugar patrones de calibración de las dispersiones sustancialmente homogéneas para determinar la  $T_g$  de la dispersión sólida amorfa en comparación con la carga de fármaco en la dispersión. A partir de estos datos de calibración y la  $T_g$  de la dispersión del fármaco/polímero, se puede determinar la fracción de apixaban en los dominios o regiones de fármaco amorfo relativamente puro. Como alternativa, la cantidad de apixaban presente en los dominios o regiones de fármaco amorfo relativamente puro se puede determinar comparando la magnitud de la capacidad calorífica de la transición en las proximidades de la  $T_g$  del fármaco, consistiendo esencialmente los patrones de calibración de una mezcla física de fármaco amorfo y polímero. En cualquier caso, una dispersión sólida amorfa se considera sustancialmente homogénea si la fracción de apixaban que está presente en los dominios o regiones de fármaco amorfo relativamente puro dentro de la dispersión sólida

amorfa es menos del 20 % en peso y, preferentemente, menos del 10 % en peso de la cantidad total de apixaban.

#### POLÍMEROS POTENCIADORES DE LA CONCENTRACIÓN

5 Los polímeros potenciadores de la concentración adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención deberán ser inertes, en el sentido de que no reaccionan químicamente con el apixaban de una forma adversa, son farmacéuticamente aceptables, y tienen al menos cierta solubilidad en solución acuosa a los pH fisiológicamente relevantes (por ejemplo 1-8). El polímero puede ser neutro o ionizable, y deberá tener una solubilidad en medio acuoso de al menos 0,1 mg/ml para al menos una parte del intervalo de pH de 1-8.

10 Los polímeros potenciadores de la concentración adecuados para su uso en el contexto de la presente divulgación pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa. De estos, se prefieren los polímeros ionizables y los polímeros celulósicos, siendo más preferidos los polímeros celulósicos ionizables.

15 Una clase preferida de polímeros comprende polímeros que son de tipo "anfifílico", lo que significa que el polímero tiene partes hidrófilas e hidrófobas. La parte hidrófoba puede comprender grupos tales como grupos hidrocarburo alifáticos o aromáticos. La parte hidrófila puede comprender grupos tanto ionizables como no ionizables que pueden formar enlaces de hidrógeno tales como hidroxilos, ácidos carboxílicos, ésteres, aminas o amidas.

20 Los polímeros anfifílicos y/o ionizables se prefieren porque se cree que este tipo de polímeros muestran tendencia a tener interacciones relativamente fuertes con el apixaban y pueden fomentar la formación de varios tipos de conjuntos de polímero/fármaco en el entorno de uso como se ha descrito anteriormente. Además, la repulsión de cargas iguales de los grupos ionizados de este tipo de polímeros puede servir para limitar el tamaño de los conjuntos de polímero/fármaco a la escala nanométrica o submicrométrica. Por ejemplo, sin pretender imponer ninguna teoría concreta, dichos conjuntos de polímero/fármaco pueden comprender agrupaciones de apixaban hidrófobas rodeadas por el polímero, con las regiones hidrófobas del polímero vueltas hacia el interior hacia el apixaban y las regiones hidrófilas del polímero vueltas hacia el exterior hacia el entorno acuoso. Como alternativa, dependiendo de la naturaleza química específica del apixaban, los grupos funcionales ionizados del polímero se pueden asociar, por ejemplo, mediante emparejamiento de iones o enlaces de hidrógeno, con los grupos iónicos o polares del apixaban. En el caso de los polímeros ionizables, las regiones hidrófilas del polímero incluirían los grupos funcionales ionizados. Dichos conjuntos de polímero/fármaco en solución se pueden parecer mucho a estructuras cargadas polimérica de tipo micelar. En cualquier caso, independientemente del mecanismo de acción, dichos polímeros anfifílicos, especialmente los polímeros celulósicos ionizables, han mostrado mejorar el MDC y/o el ABC de apixaban en solución acuosa con referencia a las composiciones de control exentas de dichos polímeros (como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2009/918127, presentada el 31 de julio de 2001).

35 Sorprendentemente, dichos polímeros anfifílicos pueden potenciar ampliamente la concentración máxima de apixaban obtenida cuando el apixaban se dosifica a un entorno de uso. Además, dichos polímeros anfifílicos interactúan con el apixaban para prevenir la precipitación o cristalización del apixaban desde la solución, a pesar de que su concentración esté sustancialmente por encima de su concentración de equilibrio. En particular, cuando las composiciones preferidas son dispersiones sólidas amorfas de apixaban y el polímero potenciador de la concentración, las composiciones proporcionan una concentración del fármaco muy mejorada, especialmente cuando las dispersiones son sustancialmente homogéneas. La concentración máxima de fármaco puede ser de 10 veces y frecuentemente más de 50 veces la concentración de equilibrio del apixaban cristalino. A su vez, dichas concentraciones de apixaban potenciadas pueden producir una biodisponibilidad relativa sustancialmente mejorada del apixaban.

50 Una clase de polímeros adecuados para su uso en el contexto de la presente divulgación comprende polímeros neutros no celulósicos. Los polímeros ilustrativos incluyen: polímeros y copolímeros de vinilo que tienen sustituyentes de hidroxilo, alquilaciloxi o amida cíclica; alcoholes polivinílicos que tienen al menos una parte de sus unidades repetitivas en la forma no hidrolizada (acetato de vinilo); copolímeros de poli(alcohol vinílico) y poli(acetato de vinilo); polivinilpirrolidona; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, también conocidos como poloxámeros; y copolímeros de polietileno con poli(alcohol vinílico).

55 Otra clase de polímeros adecuados para su uso en el contexto de la presente divulgación comprende polímeros ionizables no celulósicos. Los polímeros ilustrativos incluyen: polímeros de vinilo funcionalizados con ácido carboxílico, tales como polimetacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico y poli(acrilatos funcionalizados con ácido carboxílico tales como los EUDRAGITS® fabricados por Rohm Tech Inc., de Maiden, Massachusetts; poli(acrilatos y polimetacrilatos funcionalizados con amina; proteínas; y almidones funcionalizados con ácido carboxílico tales como almidón glicolato.

60 Los polímeros no celulósicos que son anfifílico son copolímeros de un monómero relativamente hidrófilo y un monómero relativamente hidrófobo. Los ejemplos incluyen copolímeros de acrilato y metacrilato, y los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno. Las calidades comerciales ilustrativas de este tipo de copolímeros incluyen los EUDRAGITS, que son copolímeros de metacrilatos y acrilatos, y los PLURONICS suministrados por BASF, que son

copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno.

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros celulósicos ionizables y neutros que tienen al menos un sustituyente unido por enlace éster y/o éter en el que el polímero tiene un grado de sustitución de al menos 0,1 para cada sustituyente.

Se debe indicar que en la nomenclatura de polímeros utilizada en el presente documento, los sustituyentes con enlaces éter se citan antes de la "celulosa" como el resto unido al grupo éter; por ejemplo, "ácido etilbenzoico celulosa" tiene sustituyentes de ácido etilbenzoico. Análogamente, los sustituyentes con enlaces éster se citan después de "celulosa" en forma de carboxilato; por ejemplo, "ftalato de celulosa" tiene un ácido carboxílico de cada resto ftalato unido mediante enlace éster al polímero y el otro ácido carboxílico sin reaccionar.

También debe indicarse que un nombre de polímero tal como "acetato ftalato de celulosa" (CAP) se refiere a cualquiera de la familia de polímeros celulósicos que tienen grupos acetato y ftalato unidos mediante enlaces éster a una fracción significativa de los grupos hidroxilo del polímero celulósico. Generalmente, el grado de sustitución de cada grupo sustituyente puede estar en un intervalo de 0,1 a 2,9, siempre que se cumplan el resto de criterios del polímero. "Grado de sustitución" se refiere al número promedio de los tres hidroxilos por unidad repetitiva de sacárido de la cadena de celulosa que se han sustituido. Por ejemplo, si todos los hidroxilos de la cadena de celulosa se han sustituido con ftalato, el grado de sustitución de ftalato es 3. También se incluyen entre cada tipo de familia de polímero los polímeros celulósicos que tienen sustituyentes adicionales agregados en cantidades relativamente pequeñas que no alteran sustancialmente el comportamiento del polímero.

Las sustancias celulósicas anfífilas comprenden polímeros en los que el polímero celulósico precursor se ha sustituido en cualquier o los 3 grupos hidroxilo presentes en cada unidad repetitiva de sacárido con al menos un sustituyente relativamente hidrófobo. Los sustituyentes hidrófobos pueden ser esencialmente cualquier sustituyente que, si se sustituye hasta un grado o nivel de sustitución suficiente, puede convertir el polímero celulósico en esencialmente insoluble en medio acuoso. Los ejemplos de sustituyentes hidrófobos incluyen grupos alquilo unidos por enlace éter tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; o grupos alquilo unidos por enlace éster tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo unidos por enlace éter o éster tales como fenilo, benzoato o fenilato. Las regiones hidrófilas del polímero pueden ser bien aquellas porciones que están relativamente no sustituidas, puesto que los hidroxilos no sustituidos son por sí mismos relativamente hidrófilos, o aquellas regiones que están sustituidas con sustituyentes hidrófilos. Los sustituyentes hidrófilos incluyen grupos no ionizables unidos por enlace éter o éster tales como los sustituyentes de hidroxialquilo como hidroxietilo, hidroxipropilo, y los grupos alquil éter tales como etoxietoxi o metoxietoxi. Son especialmente preferidos los sustituyentes hidrófilos que son grupos ionizables unidos por enlace éter o éster tales como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenoxi sustituidos, aminas, fosfatos o sulfonatos.

Una clase de polímeros celulósicos comprende polímeros neutros, lo que significa que los polímeros son sustancialmente no ionizables en solución acuosa. Dichos polímeros contienen sustituyentes no ionizables, que pueden estar unidos por enlaces éter o éster. Los sustituyentes no ionizables unidos por enlaces éter ilustrativos incluyen: grupos alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; grupos hidroxialquilo tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.; y grupos arilo tales como fenilo. Los sustituyentes no ionizables unidos por enlaces éster ilustrativos incluyen: grupos alquilo, tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo tales como fenilato. Sin embargo, cuando se incluyen grupos alquilo, el polímero puede necesitar incluir una cantidad suficiente de un sustituyente hidrófilo de forma que el polímero tenga al menos cierta solubilidad en agua a cualquier pH fisiológicamente de 1 a 8.

Los polímeros no ionizables ilustrativos que se pueden usar como el polímero incluyen: acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, acetato de hidroxietilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

Un conjunto preferido de polímeros celulósicos neutros son los que son anfífilos. Los polímeros ilustrativos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa y acetato de hidroxipropilcelulosa, donde las unidades repetitivas de celulosa tienen cantidades relativamente elevadas de sustituyentes de metilo o acetato con respecto a los sustituyentes de hidroxilo o hidroxipropilo no sustituido que constituyen regiones hidrófobas con respecto a otras unidades repetitivas del polímero. Los polímeros neutros adecuados para su uso en las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención se divulgan más completamente en la solicitud de patente de estados unidos de titularidad compartida en trámite con número 10/175.132, presentada el 18 de junio de 2002.

Una clase preferida de polímeros celulósicos comprende polímeros que son al menos parcialmente ionizables a pH fisiológicamente relevantes e incluyen al menos un sustituyente ionizable, que pueden estar unidos por enlaces éter o éster. Los sustituyentes ionizables unidos por enlaces éter ilustrativos incluyen: ácidos carboxílicos, tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácidos alcoxibenzoicos tales como ácido etoxibenzoico o ácido propoxibenzoico, los diversos isómeros de ácido alcoxiftálico tales como ácido etoxiftálico ácido y ácido etoxiisoftálico, los diversos isómeros del ácido alcoxinicotínico tales como el ácido etoxinicotínico, y los diversos isómeros del ácido picolínico tales como el ácido etoxipicolínico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tal como ácido

tioacético; grupos fenoxi sustituidos, tales como hidroxifenoxi, etc.; aminas, tales como aminoetoxi, dietilaminoetoxi, trimetilaminoetoxi, etc.; fosfatos, tales como fosfato etoxi; y sulfonatos, tales como sulfonato etoxi. Los sustituyentes ionizables unidos por enlaces éster ilustrativos incluyen: ácidos carboxílicos, tales como succinato, citrato, ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelitato, y los diversos isómeros del ácido piridinadicarboxílico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tales como tiosuccinato; grupos fenoxi sustituidos, tales como ácido aminosalicílico; aminas, tales como aminoácidos naturales o sintéticos, tales como alanina o fenilalanina; fosfatos, tales como fosfato de acetilo; y sulfonatos, tales como sulfonato de acetilo. Para que los polímeros sustituidos con restos aromáticos tengan la solubilidad en medio acuoso necesaria, es también deseable que suficientes grupos hidrófilos tales como grupos funcionales de hidroxipropilo o ácido carboxílico estén unidos al polímero para convertir el polímero en soluble en medio acuoso a valores de pH a los que los posibles grupos ionizables estén ionizados. En algunos casos, el grupo aromático puede ser él mismo ionizable, tales como los sustituyentes de ftalato o trimelitato.

Los polímeros celulósicos ilustrativos que están al menos parcialmente ionizados a pH fisiológicamente relevantes incluyen: acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroxipropilcelulosa, succinato de hidroxietilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroximetilcelulosa, acetatoftalato de hidroximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, ftalatoacetato de celulosa, acetatoftalato de metilcelulosa, acetatoftalato de etilcelulosa, acetatoftalato de hidroxipropilcelulosa, acetatoftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatoftalatosuccinato de hidroxipropilcelulosa, acetatosuccinatoftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinatoftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionatoftalato de celulosa, butirato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetatotrimelitato de celulosa, acetatotrimelitato de metilcelulosa, acetatotrimelitato de etilcelulosa, acetatotrimelitato de hidroxipropilcelulosa, acetatotrimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatoftalatotrimelitato de hidroxipropilcelulosa, propionatotrimelitato de celulosa, butiratotrimelitato de celulosa, acetatoftalato de celulosa, acetatoisofalato de celulosa, acetopiridinadicarboxilato de celulosa, ácido salicílico-acetato de celulosa, ácido hidroxipropilsalicílico-acetato de celulosa, ácido etilbenzoico-acetato de celulosa, ácido hidroxipropiletilbenzoico-acetato de celulosa, ácido etilfáltico-acetato de celulosa, ácido etilnicotínico-acetato de celulosa y ácido etilnicotínico-acetato de celulosa.

Los polímeros celulósicos ilustrativos que cumplen la definición de anfífilico, que tienen regiones hidrófobas e hidrófilas incluyen polímeros tales como acetatoftalato de celulosa y acetatotrimelitato de celulosa donde las unidades repetitivas celulósicas que tienen uno o más sustituyentes de acetato son hidrófobas con respecto a la que no tienen sustituyentes de acetato o tienen uno o más sustituyentes ionizados de ftalato o trimelitato.

Un subconjunto especialmente deseable de polímeros celulósicos ionizables son aquellos que tienen tanto un sustituyente aromático funcional de ácido carboxílico y un sustituyente de alquilato y, por tanto, son anfífilicos. Los polímeros ilustrativos incluyen acetatoftalato de celulosa, acetatoftalato de metilcelulosa, acetatoftalato de etilcelulosa, acetatoftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatoftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatoftalatosuccinato de hidroxipropilcelulosa, propionatoftalato de celulosa, butirato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetatotrimelitato de celulosa, acetatotrimelitato de metilcelulosa, acetatotrimelitato de etilcelulosa, acetatotrimelitato de hidroxipropilcelulosa, acetatotrimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatoftalatotrimelitato de hidroxipropilcelulosa, propionatotrimelitato de celulosa, butiratotrimelitato de celulosa, acetatoftalato de celulosa, acetatoisofalato de celulosa, acetopiridinadicarboxilato de celulosa, ácido salicílico-acetato de celulosa, ácido hidroxipropilsalicílico-acetato de celulosa, ácido etilbenzoico-acetato de celulosa, ácido hidroxipropiletilbenzoico-acetato de celulosa, ácido etilfáltico-acetato de celulosa, ácido etilnicotínico-acetato de celulosa y ácido etilnicotínico-acetato de celulosa.

Otro subconjunto especialmente deseable de polímeros celulósicos ionizables son aquellos que tienen un sustituyente de carboxilato no aromático. Los polímeros ilustrativos incluyen acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroxipropilcelulosa, acetatosuccinato de hidroximetilcelulosa, succinato de hidroxietilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroxietilcelulosa y carboximetiletilcelulosa.

Mientras, como se ha enumerado anteriormente, se puede usar una amplia gama de polímeros para formar dispersiones de apixaban, los polímeros relativamente hidrófobos han mostrado el mejor comportamiento, tal como se muestra por sus elevados valores de MDC y ABC. En particular, los polímeros celulósicos que son insoluble en medio acuoso en su estado no ionizado pero que son solubles en medio acuoso en su estado ionizado se comportan especialmente bien. Una subclase particular de dichos polímeros son los denominados polímeros "entéricos", que incluyen, por ejemplo, algunas calidades de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetatotrimelitato de celulosa. Las dispersiones formadas a partir de dichos polímeros generalmente muestran potenciaciones muy elevadas, del orden de 50 veces a más de 1000 veces, en la concentración máxima de fármaco conseguida en los ensayos de disolución con respecto a la forma cristalina del fármaco del control. Además, se espera que las calidades no entéricas de dichos polímeros así como polímeros celulósicos estrechamente relacionados se comporten bien debido a las similitudes físicas dentro de la clase del apixaban.

Así, los polímeros especialmente preferidos son acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetatoftalato de celulosa (CAP), acetato trimelitato de celulosa (CAT),

acetatoftalato de metilcelulosa, acetatoftalato de hidroxipropilcelulosa, acetatoftalato de celulosa, acetatoisofalato de celulosa y carboximetilcelulosa. Los polímeros celulósicos ionizables más preferidos son acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatoacetato de celulosa, acetatotrimelitato de celulosa y carboximetilcelulosa.

5 Un polímero especialmente eficaz para formar dispersiones en el contexto de la presente divulgación es carboximetilcelulosa (CMEC). Las dispersiones hechas a partir de apixaban y CMEC tienen normalmente  
10 temperaturas de transición vítrea altas a humedades relativamente altas, debido a la elevada temperatura de transición vítrea de la CMEC. Como se describe posteriormente, dichas elevadas  $T_g$  dan como resultado dispersiones sólidas amorfas con una estabilidad física excelente. Además, puesto que todos los sustituyentes de la CMEC están unidos a la cadena principal de la celulosa mediante enlaces éter, CMEC tiene una estabilidad química excelente. De manera adicional, calidades comerciales de CMEC, como las proporcionadas por la Freund Industrial Company, Limited (Tokio, Japón), son anfífilicos, lo que lleva a grados altos de potenciación de la concentración. Finalmente, el apixaban hidrófobo tiene frecuentemente una elevada solubilidad en CMEC, lo que permite la  
15 formación de dispersiones físicamente estables con elevadas cargas de fármaco.

De acuerdo con la presente invención, el polímero potenciador de la concentración para su uso con el apixaban comprende HPMCAS. Incluso más preferido es HPMCAS-HG. La calidad HPMCAS-HG (AQOAT-HG) fabricada por Shin Etsu, Tokio, Japón (la calidad "G" significa granular) proporciona protección entérica hasta un pH de  
20 aproximadamente 6,8

Aunque se han analizado polímeros específicos como adecuados para su uso en el contexto de las composiciones divulgadas, también son adecuadas combinaciones de dichos polímeros. Así, el término "polímero" pretende incluir combinaciones de polímeros además de una sola especie de polímero.

25 Para obtener el mejor comportamiento, especialmente tras el almacenamiento durante periodos prolongados antes del uso, se prefiere que el apixaban permanezca, en la medida de lo posible, en estado amorfo. Esto se consigue mejor cuando la temperatura de transición vítrea,  $T_g$ , del material de apixaban amorfo está sustancialmente por encima de la temperatura de almacenamiento de la composición. En particular, es preferible que la  $T_g$  del estado amorfo del apixaban sea de al menos 40 °C y preferentemente al menos 60 °C. Sin embargo, este no siempre es el caso. Por ejemplo, la  $T_g$  de apixaban amorfo es de aproximadamente 30 °C. Para aquellos aspectos de la invención en la que la composición es una dispersión amorfa sustancialmente sólida de apixaban en un polímero potenciador de la concentración, se prefiere que el polímero potenciador de la concentración tenga una  $T_g$  de al menos 40 °C, preferentemente al menos 70 °C y más preferentemente mayor de 100 °C. Los polímeros ilustrativos de alta  $T_g$   
30 incluyen HPMCAS, HPMCP, CAP, CAT, CMEC y otros polímeros celulósicos que tienen sustituyentes alquilato o aromáticos o ambos sustituyentes de alquilato y aromáticos.

Otra clase de polímeros divulgados en el presente documento consisten de polímeros ácidos neutralizados. Por "polímero ácido neutralizado" se entiende cualquier polímero ácido para el cual una fracción significativa de los  
40 "restos ácidos" o "sustituyentes ácidos" hayan quedado "neutralizados"; esto es, existan en su forma desprotonada. Por "polímero ácido" se entiende cualquier polímero que tenga un número significativo de restos ácidos. En general, un número significativo de restos ácidos sería mayor que o igual a aproximadamente 0,1 miliequivalentes de restos ácidos por gramo de polímero. "Restos ácidos" incluyen cualesquiera grupos funcionales que sean lo suficientemente ácidos para que, al entrar en contacto con agua o al disolverse en agua, puede donar al menos  
45 parcialmente un catión hidrógeno al agua y aumentar de esta forma la concentración de ion hidrógeno. Esta definición incluye cualquier grupo funcional o "sustituyente", como se denomina cuando el grupo funcional está unido covalentemente a un polímero que tiene un pKa de menos de aproximadamente 10. Las clases ilustrativas de grupos funcionales que están incluidos en la descripción anterior incluyen ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, fosfatos, grupos fenólicos y sulfonatos. Dichos grupos funcionales pueden constituir la estructura primaria del polímero tal como para el poli(ácido acrílico), pero de forma más general, están unidos covalentemente a la cadena principal del polímero precursor y, por tanto, se denominan "sustituyentes". Los polímeros ácidos neutralizados se describen más detalladamente en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 10/175.566 titulada "Pharmaceutical Compositions of Drugs and Neutralized Acidic Polymers" presentada el 17 de junio de 2002.

55 Además, los polímeros preferidos anteriormente relacionados, esto es, los polímeros celulósicos anfífilicos, tienden a tener mayores propiedades potenciadoras de la concentración con respecto al resto de polímeros. Generalmente, aquellos polímeros potenciadores de la concentración que tienen sustituyentes ionizables tienen a comportarse mejor. Los ensayos *in vitro* de las composiciones con este tipo de polímeros tienen a tener valores de MDC y ABC mayores que las composiciones con otros polímeros.

## 60 PREPARACIÓN DE DISPERSIONES

Las dispersiones sólidas amorfas de apixaban y polímero potenciador de la concentración se pueden realizar según cualquier proceso convencional para formar dispersiones sólidas amorfas que den como resultado estando al menos  
65 una parte principal (al menos un 70 %) de apixaban en estado amorfo. Dichos procesos incluyen procesos mecánicos, térmicos y con disolventes. Los procesos mecánicos ilustrativos incluyen molienda y extrusión; incluidos

los procesos en estado fundido la fusión a alta temperatura, fusión modificada con disolventes y procesos de amasado con fusión; y procesos con disolventes incluida la precipitación sin disolventes, revestimiento por pulverización y secado mediante pulverización. Véanse, por ejemplo, las siguientes patentes de Estados Unidos: números 5.456.923 y 5.939.099, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de extrusión; 5 números 5.340.591 y 4.673.564, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de molienda; y los números 5.707.646 y 4.894.235, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de amasado con fusión.

En una realización, las dispersiones sólidas amorfas se forman mediante "procesamiento con disolventes", que 10 consiste en una solución de apixaban y uno o más polímeros en un disolvente común. Aquí, "común" significa que el disolvente, que puede ser una mezcla de compuestos, disolverán tanto el apixaban como el uno o más polímeros. Una vez que se han disuelto tanto el apixaban como el polímero, el disolvente se elimina rápidamente por evaporación o por mezclado con un no disolvente. Los procesos ilustrativos son secado mediante pulverización, revestimiento por pulverización (revestimiento en cesta, revestimiento en lecho fluidizado, etc.), y precipitación por 15 mezclado rápido del polímero y la solución de apixaban con CO<sub>2</sub>, agua o algún otro no disolvente. Preferentemente, la eliminación del disolvente da como resultado la formación de una dispersión sólida amorfa sustancialmente homogénea. En este tipo de dispersiones, apixaban se dispersa tan homogéneamente como sea posible en la totalidad del polímero y esto puede ser mediante una solución sólida de apixaban dispersa en el uno o más polímeros, en donde la dispersión sólida amorfa es termodinámicamente estable, lo que significa que la 20 concentración de apixaban en el polímero está en o por debajo de su valor de equilibrio, o se puede considerar como una solución sólida sobresaturada en la que la concentración de apixaban en el uno o más polímeros potenciadores de la concentración está por encima de su valor de equilibrio.

El disolvente se puede eliminar mediante secado por pulverización. La expresión "secado por pulverización" se 25 utiliza convencionalmente y en general se refiere a procesos que implican descomponer las mezclas líquidas en gotículas pequeñas gotículas (atomización) y eliminación rápida del disolvente de la mezcla en un aparato de secado por pulverización donde existe una fuerza de impulsión fuerte para evaporar el disolvente de las gotículas. Los procesos de secado por pulverización y el equipo de secado por pulverización se describen de forma general en el Manual del Ingeniero Químico de Perry, páginas 20-54 a 20-57 (sexta edición de 1984). Detalles adicionales sobre 30 los procesos y el equipo de secado por pulverización se revisan en Marshall, "Atomization and Spray-Drying," 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Serie 2 (1954), y Masters, Spray Drying Handbook (Cuarta edición, 1985). La fuerza de impulsión fuerte para evaporar el disolvente generalmente se proporciona manteniendo la presión parcial del disolvente dentro del aparato de secado por pulverización bien por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de las gotículas que se están secando. Esto se lleva a cabo (1) manteniendo la presión en el aparato de 35 secado por pulverización a un vacío parcial (por ejemplo, de 0,01 a 0,50 atm); o (2) mezclando las gotículas de líquido con un gas de secado seco; o (3) (1) y (2) a la vez. Además, al menos una parte del calor necesario para evaporar el disolvente se puede proporcionar mediante calentamiento de la solución de pulverización.

Los disolventes adecuados para el secado por pulverización pueden ser cualquier compuesto orgánico en el que el 40 apixaban y el polímero sean mutuamente solubles. Preferentemente, el disolvente es también volátil, con un punto de ebullición de 150 °C o menos. Además, el disolvente deberá tener una toxicidad relativamente baja y eliminarse de la dispersión sólida amorfa hasta un nivel que sea aceptable según las directrices del The International Committee on Harmonization (ICH). La eliminación del disolvente hasta este nivel puede requerir una etapa de procesamiento posterior tal como el secado en bandeja. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes tales como 45 metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; cetonas tales como acetona, metil etil cetona y metil iso-butyl cetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y otros diversos disolventes tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1- tricloroetano. También se pueden usar disolventes de baja volatilidad tales como dimetil acetamida o dimetilsulfóxido. También se pueden usar mezclas de disolventes, tales como un 50 % de metanol y un 50 % de acetona, así como mezclas con agua, siempre que el polímero y el apixaban sean lo 50 suficientemente solubles para que el proceso de secado por pulverización sea practicable. Generalmente, debido a la baja solubilidad del apixaban, se prefieren disolventes no acuosos, lo que significa que el disolvente comprende menos de aproximadamente un 10 % en peso de agua.

La alimentación que contiene disolvente, que comprende apixaban y el polímero potenciador de la concentración, se 55 pueden secar por pulverización bajo una amplia variedad de condiciones y seguir produciendo dispersiones con propiedades aceptables. Por ejemplo, se pueden usar varios tipos de boquillas para atomizar la solución para pulverización, introduciendo de esta forma la solución de pulverización en la cámara de secado por pulverización como una colección de pequeñas gotículas. Esencialmente se puede utilizar cualquier tipo de boquilla para 60 pulverizar la solución, siempre que las gotículas que se formen sean lo suficientemente pequeñas para que se puedan secar lo suficiente (debido a la evaporación del disolvente) y no se adhieran ni revistan la pared de la cámara de secado por pulverización.

Aunque el tamaño máximo de la gotícula varía ampliamente en función del tamaño, forma y patrón de flujo dentro del 65 secador por pulverización, generalmente, las gotículas deberían tener menos de aproximadamente 500 µm de diámetro cuando salen de la boquilla. Los ejemplos de los tipos de boquillas que se pueden usar para formar las dispersiones sólidas amorfas incluyen la boquilla de dos fluidos, la boquilla de tipo fuente, la boquilla de tipo abanico

plano, la boquilla de presión y el atomizador rotatorio. En una realización preferida, se utiliza una boquilla de presión, como se divulga detalladamente en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2003/085893.

5 La solución de pulverización se puede administrar a la boquilla o boquillas pulverizadoras en una amplia gama de temperaturas y caudales. Generalmente, la temperatura de la solución de pulverización puede estar comprendida en cualquier punto desde justo por encima del punto de congelación hasta aproximadamente 20 °C por encima de su punto de ebullición a presión ambiente (presurizando la solución) y, en algunos casos, incluso superior. Los caudales de la solución de pulverización hacia la boquilla de pulverización pueden variar en un amplio intervalo dependiendo del tipo de boquilla, tamaño del secador por pulverización y condiciones del secado por pulverización tales como la temperatura de entrada y el caudal del gas de secado. Generalmente, la energía para evaporar el disolvente desde 10 la solución de pulverización en un proceso de secado por pulverización procede principalmente del gas de secado.

15 El gas de secado puede, en principio, ser esencialmente cualquier gas, pero por motivos de seguridad y para minimizar la oxidación indeseable del apixaban o del resto de materiales en la dispersión sólida amorfa, se utiliza un gas inerte como nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. El gas de secado se introduce normalmente en la cámara de secado a una temperatura comprendida entre aproximadamente 60° y aproximadamente 300 °C y preferentemente entre aproximadamente 80° y aproximadamente 240 °C.

20 La elevada relación entre la superficie y el volumen de las gotículas y la elevada fuerza de impulsión para evaporar el disolvente lleva a tiempos de solidificación rápidos para las gotículas. Los tiempos de solidificación deberían ser menos de aproximadamente 20 segundos, preferentemente menos de aproximadamente 10 segundos y, más preferiblemente, menos de 1 segundo. Esta solidificación rápida es frecuentemente crítica para que las partículas mantengan una dispersión homogénea uniforme en lugar de separarse en fases ricas en apixaban y ricas en polímero. En una realización preferida, la altura y el volumen del secador por pulverización se ajustan para proporcionar suficiente tiempo para que las gotículas se sequen antes de que incidan sobre una superficie interna del secador por pulverización, como se describe detalladamente en la patente de Estados Unidos n.º 6.763.607. Como se ha indicado anteriormente, para conseguir mejoras importantes en la concentración y biodisponibilidad, frecuentemente es necesario obtener una dispersión tan homogénea como sea posible.

30 Después de la solidificación, el polvo sólido suele permanecer en la cámara de secado por pulverización durante aproximadamente de 5 a 60 segundos, evaporando adicionalmente el disolvente desde el polvo sólido. El contenido final de disolvente en la dispersión sólida cuando sale del secador deberá ser baja, ya que esto reduce la movilidad de las moléculas de apixaban en la dispersión sólida amorfa, mejorando de esta forma su estabilidad. Generalmente, el contenido de disolvente de la dispersión sólida amorfa cuando sale de la cámara de secado por pulverización 35 deberá ser menor del 10 % en peso y preferentemente, menor del 2 % en peso. Tras la formación, la dispersión sólida amorfa se puede secar para eliminar el disolvente residual usando procesos de secado adecuados, tales como secado en bandeja, secado por lecho fluido, secado por microondas, secado en cinta, secado rotatorio, y otros procesos de secado conocidos en la técnica.

40 La dispersión sólida amorfa está habitualmente en forma de partículas pequeñas. El tamaño medio de las partículas puede ser menos de 500 µm de diámetro, o menos de 100 µm de diámetro, menos de 50 µm de diámetro o menos de 25 µm de diámetro. Cuando la dispersión sólida amorfa se forma mediante secado por pulverización, la dispersión resultante está en forma de dichas partículas pequeñas. Cuando la dispersión sólida amorfa se forma por otros métodos tales como amasado con fusión o procesos de extrusión, la dispersión resultante se puede tamizar, 45 moler, o procesarse de otra forma para producir una pluralidad de partículas pequeñas.

Una vez que se ha formado la dispersión sólida amorfa que comprende apixaban y polímero potenciador de la concentración, se pueden utilizar varias operaciones de procesamiento para facilitar la incorporación de la dispersión a una forma farmacéutica. Estas operaciones de procesamiento incluyen secado, granulación y molienda.

50 La dispersión sólida amorfa se puede granular para aumentar el tamaño de partícula y mejorar la manipulación de la dispersión a la vez que se conforma una forma farmacéutica adecuada. Preferentemente, el tamaño promedio de los gránulos está comprendido en un intervalo de 50 a 1000 µm. Dichos procesos de granulación se pueden realizar antes o después de secar la composición, como se ha descrito anteriormente. Para este fin se pueden usar los procesos de granulación por vía seca o húmeda. Un ejemplo de un proceso de granulación por vía seca es la compactación con rodillos. Los procesos de granulación por vía húmeda pueden incluir los denominados procesos de granulación con baja cizalla y alta cizalla, así como la granulación en lecho fluidizado. En estos procesos, un fluido de granulación se mezcla con la composición después de que los componentes secos se han combinado para ayudar en la formación de la composición granulada. Los ejemplos de fluidos de granulación incluyen agua, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, los diferentes isómeros del butanol y mezclas de los mismos.

60 Si se utiliza un proceso de granulación por vía húmeda, la composición granulada frecuentemente se seca antes del procesamiento posterior. Los ejemplos de procesos de secado adecuados a utilizar junto con la granulación por vía húmeda son los mismos que se han descrito anteriormente. Cuando la dispersión sólida amorfa se fabrica por un proceso con disolventes, la composición se puede granular antes de eliminar el disolvente residual. Durante el proceso de secado, el disolvente residual y el fluido de granulación se eliminan en paralelo de la composición.

Una vez que la composición se ha granulado, se puede molturar para conseguir el tamaño de partículas deseado. Los ejemplos de procesos adecuados para molturar la composición incluyen el molino de martillos, molino de bolas, molino de energía de fluidos, molino de rodillos, molino de corte y otros procesos de molienda conocidos en la técnica.

Los procesos para formar dispersiones sólidas amorfas de apixaban y polímeros potenciadores de la concentración se describen por analogía detalladamente en las patentes de Estados Unidos con números 7.115.279 y 7.235.259.

Las dispersiones sólidas amorfas de apixaban se pueden formular en un dispositivo de liberación controlada usando los métodos detallados anteriormente.

#### FORMULACIONES DE VEHÍCULOS LIPÍDICOS

Se divulga adicionalmente apixaban en una forma de solubilidad mejorada que comprende apixaban y un vehículo lipófilo seleccionado entre aceite digestible, un disolvente lipófilo (también denominado en el presente documento como un "codisolvente", aunque otro disolvente esté o no presente en realidad), un tensioactivo lipófilo, y mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos. Las realizaciones incluyen apixaban y: (1) la combinación de un aceite digestible y un tensioactivo farmacéuticamente aceptables; (2) la combinación de un aceite y un disolvente lipófilo que sea miscible con el anterior farmacéuticamente aceptables; y (3) la combinación de un aceite digestible, un disolvente lipófilo y un tensioactivo farmacéuticamente aceptables.

En una realización, se divulga adicionalmente una composición de materia para aumentar la biodisponibilidad oral de apixaban. La composición comprende:

1. apixaban;
2. un codisolvente;
3. un tensioactivo que tiene un HLB de 1 a no más de 8;
4. un tensioactivo que tiene un HLB de más de 8 hasta 20; y
5. opcionalmente, un aceite digestible.

En dichas formulaciones, todos los excipientes son farmacéuticamente aceptables. La composición anterior se denomina a veces en el presente documento como un "preconcentrado", en referencia a su función de formar una emulsión estable cuando se mezcla suavemente con agua u otro medio acuoso, habitualmente fluidos gastrointestinales. También se denomina en el presente documento como una "carga", en referencia a su utilidad como relleno para una cápsula de gelatina blanda.

La referencia del presente documento se realiza frecuentemente a un gel blando como forma farmacéutica preferida para su uso en la presente invención, siendo "gel blando" una abreviatura de cápsulas de gelatina blanda. Se entiende que cuando se hace referencia en solitario al término "gel blando", se deberá entender que la invención se aplica por igual a todos los tipos de cápsulas, de gelatina y no de gelatina, independientemente de la dureza, suavidad, y así sucesivamente.

Un codisolvente significa un disolvente que proporciona un aumento de la solubilidad del apixaban en el vehículo lipídico.

Como se ha indicado anteriormente, y se describe adicionalmente a continuación, un aceite digestible puede formar una parte del preconcentrado. Si ningún otro componente del preconcentrado puede actuar como fase oleosa emulsionable, se puede incluir un aceite digestible como el aceite que actúa como disolvente de apixaban y que se dispersa para formar la fase de gotículas oleosas (emulsionable) una vez que el preconcentrado se ha añadido al agua. Algunos tensioactivos pueden tener una función doble, sin embargo, es decir, la de actuar como tensioactivo y también como un disolvente y un vehículo oleoso para formar una emulsión aceite/agua. En el caso de utilizar un tensioactivo, y, dependiendo de la cantidad usada, puede necesitarse el aceite digestible en menos de una cantidad, o no necesitarse nada.

El preconcentrado se puede autoemulsionar o automicroemulsionar.

El término "autoemulsión" se refiere a una formulación que, cuando se diluye por un factor de al menos 100 en agua u otros medios acuosos y se mezcla suavemente, proporciona una emulsión de aceite/agua estable y opaca con un diámetro promedio de gotícula de menos de aproximadamente 5 micrómetros, pero más de 100 nm, y que es generalmente polidisperso. Dicha emulsión es estable durante al menos algunas (es decir, al menos 6) horas, lo que significa que no hay ninguna separación de fases detectable a simple vista y que no hay cristalización detectable a simple vista de apixaban.

El término "automicroemulsionante" se refiere a un preconcentrado que, hasta al menos 100 x dilución con un medio acuoso y mezclado suave, proporciona una emulsión de aceite/agua estable no opaca con un diámetro promedio de

gotícula de aproximadamente 1 micrómetro o menos, siendo preferentemente dicho tamaño promedio de partícula de menos de 100 nm. El tamaño de partícula es principalmente unimodal. Más preferentemente, la emulsión es transparente y tiene una distribución de tamaño de partículas unimodal con un diámetro promedio de menos de 50 nm tal como se determina, por ejemplo, mediante dispersión de luz dinámica. La microemulsión es termodinámicamente estable y sin ninguna indicación de cristalización del apixaban.

"Mezclado suave" como se utiliza anteriormente, se entiende en la materia para referirse a la formación de una emulsión mediante mezclado suave a mano (o a máquina), tal como mediante inversiones repetidas en una máquina de mezclado de laboratorio estándar. No se requiere un mezclado de alta cizalla para formar la emulsión. Dichos preconcentrados generalmente se emulsionan casi espontáneamente cuando se introducen en el tracto gastrointestinal humano (o de otro animal).

Las combinaciones de 2 tensioactivos, siendo uno un tensioactivo de HLB bajo con un valor de HLB de 1 a 8, siendo el otro un tensioactivo de HLB elevado con un valor de HLB de más de 8 a 20, preferentemente de 9 a 20, se puede utilizar para crear las condiciones adecuadas para una emulsión eficaz. El HLB, un acrónimo del "balance hidrófilo-lipófilo", es una escala de valoración en un intervalo 1-20 para tensioactivos no iónicos. Cuanto mayor sea el valor del HLB, más hidrófilo es el tensioactivo. Los tensioactivos hidrófilos (HLB ca. 8-20), cuando se utilizan en solitario, proporcionan emulsiones finas que, ventajosamente, tienen más probabilidades de vaciarse uniformemente desde el estómago y proporcionar un área superficial de adsorción mucho más elevada. De forma desventajosa, sin embargo, la miscibilidad limitada de dichos tensioactivos con un valor de HLB tan elevado con los aceites puede limitar su eficacia y, por tanto, también se incluye un tensioactivo lipófilo de HLB bajo (HLB ca. 1-8). Esta combinación de tensioactivos también puede proporcionar una emulsión superior. Una combinación de un triglicérido de cadena media (tal como Miglyol® 812), Polysorbate 80 (HLB 15) y monoglicéridos/diglicéridos de cadena media (Capmul® MCM, HLB =6) se ha considerado tan eficaz como Miglyol® 812 y un tensioactivo con un valor de HLB de 10 (Labrafac® CM). N.H. Shah et al. Int. J. Pharm., vol 106, 15 (1994). Las ventajas de usar combinaciones de tensioactivos con valores de HLB altos y bajos para sistemas autoemulsionantes, incluido el fomento de la lipólisis, fueron demostradas por Lacy, patente de Estados Unidos n.º 6.096.338.

Los aceites digestibles adecuados, que se pueden utilizar solos como vehículo o en un vehículo que incluye un aceite digestible como parte de una mezcla, incluye triglicéridos de cadena media (MCT, C6-C12) y triglicéridos de cadena larga (LCT, C14-C20) y mezclas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, o derivados lipófilos de ácidos grasos, tales como ésteres con alcoholes alquílicos. Los ejemplos de MCT preferidos incluyen aceites de coco fraccionados, tales como Miglyol® 812, que tiene un 56 % de triglicérido caprílico (C8) y un 36 % de triglicérido cáprico (C10), Miglyol® 810 (68 % de C8 y 28 % de C10), Neobee® M5, Captex® 300, Captex® 355 y Crodamol® GTCC. Los Miglyols se suministran por Condea Vista Inc. (Huls), Neobee® de Stepan Europe, Voreppe, Francia, Captex® de Abitec Corp., y Crodamol® de Croda Corp. Los ejemplos de LCT incluyen aceites vegetales tales como aceite de soja, cártamo, maíz, aceituna, aceite de algodón, araquis, semillas de girasol, palma o colza. Los ejemplos de ésteres de ácido graso de alcoholes alquílicos incluyen oleato de etilo y monooleato de glicerilo. De entre los aceites digestibles, los MCT son los preferidos, y el Miglyol® 812 es el más preferido.

El vehículo también puede ser un disolvente farmacéuticamente aceptable, para su uso en solitario, o como codisolvente en una mezcla. Los disolventes adecuados incluyen cualquier disolvente que se utiliza para aumentar la solubilidad del apixaban en la formulación para permitir la administración de la dosis deseada por unidad de dosificación. No es generalmente posible para predecir la solubilidad del apixaban en los disolventes individuales, pero esto se pueden determinar fácilmente mediante "ciclos de ensayo". Los disolventes adecuados incluyen triacetina (triacetato de 1,2,3-propanotriilo o triacetato de glicerilo, disponibles de Eastman Chemical Corp.) u otros ésteres de ácidos grasos de poliol, ésteres de citrato de trialquilo, carbonato de propileno, dimetilisorbida, lactato de etilo, N-metil pirrolidonas, transcutool, glicofurol, aceite de menta, 1,2-propilenglicol, etanol, y polietilenglicoles. Los disolventes preferidos son triacetina, carbonato de propileno (Huntsman Corp.), transcutool (Gattefosse), lactato de etilo (Purac, Lincolnshire, NE) y dimetilisorbida (comercializada con la marca comercial registrada de ARLASOLVE DMI, ICI Americas). Es más probable que un disolvente hidrófilo migre hacia la envoltura de la cápsula y reblandecen la envoltura y, si son volátiles, se puede reducir su composición en la concentración, pero con un potencial impacto negativo sobre la solubilidad del componente activo (Apixaban). Son más preferidos los disolventes lipófilos triacetina, lactato de etilo y carbonato de propileno.

Los tensioactivos hidrófilos que tienen un valor de HLB de 8-20, preferentemente que tienen un valor de HLB mayor de 10, son especialmente eficaces para reducir el tamaño de partícula de las gotículas de la emulsión. Las elecciones adecuadas incluyen tensioactivos no iónicos tales como monooleato de sorbitán 20 polioxietileno, polisorbato 80, comercializado con la marca registrada de TWEEN 80, comercialmente disponible de ICI; monolaurato de sorbitán 20 polioxietileno (Polysorbate 20, TWEEN 20); aceite de ricino polietileno (40 o 60) hidrogenado (disponible con las marcas comerciales registradas CREMOPHOR® RH40 y RH60 de BASF); aceite de ricino polietileno (35) (CREMOPHOR® EL); aceite de ricino polietileno (60) hidrogenado (Nikkol® HCO-60); succinato de alfa tocoferilo polietilenglicol 1000 (Vitamina E TPGS); caprilato/caprato de glicerilo PEG 8 /disponible comercialmente con la marca comercial registrada LABRASOL® de Gattefosse); laurato de glicerilo PEG 32 (vendido comercialmente con la marca comercial registrada GELUCIRE® 44/14 de Gattefosse), ésteres de ácidos grasos polioxietilenados (comercialmente disponibles con la marca comercial registrada MYRJ de ICI), éteres de

ácidos grasos polioxietilenados (comercialmente disponibles con la marca comercial registrada BRIJ de ICI). Son preferidos Polysorbate 80, CREMOPHOR® RH40 (BASF), y Vitamina E TPGS (Eastman).

5 Los tensioactivos lipófilos que tienen un valor de HLB de menos de 8 son útiles para conseguir un equilibrio de polaridades para proporcionar una emulsión estable, y también se han utilizado para invertir el efecto inhibitorio de la lipólisis de los tensioactivos hidrófilos. Los tensioactivos lipófilos adecuados incluyen monoglicéridos y diglicéridos de ácido cáprico y caprílico con las siguientes marcas comerciales registradas: Capmul® MCM, MCM 8, y MCM 10, comercialmente disponibles de Abitec; e Imwitor® 988, 742 o 308, comercialmente disponibles de Condea Vista; aceite de almendra de albaricoque polioxietilenado 6, disponible con la marca comercial registrada Labrafil® M 1944  
10 CS de Gattefosse; aceite de maíz polioxietilenado, comercialmente disponibles como Labrafil® M 2125; monolaurato de propilenglicol, comercialmente disponibles como Lauroglycol de Gattefosse; dicaprilato/caprilato de polietilenglicol comercialmente disponibles como Captex® 200 de Abitec o Miglyol® 840 de Condea Vista, polioleato de glicerilo comercialmente disponibles como Plurol oleique de Gattefosse, ésteres de sorbitán de ácidos grasos (por ejemplo Span® 20, Crill® 1, Crill® 4, comercialmente disponibles de ICI y Croda), y monoestearato de glicerilo (Maisine, Peceol). De esta clase se prefieren Capmul® MCM (Abitec Corp.) y Labrafil® M1944 CS (Gattefosse).  
15

Además de los ingredientes de formulación líquida principal anteriormente indicados, otros aditivos estabilizantes, como se conoce convencionalmente en la técnica de la formulación de gel blando, se pueden introducir en la carga según sea necesario, habitualmente en cantidades relativamente pequeñas, tales como antioxidantes (BHA, BHT, tocoferol, galato de propilo, etc.) y otros conservantes tales como alcohol bencilico o parabenos.  
20

La composición se puede formular como un relleno encapsulado en una cápsula de gelatina blanda, una cápsula de gelatina dura con un precinto adecuado, una cápsula no de gelatina tal como una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa, o un líquido o emulsión oral por métodos habitualmente utilizados en la técnica. La carga se prepara mezclando los excipientes y el apixaban con calentamiento de ser necesario.  
25

La relación entre apixaban, aceite digestible, codisolvente y tensioactivos depende de la eficacia de la emulsificación y la solubilidad, y la solubilidad depende de la dosis por cápsula que se desea. Una formulación autoemulsionante es generalmente útil si los fines primarios son administrar una dosis alta por gel blando (al menos 60 mg) con, generalmente, un efecto del alimento mucho menor que con la solución oleosa en solitario. En general, los preconcentrados de gel blando que tienen solubilidades del apixaban de al menos 140 mg/ml en el preconcentrado y, por tanto, que requieren cantidades mayores de codisolvente y cantidades menores de tensioactivos y aceite, son los preferidos.  
30

En general, los siguientes intervalos, en porcentaje en peso, de los componentes para una formulación autoemulsionante de apixaban son:  
35

- 1 - 50 % de apixaban
- 5 - 60 % de codisolvente
- 40 5 - 75 % de tensioactivo de HLB elevado
- 5 - 75 % de tensioactivo de HLB bajo

Los intervalos preferidos que tienen ventajosamente bajos efectos del alimento incluyen los que se indican inmediatamente a continuación:  
45

- 1 - 33 % de apixaban
- 0 - 30 % de aceite digestible
- 15 - 55 % de codisolvente
- 5 - 40 % de tensioactivo de HLB elevado
- 50 10 - 50 % de tensioactivo de HLB bajo

Los intervalos generales, en porcentaje en peso, para los componentes de una formulación automicroemulsionante del apixaban son:  
55

- 1 - 40 % de apixaban
- 5 - 65 % de aceite digestible
- 5 - 60 % de codisolvente
- 10 - 75 % de tensioactivo de HLB elevado
- 60 5 - 75 % de tensioactivo de HLB bajo

Por analogía, detalles adicionales de dichas formulaciones de vehículo lípido se divulgan en la patente de Estados Unidos n.º 6.962.931.

Dichas formulaciones de vehículos lípidos se pueden formular en dispositivos de liberación controlada, tal como los descritos anteriormente.  
65

## MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Las formas farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para tratar cualquier dolencia, que es sujeto de tratamiento mediante la administración de apixaban, como se divulga en el documento 6.967.208.

5 En un aspecto, las formas farmacéuticas de la presente invención se utilizan para prevenir o tratar trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.

10 En consecuencia, el apixaban es útil como anticoagulante para el tratamiento o prevención de los trastornos tromboembólicos en mamíferos (por ejemplo, trastornos asociados al factor Xa). En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos sanguíneos (es decir, enfermedades que implican la formación de fibrina, activación de plaquetas, y/o agregación plaquetaria). La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón. La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, pero sin limitación, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, primer infarto de miocardio o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas protésicas u otros implantes, (b) catéteres internos, (c) endoprótesis vasculares, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis, o (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que fomenta la trombosis. Obsérvese que la trombosis incluye la oclusión (por ejemplo, después de una derivación) y la reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria percutánea transluminal). Los trastornos tromboembólicos pueden surgir a causa de afecciones que incluyen, pero sin limitación, la aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación auricular, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas y complicaciones durante el embarazo. Se cree que el efecto anticoagulante de los compuestos de la presente invención se debe a la inhibición del factor Xa o trombina.

30 En un aspecto, las formas farmacéuticas de la presente invención se utilizan para inhibir la enzima humana de la coagulación de la sangre, el Factor Xa.

35 En otro aspecto, las formas farmacéuticas de la presente invención se utilizan para prevenir o tratar tromboembolismos venosos.

En otro aspecto, las formas farmacéuticas de la presente invención se utilizan para prevenir o tratar la trombosis venosa profunda.

40 En otro aspecto, las formas farmacéuticas de la presente invención se utilizan para prevenir o tratar el síndrome coronario agudo.

En otro aspecto, las formas farmacéuticas de la presente invención se utilizan para prevenir o tratar la trombosis arterial.

45 Los anteriores prevenciones y métodos pueden ser inherentes a la cirugía tales como la cirugía de rodilla, reparación de fracturas de cadera con reparación de cadera, cirugía artroscópica de extremidades inferiores, cirugía bariátrica, cirugía cardíaca (en adultos y niños, incluida la derivación cardíaca, operaciones de la válvula cardíaca, reparación cardíaca congénita), cirugía de trasplantes, cirugía de la columna vertebral, procedimientos quirúrgicos abdominales y pélvicos (incluida la cirugía por cáncer) y los procedimientos quirúrgicos torácicos, etc.

50 La cantidad de apixaban presente en la forma farmacéutica variará dependiendo de la dosis deseada que puede depender, por ejemplo, de la dolencia a tratar. Por ejemplo, la dosis deseada de apixaban está comprendida de 1 mg/día a 100 mg/día, preferentemente de 5 mg/día a 25 mg/día, más preferentemente de 5 mg/día a 15 mg/día, de forma típica 5 mg/día o 10 mg/día, sin embargo, se pueden usar dosificaciones de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 mg/día. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, según el criterio del médico, desviarse respecto del intervalo típico proporcionado en el presente documento. Estas dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso se desvíe de este intervalo, tales como niños y ancianos. Además, hay que entender que, para cualquier sujeto concreto, deben ajustarse las pautas posológicas específicas con el paso del tiempo según las necesidades del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis se pueden ajustar basándose en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Así, la presente invención abarca escalado de dosis intrapaciente tal como determina el experto en la materia. La determinación de las dosificaciones adecuadas y las pautas posológicas del agente quimioterapéutico es algo bien conocido en la materia relevante y se entenderá que está comprendida en

las capacidades del experto en la materia una vez provisto de las enseñanzas divulgadas en el presente documento.

La eficacia de las formas farmacéuticas de esta invención se puede estudiar, por ejemplo, por métodos conocidos de los expertos en la materia y que incluyen ensayos de disolución *in vitro* tal como se proporciona en el presente documento y los ensayos clínicos, como se describe a continuación.

Se puede utilizar un estudio cruzado aleatorizado abierto de una sola dosis con cuatro brazos que compara formulaciones de liberación modificada de apixaban en comprimidos con comparación de liberación inmediata de apixaban realizado sobre voluntarios sanos para evaluar, por ejemplo, la biodisponibilidad de las formas farmacéuticas de liberación modificada.

Para proporcionar opciones de dosificación alternativas, las formulaciones de liberación modificada de apixaban se evaluaron para conseguir menores fluctuaciones entre las concentraciones plasmáticas de apixaban máximas y mínimas cuando se compara con un comprimido de liberación inmediata (IR). Por ejemplo, para evaluar la factibilidad de las formulaciones de liberación modificada, tres formulaciones prototipo (MR1, MR2, y MR3) con diferentes características de liberación, se sometieron a un estudio.

El estudio fue un estudio aleatorizado abierto de una sola dosis con 4 periodos, 4 secuencias, y 4 brazos de entrecruzamiento, en sujetos varones y/o mujeres adecuadamente sanos.

Secuencia	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4
1	Comprimidos IR	Comprimido MR3	Comprimido MR1	Comprimido MR2
2	Comprimido MR1	Comprimidos IR	Comprimido MR2	Comprimido MR3
3	Comprimido MR2	Comprimido MR1	Comprimido MR3	Comprimidos IR
4	Comprimido MR3	Comprimido MR2	Comprimidos IR	Comprimido MR1

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una de cuatro secuencias de cuatro periodos de tratamiento como se describe en la tabla anterior. Cada secuencia consistió en los 4 siguientes tratamientos: apixaban IR, apixaban MR1, apixaban MR2, y apixaban MR3. Los tratamientos del estudio estuvieron separados por un período de descanso terapéutico. Las evaluaciones farmacocinéticas y de seguridad se realizaron durante cada período de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de apixaban se midieron según métodos validados. Los parámetros farmacocinéticos tales como  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{24}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $ABC_{inf}$ ,  $ABC_{final}$ , y  $t_{1/2}$  se estimaron a partir de los datos de concentración plasmática-tiempo usando métodos no compartimentados convencionales. Los datos de este estudio se pueden usar para evaluar las formulaciones de liberación modificada y preparar formulaciones alternativas.

Se realizó un estudio clínico fue realizado según la descripción anterior. La formulación de liberación inmediata se describe de manera general en el Ejemplo 7. La formulación MR1 incluyó una forma de apixaban de solubilidad no mejorada. Las formulaciones MR2 y MR3 fueron formas de solubilidad mejorada de apixaban en una formulación de liberación controlada. MR2 se ilustra en el Ejemplo 2 y MR3 se ilustra en el Ejemplo 1. Los comprimidos MR2 y MR3 (formulaciones osmóticas con duraciones de liberación de 5-6 h, y 10 h, respectivamente) dieron como resultado una disminución de  $C_{m\acute{a}x}$  y una biodisponibilidad relativamente reducida, en comparación con la formulación IR. La magnitud de la disminución en la absorción del apixaban pareció estar relacionada con los perfiles de liberación de las formulaciones estudiadas. La biodisponibilidad relativa de las 2 formulaciones de ensayo de comprimidos MR2 y MR3 de 10 mg en comparación con los comprimidos IR 2 x 5 mg IR fue aproximadamente del 66 %, y el 50 % para las formulaciones de comprimidos MR2 y MR3, respectivamente. Basándose en las relaciones (ensayo/referencia) de los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  en media geométrica ajustada, la exposición máxima de las formulaciones de ensayo MR2 y MR3 fue del 44 % y el 21 %, respectivamente, de la correspondiente para los comprimidos de referencia.

Los perfiles de mediana de concentración plasmática de apixaban-tiempo después de las dosis orales únicas para las formulaciones de liberación inmediata, las formulaciones MR2 y MR3, se presentan en la Figura 8. En el gráfico lineal, el tiempo nominal posterior a la dosis (horas) del eje X se representa frente a la concentración plasmática (ng/ml) en el eje Y.

Los parámetros PK se resumen descriptivamente en la Tabla 1 y las comparaciones estadísticas se resumen en la Tabla 2. Las exposiciones totales de apixaban después de la administración de los comprimidos MR2 y MR3, basándose en la  $ABC_{inf}$  del apixaban promedio, fueron aproximadamente del 66 % y el 50 % con respecto a los comprimidos IR, respectivamente. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  promedio después de la administración de los comprimidos MR2 y MR3 fueron del 44 % y el 21 % del correspondiente a los comprimidos IR, respectivamente. El valor  $T_{m\acute{a}x}$  promedio para el comprimido IR fue de 3 horas, mientras que los valores de la mediana de  $T_{m\acute{a}x}$  para los comprimidos MR2 y MR3 fueron 5 y 6 horas, respectivamente. El  $t_{1/2}$  aparente para los comprimidos IR tiene un valor promedio de aproximadamente 14 horas; los valores de  $t_{1/2}$  promedio para MR2 y MR3 fueron aproximadamente 20

horas. Los valores de C<sub>24</sub> para todos los tratamientos fueron similares.

La variabilidad de C<sub>máx</sub> y ABC<sub>inf</sub>, basándose en el %CV fue generalmente similar para el patrón y las formulaciones de MR2 y MR3. La variabilidad (CV%) para C<sub>24</sub> fue ligeramente superior para los comprimidos de referencia (41 %) que para los comprimidos MR2 y MR3 (26-34 %).

Los valores individuales y de media geométrica de apixaban en plasma, ABC<sub>inf</sub> y C<sub>máx</sub>, se presentan gráficamente en las Figuras 9 y 10 respectivamente. La Figura 9, gráfico ABC<sub>inf</sub>, tiene el eje X del Grupo de tratamiento representado gráficamente frente a ABC<sub>inf</sub> (ng.h/ml) en el eje Y. La Figura 10, gráfico C<sub>máx</sub>, tiene el eje X del Grupo de tratamiento representado gráficamente frente a C<sub>máx</sub> (ng/ml) en el eje Y. Los círculos representan la media geométrica y las estrellas representan los valores individuales. El gráfico de 'caja' proporciona la mediana y los cuartiles 25 %/75 % con bigotes hasta el último punto dentro de 1,5 veces el intervalo intercuartil.

Tabla 1

Resumen de los valores de los parámetros farmacocinéticos de apixaban en plasma después de dosis orales únicas			
Parámetro, Unidades	Estadísticas de resumen de parámetros <sup>a</sup> por tratamiento		
	2 x 5 mg Comprimido IR	10 mg Comprimido MR2	10 mg Comprimido MR3
N, n <sup>b</sup>	16, 16	16, 14	16, 15
ABC <sub>inf</sub> , ng*h/ml	2035 (27)	1367 (27)	1008(41)
ABC <sub>final</sub> , ng*h/ml	2000 (28)	1233 (29)	943 (37)
C <sub>24</sub> , ng/ml	19,6 (41)	17,5 (27)	19,1 (26)
C <sub>máx</sub> ng/ml	183 (25)	81,3 (46)	38,5 (42)
T <sub>máx</sub> <sup>h</sup>	3,00 (1,98-5,00)	5,00 (2,00-6,00)	6,00 (4,00-16,00)
t <sub>1/2</sub> , h	14,3 (40)	20,6 (69)	19,7 (50)

IR=formulación de liberación inmediata; MR2=formulación de liberación modificada 2 (5-6 horas); MR3=formulación de liberación modificada 3 (10 horas)

<sup>a</sup> Media geométrica (%CV) para todos excepto: mediana (intervalo) para T<sub>máx</sub>; media aritmética (%CV) para t<sub>1/2</sub>.

<sup>b</sup> N = número de sujetos en el grupo de tratamiento; n = número de sujetos para los que se determinó t<sub>1/2</sub> y el ABC<sub>inf</sub>.

Tabla 2

Resumen estadístico de comparaciones de tratamientos				
Parámetro (unidades)	Medias geométricas ajustadas		Relación (Ensayo/Referencia) de Medias ajustadas <sup>a</sup>	90 % CI para relación
	Ensayo	Referencia		
<b>10 mg Comprimido MR2 (Ensayo) vs. 2 x 5 mg Comprimido IR (Referencia)</b>				
ABC <sub>inf</sub> (ng*h/ml)	1336,91	2035,19	65,69	(58,09, 74,28)
ABC <sub>final</sub> (ng*h/ml)	1232,67	2000,77	61,60	(55,00, 69,02)
C <sub>24</sub> (ng/ml)	17,46	19,61	89,04	(77,96, 101,70)
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	81,27	183,24	44,35	(37,12, 52,99)
<b>10 mg Comprimido MR3 (Ensayo) vs. 2 x 5 mg Comprimido IR (Referencia)</b>				
ABC <sub>inf</sub> (ng*h/ml)	1020,94	2035,19	50,16	(44,49, 56,66)
ABC <sub>final</sub> (ng*h/ml)	943,07	2000,77	47,14	(42,08, 52,80)
C <sub>24</sub> (ng/ml)	19,11	19,61	97,47	(85,34, 111,33)
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	38,54	183,24	21,03	(17,60, 25,13)

CI=intervalo de confianza, IR=formulación de liberación inmediata; MR2=formulación de liberación modificada 2 (5-6 horas); MR3=formulación de liberación modificada 3 (10 horas)

<sup>a</sup> Las relaciones (y 90 % CI) se expresaron como porcentajes.

EJEMPLO 1

Este ejemplo demuestra una forma farmacéutica de la invención que proporciona una administración de liberación controlada de una forma de solubilidad mejorada de apixaban.

Formación de la forma de solubilidad mejorada de apixaban

Se preparó una forma de solubilidad mejorada de apixaban por formación de una dispersión sólida amorfa de apixaban en acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa-HG (HPMCAS). La calidad HPMCAS-HG (AQOAT-HG) fabricada por Shin Etsu, Tokio, Japón (la calidad "G" significa granular) proporciona protección entérica hasta un pH de aproximadamente 6,8. La dispersión se preparó mediante secado por pulverización de una solución que contenía un 0,5 % en peso de apixaban, 1,5 % en peso de HPMCAS-HG, 93,1 % de tetrahydrofurano y un 4,9 % en peso de agua purificada. La solución se secó por pulverización usando una boquilla pulverizadora presurizada (Spray

Systems SK 78-16) a una presión de atomización de (270 psig) con una velocidad de alimentación de líquido de aproximadamente 163 +/- 10 g/min hacia el interior de una cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro PSD-1 mantenidos a una temperatura de aproximadamente 117 °C +/- 10 °C a la entrada y aproximadamente 45 °C +/- 5 °C a la salida. El PSD-1 estaba provisto de extensiones de cámara de 9 pulgadas (22,8 cm) y de 6 pies (2,74 metros). El secado secundario se realizó con un secador de bandeja ES2000 Mini Tray Dryer (Environmental Specialties, Raleigh, NC) con una temperatura de lecho de secado de 40 °C +/- 5 °C, y un tiempo de secado de 16 horas.

Se realizó un ensayo de disolución *in vitro* para demostrar que la dispersión sólida amorfa del Ejemplo 1 es una forma de solubilidad mejorada de apixaban. Para este ensayo, se añadió una cantidad suficiente de material a un tubo de ensayo de microcentrifuga de forma que la concentración de apixaban sea de 1000 µg/ml, si todo el fármaco se hubiera disuelto. El ensayo se realizó por duplicad. Los tubos se introdujeron en una cámara de temperatura controlada a 37 °C y 1,8 ml de PBS que contenía ácido taurocólico de sodio 7,3 mM y se añadió 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfolcolina 1,4 mM (solución modelo duodenal en ayunas (MFD)) a pH 6,5 y 290 mOsm/kg a cada respectivo tubo. Las muestras se mezclaron rápidamente usando un vortizador durante aproximadamente 60 segundos. Las muestras se centrifugaron a 13.000 G a 37 °C durante 1 minuto. A continuación se tomó una muestra de la solución sobrenadante resultante y se diluyó 1:6 (en volumen) con metanol y después se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El análisis mediante HPLC se realizó usando una columna Zorbax SB C8. La fase móvil consistió en acetato de amonio 30 mM al 60 % y acetonitrilo al 40 %. La absorbancia UV se midió a 280 nm. El contenido de cada tubo se mezcló en el vortizador y se dejó reposar sin alteraciones a 37 °C hasta tomar la siguiente muestra. Se recogieron muestras a 4, 10, 20, 40, 90, y 1200 minutos.

Como control, el apixaban cristalino en solitario se evaluó usando el mismo procedimiento. Se añadió una cantidad suficiente de material de forma que la concentración de apixaban sea de 1000 µg/ml, si todo el fármaco se hubiera disuelto.

Las concentraciones de apixaban obtenidas en dichas muestras se usaron para determinar la concentración disuelta máxima de apixaban en solución durante los primeros noventa minutos del ensayo (MDC<sub>90</sub>), el área bajo la curva de concentración - versus-tiempo durante los noventa minutos iniciales ("ABC<sub>90</sub>"), y la concentración de apixaban a 1200 minutos ("C<sub>1200</sub>"). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Muestra	MDC <sub>90</sub> (µg/ml)	ABC <sub>90</sub> (min*µg/ml)	C <sub>1200</sub> (µg/ml)
Ejemplo 1	950	220.000	660
Apixaban cristalino	60	5000	50

### COMPOSICIÓN DE APIXABAN DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Un dispositivo de liberación controlada osmóticamente bicapa se formó a partir de una forma de solubilidad mejorada de apixaban de la siguiente forma. Las cantidades se proporcionan como cantidad por unidad (mg). 237,6 mg de PolyOx WSR-N80 (Dow) y 118,4 mg de xilitol (nombre comercial XYLITAB 200) se combinaron y se mezclaron. El material combinado se hizo pasar a través de un Comil 197 provisto de un tamiz de 0,032 pulgadas (0,08 cm) (032R) y los excipientes se desaglomeraron a baja velocidad (aproximadamente 1000 rpm). El material resultante se descargó en una mezcladora y 40 mg de dispersión sólida amorfa de apixaban (apixaban:HPMCAS-HG) se estratificó en la mezcladora y se mezcló a 12 RPM durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron 2 mg de estearato de magnesio a la mezcladora y se mezclaron a 12 RPM durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se compactó con rodillos (Gerteis Minipactor) hasta una fracción de sólidos de aproximadamente 0,72. Los gránulos resultantes se transfirieron a una mezcladora y se añadieron 2 mg de estearato de magnesio a la mezcladora y se mezclaron a 12 RPM durante aproximadamente 15 minutos. Polvo de sodio se desaglomeró en un Comil 197 provisto de un tamiz de 0,032 pulgadas (0,08 cm) (032R) de orificios redondos con una paleta modelo 1601 a aproximadamente 1000 RPM. 129 mg de coagulantes PEO WSR (Dow), 51,6 mg de Avicel PH 200 (FMC), 17,2 mg de cloruro de sodio, 0,6 mg de FD&C #2 Blue Lake se transfirieron a una mezcladora diferente (segunda) y se mezclaron a 12 RPM durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió 1 mg de estearato de magnesio a la mezcladora diferente (segunda) y se mezcló a 12 RPM durante aproximadamente 15 minutos para formar la capa hinchable.

Los núcleos de los comprimidos se formaron por compresión de 600 mg (400 mg de dispersión amorfa de apixaban en capas; 200 mg de capa hinchable) usando una prensa rotatoria tricapa (Elizabeth-HATA AP-55). La tolva de alimentación n.º 1 se llenó con la dispersión amorfa de apixaban en capas, la tolva de alimentación n.º 2 estaba vacía, y la tolva de alimentación n.º 3 se llenó con la capa hinchable. Se usó una fuerza de estampado de 50-65 kg para la dispersión amorfa de apixaban en capas y se usó una fuerza de estampado de 500-600 kg después de la tolva n.º 3 y la fuerza final de compresión fue de aproximadamente 14 kN dando como resultado comprimidos de aproximadamente 15kP de dureza.

## REVESTIMIENTO DE DURACIÓN PROLONGADA

Se aplicó un revestimiento permeable al agua al núcleo usando unos revestidos de cesta Vector LDCS-20 con una boquilla antiaristas Schlick 970 Vector Hybrid. La solución de revestimiento se preparó con el 4 % en peso de sólidos. 8,0 mg/g de polietilenglicol (PEG 3350, Union Carbide) se disolvieron en 40,0 mg/g de agua y se añadieron 920 mg/g de acetona a la solución de PEG/agua. 32,0 mg/g de acetato de celulosa (CA 398-10 de Eastman Fine Chemical, Kingsport, Tennessee) se añadieron a la solución en agitación, y la solución resultante se mezcló hasta homogeneidad. Dicho de otra forma, 9,6 mg/comprimido de polietilenglicol (PEG 3350, Union Carbide) se disolvieron en 48 mg/comprimido de agua y se añadieron 1104 mg/comprimido de acetona a la solución de PEG/agua. 38,4 mg/comprimido de acetato de celulosa (CA 398-10 de Eastman Fine Chemical, Kingsport, Tennessee) se añadieron a la solución en agitación, y la solución resultante se mezcló hasta homogeneidad.

La solución de revestimiento se aplicó a una tasa de 20 g/min con la temperatura de salida configurada a 37 °C +/- 1 °C. Se usó nitrógeno a 10 psig para atomizar la solución de revestimiento desde la boquilla pulverizadora, con una distancia entre la boquilla y el lecho de 2,5 pulgadas (6,3 cm). El patrón de aire se configuró a 5 psi. La rotación de la cesta se configuró a 22 +/- 1 rpm. Los comprimidos así revestidos se secaron a 40 °C en un horno de convección, eliminando prácticamente toda la acetona y el agua. El peso del revestimiento seco final (48 mg/unidad) totalizó hasta 8 % en peso del núcleo del comprimido, y consistía en aproximadamente 38,4 mg de CA, y 9,6 mg de PEG 3350. A continuación se perforó un orificio de 1200 µm de diámetros con láser en el revestimiento del lado de la composición que contiene fármaco del comprimido para proporcionar 1 puerto de suministro por comprimido.

ENSAYOS DE SOLUCIÓN *IN VITRO*

Se realizaron ensayos de disolución *in vitro* para medir la liberación del apixaban desde la forma farmacéutica del Ejemplo 1. Para realizar un ensayo de disolución *in vitro*, cada forma farmacéutica se introdujo en primer lugar en un frasco disoette USP tipo 2 que contenía 900 ml de una solución tampón que simula el contenido del intestino (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 200 mM, pH 6,8 y 0,5 % de SLS). Las soluciones se agitaron usando paletas que rotaban a una velocidad de 75 rpm. Se tomaron muestras a intervalos periódicos usando un dispositivo automuestreador disoette programado para retirar periódicamente para extraer de la solución receptora. Las concentraciones de fármaco se analizaron mediante HPLC usando una columna Waters XBridge Shield RP18, y una fase móvil de 60/40 (% en volumen) acetonitrilo/acetato de amonio 30 mM. La absorción UV se midió a 280 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Tiempo (horas)	apixaban (% en peso liberado)
0	0
1	0
2	6
3	16
4	27
5	38
6	48
8	65
10	80
12	90
20	96

Los datos muestran que la forma farmacéutica del Ejemplo 1 proporcionó una liberación controlada de apixaban, siendo el tiempo hasta la liberación del 80 % en peso del fármaco desde la forma farmacéutica de aproximadamente 10 horas. La forma farmacéutica liberó apixaban a una velocidad promedio de aproximadamente 9 % en peso/h durante las primeras 10 horas después de su administración al medio experimental.

## EJEMPLO 2

Este ejemplo demuestra una segunda forma farmacéutica de la invención que proporciona una administración con liberación controlada de apixaban. Apixaban estaba en forma de una dispersión sólida amorfa, preparada como se describe en el Ejemplo 1. También se preparó un núcleo de comprimido osmótico bicapa que contenía la dispersión sólida amorfa como se describe en el Ejemplo 1.

## REVESTIMIENTO DE CORTA DURACIÓN

Se aplicó un revestimiento permeable al agua al núcleo usando unos revestidos de cesta Vector LDCS-20 con una boquilla antiaristas Schlick 970 Vector Hybrid. La solución de revestimiento se proporcionó con un 4 % en peso de sólidos totales. 16,0 mg/g de polietilenglicol (PEG 3350, Union Carbide) se disolvieron en 40,0 mg/g de agua y se

añadieron 920 mg/g de acetona a la solución de PEG/agua. 24,0 mg/g de acetato de celulosa (CA 398-10 de Eastman Fine Chemical, Kingsport, Tennessee) se añadieron a la solución en agitación, y la solución resultante se mezcló hasta homogeneidad. Dicho de otra forma, 24 mg/comprimido de polietilenglicol (PEG 3350, Union Carbide) se disolvieron en 60 mg/comprimido de agua y se añadieron 1440 mg/comprimido de acetona a la solución de PEG/agua. 36 mg/comprimido de acetato de celulosa (CA 398-10 de Eastman Fine Chemical, Kingsport, Tennessee) se añadieron a la solución en agitación, y la solución resultante se mezcló hasta homogeneidad. La solución de revestimiento se aplicó a un caudal de 20 g/min con la temperatura de salida configurada a 37 °C +/- 1 °C. Se usó nitrógeno a 10 psi para atomizar la solución de revestimiento desde la boquilla pulverizadora, con una distancia entre la boquilla y el lecho de 2,5 pulgadas (6,3 cm). El patrón de aire se configuró a 5 psi. La rotación de la cesta se configuró a 22 +/- 1 rpm. Los comprimidos así revestidos se secaron a 40 °C en un horno de convección, eliminando prácticamente toda la acetona y el agua. El peso del revestimiento seco final (60 mg) totalizó hasta 10 % en peso del núcleo del comprimido, y consistía en aproximadamente 36 mg de CA, y 24 mg de PEG 3350. A continuación se perforó un orificio de 1200 µm de diámetros con láser en el revestimiento del lado de la composición que contiene fármaco del comprimido para proporcionar 1 puerto de suministro por comprimido.

15

Los resultados de disolución *in vitro* se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Tiempo (horas)	apixaban (% en peso liberado)
0,0	0,0
1,0	5,0
2,0	24,0
3,0	43,0
4,0	60,0
5,0	72,0
6,0	83,0
8,0	94,0
10,0	96,0
12,0	97,0
20,0	97,0

20 Los datos muestran que la forma farmacéutica del Ejemplo 2 proporcionó una liberación controlada de apixaban, siendo el tiempo hasta la liberación del 80 % en peso del fármaco desde la forma farmacéutica de aproximadamente 6 horas. La forma farmacéutica liberó apixaban a una velocidad promedio de aproximadamente 16 % en peso/h durante las primeras 6 horas después de su administración al medio experimental.

25 EJEMPLOS 3 - 6

Se prepararon formas de solubilidad mejorada de apixaban por formación de dispersiones sólidas amorfas de apixaban usando diversos polímeros y diversas cargas de fármaco. Los Ejemplos 3 - 5 se secaron por pulverización usando la calidad "M" de HPMCAS (AQOAT-MG fabricada por Shin Etsu, que proporciona protección entérica hasta pH 6,0). El Ejemplo 6 se secó por pulverización utilizando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E3 Prem, Dow Chemical Company, Midland, MI). Los Ejemplos 3 a 6 se secaron por pulverización usando un secador por pulverización de pequeña escala. La Tabla 6 muestra las composiciones de las soluciones de pulverización.

30

Tabla 6

Ejemplo	Carga de fármaco (% en peso)	Composición de la solución de pulverización (g)		
		Apixaban	Polímero	Disolvente
3	10	0,75	6,75 (HPMCAS-MG)	143,5 (9/1 TH F/agua)
4	25	0,75	2,25 (HPMCAS-MG)	72,0 (9/1 TH F/agua)
5	50	0,75	0,75 (HPMCAS-MG)	73,5 (9/1 TH F/agua)
6	25	0,75	2,25 (HPMC)	75,0 (9/1 THF/agua)

35

Se realizó un ensayo de disolución *in vitro* para demostrar que las dispersiones sólidas amorfas de los Ejemplos 3 a 6 proporcionaban una mejora en la concentración de apixaban. El ensayo se realizó como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 1, salvo que las dispersiones se añadieron a tubos de microcentrífuga en forma de un vehículo de suspensión acuoso que contenía un 0,5 % en peso de Methocel A (Dow Chemical Company). Se añadió una cantidad suficiente de dispersión a una solución al 0,5 % en peso de Methocel A para obtener una suspensión de 10 mg de A/ml, y 90 µl de suspensión se añadieron a un tubo de ensayo de microcentrífuga de forma que la concentración de apixaban hubiera sido de 500 µg/ml, si todo el fármaco se hubiera disuelto. La solución de MFD se

40

añadió como se describe para el Ejemplo 1. Como control, el apixaban cristalino en solitario se evaluó usando el mismo procedimiento.

5 Las concentraciones de apixaban obtenidas en estas muestras se usaron para determinar los valores de  $MDC_{90}$ , de  $ABC_{90}$  y de  $C_{1200}$ . Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Ejemplo	$MDC_{90}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$ABC_{90}$ ( $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$ )	$C_{1200}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
3	490	42.000	480
4	480	41.200	470
5	450	39.300	440
6	500	43.200	500
Apixaban cristalino	60	3.700	40

10 Los resultados muestran que las dispersiones sólidas amorfas de los Ejemplos 3 a 6 son formas de solubilidad mejoradas con respecto al apixaban cristalino en solitario. Los valores de  $MDC_{90}$  fueron 7,5 a 8,3 veces los proporcionados por el apixaban cristalino, y los valores de  $ABC_{90}$  fueron 10,6 a 11,7 veces los proporcionados por el apixaban cristalino. Los datos también muestran que la concentración de apixaban disuelto después de 1200 horas ( $C_{1200}$ ) era 11 a 12,5 veces los proporcionados por el apixaban cristalino.

15 EJEMPLO 7

Un comprimido de liberación inmediata que contenía 5 mg de apixaban se preparó generalmente de la siguiente forma:

20 Las materias primas descritas en la Tabla 8 (siguiente) se combinaron antes de la granulación. Las materias primas combinadas se granularon usando un proceso de granulación por vía seca. A continuación, los materiales granulados secos se combinaron con los materiales extragranulares. Los materiales combinados se comprimieron para formar comprimidos y se revistieron con película con un revestimiento convencional con fines "cosméticos".

Tabla 8

	5 mg comprimidos en pastilla (5 mg/ingote)
<b>Intragranular</b>	
Apixaban	5,00
Lactosa anhidra	100,50
Celulosa microcristalina	82,00
Croscarmelosa de sodio	4,00
Laurilsulfato de sodio	2,00
Estearato de magnesio	1,00
<b>Extragranular</b>	
Croscarmelosa de sodio	4,00
Estearato de magnesio	1,50
Núcleo de comprimido total	
Revestimiento de película	7,00
<b>Peso total del comprimido</b>	

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma farmacéutica que proporciona liberación controlada de apixaban, comprendiendo la forma farmacéutica una forma de solubilidad mejorada de apixaban que es una dispersión sólida amorfa que comprende dicho apixaban y acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).
- 10 2. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 en la que dicha forma farmacéutica es una forma farmacéutica de liberación controlada que libera *in vitro* el 70 % en peso de dicho apixaban después de 2 horas o más después de la administración de dicha forma farmacéutica a un ambiente acuoso de uso.
- 15 3. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 en donde la forma de liberación controlada es una forma farmacéutica de liberación controlada osmótica.
4. La forma farmacéutica de la reivindicación 3 en donde la forma de liberación controlada es una forma farmacéutica de liberación controlada osmótica bicapa.
- 20 5. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 en la que dicha dispersión sólida amorfa es una dispersión secada mediante pulverización.
6. La forma farmacéutica de la reivindicación 4 en la que dicha dispersión sólida amorfa que comprende dicho apixaban y el polímero es una dispersión secada mediante pulverización.
- 25 7. La forma farmacéutica de la reivindicación 6 en donde dicha forma farmacéutica liberación controlada osmótica comprende un comprimido bicapa que comprende un orificio.
8. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 en donde la forma de liberación controlada es una forma farmacéutica de liberación controlada por matriz.
- 30 9. La forma farmacéutica de la reivindicación 8 en la que dicha dispersión sólida amorfa es una dispersión secada mediante pulverización.
- 35 10. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 que tiene una velocidad de disolución *in-vitro*, en donde la velocidad de disolución *in vitro* es en la que menos de aproximadamente un 10 % en peso de apixaban se libera en el plazo de una hora, de aproximadamente un 20 % en peso de apixaban a aproximadamente un 40 % en peso de apixaban se libera en el plazo de cuatro horas, de aproximadamente un 60 % en peso de apixaban a aproximadamente un 80 % en peso de apixaban se libera en el plazo de aproximadamente ocho horas y más de aproximadamente un 70 % en peso de apixaban se libera en el plazo de diez horas.
- 40 11. La forma farmacéutica de la reivindicación 1 que tiene una velocidad de disolución *in-vitro*, en donde la velocidad de disolución *in vitro* es en la que menos de aproximadamente un 20 % en peso de apixaban se libera en el plazo de una hora, de aproximadamente un 20 % en peso de apixaban a aproximadamente un 40 % en peso de apixaban se libera en el plazo de dos horas, de aproximadamente un 50 % en peso de apixaban a aproximadamente un 75 % en peso de apixaban se libera en el plazo de aproximadamente cuatro horas y más de aproximadamente un 70 % en peso de apixaban se libera en el plazo de seis horas.
- 45 12. La forma farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.
- 50 13. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el trastorno tromboembólico es tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda, síndrome coronario agudo o trombosis arterial.

FIG. 1

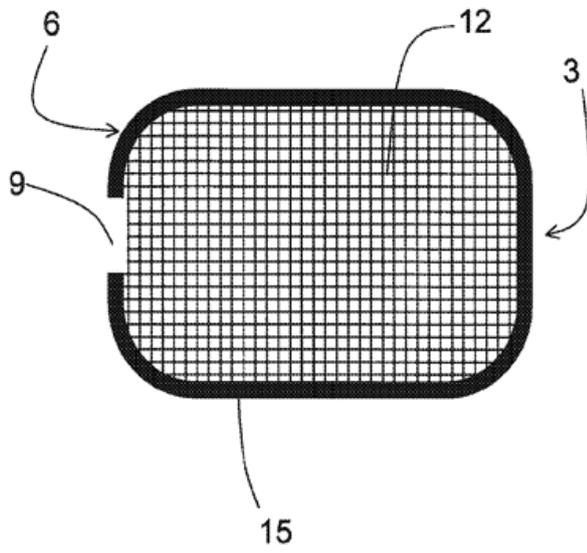


FIG. 2

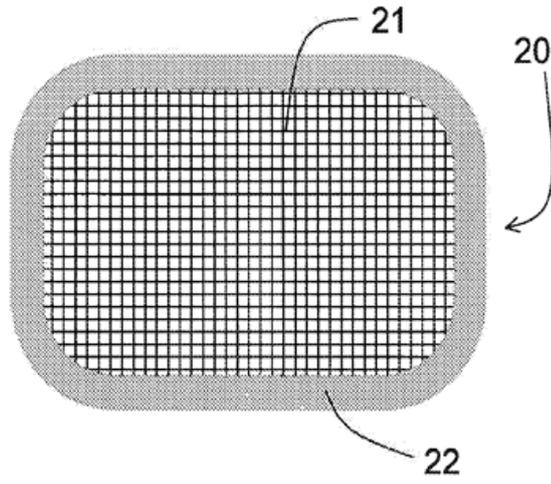


FIG. 3

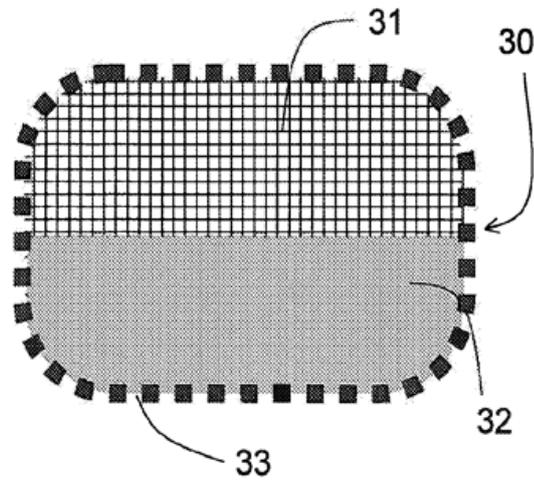


FIG. 4

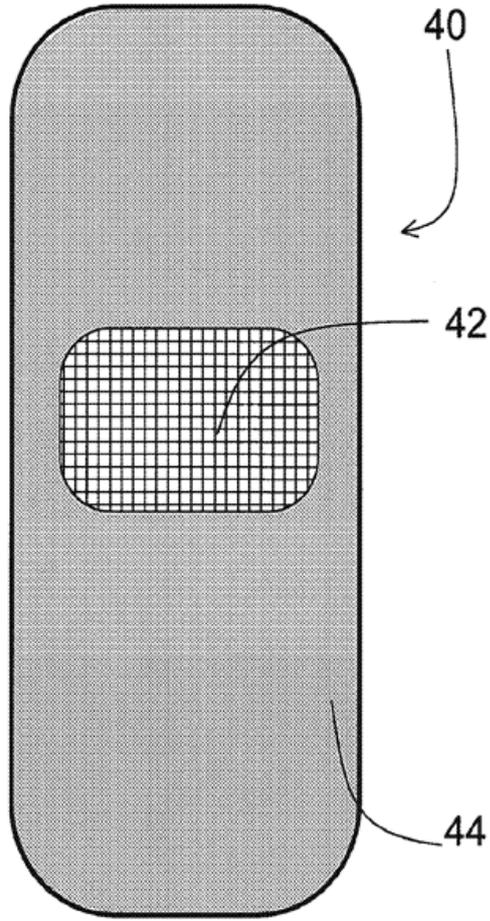


FIG. 5

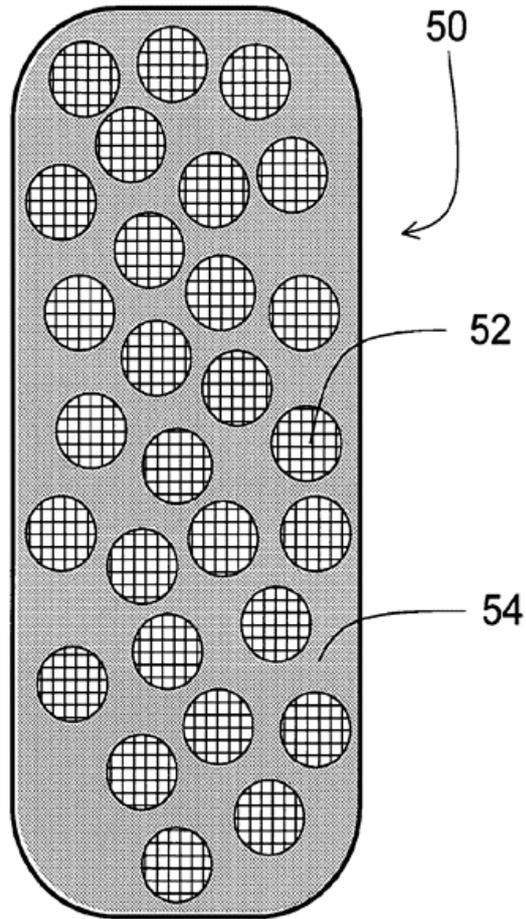


FIG. 6

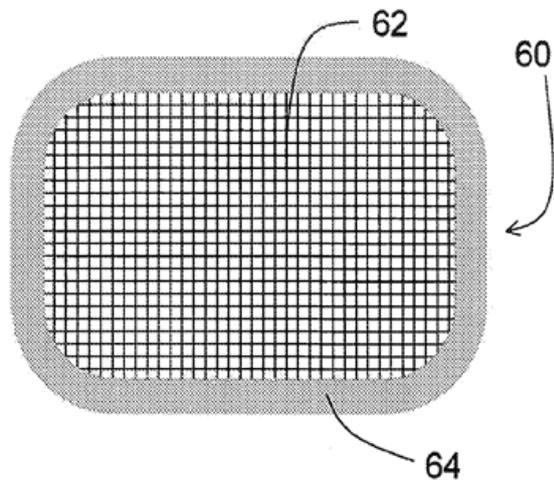


FIG. 7

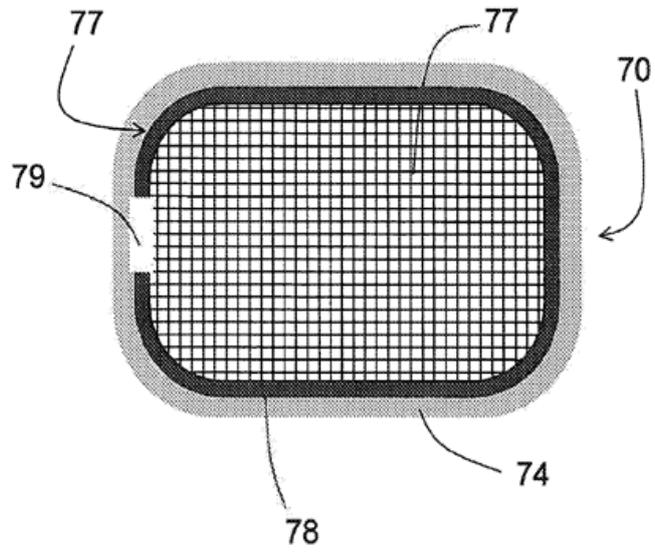


FIG. 8

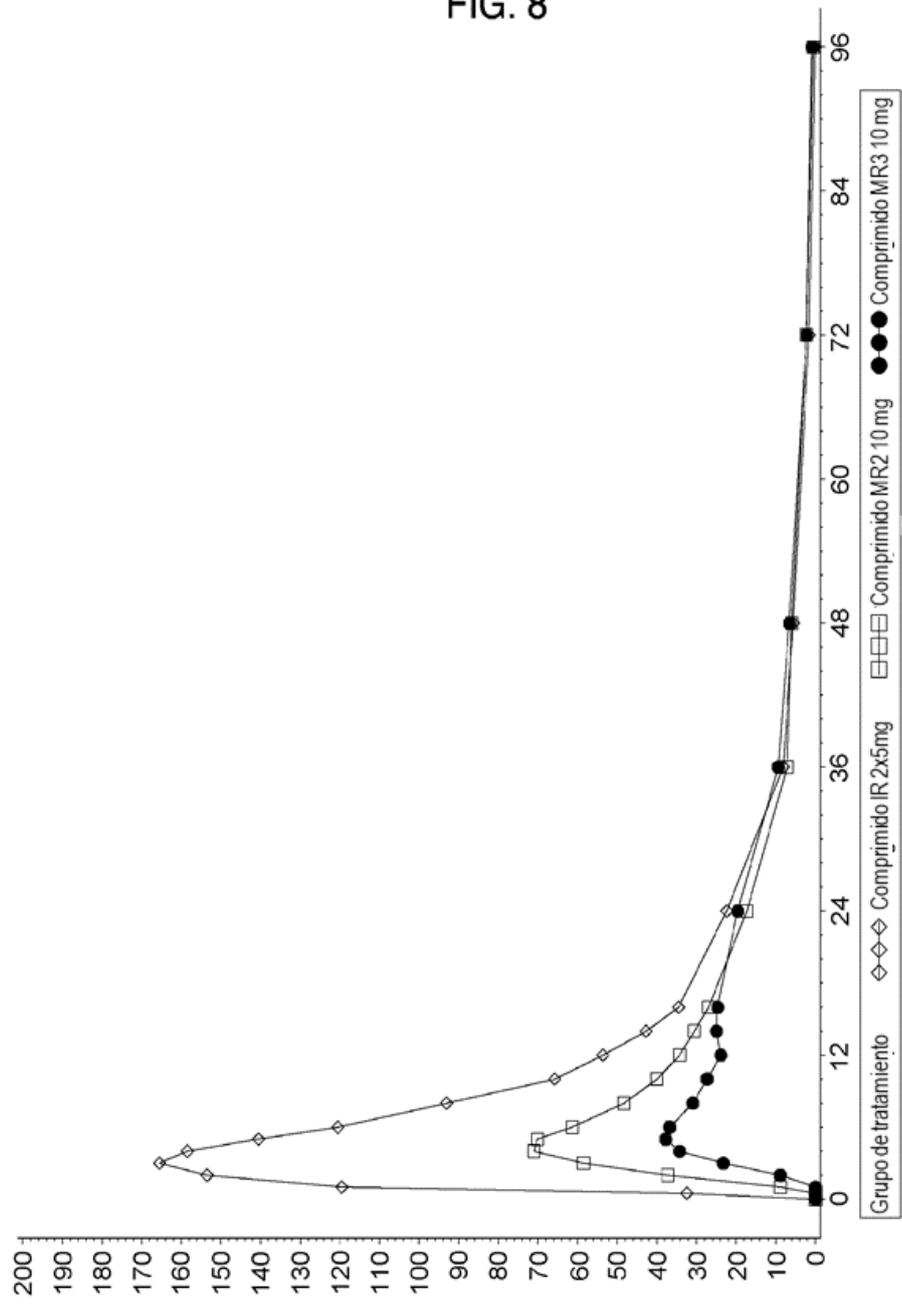


FIG. 9

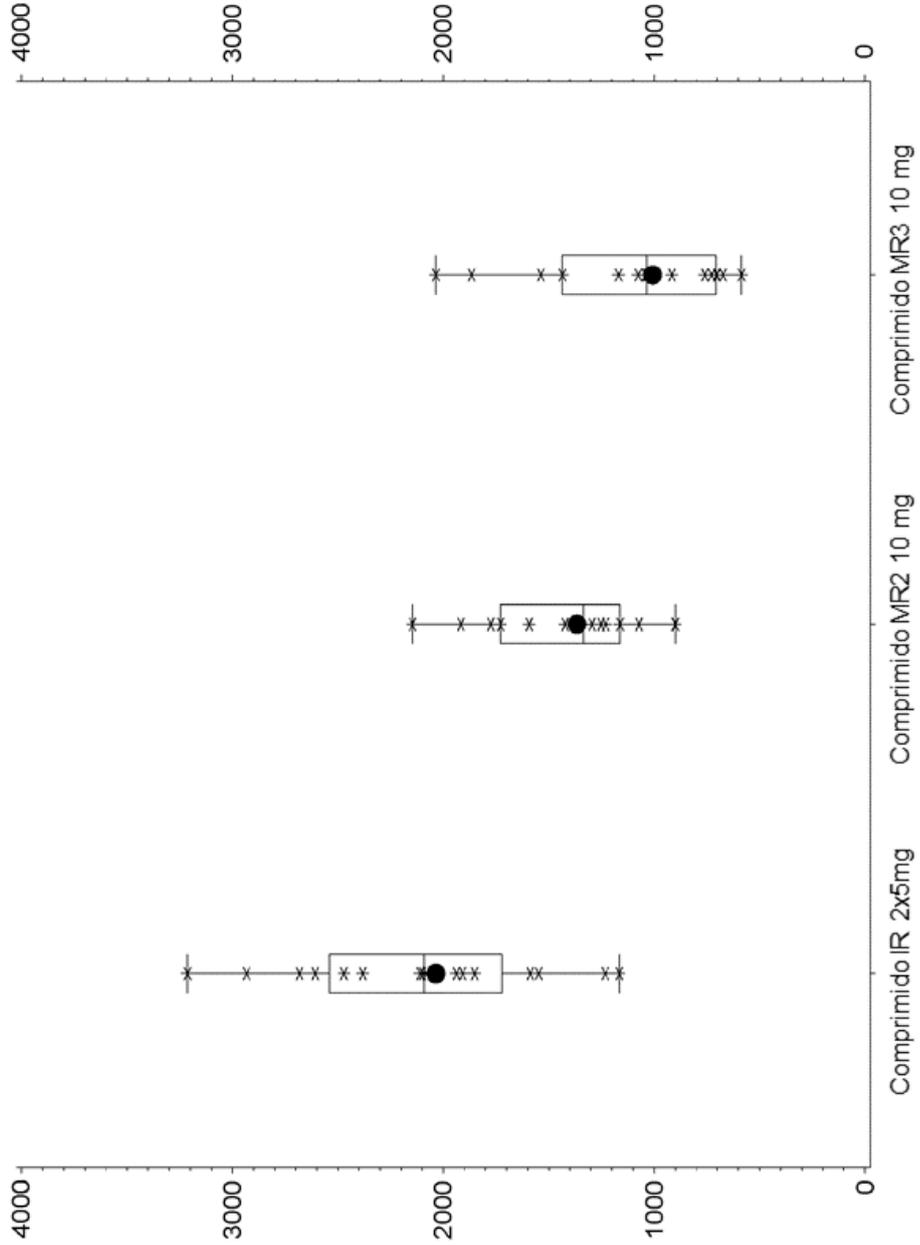


FIG. 10

