

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 919**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2019** **PCT/US2019/027456**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2019** **WO19204193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2019** **E 19722333 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024** **EP 3781132**

54 Título: **Formulaciones de apixaban**

30 Prioridad:

16.04.2018 US 201862658175 P

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

22.11.2024

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (50.0%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US y
PFIZER INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

BADAWY, SHERIF, IBRAHIM, FARAG;
STEVENS, TIMOTHY, D.;
KUNTZ, DANIEL y
WAYBRANT, BRETT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 988 919 T3

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

DESCRIPCIÓN

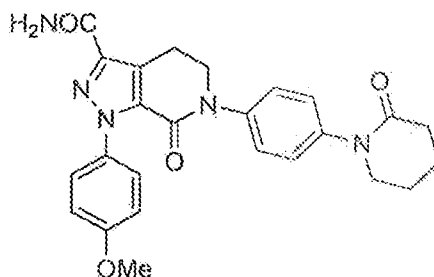
Formulaciones de apixaban

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de apixaban.

10 Antecedentes de la invención

El apixaban es un compuesto conocido que tiene la estructura:



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

20 El apixaban se describe en la Patente Estadounidense No. 6.967.208 y en las Publicaciones de Solicitud de Patente Estadounidenses No. 2012/0087978 y 2013/0045245. El apixaban tiene utilidad como inhibidor del factor Xa y se está desarrollando para la administración oral en una variedad de indicaciones que requieren el uso de un agente antitrombótico, como en pacientes después de una cirugía electiva de cadera o rodilla y prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular o para el tratamiento de trombosis venosa.

25 Existe una necesidad continua de formulaciones para la administración de apixaban a la población pediátrica y a los adultos que no pueden tragar una forma de dosificación sólida.

Sumario de la invención

30 En el presente documento se describe una formulación que comprende un núcleo tratado que comprende un sustrato núcleo de núcleo y apixaban y un portador en el sustrato de núcleo, en donde el núcleo tratado comprende del 0,001 % al 0,20 % p/p de apixaban, en donde el apixaban y el portador están en una capa formada sobre una superficie del sustrato de núcleo, en donde el apixaban y el portador se aplican a la superficie del sustrato de núcleo por un proceso de dispersión en capas por pulverización realizado con una concentración de apixaban en un disolvente por debajo del límite de solubilidad.

35 En una modalidad de la presente invención, la formulación es adecuada para la dispersión y/o disolución en alimentos o bebidas. En una modalidad, la formulación está contenida en una cápsula de gelatina o una cápsula de HPMC o una cápsula de espolvoreado (es decir, una cápsula de espolvoreado, dispersión y/o disolución).

40 En una modalidad, la formulación comprende por lo menos un núcleo tratado. En una modalidad, la formulación comprende numerosos núcleos tratados. En una modalidad, el núcleo tratado puede comprender un sustrato de núcleo, tal como una esfera o perla de azúcar, o una partícula de celulosa microcristalina, lactosa y/o manitol, a la que se aplica apixaban. El núcleo o los núcleos tratados se pueden colocar en una cápsula.

45 Otra modalidad de la presente invención es un método para tratar un trastorno tromboembólico, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación que comprende apixaban.

50 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama de efectos que resume la biodisponibilidad relativa de cápsulas de espolvoreado de 25 x 0,1 mg de apixaban con respecto a tabletas de 5 x 0,5 mg de apixaban.

55 La Figura 2 muestra el perfil de concentración plasmática de apixaban promedio (+SD) frente al tiempo por tratamiento.

La Figura 3 muestra una distribución de tamaño de los núcleos tratados.

Descripción detallada de la invención

La administración oral de formas de dosificación sólidas de apixaban (tales como tabletas o cápsulas) a pacientes que tienen dificultad para tragar es un desafío. Se realizaron estudios para desarrollar una formulación sólida de apixaban que sea adecuada para la dispersión y/o disolución, por ejemplo, en alimentos o bebidas, con el fin de facilitar la administración oral.

Debido a la baja masa corporal de los recién nacidos, lactantes e incluso niños, puede ser necesaria una pequeña dosis de apixaban, por ejemplo, tan solo 0,1 mg de apixaban. Además, debido a que la masa corporal de los recién nacidos, infantes y niños aumenta proporcionalmente rápidamente con la edad, es importante poder administrar dosis variables de apixaban con incrementos estrechos (por ejemplo, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg). En dosis tan bajas, es un desafío hacer una forma de dosificación que proporcione una uniformidad adecuada en la dosificación de apixaban. Tradicionalmente, las formulaciones líquidas dispensadas volumétricamente se han usado para la dosificación incremental baja de productos farmacéuticos. Sin embargo, ahora se ha encontrado que se puede lograr una buena uniformidad de contenido de formas de dosificación sólidas de apixaban, particularmente a las dosis bajas mencionadas anteriormente, usando núcleos tratados como se describe en este documento.

En una modalidad, la formulación comprende por lo menos un núcleo tratado, que comprende un sustrato de núcleo y apixaban y un portador en el sustrato de núcleo, en donde el núcleo tratado comprende del 0,001 % al 0,20 % p/p de apixaban, en donde el apixaban y el portador están en una capa formada sobre la superficie del sustrato de núcleo, en donde el apixaban y el portador se aplican a la superficie del sustrato de núcleo por un proceso de dispersión en capas por pulverización realizado con una concentración de apixaban en un disolvente por debajo del límite de solubilidad. En una modalidad, la formulación comprende numerosos núcleos tratados. En una modalidad, el núcleo tratado comprende un sustrato de núcleo. Este sustrato de núcleo, por ejemplo, puede tener varias formas y tamaños, y puede ser una perla o una esfera.

El sustrato de núcleo puede ser sólido o hueco. En una modalidad, el sustrato de núcleo es una partícula de azúcar, como una perla o esfera de azúcar. En una modalidad, la perla o esfera de azúcar comprende por lo menos uno de entre jarabe de azúcar, almidón de maíz y sacarosa. Las esferas de azúcar adecuadas incluyen SUGLETS® que se pueden adquirir en Colorcon, Harleysville, PA. En una modalidad, el sustrato de núcleo es una partícula de celulosa microcristalina, lactosa y/o manitol. En una modalidad, el sustrato de núcleo comprende por lo menos aproximadamente 75% p/p, por lo menos aproximadamente 80% p/p, por lo menos aproximadamente 85% p/p, por lo menos aproximadamente 90% p/p, o por lo menos aproximadamente 95% p/p de la formulación. En una modalidad, el sustrato de núcleo comprende desde aproximadamente 89% p/p hasta aproximadamente 91% p/p de la formulación. En otra modalidad, el sustrato de núcleo es una esfera o perla de azúcar, que comprende aproximadamente 90% p/p de la formulación. El tamaño del sustrato de núcleo puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 180 micras a aproximadamente 250 micras.

En una modalidad, el núcleo tratado comprende además un portador que facilita la unión o adhesión de apixaban al núcleo tratado antes de la dispersión y/o disolución en alimentos o bebidas. El portador puede comprender uno o más compuestos. Los portadores adecuados incluyen aglutinantes y/o agentes formadores de películas. Los aglutinantes y agentes formadores de película adecuados se enumeran, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8ª ed. El portador preferiblemente tiene buena solubilidad en agua. Los ejemplos adecuados incluyen un compuesto celulósico. En una modalidad, el portador es hidroxipropilcelulosa (HPC) y/o hipromelosa (HPMC). La hidroxipropilcelulosa adecuada incluye Klucel™-EF que puede adquirirse en Ashland, Covington, KY y Nisso HPC-LM que puede adquirirse en Nisso America, Nueva York, NY. La hipromelosa adecuada incluye Methocel™ E5 Premium LV HPMC que puede adquirirse en Dow Chemical Company, Midland, MI. En una modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado puede incluir por lo menos aproximadamente 1% p/p de portador, por lo menos aproximadamente 5% p/p de portador, por lo menos aproximadamente 9% p/p de portador, por lo menos aproximadamente 10% p/p de portador, por lo menos aproximadamente 11% p/p de portador, o cualquier cantidad entre ellos. En una modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado comprende desde aproximadamente 9% p/p de portador hasta aproximadamente 11% p/p de portador. En una modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado comprende desde aproximadamente un 9,6% p/p de portador hasta aproximadamente un 10,2% p/p de portador. En otra modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado comprende aproximadamente 9,9% p/p de portador. El portador puede, por ejemplo, formar una película continua que incorpora apixaban sobre el sustrato de núcleo, o puede mejorar la capacidad del apixaban para adherirse a la superficie del sustrato de núcleo.

El tamaño del núcleo tratado puede ser de hasta aproximadamente 150 micras, por lo menos aproximadamente 150 micras, por lo menos aproximadamente 180 micras, por lo menos aproximadamente 200 micras, por lo menos aproximadamente 212 micras, por lo menos aproximadamente 250 micras, por lo menos aproximadamente 300 micras, por lo menos aproximadamente 355 micras, o cualquier tamaño entre ellos. El tamaño del núcleo tratado, por ejemplo, puede ser de hasta aproximadamente 355 micras. En una modalidad, el tamaño del núcleo tratado es de

aproximadamente 150 micras a aproximadamente 355 micras. En una modalidad, el tamaño del núcleo tratado es de aproximadamente 150 micras a aproximadamente 300 micras. En una modalidad, el tamaño del núcleo tratado es de aproximadamente 180 micras a aproximadamente 250 micras. En una modalidad, el tamaño del núcleo tratado es de aproximadamente 212 micras a aproximadamente 250 micras. En una modalidad, el tamaño del núcleo tratado es de aproximadamente 250 micras a aproximadamente 300 micras.

En una modalidad, los tamaños de los núcleos tratados presentan una distribución de tamaños. En una modalidad, los núcleos tratados comprenden por lo menos aproximadamente 60% p/p de núcleos tratados de un tamaño desde aproximadamente 212 hasta aproximadamente 250 micras, por lo menos aproximadamente un 70% p/p de núcleos tratados de un tamaño de aproximadamente 212 a aproximadamente 250 micras, por lo menos aproximadamente 80 % p/p de núcleos tratados de un tamaño de aproximadamente 212 a aproximadamente 250 micras o cualquier cantidad entre ellos. En una modalidad, los núcleos tratados comprenden desde aproximadamente 60% p/p hasta aproximadamente 80% p/p de núcleos tratados con un tamaño de aproximadamente 212 a aproximadamente 250 micras. En una modalidad, los núcleos tratados comprenden desde aproximadamente 70% p/p hasta aproximadamente 80% p/p de núcleos tratados con un tamaño de aproximadamente 212 a aproximadamente 250 micras. En una modalidad, los núcleos tratados comprenden desde aproximadamente 5,0% p/p hasta aproximadamente 15% p/p de núcleos tratados con un tamaño de aproximadamente 180 a aproximadamente 212 micras, desde aproximadamente 60% p/p a aproximadamente 80% p/p de núcleos tratados de un tamaño de aproximadamente 212 a aproximadamente 250 micras, y desde aproximadamente 5,0% p/p a aproximadamente 15% p/p de núcleos tratados de un tamaño desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 300 micras. En una modalidad, los núcleos tratados comprenden aproximadamente 13% p/p de núcleos tratados de tamaño desde aproximadamente 180 hasta aproximadamente 212 micras, aproximadamente 74% p/p de núcleos tratados de tamaño desde aproximadamente 212 hasta aproximadamente 250 micras y aproximadamente 10% p/p de núcleos tratados con un tamaño de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 micras. En la Figura 3 se muestra una distribución de tamaño de los núcleos tratados. El tamaño del núcleo tratado y la distribución del tamaño del núcleo tratado pueden determinarse mediante análisis de tamices (es decir, mediante el paso a través de tamices de tamaño de malla progresivamente más pequeño). Se cree que la selección de una distribución de tamaño de núcleo tratado adecuada contribuye a la uniformidad del contenido de apixaban en la formulación. Una distribución de tamaño de núcleo tratado estrecho puede ser beneficiosa para proporcionar una buena uniformidad de contenido. En una modalidad, desde aproximadamente 60% p/p hasta aproximadamente 90% p/p de los núcleos tratados están entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% del tamaño promedio del núcleo tratado. En una modalidad, desde aproximadamente 60% p/p hasta aproximadamente 90% p/p de los núcleos tratados están entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% del tamaño promedio del núcleo tratado. En una modalidad, desde aproximadamente 70% p/p hasta aproximadamente 80% p/p de los núcleos tratados están entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% del tamaño promedio del núcleo tratado. En una modalidad, desde aproximadamente 70% p/p hasta aproximadamente 80% p/p de los núcleos tratados se encuentran entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% del tamaño promedio del núcleo tratado. En una modalidad, aproximadamente 74% p/p de los núcleos tratados están dentro de aproximadamente 12% del tamaño promedio del núcleo tratado. La distribución deseable del tamaño del núcleo tratado puede ejercerse controlando o seleccionando el tamaño de los sustratos del núcleo usados para formar el núcleo tratado y/o la aplicación del portador y apixaban sobre el mismo, por ejemplo, mediante la técnica de dispersión en capas por pulverización (SLD, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, los sustratos del núcleo se pueden seleccionar de modo que tengan la desviación antes mencionada del tamaño promedio del sustrato de núcleo.

Pueden estar presentes aglomerados de los núcleos tratados. Estos aglomerados pueden ser dobles y/o triples. En una modalidad, los núcleos tratados se pueden pasar a través de un tamiz para eliminar los aglomerados, por ejemplo, un tamiz de 300 micras.

El apixaban en el núcleo tratado y/o en la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado puede estar en forma cristalina y/o amorfa. Por ejemplo, puede ser la Forma N-1 (pura) y/o la Forma H2-2 (hidrato) de apixaban.

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

Tabla 1

Forma	N-1	H2-2
Solvato	Ninguno	Dihidratado
T	+22	+22
a(Å)	10,233(1)	6,193(1)
b(Å)	13,852(1)	30,523(1)
c(Å)	15,806(1)	13,046(1)
$\alpha, ^\circ$	90	90
$\beta, ^\circ$	92,98(1)	90,95(1)
$\gamma, ^\circ$	90	90
V(Å ³)	2237,4(5)	2466,0(5)

Z'	1	1
V _m	559	617
SG	P ₂₁ /n	P ₂₁ /n
D _{calc}	1,364	1,335
R	0,05	0,09
símbolos de Sol.	Ninguno	2 H ₂ O
Z' es el número de moléculas por unidad asimétrica. T (°C) es la temperatura de los datos cristalográficos. V _m = V (celda unitaria)/(ZZ')		

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

5

Tabla 2

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

El núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado puede incluir por lo menos aproximadamente 0,001% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,01% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,05% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,07% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,09% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,1% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,11% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,12% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,13% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,14% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,15% p/p de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,20% p/p de apixaban, o cualquier cantidad entre ambos. En una modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado comprende desde aproximadamente 0,001% p/p hasta aproximadamente 0,20% p/p de apixaban. En otra modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado comprende desde aproximadamente 0,01% p/p hasta aproximadamente 0,15% p/p de apixaban. En otra modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado comprende desde aproximadamente 0,09% p/p hasta aproximadamente 0,11% p/p de apixaban. En otra modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado comprende aproximadamente 0,1% p/p de apixaban.

En una modalidad, la proporción de masa de apixaban con respecto al portador es por lo menos aproximadamente 90:10, por lo menos aproximadamente 95:5, por lo menos aproximadamente 99:1, por lo menos aproximadamente 99,5:0,5 o cualquier cantidad entre ellos. En una modalidad, la proporción de apixaban con respecto al portador es de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 99,5:0,5. En una modalidad, la proporción de apixaban con respecto al portador es de aproximadamente 99:1.

En una modalidad, la formulación comprende además un antiadherente. En una modalidad, el anti-adherente es talco, almidón, celulosa microcristalina (MCC) y/o HPMC. El anti-adherente puede reducir o eliminar la aglomeración de los núcleos tratados. El almidón adecuado incluye almidón 1500 que puede adquirirse en Colorcon Inc., Harleysville, PA. La celulosa microcristalina adecuada incluye Avicel® PH105 que puede adquirirse de DuPont Co., Wilmington, DE. La HPMC adecuada incluye Methocel™ E5 Premium LV HPMC que puede adquirirse de Dow Chemical Company, Midland, MI.

En una modalidad, la formulación puede incluir por lo menos aproximadamente 1% p/p de anti-adherente, por lo menos aproximadamente 2% p/p de anti-adherente, por lo menos aproximadamente 3% p/p de anti-adherente, por lo menos aproximadamente 4% p/p de antiadherente, por lo menos aproximadamente 5% p/p de antiadherente, o cualquier cantidad intermedia. En una modalidad, la formulación comprende desde aproximadamente 1% p/p de antiadherente hasta aproximadamente 5% p/p de antiadherente. En una modalidad, la formulación comprende desde aproximadamente 2% p/p de antiadherente hasta aproximadamente un 3% p/p de antiadherente. En una modalidad, la formulación comprende aproximadamente 2% p/p de antiadherente. En otra modalidad, la formulación comprende aproximadamente 3% p/p de antiadherente. Si se usa un anti-adherente, se mezcla en seco con los núcleos tratados de la formulación.

En una modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado tiene un contenido de agua. En una modalidad, el contenido de agua puede ser por lo menos aproximadamente 0,5% p/p, por lo menos aproximadamente 1,0% p/p, por lo menos aproximadamente 1,5% p/p, por lo menos aproximadamente 2,0% p/p, o

cualquier cantidad entre ambos. En una modalidad, el contenido de agua del núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado es desde aproximadamente 0,5% p/p hasta aproximadamente 2,0% p/p. En otra modalidad, el contenido de agua del núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado es desde aproximadamente 1,0% p/p hasta aproximadamente 1,5% p/p. En una modalidad, el contenido de agua es aproximadamente 1,3% p/p. El contenido de agua puede determinarse mediante valoración Karl Fisher usando un método de horno coulométrico.

En una modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación comprende menos de aproximadamente 300 ppm de etanol, menos de aproximadamente 200 ppm de etanol, menos de aproximadamente 100 ppm de etanol, menos de aproximadamente 50 ppm de etanol, menos de aproximadamente 25 ppm de etanol o cualquier cantidad entre ellos. En una modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación comprenden desde aproximadamente 25 ppm hasta aproximadamente 300 ppm de etanol. En una modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación comprenden desde aproximadamente 25 ppm hasta aproximadamente 100 ppm de etanol.

En una modalidad, la formulación es una cápsula que contiene por lo menos un núcleo tratado. La cápsula se puede abrir para liberar su contenido en un vehículo para su administración, como un medio líquido o un alimento no líquido en el que se puede mezclar, dispersar y/o disolver. En otra modalidad, por lo menos un núcleo tratado está contenido en un cartucho o en una bolsa.

En una modalidad, la masa del contenido de la cápsula puede ser de por lo menos aproximadamente 85 mg, por lo menos aproximadamente 100 mg, por lo menos aproximadamente 115 mg o cualquier cantidad entre ellos. En una modalidad, la masa del contenido de la cápsula es de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 115 mg. En una modalidad, la masa del contenido de la cápsula es de aproximadamente 100 mg. El cartucho o la bolsa se pueden llenar de la misma manera. Opcionalmente, la cápsula, el cartucho y/o la bolsa o similares pueden incluir contenidos distintos a los núcleos tratados. Tales contenidos pueden incluir, por ejemplo, por lo menos un ingrediente antiadherente, de relleno, aromatizante u otro ingrediente inactivo adecuado para la administración al sujeto que se está tratando.

En una modalidad, la masa de la cápsula llena puede ser de por lo menos aproximadamente 180 mg, por lo menos aproximadamente 195 mg, por lo menos aproximadamente 215 mg o cualquier cantidad entre ambas. En una modalidad, la masa de la cápsula llena es de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 215 mg. En una modalidad, la masa de la cápsula llena es de aproximadamente 194 mg. En una modalidad, la masa de la cápsula llena es aproximadamente 196 mg.

En una modalidad, la cápsula se llena a por lo menos aproximadamente el 5% de su capacidad de llenado, por lo menos aproximadamente el 10% de su capacidad de llenado, por lo menos aproximadamente el 15% de su capacidad de llenado, por lo menos aproximadamente el 20% de su capacidad de llenado, por lo menos aproximadamente el 25% de su capacidad de llenado, por lo menos aproximadamente el 50% de su capacidad de llenado o cualquier cantidad entre ellas. En una modalidad, la cápsula se llena desde aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 50% de su capacidad de llenado. En una modalidad, la cápsula se llena desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 25% de su capacidad de llenado. En una modalidad, la cápsula se llena desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 20% de su capacidad de llenado.

La cápsula puede ser una denominada cápsula de espolvoreado. Las cápsulas de espolvoreado están diseñadas para que los pacientes o los cuidadores las abran fácilmente, de modo que la formulación se pueda dispersar y/o disolver en alimentos o bebidas, como fórmula o agua. En una modalidad, la formulación se dispersa y/o disuelve en por lo menos aproximadamente 1 ml de bebida, por lo menos aproximadamente 2,5 ml de bebida, por lo menos aproximadamente 4,0 ml de bebida, por lo menos aproximadamente 5,0 ml de bebida, por lo menos aproximadamente 6,0 ml de bebida, por lo menos aproximadamente 10 ml de bebida, por lo menos aproximadamente 50 ml de bebida, por lo menos aproximadamente 100 ml de bebida, por lo menos aproximadamente 250 ml de bebida o cualquier cantidad entre ambas. En una modalidad, la formulación se dispersa y/o se disuelve en desde aproximadamente 1 ml hasta aproximadamente 250 ml de bebida. En una modalidad, la formulación se dispersa y/o se disuelve en desde aproximadamente 1 ml hasta aproximadamente 50 ml de bebida. En una modalidad, la formulación se dispersa y/o se disuelve en desde aproximadamente 1 ml hasta aproximadamente 10 ml de bebida. En una modalidad, la formulación se dispersa y/o se disuelve en desde aproximadamente 2,5 ml hasta aproximadamente 5 ml de bebida. En una modalidad, la formulación se dispersa y/o se disuelve en aproximadamente 2,5 ml de bebida. En una modalidad, la formulación se dispersa y/o se disuelve en desde aproximadamente 4 ml hasta aproximadamente 6 ml de bebida. En una modalidad, la formulación se dispersa y/o se disuelve en aproximadamente 5 ml de bebida. En el caso de un recién nacido o un lactante, el volumen de bebida que se puede administrar de forma segura está limitado por la pequeña masa corporal.

La cápsula de espolvoreado permite una dosificación constante de la formulación, lo que es ventajoso para una dosificación baja constante de apixaban. Las cápsulas de espolvoreado adecuadas incluyen cápsulas de espolvoreado Coni-Snap® que se pueden comprar en Capsugel, Morristown, NJ. En una modalidad, la cápsula de espolvoreado

tiene un extremo transparente y un extremo opaco que se puede colorear.

En una modalidad, la cápsula es una cápsula de gelatina o una cápsula de HPMC.

- 5 En una modalidad, el núcleo tratado y/o la formulación que contiene por lo menos un núcleo tratado se encapsula manualmente o con un encapsulador adecuado como el relleno de cápsulas IMA Zanasi Plus 70 E que se puede comprar en Industria Macchine Automatiche SPA, Italia.

- 10 En una modalidad, la cápsula puede comprender por lo menos aproximadamente 0,05 mg de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,1 mg de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,25 mg de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,3 mg de apixaban, por lo menos aproximadamente 0,5 mg de apixaban, por lo menos aproximadamente 1,0 mg de apixaban, por lo menos aproximadamente 2,5 mg de apixaban, por lo menos aproximadamente 5,0 mg de apixaban, o cualquier cantidad entre ellas. En una modalidad, la cápsula comprende entre aproximadamente 0,05 mg de apixaban y 5,0 mg de apixaban. En una modalidad, la cápsula comprende entre 15 aproximadamente 0,05 mg de apixaban y aproximadamente 0,3 mg de apixaban. En una modalidad, la cápsula comprende aproximadamente 0,1 mg de apixaban. En una modalidad, la cápsula comprende aproximadamente 0,25 mg de apixaban.

- 20 En una modalidad, el núcleo tratado se fabrica aplicando una solución o dispersión que comprende apixaban y un portador en un solvente sobre un sustrato de núcleo, tal como una esfera o perla de azúcar. Preferiblemente, la solución o dispersión se pulveriza sobre el sustrato de núcleo, por ejemplo, mediante la técnica de dispersión en capas por pulverización (SLD). Esto se puede lograr en un pulverizador o revestidor de lecho fluido como un lecho fluido Niro MP-1 o MP-2 que se puede comprar de GEA Group AG, Dusseldorf, Alemania. Se puede usar una placa de estilo Wurster en el proceso de revestimiento. Los solventes adecuados incluyen agua, acetona, un alcohol (como metanol, 25 etanol y/o isopropanol) y mezclas de los mismos. El solvente puede ser, por ejemplo, una mezcla de etanol y agua (tal como aproximadamente 90:10 etanol:agua) o una mezcla de metanol y etanol (tal como aproximadamente 90:10 etanol:metanol). En una modalidad, la solubilidad de apixaban en el solvente puede ser de por lo menos aproximadamente 0,02% p/p, por lo menos aproximadamente 0,05% p/p, por lo menos aproximadamente 0,10% p/p, por lo menos aproximadamente 0,20% p/p, o cualquier concentración entre ellos. En una modalidad, la solubilidad del apixaban en el solvente es de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,20% p/p. En una modalidad, la solubilidad del apixaban en el solvente es de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 0,10% p/p. En una 30 modalidad, la solubilidad del apixaban en el solvente es de aproximadamente 0,06% p/p. Preferiblemente, el proceso SLD se lleva a cabo con una concentración de apixaban en el solvente por debajo del límite de solubilidad, por ejemplo, por debajo de aproximadamente el 60% del límite de solubilidad, por debajo de aproximadamente el 40% del límite de solubilidad, por debajo de aproximadamente el 20% del límite de solubilidad, o cualquier concentración entre ellos. En una modalidad, la concentración de apixaban en el solvente es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% del límite de solubilidad. En una modalidad, la concentración de apixaban en el solvente es aproximadamente el 40% del límite de solubilidad. En una modalidad, la concentración de apixaban en el solvente puede ser de por lo menos aproximadamente 0,01% p/p, por lo menos aproximadamente 0,02% p/p, por lo menos aproximadamente 0,03% p/p, por lo menos aproximadamente 0,04% p/p, o cualquier concentración entre ellos. En una modalidad, la concentración de apixaban en el solvente es de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,04% p/p. En una modalidad, la concentración de apixaban en el solvente es de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,03% p/p. En una 40 modalidad, la concentración de apixaban en el solvente es de aproximadamente 0,022% p/p. En una modalidad, la concentración de sólidos totales disueltos en el solvente puede ser por lo menos aproximadamente 1,0% p/p, por lo menos aproximadamente 2,0% p/p, por lo menos aproximadamente 3,0% p/p, o cualquier concentración entre ambos. En una modalidad, la concentración de sólidos totales en el solvente es de aproximadamente 1,0% p/p a aproximadamente 3,0% p/p. En una modalidad, la concentración de sólidos totales en el solvente es de aproximadamente 2,0% p/p.

- 50 El solvente residual se puede eliminar en uno o más pasos de secado posteriores. Por ejemplo, mediante secado en lecho fluido *in situ* o secado en bandeja. Como resultado, se puede formar una capa, tal como una película o revestimiento, que contiene el portador y apixaban, sobre el sustrato de núcleo. En una modalidad, el espesor de la capa es de por lo menos aproximadamente 1 micra, por lo menos aproximadamente 2,5 micras, por lo menos aproximadamente 5 micras, por lo menos aproximadamente 7,5 micras, por lo menos aproximadamente 10 micras, por lo menos aproximadamente 25 micras o cualquier cantidad entre ellos. En una modalidad, el espesor de la capa es de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 25 micras. En una modalidad, el espesor de la capa es de aproximadamente 5 micras a aproximadamente 10 micras. En una modalidad, el espesor de la capa es de aproximadamente 4 micras a aproximadamente 6 micras. En una modalidad, el espesor de la capa es de aproximadamente 5 micras. El control del grosor de esta capa, además de controlar el tamaño del sustrato de núcleo al que se aplica, puede usarse para lograr la uniformidad de contenido deseada. 60

- En una modalidad, el peso de la capa puede ser por lo menos aproximadamente 2% p/p del núcleo tratado, por lo menos aproximadamente 5% p/p del núcleo tratado, por lo menos aproximadamente 8% p/p del núcleo tratado, por lo menos aproximadamente 9% p/p del núcleo tratado, por lo menos aproximadamente 10% p/p del núcleo tratado, por lo menos aproximadamente 11% p/p del núcleo tratado, por lo menos aproximadamente 12% p/p del núcleo tratado, 65

por lo menos aproximadamente 15% p/p del núcleo tratado, o cualquier cantidad entre ellos. En una modalidad, el peso de la capa es de aproximadamente 2% p/p a aproximadamente 15% p/p del núcleo tratado. En una modalidad, el peso de la capa es de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 15% p/p del núcleo tratado. En una modalidad, el peso de la capa es de aproximadamente 8% p/p a aproximadamente 12% p/p del núcleo tratado. En una modalidad, el peso de la capa es de aproximadamente 9% p/p a aproximadamente 11% p/p del núcleo tratado. En una modalidad, el peso de la capa es de aproximadamente 10% p/p del núcleo tratado.

En una modalidad, las unidades de dosificación de la formulación, incluso a dosis tan bajas como 0,1 mg, así como otras dosis descritas en el presente documento, exhiben una uniformidad de contenido que cumple con el Compendio de compuestos de la Farmacopea de Estados Unidos de América <905> Uniformidad de unidades de dosificación, págs. 491-494 (2014) (USP <905>).

La uniformidad del contenido se mide de acuerdo con los parámetros especificados en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3

Variable	Definición	Condiciones	Valor
X	Promedio de contenidos individuales ($X_1, X_2, \dots, X_n$), expresado como un porcentaje de la cantidad declarada en la etiqueta		
$X_1, X_2, \dots, X_n$	Contenidos individuales de las unidades probadas, expresadas como un porcentaje de la cantidad declarada en la etiqueta		
n	Tamaño de muestra (número de unidades en una muestra)		
k	Constante de aceptabilidad	Si $n = 10$ entonces $K =$	2,4
		Si $n = 30$ entonces $K =$	2,0
s	Desviación estándar de la muestra		$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje del promedio)		$100s/\bar{X}$
M (caso 1) será aplicada cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, entonces	$M = \bar{X} \text{ (AV=ks)}$
		Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ $(AV = 98,5 - \bar{X} + ks)$
		Si $\bar{X} > 101,5\%$, entonces	$M = 101,5\%$ $(AV = \bar{X} - 101,5 + ks)$
M (caso 2) será aplicada cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$, entonces	$M = \bar{X}$ $(AV=ks)$
		Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ $(AV = 98,5 - \bar{X} + ks)$
		Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T\%$ $(AV = \bar{X} - T + ks)$
Valor de aceptación (AV)			Fórmula general: $AV = \bar{X} \pm ks$ (Los cálculos son especificados anteriormente para los diferentes casos).
L1	valor de aceptación máximo permitido		$L1 = 15,0$ a menos que se especifique lo contrario

L2	Intervalo máximo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada del valor calculado de M	en el lado bajo, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor que $[1-(0,01)(L2)]M$, mientras que en el lado alto ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor que $[1-(0,01)(L2)]M$. (Esto se basa en un valor L2 de 25,0)	L2=25,0 a menos que se especifique lo contrario
T	contenido objetivo por unidad de dosis en el momento de la fabricación, expresado como un porcentaje de la declaración de la etiqueta, a menos que se especifique lo contrario, T es 100,0%, o T es el contenido objetivo aprobado por el fabricante por unidad de dosis		

Tabla 4

$X_1, X_2, \dots, X_n$	= contenido estimado individual de las unidades probadas en donde $\bar{X} = w_1 \times A / \bar{W}$
$w_1, w_2, \dots, w_n$	= pesos individuales de las unidades probadas
A	= contenido de sustancia de fármaco (% de declaración de la etiqueta) obtenido usando un método analítico apropiado
$\bar{W}$	= promedio de pesos individuales ($w_1, w_2, \dots, w_n$)

- Los requisitos de uniformidad de contenido se cumplen si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1%. Si el valor de aceptación es > L1%, pruebe las siguientes 20 unidades y calcule el valor de aceptación. Los requisitos se cumplen si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es $\leq L1\%$, y ningún contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor que $[1 - (0,01)(L2)]M$ ni mayor que $[1 + (0,01)(L2)]M$, como se especificó arriba.
- 5
- 10 Preferiblemente, la formulación proporciona una disolución del 100% de apixaban en aproximadamente 5 minutos sin agitación en fosfato de sodio 0,05 M, pH 6,8, que no contiene lauril sulfato de sodio.
- 15 Preferiblemente, la formulación de apixaban descrita en el presente documento proporciona propiedades farmacocinéticas y de biodisponibilidad similares a las de las tabletas de Eliquis® (apixaban). Por ejemplo, la formulación de apixaban, basada en la cantidad administrada, proporciona una C_{max} , AUC_{inf} y/o AUC (0-T) del 80% al 125% de la C_{max} , AUC_{inf} y/o AUC_(0-T), respectivamente, de una tableta oral de apixaban que tiene un perfil de disolución, obtenido usando un Aparato 2 de la USP a una velocidad de rotación de la paleta de 75 rpm en 900 mL de un medio de disolución a 37°C, de manera que por lo menos 77% en peso de apixaban en la tableta se disuelve en 30 minutos en el medio de disolución, y el medio de disolución es fosfato de sodio 0,05 M a un pH de 6,8 que contiene lauril sulfato de sodio al 0,05%, como se describe, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2013/0045245. Esta tableta se puede preparar usando partículas de apixaban cristalino que tienen un D_{90} (90% del volumen) igual o menor que aproximadamente 89 µm, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Tal diluyente o portador puede incluir lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lauril sulfato sódico, dispersión de opadry o cualquier combinación de los mismos. Esta tableta puede estar recubierta con película y este recubrimiento puede contener lactosa monohidratada, hipromelosa, dióxido de titanio y triacetina. Además, el revestimiento de película puede incluir un colorante, tal como óxido de hierro amarillo u óxido de hierro rojo. Una tableta oral adecuada es una tableta de liberación inmediata de acuerdo con la etiqueta de Eliquis® (apixaban) (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202155s012lbl.pdf).
- 20
- 25
- 30 Otra modalidad más de la presente invención es un método para tratar un trastorno tromboembólico que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de apixaban usando la formulación descrita anteriormente.
- 35 Otra modalidad más de la presente invención es un método de administración de la formulación para tratar un trastorno tromboembólico, en donde el método comprende abrir una cápsula, tal como una cápsula de espolvoreado, que comprende la formulación, mezclar la formulación con, dispersar y/o disolver la formulación en un portador, por ejemplo, un portador líquido (o, por conveniencia, un alimento o una bebida) o un portador sólido (como un alimento sólido) y administrarlo a un sujeto que lo necesite. El sujeto puede ser un adulto o un sujeto humano pediátrico. El sujeto pediátrico puede ser un recién nacido (desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida), un infante (de

29 días a menos de 2 años), un niño (de 2 años a menos de 12 años) o un adolescente (de 12 a 21 años (hasta el cumpleaños número 22, pero sin incluirlo)). En una modalidad, el sujeto tiene menos de aproximadamente 3 meses de edad, o tiene una masa corporal de menos de aproximadamente 6 kg.

Los trastornos tromboembólicos mencionados anteriormente incluyen los descritos en la Patente Estadounidense No. 6.967.208. Ejemplos no limitantes de trastornos tromboembólicos son los trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, los trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y los trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón. Los trastornos tromboembólicos también pueden incluir angina inestable, síndrome coronario agudo, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas protésicas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) stents, (d) bypass cardiopulmonar, (e) hemodiálisis o (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

Ahora se demostrarán modalidades específicas de la invención con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

En la Tabla 5 se proporciona una formulación ejemplar de acuerdo con la invención.

Tabla 5

Componente	Función	Cantidad por cápsula	
		% p/p	mg
Apixaban	Activo	0,1	0,1
Hipromelosa	Aglutinante, formador de película	9,9	9,9
Esferas de azúcar	Substrato de núcleo	90,0	90,0
Total		100,0	100,0
Envoltura de la cápsula Cuerpo transparente, cubierta naranja tamaño #0	Encapsulación		

La formulación se prepara usando agua y etanol como solvente para preparar una solución. El solvente se elimina durante el procesamiento. Las esferas de azúcar contienen jarabe de azúcar, almidón de maíz y sacarosa.

Ejemplo 2

Se evaluó la biodisponibilidad relativa de una formulación de una cápsula de espolvoreado de apixaban como se describe en el Ejemplo 1 mediante una serie de estudios.

Se llevaron a cabo estudios cruzados, aleatorizados, abiertos y de dos brazos. En el primer brazo, los sujetos sanos recibieron una formulación en cápsula de espolvoreado de apixaban de dosis única (como se describe en el Ejemplo 1) (25 x 0,1 mg), seguida de comprimidos de apixaban de dosis única (5 x 0,5 mg). En el segundo brazo, los sujetos sanos reciben comprimidos de apixaban de dosis única (5 x 0,5 mg), seguidos de una formulación de cápsulas de apixaban de dosis única (como se describe en el Ejemplo 1) (25 x 0,1 mg).

Para la evaluación farmacocinética, la concentración plasmática máxima observada (C_{max}) de apixaban; área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática extrapolada al infinito de apixaban; y el área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática desde el tiempo 0 hasta la última concentración cuantificable de apixaban, se compararon para las cápsulas de espolvoreado de 0,1 mg con respecto a los comprimidos de apixaban de 0,5 mg.

En estos estudios, los criterios de inclusión clave incluyeron: (i) sujetos sanos, índice de masa corporal 18-30 kg/m², inclusivo; ninguna desviación clínicamente significativa de lo normal en la historia clínica, los electrocardiogramas de examen físico (ECG, por sus siglas en inglés) y las determinaciones de laboratorio clínico; y (ii) las mujeres en edad fértil tuvieron una prueba de embarazo en suero negativa dentro de las 24 h anteriores al inicio del producto en investigación. Los criterios de exclusión clave incluyen: (i) cualquier historial de dolores de cabeza crónicos (que ocurren 15 días o más al mes) durante los 3 meses anteriores; (ii) cualquier historial de enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia, náuseas prolongadas o diarrea crónica; y (iii) cualquier historial o evidencia de sangrado anormal o trastornos de la coagulación, hemorragia intracraneal o sangrado anormal.

Las evaluaciones de seguridad se realizaron basándose en informes de eventos adversos y los resultados de las mediciones de signos vitales, ECG, exámenes físicos y pruebas de laboratorio clínico.

5 Las estadísticas resumidas y el análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos para las cápsulas de espolvoreado de 0,1 mg de apixaban y las tabletas de 0,5 mg de apixaban se presentan en la Tabla 6. La concentración plasmática de apixaban a lo largo del tiempo se compara en la Fig. 2.

Tabla 6

Resumen de estadísticas y análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de apixaban (Población Farmacocinética Evaluable)			
Parámetro Farmacocinético (unidad)	Promedio geométrico ajustado y Proporciones [N] (90% CI)		
	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento B vs Tratamiento A
C _{max} (ng/ml)	77.4 [30] (71.3, 84.1)	99.3 [30] (92.1, 107)	1,283 [30] (1,222, 1,346)
AUC _(0-T) (ng·h/ml)	696 [30] (639, 758)	769 [30] (714, 829)	1,105 [30] (1,074, 1,138)
AUC _(INF) (ng·h/ml)	715 [30] (657, 778)	788 [30] (733, 847)	1,102 [30] (1,071, 1,135)
T _{max} (h)	2.09 [30] (1.00, 4.05)	1.00 [30] (0.50, 2.00)	-
T-MEDIA (h)	9.34 [30] (3.66)	8.23 [30] (2.69)	-
F _{rel} (%)	-	110 [30] (9.3)	-
T _{max} presentada como mediana [N] (min. Max)			
T-MEDIA presentada como promedio [N](SD)			
F _{rel} presentado como promedio geométrico [N](CV)			
Tratamientos: A = apixaban 5 x 0,5 mg tabletas; B = apixaban 25 x 0,1 mg			

Después de la administración de una dosis única de 2,5 mg de apixaban como cápsulas de espolvoreado de 25 x 0,1 mg, la C_{max} fue un 28% mayor que, aunque todavía similar, que después de la administración de tabletas 5 x 0,5 mg; sin embargo, AUC (0-T) y AUC (INF) fueron más similares para ambas formulaciones. Ver, Fig. 1 (comparando estos parámetros para las dos formulaciones). La mediana de T_{max} fue aproximadamente 1 hora antes después de la administración de cápsulas de espolvoreado de 25 x 0,1 mg en comparación con tabletas de 5 x 0,5 mg. La biodisponibilidad relativa promedio (Frel) de cápsulas de espolvoreado de 25 x 0,1 mg en relación con tabletas de 5 x 0,5 mg fue del 110%. La administración oral de una dosis única de apixaban de 2,5 mg (como cápsulas espolvoreadas de 25 x 0,1 mg y tabletas de 5 x 0,5 mg) fue segura y, en general, bien tolerada por los sujetos sanos de este estudio.

Ejemplo 3

En la Tabla 7 se muestra un resumen de los resultados de la evaluación de la palatabilidad.

Tabla 7

Resumen de Evaluación de Palatabilidad (Población Tratada)		
Puntuación	Tratamiento A N=30 n (%)	Tratamiento B N=30 n (%)
Súper mala	0	1 (3,3)
Mal	7 (23,3)	6 (20,0)
Puede ser buena o puede ser mala	11 (36,7)	10 (33,3)
Buena	11 (36,7)	10 (33,3)
Súper buena	1 (3,3)	3 (10,0)

Tratamientos: A = tabletas de apixaban de 5 x 0,5 mg; B= cápsulas de espolvoreado de apixaban de 25 x 0,1 mg

La palatabilidad fue generalmente similar entre cápsulas de espolvoreado de 25 x 0,1 mg de apixaban y tabletas de 5

x 0,5 mg de apixaban. Aproximadamente un tercio de los sujetos evaluó el sabor de ambos tratamientos como "Bueno" y otro tercio de los sujetos evaluó el sabor de ambos tratamientos como "Quizás bueno o Quizás malo". Para ambos tratamientos, > 75% de los sujetos evaluó la palatabilidad como "Quizás buena o quizás mala" o mejor. Menos del 25% de los sujetos evaluó la palatabilidad como "mala" o "súper mala".

Ejemplo 4 - Fabricación de formulación con portador de HPMC

El revestimiento SLD de apixaban se completó usando un revestidor de lecho fluido con configuración de pulverización inferior Wurster. La formulación consistía en un sustrato de núcleo Suglet y un recubrimiento activo con un peso de recubrimiento del 10%, 1/99 apixaban/portador.

Se dispensó agua purificada (666,4 g) en un matraz de 1 l y se calentó a aproximadamente 80-85°C. Se añadió lentamente HPMC (Methocel E5 Premium LV, 134,64 g) al agua purificada calentada con agitación (barra de agitación magnética). Después de la adición, la solución se mezcló durante aproximadamente 20 minutos a 950 rpm mientras se mantenía el calentamiento para dispersar completamente la HPMC. A continuación, la solución se enfrió a 35-40°C. El etanol de 200 grados para la solución se dispensó en dos porciones. Se añadió la primera porción (4998 g) al recipiente de mezcla de 20 l y la segunda porción (999,6 g) se añadió a un matraz de 2 l. Se apartaron aproximadamente 150 g de etanol de la segunda porción. La solución enfriada de HPMC/agua se añadió a la primera porción de etanol en el tanque de 20 l con agitación (950 rpm durante la adición). Las superficies del recipiente de HPMC/agua se enjuagaron usando la segunda porción de etanol y se añadió todo el material de enjuague al tanque. La velocidad de agitación se redujo a 500 rpm y se continuó mezclando durante aproximadamente 25 minutos. Después de la confirmación de que la HPMC estaba completamente dispersa (solución transparente de color amarillo pálido sin sólidos visibles), se añadieron sólidos de apixaban (1,36 g) con agitación. El recipiente dispensador de apixaban se enjuagó usando 150 g de etanol y se añadieron materiales de enjuague al tanque. La disolución de apixaban en la solución de etanol/agua/HPMC se controló *in situ* usando una sonda de UV (absorbancia a 280 nm, abertura de la punta de 2 mm, velocidad de medición aproximadamente 1 s-1). La disolución completa (concentración aparente de 0,21 mgA/g) se logró en menos de 10 minutos y se mantuvo durante todo el período de tiempo observado.

La mezcla de la solución de SLD se mantuvo durante la noche durante aproximadamente 15 horas y se verificó el peso de la solución después de mezclar. Durante el proceso de recubrimiento de SLD, se mantuvo una baja agitación en todo momento.

La configuración del lecho fluido para el revestimiento se da en la Tabla 8.

Tabla 8

Tipo de capa	Activo
Lecho fluido	MP1
Tamaño	6"
Placa de distribución de aire	A
Tipo de boquilla	Schlick 970
Tamaño de la punta de líquido	Ø1,2 mm
Espacio de Columna	20 mm

Después del revestimiento con SLD y secado, los núcleos tratados se llenaron en cápsulas de gelatina de tamaño 0 o de espolvoreado de tamaño 0 VCaps-plus (HPMC).

Ejemplo 5 - Fabricación de formulación con Portador de HPC

El revestimiento con SLD de apixaban se completó usando un revestidor de lecho fluido con configuración de pulverización inferior Wurster. La formulación consistía en un sustrato de núcleo Suglet y un recubrimiento activo con un peso de recubrimiento del 10%, apixaban/portador 1/99.

Se distribuyeron dos alícuotas de etanol. La primera porción (6400 g) se añadió al recipiente de mezclado de 20 l y la segunda porción (264 g) se añadió a un pequeño recipiente de acero inoxidable. Se añadió apixaban a la segunda porción (264 g) con agitación para eliminar la posible exposición por inhalación durante la transferencia de API al recipiente de mezcla. A continuación, se añadió la mezcla de apixaban/etanol al recipiente de mezcla de 20 l. Para asegurar la transferencia completa de API, el recipiente de acero inoxidable se enjuagó dos veces con una solución a granel. La solución de apixaban/etanol se agitó usando un mezclador de cabeza a aproximadamente 1400 rpm durante 30 minutos. Se verificó visualmente la ausencia de sólidos en la solución. Luego se añadió HPC (HPC-LM) a la solución. La mezcla se mantuvo durante 15 horas (durante la noche, se verificó el peso de la solución después de la mezcla) y se verificó la ausencia de sólidos antes del inicio del recubrimiento. Se mantuvo una baja agitación durante todo el proceso de revestimiento.

La configuración del lecho fluido para el revestimiento se da en la Tabla 8.

Después del revestimiento con SLD y secado, los núcleos tratados se llenaron en cápsulas de espolvoreado VCaps-plus (HPMC) de tamaño 1.

5 Ejemplo 6 - Fabricación alternativa de formulación con portador de HPC

El revestimiento de SLD de apixaban se completó usando un revestidor de lecho fluido con configuración de pulverización inferior Wurster. La formulación consistía en un sustrato de núcleo Suglet y un recubrimiento activo con un peso de recubrimiento del 10%, apixaban/portador 1/99.

10 Se dispensaron tres alícuotas de etanol. Se añadió apixaban a la primera porción (1464 g) con agitación. A continuación, esta suspensión se añadió a un recipiente de mezcla de 20 l. Para asegurar la transferencia completa de API, las alícuotas restantes de etanol (dos alícuotas de aproximadamente 2600 g cada una) se usaron para enjuagar las superficies del recipiente de suspensión y posteriormente se agregaron al recipiente de mezcla de 20 l de manera escalonada. La solución de apixaban/etanol se agitó usando un mezclador de cabeza a aproximadamente 500 rpm durante 50 minutos. La disolución de apixaban en etanol se controló *in situ* usando una sonda UV (intervalo de absorbancia 278-282 nm, abertura de la punta de 2 mm, velocidad de medición 1 s⁻¹). La disolución completa (medida a 0,15 mgA/ml) se logró en menos de 10 minutos y se mantuvo durante todo el período de tiempo observado.

20 Después de retirar la sonda de UV, se verificó visualmente la ausencia de sólidos en la solución. Luego se añadió HPC (HPC-EF) a la solución con mezcla. La disolución de HPC se confirmó después de 30 minutos de mezcla a aproximadamente 1500 rpm. La mezcla se mantuvo a aproximadamente 350 rpm durante 13 horas (durante la noche, el peso de la solución se verificó después de la mezcla) y se verificó la ausencia de sólidos antes del inicio del revestimiento. Se mantuvo una baja agitación durante todo el proceso de revestimiento.

25 La configuración del lecho fluido para el revestimiento se da en la Tabla 8.

Después del revestimiento con SLD y secado, los núcleos tratados se llenaron en cápsulas de gelatina de tamaño 1 o de espolvoreado VCaps-plus (HPMC) de tamaño 1.

30 Ejemplo 7: Estudio de Estabilidad

Para probar la estabilidad, las cápsulas preparadas según el Ejemplo 4 se almacenaron a 25°C/60% RH y 40°C/75% RH en frascos de HDPE sellados con HIS y se probaron después de 2 semanas, 1 mes y 2 meses para efectos visuales, apariencia, morfología por SEM, disolución, ensayo/sustancias relacionadas y contenido de agua. No se observaron cambios notables para ninguna de estas mediciones en ninguna de las condiciones en comparación con los datos iniciales. Según estos datos, los núcleos tratados encapsulados parecen ser químicamente y físicamente estables durante por lo menos dos meses en ambas condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Un núcleo tratado que comprende:

un sustrato de núcleo; y
apixaban y un portador en el sustrato de núcleo,
en donde el núcleo tratado comprende del 0,001 % al 0,20 % p/p de apixaban, en donde el apixaban y el portador
están en una capa formada sobre una superficie del sustrato de núcleo, en donde el apixaban y el portador se
aplican a la superficie del sustrato de núcleo por un proceso de dispersión en capas por pulverización realizado
con una concentración de apixaban en un disolvente por debajo del límite de solubilidad.

2. El núcleo tratado de la reivindicación 1, en donde el sustrato de núcleo es una perla o esfera de azúcar, o una
partícula de celulosa microcristalina, lactosa o manitol.

3. El núcleo tratado de la reivindicación 1 o 2, que tiene un tamaño de núcleo de aproximadamente 150 micras a
aproximadamente 355 micras.

4. Una formulación que comprende por lo menos uno de dichos núcleos tratados de una cualquiera de las
reivindicaciones 1-3.

5. La formulación de la reivindicación 4, que

- (a) tiene un contenido de apixaban de aproximadamente 0,09% p/p a aproximadamente 0,11% p/p;
- (b) tiene un contenido de portador desde aproximadamente 9% p/p hasta aproximadamente 11% p/p;
- (c) tiene un contenido de sustrato de núcleo de aproximadamente 89% p/p a aproximadamente 91% p/p; o
- (d) tiene un contenido de apixaban de aproximadamente 0,1% p/p.

6. La formulación de la reivindicación 4 o 5, en donde el por lo menos uno de dichos núcleos tratados está en una
cápsula.

7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina o una
cápsula de HPMC o una cápsula de espolvoreado.

8. La formulación de la reivindicación 6 o 7, en donde la cápsula comprende aproximadamente 0,1 mg de apixaban.

9. Un núcleo tratado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para usarse en el tratamiento de un trastorno
tromboembólico en un sujeto que lo necesita, que comprende:

dispersar y/o disolver por lo menos uno de los núcleos tratados en el portador líquido y
administrar el portador líquido al sujeto.

10. El núcleo tratado de conformidad con la reivindicación 9, en donde el portador líquido es un alimento o bebida.

11. El núcleo tratado para usarse de conformidad con la reivindicación 9 o 10, en donde el sujeto es un recién nacido.

12. El núcleo tratado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la formulación de una cualquiera de las
reivindicaciones 4-8 para usarse en un tratamiento de un trastorno tromboembólico.

13. La formulación de la reivindicación 4 o 5,

en donde la formulación comprende desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 0,4 mg de apixaban.

14. La formulación de la reivindicación 13, en donde la formulación comprende aproximadamente 0,2 mg de apixaban.

15. La formulación de la reivindicación 13, en donde la formulación comprende aproximadamente 0,3 mg de apixaban.

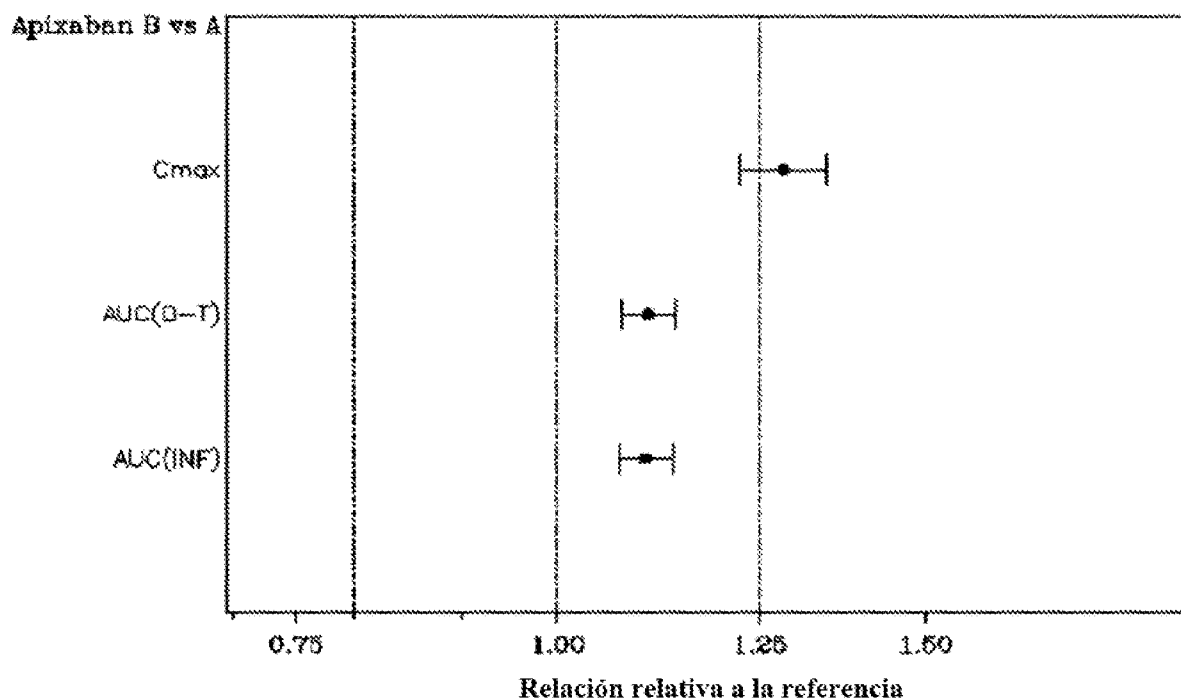
16. La formulación de la reivindicación 13, en donde la formulación comprende aproximadamente 0,4 mg de apixaban.

17. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en donde el por lo menos un núcleo tratado está
en una cápsula.

18. La formulación de la reivindicación 17, en donde la cápsula es una cápsula de espolvoreado.

FIG. 1

Diagrama de bosque de GMR ajustado de C_{max} y AUC para Apixaban 25 x 0,1 mg cápsulas de espolvoreado frente a Apixaban 5 x 0,5 mg comprimidos (población farmacocinética evaluable)



GMR = relación media geométrica

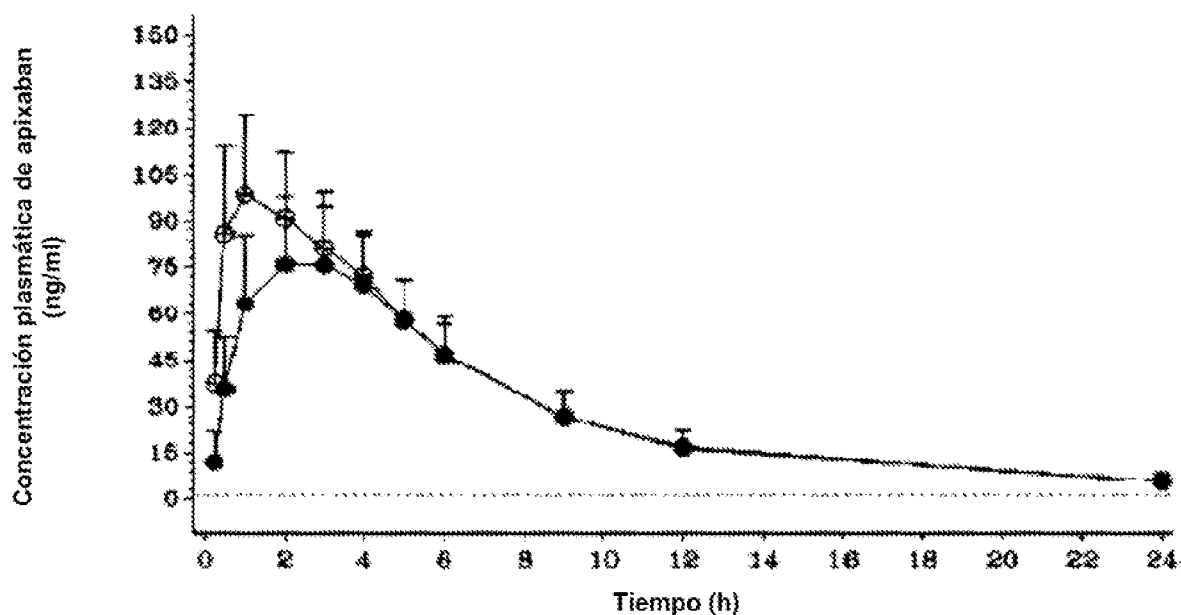
Tratamientos: A = comprimidos de 5 x 0,5 mg de apixaban; B = cápsulas de espolvoreado de 25 x 0,1 mg de apixaban

El círculo relleno y la línea representan el punto estimado y un intervalo de confianza del 90 % de la relación media geométrica con respecto al tratamiento de referencia.

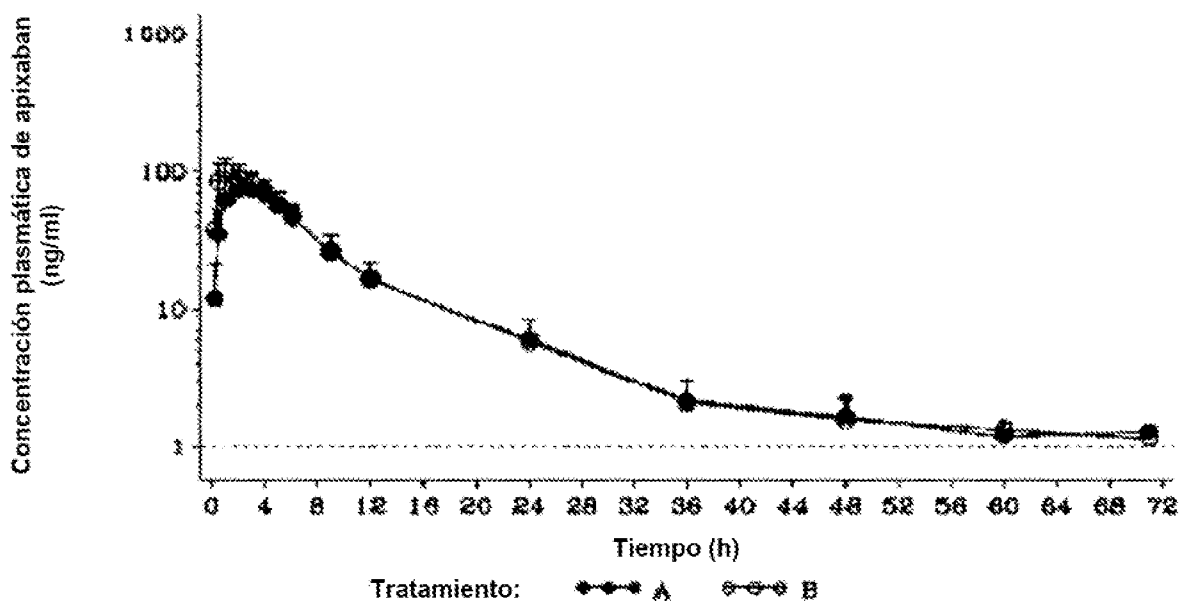
Las líneas discontinuas se dibujan a 0,8, 1,00 y 1,25.

FIG. 2

Perfil de concentración plasmática de apixaban media (+SD) frente al tiempo
(Población farmacocinética evaluable)



Escala semilogarítmica



h = hora; LLOQ = límite inferior de cuantificación; SD = desviación típica

Tratamientos: A = comprimidos de 5 x 0,5 mg de apixaban; B = cápsulas de espolvoreado de 25 x 0,1 mg de apixaban

La línea discontinua representa LLOQ (1,00 ng/ml). Por debajo de los valores de LLOQ se trataron como "desaparecido" para el cálculo de los valores medio y SD.

FIG. 3

