



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 014 055**

⑫ Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**B65D 75/36** (2006.01)  
**A61J 1/03** (2013.01)  
**B65D 75/32** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2017** PCT/EP2017/059443

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2017** WO17182589

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2017** E 17720055 (7)

⑨ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024** EP 3445338

---

④ Título: **Comprimidos de desintegración oral**

⑩ Prioridad:

**21.04.2016 US 201662325584 P**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.04.2025**

⑦ Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.00%)  
151 85 Södertälje, SE**

⑦ Inventor/es:

**AL HUSBAN, FARHAN ABDEL KARIM  
MOHAMMAD;  
GLAD, LARS HÅKAN CHRISTER;  
HALLSTEIN, JENNY MALIN CHRISTINA;  
MOIR, ANDREA JANE y  
THOMPSON, MICHAEL PETER**

⑦ Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo**

**ES 3 014 055 T3**

---

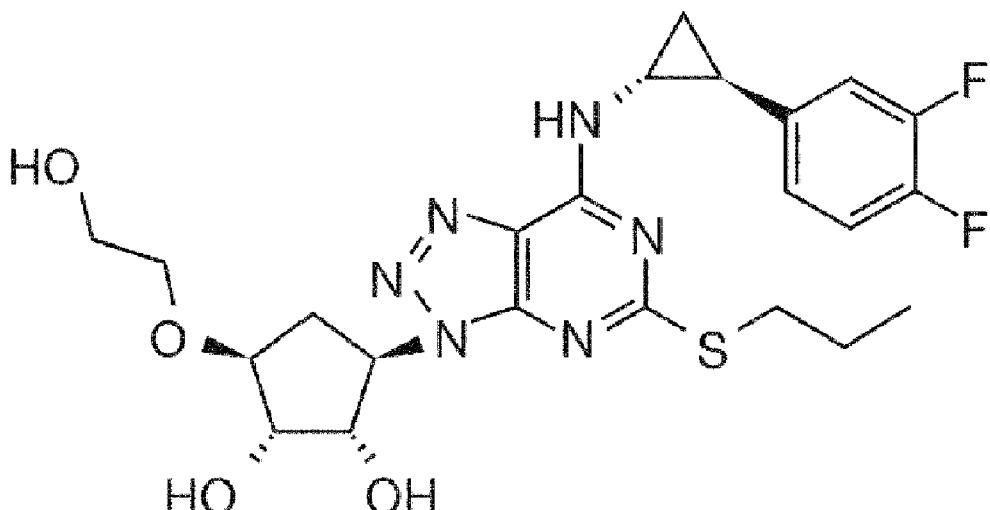
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Comprimidos de desintegración oral.

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formas de dosificación oral de desintegración rápida en forma de comprimidos, en particular comprimidos que contienen el compuesto de fórmula I:



(I)

El compuesto de fórmula (I) se denomina convencionalmente (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol y en lo sucesivo se denominará ticagrelor.

**Antecedentes de la invención**

El ticagrelor es el principio activo del medicamento conocido como BRILINTA® (o BRILIQUÉ en Europa) cuyo uso ha sido aprobado en múltiples jurisdicciones, incluyendo los Estados Unidos y Europa. El ticagrelor se divulga como antagonista del receptor ADP en la Solicitud Internacional de Patente número PCT/SE99/02256 (número de publicación WO 00/34283). El descubrimiento del ticagrelor se analiza en Humphries B., et al., "Daring to be Different: the Discovery of Ticagrelor", The Handbook of Medicinal Chemistry, Principles and Practice, 2015, The Royal Society of Chemistry, UK; y Springthorpe B., et al., Biorg. Med. Química. Lett. 17 (2007) 6013-6018.

BRILINTA® se comercializa actualmente en forma de comprimidos de liberación inmediata de 60 mg y 90 mg. La Solicitud Internacional de Patente número PCT/SE2007/000736 (número de publicación WO 2008/024045) divulga ciertas formulaciones farmacéuticas que contienen ticagrelor para administración oral.

Una proporción significativa de pacientes con apoplejía presentan dificultad para tragar (disfagia) en la fase aguda, y muchos tienen problemas continuos. Esto puede dar lugar a una reducción del cumplimiento terapéutico por parte del paciente cuando a dichos pacientes se les administran formulaciones orales que deben tragar intactas. Otros pacientes también pueden padecer disfagia, ya que es frecuente en todos los grupos de edad y se observa en aproximadamente el 35% de la población general, así como en hasta el 60% de la población anciana institucionalizada y en aproximadamente al 20% de todos los pacientes ingresados en centros de cuidados de larga duración.

CN102058889 se publicó el 18 de mayo de 2011 y se titula "Comprimido dispersable que contiene anticoagulantes y aplicación del mismo". CN104650091 se publicó el 27 de mayo de 2015 y se titula "Micronización y forma cristalina de ticagrelor y método de preparación y aplicación farmacéutica de la forma cristalina de ticagrelor".

La presente invención se refiere a formas de dosificación de ticagrelor alternativas que pueden administrarse, por ejemplo, a dichos pacientes. Estas formas de dosificación son formas de dosificación orales de desintegración rápida que contienen ticagrelor, incluidas dichas formas de dosificación que producen una

biodisponibilidad de ticagrelor sustancialmente comparable a las formas de dosificación de liberación inmediata de 60 mg o 90 mg comercializadas actualmente.

La enumeración o discusión de un documento publicado con anterioridad en esta especificación no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

#### 5 **Divulgación de la invención**

Según un primer aspecto de la invención se proporciona un comprimido como se define en las reivindicaciones. Dichos comprimidos se denominarán en lo sucesivo "los comprimidos de la invención".

10 Los comprimidos de la presente invención son formulaciones farmacéuticas que se desintegran rápidamente en la boca. Los comprimidos de la invención tienen un tiempo de desintegración inferior a 1 minuto aproximadamente. En una realización particular, los comprimidos de la invención tienen un tiempo de desintegración inferior a unos 60, 55, 50, 45, 40, 35 o 30 segundos. La rápida desintegración en la boca permite, en particular, administrar ticagrelor a un paciente sin tener que beber simultáneamente líquido para ingerir la formulación. Además, la rápida desintegración permite que el ticagrelor sea asimilado más fácilmente por los pacientes y, en particular, por los pacientes pediátricos y de edad avanzada, así como por otros pacientes que 15 pueden tener dificultades para tragar (por ejemplo, pacientes que han sufrido una apoplejía).

20 El tiempo de desintegración puede medirse de acuerdo con el procedimiento establecido en la monografía 701 de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Este procedimiento actúa como modelo para la desintegración oral y permite la determinación de un tiempo de desintegración *in vitro* que puede utilizarse como guía para comprender la velocidad de desintegración en la cavidad oral.

25 Las formulaciones que se desintegran en 3 minutos cuando se prueban con este procedimiento pueden considerarse "orodispersables" de acuerdo con la Farmacopea Europea (8<sup>a</sup> ed.). Las directrices de la US-FDA recomiendan que el término "comprimido de desintegración oral" se asocie a preparados orales sólidos que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, con un tiempo de desintegración *in vitro* de aproximadamente 30 segundos o menos cuando se prueban con este procedimiento. Por lo tanto, los comprimidos de la presente invención pueden considerarse comprimidos orodispersables o comprimidos de desintegración oral.

30 Los comprimidos de la presente invención también son adecuados para la administración nasogástrica a un paciente. La administración nasogástrica requiere que los constituyentes del comprimido sean suspendibles o solubles en agua para que el contenido del comprimido pueda administrarse al paciente a través de una sonda nasogástrica.

35 También es importante que las formulaciones de desintegración oral mantengan una velocidad de desintegración aceptable tras el almacenamiento. El tiempo de desintegración de los comprimidos puede verse perjudicado por diversos factores, como la exposición a gases, la humedad y la luz. Es importante minimizar los cambios en la formulación durante el almacenamiento que puedan aumentar la agregación de partículas del ticagrelor durante la desintegración, ya que esto ralentiza la disolución del ticagrelor en la cavidad oral. Los comprimidos pueden administrarse a los pacientes muchos meses después de su preparación inicial, y se ha comprobado que los comprimidos de la invención mantienen un tiempo de desintegración aceptable tras su almacenamiento.

40 En una realización preferente, el comprimido tiene un tiempo de desintegración inferior a 3 minutos (preferentemente inferior a 60 segundos) tras su almacenamiento durante al menos 1 mes. Entre las condiciones de almacenamiento particulares que pueden mencionarse a este respecto figuran el almacenamiento a 25 °C y una humedad relativa del 60%. En otras realizaciones, el comprimido tiene un tiempo de desintegración inferior a 3 minutos (preferentemente inferior a 60 segundos) tras un almacenamiento prolongado (por ejemplo, durante 3, 6 o 12 meses), y/o en condiciones más duras (por ejemplo, 40°C y 75% de humedad relativa). También se ha demostrado que los comprimidos almacenados en envases sellados, 45 como los paquetes de ampolla aquí descritos, mantienen un tiempo de desintegración inferior a 3 minutos, e incluso inferior a 60 segundos, tras un almacenamiento de hasta 12 meses.

50 Un aumento de la velocidad de desintegración en la boca facilita la administración a determinados pacientes. Ejemplos de comprimidos que se consideran de desintegración rápida se describen en la Patente Estadounidense número 3.885.026 y en la publicación de patente estadounidense número US 2013/280327.

55 Es importante que los comprimidos de la invención presenten una dispersión rápida del ticagrelor (por ejemplo, en forma de gránulos) en soluciones fisiológicas (por ejemplo, saliva). Esta rápida dispersión facilita la deglución del fármaco por el paciente. La velocidad de disolución del ticagrelor también debe mantenerse dentro de parámetros aceptables. Normalmente, se considera que los comprimidos tienen un perfil de disolución adecuado si cumplen este requisito: Q = 70% después de 45 minutos. Las condiciones adecuadas para tales mediciones según el Ph Eur incluyen Aparato 2, 75 rpm, 90 mL, 0,2% (p/v) Tween 80. En una realización posterior, el perfil de disolución del comprimido de la invención es tal que Q = 70% después de 45 minutos.

Una de las cualidades deseables en una forma de dosificación oral de desintegración rápida es la biodisponibilidad del ticagrelor. La biodisponibilidad de un fármaco es la cantidad de una dosis administrada que alcanza la circulación sistémica en forma inalterada. Por lo tanto, una biodisponibilidad suficiente es importante para alcanzar una concentración terapéuticamente activa en el lugar de acción. Tanto la liberación del fármaco de la formulación como su estabilidad afectarán a su biodisponibilidad. Por lo tanto, es importante que la formulación del fármaco libere rápidamente una cantidad suficiente del mismo. La liberación *in vitro* del fármaco puede medirse mediante pruebas conocidas en la técnica, por ejemplo utilizando un aparato de disolución estándar de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y un medio de disolución estándar "biorrellevante", por ejemplo FaSSIF (Galia, E., et al., Pharm.). Res. 1998, 15 (5), 698-705). Estas pruebas pueden proporcionar cierta comprensión del rendimiento probable de la formulación *in vivo*.

Los comprimidos de la invención contienen al menos un excipiente desintegrante. Dicho excipiente desintegrante es una mezcla de sustancias (denominada en el presente documento premezcla de excipiente desintegrante) en la que dicha mezcla de sustancias funciona como desintegrante. En una realización, el excipiente desintegrador es un excipiente de desintegración oral rápida. El uso de un excipiente de desintegración oral rápida aumenta la velocidad de desintegración de la forma de dosificación oral. Los excipientes de desintegración oral rápida son excipientes los cuales son adecuados para su uso en formulaciones farmacéuticas y/o nutracéuticas y que permiten la fabricación de comprimidos que tienen un tiempo de desintegración oral inferior a 3 minutos.

Los desintegrantes que son adecuados para su uso como excipientes desintegrantes en los comprimidos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y, en particular, crospovidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico y mezclas de los mismos. El excipiente desintegrante comercialmente disponible premezcla F-melt tipo C también puede utilizarse en los comprimidos de la presente invención.

F-melt tipo C, F-melt tipo M, Ludiflash, GalenIQ, Prosolv y Pharmaburst son ejemplos de excipientes de desintegración oral rápida. F-melt (Fuji Chemicals) puede suministrarse como F-melt tipo C o F-melt tipo M. F-melt tipo C es una formulación que consiste de manitol (65%), xilitol (5%), fosfato cálcico dibásico anhídrico (4%), crospovidona (8%) y celulosa microcristalina (18%). F-melt tipo C se forma mediante un secado por pulverización conjunta de los ingredientes anteriores. F-melt tipo M es una formulación que consiste de manitol, xilitol, aluminometasilicato de magnesio, crospovidona y celulosa microcristalina. Ludiflash (BASF Fine Chemicals) es una formulación que consiste de manitol (90%), crospovidona (Kollidon CL-SF) (5%) y acetato de polivinilo (Kollicoat SR 30D) (5%). GalenIQ (Grado 721; Beneo-Palatinit) es una formulación que comprende un alcohol disacárido en una proporción 3:1 de 6-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-sorbitol y 1-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-mitol dihidratado. Prosolv ODT G2 (JRS Pharma) es una formulación que comprende celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, manitol, fructosa y crospovidona. Pharmaburst (SPI Pharma) es una formulación que comprende manitol, sorbitol, crospovidona, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal.

En una realización de la invención, el excipiente es F-melt tipo C. F-melt tipo C es particularmente preferente ya que se ha encontrado que es superior en términos de fabricabilidad con buen flujo y sin adherencia o desprendimiento en los punzones de los comprimidos en combinación con un tiempo de desintegración aceptable cuando se compara con comprimidos que contienen Prosolv y Pharmaburst.

Una serie de premezclas de excipientes desintegrantes, incluyendo muchos de los excipientes de desintegración oral rápida disponibles comercialmente, contienen al menos un relleno de carbohidratos y al menos un desintegrante. En este contexto, el término "carbohidrato" incluye azúcares (por ejemplo, monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos, como la maltosa y la dextrina), así como derivados del mismo (por ejemplo, derivados de alcoholes polihidráticos, como el manitol, el xilitol y el sorbitol). Entre los rellenos de carbohidratos particulares que pueden mencionarse a este respecto se incluyen la maltosa, la dextrina, el manitol, el xilitol, el sorbitol y mezclas de los mismos. El manitol es el relleno de carbohidratos preferente, aunque otros rellenos (incluidos rellenos no carbohidratos) pueden estar presentes en los comprimidos de la invención. Estos materiales exhiben un número de propiedades que los hacen particularmente adecuados para su uso en los comprimidos de la invención, incluyendo permitir una rápida disolución, una sensación suave en la boca y una excelente compresibilidad para el comprimido final. En los comprimidos de la invención, el al menos un excipiente desintegrante comprende manitol. Entre los desintegrantes que suelen ser útiles en los excipientes desintegrantes y los comprimidos de la invención se incluyen la hidroxipropilcelulosa poco sustituida y, en particular, la crospovidona, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica, el almidón glicolato sódico y mezclas de los mismos. La crospovidona es particularmente preferente a este respecto. Así, en los comprimidos de la invención, el al menos un excipiente desintegrante comprende crospovidona.

F-melt tipo C es el excipiente desintegrante más preferente para su uso en los comprimidos de la invención. Así, en una realización, el al menos un excipiente desintegrante es una premezcla de excipientes desintegrantes que comprende manitol, xilitol, fosfato cálcico dibásico anhídrico, crospovidona y celulosa microcristalina. En una realización posterior, la premezcla de al menos un excipiente desintegrante comprende F-melt tipo C.

Los comprimidos de la invención deben contener una cantidad suficiente del al menos un excipiente desintegrante para que el comprimido se desintegre en un tiempo suficientemente corto. Sin embargo, la cantidad de al menos un excipiente desintegrante no debe ser tan elevada como para causar dificultades en la fabricación del comprimido, habida cuenta de la adhesividad y/o cohesividad del ticagrelor. Se ha descubierto 5 sorprendentemente que los comprimidos de la invención en los que el al menos un excipiente desintegrante es una premezcla de excipientes desintegrantes que está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 80% en peso del comprimido tienen un tiempo de desintegración aceptable (por ejemplo, menos de 3 minutos) al tiempo que permiten contrarrestar adecuadamente la adhesividad y/o cohesividad del ticagrelor durante la fabricación de los comprimidos. Así, 10 en una realización posterior, el al menos un excipiente desintegrante es una premezcla de excipientes desintegrantes presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 80% en peso del comprimido. Como se discutió anteriormente en el presente documento, es particularmente preferente que el al menos un excipiente desintegrante sea un excipiente de desintegración oral rápida como 15 el F-melt tipo C, sin embargo, sólo una parte del desintegrante puede ser una sustancia que se clasifica típicamente como un desintegrante. En el caso de la formulación descrita en el Ejemplo 7, la cantidad total de desintegrante (es decir, crospovidona y celulosa microcrystalina) en el comprimido es de aproximadamente el 19% en peso del comprimido. No obstante, el excipiente desintegrante (es decir, F-melt tipo C) es una mezcla que comprende manitol y otros rellenos, y este excipiente desintegrante está presente en aproximadamente el 64,8% en peso del comprimido. Así, para evitar dudas, la realización mencionada anteriormente incluye 20 ejemplos en los que el comprimido comprende un excipiente de desintegración oral rápida (por ejemplo, F-melt tipo C) en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 80% en peso del comprimido.

En una realización posterior, el comprimido contiene al menos un desintegrante (por ejemplo, como componente del al menos un excipiente desintegrante) en una cantidad total de al menos aproximadamente el 10% en peso del comprimido, tal como de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30% en peso del comprimido. 25

Los rellenos no carbohidratos que pueden estar presentes en los comprimidos de la invención incluyen fosfato cálcico dibásico deshidratado o fosfato cálcico tribásico, o particularmente fosfato cálcico dibásico anhídrico o 30 aluminometasilicato de magnesio, o mezclas de cualquiera de los anteriores. El comprimido de la invención contiene fosfato cálcico dibásico anhídrico.

Se apreciará que un excipiente particular puede actuar como aglutinante y como relleno, o como aglutinante, relleno y desintegrante. Típicamente, la cantidad combinada de relleno, aglutinante y desintegrante comprende, por ejemplo, del 50 al 90%, por ejemplo del 70 al 85%, en peso del comprimido.

Los comprimidos de la invención contienen ticagrelor, (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol. Sorprendentemente, se ha descubierto que el ticagrelor presenta un alto grado de adhesividad y cohesividad. Estas propiedades hacen que la composición se adhiera y se desprenda durante el tableteado, lo que no es deseable, ya que da lugar a una escasa uniformidad en el peso de los comprimidos y así como a un aspecto inaceptable de los mismos. La adhesividad y/o cohesividad también 40 causa otras dificultades asociadas a la fabricación del producto.

En los comprimidos de la invención, el ticagrelor está presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 18% en peso del comprimido. Preferentemente, el ticagrelor está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 12% y aproximadamente el 17% en peso del comprimido. En una realización posterior, el comprimido comprende aproximadamente 60 mg o aproximadamente 90 mg de ticagrelor. Cuando se utiliza en este contexto, el término "aproximadamente" abarca variantes que oscilan entre el 90% y el 110% de la cantidad absoluta de ticagrelor. Es decir, "aproximadamente 60 mg" se refiere a un intervalo de 54 a 66 mg de ticagrelor, y "aproximadamente 90 mg" se refiere a un intervalo de 81 a 99 mg de ticagrelor. En una realización preferente, el comprimido comprende de 57 a 63 mg o de 85 a 95 mg de ticagrelor. Son preferentes particularmente los comprimidos que contienen aproximadamente 90 mg de ticagrelor. 45

Los comprimidos de la invención tienen un tiempo de desintegración inferior a 60 segundos. Para lograrlo, deben controlarse varios aspectos de la composición del comprimido y su procedimiento de fabricación, incluyendo las fuerzas de compresión utilizadas en el paso de tableteado. Las fuerzas de compresión utilizadas en el paso de tableteado para los comprimidos de la invención son típicamente menores que las utilizadas para formar comprimidos orales convencionales, y los comprimidos de la invención tienen típicamente una menor 50 dureza como resultado. Esto, a su vez, permite que el comprimido se desintegre más rápidamente en la boca, facilitando así la disolución del ticagrelor. El comprimido de la invención tiene una dureza de 50 a 150N. En una realización, el comprimido tiene una dureza de 50 a 130N, por ejemplo, de 50 a 120N, o preferentemente de 55 a 100N. En una realización más preferente, el comprimido de la invención tiene una dureza de 55 a 90N. La dureza relativamente baja de estos comprimidos los hace propensos a romperse cuando se extraen de los paquetes de ampolla de empuje convencionales. Así pues, los comprimidos de la invención son particularmente 55 60

adecuados para su uso en los paquetes de ampolla que se describen de aquí en adelante en el presente documento.

5 Los comprimidos de la invención comprenden al menos un antiaglomerante. En el caso de los comprimidos preparados mediante un procedimiento que comprende un paso de granulación (por ejemplo, un paso de granulación húmedo como el descrito en el presente documento), dicho al menos un agente antiaglomerante, como mínimo, puede proporcionarse como uno de los ingredientes del paso de granulación (es decir, como un agente antiaglomerante intragránular). Alternativa o adicionalmente, dicho al menos un antiaglomerante o un deslizante puede añadirse al producto obtenido del paso de granulación (es decir, como antiaglomerante o deslizante extragránular). En realizaciones preferentes de la invención que implican un comprimido obtenible mediante un procedimiento que comprende la granulación, puede incluirse al menos un agente antiaglomerante como uno o más agentes antiaglomerantes intragránulares y uno o más agentes antiaglomerantes extragránulares. Para evitar dudas, dichos antiaglomerantes intragránulares y extragránulares pueden ser iguales o diferentes. Adicionalmente, puede elegirse una sustancia que tenga propiedades tanto de antiaglomerante como de deslizante, por ejemplo, sílice coloidal anhidra.

10 15 10 Los comprimidos de la invención comprenden el antiaglomerante se añade típicamente para contrarrestar la adhesividad y/o cohesividad del ticagrelor. En los comprimidos de la invención, la sílice coloidal anhidra está presente en una cantidad del 0,5 al 1 % en peso del comprimido.

20 20 Los comprimidos de la invención comprenden estearil fumarato de sodio en una cantidad del 1 al 2% en peso del comprimido. Los comprimidos de la invención comprenden uno o más lubricantes. En otra realización, los comprimidos de la invención comprenden un lubricante.

25 Otros lubricantes adecuados y excipientes adicionales que pueden utilizarse se describen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2<sup>a</sup> edición, American Pharmaceutical Association; *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2<sup>a</sup> edición, Lachman, Leon, 1976; *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1*, 2nd Edition, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; *Modern Pharmaceutics*, Bunker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979; y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15th Edition, 1975.

Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y estearil fumarato de sodio.

En otra realización, el lubricante es estearil fumarato de sodio.

30 30 Se observó que el uso de una mayor cantidad de lubricante en los comprimidos mejoraba la fluididad del polvo durante el tableteado y aumentaba el tiempo de desintegración del comprimido. En las realizaciones de comprimidos de la invención que contienen un lubricante, el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 3% en peso del comprimido. En otra realización, el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2% en peso. Se comprobó que el uso de un lubricante en esta cantidad proporcionaba un comprimido con unos niveles de calidad aceptables, manteniendo al mismo tiempo un tiempo de desintegración aceptable.

35 40 Los excipientes convencionales adicionales que pueden añadirse incluyen conservantes, estabilizantes y/o antioxidantes. En una realización preferente, el comprimido de la invención no contiene conservantes, estabilizantes ni antioxidantes. En una realización posterior preferente, el comprimido se compone esencialmente de los ingredientes enumerados en el Ejemplo 7. Las proporciones de cualquiera de los ingredientes indicados en el Ejemplo 7 pueden modificarse de acuerdo con las proporciones descritas en el presente documento.

45 En los comprimidos de la invención, el comprimido comprende ticagrelor, hidroxipropilcelulosa, sílice coloidal anhidra, manitol, xilitol, fosfato cálcico dibásico anhidro, celulosa microcristalina, crospovidona y estearil fumarato sódico en las cantidades indicadas en las reivindicaciones.

En una realización preferente de la invención, el comprimido consiste esencialmente en ticagrelor, hidroxipropilcelulosa, sílice coloidal anhidra, manitol, xilitol, fosfato cálcico dibásico anhidro, celulosa microcristalina, crospovidona y estearil fumarato sódico.

En otra realización de la invención, el comprimido comprende:

50 ticagrelor del 10 al 18% en peso del comprimido;

hidroxipropilcelulosa entre el 0,9 y el 2% en peso del comprimido;

sílice coloidal anhidra entre el 0,5 y el 1 % en peso del comprimido;

manitol del 47 al 67% en peso del comprimido;

xilitol del 2,5 al 4% en peso del comprimido;  
fosfato c醡ico dib醡ico anhídrico entre el 2 y el 3,5% en peso del comprimido;  
celulosa microcristalina del 9 al 15% en peso del comprimido;  
crospovidona del 5 al 9% en peso del comprimido; y

5 estearil fumarato sódico del 1 al 2% en peso del comprimido.

En una realización posterior, el ticagrelor está presente en una cantidad de aproximadamente 12 a aproximadamente 17% en peso del comprimido. En una realización posterior, el comprimido comprende aproximadamente 60 mg o aproximadamente 90 mg de ticagrelor. En una realización posterior, el comprimido contiene aproximadamente 60 mg de ticagrelor. En una realización preferente, el comprimido contiene 10 aproximadamente 90 mg de ticagrelor. En realizaciones posteriores, dichos comprimidos tienen un tiempo de desintegración inferior a 3 minutos (preferentemente inferior a 60 segundos) tras su almacenamiento durante al menos 1 mes, por ejemplo, almacenamiento a 25 °C y 60% de humedad relativa. En realizaciones posteriores, dichos comprimidos tienen un tiempo de desintegración inferior a 3 minutos (preferentemente inferior a 60 segundos) tras un almacenamiento de períodos más prolongados (por ejemplo, durante 3, 6 o 12 15 meses), y/o en condiciones más duras (por ejemplo, 40°C y 75% de humedad relativa). En realizaciones posteriores, los comprimidos que tienen los tiempos de desintegración descritos para las realizaciones anteriores también tienen una dureza de 50 a 150N (por ejemplo, 50 a 130N, 50 a 120N, 50 a 100N, o 55 a 90N).

En una realización preferente de la invención, el comprimido consiste esencialmente de:

20 ticagrelor entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 18% en peso del comprimido;  
hidroxipropilcelulosa entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 2% en peso del comprimido;  
sílice coloidal anhidra entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 1 % en peso del comprimido;  
manitol entre aproximadamente un 47% y aproximadamente un 67% en peso del comprimido;  
xilitol entre aproximadamente el 2,5 y aproximadamente el 4% en peso del comprimido;  
25 fosfato c醡ico dib醡ico anhídrico, entre aproximadamente un 2 y aproximadamente un 3,5% en peso del comprimido;  
celulosa microcristalina entre aproximadamente un 9 y aproximadamente un 15% en peso del comprimido;  
crospovidona entre aproximadamente un 5 y aproximadamente un 9% en peso del comprimido; y  
30 estearil fumarato sódico en una proporción comprendida entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 2% en peso del comprimido.

En una aún posterior preferente, el comprimido consiste esencialmente en los ingredientes enumerados en el Ejemplo 7 en las proporciones indicadas en el mismo. Para evitar dudas, las proporciones de cualquiera de los ingredientes indicados en el Ejemplo 7 pueden ajustarse, por ejemplo, de acuerdo con las proporciones descritas en las realizaciones anteriores y siguientes.

35 En otra realización de la invención, el comprimido comprende:  
aproximadamente 60 mg de ticagrelor;  
aproximadamente 259 mg de F-MELT tipo C;  
aproximadamente 59,1 mg de manitol además del contenido en manitol del F-MELT tipo C;  
aproximadamente 8 mg de crospovidona además del contenido de crospovidona del F-MELT tipo C;  
40 aproximadamente 6 mg de estearil fumarato sódico;  
aproximadamente 5 mg de hidroxipropilcelulosa; y  
aproximadamente 2,5 mg de sílice coloidal anhidra.

Cuando se utilizan en este contexto, las referencias a la cantidad de "F-Melt tipo C" comprendida en el comprimido pretenden referirse a la cantidad de F-Melt tipo C utilizada en la preparación del comprimido. Esto no implica que todo o parte de ese material conserve la misma forma física en el comprimido final. En una 45

realización posterior, el comprimido tiene un tiempo de desintegración inferior a 3 minutos (preferentemente inferior a 60 segundos) tras un almacenamiento de al menos 1 mes, por ejemplo, almacenamiento a 25 °C y 60% de humedad relativa. En realizaciones posteriores, el comprimido tiene un tiempo de desintegración inferior a 3 minutos (preferentemente inferior a 60 segundos) tras un almacenamiento prolongado (por ejemplo, durante 3, 6 o 12 meses), y/o en condiciones más duras (por ejemplo, 40°C y 75% de humedad relativa). En realizaciones posteriores, los comprimidos que tienen los tiempos de desintegración descritos para las realizaciones anteriores también tienen una dureza de 50 a 150N (por ejemplo, 50 a 130N, 50 a 120N, 50 a 100N, o 55 a 90N).

En otra realización de la invención, el comprimido comprende:

- 10      aproximadamente 90 mg de ticagrelor;
- aproximadamente 389 mg de F-MELT tipo C;
- aproximadamente 88,6 mg de manitol además del contenido en manitol del F-MELT tipo C;
- aproximadamente 12 mg de crospovidona además del contenido de crospovidona del F-MELT tipo C;
- aproximadamente 9 mg de estearil fumarato sódico;
- 15      aproximadamente 7,5 mg de hidroxipropilcelulosa; y
- aproximadamente 3,8 mg de sílice coloidal anhidra.

Cuando se utilizan en este contexto, las referencias a la cantidad de "F-Melt tipo C" comprendida en el comprimido pretenden referirse a la cantidad de F-Melt tipo C utilizada en la preparación del comprimido. Esto no implica que todo o parte de ese material conserve la misma forma física en el comprimido final. En una

- 20      realización posterior, el comprimido tiene un tiempo de desintegración inferior a 3 minutos (preferentemente inferior a 60 segundos) tras un almacenamiento de al menos 1 mes, por ejemplo, almacenamiento a 25 °C y 60% de humedad relativa. En realizaciones posteriores, el comprimido tiene un tiempo de desintegración inferior a 3 minutos (preferentemente inferior a 60 segundos) tras un almacenamiento prolongado (por ejemplo, durante 3, 6 o 12 meses), y/o en condiciones más duras (por ejemplo, 40°C y 75% de humedad relativa). En realizaciones posteriores, los comprimidos que tienen los tiempos de desintegración descritos para las
- 25      realizaciones anteriores también tienen una dureza de 50 a 150N (por ejemplo, 50 a 130N, 50 a 120N, 50 a 100N, o 55 a 90N).

De acuerdo con un aspecto posterior de la invención, el comprimido de la invención es obtenible mediante un procedimiento que comprende la granulación, por ejemplo granulación húmeda, del ticagrelor.

- 30      La granulación es un procedimiento mediante el cual se hace que las partículas primarias (polvos) se adhieran para formar entidades multiparticuladas más grandes llamadas gránulos. La granulación suele comenzar tras la mezcla inicial en seco de los ingredientes en polvo, de modo que se consiga una distribución bastante uniforme de los ingredientes a través de la mezcla. Los procedimientos de granulación pueden dividirse en dos tipos: los procedimientos de granulación húmeda, que utilizan un líquido para formar los gránulos, y los procedimientos secos, que no lo utilizan.

En los procedimientos de granulación en seco, las partículas primarias de polvo se agregan bajo presión (o compactación). Hay dos procedimientos principales: se produce un comprimido grande (también conocido como "slug") con una prensa de comprimidos de alta resistencia o se comprimen las partículas de polvo entre dos rodillos para producir una hoja o "cinta" de material (procedimiento conocido como compactación con rodillos). En ambos casos, el material compactado se muela utilizando una técnica de molienda adecuada para producir material granular. A continuación, los gránulos pueden comprimirse en una comprimidora estándar para producir comprimidos.

- 40      La granulación húmeda consiste en masificar las partículas de polvo primario utilizando un fluido granulante. El fluido contiene un disolvente, que puede eliminarse secundario, y no es tóxico. El fluido granulante puede utilizarse solo o, más típicamente, con un agente aglutinador (aglutinante) para garantizar la adherencia de las partículas en estado seco. Los agentes aglutinantes pueden añadirse al sistema como solución aglutinante (como parte del fluido de granulación) o como material seco mezclado con las partículas de polvo primario. Existen cuatro tipos principales de granuladores por vía húmeda: granuladores de cizallamiento (tales como las mezcladoras planetarias), granuladores mezcladores de alto cizallamiento (tales como Fielder o Diosna), granuladores de doble tornillo (tales como ConsiGma) y granuladores de lecho fluido (tales como Aeromatic o Glatt).

Se ha descubierto que la granulación húmeda de una mezcla que comprende el ticagrelor supera las dificultades asociadas con la coherencia y/o adherencia del ticagrelor, y por lo tanto mejora la fabricabilidad del

agente activo en relación con los procedimientos de tableteado que implican simplemente la compresión directa de un polvo.

Así, de acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un comprimido obtenible mediante un procedimiento que comprende granulación húmeda del ticagrelor y al menos un antiaglomerante. En este aspecto de la invención, el comprimido es como se define en las reivindicaciones.

En una realización, el procedimiento de granulación húmeda comprende la granulación en húmedo de una mezcla que comprende el ticagrelor en una cantidad de al menos aproximadamente el 30% en peso de los ingredientes secos de la mezcla. En otra realización, el procedimiento de granulación húmeda implica la granulación húmeda de una mezcla que comprende el ticagrelor en una cantidad de al menos aproximadamente el 35% en peso de los ingredientes secos de la mezcla. La inclusión de mayores concentraciones de ticagrelor en el granulado húmedo permite que el comprimido contenga mayores niveles de excipientes desintegrantes, mejorando así el tiempo de desintegración.

En una realización posterior, el procedimiento de granulación húmeda comprende la granulación húmeda de una mezcla que comprende el ticagrelor en una cantidad de hasta aproximadamente el 70% en peso de los ingredientes secos de la mezcla. En una realización aún posterior, el procedimiento de granulación húmeda implica la granulación húmeda de una mezcla que comprende el ticagrelor en una cantidad de aproximadamente 35 a aproximadamente 70% en peso de los ingredientes secos de la mezcla. Sorprendentemente, se ha descubierto que la granulación húmeda del ticagrelor se facilita reduciendo el nivel de ticagrelor presente en la mezcla de granulación. Sin querer ceñirnos a la teoría, se cree que muchas 20 dificultades en la fabricación, y en particular en el paso de granulación húmeda, surgen debido a la adhesividad y/o cohesividad del ticagrelor. Esto puede contrarrestarse reduciendo el nivel de ticagrelor en la mezcla de granulación, y/o aumentando la cantidad relativa de antiaglomerante presente en la mezcla de granulación.

Así, en una realización posterior preferente de la invención, por ejemplo una en la que el comprimido se fabrica mediante un proceso de granulación húmeda que comprende la granulación húmeda de una mezcla que comprende el ticagrelor hasta aproximadamente el 70% en peso de los ingredientes secos de la mezcla, la mezcla utilizada en el proceso de granulación húmeda comprende un agente antiaglomerante en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 1% en peso de los ingredientes secos de la mezcla.

En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica preparada por granulación húmeda de alto cizallamiento. En una aun posterior realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica preparada mediante un proceso de granulación húmeda de doble tornillo.

La granulación húmeda de alto cizallamiento es un procedimiento que implica el mezclado intensivo en seco de polvos primarios y la posterior adición de fluido de granulación, lo que da lugar a la formación de gránulos. El fluido de granulación contiene un disolvente volátil (normalmente agua) y también puede incluir un 35 aglutinante, que garantiza la adherencia de las partículas (los aglutinantes también pueden añadirse en seco como polvos a la mayor parte de la formulación que se va a granular). Los gránulos presentan grandes ventajas en comparación con los polvos, de los que están compuestos, en términos de mejora de las propiedades de flujo, reducción del riesgo de segregación y aumento de la homogeneidad. (Información extraída de Aulton ME, Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design, 2<sup>a</sup> edición, 2002, Churchill Livingstone).

40 En una realización, el producto granular obtenido a partir del procedimiento de granulación húmeda descrito en el presente documento comprende gránulos que tienen un valor D (v, 0,9) de menos de aproximadamente 1600  $\mu\text{m}$ . En una realización preferente, el valor D (v, 0,9) de menos de aproximadamente 1200  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el producto granular obtenido del procedimiento de granulación húmeda descrito en el presente documento comprende gránulos que tienen un valor D (v, 0,1) inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Las 45 distribuciones de tamaño de partículas de los gránulos obtenidos en el procedimiento de granulación pueden determinarse mediante la utilización de técnicas conocidas por el experto. Entre las técnicas concretas que pueden mencionarse a este respecto figuran las técnicas de difracción láser.

En una realización, como se menciona anteriormente en el presente documento, tras la finalización del paso de granulación húmeda, el producto del paso de granulación puede mezclarse con una segunda cantidad de al menos un agente antiaglomerante (además de cualquier agente antiaglomerante que pueda estar presente en el granulado) tras la finalización. Este antiaglomerante extragránular puede ser el mismo o diferente de dicho antiaglomerante en el granulado. Alternativamente, el producto del paso de granulación puede mezclarse con un deslizante. En una realización, la segunda cantidad de un antiaglomerante o de un deslizante (es decir, el antiaglomerante extragránular o el deslizante) está presente en una proporción de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,6% en peso del comprimido. La presencia de un agente antiaglomerante extragránular o deslizante mejoró ventajosamente la fluididad de la mezcla durante el tableteado sin afectar significativamente al tiempo de desintegración, en particular cuando estaba presente al menos el 0,3% en peso del comprimido. Por lo tanto, en otra realización, la segunda cantidad de un agente antiaglomerante o de un deslizante (es decir, el

agente antiaglomerante extragrangular o el deslizante) está presente en una proporción de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,6% en peso del comprimido.

En otra realización del segundo aspecto de la invención, el comprimido es obtenible mediante un procedimiento que comprende granulación húmeda del ticagrelor, un agente antiaglomerante, y un aglutinante. Entre las 5 sustancias que pueden utilizarse como aglutinantes se encuentran la hidroxipropilcelulosa, el ácido algínico, la carboximetilcelulosa sódica, la copovidona y la metilcelulosa o una mezcla de las mismas. Un aglutinante particularmente preferente es la hidroxipropilcelulosa.

En una realización, el aglutinante está presente en la mezcla de granulación húmeda en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 6% en peso de los ingredientes secos de la mezcla. 10 Sin embargo, se ha observado que el aumento de la cantidad de aglutinante utilizado en el paso de granulación (por ejemplo, granulación húmeda) acorta el tiempo de desintegración del comprimido de la invención. Así, en una realización preferente, el aglutinante está presente en la mezcla de granulación húmeda en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 3 y aproximadamente el 6% en peso de los ingredientes secos de la mezcla. 15 En una realización posterior, el aglutinante está presente en la mezcla de granulación húmeda en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 4 y aproximadamente el 5% en peso de los ingredientes secos de la mezcla.

La forma en la que se suministra el ticagrelor para el paso de granulación también afecta al tiempo de desintegración del comprimido de la invención. El ticagrelor existe en forma amorfa y en cuatro formas 20 sustancialmente cristalinas diferentes (véase la Solicitud Internacional de Patente número PCT/SE01/01239 (número de publicación WO 01/92262)). En una realización del primer o segundo aspecto, la invención se refiere a un comprimido como el definido anteriormente en el presente documento en el que el ticagrelor está en forma cristalina.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica en la que el ticagrelor está 25 sustancialmente presente en forma de polimorfo II. En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica en la que el ticagrelor está sustancialmente presente en forma de polimorfo III. Por el uso del término "sustancialmente presente" en este contexto, se entiende que el ticagrelor se proporciona en una forma que es predominantemente la del polimorfo especificado, por ejemplo, al menos el 80% en peso del ticagrelor está en la forma del polimorfo especificado. Más preferentemente, al menos el 90% o al menos el 95% (por ejemplo, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98% o al menos el 99%) en peso del 30 ticagrelor está en forma del polimorfo especificado (por ejemplo, el polimorfo II o el polimorfo III).

El tamaño de partícula para el ticagrelor antes de su incorporación en el comprimido de la invención también 35 puede afectar al tiempo de desintegración del comprimido. Se ha comprobado que los comprimidos preparados con ticagrelor de distintos tamaños de partícula presentan las propiedades de desintegración deseadas. En una realización, el ticagrelor tiene una distribución de tamaño de partícula D (v, 0,9) de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 50 µm. En una realización posterior, el ticagrelor tiene una distribución de tamaño de partícula D (v, 0,9) de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 40 µm. En una realización más preferente, el ticagrelor tiene una distribución de tamaño de partícula D (v, 0,9) de aproximadamente 10 µm a 40 aproximadamente 30 µm.

Es deseable que las propiedades físicas de estas composiciones sean estables durante el almacenamiento, ya 40 que los cambios en, por ejemplo, los tiempos de desintegración, las velocidades de disolución o la dureza de los comprimidos, entre otros, pueden afectar al rendimiento del producto. Es posible que la disminución de la velocidad de disolución durante el almacenamiento en las condiciones de las pruebas de estabilidad del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), utilizadas para asignar la vida comercial del producto, pueda reducir la biodisponibilidad del ticagrelor. La estabilidad de las propiedades físicas puede medirse mediante las metodologías USP para los tiempos de desintegración y las pruebas de disolución, tal como se expone en otra parte del presente documento.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación del comprimido del primer y segundo aspectos de la invención.

50 Dicho procedimiento comprende mezclar juntos ticagrelor y sílice coloidal anhidra junto con, o en, un líquido, proporcionando así un granulado húmedo. En una realización preferente, la mezcla de granulado húmedo se mezcla con un mezclador de alto cizallamiento. En aun otra realización posterior, la mezcla de granulado húmedo se procesa con un granulador de doble tornillo. En otra realización, el líquido utilizado en el procedimiento de granulación húmeda es agua.

55 La mezcla de granulado húmedo puede contener además un relleno y un aglutinante. En una realización, el relleno es manitol. En otra realización, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.

En una realización del tercer aspecto de la invención, el procedimiento de preparación del comprimido comprende proporcionar una mezcla de granulación húmeda que comprende:

ticagrelor entre aproximadamente el 35 y aproximadamente el 70% en peso de los ingredientes secos de la mezcla; y

sílice coloidal anhidra en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 1% en peso de los ingredientes secos de la mezcla.

5 En una realización posterior, además de contener el ticagrelor y la sílice coloidal anhidra en las proporciones indicadas inmediatamente arriba, la mezcla utilizada en el procedimiento comprende además:

un relleno en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 25% y aproximadamente el 60% en peso de los ingredientes secos de la mezcla; y/o

10 un aglutinante en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 3 y aproximadamente el 6% en peso de los ingredientes secos de la mezcla.

En cada una de las realizaciones descritas en el presente documento en relación con el tercer aspecto de la invención, dicho procedimiento puede comprender además los pasos de:

1. (I) secado de la mezcla granulada húmeda,

2. (II) añadir uno o más excipientes a los granulados desecados, y a continuación

15 3. (III) formar la mezcla en comprimidos.

El proceso de secado del paso (I) anterior puede implicar cualquier procedimiento de secado convencional, y en una realización preferente implica el secado en lecho fluido con una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 50°C. El producto granulado obtenido de ahí puede además ser molido para obtener granulados con una distribución de tamaño de partícula deseada. Para ello, puede utilizarse además una criba de molino. En una realización, los gránulos secos se muelen para obtener una distribución de tamaño de partícula en la que la D<sub>v</sub> (v, 0,9) es inferior a aproximadamente 1600 µm. La distribución del tamaño de las partículas puede determinarse mediante la utilización de técnicas conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo el procedimiento de difracción láser descrito en el presente documento.

25 El procedimiento de secado del paso (I) puede ir precedido de una etapa de molienda en húmedo para eliminar cualquier grumo grande que pueda estar presente en el granulado húmedo y facilitar así el proceso de secado.

La mezcla que contiene los granulados y el uno o más excipientes puede formarse en comprimidos utilizando cualquier prensa de tableteado convencional. En una realización, los comprimidos se comprimen utilizando una fuerza de compactación de entre 6 kN y 15 kN (por ejemplo, entre 7,9 kN y 13,1 kN).

30 En una realización posterior, el uno o más excipientes introducidos en el paso (II) anterior incluye al menos un excipiente desintegrante como se ha definido anteriormente en el presente documento, una segunda cantidad de un agente antiaglomerante como se ha definido anteriormente en el presente documento, y/o un lubricante como se ha definido anteriormente en el presente documento.

35 Las preferencias y opciones para un aspecto, característica o parámetro dado de la invención deben, a menos que el contexto indique lo contrario, considerarse como divulgadas en combinación con todas y cada una de las preferencias y opciones para todos los demás aspectos, características y parámetros de la invención. Por ejemplo, cualquiera de los excipientes desintegrantes mencionados en el presente documento puede utilizarse en combinación con cualquiera de los aglutinantes, antiaglomerantes y/o lubricantes mencionados en el presente documento. Además, dichos componentes pueden estar presentes en los comprimidos de la invención en cualquiera de las proporciones mencionadas en el presente documento, o en cualquier combinación de dichas proporciones.

40 El ticagrelor en los comprimidos de la invención actúa como antagonistas de los receptores P<sub>2T</sub> (P2Y<sub>ADP</sub> o P2T<sub>AC</sub>). Por consiguiente, los comprimidos de la invención son útiles en terapia. En particular, los comprimidos de la invención están indicados para su uso en el tratamiento o profilaxis de complicaciones trombóticas arteriales en pacientes con enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o vascular periférica. Las complicaciones trombóticas arteriales pueden incluir angina inestable, complicaciones trombóticas arteriales primarias de la aterosclerosis, tales como infarto trombótico o embólico, ataques isquémicos transitorios, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio con o sin trombólisis, complicaciones arteriales debidas a intervenciones en la enfermedad aterosclerótica, tales como angioplastia, incluida la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), endarterectomía, colocación de stents, cirugía de injertos coronarios y otros injertos vasculares, complicaciones trombóticas debidas a daño quirúrgico o mecánico, tales como la preservación de tejidos tras un traumatismo accidental o quirúrgico, cirugía reconstructiva incluida la de colgajos de piel y músculo, condiciones con un componente difuso de trombosis/consumo plaquetario, tales como coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, complicaciones trombóticas de la septicemia, síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto,

síndrome antifosfolípido, trombocitopenia inducida por heparina y preeclampsia/eclampsia, o trombosis venosa, tales como trombosis venosa profunda, enfermedad venooclusiva, condiciones hematológicas, tales como enfermedad mieloproliferativa, incluida la trombocitemia, anemia falciforme; o en la prevención de la activación plaquetaria inducida mecánicamente *in vivo*, tales como bypass cardiopulmonar y oxigenación por membrana extracorpórea (prevención del microtromboembolismo), activación plaquetaria inducida mecánicamente *in vitro*, tales como el uso en la preservación de productos sanguíneos, por ejemplo, concentrados plaquetarios, o la oclusión de derivaciones, tales como en diálisis renal y plasmaféresis, trombosis secundaria a daño/inflamación vascular, tales como vasculitis, arteritis, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal y rechazo de injertos de órganos, condiciones tales como migraña, fenómeno de Raynaud, condiciones en las que las plaquetas pueden contribuir al proceso inflamatorio subyacente en la pared vascular, tales como formación/progresión de placas ateromatosas, estenosis/reestenosis y en otras condiciones inflamatorias, tales como asma, en las que las plaquetas y los factores derivados de plaquetas están implicados en el proceso inmunológico de la enfermedad. Otras indicaciones incluyen el tratamiento de trastornos del CNS y la prevención del crecimiento y la propagación de tumores.

Los comprimidos del primer y segundo aspectos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con enfermedad cardiovascular. En una realización, el paciente sufre un síndrome coronario agudo y/o tiene antecedentes de infarto de miocardio. Así, de acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, procedimiento que comprende la administración de un comprimido de acuerdo con el primer o segundo aspectos de la invención a un paciente que padece o es susceptible de padecer dicho trastorno. Las referencias a los procedimientos de tratamiento mediante terapia o cirugía en esta descripción deben interpretarse como referencias a los comprimidos de la presente invención para su uso en dichos procedimientos.

Se divulga una composición que comprende:

(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol; y

al menos un excipiente desintegrante;

para su uso en el tratamiento o prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, en el que el medicamento se presenta en forma de comprimido de acuerdo con el primer o segundo aspectos de la invención.

Los acontecimientos aterotrombóticos particulares que pueden mencionarse a este respecto incluyen acontecimientos aterotrombóticos seleccionados del grupo que consiste en muerte cardiovascular, infarto de miocardio, apoplejía (por ejemplo, infarto isquémico) y enfermedad arterial periférica. Los comprimidos de la invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir eventos aterotrombóticos en pacientes con diabetes.

El ticagrelor también es capaz de reducir la tasa de trombosis del stent en un paciente al que se le ha colocado un stent para el tratamiento del síndrome coronario agudo. Así, de acuerdo con un sexto aspecto se divulga un procedimiento para tratar o prevenir la trombosis del stent en un paciente al que se le ha implantado un stent para el tratamiento del síndrome coronario agudo, procedimiento que comprende la administración de un comprimido de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención a dicho paciente.

También divulgamos una composición que comprende:

(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol; y

al menos un excipiente desintegrante;

para su uso en el tratamiento o prevención de la trombosis del stent, en el que el medicamento está en forma de comprimido de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención. En una realización preferente, el paciente es un paciente al que se le ha implantado un stent para el tratamiento de un síndrome coronario agudo.

Los procedimientos y usos de los aspectos cuarto a séptimo de la invención son particularmente útiles para permitir que el ticagrelor se administre a pacientes que tienen dificultad para tragar formulaciones orales convencionales (por ejemplo, pacientes que sufren disfagia). Entre estos pacientes se encuentran los pacientes ancianos. Otros pacientes que pueden beneficiarse de recibir los comprimidos de la invención incluyen pacientes que han sufrido previamente un infarto de miocardio o una apoplejía.

Por el término "tratar", "tratando" o "tratamiento de" (y sus variaciones gramaticales) se entiende que la gravedad de la afección del sujeto se reduce, mejora o aminora al menos parcialmente y/o que se consigue

algún alivio, mitigación o disminución de al menos un síntoma clínico y/o se produce un retraso en la progresión de la enfermedad o trastorno.

Por el término "prevenir", "previniendo" o "prevención de" (y sus variaciones gramaticales) se entiende que se reduce, al menos parcialmente, o se evita la probabilidad de que el paciente sufra la afección y/o que se consigue cierta profilaxis, o inhibición de al menos un síntoma clínico y/o que se produce un retraso en la aparición de la enfermedad o trastorno.

Un "sujeto necesitado" de los procedimientos de la invención puede ser un sujeto del que se sabe que padece o se sospecha que padece un síndrome coronario agudo.

#### **Paquetes de Ampolla**

10 Las divulgaciones relativas a los paquetes de ampolla no forman parte de la presente invención.

El empacado en ampolla de tipo de empuje es conocido en la técnica, y proporciona un procedimiento sencillo para envasar comprimidos y cápsulas de una manera que permite al paciente liberar cada comprimido o cápsula en el momento de necesidad. Sin embargo, se ha comprobado que la acción de empuje asociada a este tipo de envase ejerce fuerzas sobre los comprimidos y cápsulas que contiene, lo que puede provocar niveles inaceptables de rotura. Este es particularmente el caso de los comprimidos que tienen una dureza relativamente baja, por ejemplo, los comprimidos del primer y segundo aspectos de la invención.

Ahora hemos descubierto una forma novedosa de envasado que supera algunas de estas deficiencias.

Así, se proporciona un paquete de ampolla que es adecuado para su uso con formulaciones farmacéuticas, especialmente comprimidos y cápsulas. El paquete de ampolla consta de una lámina de base ampollada a la que se adhiere una lámina de cubierta. La lámina base ampollada también comprende una o más cavidades. La lámina de base ampollada y la lámina de cubierta presentan una rotura tal que el paquete de ampolla puede rasgarse en la rotura para exponer una de las cavidades.

En las figuras 1A, 1B, 2A, 2B, 3A y 3B se muestran realizaciones del embalaje. El envase está pensado para proporcionar una forma de almacenamiento que los pacientes, en particular las personas mayores o enfermas, puedan abrirlo fácilmente. El envase también está pensado en ser útil para comprimidos frágiles (por ejemplo, comprimidos que tienen una alta friabilidad). El envase puede abrirse mediante una acción de rasgado que sirve para exponer el contenido de una de las cavidades del paquete de ampolla y liberar así el comprimido o la cápsula contenidos en la cavidad. Los comprimidos y cápsulas pueden envasarse individualmente dentro de cada cavidad.

30 El envase comprende una lámina que contiene una lámina base ampollada **10** a la que está adherida una lámina de cubierta **11** en la que están presentes una o más cavidades entre la lámina base ampollada y la lámina de cubierta. El paquete de ampolla **20** tiene un borde exterior **21** que contiene una o más roturas **22**. Estas roturas **22**, que también pueden denominarse "muescas de desgarro", son roturas tanto en la lámina base ampollada **10** como en la lámina de cubierta **11**. La función de las roturas es proporcionar un punto de rasgado en el borde del paquete de ampolla, de modo que éste pueda rasgarse. Cuando se rasga por la rotura, el desgarro abre una de las cavidades **23** para dejar al descubierto su contenido. Típicamente, cada cavidad contiene un solo comprimido o cápsula **12**.

El usuario puede rasgar para abrir el paquete de ampolla agarrando las porciones del paquete de ampolla que están situadas a cada lado **24**, **25** de la rotura, y después separando estas porciones. La acción de separar estas regiones provoca un desgarro en la rotura. Por lo tanto, en una realización, la rotura separa dos regiones del borde del paquete de ampolla que pueden agarrarse y separarse para rasgar la lámina base ampollada y la lámina de cubierta.

En una realización, la rotura **22** (o muesca de desgarro) se sitúa adyacente a una de las cavidades **23**. Al situar la rotura **22** adyacente a una de las cavidades **23**, es más probable que un desgarro iniciado en esa rotura siga una trayectoria que intercepte con, y por tanto exponga, una de las cavidades.

En una realización posterior, el paquete de ampolla contiene una pluralidad de dichas roturas **22** en el borde exterior **21**. En tales casos, puede haber más de una rotura asociada a cada cavidad de la ampolla, proporcionando así múltiples puntos en los que el usuario puede iniciar una rotura del envase. Con la utilización de la expresión "asociado a" se quiere decir que la rotura está muy cerca de la cavidad, o que está colocada de tal manera que un desgarro iniciado en esa rotura seguirá una trayectoria de desgarro que se intercepta con la cavidad. En una realización, la rotura **22** se sitúa adyacente a una cavidad **23**. Preferentemente, el paquete de ampolla contiene una rotura **22** en asociación con cada cavidad **23**. Así, en una realización posterior, el paquete de ampolla contiene al menos una rotura **22** situada adyacente a cada cavidad **23**.

En una realización preferente, el paquete de ampolla **20** contiene una pluralidad de cavidades, tales como de 4 a 24 cavidades (por ejemplo, de 6 a 14 cavidades). En una realización particular, el paquete de ampolla contiene 8 o 10 cavidades.

5 En realizaciones en las que el paquete de ampolla contiene una pluralidad de cavidades, el paquete de ampolla contiene una pluralidad de dichas roturas **22**. Preferentemente, el número de roturas es igual al número de cavidades, y el paquete de ampolla contiene una rotura **22** en asociación con (por ejemplo, colocada adyacente a) cada cavidad **23**.

10 La rotura puede adoptar cualquier forma, configuración o dimensión adecuada para facilitar el rasgado del paquete de ampolla de la manera descrita en el presente documento. En una realización, la rotura es una hendidura **31** o una incisión **32**. El término "hendidura" se refiere a un corte en el borde exterior del paquete de ampolla en el que se ha retirado material de las láminas de la base y de la tapa para formar la rotura. La hendidura puede adoptar cualquier forma adecuada que facilite el inicio de un desgarro en la rotura cuando se separan las regiones del borde del paquete de ampolla situadas a ambos lados de la rotura. Normalmente, esto se consigue asegurando que la hendidura comprenda una cúspide **33** (es decir, una forma de singularidad) en la que pueda iniciarse el desgarro. En una realización, la hendidura **31** es triangular. En otra realización, los bordes de la hendidura están curvados hacia dentro (es decir, hacia el interior de la hendidura), dando así una forma similar a la cúspide de un astroide. El uso de una hendidura con bordes curvos aumenta la superficie de la base y de las láminas de cubierta que puede agarrar el usuario.

15 20 El término "incisión" se refiere a un corte lineal o curvo que se extiende hacia el interior desde el borde exterior de la lámina de base ampollada **20**. Cuando la hendidura tiene forma de incisión **32**, se retira poco o nada del paquete de ampolla en la formación de la hendidura, y esto también aumenta el área de las láminas de la base y de la cubierta que puede agarrar el usuario. El extremo más interno de la incisión (es decir, el extremo de la incisión que no se encuentra en el borde exterior del paquete de ampolla) es una cúspide.

25 La rotura debe ser lo suficientemente pequeña como para evitar comprometer el sellado alrededor de las cavidades antes del desgarro. Normalmente, la distancia mínima entre la cavidad **23** y la rotura más próxima **22** (o el borde del paquete de ampolla) debe ser de al menos 3 mm.

30 Típicamente, la cúspide **33** de la rotura (por ejemplo, en los casos en los que la rotura es una hendidura o una incisión) es el punto más interno y, por lo tanto, el punto de la rotura que está más cerca de cualquier cavidad **23**. Así, en una realización posterior, la parte más interna **33** de la rotura se encuentra al menos a 3 mm de la cavidad más próxima **23**.

La rotura **22** también debe ser de tamaño suficiente para que sea capaz de iniciar un desgarro en el paquete de ampolla cuando se aplique una fuerza de desgarro. Típicamente, la rotura debe extenderse hacia el interior desde el borde exterior **21** hasta una distancia de al menos aproximadamente 1 mm, y preferentemente de al menos aproximadamente 2 mm.

35 40 La lámina base ampollada **10** y la lámina de cubierta **11** deben estar ambas formadas por un material (por ejemplo, una pluralidad de materiales en forma de laminado) que sea capaz de ser rasgado por un usuario cuando se aplique una fuerza de rasgado suficiente. La lámina base ampollada y la lámina de cubierta también deben ser lo suficientemente resistentes y duraderas para minimizar el riesgo de comprometer la integridad del envase antes de que el usuario lo rasgue.

45 En una realización, la lámina base ampollada **10** comprende una capa de aluminio o una capa polimérica. Preferentemente, la lámina base ampollada **10** comprende una capa de aluminio. En las realizaciones en las que la lámina base ampollada comprende una capa de aluminio, dicha capa de aluminio puede tener un grosor de aproximadamente 30 a aproximadamente 60  $\mu\text{m}$ , preferentemente de aproximadamente 45  $\mu\text{m}$ .

50 En una realización alternativa, la lámina base ampollada **10** no comprende una capa de aluminio. En tales realizaciones alternativas, la lámina base ampollada comprende al menos una capa formada a partir de un polímero, como el cloruro de polivinilo (PVC), el polipropileno, un poliéster (por ejemplo, PET) o una poliamida.

55 En otra realización, la lámina base ampollada **10** comprende una pluralidad de capas. Por ejemplo, una de dicha pluralidad de capas puede ser una capa de aluminio como la descrita anteriormente. Otros materiales que pueden utilizarse en dichos laminados incluyen polímeros, como el cloruro de polivinilo (PVC), el polipropileno, un poliéster (por ejemplo, PET) y una poliamida. Otros materiales que pueden utilizarse en la lámina base ampollada que comprende una pluralidad de capas incluyen un agente de sellado. Normalmente, el agente de sellado forma la capa más interna que, por tanto, puede entrar en contacto con el contenido de las cavidades. Otros materiales adicionales que pueden utilizarse son los revestimientos, por ejemplo el cloruro de polivinilideno (PVDC). Dichos materiales pueden ofrecer ventajas en la reducción de la permeabilidad del paquete de ampolla al gas y la humedad. Esto es particularmente importante para los comprimidos de acuerdo con el primer y segundo aspectos de la invención, ya que estos comprimidos tienen una higroscopidad relativamente alta.

En realizaciones en las que la lámina base ampollada **10** comprende una pluralidad de capas, la lámina base ampollada puede tener un espesor de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 µm.

- En una realización posterior, la lámina base ampollada **10** comprende (o consiste esencialmente de) una capa de aluminio, una capa de PVC y una capa de poliamida. En un ejemplo de dicha realización, la capa de PVC es la más interna y la capa de poliamida es la más externa. También puede haber capas adhesivas entre las capas de aluminio, OVC y poliamida para pegarlas entre sí. También puede haber una o más capas de laca en la lámina base ampollada. Pueden utilizarse capas de laca para ayudar a la formación de un sellado térmico entre la lámina base ampollada y la lámina de cubierta. En otro ejemplo de dicha lámina base ampollada, la lámina base ampollada **10** tiene un grosor de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 µm.
- 10 En una realización, la lámina de cubierta **11** comprende una capa de aluminio. En las realizaciones en las que la lámina de cubierta comprende una capa de aluminio, dicha capa de aluminio puede tener un grosor de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 µm, preferentemente de aproximadamente 20 µm.
- 15 En otra realización, la lámina de cubierta **11** comprende una pluralidad de capas. Por ejemplo, una de dicha pluralidad de capas puede ser una capa de aluminio como la descrita anteriormente. Otros materiales que pueden utilizarse en dichos laminados incluyen polímeros, como el cloruro de polivinilo (PVC), el polipropileno, un poliéster (por ejemplo, PET) y una poliamida. Otro material que puede utilizarse a este respecto es el papel. El uso de papel como capa superior facilita la impresión con tintas en el paquete de ampolla. También puede haber una o más capas de laca en la lámina de cubierta. Pueden utilizarse capas de laca para ayudar a la formación de un sellado térmico entre la lámina base ampollada y la lámina de cubierta.
- 20 En realizaciones en las que la lámina de cubierta **11** comprende una pluralidad de capas, la lámina de cubierta puede tener un espesor de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 60 µm.
- 25 En una realización posterior, la lámina de cubierta **11** comprende (o consiste esencialmente de) una capa de aluminio, y una capa de laca. En un ejemplo de dicha realización, la capa de laca es la capa más interna. En un ejemplo posterior de dicha lámina de cubierta, la lámina de cubierta tiene un grosor de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 60 µm, por ejemplo, de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 45 µm. La impresión puede aplicarse además a la superficie exterior de la lámina de cubierta.
- 30 En realizaciones en las que el paquete de ampolla comprende una pluralidad de cavidades, el envase puede proporcionarse en una forma en la que una o más de estas cavidades pueden separarse de las otras sin comprometer el sellado de ninguna de las cavidades. Esto puede hacerse mediante el uso de una región perforada **26** del paquete de ampolla que facilite la separación por el usuario de una o más de las cavidades del remanente. La región perforada **26** debe formar una trayectoria de desgarro que pase entre dos de dichas cavidades, de manera que el desgarro del paquete de ampolla iniciado en un extremo de la región perforada conduzca al desgarro a lo largo de la perforación. Esta trayectoria de desgarro difiere de la asociada a cualquiera de las roturas mencionadas anteriormente en el presente documento, ya que no facilita la formación de un desgarro que se intercepte con una o más de las cavidades.
- 35 Así, en una aun posterior realización, el paquete de ampolla comprende al menos dos cavidades y comprende además una región perforada que forma una trayectoria de desgarro que pasa entre dos de dichas cavidades.
- 40 Como se ha indicado anteriormente, los paquetes de ampolla pueden utilizarse en relación con cualquier comprimido, cápsula u otra formulación farmacéutica adecuada **27**. Sin embargo, los paquetes de ampolla son particularmente adecuados para almacenar los comprimidos **27** del primer o segundo aspecto de la invención. Así, en una realización, el paquete de ampolla **20** contiene uno o más comprimidos o cápsulas **27**. En una realización posterior, el paquete de ampolla contiene uno o más comprimidos de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención.
- 45 Los paquetes de ampolla sin roturas en el borde exterior pueden fabricarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los principales procedimientos que se utilizan para formar paquetes de ampolla son los procedimientos de termoformado y los procedimientos de conformado en frío.
- 50 Los paquetes de ampolla termoformados tienen una película formadora de polímero (normalmente transparente, normalmente a base de PVC). Las cavidades de la ampolla se producen calentando la película para blandirla y luego "empujar" la película dentro de cavidades en un utilaje de acero, normalmente utilizando aire comprimido.
- Los paquetes de ampolla de forma fría están hechos de una lámina conformada de aluminio (hoja base). Las cavidades se producen presionando una herramienta de acero sobre la lámina. No se utiliza calor para formar cavidades en los paquetes de ampolla formados en frío.
- 55 Para ambos tipos de paquetes de ampolla se sella una lámina de tapa de aluminio contra la lámina de formación aplicando calor en la estación de sellado.

Materiales y procedimientos adecuados para la fabricación de paquetes de ampolla se divulan en Pilchik R., Pharmaceutical Blister Packaging, Part I (Rationale and Materials), Pharmaceutical Technology NOVIEMBRE 2000, 668.

- 5 La introducción de una rotura en el borde exterior de los paquetes de ampolla puede lograrse fácilmente mediante el uso de una herramienta de perforación o corte. Tras sellar la lámina de formación (es decir, la hoja base) y la lámina de tapa, los paquetes de ampolla individuales (o las hojas de ampolla) se perforan con herramientas de perforación afiladas. En esta etapa del procedimiento, se puede dar forma al borde exterior de los paquetes de ampolla y se pueden añadir perforaciones en las regiones interiores de los paquetes de ampolla entre las cavidades. El punzonado es una técnica estándar que suele utilizarse como último paso en las 10 máquinas de ampolla, por lo que la introducción de una o más roturas en el borde exterior de los paquetes de ampolla puede conseguirse a un coste muy bajo.

El término "aproximadamente", tal como se utiliza en el presente documento cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad de un excipiente, tiempo, temperatura y similares, se refiere a variaciones del 20%, 10%, 5%, 1%, 0,5% o incluso 0,1% de la cantidad especificada, a menos que se indique lo contrario.

## 15 **Figuras**

Las Figuras 1A y 1B muestran vistas en plano de un paquete de ampolla. Los comprimidos se muestran dentro del paquete de ampolla en la Figura 1B.

Las Figuras 2A y 2B muestran vistas laterales de una ampolla individual. En la Figura 2B se muestra un comprimido dentro de la ampolla.

- 20 La Figura 3A muestra una vista en plano de una porción de un paquete de ampolla con una hendidura. La Figura 3B muestra una vista en plano de una porción de un paquete de ampolla con una incisión.

La Figura 4 muestra los datos de FBRM para gránulos de ticagrelor.

La Figura 5 muestra los datos FBRM para los gránulos F-Melt.

La Figura 6 muestra los datos de FBRM y disolución de lotes de ticagrelor antes de su almacenamiento.

- 25 La Figura 7 muestra los datos de FBRM y disolución de lotes de ticagrelor tras su almacenamiento a 40°C, 75% RH.

La Figura 8 muestra la disolución de comprimidos orodispersables y recubiertos con película de ticagrelor de 90 mg dosificados en el estudio clínico A en Tween 80 al 0,2% (p/v), valores medios (n=6). Las barras de error representan los valores mínimo y máximo.

- 30 La Figura 9 es una fotografía de un paquete de ampolla de tipo de empuje que ha sido modificado para incluir roturas triangulares (como muescas de rasgado).

## **Procedimientos Analíticos**

En los ejemplos descritos a continuación, se midieron diversos parámetros de acuerdo con los siguientes procedimientos analíticos.

- 35 La friabilidad se midió de acuerdo con el procedimiento establecido en la monografía USP 1216 (Friabilidad de comprimidos).

La dureza se midió de acuerdo con el procedimiento establecido en la monografía USP 1217 y PhEur 2.9.8 (Resistencia al aplastamiento de comprimidos).

- 40 El tiempo de desintegración se midió de acuerdo con el procedimiento establecido en la monografía USP 701 (Desintegración).

El tiempo de disolución se midió de acuerdo con el procedimiento establecido en la monografía USP 711 (Disolución).

- 45 Las distribuciones de tamaño de partículas para el ticagrelor tal como se recibe de los proveedores y para los granulados utilizados en los procedimientos de tableteado se midieron utilizando un procedimiento de difracción láser (en condiciones "húmedas" y "secas"). En los procedimientos húmedos, las partículas del fármaco se suspendieron en un fluido de suspensión adecuado (por ejemplo, trioleato de sorbitán al 0,5% v/v en ciclohexano) y el análisis del tamaño de partícula por difracción láser de la suspensión se llevó a cabo utilizando un Malvern Mastersizer 2000. En los procedimientos en seco, las mediciones de la distribución del tamaño de las partículas (normalmente para gránulos) se realizaron mediante difracción láser utilizando material seco, es

decir, sin ayuda de un fluido en suspensión. A menos que se especifique lo contrario, las mediciones del tamaño de las partículas se realizaron en condiciones de medición estándar apropiadas para la técnica.

En los estudios de disolución se realizaron análisis de Medición de Reflectancia de Haz Focalizado (FBRM). La técnica FBRM implica la inserción de una sonda directamente en un flujo de proceso, en ángulo, para garantizar que las partículas puedan fluir fácilmente a través de la ventana de la sonda donde tiene lugar la medición. Se lanza un rayo láser por el tubo de la sonda a través de un conjunto de ópticas y se enfoca hacia un punto de haz estrecho en la ventana de zafiro. La óptica gira a una velocidad fija (normalmente 2 m/s), lo que hace que el punto del haz escanea rápidamente las partículas a medida que pasan por la ventana. A medida que el haz enfocado recorre el sistema de partículas, las partículas individuales o las estructuras de partículas retrodispersan la luz láser hacia el detector. Estos distintos impulsos de luz retrodispersada se detectan, se cuentan y la duración de cada impulso se multiplica por la velocidad de exploración para calcular la distancia a través de cada partícula. Esta distancia se define como la longitud de cuerda, una medida fundamental de la partícula relacionada con el tamaño de la misma, y se puede informar en tiempo real de una distribución precisa y muy sensible de la longitud de cuerda, con lo que se hace un seguimiento de cómo cambian el tamaño y el recuento de partículas con el tiempo. En las mediciones, el diámetro de la sonda era de aproximadamente 6 mm y tiene una ventana de zafiro en el extremo de la sonda. El tiempo de integración se fijó en 5 segundos. El instrumento se configuró en modo "grueso" y la velocidad de exploración del punto focal en 2 m/seg. La sonda se colocó 2 cm por encima de la paleta.

La invención puede ilustrarse mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

En estos ejemplos, F-melt tipo M y F-melt tipo C (también denominados en el presente documento "F-melt" en los Ejemplos) fueron suministrados por Fuji Chemicals, Ludiflash fue suministrado por BASF, y GalenIQ (Grado 721) fue suministrado por Beneo-Palatinat, Mannitol fue suministrado por Roquette, crospovidona (Kollidon CL-SF y Kollidon CL-F) fue suministrada por BASF. El estearil fumarato de sodio fue suministrado por JRS Pharma, la hidroxipropilcelulosa fue suministrada por Ashland, la sílice coloidal anhidra fue suministrada por Cabot GmbH.

#### Ejemplo de Referencia 1 - Evaluación de Comprimidos de Compresión Directa

Se produjeron cuatro lotes de 500 g de comprimidos de compresión directa (CD) utilizando las composiciones de formulación detalladas en la Tabla 1.

Tabla 1 - Composición de los lotes de comprimidos de compresión directa

Componente	Lote			
	1	2	3	4
Ticagrelor	15,0	15,0	15,0	15,0
F-MELT, tipo M	71,0	--	--	--
F-MELT, tipo C	10,0	--	--	--
Ludiflash	--	81,0	--	--
GalenIQ	--	--	81,0	75,0
Crospovidona	--	--	--	7,0
Sílice coloidal anhidra	1,0	1,0	1,0	1,0
estearil fumarato sódico	3,0	3,0	3,0	3,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
Todos los valores son porcentajes en peso.				

Los tres primeros lotes variaron en el uso de excipiente de desintegración oral rápida. Se utilizó F-MELT tipo M y C, Ludiflash o GalenIQ. Se añadió sílice coloidal anhidra para superar la naturaleza adhesiva y cohesiva del ticagrelor. Como lubricante, se incluyó estearyl fumarato sódico. Se demostró que la formulación que contenía GalenIQ tenía un tiempo de desintegración largo, por lo que se realizó un cuarto experimento con una composición que contenía GalenIQ y un 7% del desintegrante crospovidona.

5

La principal observación durante la compresión de los comprimidos fue que las composiciones que incluían F-MELT (Lote 1) y Ludiflash (Lote 2) tenían una mala fluidez mientras que las formulaciones de GalenIQ (Lote 3 y Lote 4) tenían una buena fluidez (véase la Tabla 2). Esto se refleja en los análisis de dureza y peso, en los que las formulaciones F-MELT y Ludiflash presentaron una elevada variabilidad (valor RSD), mientras que en las dos formulaciones GalenIQ se observó lo contrario.

10

Tabla 2 - Observaciones y resultados

Atributo de calidad	Lote de Referencia				
	1	2	3	4	
	F-MELT	Ludiflash	GalenIQ	GalenIQ+cros.	
Fluidez	pobre	pobre	buena	buena	
Desprendimiento/Adherencia	no	no	no	no	
Dureza, n=10					
	Media (N)	60,3	67,4	37,3	35,4
	RSD (%)	21,6	27,2	7,78	9,60
Peso del comprimido, n=10					
	Media (mg)	617,9	613,4	605,8	598,0
	RSD (%)	4,35	3,54	1,04	1,95
Friabilidad (%)	0,8	0,9	1,9	1,2	
Desintegración (s), n=6	28	29	62	60	

Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones de dureza son inferiores al 20%. Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones del peso del comprimido son inferiores al 4,0%. Normalmente, los valores preferentes de friabilidad son inferiores al 1,0%. Normalmente, los tiempos de desintegración preferentes son inferiores a 30 segundos.

15

Ninguna de las formulaciones de comprimidos mostró signos de adherencia o tendencia a desprenderse. El análisis de friabilidad y desintegración mostró que F-MELT y Ludiflash proporcionaban comprimidos con buenas propiedades de desintegración (tiempo de desintegración de unos 30 segundos), y friabilidad aceptable (menos del 1%). En cambio, la composición GalenIQ no presentaba ni un tiempo de desintegración ni una friabilidad aceptables. La adición de un 7% del desintegrante crospovidona no acortó significativamente el tiempo de desintegración de la composición GalenIQ.

20

Con los comprimidos que contienen F-MELT o Ludiflash existía el riesgo de no cumplir los (Atributos Críticos de Calidad) CQA de uniformidad de las unidades de dosificación debido a la baja fluidez. En cambio, con los comprimidos que contenían GalenIQ existía el riesgo de no cumplir las CQA de ensayabilidad (debido a la alta friabilidad) y desintegración. Se realizaron otros estudios (véanse los Ejemplos 2 a 6) en los que las partículas de ticagrelor se incorporaron en gránulos para intentar contrarrestar las dificultades de fluidez.

25

#### Ejemplo de Referencia 2 - Evaluación de Comprimidos de Granulación Húmeda

Este experimento se diseñó para evaluar la granulación húmeda de ticagrelor, seguida de la mezcla en seco con los demás excipientes antes de la compresión del comprimido. En la formulación se incluyó el excipiente de desintegración oral rápida F-MELT o Ludiflash, que ha demostrado ofrecer propiedades de desintegración favorables. En este ejemplo y en todos los siguientes, sólo se ha evaluado F-melt tipo C, en lugar de F-melt tipo M. Las referencias a "F-melt" en las composiciones utilizadas en este ejemplo y en los siguientes son referencias a F-melt tipo C, a menos que se especifique lo contrario.

5

La Tabla 3 detalla la composición de los lotes de granulación en este ejemplo. Se eligió el agua como líquido de granulación y el aglutinante hidroxipropilcelulosa se añadió en seco. Para reducir la naturaleza cohesiva y adhesiva del ticagrelor, se utilizó sílice coloidal anhidra como antiaglomerante. Se compusieron tres lotes de 100 g de gránulos de ticagrelor. Los dos últimos lotes fueron duplicados para evaluar los gránulos tanto con Ludiflash como con F-MELT en la composición del comprimido.

10

Tabla 3 - Composición de los lotes de granulación

Componente	Lote		
	5	6	7
Ticagrelor	95,0	95,0	95,0
Hidroxipropilcelulosa	5,0	4,5	4,5
Sílice coloidal anhidra	--	0,5	0,5
Agua, purificada <sup>a</sup>	30,0	30,0	30,0

a eliminado durante el proceso de fabricación  
Todos los valores son porcentajes en peso.

15

Los gránulos de ticagrelor se incluyeron en dos lotes de comprimidos de 500 g, uno contenía Ludiflash y el otro F-MELT, véase la Tabla 4 para las composiciones. Para mejorar aún más el tiempo de desintegración de los comprimidos, se añadió a la formulación un 5% de crospovidona. También se incluyeron estearil fumarato sódico y sílice coloidal anhidra, como lubricante y deslizante, respectivamente.

20

La granulación de ticagrelor sin sílice coloidal anhidra mostró una mala fabricabilidad. El polvo se adhirió a las paredes del granulador y se sometió a formación de apelmazamiento. Por esta razón, el lote de gránulos de ticagrelor sin sílice (Lote 5) no se evaluó para la compresión de comprimidos. Cuando se añadió un 0,5% (p/p) de sílice a la mezcla de granulación, el problema disminuyó y los otros dos lotes de gránulos de ticagrelor pudieron evaluarse en composiciones de comprimidos.

Tabla 4 - Composición de los lotes de comprimidos

Componentes	Lote de Referencia (lote de granulación)	
	6	7
Gránulos de Ticagrelor	15,8	15,8
F-MELT tipo C	77,0	--
Ludiflash	--	77,0
Crospovidona	5,00	5,00
Estearil fumarato sódico	2,00	2,00

Componentes		Lote de Referencia (lote de granulación)		
		6	7	
Sílice coloidal anhidra	0,20		0,20	
Todos los valores son porcentajes en peso.				

La Tabla 5 resume los resultados y observaciones de la compresión de comprimidos de los dos gránulos, mezclados con Ludiflash o F-MELT y compara los resultados con los resultados de los dos lotes del Ejemplo 1, con Ludiflash o F-MELT en los que no se granuló ticagrelor. Los atributos de desprendimiento, adherencia y fluidez de la Tabla 5 son observaciones visuales durante la compresión, mientras que los otros cuatro atributos de calidad son análisis de los comprimidos fabricados.

5

Tanto las composiciones F-MELT como Ludiflash mostraron una mejor fluidez cuando se granuló ticagrelor en comparación con la mezcla en polvo no granulada del Ejemplo 1. Esto se refleja en la menor variabilidad de la dureza y el peso de los comprimidos, véanse los valores de RSD en la Tabla 5. De las dos composiciones que 10 incluían gránulos, la que contenía F-MELT mostró una mejor fluidez que la que contenía Ludiflash, pero ambas composiciones proporcionaron comprimidos con una desintegración inferior a unos 30 segundos y una friabilidad aceptable inferior al 1%.

10

La inclusión de gránulos de ticagrelor en la formulación redujo el riesgo de no cumplir el CQA de uniformidad de la unidad de dosificación y mantuvo los CQA deseados de ensayo (relacionado con una baja friabilidad) y 15 desintegración. Este hallazgo apoya la incorporación de un paso de granulación para el ticagrelor en el procedimiento de fabricación de los comprimidos orodispersables de ticagrelor. Sólo se siguió evaluando F-melt, ya que mostraba una mejor fluidez que Ludiflash, como se desprende de la mejora del valor RSD para la dureza. El valor de RSD para el peso también fue mejor para los lotes que contenían F-melt en lugar de Ludiflash, y esto es una prueba más de la mejor fluidez observada al utilizar F-melt en lugar de Ludiflash.

20

Tabla 5 - Resultados y observaciones de los Ejemplos 1 y 2

Atributos de calidad		Lote de Referencia (explicación)			
		6	1	7	2
		F-MELT (gran)	F-MELT (DC)	Ludiflash (gran)	Ludiflash (DC)
Desprendimiento/Adherencia	no	no	no	no	no
Fluidez	buen	pobre	moderado	pobre	
Dureza, n=10					
	Media (N)	44,0	60,3	46,0	67,4
	RSD (%)	6,8	21,6	21,3	27,2
Peso del comprimido, n=10					
	Media (mg)	603,4	617,9	606,4	613,4
	RSD (%)	1,95	4,35	2,57	3,54
Friabilidad (%)		0,5	0,8	0,6	0,9
Desintegración (s), n=6		28	28	29	28

Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones de dureza son inferiores al 20%. Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones del peso del comprimido son inferiores al 4,0%. Normalmente, los valores preferentes de friabilidad son inferiores al 1,0%. Normalmente, los tiempos de desintegración preferentes son inferiores a 30 segundos.

**Ejemplo de Referencia 3: Evaluación de la Composición de la Granulación**

El objetivo de este estudio era adquirir conocimientos en torno a, así como mejorar la granulación y la composición de comprimidos. El proceso de granulación se escaló de lotes de 100 g a lotes de 500 g. El tamaño del lote de comprimidos seguía siendo de 500 g.

- 10 En la Tabla 6 se detalla la composición de los lotes de granulación incluidos en el estudio. Los gránulos contienen diferentes cantidades de ticagrelor, evaluándose el 95% (Lote 8), el 64% (Lote 10) y el 48% (Lote 9). En los dos últimos de los tres lotes, una parte del ticagrelor se intercambió por el relleno manitol, para el que se eligió un grado de tamaño pequeño con el fin de obtener gránulos homogéneos.

Tabla 6 - Composición de los lotes de granulación del Ejemplo 3

Componentes	Lote de Referencia		
	8	9	10
Ticagrelor	95,0	48,38	64,30
Manitol	--	48,38	32,20
Hidroxipropilcelulosa	4,50	3,00	3,00
Sílice coloidal anhidra	0,50	0,25	0,50
Agua, purificada <sup>a</sup>	30,0	30,0	30,0

a Eliminado durante el proceso.  
Todos los valores son porcentajes en peso.

- 15 Los lotes de granulación se evaluaron en la compresión posterior de comprimidos. La tabla 7 detalla la composición de los lotes de comprimidos incluidos en el estudio. El experimento de compresión de comprimidos se dividió en dos sub-experimentos. El primero eran dos lotes de comprimidos (lotes 9A y 10A) que incluían gránulos de ticagrelor al 48% (del lote 9) o al 64% (del lote 10), respectivamente. El escalado de los gránulos de ticagrelor al 95% mostró una mala fabricabilidad en el paso del proceso de granulación, por lo que estos gránulos no se comprimieron en comprimidos; véanse los detalles en la sección de conclusiones.

- 20 25 30 En segundo lugar, el gránulo que contenía 48% de ticagrelor (Lote 9) se utilizó para cinco lotes de comprimidos adicionales (Lotes 9B a 9F) en los que se variaron los excipientes en la formulación del comprimido, véase la Tabla 7. En un lote se excluyó la sílice coloidal anhidra (Lote 9B), en otro se redujo la cantidad de estearil fumarato sódico del 1% (p/p) al 0,5% (Lote 9C), y en tres se examinó la calidad y cantidad del desintegrante. En el lote 9D se aumentó la cantidad de desintegrante del 5% (p/p) al 8%, en el lote 9E se cambió la mitad de la cantidad de crospovidona por croscarmelosa sódica, y en el lote 9F se cambió la crospovidona, que en todos los lotes hasta ahora había sido de una calidad de tamaño de partícula superfino, por una calidad de crospovidona algo más gruesa. En la evaluación de las dos calidades de crospovidona, se denominan crospovidona SF (como en superfino) y crospovidona F (como en fino), respectivamente.

Tabla 7 - Composición de los lotes de comprimidos

Componentes	Lote de Referencia de comprimidos (lote de granulación incluido en la composición del comprimido)						
	9A	10A	9B	9C	9D	9E	9F
Gránulos de Ticagrelor	31,0	23,3	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
F-MELT, tipo C	62,8	70,5	63,0	63,3	59,8	62,8	62,8
Crospovidona SF	5,00	5,00	5,00	5,00	8,00	2,50	--
Crospovidona F	--	--	--	--	--	--	5,00
Croscarmelosa sódica	--	--	--	--	--	2,50	--
Estearil fumarato sódico	1,00	1,00	1,00	0,50	1,00	1,00	1,00
Sílice coloidal anhidra	0,20	0,20	--	0,20	0,20	0,20	0,20

Todos los valores son porcentajes en peso.

El aumento de escala de la composición de gránulos de ticagrelor al 95% (Lote 8) de 100 g a 500 g afectó a la fabricabilidad durante el paso del procedimiento de granulación. Una gran cantidad de material se adhirió a las paredes del recipiente, así como al impulsor, causando una fuerte fricción entre el impulsor y el fondo del recipiente. El procedimiento tuvo que detenerse varias veces para raspar el material. Se juzgó que la composición nunca funcionaría a escala de producción y, por tanto, estos gránulos nunca se comprimieron en comprimidos.

5 Se observó que la disminución de la cantidad de ticagrelor en la composición de gránulos y la adición en su lugar de manitol como relleno mejoraba la fabricabilidad, con una menor adherencia del material a las paredes del recipiente y al impulsor. Aún fue necesario detener el procedimiento unas cuantas veces y raspar algo de material, pero se consideró que la composición era procesable. Se evaluaron gránulos que contenían un 64%

10 (lote 10) y un 48% de ticagrelor (lote 9) con manitol como relleno y la adhesión del material fue de mayor extensión cuando se utilizó un 64% de ticagrelor. Con los lotes de granulación incluyendo un 48% de ticagrelor, sólo una parte del material se adhirió al recipiente y al impulsor.

15 15 La Tabla 8 resume los resultados y observaciones de la compresión de comprimidos de los diferentes gránulos. En cuanto a las observaciones visuales durante la compresión, los dos únicos lotes con problemas de fabricabilidad fueron el Lote 9C, en el que la cantidad de lubricante se redujo del 1,0% al 0,5% (p/p), que mostró una fluidez moderada y tendencias al desprendimiento y la adherencia, y el Lote 9B, en el que no se incluyó ninguno deslizante en la formulación y se observó una fluidez deficiente durante la compresión de los comprimidos. Todos los demás lotes mostraron una excelente fabricabilidad. Por lo tanto, se concluyó que una cantidad adecuada de lubricante corresponde al 1,0% (p/p), donde no se observaron tendencias a la adherencia o desprendimiento y la fluidez era buena, y que la cantidad de sílice debería ser del 0,2% (p/p) para generar una mezcla de polvos con buena fluidez.

20 25 La comparación de comprimidos que contienen gránulos de 64% y 48% (p/p) de ticagrelor, reveló que una mayor cantidad de ticagrelor en los gránulos da lugar a un tiempo de desintegración ligeramente más corto, véase el comprimido Lote 9A y el comprimido Lote 10A. Con una mayor carga de fármaco en los gránulos, se incluye una menor cantidad de gránulos en la formulación del comprimido (que siempre debe llevar una cantidad fija de ticagrelor) y, por tanto, una mayor cantidad de excipiente de desintegración oral rápida. Aunque un tiempo de desintegración corto es importante para el producto, se decidió que el Lote 9, incluyendo un 48% de ticagrelor y manitol como relleno, se utilizaría para estudios posteriores de evaluación de la formulación, en vista de los problemas de fabricabilidad mostrados anteriormente en el paso del procedimiento de granulación.

30 La comparación del Lote 10A (5% crospovidona SF), con el Lote 9D (8% crospovidona SF), Lote 9E (2,5% crospovidona SF y 2,5% croscarmelosa sódica), y 9F (5% crospovidona F) reveló que un aumento del

desintegrante del 5% al 8% no acortó el tiempo de desintegración, por el contrario aumentó de 28 a 43 segundos. El intercambio de la mitad del desintegrante por croscarmelosa sódica no afectó al tiempo de desintegración (ambos lotes 28 segundos). Sin embargo, el intercambio de crospovidona SF por crospovidona F acortó el tiempo de desintegración de 28 a 22 segundos y dio lugar a la selección de crospovidona F para su uso en la composición del comprimido.

5

Tabla 8 - Observaciones y resultados del Ejemplo 3

Atributos de calidad	9A	10A	9B	9C	9D	9E	9F
	48% gran	64% gran	Sin deslizante	0,5% de lubricante	8% C-SF	2,5%+2,5%	5% C-F
Fluidez	bueno	bueno	pobre	moderado	bueno	bueno	bueno
Desprendimiento/Adherencia	no	no	no	sí	no	no	no
Dureza, n=10							
	Media (N)	52,6	54,3	61,8	64,8	60,3	59,1
	RSD (%)	3,68	3,29	12,2	4,80	9,90	8,41
Peso del comprimido, n=10							
	Media (mg)	603,2	605,7	595,9	598,9	600,3	603,4
	RSD (%)	0,51	0,49	1,26	0,52	0,99	0,82
Friabilidad (%)		0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,5
Desintegración (s), n=6		31	28	38	29	43	28

Normalmente, los valores preferentes de RSD para las mediciones de dureza son inferiores al 20%. Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones del peso del comprimido son inferiores al 4,0%. Normalmente, los valores preferentes de friabilidad son inferiores al 1,0%. Normalmente, los tiempos de desintegración preferentes son inferiores a 30 segundos.

10

En resumen, la fabricabilidad de los gránulos de ticagrelor se mejoró reduciendo el contenido de ticagrelor del 95% al 48%. El cambio de la crospovidona a una calidad algo más gruesa dio un mejor margen para cumplir el CQA de desintegración. Con un contenido de lubricante del 1,0% y un contenido de deslizante del 0,2% se garantizó la fluidez durante la compresión del comprimido y, por tanto, disminuyó el riesgo de no cumplir el CQA de uniformidad de la unidad de dosificación. Basándose en estos resultados, se seleccionó la composición de comprimidos del Lote 9F para su posterior evaluación, véase la Tabla 9.

15

Tabla 9 - Composición prototípica del comprimido orodispersable de ticagrelor, 90 mg

Componentes	Cantidad por lote (%)	Cantidad por comprimido (mg)	Función
Ticagrelor <sup>a</sup>	15,0	90,0	Sustancia farmacológica
F-MELT, tipo C <sup>b,c</sup>	62,8	377	Relleno
Manitol <sup>a</sup>	15,0	90,0	Relleno

Componentes	Cantidad por lote (%)	Cantidad por comprimido (mg)	Función
Crospovidona <sup>b</sup>	5,00	30,0	Desintegrante
Estearil fumarato de sodio <sup>b</sup>	1,00	6,00	Lubricante
Hidroxipropilcelulosa <sup>a</sup>	0,93	5,58	Aglutinante
Sílice, coloidal anhidra <sup>a,b,d</sup>	0,28	1,68	Deslizante / agente antiaglomerante
Agua <sup>e</sup>	qs	qs	Líquido de granulación

<sup>a</sup> Incluido en los gránulos. El gránulo consiste en ticagrelor (48,4%), manitol (48,4%), hidroxipropilcelulosa (3,00%) sílice (0,25%).

<sup>b</sup> Mezclado en seco con los gránulos de ticagrelor (31,25%) para formar la composición final del comprimido.

<sup>c</sup> F-MELT tipo C es una mezcla formada por un secado por pulverización conjunta de manitol (65%), celulosa microcristalina (18%), crospovidona (8%), xilitol (5%) y fosfato cálcico dibásico anhidro (4%).

<sup>d</sup> cantidad total de sílice, tanto intragrangular (0,08%) como extragrangular (0,20%).

<sup>e</sup> Eliminado durante el proceso de fabricación.

qs quantum satis

#### Ejemplo de Referencia 4 - Evaluación del Desintegrante

Dado que la desintegración es una de las características primarias para un comprimido orodispersable, se estableció el Ejemplo 4 con el fin de evaluar la cantidad y calidad del desintegrante a utilizar.

- 5 La composición principal de estudios anteriores incluía un 5% del desintegrante crospovidona, de un grado de tamaño de partícula fino, denominado aquí crospovidona F[1]. Se comparó con una crospovidona de otro proveedor, aquí denominada crospovidona F[2] (Tabla 10). Ambos tienen aproximadamente la misma distribución de tamaño de partículas. Las cantidades incluidas fueron 0%, 2% y 5% (p/p) de crospovidona y la cantidad se compensó con F-MELT tipo C en la composición. Todos los lotes contenían el mismo lote de gránulos de ticagrelor, con la siguiente composición: 48,4% de ticagrelor, 48,4% de manitol, 3,00% de hidroxipropilcelulosa y 0,25% de sílice, todo ello expresado en porcentaje en peso.
- 10 10 La composición principal de estudios anteriores incluía un 5% del desintegrante crospovidona, de un grado de tamaño de partícula fino, denominado aquí crospovidona F[1]. Se comparó con una crospovidona de otro proveedor, aquí denominada crospovidona F[2] (Tabla 10). Ambos tienen aproximadamente la misma distribución de tamaño de partículas. Las cantidades incluidas fueron 0%, 2% y 5% (p/p) de crospovidona y la cantidad se compensó con F-MELT tipo C en la composición. Todos los lotes contenían el mismo lote de gránulos de ticagrelor, con la siguiente composición: 48,4% de ticagrelor, 48,4% de manitol, 3,00% de hidroxipropilcelulosa y 0,25% de sílice, todo ello expresado en porcentaje en peso.

Tabla 10 - Desintegrante en los lotes de comprimidos de referencia

Lote	Desintegrante (crospovidona)	Cantidad (% en peso)
11	--	0,0
12	Crospovidona F[1]	5,0
13	Crospovidona F[2]	5,0
14	Crospovidona F[1]	2,0

Lote	Desintegrante (crospovidona)	Cantidad (% en peso)
15	Crospovidona F[2]	2,0

La Tabla 11 resume el resultado de los experimentos de evaluación del desintegrante en el Ejemplo 4.

Tabla 11 - Observaciones y resultados

Atributos de calidad		Lote (cantidad y calidad de la crospovidona)				
		11	12	13	14	15
		0%	5% F[1]	5% F[2]	2% F[1]	2% F[2]
Fluidez		buena	buena	buena	buena	buena
Desprendimiento/Adherencia		no	no	no	no	no
Dureza, n=10						
	Media (N)	63,3	61,0	65,8	62,3	58,9
	RSD (%)	7,06	6,73	10,1	4,59	5,04
Peso del comprimido, n=10						
	Media (mg)	604,6	607,9	602,8	598,0	595,3
	RSD (%)	0,74	0,68	1,10	0,48	0,50
Friabilidad (%)		0,3	0,5	0,7	0,5	0,5
Desintegración (s), n=6		29	26	25	21	21
Disolución						
	a 45 min (%)	92,9	94,5	NT	94,3	NT
	a 60 min (%)	93,9	95,4	NT	95,2	NT

NT no probado.

5

Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones de dureza son inferiores al 20%. Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones del peso del comprimido son inferiores al 4,0%. Normalmente, los valores preferentes de friabilidad son inferiores al 1,0%. Normalmente, los tiempos de desintegración preferentes son inferiores a 30 segundos. Normalmente, los umbrales de disolución preferentes son al menos el 75% a los 45 min y al menos el 80% a los 60 min.

10

Como puede observarse, los cinco lotes mostraron una buena fabricabilidad con buena fluidez y sin desprendimiento o adherencia a los punzones de comprimidos. La buena fluidez se refleja en la baja variabilidad de la dureza y el peso del comprimido (valor RSD) y los tres atributos de calidad son buenos

5 indicadores de que el riesgo de no cumplir la CQA de uniformidad de la unidad de dosificación en el procedimiento a escala de producción es bajo. La desintegración se vio claramente afectada por la cantidad de crospovidona. Como puede observarse, el 2% de Crospovidona F[1] o de Crospovidona F[2] proporcionó el menor tiempo de desintegración. La comparación de la disolución de los comprimidos que contenían 0,2 y 5% de Crospovidona F[1] reveló que la cantidad de crospovidona no parecía tener un impacto importante en la disolución. A la vista de estos resultados, se decidió que la Crospovidona F[1] debía seguir incluyéndose en la formulación y que la cantidad preferente de crospovidona se aproximaba más al 2% que al 5%.

#### Ejemplo 5 - Evaluación de la Composición del Comprimido

10 El objetivo de este estudio fue investigar la composición en comprimidos de la formulación. Se realizó un diseño experimental factorial fraccionado 4+3 con tres factores: cantidad de estearil fumarato sódico, sílice coloidal anhidra y crospovidona.

15 Las composiciones de los lotes de comprimidos de este estudio se detallan en la Tabla 12. La crospovidona se varió entre el 1,0 y el 4,0% (p/p), el estearil fumarato sódico entre el 1,0 y el 3,0% (p/p) y, por último, la sílice entre el 0,2 y el 0,6% (p/p). Se fabricó un lote de granulación de 600 g para todas las composiciones de comprimidos del estudio. La composición de los gránulos era la siguiente: 48,4% de ticagrelor, 48,4% de manitol, 3,00% de hidroxipropilcelulosa y 0,25% de sílice, todo ello expresado en porcentaje en peso.

Tabla 12 - Composición de los lotes de comprimidos del Ejemplo 5 (% p/p)

Componentes	Lote						
	16	17	18	19	20	21	22
Gránulos de Ticagrelor	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
F-MELT, tipo C	63,8	64,8	66,4	61,4	64,1	64,1	64,1
Crospovidona	4,00	1,00	1,00	4,00	2,50	2,50	2,50
Esteril fumarato sódico	1,00	3,00	1,00	3,00	2,00	2,00	2,00
Sílice coloidal anhidra	0,20	0,20	0,60	0,60	0,40	0,40	0,40
Total	100	100	100	100	100	100	100
Todos los valores son porcentajes en peso. Los lotes 16, 17 y 19 no entran en el alcance literal de las reivindicaciones.							

20 Las observaciones y resultados del estudio se detallan en la Tabla 13. Se realizaron observaciones visuales durante la compresión de los comprimidos, como la fluidez y el desprendimiento y la adherencia. Se analizaron los comprimidos para comprobar la variación de peso y dureza, la friabilidad, la desintegración y la disolución. Los resultados se estudiaron y compararon individualmente, así como se evaluaron utilizando la herramienta de diseño experimental Modde® (v 9.0 Umetrics AB, Suecia).

25 Como puede observarse en la Tabla 13, los siete lotes mostraron una buena fabricabilidad con buena fluidez y ausencia de desprendimiento o adherencia a los punzones de comprimidos. La buena fluidez se refleja en la baja variabilidad de la dureza y el peso de los comprimidos (valor RSD). Todos los lotes cumplieron el valor umbral preferente de friabilidad.

30 Los resultados indicaron que una menor cantidad tanto de crospovidona como de estearil fumarato sódico proporciona un tiempo de desintegración más corto. La cantidad de sílice no afectó significativamente al tiempo de desintegración, pero tanto el estearil fumarato sódico como la sílice mejoraron la fluidez. El aumento de la cantidad tanto de estearil fumarato sódico como de crospovidona dio una velocidad de disolución ligeramente más rápida, aunque todos cumplieron los umbrales de disolución preferidos de Q=70 a los 45 min y Q=75 a los 60 min.

Tabla 13 - Observaciones y resultados

Atributos de calidad		Lote						
		16	17	18	19	20	21	22
Fluidez		buena						
Desprendimiento/Adherencia		no						
Dureza, n=10								
Media (N)		45,8	55,4	54,1	47,2	49,6	52,3	55,0
RSD (%)		9,21	4,97	4,49	4,98	4,49	4,81	5,57
Peso del comprimido, n=10								
Media (mg)		593	604	599	602	592	605	607
RSD (%)		1,24	0,58	0,86	0,99	0,53	0,62	0,57
Friabilidad (%)		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,5
Desintegración (s), n=6		28	28	23	30	24	25	23
Disolución								
a 45 min (%)		92,5	91,3	89,9	92,9	91,0	NT	NT
a 60 min (%)		93,2	92,0	90,8	93,8	91,8	NT	NT
NT no probado								

Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones de dureza son inferiores al 20%. Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones del peso del comprimido son inferiores al 4,0%. Normalmente, los valores preferentes de friabilidad son inferiores al 1,0%. Normalmente, los tiempos de desintegración preferentes son inferiores a 30 segundos. Normalmente, los umbrales de disolución preferentes son al menos el 75% a los 45 min y al menos el 80% a los 60 min.

5

Estos hallazgos condujeron a una composición de comprimidos para ensayos posteriores en la que la cantidad de crospovidona se redujo del 5,0 % al 2,0 %, ya que se demostró que proporcionaba el tiempo de desintegración más corto, y como tanto el estearil fumarato sódico como la sílice (extragranular) mejoraban la fluidez, las cantidades se aumentaron ligeramente, para el estearil fumarato sódico del 1,00 % al 1,50 % y para la sílice del 0,20 % al 0,40 %.

10

#### Ejemplo 6 - Evaluación de la Composición de la Granulación y del Procedimiento de Secado

15

Para investigar más a fondo la composición de los gránulos se llevó a cabo un diseño experimental factorial fraccionado con 4+3 ensayos. Los factores variados fueron la cantidad de ticagrelor, de hidroxipropilcelulosa y de sílice coloidal anhidra.

En los estudios detallados en los Ejemplos 2 a 5, los gránulos se han secado en bandeja. Se realizaron dos ensayos por duplicado en los que los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido para averiguar si ello repercutía en la calidad del comprimido. El uso de secadores de lecho fluido es típico en la fabricación a escala comercial.

20

Las composiciones de los ensayos de granulación del estudio se detallan en la Tabla 14 a continuación. El contenido de ticagrelor varió entre el 38 y el 58%, el de hidroxipropilcelulosa entre el 2 y el 6% y, por último, el de sílice entre el 0,25 y el 0,75%. Dado que el comprimido debe contener siempre 90 mg de ticagrelor, la composición del comprimido incluía entre un 25,9 y un 39,5% de gránulos de ticagrelor, véase la Tabla 15 a

continuación. La cantidad variable de gránulos se compensó con F-MELT tipo C en las composiciones de los comprimidos. En cuanto a los demás excipientes de los comprimidos, todos los lotes de comprimidos contenían un 2,0% de crospovidona, un 1,5% de estearil fumarato sódico y un 0,4% de sílice. Todo ello expresado en porcentaje de peso.

5 Tabla 14 - Composición de los lotes de gránulos

Componentes	Lote (Número de ensayo)						
	23	24	25	26	27	28	29
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7
Ticagrelor	38,0	58,0	38,0	58,0	48,0	48,0	48,0
Manitol	59,25	39,75	55,75	35,25	47,50	47,50	47,50
Hidroxipropilcelulosa	2,00	2,00	6,00	6,00	4,00	4,00	4,00
Sílice coloidal anhidra	0,75	0,25	0,25	0,75	0,50	0,50	0,50
Total	100	100	100	100	100	100	100

Todos los valores son porcentajes en peso.

Tabla 15 - Composición de los lotes de comprimidos

Componentes	Lote (Número de ensayo) <sup>a</sup>						
	30	32	34	35	36	31	33
	N1	N3	N5	N6	N7	N2	N4
Gránulos de Ticagrelor	39,47		31,25			25,86	
F-MELT, tipo C	56,63		64,85			70,24	
Crospovidona	2,00		2,00			2,00	
Estearil fumarato sódico	1,50		1,50			1,50	
Sílice coloidal anhidra	0,40		0,40			0,40	
Total	100		100			100	

a Los números de ensayo N1 y N3 contienen gránulos de 38% de ticagrelor, los números N5-N7 gránulos de 48% de ticagrelor y los números N2 y N4 gránulos de 58% de ticagrelor.

Todos los valores son porcentajes en peso. Los lotes 30, 32 y 34 no entran en el alcance literal de las reivindicaciones.

10 Se realizaron observaciones durante el proceso de fabricación tales como la procesabilidad durante la granulación, y la fluidez así como el desprendimiento/adherencia durante la compresión de comprimidos. Se analizó la dureza, el peso, la friabilidad, la desintegración y la disolución de los comprimidos. Los resultados se estudiaron y compararon individualmente, así como se evaluaron utilizando la herramienta de diseño

experimental Modde® (v 9.0 Umetrics AB, Suecia). La Tabla 16 resume el resultado de las observaciones y los resultados del Ejemplo 6.

5 Durante el procedimiento de granulación, el aumento de la cantidad de ticagrelor incluido en los gránulos conduce a un aumento de la dificultad de procesamiento. Las partículas de ticagrelor adhesivas, cohesivas y de pequeño tamaño tendían a adherirse a las paredes del granulador y fue necesario detener el procedimiento y raspar el material de las paredes un par de veces durante el mismo. Por otro lado, los resultados del análisis de los comprimidos revelaron que cuanto mayor es la cantidad de ticagrelor en los gránulos, menor es el tiempo de desintegración de los comprimidos, lo que ocurre ya que la inclusión de mayores cantidades de ticagrelor en los gránulos hace que sea necesario incluir menores cantidades de gránulos en la formulación del comprimido y, por tanto, más F-MELT que ayuda a la desintegración. Estos hallazgos confirman los resultados del Ejemplo 3, en el que se compararon gránulos de ticagrelor al 95%, 64% y 48% (p/p).

10 15 El tiempo de desintegración también disminuyó al añadir una mayor cantidad de hidroxipropilcelulosa en los gránulos. Esto podría explicarse por el hecho de que una mayor cantidad de hidroxipropilcelulosa hace que los gránulos sean más duros y menos propensos a aplastarse durante la compresión del comprimido. La trituración de los gránulos generaría pequeñas partículas que se unirían a F-MELT y aumentarían así el tiempo de desintegración. También se demostró que una mayor cantidad de hidroxipropilcelulosa aumentaba ligeramente la velocidad de disolución del ticagrelor.

20 25 Como puede observarse en la Tabla 16, todos los lotes mostraron una buena fabricabilidad con buena fluidez y sin desprendimiento o adherencia a los punzones de comprimidos. La buena fluidez se refleja en la baja variabilidad de la dureza y el peso de los comprimidos (valor RSD), todo lo cual indica que el riesgo de no cumplir el CQA de uniformidad de la unidad de dosificación en el procedimiento a escala de producción es bajo. También se observa que todos los comprimidos cumplían los valores umbral preferidos de friabilidad.

25 La cantidad de sílice en los gránulos no pareció afectar a la calidad del comprimido, pero como una mayor cantidad facilita el procedimiento de granulación al reducir la naturaleza adhesiva y/o cohesiva de las partículas de ticagrelor, se decidió que se incluiría una mayor cantidad de sílice en los gránulos.

30 Despues del estudio se realizaron los siguientes cambios en la composición de la granulación. La cantidad de hidroxipropilcelulosa se aumentó del 3,0 al 4,0%, ya que se demostró que una cantidad mayor acortaba el tiempo de desintegración. La cantidad de sílice en los gránulos se aumentó del 0,25% al 0,75% para reducir la naturaleza adhesiva y/o cohesiva de las partículas de ticagrelor. No se modificó la cantidad de ticagrelor, ya que una cantidad mayor parecía tener un impacto negativo en la procesabilidad, mientras que una cantidad menor parecía tener un impacto negativo en el tiempo de desintegración.

Tabla 16 - Observaciones y Resultados

Atributo de calidad		Lote (Número de ensayo (cantidad de ticagrelor en gránulos))						
		30	31	32	33	34	35	36
		N1 (38%)	N2 (58%)	N3 (38%)	N4 (58%)	N5 (48%)	N6 (48%)	N7 (48%)
Fluidez		buena	buena	buena	buena	buena	buena	buena
Desprendimiento/Adherencia		no	no	no	no	no	no	no
Dureza, n=10								
	Media (N)	56,7	59,6	47,4	50,6	48,8	50,8	54,7
	RSD (%)	8,64	4,36	5,70	5,73	6,97	5,91	5,30
Peso del comprimido, n=10								
	Media (mg)	604,5	610,6	605,5	601,5	599,3	593,5	603,9
	RSD (%)	0,61	0,24	0,54	0,53	0,55	0,62	0,63

Atributo de calidad	Lote (Número de ensayo (cantidad de ticagrelor en gránulos))						
	30	31	32	33	34	35	36
	N1 (38%)	N2 (58%)	N3 (38%)	N4 (58%)	N5 (48%)	N6 (48%)	N7 (48%)
Friabilidad (%)	0,3	0,5	0,3	0,5	0,5	0,5	0,3
Desintegración (s), n=6	31	22	26	23	24	26	23
Disolución							
a 45 min (%)	92,3	88,7	95,2	93,1	NT	93,7	NT
a 60 min (%)	93,5	90,1	95,8	94,3	NT	94,5	NT
NT no probado							

Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones de dureza son inferiores al 20%. Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones del peso del comprimido son inferiores al 4,0%. Normalmente, los valores preferentes de friabilidad son inferiores al 1,0%. Normalmente, los tiempos de desintegración preferentes son inferiores a 30 segundos. Normalmente, los umbrales de disolución preferentes son al menos el 75% a los 45 min y al menos el 80% a los 60 min.

- 5 Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones de dureza son inferiores al 20%. Típicamente, los valores preferentes de RSD para las mediciones del peso del comprimido son inferiores al 4,0%. Normalmente, los valores preferentes de friabilidad son inferiores al 1,0%. Normalmente, los tiempos de desintegración preferentes son inferiores a 30 segundos. Normalmente, los umbrales de disolución preferentes son al menos el 75% a los 45 min y al menos el 80% a los 60 min.
- 10 Las Tablas 17 y 18 a continuación muestran el análisis de los gránulos y comprimidos que contienen los gránulos que fueron secados en bandeja o secados en lecho fluido. Los gránulos en N1 y N1b contienen un 38% de ticagrelor, mientras que los gránulos en N4 y N4b contienen un 58% de ticagrelor. N1 y N4 son secados en bandeja y N1b y N4b son secados en lecho fluido. Como puede verse en la Tabla 17, N4 y N4b tienen una distribución del tamaño de las partículas mayor que N1 y N1b, pero en ambos casos el secado en lecho fluido genera partículas más pequeñas que el secado en bandeja, lo que también se traduce en un mayor índice de Carr para ambos gránulos secados en lecho fluido. Por otra parte, los dos procedimientos de secado no generan diferencias importantes en la calidad de los comprimidos, véase la Tabla 18. Por lo tanto, se constató que el secado en lecho fluido es potencialmente adecuado para la fabricación comercial sin afectar significativamente a la calidad de los comprimidos.
- 15

Tabla 17 - Comparación de gránulos secados en bandeja y en lecho fluido

Lote de Gránulos		23	23A	26	26A
Número de ensayo		N1	N1b <sup>a</sup>	N4	N4b <sup>a</sup>
Índice de Carr (%)		29,1	32,0	31,3	33,3
Distribución del tamaño de las partículas					
d(0,1)		8,05	6,64	7,70	7,18
d(0,5)		73,0	57,3	194	132
d(0,9)		874	709	1168	1020

<sup>a</sup> Los ensayos número N1b y N4b contienen gránulos secados en lecho fluido (los ensayos número N1 y N4 contienen gránulos secados en bandeja).

Tabla 18 - Comparación de comprimidos que contienen gránulos secados en bandeja o en lecho fluido

Lote de comprimidos	30	30A	33	33A
Número de ensayo	N1	N1b <sup>a</sup>	N4	N4b <sup>a</sup>
Fluidez	buena	buena	buena	buena
Desprendimiento/Adherencia	no	no	no	no
Dureza, n=10				
Media (N)	56,7	55,8	50,6	56,8
RSD (%)	8,64	9,89	5,73	5,85
Peso del comprimido, n=10				
Media (mg)	604,5	614,5	601,5	610,9
RSD (%)	0,61	1,28	0,53	0,70
Friabilidad (%)	0,30	0,45	0,45	0,30
Desintegración (s), n=6	31	30	23	26
Disolución a los 45 min (%)	92,6	91,8	93,1	91,3
<sup>a</sup> N1b y N4b contienen gránulos secados en lecho fluido (N1 y N4 contienen gránulos secados en bandeja).				

Ejemplo 7 - Composiciones de los Comprimidos

Se ha preparado la composición mostrada en la Tabla 19A y se pretende ilustrar la invención.

5 Tabla 19A - Composición del Comprimido de Ticagrelor 90 mg

Ingrediente	Cantidad por lote (%)	Cantidad por comprimido (mg)
Ticagrelor <sup>a</sup>	15,0	90,0
F-MELT tipo C <sup>b,c</sup>	64,8	389
Manitol <sup>a</sup>	14,8	88,6
Crospovidona <sup>b</sup>	2,00	12,0
Estearil fumarato de sodio <sup>b</sup>	1,50	9,00
Hidroxipropilcelulosa <sup>a</sup>	1,25	7,50
Sílice, coloidal anhidra <sup>a,b,d</sup>	0,63	3,81
<i>Peso del núcleo del comprimido</i>	100	600

Ingrediente	Cantidad por lote (%)	Cantidad por comprimido (mg)
<sup>a</sup> Incluido en los gránulos. El gránulo consiste en ticagrelor (48,0%), manitol (47,25%), hidroxipropilcelulosa (4,00%) sílice (0,75%).		
<sup>b</sup> Mezclado en seco con los gránulos de ticagrelor (31,25%) para formar la composición final del comprimido.		
<sup>c</sup> F-MELT tipo C es una mezcla formada por un secado por pulverización conjunta de manitol (65%), celulosa microcristalina (18%), crospovidona (8%), xilitol (5%) y fosfato cálcico dibásico anhídrico (4%).		
<sup>d</sup> cantidad total de sílice, tanto intragrangular (0,23%) como extragrangular (0,40%).		
<sup>e</sup> Eliminado durante el proceso de fabricación.		
qs quantum satis		

También puede prepararse la composición mostrada en la Tabla 19B.

Tabla 19B - Composición del comprimido de 60 mg de Ticagrelor

Ingrediente	Cantidad por lote (%)	Cantidad por comprimido (mg)
Ticagrelor <sup>a</sup>	15,0	60,0
F-MELT tipo C <sup>b,c</sup>	64,8	259
Manitol <sup>a</sup>	14,8	59,1
Crospovidona <sup>b</sup>	2,00	8,00
Estearil fumarato de sodio <sup>b</sup>	1,50	6,00
Hidroxipropilcelulosa <sup>a</sup>	1,25	5,00
Sílice, coloidal anhidra <sup>a,b,d</sup>	0,63	2,54
<i>Peso del núcleo del comprimido</i>	100	400

<sup>a</sup> Incluido en los gránulos. El gránulo consiste en ticagrelor (48,0%), manitol (47,25%), hidroxipropilcelulosa (4,00%) sílice (0,75%).

<sup>b</sup> Mezclado en seco con los gránulos de ticagrelor (31,25%) para formar la composición final del comprimido.

<sup>c</sup> F-MELT tipo C es una mezcla formada por un secado por pulverización conjunta de manitol (65%), celulosa microcristalina (18%), crospovidona (8%), xilitol (5%) y fosfato cálcico dibásico anhídrico (4%).

<sup>d</sup> cantidad total de sílice, tanto intragrangular (0,23%) como extragrangular (0,40%).

<sup>e</sup> Eliminado durante el proceso de fabricación.

qs quantum satis

5 Se fabricaron comprimidos de 600 mg que contenían 90 mg de ticagrelor, de acuerdo con el Ejemplo 7, de acuerdo con el procedimiento siguiente. La sílice, el anhídrido coloidal, el ticagrelor, la hidroxipropilcelulosa y el manitol se mezclaron en seco en un mezclador de alto cizallamiento durante aproximadamente unos 5 minutos para obtener una masa total de 9 kg de ingredientes secos. A continuación, se llevó a cabo una granulación húmeda añadiendo un líquido granulante (agua, 18,4% (p/p)) a los ingredientes secos. La mezcla de gránulos húmedos fue molida en un molino de tamizado con impulsor rotatorio y luego secada en un secador de lecho fluido con una temperatura de secado de aire de entrada de 50 °C. Posteriormente, se realizó una segunda molienda en un molino de tamizado con impulsor rotatorio. La mezcla final se realizó en un mezclador de difusión. A continuación, se mezclaron gránulos que contienen ticagrelor, sílice, coloidal anhídria, F-MELT tipo C, crospovidona y estearil fumarato sódico durante aproximadamente unos 20 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos utilizando una comprimidora eléctrica.

10

15 Se encontró que fuerzas de compactación de comprimidos de entre 7,9 kN y 13,1 kN eran suficientes para proporcionar comprimidos que tuvieran una dureza adecuada (aproximadamente 65N). Estos comprimidos presentaron valores aceptables de tiempo de desintegración, velocidad de disolución, dureza y friabilidad.

20 Este proceso también se ha escalado utilizando tamaños de lote de la mezcla final en la región de 256 kg. Estos comprimidos también presentaron valores aceptables de tiempo de desintegración, velocidad de disolución, dureza y friabilidad.

Ejemplo 9 - Evaluación del Tamaño de las Partículas del Fármaco y de los Parámetros de Fabricación en las Propiedades del Comprimido

25 Se evaluó el impacto de (i) el tamaño de partícula de la sustancia farmacológica, (ii) la cantidad de líquido de granulación y (iii) el tiempo de adición de agua en la fabricación de comprimidos. La composición del comprimido se ajustó al Ejemplo 7, y el procedimiento de fabricación se ajustó al Ejemplo 8, salvo que se especifique lo contrario. Los comprimidos producidos en este estudio eran redondos y planos con bordes biselados, de 14 mm de tamaño. 8 de los 10 lotes probados también tenían relieve.

30 Se seleccionaron dos lotes de sustancia farmacológica con un valor D (v, 0,9) bajo y alto. El tiempo de adición de agua se varió utilizando 2 o 4 boquillas de pulverización. El diseño experimental se describe en la Tabla 20. Las principales respuestas fueron el ensayo, el valor de aceptación (AV) para la variación del contenido, la desintegración y la disolución.

Tabla 20 - Diseño experimental para el paso de granulación

Lote	Tamaño de partícula de la sustancia farmacológica, D (v, 0,9), $\mu\text{m}$	Cantidad de agua, kg	Adición de agua	
			Tiempo calculado, minutos	Número de boquillas
37	22	10	4,3	4
38	11	12	10,3	2
39	22	10	4,3	4
40	22	10	8,6	2
41	11	10	8,6	2
42	11	12	5,2	4
43	22	12	5,2	4
44	11	10	4,3	4
45	11	12	10,3	2
46	22	12	10,3	2

Todos los lotes se muestrearon a tres o cuatro fuerzas de compactación diferentes antes de comenzar la compresión del lote de comprimidos. Además, se analizó la desintegración para cada fuerza de compactación. La dureza del comprimido se probó como fuerza de rotura por compresión diametral.

Se extrajeron los comprimidos de muestra para UoDU de una muestra compuesta y se calculó el valor AV.

- 5 Además, se tomaron muestras de los comprimidos y se analizaron de acuerdo con el procedimiento propuesto por García (García, Thomas et.al.. Recommendations for the assessment of blend and content uniformity: modifications to withdrawn FDA draft stratified sampling guidance, J. Pharm. Innov., 2014, (DOI) 10.1007/s12247-014-9207-0), véase más abajo. Se tomaron muestras de 40 localizaciones y se seleccionaron 20 para el análisis (n=3). Las muestras se analizaron en 4 de los 10 lotes.
- 10 Para cumplir los criterios de aceptación de la uniformidad de la mezcla, de acuerdo con García, la RSD de todos los resultados individuales debe ser  $\leq 3,0\%$  (n=1 en 10 localizaciones) o  $\leq 5,0\%$  (n=3 en 10 localizaciones siempre que la razón no sea de error analítico o de muestreo). Este criterio se utilizó para adquirir conocimientos que permitieran evaluar la homogeneidad.

- 15 El muestreo y análisis para la aparición se realizó en 4 a 5 ocasiones. Para la desintegración y la friabilidad, el muestreo y el análisis se realizaron en aproximadamente 5 ocasiones.

Se realizaron análisis de disolución a partir de una muestra compuesta.

#### Mezcla Final

- 20 El objetivo global de la mezcla final es producir una mezcla uniforme que pueda comprimirse en comprimidos que contengan consistentemente la dosis requerida de ticagrelor. Se analizaron cuatro lotes, que comprendían ensayos con una cantidad de agua baja/alta, una sustancia farmacológica de tamaño de partícula pequeño/grande y un tiempo de adición de agua corto/largo. Los resultados de la uniformidad de la mezcla de polvos, mostrados en la Tabla 21, confirman que la mezcla de polvos es adecuadamente homogénea tras la mezcla final.

Tabla 21 - Ensayo de la mezcla final

Lote	Ensayo, % del nominal	Mínimo, % del nominal	Máximo, % del nominal	SD, % del objetivo
39	96,9	93,3	101,0	2,4
53	98,1	95,6	100,2	1,4
44	98,3	95,2	102,2	2,4
46	99,1	95,4	103,5	2,5

25

#### Compresión de comprimidos

El propósito de esta operación unitaria era comprimir el polvo mezclado en comprimidos que proporcionasen consistentemente los CQAs objetivo. Los resultados de las propiedades de los comprimidos incluyen el ensayo y el UoDU, el peso, la dureza, el grosor, la friabilidad, la desintegración y la disolución.

- 30 Ensayo y uniformidad de las unidades de dosificación

Para evaluar el UoDU más a fondo se utilizó una evaluación basada en el procedimiento sugerido por García:

- Todos los resultados de los ensayos individuales deben estar dentro del intervalo de 75,0% a 125,0% de la fuerza objetivo.
- Superar la prueba ASTM E2709/E2810 utilizando un criterio de aceptación del 90% de confianza y una cobertura del 95% para el número total de unidades de dosificación ensayadas.

35 Todos los lotes que se evaluaron con este procedimiento cumplieron satisfactoriamente los criterios, véase la Tabla 22.

Tabla 22 - Ensayo individual y prueba de aceptación de ASTM E2709/E2810

Lote	muestras de localizaciones evaluadas	Media, % del nominal	Intervalo de aceptación de la media <sup>a</sup>	Comprimidos individuales mín., % del nominal	Comprimidos individuales máx., % del nominal	Prueba de aceptación Pasada o Fallida
39	20	97,2	94,1-105,9	93,0	104,6	Pasa
53	20	97,4	96,2-103,8	90,5	106,8	Pasa
44	20	98,8	90,8-109,2	95,4	103,7	Pasa
46	40	97,8	96,2-103,8	87,5	107,1	Pasa

<sup>a</sup> Intervalo calculado para la media del lote que pasaría la prueba de aceptación, basado en el número de comprimidos ensayados y su distribución de contenido.

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 23. Los resultados muestran que todos los lotes excepto uno estaban dentro de un intervalo de ensayo del 95% al 105%.

Tabla 23 - Ensayo

Lote	Muestra	Media, % del nominal	Mín, % del nominal	Máx, % del nominal	RSD, %
37	Compuesto	97,2	94,6	101,7	2,2
38	Compuesto	98,6	92,8	109,0	4,7
39	Compuesto	94,5	88,4	97,2	3
40	Compuesto	98,1	90,2	102,8	3,4
41	Compuesto	97,4	92,4	100,5	2,1
42	Compuesto	100,6	94,5	107,1	4,4
43	Compuesto	97,4	93,2	101,8	2,9
44	Compuesto	99,4	97,1	102,9	2
45	Compuesto	95,4	91,1	98,8	2,8
46	Compuesto	97,5	91,1	98,8	3,3

5

#### Peso del comprimido

Los resultados se muestran en la Tabla 24 a continuación. Los lotes oscilaron entre 571 mg y 615 mg y tuvieron un valor medio entre 597 y 602 mg. La baja variación en el peso de los comprimidos indica una buena fluidez del polvo, lo que contribuye a la capacidad de administrar consecuentemente la cantidad correcta de ticagrelor en el producto final.

10

Tabla 24 - Peso de los comprimidos

Lote	Media, mg	Mín, mg	Max, mg	RSD, %
37	597	571	614	1,0

Lote	Media, mg	Mín, mg	Max, mg	RSD, %
38	599	587	608	0,8
39	598	584	607	0,9
40	597	583	604	0,7
41	598	586	610	0,9
42	601	587	615	0,9
43	599	580	613	0,9
44	602	586	613	0,8
45	600	584	610	1,0
46	600	588	611	0,9

Dureza, grosor, friabilidad y desintegración del comprimido

La dureza y desintegración del comprimido en relación con la fuerza de compactación se estudió obteniendo un perfil de compactación para cada lote, véase la Tabla 25.

5 Tabla 25 - Tiempo de desintegración en segundos (n=6) en función de la fuerza de compactación

Lote	8 kN	11 kN	14 kN
37	20	23	26
38	24	22	26
39	21	23	28
40	21	26	29
41	18	19	23
42	18	18	18
43	19	21	21
44	23	24	29
45	18	20	22
46	16	18	24

Las fuerzas de compactación necesarias para obtener una dureza de 65N se situaron entre 7,9 kN y 13,1 kN entre los lotes. Se observó que cuanto más fino era el tamaño del material, medido como D (v, 0,1) en los gránulos de sustancia farmacológica, menor era la fuerza de compactación para alcanzar la misma dureza del comprimido, en este caso 65 N.

El tiempo de desintegración del comprimido para todos los lotes durante la ejecución de compresión continua del comprimido estuvo por debajo del objetivo de CQA de 30 segundos. La dependencia de la desintegración de la fuerza de compactación se muestra en la Tabla 25. Existe una ligera curvatura con un mínimo aproximadamente en la fuerza de prensado utilizada para cada lote.

- 5 Durante la fabricación continua por lotes se monitorearon la dureza media y la friabilidad de los comprimidos. Los resultados se muestran en el Tabla 26.

Tabla 26 - Dureza, friabilidad y grosor del comprimido

Lote	Media (N)	Mín (N)	Máx (N)	RSD (%)	Friabilidad (%, n=11)	Espesor, mm	RSD, %
37	67	51	73	7,5	0,1	3,80	0,6
38	66	57	74	6,6	0,1	3,70	0,3
39	61	46	72	8,2	<0,1	3,85	0,4
40	64	51	71	7,5	<0,1	3,80	0,3
41	64	56	70	6,7	<0,1	3,78	0,5
42	63	55	75	8,3	<0,1	3,76	0,4
43	61	50	67	7,4	<0,1	3,83	0,6
44	64	57	70	5,2	0,1	3,84	0,4
45	63	49	70	8,3	<0,1	3,75	0,3
46	68	58	84	8,6	0,1	3,75	0,3

- 10 La friabilidad del comprimido fue del 0,1% o inferior, lo que es bajo en comparación con el requisito de la farmacopea (<1,0%). El tiempo de desintegración fue inferior al objetivo CQA para todos los lotes.

- 15 Los resultados muestran sólo una pequeña variación entre y dentro de los lotes. La altura era de 3,7 a 3,8 mm en general. El grosor ligeramente mayor de estos comprimidos en comparación con los comprimidos probados anteriormente se debe a un tiempo de granulación corto y a una cantidad baja de líquido de granulación, lo que da gránulos menos densos y tamaños de partícula más pequeños. Se necesita menos compactación para obtener la dureza objetivo de 65 N utilizada para estos estudios, de ahí que el comprimido sea ligeramente más grueso.

Para concluir, la baja variación en la altura del comprimido es un indicador de la robustez del producto con respecto a los cambios evaluados de escala, ajustes de los parámetros del procedimiento y tamaño de partícula de la sustancia farmacológica.

20 Aspecto del comprimido

- 25 Se evaluó visualmente el aspecto de los comprimidos. En unos pocos casos se descubrieron daños en los bordes relacionados con el ajuste del mecanismo de rascado, después de que desaparecieran los daños del ajuste. En un caso se han observado manchas apenas visibles de color ligeramente rosado que muy probablemente estaban relacionadas con el color de la sustancia del fármaco. En general, no se observaron problemas de desprendimiento, adherencia, tapado o laminado en ninguno de los lotes.

Disolución de los comprimidos

La cantidad de ticagrelor disuelto después de 45 y 60 minutos se resume en la Tabla 27.

Tabla 27 - Disolución a los 45 y 60 minutos, % de la declaración de la etiqueta, (n=6)

Lote	Media	Min	Max	Media	Min	Max
<b>45 minutos</b>				<b>60 minutos</b>		
37	83	81	87	85	83	89
38	82	80	84	85	82	87
39	84	82	88	86	84	90
40	81	79	83	83	81	85
41	85	80	88	87	82	90
42	84	81	88	86	83	91
43	85	80	87	87	84	89
44	89	87	92	91	89	94
45	84	81	88	87	84	92
46	83	82	86	85	84	89

La cantidad de ticagrelor disuelto cumplió el objetivo en todos los lotes. Se observó que los factores de granulación evaluados influían ligeramente en la velocidad de disolución. El aumento de la disolución parece proceder de un tiempo de granulación corto, una cantidad baja de líquido de granulación y una sustancia farmacológica con un tamaño de partícula pequeño.

5

#### Conclusión de la compresión de comprimidos

Los resultados muestran que el paso de compresión de comprimidos es adecuado para comprimir el polvo mezclado en comprimidos que proporcionen los Atributos Críticos de Calidad (CQAs) objetivo. Además, el uso de herramientas de perforación con relieve en este estudio no pareció tener ningún impacto en la calidad del comprimido.

10

#### Ejemplo 10 - Evaluación del Mecanismo de Disolución del Comprimido

Se realizaron mediciones de reflectancia de haz focalizado en una serie de gránulos de ticagrelor y gránulos F-melt tipo C, cada uno con un rango de tamaños de partícula.

#### Mecanismo de Disolución del Comprimido

15

En el aparato FBRM, el diámetro de la sonda era de aproximadamente 6 mm y tenía una ventana de zafiro en el extremo de la sonda. El tiempo de integración se fijó en 5 segundos. El instrumento se configuró en "modo grueso" y la velocidad de exploración del punto focal en 2 m/seg. La sonda se colocó 2 cm por encima de la paleta y ligeramente inclinada hacia el flujo. El conjunto de datos primario contiene distribuciones de tamaño de partículas completas de 1-1000 µm con una resolución temporal de 5 segundos. A partir de ese conjunto de datos se calcularon curvas cinéticas que mostraban diferentes fracciones de tamaño y la fracción 40-100 µm fue la seleccionada para la comparación. Se seleccionó esta fracción porque la cantidad de recuentos era mayor en ella. Además, la variabilidad entre los perfiles cinéticos fue baja para las fracciones con mayor cantidad de recuentos.

20

Las mediciones se realizaron con una sonda UV que se colocó en el baño teniendo una separación de 2 mm. El medio de disolución fue 900 ml de agua con 0,2% de tween 80. Velocidad de las palas: 75 rpm. Además, se colocó una sonda FBRM en el baño para medir simultáneamente las partículas en el baño.

Los resultados se muestran en las Figuras 4 y 5.

25

Los resultados de FBRM de la Figura 4 muestran diferentes fracciones de tamaño de partícula de los gránulos de API en el baño de disolución. Para todos los tamaños, la cantidad de recuentos aumenta inicialmente en el baño y, a partir de entonces, disminuye hasta sólo un pequeño porcentaje al cabo de 60 minutos. El aumento

5 inicial de los recuentos depende de que los gránulos se añaden al baño en el momento cero y la cinética de disolución de las partículas es más lenta que el tiempo que tardan las partículas en distribuirse en el baño. El momento en que aparece el pico de recuentos probablemente sería diferente dependiendo de la forma y el momento en que se añaden los gránulos al baño y, por lo tanto, no es relevante en qué punto del eje temporal aparece el pico. Sin embargo, la cinética de las pendientes decrecientes indica a qué velocidad se disuelven las partículas y, por lo tanto, puede observarse que la disolución de las partículas es más rápida durante los primeros 30 min y, a partir de entonces, la cinética es más lenta.

10 Los resultados de FBRM de la Figura 5 muestran diferentes fracciones de tamaño de partícula de F-melt en el baño de disolución. Para todos los tamaños se observa un aumento inicial de la cantidad de partículas durante los primeros minutos, de ahí en adelante un pequeño descenso durante unos minutos antes de que el número de recuentos se mantenga en un valor algo constante. El aumento inicial de los recuentos depende de que los gránulos se añaden al baño en el momento cero. Sin embargo, el valor casi constante de partículas después de eso indica que la disolución de las partículas de F-melt está ocurriendo bastante rápido, durante los primeros 15 minutos y simultáneamente a medida que las partículas se distribuyen en el baño y, por lo tanto, no se observa una mayor disminución en el recuento de partículas. Esto parece estar en consonancia con el material de F-melt que, en gran medida, contiene manitol secado por pulverización y, por lo tanto, está diseñado para disolverse rápidamente.

20 En resumen, se observa que la disolución del comprimido está dominada por las propiedades del gránulo del API, mientras que F-Melt provoca la rápida desintegración típica de un comprimido orodispersable. Por lo tanto, es importante evitar la agregación de las partículas del API durante la desintegración y la disolución.

#### Influencia del Almacenamiento

25 Los gránulos modelo que contenían ticagrelor se almacenaron a 40°C con una humedad relativa (RH) del 75% durante 1 mes para estudiar el comportamiento de disolución utilizando el procedimiento FBRM descrito anteriormente. Para la comparación se prepararon gránulos frescos, es decir, no almacenados ("modelo"). Los resultados se muestran en las Figuras 6 y 7. Las partículas de ticagrelor se recibieron de tres proveedores diferentes: proveedor 1 ("AZ"); proveedor 2 ("DSM"); proveedor 3 ("Omnichem").

30 Tanto para el lote de gránulos modelo como para el lote de gránulos almacenados que contiene ticagrelor suministrado por "AZ", ambos perfiles muestran un aumento de partículas seguido de una disminución de recuentos. Sin embargo, para el material que se ha almacenado a 40°C y 75% RH durante un mes, se observa una disolución más lenta de las partículas. Además, después de 60 minutos quedan más partículas en el baño procedentes del material almacenado. Se observó un patrón general similar para el material suministrado por los demás proveedores. La disolución más lenta de las partículas del material que había estado almacenado se correlaciona con las tasas de liberación de ticagrelor. Una comparación de los datos mostrados en las Figuras 6 y 7 muestra que el ticagrelor tiene una liberación más lenta a partir de gránulos que han estado almacenados durante un mes en comparación con los gránulos no almacenados.

35 En resumen, se observó que el comportamiento de los gránulos modelo que contenían ticagrelor tras el almacenamiento coincidía con el de los comprimidos envejecidos. A partir de esto, se concluyó que los gránulos de fármaco causan cambios en la disolución de edad en comprimidos.

40 Ejemplo 11 - Efecto del Almacenamiento en la Porosidad del Gránulo de Fármaco

45 El volumen de poros y la distribución del tamaño de poros se determinaron mediante porosimetría de intrusión de mercurio (Micromeritics AutoPore III 9410). La determinación se realizó dentro del intervalo de diámetros de poro  $115 \mu\text{m} \geq \Phi \geq 0,0030 \mu\text{m}$  (30 Å). La tensión superficial y el ángulo de contacto del mercurio se fijan en 485 mN/m y 130°, respectivamente. La corrección en blanco se ha utilizado para compensar la compactación de partes del sistema penetrométrico a altas presiones. Los materiales de prueba utilizados fueron: gránulos de ticagrelor ("3606"), mezcla final de comprimidos ("3606 FB"); gránulos F-melt tipo C ("F-melt"); partículas de ticagrelor del proveedor 1 ("AZ"); partículas de ticagrelor del proveedor 2 ("DSM"); partículas de ticagrelor del proveedor 3 ("Omnichem").

50 Para garantizar que el porosímetro muestra una intrusión correcta se realizó una prueba con un material de referencia de silice de alúmina antes de los análisis. Uno de los penetrómetros utilizados para el análisis de los gránulos se utilizó para la prueba de referencia. El resultado dio un volumen de poro acumulado de  $0,55 \text{ cm}^3/\text{g}$  y un diámetro de poro medio (basado en el volumen) de 73 Å. Los valores de referencia son  $0,56 \pm 0,02 \text{ cm}^3/\text{g}$  y  $75 \pm 5 \text{ Å}$ , respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 28.

55 Tabla 28 - Datos de porosidad Hg de los materiales de ensayo antes y después del almacenamiento (1 mes a 40°C / 75% RH)

	Espécimen	Volumen de poros, cm <sup>3</sup> /g	Diámetro medio de los poros (vol), µm	Diámetro medio de los poros (área), µm/Å	Área de poros, m <sup>2</sup> /g				
		>8	<8	>8	<8	>8	<8	>8	<8
Pre-almacenamiento	3606	0,53	0,22	41	0,6	28	42	<0,1	10
	3606 FB	0,67	0,28	29	1,8	20	43	0,1	10
	AZ	0,62	0,23	24	0,9	21	45	0,1	14
	DSM	0,59	0,28	19	1,2	15	44	0,1	13
	Omnichem	0,53	0,28	35	0,5	26	41	<0,1	12
	F-melt	0,76	0,23	25	2,9	19	41	0,1	3
Post-almacenamiento (1 mes)	3606	0,55	0,20	40	0,6	24	39	<0,1	8
	3606 FB	0,69	0,26	35	1,7	28	40	<0,1	8
	AZ	0,69	0,23	27	1,1	21	41	0,1	14
	DSM	0,64	0,29	20	1,5	16	41	0,1	12
	Omnichem	0,61	0,18	36	0,5	26	38	<0,1	9
	F-melt	0,80	0,21	28	1,6	23	44	0,1	5

Los datos de porosidad de Hg para gránulos acoplados con los datos del Ejemplo 10 indican que la disminución de la porosidad y/o el aumento de la agregación causan una disminución de la velocidad de disolución para comprimidos envejecidos. El tamaño de las partículas del fármaco y las propiedades de la superficie de las partículas parecen interactuar con los parámetros del procedimiento de granulación húmeda, dando lugar a una distribución específica del tamaño de agregación, que a su vez afecta a la disolución del comprimido.

#### Ejemplo 12 - Efecto del Tamaño de las Partículas en la Disolución Tras el Almacenamiento

Se evaluaron cuatro lotes de comprimidos para estudiar los efectos del tamaño de partícula sobre las velocidades de disolución de los comprimidos antes y después del almacenamiento.

- 10 Los comprimidos se fabricaron de acuerdo con la composición del Ejemplo 7. Los parámetros asociados al API (D (v, 0,9)) y a la fabricación del comprimido (fluído de granulación y tiempo de mezcla) se muestran en la Tabla 29.

Tabla 29 - efecto de la porosidad sobre la disolución tras el almacenamiento

Lote	38	40	43	44
DOE local.	D (v, 0,9) 11µm 12kg H <sub>2</sub> O 10 min	D (v, 0,9) 22µm 10kg H <sub>2</sub> O 8,6 min	D (v, 0,9) 22µm 12kg H <sub>2</sub> O 5,2 min	D (v, 0,9) 11µm 10kg H <sub>2</sub> O 4,3 min
Datos de disolución				
Datos de 0 meses, 45 min	82,9	83,4	84,0	86,7
40°C, 75RH, 1 mes abierto, 45 min	72,0	73,1	73,0	77,8
40°C, 75RH, 1 mes cerrado, 45 min	76,0	77,0	77,9	81,0
Datos de porosidad				
Porosidad (<8um) Datos de 0 meses	0,411	0,588	0,516	0,572

La reducción de la disolución tras 1 mes de almacenamiento no fue típicamente superior a aproximadamente 10 a 11%, aunque en el Lote 44 la reducción fue de aproximadamente 7%.

Ejemplo 13 - Efecto del Tamaño de las Partículas de Ticagrelor y de las Propiedades Superficiales

- 5 Este estudio se realizó para evaluar los posibles efectos de la variabilidad de las materias primas entre proveedores, principalmente las características físicas tales como el tamaño/habitabilidad de las partículas y las propiedades de la superficie en la calidad y el tiempo de desintegración de los comprimidos.

Los lotes de sustancias farmacológicas probadas se muestran en la Tabla 30.

Tabla 30 - Lotes de sustancias farmacológicas

Proveedor	Lote	Tamaño de las partículas (µm) D (v, 0,1) / D (v, 0,5) / D (v, 0,9)
AZ Ops (EFA)	128	3/8/19
	AAUA	3/7/18
	AAAU	3/7/18
	AAAS	3/8/23
Omnichem (AOC)	605770005	2/5/13
	605770021A	2/6/14
DSM	LHCYAA4005	3/5/9
	LHCYAA5002	3/6/10

Se llevó a cabo la caracterización superficial TOF-SIMS de los distintos lotes de fármacos. Se adquirieron espectros TOF-SIMS en modos de iones positivos y negativos en modo de alta resolución de masa para todos los polvos. Para los experimentos se utilizó TOF.SIMS (ION-TOF GmbH, Alemania). 30 keV Bi<sub>3</sub><sup>+</sup> fueron los 5 iones primarios. Se utilizó un cañón de inundación de electrones para compensar la carga de la superficie de la muestra.

Las muestras se analizaron tal como se recibieron dejando caer el polvo de una miniespátula sobre cinta adhesiva de doble cara en una placa de aluminio de 1 cm<sup>2</sup>. Las placas se hicieron vibrar para que los polvos se depositaran en la cinta. El polvo sobrante se eliminó con CO<sub>2</sub>limpio. Estas muestras eran: lote 12801, lote 10 AAAU, lote 300000-01 de OmnicheM y lote LHCYAA4005 de DSM. Además de analizarse tal como se recibió, el lote LHCYAA4005 de DSM se criomolió a mano en un mortero lleno de nitrógeno líquido para exponer el interior de las partículas. El polvo criomolido resultante se montó como los polvos recibidos.

Los espectros de alta resolución de masas de las muestras tal como se recibieron se obtuvieron a partir de 15 áreas de 500 µm × 500 µm con 128 × 128 píxeles. Los espectros de alta resolución de masa del polvo criomolido se obtuvieron a partir de áreas de 200 µm × 200 µm con 64 × 64 píxeles. El tamaño nominal del haz primario en el modo de alta resolución de masa es de aproximadamente 5-6 µm.

Adicionalmente, se obtuvieron imágenes de alta resolución espacial del polvo del lote LHCYAA4005 de DSM 20 antes y después de la criomolienda. Las imágenes de alta resolución espacial fueron de 200 µm × 200 µm (a 1024 × 1024 píxeles) para la muestra tal como se recibió y de 100 µm × 100 µm (a 512 × 512 píxeles) para la muestra criomolido. Así, todas las imágenes se ajustaron al diámetro nominal del haz primario de 0,2 µm del modo de alta resolución espacial.

El análisis de datos se realizó utilizando el software proporcionado por el proveedor del instrumento (Surface Lab 6.3, Measurement Explorer, ION-TOF GmbH, Alemania).

Distribución del tamaño de partículas: se midieron unos 3 ml de polvo seco a 0,1 bar utilizando un Malvern Mastersizer 2000.

25 Los polvos de ticagrelor se caracterizan por una mala fluidez, por ejemplo, como indica una relación de Hausner grande (densidad de grifo/densidad a granel ~ 1,8-2,0). Las distribuciones de tamaño de partículas (PSD) típicas de los tres fabricantes de sustancias farmacológicas figuran en la Tabla 30.

La mayor fracción de tamaño D (v, 0,9) detectada para el suministro de AZ Ops corresponde a un hábito de partículas más extendido que, a su vez, proporciona la menor fluidez (mayor relación de Hausner).

30 Para la formulación de desintegración rápida de ticagrelor, es probable que sea importante controlar la variabilidad de la sustancia farmacológica en las formulaciones.

Además de las variaciones de PSD de la sustancia del fármaco, se cree que las propiedades superficiales de ticagrelor de diferentes lotes también pueden contribuir a los atributos del comprimido, especialmente la velocidad de disolución. El análisis TOF-SIMS de varios lotes de fármaco reveló una composición superficial 35 ligeramente diferente para un lote de DSM en comparación con los materiales de AZ Ops y OmnicheM.

En resumen, es importante controlar las propiedades físicas del fármaco para obtener un proceso de fabricación robusto a gran escala. Se consideró que las variaciones en el hábito de las partículas y, potencialmente, en sus propiedades superficiales podían afectar especialmente a las propiedades del producto final.

#### Ejemplo 14 - Evaluación de la Estabilidad del Comprimido

40 Se estudiaron los efectos del almacenamiento en los comprimidos del Ejemplo 7 tras el almacenamiento abierto en diversas condiciones, así como el almacenamiento en paquetes de ampolla de aluminio/aluminio con lámina de aluminio laminado y lámina de aluminio de cubierta (ampolla Al/Al). Los comprimidos se fabricaron siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 8 anterior.

Estudio de estabilidad bajo estrés en investigación

45 Durante el desarrollo se ha demostrado el rendimiento de los comprimidos orodispersables de ticagrelor en condiciones abiertas estresadas. El estudio expuso los comprimidos orodispersables de ticagrelor en un plato abierto a diferentes condiciones de temperatura y humedad. Al almacenar los comprimidos en un recipiente abierto, estaban sometidos a un estrés por humedad adicional al que se encontrarían si estuvieran envasados en una ampolla Al/Al.

50 Protocolo de estabilidad

*Condiciones de almacenamiento y protocolos de muestreo*

Los lotes de estabilidad primarios y el lote de apoyo se han almacenado de acuerdo con la directriz Q1A de la ICH. Los detalles de los puntos temporales de muestreo para cada condición se presentan en la Tabla 31.

Tabla 31 Protocolo de muestreo y almacenamiento para estudios primarios de estabilidad

Condiciones de almacenamiento (°C / %RH) / contenedor	Tiempo (meses)				
	0,5	3	6	9	12
5 - Control	-	(+)	(+)	(+)	(+)
25/60 - ampolla	-	+	+	+	+
25/60 - a granel	-	+	+	+	+
40/75 - ampolla	-	+	+	-	-
40/75 - a granel	-	+	+	-	-
50/AH - ampolla	-	+	-	-	-
Fotoestabilidad <sup>a</sup>	+	-	-	-	-
RH Humedad Relativa. AH Humedad Ambiente. + Muestra probada según el cronograma correspondiente. - No hay muestreo. Ampollas Al/Al. Bolsas de Al a granel 5°C Muestra de control que se utilizará como muestra de referencia al realizar el ensayo descriptivo. ( ) Prueba opcional si se observan cambios en otras condiciones. <sup>a</sup> 1,2 millones de lux-horas de luz visible y 200 vatios·hora/m <sup>2</sup> de luz ultravioleta; condición de estrés. Probado en comprimidos almacenados en un plato abierto cubierto con papel de aluminio.					

- 5 La temperatura se controla a  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  y la humedad se controla a  $\pm 5\%$  RH. El lote de estabilidad en investigación ha sido almacenado en plato abierto hasta 1 mes en los siguientes climas 25°C/60% RH, 30°C/65% RH, 40°C/75% RH y 50°C/amb.

#### Fotoestabilidad

La fotoestabilidad se ha realizado en un lote del estudio de estabilidad primaria de acuerdo con ICHQ1B.

10 Pruebas de estabilidad y límites de aceptación

- La estabilidad de comprimidos orodispersables de 90 mg de ticagrelor se ha evaluado mediante la monitorización de las características químicas y físicas apropiadas durante el estudio de estabilidad. Las pruebas realizadas incluyeron: ensayo por HPLC, productos de degradación por HPLC, desintegración, disolución (0,2% Tween 80), límites microbianos y dureza del comprimido. Las pruebas de límites microbianos se aplicaron a los 6 meses para 40°C/75 %RH y a los 12, 24 y 36 meses para 25°C/60 %RH en los estudios de estabilidad primaria ICH de la ampolla Al/Al.

#### Resultados

Los datos de estabilidad primarios ICH y los datos de estabilidad de apoyo obtenidos para comprimidos del Ejemplo 7 en paquetes de ampolla de aluminio/aluminio (Al/Al) se presentan en las Tablas 32 a 39.

- 20 Los datos de fotoestabilidad pivotal ICH obtenidos para comprimidos del Ejemplo 7 almacenados en plato abierto expuestos directamente a la luz se presentan en la Tabla 40.

La estabilidad de los comprimidos del Ejemplo 7 se probó en condiciones estresadas, 50°C/humedad ambiente (amb) durante hasta 3 meses en ampolla Al/Al. Los resultados de este estudio se presentan en las Tablas 41 a 44.

- 5 La estabilidad de los comprimidos del Ejemplo 7 se probó en condiciones estresadas, almacenamiento abierto (estudio de investigación) durante hasta 1 mes en diferentes climas. Los resultados figuran en las Tablas 45 a 48. La estabilidad de los comprimidos del Ejemplo 7 almacenados en una bolsa de aluminio de 4 capas (bolsa Al, envase a granel) se probó en diversas condiciones durante un máximo de 6 meses. Los resultados figuran en las Tablas 49 a 54.

Tabla 32 - Datos de estabilidad a 25°C/60%RH de los comprimidos, Lote 51, almacenados en ampollas Al/Al

Prueba			Tiempos de retiro para estabilidad (meses)			
			3	6	9	12
Descripción	Inicial	Comprimido blanco, circular, convexo	NCH	NCH	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	100	100	100	100	98	
Productos de degradación (% (p/p)):						
	Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Total	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)	15-28	21-27	21-31	19-33	19-29	
Disolución (% declaración etiqueta)						
	Media (45 min)	85	85	92	86	85
	Rango (45 min)	83-88	84-87	91-93	84-87	84-86
	Media (60 min)	88	90	95	89	88
	Rango (60 min)	86-91	89-91	93-96	88-91	87-90
Contenido de agua (% (p/p))	0,88	0,87	0,87	0,87	0,90	
Dureza (N) Media	62	65	57	65	56	
	Rango	48-79	53-82	48-64	50-88	45-76
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	NT	NT	Conforme	

Prueba			Tiempos de retiro para estabilidad (meses)					
			Inicial	3	6	9		
<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10 <sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10 <sup>2</sup> ufc/g) y <i>Escherichia coli</i> (deberá estar ausente).								
NCH Sin cambios								
NT No probado								
Tabla 33 - Datos de estabilidad a 40°C/75%RH de los comprimidos, Lote 51, almacenados en ampollas Al/Al								
Prueba			Tiempo (meses)					
		Inicial	3	6				
Descripción		Comprimido blanco, circular, biconvexo	NCH	NCH				
Ensayo (% declaración etiqueta)		100	98	99				
Productos de degradación (% (p/p)):								
	Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05				
	Total	<0,05	<0,05	<0,05				
Desintegración (segundos)		15-28	17-35	17-23				
Disolución (% declaración etiqueta)								
	Media (45 min)	85	78	88				
	Rango (45 min)	83-88	77-79	85-92				
	Media (60 min)	88	83	92				
	Rango (60 min)	86-91	82-83	89-95				
Contenido de agua (% (p/p))		0,88	0,86	0,89				
Dureza (N) Media		62	58	60				
	Rango	48-79	40-81	46-76				

Prueba		Inicial	Tiempos de retiro para estabilidad (meses)			
			3	6	9	12
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme		NT		Conforme	
<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10 <sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10 <sup>2</sup> ufc/g) y <i>Escherichia coli</i> (deberá estar ausente).						
NCH Sin cambios						
NT No probado						

Tabla 34 - Datos de estabilidad a 25°C/60%RH de los comprimidos, Lote 52, almacenados en ampollas Al/Al

Prueba			Tiempo (meses)			
		Inicial	3	6	9	12
Descripción		Comprimido blanco, circular, biconvexo	NCH	NCH	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	99		101	101	101	98
Productos de degradación (% (p/p)):						
	Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Total	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)	15-25	16-44	19-31	19-39	23-24	
Disolución (% declaración etiqueta)						
	Media (45 min)	83	79	86	80	77
	Rango (45 min)	79-85	77-81	85-89	79-80	76-79
	Media (60 min)	87	84	91	84	82
	Rango (60 min)	83-89	82-85	89-93	84-85	80-83
Contenido de agua (% (p/p))	0,82	0,80	0,80	0,82	0,83	
Dureza (N) Media	72	81	76	67	64	

Prueba			Tiempo (meses)			
		<b>Inicial</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>
	Rango	55-90	66-91	62-86	46-83	54-81
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	NT	NT	Conforme	

<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).  
NCH Sin cambios  
NT No probado

Tabla 35 - Datos de estabilidad a 40°C/75%RH de los comprimidos, Lote 52, almacenados en ampollas Al/Al

Prueba		Tiempo (meses)	
	<b>Inicial</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Descripción	Comprimido blanco, circular, biconvexo	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	99	101	102
Productos de degradación (% (p/p)):			
Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05
Total	<0,05	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)	15-25	17-22	13-50
Disolución (%) declaración etiqueta)			
Media (45 min)	83	82	80
Rango (45 min)	79-85	81-83	78-82
Media (60 min)	87	88	84
Rango (60 min)	83-89	87-89	83-85
Contenido de agua (%) (p/p))	0,82	0,76	0,79
Dureza (N) Media	72	73	66
Rango	55-90	63-84	58-80
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	Conforme

Prueba		Tiempo (meses)	
	Inicial	3	6
<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10 <sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10 <sup>2</sup> ufc/g) y <i>Escherichia coli</i> (deberá estar ausente).			
NCH Sin cambios			
NT No probado			

Tabla 36 - Datos de estabilidad a 25°C/60%RH de los comprimidos, Lote 53, almacenados en ampollas Al/Al

Prueba		Tiempo (meses)			
	Inicial	3	6	9	12
Descripción	Comprimido blanco, circular, biconvexo	NCH	NCH	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	98	100	98	100	99
Productos de degradación (% (p/p)):					
Sin especificar	0,06 <sup>b</sup>	0,05 <sup>b</sup>	0,06 <sup>b</sup>	0,06 <sup>b</sup>	0,06 <sup>b</sup>
Total	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06
Desintegración (segundos)	15-31	25-40	14-32	23-31	22-25
Disolución (% declaración etiqueta)					
Media (45 min)	87	86	94	87	86
Rango (45 min)	87-89	84-87	91-96	86-88	83-87
Media (60 min)	91	90	97	91	90
Rango (60 min)	90-92	89-91	94-100	90-91	88-92
Contenido de agua (% (p/p))	0,83	0,84	0,84	0,85	0,84
Dureza (N) Media	75	73	69	64	64
Rango	60-92	60-84	60-83	50-77	45-81
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	NT	NT	Conforme

<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).

<sup>b</sup> Impureza RRT 1,84

Prueba	Tiempo (meses)				
NCH Sin cambios					
NT No probado					

Tabla 37 - Datos de estabilidad a 40°C/75%RH de los comprimidos, Lote 53, almacenados en ampollas Al/Al

Prueba		Tiempo (meses)	
	Inicial	3	6
Descripción	Comprimido blanco, circular, biconvexo	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	98	100	99
Productos de degradación (% (p/p)):			
Sin especificar	0,06 <sup>b</sup>	0,06 <sup>b</sup>	0,07 <sup>b</sup>
Total	0,06	0,06	0,07
Desintegración (segundos)	15-31	17-25	15-37
Disolución (% declaración etiqueta)			
Media (45 min)	87	91	87
Rango (45 min)	87-89	88-94	85-90
Media (60 min)	91	94	92
Rango (60 min)	90-92	92-96	89-94
Contenido de agua (% (p/p))	0,83	0,81	0,84
Dureza (N) Media	75	69	66
Rango	60-92	55-89	52-78
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	Conforme

<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).

<sup>b</sup> Impureza RRT 1,84

NCH Sin cambios

NT No probado

Tabla 38 - Datos de estabilidad para 25°C/60% RH de comprimidos, Lote 54, almacenados en ampollas Al/Al

Prueba	Inicial	Tiempo (meses)	
	Inicial	3	6
Descripción	Comprimido blanco, circular, biselado plano	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	98	99	98
Productos de degradación (% (p/p)):			
Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05
Total	<0,05	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)	26-52	35-45	29-41
Disolución (% declaración etiqueta)			
Media (45 min)	93	86	86
Rango (45 min)	91-94	84-88	85-88
Media (60 min)	95	86	89
Rango (60 min)	94-95	85-88	86-90
Contenido de agua (% (p/p))	0,82	0,80	0,80
Dureza (N) Media	55	NT	66
Rango	45-66	NT	58-71
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	NT

<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).

NCH Sin cambios

NT No probado

Tabla 39 - Datos de estabilidad a 40°C/75%RH de los comprimidos, Lote 54, almacenados en ampollas Al/Al

Prueba	Inicial	Tiempo (meses)	
	3	6	
Descripción	Comprimido blanco, circular, biselado plano	NCH	NCH

Prueba	Inicial	Tiempo (meses)	
Ensayo (% declaración etiqueta)	98	98	98
Productos de degradación (% (p/p)):			
Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05
Total	<0,05	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)	26-52	17-43	29-35
Disolución (% declaración etiqueta)			
Media (45 min)	93	77	78
Rango (45 min)	91-94	75-79	77-80
Media (60 min)	95	80 <sup>b</sup>	80 <sup>b</sup>
Rango (60 min)	94-95	76-85 <sup>b</sup>	79-82 <sup>b</sup>
Contenido de agua (% (p/p))	0,82	0,79	0,80
Dureza (N) Media	55	NT	63
Rango	45-66	NT	55-71
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	Conforme

<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).

<sup>b</sup> Se han cumplido los requisitos de la Etapa 2 (12 unidades probadas),  
NCH Sin cambios  
NT No probado

#### Fotoestabilidad

Tabla 40 - Datos de fotoestabilidad de los comprimidos, Lote 51

Prueba	Inicial	Tiempo (meses)	
		0,5 (muestra)	0,5 (referencia)
Descripción	Comprimido blanco, circular, biconvexo	NCH	NT
Ensayo (% declaración etiqueta)	100	98	NT

Prueba		Tiempo (meses)	
Productos de degradación (% (p/p)):			
Sin especificar	<0,05	0,15 <sup>b</sup>	<0,05
Total	<0,05	0,15	<0,05
Desintegración (segundos)	15-28	16-34	NT
Disolución (% declaración etiqueta)			
Media (45 min)	85	84	NT
Rango (45 min)	83-88	82 - 86	NT
Media (60 min)	88	86	NT
Rango (60 min)	86-91	84-88	NT
Contenido de agua (% (p/p))	0,88	1,6	NT
Dureza (N) Media	62	54	NT
Rango	48-79	46-78	NT
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	NT

<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).

<sup>b</sup> Impureza en RRT 0,88

NCH Sin cambios

NT No probado

#### Estudios de estabilidad bajo estrés

Tabla 41 - Datos de estabilidad para condiciones estresadas, 50°C/amb para comprimidos, Lote 51 almacenado en ampolla Al/Al

Prueba	Inicial	3 meses
Descripción	Comprimido blanco, circular, biconvexo	Comprimido blanco, circular, biconvexo
Ensayo (% declaración etiqueta)	100	99
Productos de degradación (% (p/p)):		
Sin especificar	<0,05	<0,05
Total	<0,05	<0,05

Prueba	Inicial	3 meses
Desintegración (segundos)	15-28	17-25
Disolución (% declaración etiqueta)		
Media (45 min)	85	80°
Rango (45 min)	83-88	73 - 88 <sup>b</sup>
Media (60 min)	88	85 <sup>b</sup>
Rango (60 min)	86-91	78-93 <sup>b</sup>
Contenido de agua (% (p/p))	0,88	0,87
Dureza (N) Media	62	52
Rango	48-79	46-61
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	Conforme

<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).

<sup>b</sup> Se han cumplido los requisitos de la Etapa 2 (12 unidades probadas).

Tabla 42 - Datos de estabilidad para condiciones estresadas, 50°C/amb para comprimidos, Lote 52 almacenado en ampolla Al/Al

Prueba	Inicial	3 meses
Descripción	Comprimido blanco, circular, biconvexo	Comprimido blanco, circular, biconvexo
Ensayo (% declaración etiqueta)	99	101
Productos de degradación (% (p/p)):		
Sin especificar	<0,05	<0,05
Total	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)	15-25	13-30
Disolución (% declaración etiqueta)		
Media (45 min)	83	74 <sup>b</sup>
Rango (45 min)	79-85	68-81 <sup>b</sup>

Prueba	Inicial	3 meses
Media (60 min)	87	80 <sup>b</sup>
Rango (60 min)	83-89	74-87 <sup>b</sup>
Contenido de agua (% (p/p))	0,82	0,77
Dureza (N) Media	72	64
Rango	55-90	56-80
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	Conforme

<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios ( $<10^3$  ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos ( $<10^2$  ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).

<sup>b</sup> Se han cumplido los requisitos de la Etapa 2 (12 unidades probadas).

Tabla 43 - Datos de estabilidad para condiciones estresadas, 50°C/amb para comprimidos, Lote 53 almacenado en ampolla Al/Al-<sub>c</sub>

Prueba	Inicial	3 meses
Descripción	Comprimido blanco, circular, biconvexo	Comprimido blanco, circular, biconvexo
Ensayo (% declaración etiqueta)	98,4	99,3
Productos de degradación (% (p/p)):		
Sin especificar	0,06 <sup>b</sup>	0,06 <sup>b</sup>
Total	0,06	0,06
Desintegración (segundos)	15-31	14-26
Disolución (% declaración etiqueta)		
Media (45 min)	87	87
Rango (45 min)	87-89	84 - 89
Media (60 min)	91	91
Rango (60 min)	90-92	88-95
Contenido de agua (% (p/p))	0,83	0,82
Dureza (N) Media	75	58
Rango	60-92	48-74

Prueba	Inicial	3 meses
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	Conforme
<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10 <sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10 <sup>2</sup> ufc/g) y <i>Escherichia coli</i> (deberá estar ausente).		
<sup>b</sup> Impureza RRT 1,84		

Tabla 44 - Datos de estabilidad para condiciones estresadas, 50°C/amb, para comprimidos, Lote 54 almacenado en ampolla Al/Al.

Prueba	Inicial	3 meses
Descripción	Comprimido blanco, circular, biselado plano	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	98	99
Productos de degradación (% (p/p)):		
Sin especificar	<0,05	<0,05
Total	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)	26-52	15-22
Disolución (% declaración etiqueta)		
Media (45 min)	93	74 <sup>b</sup>
Rango (45 min)	91-94	73-76 <sup>b</sup>
Media (60 min)	95	78 <sup>b</sup>
Rango (60 min)	94-95	76-79 <sup>b</sup>
Contenido de agua (% (p/p))	0,82	0,78
Dureza (N) Media	55	57
Rango	45-66	52-63
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	Conforme
<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10 <sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10 <sup>2</sup> ufc/g) y <i>Escherichia coli</i> (deberá estar ausente).		
<sup>b</sup> Se han cumplido los requisitos de la Etapa 2 (12 unidades probadas).		
NCH Sin cambios		

##### 5 Estudios de estabilidad estresados y abiertos (En Investigación)

Tabla 45 - Datos de estabilidad para condiciones estresadas, 25°C/60%RH para comprimidos, Lote 45 almacenado abierto

Prueba	Inicial	1 semana	2 semanas	1 mes
Descripción	Comprimido blanco, circular, biselado plano	NCH	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	101	NT	NT	97
Productos de degradación (% (p/p)):				
Sin especificar	<0,05	NT	NT	<0,05
Total	<0,05	NT	NT	<0,05
Desintegración (segundos)	≤60	≤60	≤60	≤60
Disolución (% declaración etiqueta)				
Media	83	78	79	77 <sup>a</sup>
Rango	81-87	75-82	78-82	73-80 <sup>a</sup>
Contenido de agua (% (p/p))	0,9	2,7	2,3	2,2
Dureza del Comprimido (N)	56	23	26	28

<sup>a</sup> Se han cumplido los requisitos de la Etapa 2 (12 unidades probadas).

NCH Sin cambios  
NT No probado

Tabla 46 - Datos de estabilidad para condiciones estresadas, 30°C/65%RH para comprimidos, Lote 45 almacenado abierto

Prueba	Inicial	1 semana	2 semanas	1 mes
Descripción	Comprimido blanco, circular, biselado plano	NCH	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	101	NT	NT	100
Productos de degradación (% (p/p)):				
Sin especificar	<0,05	NT	NT	<0,05
Total	<0,05	NT	NT	<0,05
Desintegración (segundos)	≤60	≤60	≤60	≤60

Prueba		Inicial	1 semana	2 semanas	1 mes
Disolución (% declaración etiqueta)					
	Media	83	76 <sup>a</sup>	75 <sup>a</sup>	74 <sup>a</sup>
	Rango	81-87	73-78 <sup>a</sup>	72-77 <sup>a</sup>	71-76 <sup>a</sup>
Contenido de agua (% (p/p))		0,9	2,9	2,4	2,2
Dureza del Comprimido (N)		56	18	19	20
<sup>a</sup> Se han cumplido los requisitos de la Etapa 2 (12 unidades probadas). NCH Sin cambios NT No probado					

Tabla 47 - Datos de estabilidad para condiciones estresadas, 40°C/75%RH para comprimidos, Lote 45 almacenado abierto

Prueba		Inicial	1 semana	2 semanas	1 mes
Descripción		Comprimido blanco, circular, biselado plano	NCH	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)		101	NT	NT	99
Productos de degradación (% (p/p)):					
	Sin especificar	<0,05	NT	NT	<0,05
	Total	<0,05	NT	NT	0,10
Desintegración (segundos)		≤60	≤60	≤60	≤60
Disolución (% declaración etiqueta)					
	Media	83	73 <sup>a</sup>	74 <sup>a</sup>	72 <sup>a</sup>
	Rango	81-87	70-74 <sup>a</sup>	71-76 <sup>a</sup>	69-75 <sup>a</sup>
Contenido de agua (% (p/p))		0,9	3,4	2,7	2,4
Dureza del Comprimido (N)		56	15	16	15

Prueba		Inicial	1 semana	2 semanas	1 mes
a Se han cumplido los requisitos de la Etapa 2 (12 unidades probadas).					
NCH Sin cambios					
NT No probado					

Tabla 48 - Datos de estabilidad para condiciones estresadas, 50°C/amb para comprimidos, Lote 45 almacenado abierto

Prueba		Inicial	1 semana	2 semanas	1 mes
Descripción		Comprimido blanco, circular, biselado plano	NCH	NCH	NCH
Ensayo (% declaración etiqueta)	101		NT	NT	99
Productos de degradación (% (p/p)):					
	Sin especificar	<0,05	NT	NT	<0,05
	Total	<0,05	NT	NT	<0,05
Desintegración (segundos)		≤60	≤60	≤60	≤60
Disolución (% declaración etiqueta)					
	Media	83	78	77	77
	Rango	81-87	78-79	75-80	75-78
Contenido de agua (% (p/p))	0,9		0,3	0,6	0,7
Dureza del Comprimido (N)	56		56	53	53
NCH Sin cambios					
NT No probado					

5 Tabla 49 - Datos de estabilidad para 25°C/60% RH de comprimidos orodispersables de ticagrelor, 90 mg, Lote 51, almacenados en bolsas de Al

Prueba		Inicial	Tiempo (meses)			
			3	6	9	12
Descripción		Comprimido blanco, redondo, convexo	NCH	NCH	NCH	NCH
Ensayo (%)	100		99	100	98	99

Prueba		Inicial	Tiempo (meses)			
Productos de degradación (%) (p/p)):						
	Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Total	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)		28	48	31	37	23
Disolución (% declaración etiqueta)						
	Media	88	89	97	89	89
	Rango	86-91	85-92	95-101	87-91	85-91
Contenido de agua (% (p/p))		0,88	0,90	0,90	0,92	0,95
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme		NT	NT	NT	NT
<p><sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (&lt;10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (&lt;10<sup>2</sup> ufc/g) y <i>Escherichia coli</i> (deberá estar ausente).</p> <p>NCH Sin cambios</p> <p>NT No probado</p>						

Tabla 50 - Datos de estabilidad para 40°C/75% RH de comprimidos orodispersables de ticagrelor, 90 mg, Lote 51, almacenados en bolsas de Al

Prueba		Inicial	Tiempo (meses)	
			3	6
Descripción		Comprimido blanco, redondo, convexo	NCH	NCH
Ensayo (%)		100	99	100
Productos de degradación (% (p/p)):				
	Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05
	Total	<0,05	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)		28	29	25
Disolución (% declaración etiqueta)				
	Media	88	83	92
	Rango	86-91	81-85	90-95
Contenido de agua (% (p/p))		0,88	0,86	0,89
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme		NT	Conforme

Prueba	Inicial	Tiempo (meses)
<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10 <sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10 <sup>2</sup> ufc/g) y <i>Escherichia coli</i> (deberá estar ausente). NCH Sin cambios NT No probado		

Tabla 51 - Datos de estabilidad para 25°C/60% RH de comprimidos orodispersables de ticagrelor, 90 mg, Lote 52, almacenados en bolsas de Al

Prueba	Inicial	3	6	9	12
Descripción	Comprimido blanco, redondo, convexo	NCH	NCH	NCH	NCH
Ensayo (%)	99	99	99	100	99
Productos de degradación (%) (p/p):					
Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Total	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)	25	35	54	31	26
Disolución (% declaración etiqueta)					
Media	87	82	91	83	83
Rango	83-89	80-84	88-93	80-85	81-85
Contenido de agua (% (p/p))	0,82	0,82	0,85	0,87	0,88
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	NT	NT	NT

<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).  
NCH Sin cambios  
NT No probado

5 Tabla 52 - Datos de estabilidad para 40°C/75% RH de comprimidos orodispersables de ticagrelor, 90 mg, Lote 52, almacenados en bolsas de Al

Prueba	Inicial	Tiempo (meses)
		3      6
Descripción	Comprimido blanco, redondo, convexo	NCH      NCH
Ensayo (%)	99	99      100

Prueba		Inicial	Tiempo (meses)		
Productos de degradación (% (p/p)):					
	Sin especificar	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Total	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Desintegración (segundos)		25	29	40	
Disolución (% declaración etiqueta)					
	Media	87	85	84	
	Rango	83-89	82-87	82-91	
Contenido de agua (% (p/p))		0,82	0,81	0,86	
Calidad microbiana <sup>a</sup>		Conforme	NT	Conforme	
<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10 <sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10 <sup>2</sup> ufc/g) y <i>Escherichia coli</i> (deberá estar ausente). NCH Sin cambios NT No probado					

Tabla 53 - Datos de estabilidad para 25°C/60% RH de comprimidos orodispersables de ticagrelor, 90 mg, Lote 53, almacenados en bolsas de Al

Prueba		Inicial	3	6	9	12
Descripción		Comprimido blanco, redondo, convexo	NCH	NCH	NCH	NCH
Ensayo (%)		98	101	100	100	99
Productos de degradación (% (p/p)):						
	Sin especificar	0,06 <sup>1</sup>	0,05 <sup>1</sup>	0,06 <sup>1</sup>	0,06 <sup>1</sup>	0,06 <sup>1</sup>
	Total	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06
Desintegración (segundos)		31	38	31	31	29
Disolución (% declaración etiqueta)						
	Media	91	89	97	91	90
	Rango	90-92	87-91	93-100	89-92	90-92

Prueba	Inicial	Tiempo (meses)			
Contenido de agua (%) (p/p)	0,83	0,88	0,89	0,88	0,94
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	NT	NT	NT

<sup>1</sup> Impureza RRT 1,84  
<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).  
 NCH Sin cambios  
 NT No probado

Tabla 54 - Datos de estabilidad para 40°C/75% RH de comprimidos orodispersables de ticagrelor, 90 mg, Lote 53, almacenados en bolsas de Al

Prueba	Inicial	Tiempo (meses)	
		3	6
Descripción	Comprimido blanco, redondo, convexo	NCH	NCH
Ensayo (%)	98	98	99
Productos de degradación (% (p/p)):			
Sin especificar	0,06 <sup>1</sup>	0,06 <sup>1</sup>	0,07 <sup>1</sup>
Total	0,06	0,06	0,07
Desintegración (segundos)	31	37	23
Disolución (% declaración etiqueta)			
Media	91	98	92
Rango	90-92	94-102	90-93
Contenido de agua (% (p/p))	0,83	0,85	0,87
Calidad microbiana <sup>a</sup>	Conforme	NT	Conforme

<sup>1</sup> Impureza RRT 1,84  
<sup>a</sup> Recuento total de microbios aerobios (<10<sup>3</sup> ufc/g), recuento total combinado de levaduras y mohos (<10<sup>2</sup> ufc/g) y *Escherichia coli* (deberá estar ausente).  
 NCH Sin cambios  
 NT No probado

## 5 Resumen de los resultados y discusión

### *Estudios de estabilidad primaria ICH*

Los datos de estabilidad de los comprimidos almacenados en ampollas Al/Al no muestran cambios significativos en la descripción, ensayo, productos de degradación, desintegración o disolución tras 12 meses de

almacenamiento a 25°C/60% RH. El almacenamiento en la condición acelerada de 40°C/75% RH después de 6 meses no muestra cambios significativos en la descripción, ensayo, productos de degradación, desintegración o disolución. La disolución muestra una variación de los datos a lo largo del tiempo, pero no se aprecia ninguna tendencia y todos los resultados cumplen los requisitos de la especificación.

5 El contenido de agua y la calidad microbiana no muestran cambios significativos tras 12 meses de almacenamiento a 25°C/60% RH. El almacenamiento en condiciones aceleradas de 40°C/75%RH después de 6 meses no muestra cambios significativos.

10 La dureza de los comprimidos generalmente disminuye como resultado de la absorción de humedad, que debilita los comprimidos. Por lo tanto, la inhibición de la absorción de humedad es beneficiosa para la estabilidad de los comprimidos. Sin embargo, la tenacidad subjetiva de los comprimidos sigue siendo buena aunque la dureza se haya reducido por la absorción de humedad.

*Fotoestabilidad y condición bajo estrés*

15 Los datos de estabilidad de los comprimidos almacenados en un plato abierto en condiciones de fotoestabilidad muestran que la luz no tiene un efecto significativo sobre la estabilidad de los comprimidos. Se observó la formación de un producto de degradación a niveles muy bajos para los comprimidos expuestos directamente a la luz. El medicamento está totalmente protegido en la ampolla Al/Al, ya que es impenetrable a la luz. La condición estresada de 50°C/ambiente no muestra cambios significativos en la descripción, ensayo, productos de degradación, desintegración, disolución, agua o calidad microbiana después de 3 meses de almacenamiento en ampollas Al/Al.

20 *Estudio de estabilidad bajo estrés en investigación*

25 Los datos de estabilidad generados durante el estudio de investigación demuestran que el almacenamiento hasta 1 mes abierto, no parece tener un efecto adverso sobre la descripción, el ensayo, los productos de degradación, la desintegración o la disolución. Se observó un aumento del contenido de agua en los comprimidos almacenados en condiciones húmedas. Este aumento de la cantidad de agua parece influir en la dureza de los comprimidos, ya que los hace más blandos. Se trata de una propiedad inherente a los comprimidos orodispersables, ya que están diseñados para absorber agua y desintegrarse fácilmente.

Ejemplo 15 - Estudio de Biodisponibilidad Relativa (Estudio A)

30 Un estudio de biodisponibilidad relativa (en lo sucesivo denominado estudio clínico A) comparó el comprimido orodispersable del Ejemplo 7, administrado con agua (después de la dispersión oral) y sin agua, con un comprimido recubierto con película que contenía 90 mg de ticagrelor. En el estudio clínico A, el comprimido orodispersable también se suspendió en agua y se administró a través de una sonda nasogástrica, y se comparó con el comprimido recubierto con película.

35 La composición del comprimido orodispersable utilizado en el estudio clínico A fue idéntica a la del Ejemplo 7 y se fabricó a un tamaño de lote de 256 kg.

40 El comprimido recubierto con película utilizado en el estudio clínico A fue equivalente al comprimido recubierto con película de ticagrelor comercializado.

45 Los perfiles de disolución para los comprimidos orodispersables y recubiertos con película utilizados en el estudio clínico A, obtenidos utilizando el procedimiento de liberación propuesto (muestreo manual utilizado y % de ticagrelor disuelto medido por UV) se presentan en la Figura 8. Como puede observarse, los perfiles de disolución de los comprimidos orodispersables y recubiertos con película son similares, lo que *in vivo* se traduce en una exposición similar.

Diseño y Metodología del Estudio:

Este estudio fue un estudio abierto, aleatorizado, de cuatro períodos, cuatro tratamientos, cruzado en sujetos sanos de ambos性es sin potencial fértil, realizado en un único centro de estudio. El estudio estaba compuesto por:

- Un periodo de detección de 21 días como máximo;
- Cuatro períodos de tratamiento durante los cuales los sujetos residieron antes de la cena la noche anterior a la dosis de ticagrelor (Día -1) hasta al menos 48 horas después de la dosis; dados de alta en la mañana del Día 3; y
- Una visita final entre 5 y 10 días después de la última administración de ticagrelor.

50 Hubo un período mínimo de lavado de 7 días entre cada administración de dosis. Los sujetos recibieron dosis únicas de ticagrelor de 4 formas diferentes en ayunas. Tras un ayuno nocturno de al menos 10 horas, cada

sujeto recibió una dosis única de cada tratamiento en 4 ocasiones, respectivamente. El protocolo de tratamiento se resume en la Tabla 55.

Tabla 55 - Protocolo de tratamiento

Tratamiento	Producto	Administración	Dosis
Tratamiento A	Producto de prueba	Ticagrelor OD comprimidos administrados con 200 mL de agua	1 × 90 mg
Tratamiento B	Producto de prueba	Ticagrelor OD comprimidos administrados sin agua	1 × 90 mg
Tratamiento C	Producto de prueba	Comprimidos de Ticagrelor OD suspendidos en agua para ser administrados a través de una sonda nasogástrica en el estómago (total de 200 mL de agua)	1 × 90 mg
Tratamiento D	Producto de referencia	Ticagrelor IR comprimidos administrados con 200 mL de agua	1 × 90 mg

Producto de prueba: Ticagrelor 90 mg comprimido OD de acuerdo con el Ejemplo 7  
 Producto de referencia: Ticagrelor 90 mg comprimido IR (liberación inmediata)

## 5 Sujetos del estudio

Se inscribieron en el estudio 36 sujetos sanos de ambos sexos (sin potencial reproductivo) y 30 lo completaron. Todos los sujetos eran varones o mujeres sanos de 18 a 55 años, con un índice de masa corporal entre 18,5 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> inclusive y un peso mínimo de 50 kg y máximo de 100 kg inclusive.

### Duración del Tratamiento:

- 10 La duración de la participación en el estudio para cada sujeto fue de aproximadamente 7 a 8 semanas y consistió en una visita de Cribado (del Día -21 al -1), ingreso en la unidad clínica (el Día -1 de cada periodo de tratamiento), 4 períodos de tratamiento interno (Días 1 a 3) con un periodo de lavado de 7 días entre administraciones del medicamento en investigación (IMP) en cada periodo de tratamiento y una visita de Seguimiento después del Periodo de Tratamiento 4.
- 15 Los sujetos recibieron una dosis única de IMP el Día 1 de cada uno de los 4 períodos de tratamiento interno.

### Cumplimiento del Tratamiento:

La dosificación tuvo lugar en la Unidad Clínica de Fase Temprana de PAREXEL. Tras la administración del IMP, se realizó una comprobación de la boca y las manos del sujeto. Se registraron el día y la hora exactos de la administración de IMP, así como el volumen de agua que acompañaba a la administración.

20 Criterios de evaluación:

### Parámetros Fármacocinéticos:

Los parámetros PK se evaluaron para ticagrelor (progenitor) y su metabolito activo ARC124910XX basándose en las concentraciones plasmáticas.

#### Parámetros PK Primarios:

$C_{max}$	Concentración plasmática máxima observada
$AUC_{(0-t)}$	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable del analito.
$AUC$	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de cero a infinito

25

### Parámetros PK Secundarios:

$t_{max}$	Tiempo hasta alcanzar la concentración máxima observada
$t_{1/2\lambda z}$	Vida media asociada a la pendiente terminal ( $\lambda_z$ ) de una curva semilogarítmica concentración-tiempo.
$MRC_{max}$	Relación entre la $C_{max}$ del metabolito y la $C_{max}$ del progenitor, ajustada en función de las diferencias de pesos moleculares.
$MRAUC_{(0-t)}$	Relación entre el $AUC_{(0-t)}$ del metabolito y el $AUC_{(0-t)}$ del progenitor, ajustada en función de las diferencias de pesos moleculares.
$MRAUC$	Relación entre el $AUC$ del metabolito y el $AUC$ del progenitor, ajustada a las diferencias de pesos moleculares

Se enumeraron los parámetros PK de diagnóstico.

Variables de Seguridad:

5 Las variables de seguridad incluyeron acontecimientos adversos (AEs), constantes vitales (presión arterial y pulso), electrocardiogramas de 12 derivaciones (ECGs) y evaluaciones de laboratorio (hematología, química clínica y análisis de orina).

10 Además de lo anterior, también se informó de los hallazgos de la exploración física, las pruebas de embarazo (sólo mujeres) y el uso de medicación concomitante. Se evaluaron la serología viral, la hormona estimulante del tiroides (TSH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) (sólo en mujeres), la coagulación y las drogas de abuso en orina, el alcohol y la cotinina.

Procedimientos Estadísticos:

Determinación del Tamaño de la Muestra

15 Basándose en el intervalo de bioequivalencia de 0,80-1,25 para ticagrelor y su metabolito activo AR-C124910XX y un coeficiente de variación (CV) intra-sujeto para  $C_{max}$  y  $AUC$  de ticagrelor y AR-C124910XX menor o igual al 24%, se necesitaron 28 sujetos evaluables para alcanzar una potencia del 90%.

Hasta 36 sujetos fueron aleatorizados a un diseño Williams de 4 secuencias para 4 períodos y 4 tratamientos: ADBC, BACD, CBDA y DCAB, con el fin de garantizar al menos 28 sujetos evaluables al final del último período de tratamiento.

Análisis Farmacocinético:

20 Los parámetros farmacocinéticos se resumieron para cada tratamiento utilizando estadísticas descriptivas. En la medida de lo posible, se presentaron las siguientes estadísticas descriptivas: n, media geométrica, CV geométrico, media aritmética, desviación típica aritmética, mediana, mínimo y máximo. Para  $t_{max}$ , sólo se presentaron n, mediana, mínimo y máximo.

25 La comparación de la biodisponibilidad de los tratamientos A, B y C (producto de prueba) y D (producto de referencia) se evaluó en la relación de  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  transformados logarítmicamente, y  $AUC$  tanto de ticagrelor como de AR-C124910XX utilizando un enfoque de intervalo de confianza (CI) de 2 caras al 90% basado en un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) que incluía efectos fijos para el tratamiento, la secuencia, el período y el sujeto dentro de la secuencia.

30 Todos los parámetros PK se transformaron logarítmicamente antes del análisis. Las diferencias estimadas entre tratamientos y los CI del 90% en la escala logarítmica se transformaron a la inversa para obtener los cocientes de medias geométricas de cada par de tratamientos.

Con fines exploratorios, se repitió el ANOVA descrito anteriormente con un efecto aleatorio de sujeto dentro de la secuencia.

Análisis de Seguridad:

35 Todos los AEs se codificaron utilizando el Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA), y se enumeraron para cada sujeto. Los resultados de las mediciones de los signos vitales, la hematología, la química clínica y los valores de coagulación se enumeraron por sujeto y punto temporal. Los resultados del ECG de 12

derivaciones se enumeraron para cada sujeto y los resultados de la exploración física se enumeraron por sistema corporal para cada sujeto.

Resultados Fármacocinéticos:

Tras 90 mg de comprimidos de ticagrelor OD con agua, sin agua o suspendidos en agua para ser administrados por sonda nasogástrica, los perfiles de concentración plasmática-tiempo de ticagrelor y del metabolito AR-C124910XX fueron en general similares a los que siguieron a 90 mg de comprimidos de ticagrelor IR. Los perfiles se caracterizaron por una rápida absorción de ticagrelor con  $C_{\text{max}}$  alcanzada en una mediana  $t_{\text{max}}$  de aproximadamente 2 horas posdosis y una rápida formación del metabolito ARC124910XX con una mediana  $t_{\text{max}}$  de 2 a 3 horas posdosis. Tras alcanzar la  $C_{\text{max}}$ , las concentraciones plasmáticas de ticagrelor y del metabolito AR-C124910XX disminuyeron con una media terminal  $t_{1/2\alpha}$  de 7,99 - 8,21 horas y 9,35 - 9,48 horas, respectivamente. La  $C_{\text{max}}$  y el AUC del metabolito plasmático ARC124910XX fue del 27,1 - 30,0% y del 38,2 - 40,5% de la  $C_{\text{max}}$  y el AUC de ticagrelor en plasma, respectivamente.

Los parámetros PK medios derivados fueron similares en los 4 tratamientos para ticagrelor y el metabolito AR-C124910XX, lo que sugiere que la velocidad de absorción ( $C_{\text{max}}$  y  $t_{\text{max}}$ ) y la extensión de la absorción (AUC) entre los tratamientos fueron similares.

Los CI del 90% de los cocientes de medias geométricas para el AUC de ticagrelor (90,27, 99,89) y el AUC del metabolito AR-C124910XX (91,36, 98,42) estaban contenidos en su totalidad dentro del intervalo de aceptación del 80 - 125%. La  $C_{\text{max}}$  de ticagrelor en comprimidos OD con agua fue de aproximadamente el 15% (90% CI: 76,77, 93,78) inferior al de los comprimidos IR, mientras que el CI del 90% para el metabolito AR-C124910XX C (82,03, 98,39) estaba contenido dentro del intervalo 80 - 125%.

Los CI del 90% de los cocientes de medias geométricas para ticagrelor y AR-C124910XX AUC ([89,81, 100,99] y [91,78, 99,82], respectivamente) y  $C_{\text{max}}$  ([88,22, 105,79] y [90,53, 104,90], respectivamente) tras la administración de ticagrelor OD comprimidos sin agua, y AUC ([90,26, 98,73] y [93,26, 99,87], respectivamente) y  $C_{\text{max}}$  ([85,59, 99,25] y [90,83, 103,74], respectivamente) después de que los comprimidos de ticagrelor OD suspendidos en agua para ser administrados por sonda nasogástrica, se contuvieran en su totalidad dentro del intervalo de aceptación del 80 - 125%.

La variabilidad entre sujetos fue de baja a moderada y fue similar entre tratamientos tanto para ticagrelor como para el metabolito AR-C124910XX; el CV% medio geométrico en  $C_{\text{max}}$  de ticagrelor y metabolito AR-C124910XX fue de aproximadamente 25 - 34%, y en AUC de ticagrelor y metabolito AR-C124910XX fue de aproximadamente 19 - 44%.

Resultados de Seguridad

Durante la realización de este estudio no se produjeron muertes, acontecimientos adversos graves ni AEs que condujeran a la interrupción permanente del IMP.

Se reportaron un total de 18 AEs en 9 (25,0%) sujetos, todos ellos clasificados como de intensidad leve. Todos los AEs se resolvieron al final del estudio.

Los AEs reportados con mayor frecuencia fueron mareos en la clase de órganos del sistema de Trastornos del Sistema Nervioso y tromboflebitis en el SOC de Trastornos Vasculares en 2 (5,6%) sujetos, respectivamente.

No se observaron tendencias en los AEs, los valores de laboratorio clínico, las mediciones de los signos vitales, las lecturas del ECG de 12 derivaciones y la exploración física.

Este estudio abierto, aleatorizado, de cuatro períodos, cuatro tratamientos, cruzado, de un solo centro y una sola dosis, se diseñó para evaluar la biodisponibilidad de los comprimidos de ticagrelor OD, en comparación con los comprimidos de ticagrelor IR en sujetos sanos.

La extensión de la absorción (AUC) después de comprimidos de ticagrelor OD con agua, sin agua, o suspendidos en agua para ser administrados por sonda nasogástrica fue equivalente a la después de comprimidos de ticagrelor IR, con los CI del 90% de los cocientes de medias geométricas para ticagrelor y metabolito ARC124910XX AUC totalmente contenidos dentro del intervalo de aceptación de 80 - 125%. El  $C_{\text{max}}$  de los comprimidos de ticagrelor OD con agua fue de aproximadamente el 15% (90% CI: 76,77, 93,78) inferior al de los comprimidos de ticagrelor IR, mientras que el CI del 90% para la  $C_{\text{max}}$  del metabolito AR-C124910XX, así como la  $C_{\text{max}}$  de ticagrelor y del metabolito AR-C124910XX de los comprimidos de ticagrelor OD sin agua o suspendidos en agua para ser administrados por sonda nasogástrica, estaban totalmente contenidos en el intervalo del 80 - 125%.

1. (i) El grado de absorción de los comprimidos de ticagrelor 90 mg OD administrados con agua fue equivalente al de ticagrelor IR, mientras que su  $C_{\text{max}}$  fue aproximadamente un 15% inferior al de los comprimidos de ticagrelor 90 mg IR.

2. (ii) Los comprimidos de Ticagrelor 90 mg OD administrados sin agua fueron bioequivalentes a ticagrelor 90 mg comprimidos IR.
  3. (iii) Los comprimidos de Ticagrelor 90 mg OD suspendidos en agua, administrados a través de sonda nasogástrica en el estómago fueron bioequivalentes a los comprimidos de ticagrelor 90 mg IR.
- 5 Este resultado demostró que la formulación de los comprimidos de ticagrelor OD, así como las formas de administración de los comprimidos de ticagrelor OD, no afectaron en gran medida a los perfiles farmacocinéticos de ticagrelor y del metabolito AR-C124910XX, en comparación con los comprimidos IR. En general, las dosis únicas de 90 mg de comprimidos de ticagrelor en varones sanos y mujeres no gestantes se consideraron seguras y bien toleradas en este estudio.
- 10 Los parámetros farmacocinéticos y las comparaciones según los criterios estándar de bioequivalencia se presentan en la Tabla 56.

Tabla 56 - Comparaciones de las exposiciones del estudio clínico A, comprimido orodispersable frente a comprimido recubierto con película, de acuerdo con los criterios de bioequivalencia.

Parámetro	Tratamiento	N	Media GLS	n	Par	Proporción media	Cl 90%	
AUC (ng.h/mL)	A	30	3072	30	A/D	94,96	90,27, 99,89	
	D	33	3236					
	B	31	3241	31	B/D	95,24	89,81, 100,99	
	D	33	3404					
	C	33	3220	33	C/D	94,40	90,26, 97,73	
	D	33	3411					
$C_{\max}$ (ng/mL)	A	30	428,3	30	A/D	84,85	76,77, 93,78	
	D	33	504,8					
	B	31	500,0	31	B/D	96,61	88,22, 105,79	
	D	33	517,5					
	C	33	477,9	33	C/D	92,16	85,59, 99,25	
	D	33	518,6					
ODT - Comprimido orodispersable.								
Tratamiento A - ODT con agua. ODT colocado en la lengua, después de la desintegración posteriormente tragado con 200 mL de agua; Tratamiento B - ODT sin agua. ODT colocado en la lengua, después de la desintegración posteriormente tragado con saliva; Tratamiento C - ODT suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica (volumen total de agua administrado de 200 mL); Tratamiento D - Comprimido recubierto con película administrado con 200 mL de agua. AUC: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de cero a infinito; $C_{\max}$ : concentración plasmática máxima (pico) del fármaco tras la administración de una dosis única; N: todos los sujetos del conjunto de análisis farmacocinéticos; n: todos los sujetos incluidos en el conjunto de análisis estadísticos; GLS: mínimos cuadrados geométricos; Cl: intervalo de confianza.								

También se realizó un estudio de bioequivalencia (estudio clínico B) en sujetos japoneses. Se trata de un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, de tres períodos y tres tratamientos, en sujetos japoneses sanos (hombres y mujeres), realizado en un único centro de estudio.

El estudio comprendía:

- 5 1. (i) Un periodo de detección de 28 días como máximo;
2. (ii) Tres períodos de tratamiento durante los cuales los sujetos residirán antes de la cena la noche anterior a la dosificación con ticagrelor (Día -1) hasta al menos 48 horas después de la dosificación; dados de alta en la mañana del Día 3; y
3. (iii) Una visita final entre 5 y 10 días después de la última administración de ticagrelor.
- 10 10 Hubo un período mínimo de lavado de 7 días entre cada administración de dosis. Los sujetos recibieron dosis únicas de ticagrelor de tres formas distintas en ayunas. Tras un ayuno nocturno de al menos 10 horas, cada sujeto recibió una dosis única de cada tratamiento en tres ocasiones, respectivamente. El protocolo de tratamiento se resume en la Tabla 57.

Tabla 57 - Protocolo de tratamiento

Tratamiento	Producto	Administración	Dosis
Tratamiento A	Producto de prueba (Ticagrelor 90 mg comprimidos OD)	Ticagrelor OD comprimidos administrados con 150 mL de agua	1 × 90 mg
Tratamiento B	Producto de prueba (Ticagrelor 90 mg comprimidos OD)	Ticagrelor OD comprimidos administrados sin agua	1 × 90 mg
Tratamiento C	Producto de referencia (Ticagrelor 90 mg comprimidos IR)	Ticagrelor IR comprimidos administrados con 150 mL de agua	1 × 90 mg

15

La vía de administración fue oral. Los pacientes recibieron una dosis única del producto de prueba o del producto de referencia. Cada sujeto participó en el estudio entre 7 y 8 semanas.

20 En cada período de tratamiento se recogieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas tanto de ticagrelor como de su metabolito activo AR-C124910XX: 0 horas (predosis) y postdosis a las 0,5 (30 minutos), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 y 48 horas (14 muestras por período de tratamiento). Se analizaron muestras de plasma para ticagrelor y AR-C124910XX utilizando un ensayo validado.

25 En el estudio, el comprimido orodispersable de ticagrelor (según el Ejemplo 7) se administró con agua (después de la dispersión oral) y sin agua y se comparó con el comprimido recubierto con película de ticagrelor de 90 mg. Se utilizaron los mismos lotes incluidos en el estudio clínico A para el producto de prueba y el producto de referencia. El comprimido orodispersable de ticagrelor administrado con y sin agua demostró ser bioequivalente al comprimido recubierto con película de ticagrelor en sujetos japoneses. Los parámetros farmacocinéticos y las comparaciones según los criterios estándar de bioequivalencia se presentan en la Tabla 58.

Tabla 58 - Comprimidos comparados con Comprimidos Ticagrelor IR (Conjunto de análisis farmacocinéticos)

Par (Prueba / Referencia)	Parámetro (unidad)	n	Media geométrica LS*		Comparaciones Pares por	
			Prueba	Referencia	Cociente#	90%CI#
OD con agua/IR	AUC (h·ng/mL)	41	3515	3595	97,75	94,40, 101,21
	AUC <sub>(0-t)</sub> (h·ng/mL)	41	3457	3536	97,76	94,46, 101,18

Par (Prueba Referencia) / Parámetro (unidad)	n	Media geométrica LS*		Comparaciones Pares		por
		Prueba	Referencia	Cociente#	90%CI#	
	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	41	529,8	568,7	93,16	85,80, 101,15
OD sin agua/IR	AUC (h·ng/mL)	41	3468	3594	96,50	93,31, 99,80
	AUC <sub>(0-t)</sub> (h·ng/mL)	41	3406	3534	96,38	93,24, 99,63
	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	41	532,7	568,7	93,67	87,88, 99,84

ANOVA: análisis de la varianza; AUC = área bajo la curva concentración plasmática-tiempo desde cero extrapolada al infinito; AUC<sub>(0-t)</sub>: área bajo la curva concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable del analito; CI: intervalo de confianza; C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima observada; IR: liberación inmediata; máx: máximo; mín: mínimo; n: número de sujetos incluidos en el análisis de comparación estadística; OD: orodispersible; SD: desviación estándar.

\* Basado en comparaciones equilibradas por pares y con retrotransformación.  
# La media geométrica del cociente y el CI se retrotransformaron y se presentaron como porcentaje.  
§ Resultado basado en ANOVA del parámetro farmacocinético transformado logarítmicamente con tratamiento, secuencia, período y sujeto dentro de la secuencia como efectos fijos.

#### Ejemplo Comparativo 17 - Evaluación de los Paquetes de Ampolla de Empuje

Se llevó a cabo un estudio en el que participaron 10 personas de prueba (7 mujeres y 3 hombres, de edades comprendidas entre los 22 y los 58 años) con paquetes de ampolla de empuje.

- 5 A cada persona se le proporcionaron 10 tarjetas de ampolla, cada tarjeta de ampolla contenía 10 comprimidos (100 comprimidos por persona en total). Los comprimidos eran idénticos a los comprimidos orodispersables del Ejemplo 7.

A continuación, se pidió a cada persona que expulsara todos los comprimidos de la forma en que lo haría normalmente.

10 Resultado

El número de comprimidos rotos fue el siguiente:

Media: 2,5 comprimidos partidos por 100 (es decir, por persona)

Rango: 0-7 comprimidos partidos por 100 (es decir, por persona)

#### Ejemplo 18 - Evaluación de Paquetes de Ampolla Rasgables

- 15 Las pruebas realizadas con paquetes de ampolla estándar de aluminio/aluminio de empuje dieron como resultado aproximadamente un 2,5% de comprimidos rotos (véase el Ejemplo Comparativo 17). Se realizó otro estudio en el que participaron 10 personas (4 mujeres y 6 hombres, de edades comprendidas entre 25 y 53 años) con paquetes de ampolla de empuje modificados.

20 Los paquetes de ampolla modificados se muestran en la Figura 9. La modificación consistió en la escisión de una porción triangular del material del paquete de ampolla del borde exterior adyacente a cada una de las ampollas. La escisión se realizó con una herramienta de perforación perfilada.

Los sujetos de este estudio diferían de los del estudio anterior en el que se utilizaron los paquetes de ampolla de empuje (es decir, el estudio del Ejemplo Comparativo 17).

Se prepararon muestras de envases, incluidas muestras que contenían elementos gráficos, para evaluar la rotura de los comprimidos y ver si los pacientes entenderían cómo abrir el envase. Las dimensiones exteriores 172x88 mm.

- 5 A cada persona se le proporcionaron 10 tarjetas de ampolla, cada tarjeta de ampolla contenía 10 comprimidos (100 comprimidos por persona en total). Los comprimidos eran idénticos a los comprimidos orodispersables del Ejemplo 7.

#### Protocolo de Prueba

Mostrar el paquete de ampolla (10 comprimidos) con una etiqueta que contiene gráficos (texto y símbolos) a la persona que realiza la prueba y decir con una redacción aproximada:

- 10 "Estamos haciendo una prueba de envasado en diez personas para ver cómo funciona este envase. Le pediremos que saque todos los comprimidos de este paquete de ampolla. Puede empezar con cualquier comprimido del paquete de ampolla. Antes de empezar a sacar los comprimidos, observe este paquete de ampolla que contiene un texto en una de sus caras. A continuación, recibirá un paquete de ampolla idéntico pero sin texto. De ese paquete de ampolla debe sacar los diez comprimidos. Los comprimidos contienen el principio activo Brilinta. Cuando haya vaciado un paquete de ampolla, pondré todos los comprimidos en el recipiente de plástico y le entregaré otro paquete de ampolla. Sacará en total 100 comprimidos, es decir, 10 paquetes de ampolla. Cuando hayan sacado todos los comprimidos les haré algunas preguntas".
- 15

A continuación, se entrega al sujeto el primer paquete de ampolla con la etiqueta. Esto se retiró cuando el sujeto lo había leído. Se entregó un paquete de ampolla cada vez. Se anotó el tiempo aproximado de lectura de la etiqueta. Se anotó el procedimiento por el que las personas de prueba empiezan a sacar los comprimidos (por ejemplo, arrancándolos, empujándolos o de otro modo). Se tomó nota del número de comprimidos rotos.

Si una persona de prueba expulsaba todos los comprimidos del primer paquete de ampolla, se le pedía que volviera a leer la etiqueta y se le incitaba a rasgarla. A continuación, la persona debía abrir los 9 paquetes de ampolla restantes.

- 25 Despues de la prueba, a las personas de prueba se les hicieron una serie de preguntas para puntuar, entre ellas:

- ¿Fue fácil sacar los comprimidos del paquete de ampolla?
- ¿Cree que este envase es más fácil o más difícil de abrir que un paquete de ampolla estándar?

#### Resultado

- 30 El número de comprimidos rotos fue el siguiente:

- Se extrajeron 953 comprimidos mediante el procedimiento de apertura de lágrimas; de ellos, 1 comprimido estaba roto.
- Se extrajeron 47 comprimidos por el procedimiento de empuje, de los cuales 7 estaban rotos.

Los datos se resumen en la Tabla 59.

- 35 Tabla 59 - Resultados

Género	Edad	¿Empezó con desgarro o empuje?	No. de comprimidos que empuja hacia afuera	Roto	No. de comprimidos abiertos rasgados	Roto	Fácil de sacar rasgando	¿Es más fácil rasgar que empujar?
Hombre	27	Empuje	10	3	90	0	5	Lágrima
Mujer	38	Lágrima	7	1	93	0	4	Lágrima
Hombre	41	Lágrima	0	-	100	0	5	Lágrima
Hombre	39	Empuje	10	1	90	0	5	Lágrima

Género	Edad	¿Empezó con desgarro o empuje?	No. de comprimidos que empuja hacia afuera	Roto	No. de comprimidos abiertos rasgados	Roto	Fácil de sacar rasgando	¿Es más fácil rasgar que empujar?
Hombre	53	Empuje	10	1	90	0	4	Lágrima
Mujer	44	Lágrima	0	-	100	1	4	Mismo
Mujer	46	Lágrima	0	-	100	0	4	Lágrima
Hombre	25	Lágrima	10	1	90	0	4	Mismo
Hombre	41	Lágrima	0	-	100	0	5	Lágrima
Mujer	51	Lágrima	0	-	100	0	3	Empuje

## REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende:

(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol en una proporción del 10 al 18% en peso del comprimido;

5 hidroxipropilcelulosa entre el 0,9 y el 2% en peso del comprimido;

sílice coloidal anhidra entre el 0,5 y el 1 % en peso del comprimido;

manitol del 47 al 67% en peso del comprimido;

xilitol del 2,5 al 4% en peso del comprimido;

fosfato cálcico dibásico anhidro entre el 2 y el 3,5% en peso del comprimido;

10 celulosa microcristalina del 9 al 15% en peso del comprimido;

crospovidona del 5 al 9% en peso del comprimido; y

estearil fumarato sódico del 1 al 2% en peso del comprimido;

en el que el comprimido tiene una dureza de 50 a 150N y un tiempo de desintegración inferior a 60 segundos, medido según el procedimiento establecido en la monografía 701 de la Farmacopea de Estados Unidos.

15 2. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el comprimido comprende aproximadamente 60 mg de (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol.

3. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el comprimido comprende aproximadamente 90 mg de (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol.

20 4. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el comprimido tiene una dureza de 55 a 90N.

5. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que él (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol está sustancialmente presente en forma del polimorfo II.

25 6. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que él (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol está sustancialmente presente en forma del polimorfo III.

30 7. Un procedimiento para la preparación de un comprimido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende la etapa de mezclar (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol y sílice coloidal anhidra junto con, o en, un líquido, proporcionando así un granulado húmedo.

35 8. Un comprimido como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o prevención de eventos aterotrombóticos en un paciente con enfermedad cardiovascular, opcionalmente en el que los eventos aterotrombóticos se seleccionan del grupo que consiste en muerte cardiovascular, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad arterial periférica.

40 9. Un comprimido como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o prevención de la trombosis del stent en un paciente al que se le ha implantado un stent para el tratamiento del síndrome coronario agudo.

10. El comprimido para uso de acuerdo con la Reivindicación 8 o la Reivindicación 9, en el que el uso implica la administración de dicho comprimido a un paciente anciano o a un paciente que ha sufrido un infarto de miocardio o una apoplejía.

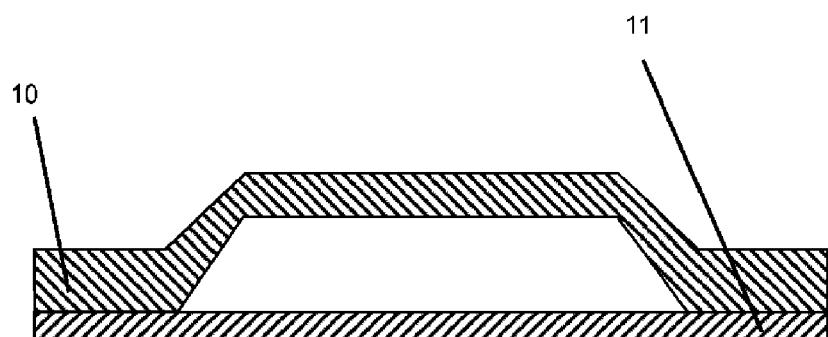


Fig 1A

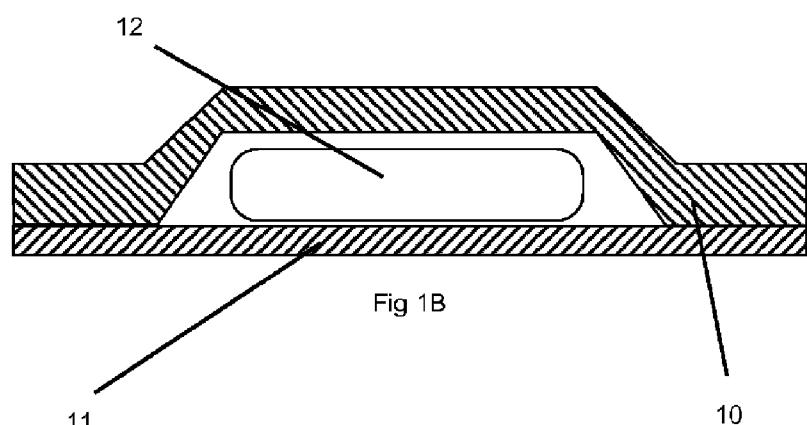


Fig 1B

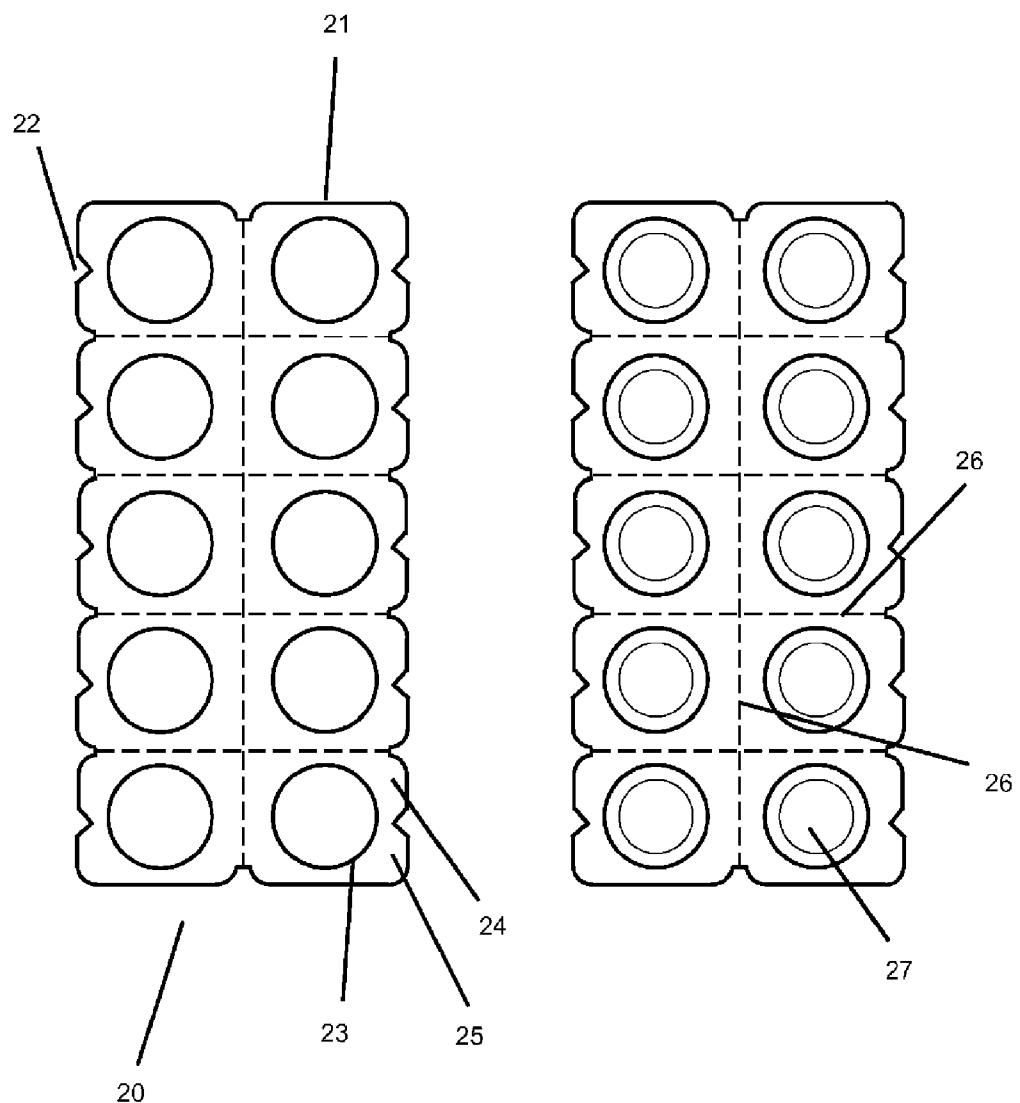


Fig 2A

Fig 2B

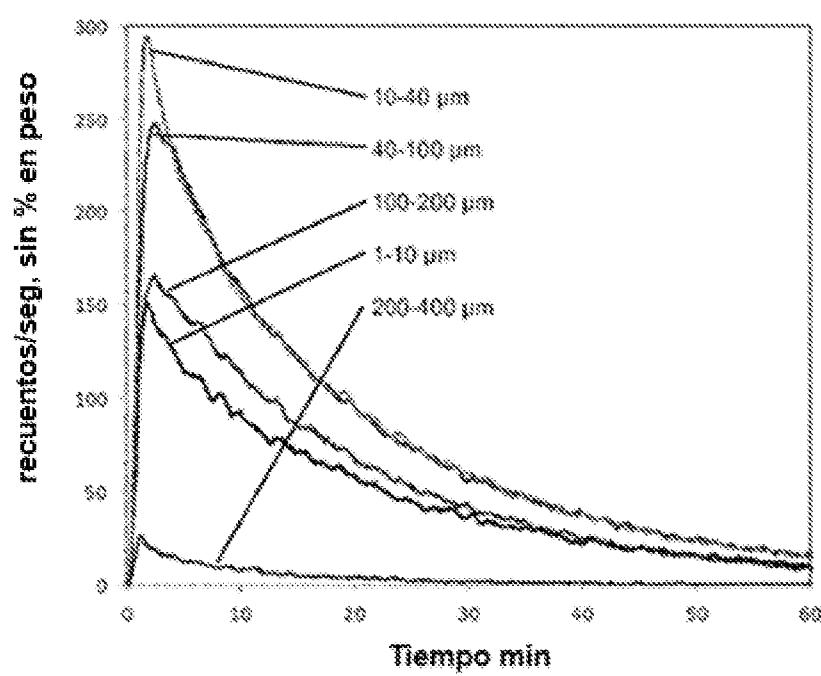
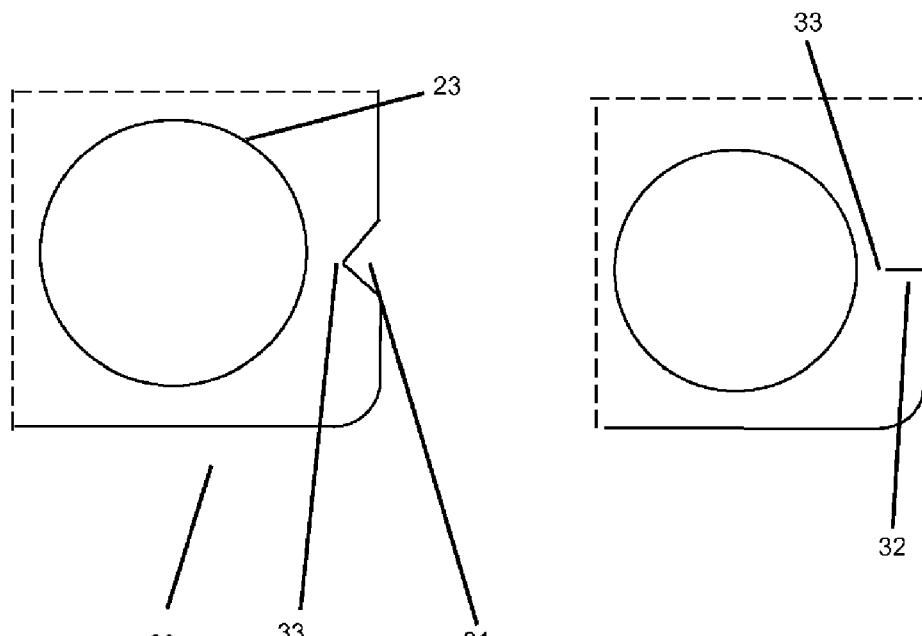


Fig 4

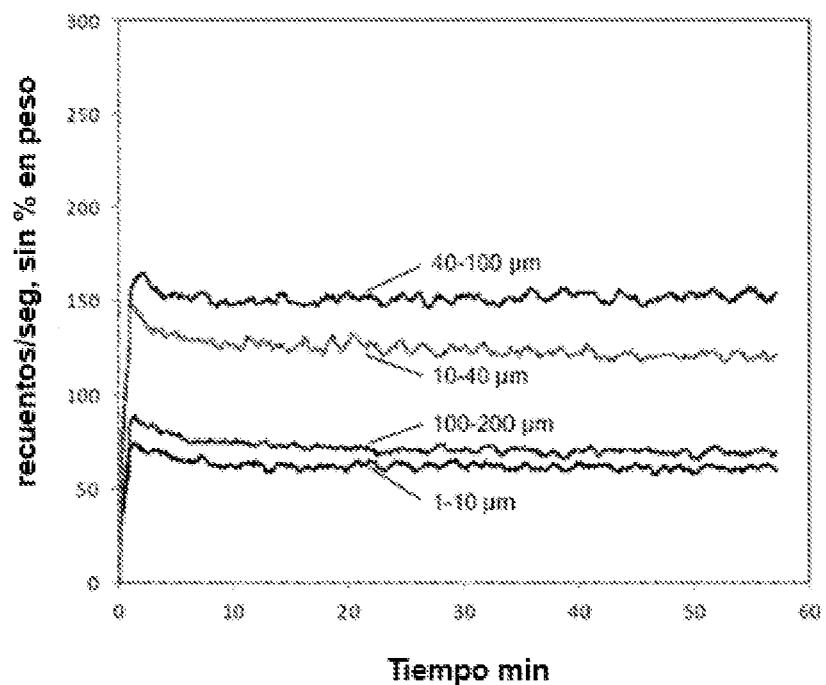


Fig 5

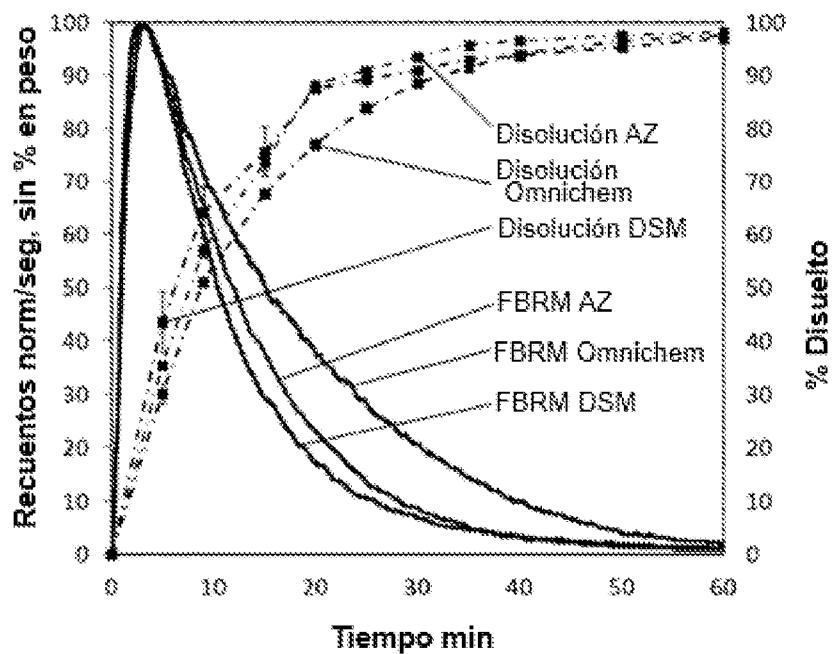


Fig 6

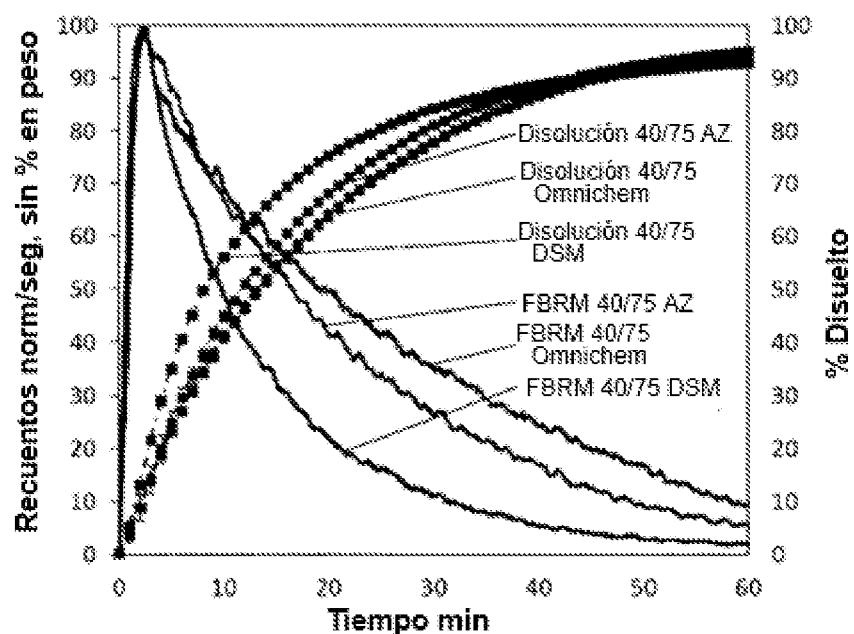


Fig 7

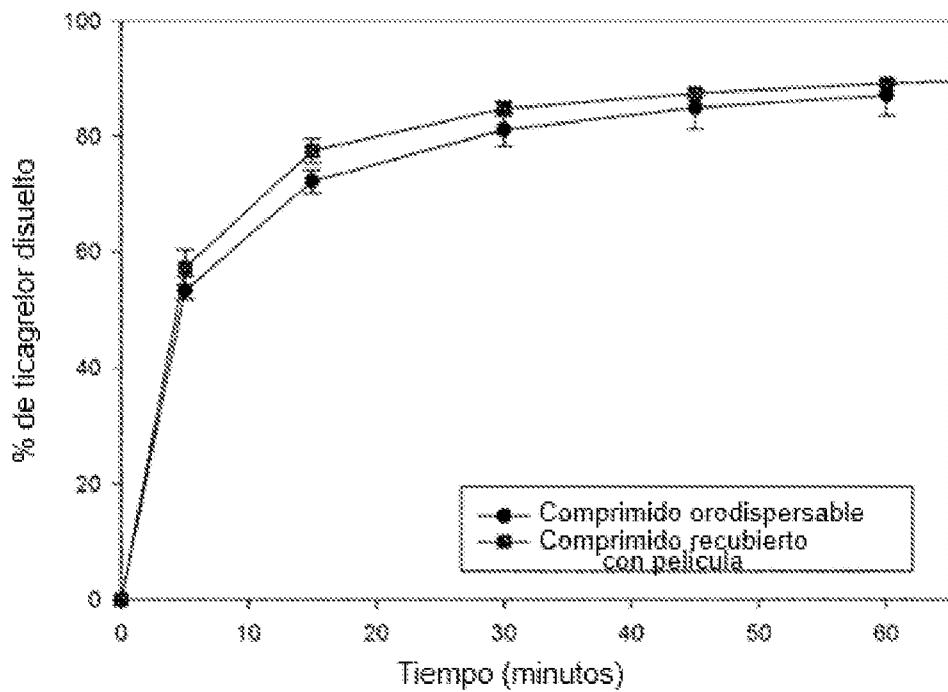


Fig 8

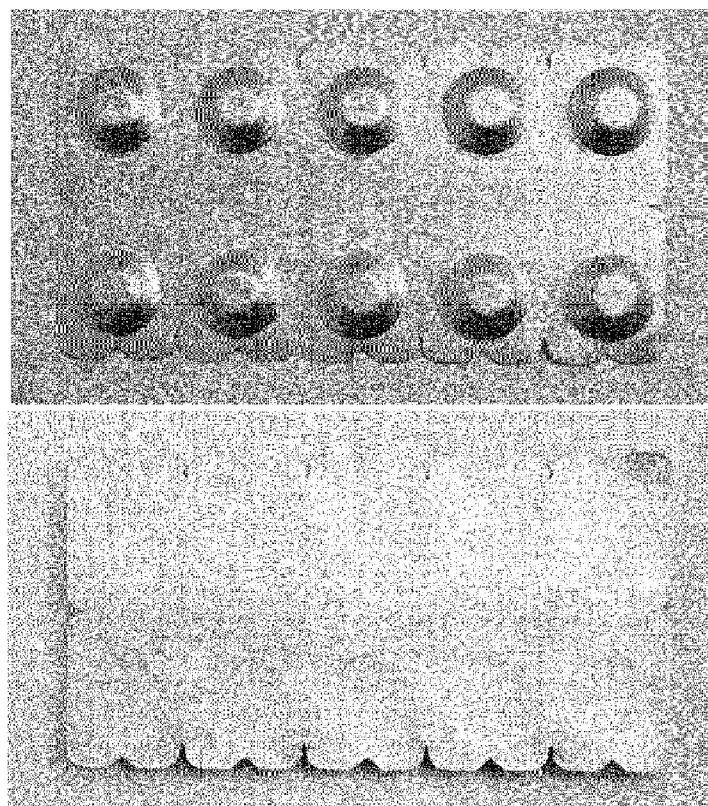


Fig 9