

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 260**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2017 PCT/EP2017/051162**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.07.2017 WO17125535**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2017 E 17703665 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2025 EP 3405195**

54 Título: **Método para la producción de un granulado de apixabán**

30 Prioridad:

22.01.2016 EP 16000150

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2025

73 Titular/es:

STADA ARZNEIMITTEL AG (100.00%)
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel, DE

72 Inventor/es:

SCHÖNBORN, JESSICA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 018 260 T3

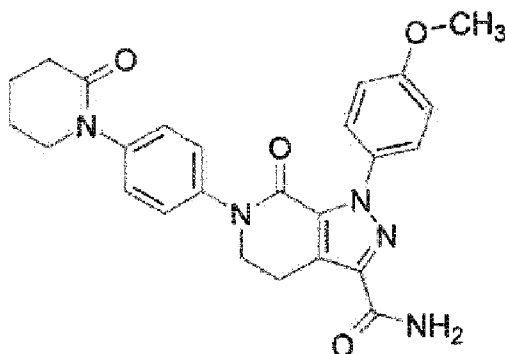
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Método para la producción de un granulado de apixabán

La presente invención se refiere a un método para la producción de un granulado farmacéutico que contiene apixabán o una sal del mismo como ingrediente activo.

- 5 Apixabán es la denominación común internacional (INN) (*internacional nonproprietary name*) para 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carbamida, que tiene la siguiente fórmula estructural:



Apixabán es un fármaco del grupo de los anticoagulantes, que está aprobado para:

- 10
- la prevención de accidentes cerebrovasculares y de embolias sistémicas en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular y uno o más factores de riesgo, como antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT (ataque isquémico transitorio) en su historial clínico, ≥ 75 años de edad, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca sintomática (clase NYHA $\geq$ II);
- 15
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos;
 - la prevención de tromboembolismos tras reemplazos de rodilla y cadera.

El efecto de apixabán se basa en la inhibición selectiva de la enzima del factor Xa, que interviene en la coagulación sanguínea.

- 20 Apixabán se comercializa bajo la marca Eliquis® en forma de comprimidos recubiertos con película orales en concentraciones de 2,5 mg y 5 mg de apixabán. En Eliquis®, apixabán se presenta en forma de base libre. Según el informe de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre Eliquis® del 20 de junio de 2011 (véase el punto 2 de Debate científico), dichos comprimidos recubiertos con película orales se producen mediante el paso intermedia de un método de granulación en seco. Se afirma que utilizando granulado seco de apixabán, se pueden producir comprimidos que muestran tasas de disolución suficientemente constantes con respecto a la liberación
- 25 inmediata del ingrediente activo, sin bien esto requiere que el ingrediente activo se utilice en una distribución de tamaño de partícula específica.

El documento EP 2 907 507 A1 describe comprimidos de apixabán que contienen un surfactante además de un polímero de baja viscosidad. Se utiliza el laurilsulfato sódico se utiliza como surfactante y la povidona (polivinilpirrolidona) como polímero de baja viscosidad.

- 30 El objetivo de la presente invención es, por tanto, proporcionar un método para producir un granulado farmacéutico que contiene apixabán o una sal del mismo como ingrediente activo, en el que el ingrediente activo se puede utilizar en gran medida independientemente de su distribución de tamaño de partícula, pudiéndose utilizar el granulado resultante, no obstante, para producir preparaciones farmacéuticas que muestran velocidades de disolución del ingrediente activo suficientemente constantes para una liberación inmediata del ingrediente activo.

- 35 El objetivo se resuelve mediante un método del tipo mencionado anteriormente, que comprende los pasos de:

- proporcionar un disolvente;
- combinar el disolvente con el ingrediente activo para obtener un líquido de granulación;
- granular en húmedo un material en polvo utilizando el líquido de granulación;

- 40 habiendo una sustancia anfifílica contenida en el disolvente y siendo la sustancia anfifílica un copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-polietilenglicol o seleccionándose de entre el grupo que consiste

en glicérido de caprilcaproil macrogol-8, glicérido de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol-32, glicérido de oleoil macrogol-6, glicérido de linoleoil macrogol-6 y glicérido de lauroil macrogol-6, y estando el ingrediente activo contenido en el disolvente disuelto, disuelto y disperso, disuelto y suspendido o disuelto, disperso y suspendido.

5 Sorprendentemente, se ha descubierto que en el método según la invención el ingrediente activo se puede utilizar en gran medida independientemente de su distribución de tamaño de partícula, pero no obstante se obtienen gránulos mediante los cuales se pueden producir preparaciones farmacéuticas que muestran velocidades de disolución del ingrediente activo suficientemente constantes para una liberación inmediata del ingrediente activo.

10 Dado que en el método según la invención el ingrediente activo se puede utilizar en gran medida independientemente de su distribución del tamaño de partícula, el método según la invención se puede llevar a cabo de forma relativamente rentable. Con el método según la invención ya no es necesaria ninguna molienda posterior de partículas de ingrediente activo aglomeradas con una distribución de tamaño de partícula previamente definida.

15 Además, se ha descubierto de forma ventajosa que el granulado obtenible mediante el método según la invención y las preparaciones farmacéuticas producidas a partir de él se caracterizan por una uniformidad relativamente alta del contenido de ingrediente activo según la Farmacopea Europea, 8.^a edición, 4.^o suplemento, capítulos 2.9.6 y 2.9.40.

20 En el método según la invención se utiliza un disolvente. Según la invención, el disolvente utilizado puede ser, en principio, cualquier disolvente en el que el apixabán o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueda disolver y mediante el cual se pueda realizar una granulación en húmedo del material en polvo, que generalmente está compuesto a partir de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, como celulosa microcristalina y/o lactosa. Los disolventes preferidos según la invención incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), etanol, isopropanol o agua o mezclas de dos o más de los anteriores, pudiendo el disolvente comprender adicionalmente uno o más agentes solubilizantes para mejorar la solubilidad del apixabán o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En el método según la invención, el disolvente se combina con el ingrediente activo, disolviéndose al menos parte del ingrediente activo en el disolvente para obtener un líquido de granulación. Esto significa que el ingrediente activo es soluble en el disolvente y que, en determinadas condiciones, se prefiere que se disuelva lo más completamente posible. En vista de las ventajas técnicas mencionadas anteriormente de la presente invención, generalmente se prefiere que la solubilidad del ingrediente activo en el disolvente sea lo más alta posible. Sin embargo, es suficiente y preferido según la invención que la solubilidad del ingrediente activo en el disolvente a una temperatura de 50 °C sea de más de 0,01 mg/ml, más preferiblemente de más de 0,1 mg/ml, más preferiblemente de más de 0,2 mg/ml y aún más preferiblemente de más de 0,5 mg/ml.

30 El material en polvo a utilizar en el método según la invención puede ser, en principio, de cualquier naturaleza, pero debe ser capaz de ser procesado en gránulos húmedos. Los ejemplos de materiales en polvo incluyen excipientes farmacéuticos comunes como celulosa microcristalina, lactosa, Cellactose®, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio, metilcelulosa y etilcelulosa, así como mezclas de dos o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Según el método según la invención se prevé que una sustancia anfifílica esté contenida preferiblemente en forma disuelta en el disolvente. Se pueden utilizar sustancias anfifílicas para mejorar la solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Se conocen en la técnica sustancias anfifílicas. Se trata de moléculas que tienen regiones tanto hidrófilas como hidrófobas y, por lo tanto, son relativamente solubles en disolventes polares y no polares.

40 Según una forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que el disolvente sea o comprenda agua. En comparación con otros disolventes, el agua es fisiológicamente inofensiva. Dado que el disolvente no puede eliminarse al 100 % del granulado resultante del método según la invención, el uso de agua hace que el granulado resultante se caracterice por una mayor tolerancia fisiológica, que generalmente es mayor cuanto mayor sea la proporción de disolvente formada por agua.

45 En el método según la invención se prevé que el ingrediente activo esté contenido en el disolvente en forma disuelta, disuelta y dispersa, disuelta y suspendida o disuelta, dispersa y suspendida. Como ya se ha explicado anteriormente, en el método según la invención el disolvente se combina con el ingrediente activo, con lo que al menos una parte del ingrediente activo se disuelve en el disolvente. El ingrediente activo se disuelve preferiblemente en el disolvente lo más completamente posible, es decir, si es necesario, hasta el límite de solubilidad. Si, por ejemplo, en relación con los aspectos técnicos del método de granulación en húmedo, se desea que la cantidad de ingrediente activo por unidad de volumen de disolvente sea mayor que la solubilidad máxima, el ingrediente activo puede estar presente en el disolvente en forma dispersa y/o suspendida, además de estar en solución.

50 Según el método según la invención, se prevé que el ingrediente activo sea apixabán. En principio, el ingrediente activo se puede utilizar en el método según la invención en forma de base de apixabán libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Sin embargo, con respecto a la estabilidad del ingrediente activo en el granulado resultante, se prefiere que el ingrediente activo se utilice en forma de base de apixabán libre en el método según la invención.

Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que la sustancia anfífilica sea una sustancia no iónica. Se descubrió que las sustancias anfífilicas no iónicas en particular pueden dar como resultado un control de método relativamente fácil en el paso del método de granulación en húmedo.

5 Una sustancia anfífilica puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en polímeros, surfactantes, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y fosfolípidos. Los polímeros anfífilicos, tensioactivos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y fosfolípidos pueden garantizar una solubilización suficiente del ingrediente activo en el disolvente, especialmente en agua.

10 Una sustancia anfífilica puede ser un copolímero de injerto, un copolímero de bloque o un copolímero de injerto y bloque. Dichos polímeros pueden garantizar una solubilización suficiente del ingrediente activo en el disolvente y también garantizar una buena procesabilidad del líquido de granulación durante la granulación en húmedo.

15 Según el método según la invención se prevé que la sustancia anfífilica sea, por ejemplo, un copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli(etilenglicol). Dicho polímero puede lograr una solubilización suficiente del ingrediente activo en el disolvente y muestra tasas de disolución del ingrediente activo suficientemente constantes con respecto a la liberación inmediata del ingrediente activo. En este contexto, según la invención se prefiere especialmente el copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli(etilenglicol) Soluplus® de BASF AG, con un peso molecular medio de 90 000 a 140 000 g/mol.

20 Se puede seleccionar una sustancia anfífilica de entre el grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de ácidos grasos de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de poli(etilenglicol). Las sustancias anfífilicas mencionadas pueden garantizar una solubilización suficiente del ingrediente activo en el disolvente y también garantizar una buena procesabilidad del líquido de granulación durante la granulación en húmedo.

25 Según el método según la invención, se prevé que la sustancia anfífilica se seleccione además de entre el grupo que consiste en glicérido de caprilcaproil macrogol-8, glicérido de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol-32, glicérido de oleoil macrogol-6, glicérido de linoleoil macrogol-6 y glicérido de lauroil macrogol-6, preferiblemente de glicérido de lauroil macrogol-32. Las sustancias anfífilicas mencionadas pueden lograr una solubilización suficiente del ingrediente activo en el disolvente y muestran tasas de disolución del ingrediente activo muy constantes con respecto a la liberación inmediata del ingrediente activo. En este contexto, se prefiere especialmente según la invención que el glicérido de lauroil macrogol-32 esté en forma del producto Gelucire® 44/14 de la empresa Gattefossé. Gelucire® 44/14 es una mezcla de ésteres de PEG, es decir, glicérido de lauroil macrogol-32, una pequeña fracción de glicéridos y PEG libre.

30 Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que la sustancia anfífilica presente un valor HLB de 9 a 18, preferiblemente un valor HLB de 9 a 12. Las sustancias anfífilicas con valores HLB (equilibrio hidrofílico-lipofílico) en los rangos indicados pueden provocar una solubilización suficiente del ingrediente activo en el disolvente. Los valores HLB para sustancias anfífilicas se calculan mediante métodos reconocidos y son conocidos en el estado de la técnica.

35 Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que el ingrediente activo y el disolvente estén presentes en el líquido de granulación en una relación de peso de 1:100 a 1:2500, más preferiblemente en una relación de peso de 1:200 a 1:1000, más preferiblemente en una relación de peso de 1:200 a 1:600. Esto garantiza una buena procesabilidad del líquido de granulación en el paso de granulación en húmedo.

40 Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que el ingrediente activo y el disolvente estén presentes en el líquido de granulación en una relación de peso de 1:10 a 1:200, más preferiblemente en una relación de peso de 1:10 a 1:100, más preferiblemente en una relación de peso de 1:15 a 1:50. Esto también garantiza una buena procesabilidad del líquido de granulación en el paso de granulación en húmedo.

45 Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que el ingrediente activo y la sustancia anfífilica estén presentes en el líquido de granulación en una relación de peso de 1:2 a 1:200, más preferiblemente en una relación de peso de 1:4 a 1:120, más preferiblemente en una relación de peso de 1:4 a 1:80. Esto garantiza en gran medida una solubilidad suficiente del ingrediente activo en el disolvente.

50 Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que el ingrediente activo y la sustancia anfífilica estén presentes en el líquido de granulación en una relación de peso de 40:1 a 1:200, más preferiblemente en una relación de peso de 30:1 a 1:120, más preferiblemente en una relación de peso de 20:1 a 1:80. Esto también garantiza en gran medida una solubilidad suficiente del ingrediente activo en el disolvente. En este contexto, según la invención se prefiere además que el material en polvo comprenda también la sustancia anfífilica, es decir, de 0,5 % en peso a 20 % en peso y preferiblemente de 1,0 % en peso a 10 % en peso.

55 Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que la combinación del disolvente con el ingrediente activo tenga lugar a una temperatura superior a 30 °C, más preferiblemente a una temperatura de 40 °C a 80 °C y más preferiblemente a una temperatura de 45 °C a 60 °C. Esto mejora aún más la solubilidad del ingrediente activo en el disolvente sin tener que asumir ninguna desventaja con respecto a la estabilidad del ingrediente activo.

Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que el método comprenda además el paso de:

d) secar el granulado.

5 Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que el método comprenda además el paso de

e) procesar el granulado en una preparación farmacéutica.

10 El paso de procesamiento del granulado en una preparación farmacéutica se puede llevar a cabo preferiblemente según la invención llenando el granulado en una cápsula junto con o sin excipientes farmacéuticos adicionales o comprimiendo el granulado en un comprimido junto con o sin excipientes farmacéuticos adicionales. El granulado también puede envasarse en los denominados sobres con o sin excipientes adicionales.

Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que la preparación farmacéutica esté libre de dodecilsulfato sódico.

Según otra forma de realización preferida del método según la invención, se prevé que la preparación farmacéutica sea una preparación farmacéutica de liberación inmediata.

15 Un método típico según la invención comprende los pasos de:

a) proporcionar un disolvente acuoso que comprende una sustancia anfífila seleccionada de entre el grupo que consiste en un copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-polietilenglicol o un glicérido de lauroil macrogol-32;

b) combinar el disolvente con el ingrediente activo apixabán para obtener un líquido de granulación;

20 c) granular en húmedo un material en polvo por medio del líquido de granulación y, opcionalmente,

d) secar el granulado y, opcionalmente,

e) procesar el granulado en una preparación farmacéutica.

25 En relación con el método típico mencionado anteriormente según la invención, se entiende por disolvente acuoso un disolvente cuyo componente líquido (sin sustancia anfífila) consiste en al menos 50 % en peso de agua, preferiblemente al menos 70 % en peso de agua, más preferiblemente al menos 90 % en peso de agua y aún más preferiblemente al menos 95 % en peso de agua. En este contexto, se prefiere especialmente según la invención que el componente líquido consista en al menos un 99 % en peso de agua y aún más preferiblemente un 100 % en peso de agua.

30 Además del agua, el componente líquido también puede contener una determinada proporción de uno o más componentes líquidos orgánicos miscibles en agua. Entre los ejemplos de dichos componentes líquidos orgánicos se incluyen DMSO, DMF, etanol e isopropanol.

La presente invención se refiere además a un granulado obtenible mediante el método según la invención.

La presente invención se refiere además a una preparación farmacéutica obtenible mediante el método según la invención o que contiene un granulado según la invención.

Los siguientes métodos de realización sirven para explicar la invención.

35 **Ejemplo 1 (no según la invención):**

Los comprimidos recubiertos con película en la preparación farmacéutica con la formulación que se indica en la Tabla 1 se produjeron utilizando el granulado (fase I) producido mediante el método que se indica a continuación.

Tabla 1:

Ingrediente	
Fase I	
Cellactose (compuesta por un 25 % en peso de celulosa en polvo y un 75 % en peso de lactosa monohidratada)	63,90 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Dimetilsulfóxido (DMSO, ya no está contenido en el producto final)	q.s.
Fase II	
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Dióxido de silicio	4,80 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg
Peso final del comprimido	80,00 mg
Recubrimiento de película	
Opadry® (coloreado; compuesto de hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro, agua desmineralizada q.s. (no contenida en el producto final))	2,50 mg
Peso final del comprimido recubierto con película	82,50 mg

Los comprimidos recubiertos con película se produjeron mezclando primero el relleno de Cellactose y el desintegrante de croscarmelosa sódica (ambas sustancias forman el material en polvo) a fondo. La mezcla resultante se granuló en húmedo utilizando una solución de apixabán en DMSO (5 mg/ml) como líquido de granulación para obtener el granulado según la invención (fase I). El granulado así obtenido se secó, tamizó, mezcló completamente con el desintegrante de croscarmelosa sódica, el fundente de dióxido de silicio y el lubricante de estearato de magnesio y la mezcla resultante se prensó en núcleos de comprimidos redondos, planos y biplanos utilizando una prensa de comprimidos convencional. Los núcleos de comprimidos así producidos estaban recubiertos con una película.

10 Ejemplo 2 (no según la invención):

Los comprimidos recubiertos con película en la preparación farmacéutica con la formulación que se indica en la Tabla 2 se produjeron utilizando el granulado (fase I) producido según el método.

Tabla 2:

Ingrediente	
Fase I	
Cellactose (compuesta por un 25 % en peso de celulosa en polvo y un 75 % en peso de lactosa monohidratada)	63,90 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Mezcla de DMSO y agua en una proporción de peso de 1:1 (el DMSO y el agua ya no están contenidos en el producto final)	q.s.
Fase II	
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Dióxido de silicio	4,80 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg
Peso final del comprimido	80,00 mg
Recubrimiento de película	
Opadry® (coloreado; compuesto de hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro, agua desmineralizada q.s. (no contenida en el producto final))	2,50 mg
Peso final del comprimido recubierto con película	82,50 mg

Los comprimidos recubiertos con película se produjeron de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución de apixabán en DMSO/agua (0,5 mg/ml) como líquido de granulación.

Ejemplo 3 (no según la invención):

- 5 Los comprimidos recubiertos con película en la preparación farmacéutica con la formulación que se indica en la Tabla 3 se produjeron utilizando el granulado (fase I) producido según el método.

Tabla 3:

Ingrediente	
Fase I	
Cellactose (compuesta por un 25 % en peso de celulosa en polvo y un 75 % en peso de lactosa monohidratada)	63,90 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Dimetilformamida (DMF, no contenida en el producto final)	q.s.
Fase II	
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Dióxido de silicio	4,80 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg
Peso final del comprimido	80,00 mg
Recubrimiento de película	
Opadry® (coloreado; compuesto de hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro, agua desmineralizada q.s. (no contenida en el producto final))	2,50 mg
Peso final del comprimido recubierto con película	82,50 mg

- 10 Los comprimidos recubiertos con película se produjeron de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución de apixabán en DMF (3,0 mg/ml) como líquido de granulación.

Ejemplo 4 (no según la invención):

Los comprimidos recubiertos con película en la preparación farmacéutica con la formulación que se indica en la Tabla 4 se produjeron utilizando el granulado (fase I) producido según el método.

Tabla 4:

Ingrediente	
Fase I	
Cellactose (compuesta por un 25 % en peso de celulosa en polvo y un 75 % en peso de lactosa monohidratada)	63,90 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Mezcla de DMF y agua en una proporción de peso de 1:1 (el DMF y el agua ya no están contenidos en el producto final)	q.s.
Fase II	
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Dióxido de silicio	4,80 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg
Peso final del comprimido	80,00 mg
Recubrimiento de película	
Opadry® (coloreado; compuesto de hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro, agua desmineralizada q.s. (no contenida en el producto final))	2,50 mg
Peso final del comprimido recubierto con película	82,50 mg

Los comprimidos recubiertos con película se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución de apixabán en DMF/agua (0,5 mg/ml) como líquido de granulación.

5 **Ejemplo de realización 5 (según la invención):**

Se produjeron comprimidos recubiertos con película como una preparación farmacéutica según la invención con la formulación dada en la Tabla 5 utilizando el granulado según la invención (fase I) que se produjo utilizando el método según la invención.

Tabla 5:

Ingrediente	
Fase I	
Cellactose (compuesta por un 25 % en peso de celulosa en polvo y un 75 % en peso de lactosa monohidratada)	33,90 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Soluplus® (BASF, copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol con un peso molecular medio de 90 000 a 140 000 g/mol)	200,00 mg
Agua (ya no está contenida en el producto final)	q.s.
Fase II	
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Dióxido de silicio	4,80 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg
Peso final del comprimido	250,00 mg
Recubrimiento de película	
Opadry® (coloreado; compuesto de hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro, agua desmineralizada q.s. (no contenida en el producto final))	5,00 mg
Peso final del comprimido recubierto con película	255,00 mg

10

Los comprimidos recubiertos con película se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución/dispersión de apixabán en agua/Soluplus® (2,5 mg/ml) como líquido de granulación.

15

El mencionado líquido de granulación se preparó añadiendo el disolvente, es decir, una solución al 20 % en peso de Soluplus® como sustancia anfifílica en agua, calentándolo a una temperatura de 50 °C y añadiendo 2,5 mg de apixabán por ml de disolvente. Después de la exposición a un Ultra-Turrax® del líquido de granulación durante un período de 4 h, aproximadamente el 54 % del apixabán utilizado se disolvió en el disolvente y el resto se dispersó en el disolvente.

Ejemplo de realización 6 (según la invención):

20

Se produjeron comprimidos recubiertos con película como una preparación farmacéutica según la invención con la formulación dada en la Tabla 6 utilizando el granulado según la invención (fase I) que se produjo utilizando el método según la invención.

Tabla 6:

Ingrediente	
Fase I	
Cellactose (compuesta por un 25 % en peso de celulosa en polvo y un 75 % en peso de lactosa monohidratada)	33,90 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Gelucire® 44/14 (Gattefossé, Gelucire® 44/14 es una mezcla de ésteres de PEG (es decir, glicérido de lauroil macrogol-32), una pequeña fracción de glicéridos y PEG libre)	100,00 mg
Agua (ya no está contenida en el producto final)	q.s.
Fase II	
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Dióxido de silicio	4,80 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg
Peso final del comprimido	150,00 mg
Recubrimiento de película	
Opadry® (coloreado; compuesto de hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro, agua desmineralizada q.s. (no contenida en el producto final))	3,00 mg
Peso final del comprimido recubierto con película	153,00 mg

Los comprimidos recubiertos con película se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución/dispersión de apixabán en agua/Gelucire® (2,5 mg/ml) como líquido de granulación.

El mencionado líquido de granulación se preparó añadiendo el disolvente, es decir, una solución al 10 % en peso de Gelucire® como sustancia anfifílica en agua, calentándolo a una temperatura de 50 °C y añadiendo 2,5 mg de apixabán por ml de disolvente.

Ejemplo de realización 7 (según la invención):

Se produjeron comprimidos recubiertos con película como una preparación farmacéutica según la invención con la formulación dada en la Tabla 7 utilizando el granulado según la invención (fase I) que se produjo utilizando el método según la invención.

Tabla 7:

Ingrediente	
Fase I	
Celulosa microcristalina	49,00 mg
Carboximetilalmidón sódico	3,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Soluplus® (BASF, copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol con un peso molecular medio de 90 000 a 140 000 g/mol)	20,00 mg
Agua (ya no está contenida en el producto final)	q.s.
Fase II	
Celulosa microcristalina	22,50 mg
Dióxido de silicio	2,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Peso final del comprimido	100,00 mg
Recubrimiento de película	
Opadry® (coloreado; compuesto de hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro, agua desmineralizada q.s. (no contenida en el producto final))	5,00 mg
Peso final del comprimido recubierto con película	105,00 mg

Los comprimidos recubiertos con película se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución/dispersión de apixabán en agua/Soluplus® (2,5 mg/ml) como líquido de granulación.

- 5 El mencionado líquido de granulación se preparó añadiendo el disolvente, es decir, una solución al 2 % en peso de Soluplus® como sustancia anfifílica en agua, calentándolo a una temperatura de 50 °C y añadiendo 2,5 mg de apixabán por ml de disolvente. Después de la exposición a un Ultra-Turrax® Al líquido de granulación durante un periodo de 4 h, parte del apixabán utilizado se disolvió en el disolvente y el resto se dispersó en el disolvente.

Ejemplo de realización 8 (según la invención):

- 10 Se produjeron comprimidos recubiertos con película como una preparación farmacéutica según la invención con la formulación dada en la Tabla 8 utilizando el granulado según la invención (fase I) que se produjo utilizando el método según la invención.

Tabla 8:

Ingrediente	
Fase I	
Celulosa microcristalina	59,00 mg
Carboximetilalmidón sódico	3,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Gelucire® 44/14 (Gattefossé, Gelucire® 44/14 es una mezcla de ésteres de PEG (es decir, glicérido de lauroil macrogol-32), una pequeña fracción de glicéridos y PEG libre	10,00 mg
Agua (ya no está contenida en el producto final)	q.s.
Fase II	
Celulosa microcristalina	22,50 mg
Dióxido de silicio	2,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Peso final del comprimido	100,00 mg
Recubrimiento de película	
Opadry® (coloreado; compuesto de hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro, agua desmineralizada q.s. (no contenida en el producto final))	5,00 mg
Peso final del comprimido recubierto con película	105,00 mg

- 15 Los comprimidos recubiertos con película se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1, habiendo granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución/dispersión de apixabán en agua/Gelucire® (2,5 mg/ml) como líquido de granulación.

El mencionado líquido de granulación se preparó añadiendo el disolvente, es decir, una solución al 1 % en peso de Gelucire® como sustancia anfifílica en agua, calentándolo a una temperatura de 50 °C y añadiendo 2,5 mg de apixabán por ml de disolvente.

20

Ejemplo de realización 9 (según la invención):

Se produjeron comprimidos como preparación farmacéutica según la invención con la formulación dada en la Tabla 9 utilizando el granulado según la invención (fase I) que se produjo utilizando el método según la invención.

Tabla 9:

Ingrediente	
Fase I	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	64,00 mg
Carboximetilalmidón sódico (Primojel)	3,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Povidona 30 (Kollidon K-30)	1,5
Soluplus® (BASF, copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol con un peso molecular medio de 90 000 a 140 000 g/mol)	5,00 mg
Agua (ya no está contenida en el producto final)	45,00
Fase II	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	21,00 mg
Dióxido de silicio, altamente disperso (Aerosil 200)	2,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Peso final del comprimido (sin película)	100,00 mg

Los comprimidos se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución/dispersión de apixabán en agua/Soluplus® como líquido de granulación.

- 5 El mencionado líquido de granulación se preparó diluyendo en primer lugar el Soluplus® como sustancia anfifílica bajo la influencia de un Ultra-Turrax® en agua y, a continuación, distribuyendo finalmente apixabán en la solución resultante bajo la influencia de un Ultra-Turrax®. La suspensión resultante se agitó durante la noche a 50 °C con un agitador magnético.

Ejemplo de realización 10 (según la invención):

- 10 Se produjeron comprimidos como preparación farmacéutica según la invención con la formulación dada en la Tabla 10 utilizando el granulado según la invención (fase I) que se produjo utilizando el método según la invención.

Tabla 10:

Ingrediente	
Fase I	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	128,00 mg
Carboximetilalmidón sódico (Primojel)	6,00 mg
Apixabán (base libre)	5,00 mg
Povidona 30 (Kollidon K-30)	3,00
Soluplus® (BASF, copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol con un peso molecular medio de 90 000 a 140 000 g/mol)	10,00 mg
Agua (ya no está contenida en el producto final)	90
Fase II	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	42,00 mg
Dióxido de silicio, altamente disperso (Aerosil 200)	4,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Peso final del comprimido (sin película)	200,00 mg

- 15 Los comprimidos se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución/dispersión de apixabán en agua/Soluplus® como líquido de granulación.

El mencionado líquido de granulación se preparó diluyendo en primer lugar el Soluplus® como sustancia anfifílica bajo

la influencia de un Ultra-Turrax® en agua y, a continuación, distribuyendo finalmente apixabán en la solución resultante bajo la influencia de un Ultra-Turrax®. La suspensión resultante se agitó durante la noche a 50 °C con un agitador magnético.

Ejemplo de realización 11 (según la invención):

- 5 Se produjeron comprimidos como preparación farmacéutica según la invención con la formulación dada en la Tabla 11 utilizando el granulado según la invención (fase I) que se produjo utilizando el método según la invención.

Tabla 11:

Ingrediente	
Fase I	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	87,87 mg
Croscarmelosa	4,00 mg
Apixabán (base libre)	2,50 mg
Soluplus® (BASF, copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol con un peso molecular medio de 90 000 a 140 000 g/mol)	0,13 mg
Soluplus® (BASF, copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol con un peso molecular medio de 90 000 a 140 000 g/mol)	5,00 mg
Agua (ya no está contenida en el producto final)	45,00
Fase II	
Estearato de magnesio	0,50 mg
Peso final del comprimido (sin película)	100,00 mg

- 10 Los comprimidos se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución/dispersión de apixabán en agua/Soluplus® (0,13 mg) como líquido de granulación.

El mencionado líquido de granulación se preparó diluyendo en primer lugar el Soluplus® como sustancia anfífila bajo la influencia de un Ultra-Turrax® en agua y, a continuación, distribuyendo finalmente apixabán en la solución resultante bajo la influencia de un Ultra-Turrax®. La suspensión resultante se agitó durante la noche a 50 °C con un agitador magnético.

- 15 **Ejemplo de realización 12 (según la invención):**

Se produjeron comprimidos como preparación farmacéutica según la invención con la formulación dada en la Tabla 12 utilizando el granulado según la invención (fase I) que se produjo utilizando el método según la invención.

Tabla 12:

Ingrediente	
Fase I	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	175,74 mg
Croscarmelosa	8,00 mg
Apixabán (base libre)	5,00 mg
Soluplus® (BASF, copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol con un peso molecular medio de 90 000 a 140 000 g/mol)	0,26 mg
Soluplus® (BASF, copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol con un peso molecular medio de 90 000 a 140 000 g/mol)	10,00 mg
Agua (ya no está contenida en el producto final)	90
Fase II	
estearato de magnesio	1,00 mg
Peso final del comprimido (sin película)	200,00 mg

Los comprimidos se prepararon de forma análoga al Ejemplo 1, habiéndose granulado la mezcla en polvo en húmedo utilizando una solución/dispersión de apixabán en agua/Soluplus® (0,26 mg) como líquido de granulación.

- 5 El mencionado líquido de granulación se preparó diluyendo en primer lugar el Soluplus® como sustancia anfifílica bajo la influencia de un Ultra-Turrax® en agua y, a continuación, distribuyendo finalmente apixabán en la solución resultante bajo la influencia de un Ultra-Turrax®. La suspensión resultante se agitó durante la noche a 50 °C con un agitador magnético.

REIVINDICACIONES

1. Método para producir un granulado farmacéutico que comprende como ingrediente activo apixabán o una sal del mismo, que comprende los pasos de:
 - a) proporcionar un disolvente;
 - 5 b) combinar el disolvente con el ingrediente activo para obtener un líquido de granulación;
 - c) granular en húmedo un material en polvo utilizando el líquido de granulación,habiendo una sustancia anfifílica presente en el disolvente y siendo la sustancia anfifílica un copolímero de injerto de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-polietilenglicol o seleccionándose de entre el grupo de glicérido de caprilcaproil macrogol-8, glicérido de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol-32, glicérido de oleoil macrogol-6, glicérido de linoleoil macrogol-6 y glicérido de lauroil macrogol-6, y estando el ingrediente activo presente en el disolvente en forma disuelta, en forma disuelta y dispersa, en forma disuelta y suspendida, o en forma disuelta, dispersa y suspendida.
- 10 2. Método según la reivindicación 1, caracterizado por que el disolvente comprende agua.
3. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el ingrediente activo es apixabán.
- 15 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el ingrediente activo y el disolvente están presentes en el líquido de granulación en una relación de peso de 1:100 a 1:2500, preferiblemente en una relación de peso de 1:200 a 1:1000, más preferiblemente en una relación de peso de 1:200 a 1:600.
- 20 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el ingrediente activo y la sustancia anfifílica están presentes en el líquido de granulación en una relación de peso de 1:2 a 1:200, preferiblemente en una relación de peso de 1:4 a 1:120, más preferiblemente en una relación de peso de 1:4 a 1:80.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el disolvente se combina con el ingrediente activo a una temperatura superior a 30 °C.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el método comprende además el paso de:
 - 25 d) secar el granulado.
8. Granulado obtenible mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Preparación farmacéutica que comprende un granulado según la reivindicación 8.