

Brevetto europeo No. 3257500

Domanda di brevetto europeo No. 17178613.0

Data di deposito: 24 febbraio 2011

Classificazione Internazionale: A61K9/20, A61K31/4545, A61P7/02

5 Priorità: Statunitense No. 20100308056P del 25 febbraio 2010

Titolo: FORMULAZIONI DI APIXABAN

Richiedenti: Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland Unlimited Company

Hinterbergstrasse 16

6312 Steinhausen

10 Svizzera

Pfizer Inc.

235 East 42nd Street

New York, NY 10017

U.S.A.

15 Inventori: PATEL, Jatin

FROST, Charles

JIA, Jingpin

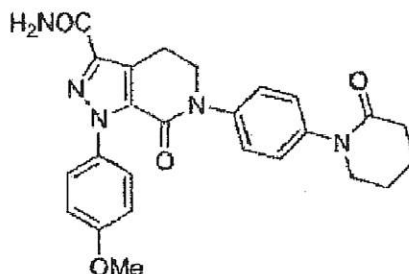
VEMA-VARAPU, Chandra

20 Campo dell'invenzione

Questa invenzione riguarda composizioni di apixaban per compresse comprendenti particelle cristalline di apixaban aventi un limite massimo di dimensione, e queste composizioni per l'uso nel trattamento di disturbi tromboembolici. L'invenzione riguarda anche il procedimento di produzione di compresse che hanno le composizioni di cui sopra.

25 Sfondo dell'invenzione

L'apixaban è un composto noto avente la struttura:



Il nome chimico dell'apixaban è 4,5,6,7-tetraidro-1-(4-metossifenil)-7-osso-6-[4-(2-osso-1-piperidinil)fenil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carbossammide (nome CAS) o 1-(4-metossifenil)-7-osso-6-[4-(2-osso-1-piperidinil)fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carbossammide (nome IUPAC).

L'apixaban viene descritto nel brevetto US 6,967,208 (sulla base della domanda US No. di serie 10/245122 depositata il 17 settembre 2002), ha utilità come inibitore del fattore, ed è in fase di sviluppo per la somministrazione orale in una varietà di indicazioni che richiedono l'uso di un agente antitrombotico. WO 2008/031782 A1 descrive composizioni modificate per il rilascio orale comprendenti una pluralità di mini-compresse comprendenti 5-10 mg di un inibitore del Fattore Xa (come apixaban). Le mini-compresse sono preparate per mezzo di granulazione ad umido. I granuli essiccati sono macinati per ottenere un D₅₀ (granulometria media) da 50 a 300 μm, per esempio 100-300 μm o 100-200 μm, essi sono combinati con i componenti rimanenti, e sono compressi in compresse che sono successivamente rivestite entericamente. Il rivestimento enterico comprende in modo adatto un tensioattivo (dallo 0,1 al 1% in peso rispetto al peso totale della mini-compressa). Le composizioni sono usate per trattare tromboembolismo.

La solubilità in acqua (40 μg/ml a tutti i pH fisiologici) dell'apixaban suggerisce che le compresse con meno di 10 mg di apixaban (rapporto dose/solubilità = 250 ml) non dovrebbero presentare un assorbimento limitato dalla velocità di dissoluzione poiché limitazioni alla velocità di dissoluzione sono attese solo quando il rapporto dose/solubilità è superiore a 250 ml. Sulla base di questa considerazione sulla dose e sulla solubilità, la granulometria del composto non dovrebbe essere critica per ottenere profili plasmatici costanti, secondo la previsione basata sul Biopharmaceutics Classification System (BCS; Amidon, G. L. et al., *Pharmaceutical Research*, 12: 413-420 (1995)). Tuttavia, è stato

determinato che formulazioni che sono state preparate utilizzando un procedimento di granulazione ad umido, così come quelle che utilizzano particelle grandi della sostanza farmaceutica apixaban, sono risultate in esposizioni meno che ottimali, che possono presentare problemi nel controllo della qualità.

Riassunto dell'invenzione

5 La presente invenzione fornisce una composizione per compresse comprendente particelle cristalline di apixaban aventi una dimensione media delle particelle minore di $89\ \mu\text{m}$ e un D_{90} minore di $89\ \mu\text{m}$ misurato mediante diffusione della luce laser, in cui la composizione comprende fino a 5 mg di apixaban, un diluente o un veicolante farmaceuticamente accettabili e un tensioattivo, in cui il tensioattivo è presente in una concentrazione dallo 0,25% al 2% in peso e serve come adjuvante di bagnatura per la sostanza farmaceutica apixaban, in cui la composizione è ottenibile mediante un
10 procedimento comprendente un procedimento di macinazione con mulino ad aria per ridurre la dimensione delle particelle dell'apixaban alla dimensione desiderata e granulazione a secco.

Sorprendentemente ed inaspettatamente, è stato trovato che composizioni per compresse comprendenti fino a 5 mg di particelle di apixaban aventi un D_{90} (90% del volume) inferiore a $89\ \mu\text{m}$ portano ad una dissoluzione costante in vivo nell'uomo (a pH fisiologico), quindi ad un'esposizione costante e ad un'inibizione costante del fattore Xa, che
15 condurrà ad un effetto terapeutico costante. Esposizione costante viene definita come quella in cui l'esposizione in vivo da compresse è simile a quella da una soluzione e non influenzata dalle differenze nella velocità di dissoluzione. Le composizioni sono state preparate utilizzando un procedimento di granulazione a secco. Di conseguenza, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica secondo le rivendicazioni comprendente particelle cristalline di apixaban che hanno un D_{90} inferiore a $89\ \mu\text{m}$ misurato mediante metodo di diffusione della luce laser, ed un diluente o un veicolante
20 farmaceuticamente accettabili. Le particelle di apixaban nella composizione hanno un D_{90} minore di $89\ \mu\text{m}$. Si noti che la notazione D_x significa che l'X% del volume delle particelle ha un diametro inferiore ad un diametro D specificato. Così un D_{90} di $89\ \mu\text{m}$ significa che il 90% del volume delle particelle in una composizione di apixaban ha un diametro inferiore a $89\ \mu\text{m}$.

L'intervallo di granulometrie per uso nell'invenzione è D_{90} inferiore a $89\ \mu\text{m}$, più preferibilmente D_{90} inferiore
25 a $50\ \mu\text{m}$, ancor più preferibilmente D_{90} inferiore a $30\ \mu\text{m}$, e più preferibilmente D_{90} inferiore a $25\ \mu\text{m}$. Le granulometrie

stabilite qui e nelle rivendicazioni si riferiscono a granulometrie che sono state determinate utilizzando la tecnica della diffusione della luce laser.

La composizione farmaceutica dell'invenzione comprende inoltre un tensioattivo dallo 0,25% al 2% in peso, preferibilmente dall'1% al 2% in peso. Per quanto riguarda il tensioattivo, viene generalmente utilizzato per favorire la bagnatura di un farmaco idrofobico in una formulazione in compresse per garantire un'efficiente dissoluzione del farmaco, per esempio, laurilsolfato di sodio, stearato di sodio, polisorbato 80 e polossameri, preferibilmente laurilsolfato di sodio.

L'invenzione fornisce inoltre la composizione di cui sopra per l'uso nel trattamento di disturbi tromboembolici.

La presente invenzione fornisce anche un procedimento di produzione di compresse di apixaban aventi una composizione comprendente particelle cristalline di apixaban aventi una dimensione media delle particelle minore di 89 μm e un D_{90} minore di 89 μm misurato mediante diffusione della luce laser, in cui la composizione comprende fino a 5 mg di apixaban, un diluente o un veicolante farmaceuticamente accettabili e un tensioattivo, in cui il tensioattivo è presente in una concentrazione dallo 0,25% al 2% in peso e serve come adiuvante di bagnatura per la sostanza farmaceutica apixaban, in cui il procedimento comprende i passaggi di:

- (1) macinare con mulino ad aria per ridurre la dimensione delle particelle dell'apixaban alla dimensione desiderata;
- (2) miscelare le materie prime prima della granulazione;
- (3) granulare le materie prime dal passaggio (2) utilizzando un procedimento di granulazione a secco;
- (4) miscelare i granuli ottenuti nel passaggio (3) con materie prime extragranulari;
- (5) comprimere la miscela dal passaggio (4) in compresse; e
- (6) rivestire con pellicola le compresse dal passaggio (5).

Le formulazioni di questa invenzione sono vantaggiose poiché, tra l'altro, come indicato sopra, conducono ad una dissoluzione costante in vivo nell'uomo. L'invenzione è sorprendente a tal riguardo, tuttavia, poiché le esposizioni sono variabili, anche se l'apixaban ha adeguata solubilità in acqua, cosa che permetterebbe al farmaco di sciogliersi rapidamente cioè, ci si aspetterebbe che la velocità di dissoluzione per un farmaco che ha solubilità elevata (come definito

dal Biopharmaceutics Classification System) non fosse limitata dalla granulometria. È stato sorprendentemente trovato, tuttavia, che la granulometria che influenza la velocità di assorbimento dell'apixaban è un D_{90} di 89 μm . Così l'apixaban può essere formulato in una composizione avente una granulometria ragionevole utilizzando un procedimento di granulazione a secco, per ottenere e per mantenere particelle relativamente fini per favorire una dissoluzione costante in vivo.

In uno studio di biodisponibilità relativa in cui sono state valutate varie formulazioni di apixaban, è stato determinato che le formulazioni preparate utilizzando un procedimento di granulazione ad umido sono risultate in esposizioni inferiori rispetto alle esposizioni ottenute da un procedimento di granulazione a secco. Inoltre, le compresse preparate utilizzando particelle più grandi (D_{90} di 89 μm) hanno dato esposizioni inferiori in confronto alle compresse preparate utilizzando lo stesso procedimento ma con una granulometria di D_{90} di 50 μm . In un procedimento di granulazione a secco, non viene utilizzata acqua durante la produzione per sviluppare granuli contenenti apixaban e gli eccipienti.

Le formulazioni secondo questa invenzione, quando sono testate in vitro per la dissoluzione, preferibilmente presentano i seguenti criteri di dissoluzione. Vale a dire, la formulazione presenta proprietà di dissoluzione tali che una quantità del farmaco equivalente al 77% ivi si scioglie entro 30 minuti. Di solito, il risultato della prova viene stabilito come media di un numero predeterminato di compresse, solitamente 6. La prova di dissoluzione viene tipicamente eseguita in un mezzo acquoso tamponato ad un intervallo di pH (da 1 a 7,4) osservato nel tratto gastrointestinale e controllato a 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$), mantenendo insieme una rilevanza fisiologica. Si noti che, se la forma di dosaggio che viene testata è una compressa, tipicamente vengono utilizzate pale rotanti a 50-75 giri/min per testare la velocità di dissoluzione delle compresse. La quantità di apixaban disciolta può essere determinata convenzionalmente mediante HPLC, come descritto in seguito. La prova di dissoluzione (in vitro) viene sviluppata per servire come strumento di controllo di qualità, e più preferibilmente per predire la prestazione biologica (in vivo) della compressa, dove vengono stabilite relazioni in vivo-in vitro (IVIVR).

Il termine "particelle" si riferisce a singole particelle di sostanza farmaceutica, sia che le particelle esistano singolarmente o siano agglomerate. Così, una composizione comprendente apixaban particellare può contenere

agglomerati che sono ben oltre il limite di dimensione di 89 μm specificato qui. Tuttavia, se la dimensione media delle particelle di sostanza farmaceutica primaria (cioè, l'apixaban) che formano l'agglomerato è minore di 89 μm singolarmente, allora si considera che l'agglomerato stesso soddisfi le limitazioni di granulometria definite qui e la composizione sia nell'ambito dell'invenzione.

5 Il riferimento a particelle di apixaban aventi "una granulometria media" (qui anche utilizzato in modo intercambiabile con "VMD" per "diametro medio di volume") uguale o minore rispetto ad un dato diametro o che è all'interno di un dato intervallo di granulometria, significa che la media di tutte le particelle di apixaban nel campione ha un volume stimato, sulla base di un presupposto di forma sferica, minore o uguale al volume calcolato per una particella sferica con un diametro uguale al diametro dato. La distribuzione granulometrica può essere misurata mediante la tecnica
10 della diffusione della luce laser come noto a coloro che sono esperti nell'arte e come ulteriormente descritto e discusso sotto.

"Bioequivalente" come impiegato qui significa che se una forma di dosaggio viene testata in uno studio in crossover (solitamente comprendente una coorte di almeno 10 o più soggetti umani), la media dell'area sotto la curva (AUC) e/o della C_{max} per ciascun gruppo del crossover è almeno l'80% delle (corrispondenti) medie dell'AUC e/o della
15 C_{max} osservate quando la stessa coorte di soggetti viene trattata con una formulazione equivalente e quella formulazione si differenzia solo in quanto l'apixaban ha una granulometria preferita con un D_{90} nell'intervallo da 30 a 89 μm . La granulometria di 30 μm , in effetti, è uno standard nei confronti del quale possono essere confrontate altre formulazioni differenti. Le AUC sono grafici della concentrazione nel siero di apixaban lungo l'ordinata (asse delle y) nei confronti del tempo per l'ascissa (asse delle x). Generalmente, i valori dell'AUC rappresentano un certo numero di valori presi da
20 tutti i soggetti in una popolazione di pazienti e sono, quindi, valori medi mediati per l'intera popolazione in esame. La C_{max} , il massimo osservato in un grafico del livello della concentrazione sierica di apixaban (asse delle y) nei confronti del tempo (asse delle x), è in modo simile un valore medio.

L'uso di AUC, C_{max} , e studi in crossover è, ovviamente, altrimenti ben inteso nell'arte. L'invenzione, in realtà, può essere vista in termini alternativi come composizione comprendente particelle cristalline di apixaban aventi una
25 granulometria media inferiore a 89 μm , come misurata mediante diffusione della luce Malvern, ed un veicolante

5 farmaceuticamente accettabile, la suddetta composizione presentando un'AUC media e/o una C_{max} media che sono almeno l'80% dei corrispondenti valori di AUC e/o di C_{max} medi presentati da una composizione equivalente a questa (cioè, in termini di eccipienti impiegati e di quantità di apixaban) ma avente una granulometria media dell'apixaban di 30 μm . L'uso del termine "AUC" per gli scopi di questa invenzione implica prove in crossover all'interno di una coorte di almeno 10 soggetti sani per tutte le composizioni testate, compresa la composizione "standard" della granulometria di 30 μm .

10 Le forme di realizzazione di cui sopra non dovrebbero essere considerate limitanti. Qualsiasi e tutte le forme di realizzazione della presente invenzione possono essere prese in combinazione con qualsiasi altra forma di realizzazione o forme di realizzazione per descrivere ulteriori forme di realizzazione. Ciascun singolo elemento delle forme di realizzazione è la sua stessa indipendente forma di realizzazione. Inoltre, qualsiasi elemento di una forma di realizzazione è inteso per essere combinato con qualsiasi e con tutti gli altri elementi da qualsiasi forma di realizzazione per descrivere un'ulteriore forma di realizzazione. Inoltre, la presente invenzione comprende combinazioni di forme di realizzazione differenti, parti di forme di realizzazione, definizioni, descrizioni, ed esempi dell'invenzione indicati qui.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

15 Come specificato precedentemente, in questa invenzione può essere utilizzato apixaban in qualsiasi forma che cristallizzi. L'apixaban può essere ottenuto direttamente attraverso la sintesi descritta nel brevetto US 6,967,208 e/o US20060069258A1 (sulla base della domanda US No. di serie 11/235510 depositata il 26 settembre 2005).

La forma N-1 (pura) e la forma H2-2 (idrata) dell'apixaban possono essere caratterizzate da parametri della cella unitaria sostanzialmente uguali ai seguenti, mostrati nella Tabella 1.

Tabella 1

Forma	N-1	H2-2
Solvato	Nessuno	diidrato
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	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
D _{calc}	1,364	1,335
R	0,05	0,09
Siti solv.	Nessuno	2H ₂ O
Z' è il numero di molecole per unità asimmetrica. T(°C) è la temperatura per i dati cristallografici. $V_m = V(\text{cella unitaria})/(ZZ')$		

Le posizioni caratteristiche dei picchi di diffrazione dei raggi X (gradi $2\theta \pm 0,1$) a temperatura ambiente, sulla base di un modello di qualità elevata raccolto con un diffrattometro (CuK α) con un capillare rotante con 2θ calibrato con uno standard NIST adatto vengono mostrate nella tabella 2 sotto.

Tabella 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

Sarà apprezzato da parte di coloro che sono esperti nell'arte della produzione e dei procedimenti di granulazione, che vi sono numerosi metodi noti che possono essere applicati per produrre forme di dosaggio solide di apixaban. La caratteristica di questa invenzione, tuttavia, implica procedimenti che producono forme di dosaggio di apixaban con una capacità di produrre particelle primarie al sito di dissoluzione con un $D_{90} < 89 \mu\text{m}$. Esempi di tali metodi includono la granulazione a secco mediante tecniche a basso o ad alto taglio.

Il procedimento di granulazione a secco che produce particelle cristalline di apixaban che hanno una dimensione media delle particelle inferiore a $89 \mu\text{m}$, si ritiene che sia nuovo, ed è di conseguenza fornito come ulteriore caratteristica dell'invenzione. Così, l'invenzione fornisce un procedimento di produzione di compresse di apixaban aventi una composizione comprendente particelle cristalline di apixaban aventi una dimensione media delle particelle minore di $89 \mu\text{m}$ e un D_{90} minore di $89 \mu\text{m}$ misurato mediante diffusione della luce laser, in cui la composizione comprende fino a 5 mg di apixaban, un diluente o un veicolante farmaceuticamente accettabili e un tensioattivo, in cui il tensioattivo è presente in una concentrazione dallo 0,25% al 2% in peso e serve come adiuvante di bagnatura per la sostanza farmaceutica apixaban, in cui il procedimento comprende i passaggi di:

(1) macinare con mulino ad aria per ridurre la dimensione delle particelle dell'apixaban alla dimensione desiderata;

(2) miscelare le materie prime prima della granulazione;

(3) granulare le materie prime dal passaggio (2) utilizzando un procedimento di granulazione a secco;

(4) miscelare i granuli ottenuti nel passaggio (3) con materie prime extragranulari;

(5) comprimere la miscela dal passaggio (4) in compresse; e

(6) rivestire con pellicola le compresse dal passaggio (5).

In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione fornisce il procedimento di cui sopra comprendente i passaggi di:

(1) macinare con mulino ad aria per ridurre la dimensione delle particelle dell'apixaban alla dimensione desiderata;

5 (2) miscelare le materie prime con apixaban di dimensione delle particelle controllata per formare una miscela;

(3) aggiungere porzioni intragranulari di un legante, un disintegrante ed almeno un riempitivo alla miscela dal passaggio (2) per formare una miscela;

(4) granulare i materiali dal passaggio (3) utilizzando un procedimento di granulazione a secco, in cui il procedimento di granulazione a secco comprende:

10 rompere i grumi di un lubrificante intragranulare utilizzando un setaccio o un mulino; aggiungere il lubrificante intragranulare alla miscela dal passaggio (3) e miscelare per formare una miscela lubrificata;

compattare la miscela lubrificata in strisce di densità in un intervallo da 1,1 a 1,2 g/cm³ e dimensionare le strisce compattate utilizzando un compattatore a rulli, e

(5) miscelare i granuli ottenuti nel passaggio (4) ed un disintegrante extragranulare in un miscelatore;

15 (6) rompere i grumi di un lubrificante extragranulare utilizzando un setaccio o un mulino e miscelare con i granuli dal passaggio (5);

(7) comprimere la miscela dal passaggio (6) in compresse; e

(8) rivestire con pellicola le compresse dal passaggio (7).

20 Il tensioattivo (SLS) nella composizione serve come adiuvante di bagnatura per la sostanza farmaceutica insitamente idrofobica apixaban (angolo di contatto = 54° con l'acqua), ulteriormente esacerbata come parte del procedimento di macinazione con mulino ad aria che viene utilizzato per ridurre la granulometria dell'apixaban alla dimensione desiderata.

La quantità di apixaban contenuta in una compressa contenente una composizione di questa invenzione sarà solitamente tra 2,5 e 5 mg, solitamente somministrata per via orale due volte al giorno, sebbene anche quantità all'esterno

di questo intervallo, ma fino a 5 mg, e frequenze di somministrazione differenti siano realizzabili per uso in terapia. Come citato precedentemente, tale composizione è utile, tra gli altri, nella prevenzione e/o nel trattamento di disturbi tromboembolici, per esempio, trombosi delle vene profonde, sindrome coronarica acuta, ictus, ed embolia polmonare, come descritto nel brevetto US 6,967,208.

5 Come indicato, la granulometria media può essere determinata mediante diffusione della luce Malvern, una tecnica di diffusione della luce laser. Negli esempi sotto, la granulometria per la sostanza farmaceutica apixaban è stata misurata utilizzando un analizzatore della granulometria Malvern.

A seguito del completamento della misurazione, la cella del campione è stata svuotata e pulita, riempita di nuovo con un mezzo sospendente, e la procedura di campionamento ripetuta per un totale di tre misurazioni.

10 La prova di dissoluzione viene eseguita in 900 ml di mezzo di dissoluzione a 37°C, utilizzando un metodo con l'apparecchio USP 2 (a pale) ad una velocità di rotazione di 75 giri/min. I campioni vengono rimossi dopo 10, 20, 30, 45, e 60 minuti dall'inizio della prova ed analizzati per apixaban mediante HPLC a 280 nm. È stato utilizzato HCl 0,1N o fosfato di sodio 0,05M pH 6,8 con una soluzione di SDS allo 0,05% come mezzo di dissoluzione durante lo sviluppo di una formulazione. Anche se entrambi i metodi servono agli scopi come prove di controllo di qualità (con capacità di
15 discriminazione adeguata), e nello stabilire IVIVR, quest'ultimo è stato preferito dal punto di vista della robustezza del metodo. Un ruolo dell'SDS (tensioattivo) nel secondo mezzo di dissoluzione è come adiuvante di bagnatura per facilitare la dissoluzione completa dell'apixaban idrofobico dalle compresse, piuttosto che per incrementare la solubilità dell'apixaban. I dati di dissoluzione da entrambe le prove sono inclusi nella documentazione di questa invenzione e, se non specificato diversamente, i risultati riportati sono le medie dei valori da sei compresse.

20 Vengono prelevati campioni di sangue in momenti predeterminati dopo la somministrazione dei farmaci, come specificato nel protocollo dello studio clinico. Le concentrazioni dei campioni vengono misurate utilizzando un metodo analitico convalidato (cromatografia liquida con spettrometria di massa in tandem). I parametri farmacocinetici del singolo soggetto (per esempio, C_{max} , AUC, $t_{1/2}$) vengono derivati mediante metodi non compartimentali utilizzando il programma Kinetica® dai profili della concentrazione nel tempo.

25 L'invenzione viene ulteriormente esemplificata e descritta dai seguenti esempi non limitanti:

La tabella 3 mostra le composizioni delle compresse di apixaban preparate utilizzando il procedimento di granulazione a secco che sono state valutate nello studio di bioequivalenza (BE). Le compresse che comprendono 20 mg di apixaban rappresentano Esempi di riferimento.

Tabella 3

Componenti	Granulazione a secco	
	Carico di farmaco nella granulazione 5% p/p (% p/p)	Compressa da 20 mg (mg/compressa)
Intragraulari		
Apixaban	5,00	20,00
lattosio anidro	49,25	197,00
cellulosa microcristallina	39,50	158,00
croscarmellosa sodica	2,00	8,00
stearato di magnesio	0,50	2,00
laurilsolfato di sodio	1,00	4,00
Extragraulari		
croscarmellosa sodica	2,00	8,00
stearato di magnesio	0,75	3,00
Totale	100,00 mg	400 mg
Rivestimento con pellicola	3,5	14,0
Totale	103,5 mg	414 mg

La tabella 4 mostra le composizioni delle compresse di apixaban preparate utilizzando il procedimento di granulazione ad umido che sono state valutate nello studio di BE. Le compresse preparate mediante granulazione a umido rappresentano Esempi di riferimento.

Tabella 4

Componenti	Granulazione ad umido	
	Carico di farmaco nella granulazione 5% p/p (% p/p)	Compressa da 20 mg (mg/compressa)
Intragranulari		
Apixaban	5,00	20,00
lattosio monoidrato	70,00	280,00
cellulosa microcristallina	5,00	60,00
croscarmellosa sodica	2,50	10,00
Povidone	4,50	18,00
Acqua purificata	17,40	69,60
Extragranulari		
croscarmellosa sodica	2,50	10,00
stearato di magnesio	0,50	2,09
cellulosa microcristallina	10,00	10,09
Totale	100,00	400,00
Rivestimento con pellicola	3,5	14,0
Totale	103,5 mg	414,0

5 La tabella 5 e la tabella 5a mostrano i dati di dissoluzione che indicano che l'utilizzo di un procedimento di granulazione a secco risulterà in una dissoluzione più veloce in confronto a quella da un procedimento di granulazione ad umido. Come mostrato nella tabella 5, le compresse da 20 mg preparate utilizzando un procedimento di granulazione a secco hanno fornito il 79% di apixaban disciolto in 30 minuti rispetto al 62% di apixaban disciolto in 30 minuti per le compresse da 20 mg preparate utilizzando un procedimento di granulazione ad umido. Anche la prova di dissoluzione in HCl 0,1N ha indicato un simile comportamento di dissoluzione più veloce dalle compresse preparate utilizzando il procedimento di granulazione a secco (58% in 30 min), in confronto al procedimento di granulazione ad umido (45% in 30 min).

Tabella 5

Tempo (minuti)	% di apixaban disciolta (USP II, 75 giri/min, SLS allo 0,05% in fosfato 50mM, pH 6,8)	
	Compresse da 20 mg da granulazione ad umido	Compresse da 20 mg da granulazione a secco
10	38	47
20	54	70
30	62	79
45	71	86
60	76	90
granulometria dell'API D ₉₀ (µm)	83,8	83,8

Tabella 5a

Tempo (minuti)	% di apixaban disciolta (USP II, 75 giri/min, HCl 0,1N)	
	Compresse da 20 mg da granulazione ad umido	Compresse da 20 mg da granulazione a secco
10	30	41
20	39	52
30	45	58
45	51	64
60	56	68
90	64	74
granulometria dell'API D ₉₀ (µm)	83,8	83,8

La tabella 6 e la tabella 6a forniscono i dati di dissoluzione da compresse preparate con differenti procedimenti di produzione (granulazione a umido e a secco) e differenti granulometrie della sostanza farmaceutica. Come mostrato nella tabella 6, le compresse di apixaban che hanno fornito il 77% disciolto in 30 minuti o l'86% disciolto in 30 minuti, entrambe hanno avuto valori dell'AUC che hanno soddisfatto i criteri di bioequivalenza (intervallo di confidenza tra l'80% e il 125%) quando confrontate alle compresse che hanno fornito l'89% disciolto in 30 minuti. Una classificazione simile del grado delle velocità di dissoluzione è stata osservata per queste compresse (A, B e C) quando testate in HCl 0,1N. Le compresse fatte mediante granulazione a umido rappresentano Esempi di riferimento

Tabella 6

Tempo (minuti)	% di apixaban disciolta (USP II, 75 giri/min, SLS allo 0,05% in fosfato 50mM, pH 6,8)		
	granulazione ad umido 2 x compresse da 2,5 mg (A)	granulazione ad umido 2 x compresse da 2,5 mg (B)	granulazione a secco 2 x compresse da 2,5 mg (C)
10	63	42	70

20	79	64	84
30	86	77	89
45	91	87	94
60	94	93	96
C _{max} (ng/ml)	101,8 (21)	87,8 (24)	108,3 (24)
AUC(INF) (ng*h/ml)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)
Per C _{max} e AUC(INF) vengono presentate le medie geometriche (CV%)			

Tabella 6a

Tempo (minuti)	% di apixaban disciolta (USP II, 75 giri/min, HCl 0,1N)		
	granulazione ad umido 2 x compresse da 2,5 mg (A)	granulazione ad umido 2 x compresse da 2,5 mg (B)	granulazione a secco 2 x compresse da 2,5 mg (C)
10	44	25	56
20	62	43	71
30	72	54	79
45	80	66	85
60	84	74	88
AUC(INF) (ng*h/ml)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)
Per C _{max} e AUC(INF) vengono presentate le medie geometriche (CV%)			

5 I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che, per compresse con velocità di dissoluzione simile (l'89% e l'86% in 30 minuti in tampone fosfato a pH 6,8 contenente SLS allo 0,05%), le C_{max} e AUC della compressa rivestita

della fase 3 (C) in relazione alla compressa non rivestita della fase 2 (A), hanno soddisfatto i criteri di bioequivalenza. Le compresse con differente velocità di dissoluzione (il 77% e l'86% in 30 minuti) hanno avuto AUC simili, ma non hanno soddisfatto i criteri di equivalenza per la C_{max} . Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 90% del rapporto delle medie geometriche di C_{max} era 0,788, ad indicare che la velocità di assorbimento, come definita dalla C_{max} , era inferiore per la compressa a dissoluzione più lenta (77% in 30 min). Poiché si dimostra che la biodisponibilità orale da queste compresse è paragonabile a quella da una soluzione (si vedano le figure 1 e 2 sotto), questa velocità di dissoluzione (77% in 30 min) viene definita come la soglia per ottenere un'esposizione costante.

Le figure 3 e 4 illustrano i dati di dissoluzione che mostrano che, mentre la granulometria influenza la dissoluzione, il controllo della granulometria a meno di 89 μm risulterà in una velocità di dissoluzione che garantirà esposizioni costanti in vivo. Come indicato nelle figure 3 e 4, sono attese esposizioni costanti una volta che le compresse di apixaban forniscono più del 77% di apixaban disciolto in 30 minuti. Poiché le compresse con 89 μm hanno >77% disciolto in 30 minuti, queste compresse presenteranno anche esposizioni che sono equivalenti alle esposizioni da compresse preparate con particelle più piccole (come le compresse con particelle da 10 μm mostrate sotto). Mentre la velocità di dissoluzione ad una granulometria dell'apixaban di 119 μm è maggiore in modo marginale al 77% in 30 min per le compresse di apixaban da 5 mg (Figura 4), la soglia di granulometria rivendicata è inferiore a 89 μm . Questo permette la tipica variabilità (RSD = dal 2 al 3%) nei risultati di dissoluzione, in modo tale che la biodisponibilità orale dalle compresse corrisponda costantemente a quella dalla soluzione.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione per compresse comprendente particelle cristalline di apixaban aventi una dimensione media delle particelle minore di $89\ \mu\text{m}$ e un D_{90} minore di $89\ \mu\text{m}$ misurato mediante diffusione della luce laser, in cui la composizione comprende fino a 5 mg di apixaban, un diluente o un veicolante farmaceuticamente accettabili e un tensioattivo, in cui il tensioattivo è presente in una concentrazione dallo 0,25% al 2% in peso e serve come adiuvante di bagnatura per la sostanza farmaceutica apixaban, in cui la composizione è ottenibile mediante un procedimento comprendente un procedimento di macinazione con mulino ad aria per ridurre la dimensione delle particelle di apixaban alla dimensione desiderata e granulazione a secco.
- 5 2. Composizione come definito nella rivendicazione 1, in cui la quantità di apixaban nelle compresse è di 2,5 mg o 5 mg o tra 2,5 e 5 mg.
- 10 3. Composizione come definito nella rivendicazione 1 o 2, comprendente particelle cristalline di apixaban aventi un D_{90} minore di $85\ \mu\text{m}$, particelle cristalline di apixaban aventi un D_{90} minore di $50\ \mu\text{m}$, particelle cristalline di apixaban aventi un D_{90} minore di $30\ \mu\text{m}$, o particelle cristalline di apixaban aventi un D_{90} minore di $25\ \mu\text{m}$ misurato mediante diffusione della luce laser.
- 15 4. Composizione come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui detta composizione comprende la Forma N-1 di apixaban.
5. Composizione come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, comprendente dall'1% al 2% in peso del tensioattivo.
- 20 6. Composizione come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, in cui la composizione è una compressa che esibisce proprietà di dissoluzione tali che una quantità del farmaco equivalente ad almeno il 77% si sciogla entro 30 minuti, in cui la prova di dissoluzione è eseguita in un mezzo acquoso tamponato ad un pH nell'intervallo da 1 a 7,4 e controllato a 37°C .
7. Composizione come definito nella rivendicazione 6, in cui
 - (a) il risultato viene stabilito come media di 6 compresse; e/o

(b) la prova di dissoluzione è eseguita in 900 ml di mezzo di dissoluzione contenente fosfato di sodio 0,05M a pH 6,8 con SDS allo 0,05% a 37 °C utilizzando l'apparecchio USP 2 (a pale) con una velocità di rotazione di 75 rpm ed i campioni sono analizzati per apixaban mediante HPLC a 280 nm.

- 5 8. Composizione come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, in cui il tensioattivo è laurilsolfato di sodio, stearato di sodio, polisorbato 80 o polossameri.
9. Composizione come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui la composizione è ottenibile mediante un procedimento comprendente i passaggi di:
- 10 (1) miscelare le materie prime richieste prima della granulazione;
(2) granulare le materie prime dal passaggio (1) utilizzando un procedimento di granulazione a secco;
(3) miscelare i granuli calibrati dal passaggio (2) con materie prime extragranulari;
(4) comprimere la miscela dal passaggio (3) in compresse; e
(5) rivestire con pellicola le compresse dal passaggio (4).
10. Composizione come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9 per l'uso nel trattamento di un disturbo tromboembolico.
- 15 11. Procedimento di produzione di compresse di apixaban aventi una composizione comprendente particelle cristalline di apixaban aventi una dimensione media delle particelle minore di 89 μm e un D_{90} minore di 89 μm misurato mediante diffusione della luce laser, in cui la composizione comprende fino a 5 mg di apixaban, un diluente o un veicolante farmaceuticamente accettabili e un tensioattivo, in cui il tensioattivo è presente in una concentrazione dallo 0,25% al 2% in peso e serve come adiuvante di bagnatura per la sostanza farmaceutica apixaban, in cui il procedimento
- 20 comprende i passaggi di:
- (1) macinare con mulino ad aria per ridurre la dimensione delle particelle di apixaban alla dimensione desiderata;
(2) miscelare le materie prime prima della granulazione;
(3) granulare le materie prime dal passaggio (2) utilizzando un procedimento di granulazione a secco;

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

(4) miscelare i granuli ottenuti nel passaggio (3) con materie prime extragranulari;

(5) comprimere la miscela dal passaggio (4) in compresse; e

(6) rivestire con pellicola le compresse dal passaggio (5).

5 12. Procedimento di produzione di compresse di apixaban secondo la rivendicazione 11, in cui il procedimento comprende i passaggi di:

(1) macinare con mulino ad aria per ridurre la dimensione delle particelle di apixaban alla dimensione desiderata;

(2) miscelare le materie prime con apixaban di dimensione delle particelle controllata per formare una miscela;

(3) aggiungere porzioni intragranulari di un legante, un disintegrante ed almeno un riempitivo alla miscela dal passaggio (2) per formare una miscela;

10 (4) granulare i materiali dal passaggio (3) utilizzando un procedimento di granulazione a secco, in cui il procedimento di granulazione a secco comprende:

rompere i grumi di un lubrificante intragranulare utilizzando un setaccio o un mulino;

aggiungere il lubrificante intragranulare alla miscela dal passaggio (3) e miscelare per formare una miscela lubrificata;

15 compattare la miscela lubrificata in strisce di densità in un intervallo da 1,1 a 1,2 g/ cm³ e dimensionare le strisce compattate utilizzando un compattatore a rulli, e

(5) miscelare i granuli ottenuti nel passaggio (4) ed un disintegrante extragranulare in un miscelatore;

(6) rompere i grumi di un lubrificante extragranulare utilizzando un setaccio o un mulino e miscelare con i granuli dal passaggio (5);

20 (7) comprimere la miscela dal passaggio (6) in compresse; e

(8) rivestire con pellicola le compresse dal passaggio (7).

13. Procedimento di produzione di compresse di apixaban come definito nella rivendicazione 11 o 12, in cui la quantità di apixaban nelle compresse è di 2,5 mg o 5 mg o tra 2,5 e 5 mg.

14. Procedimento di produzione di compresse di apixaban come definito in una delle rivendicazioni da 11 to 13, in cui la compressa esibisce proprietà di dissoluzione tali che una quantità del farmaco equivalente ad almeno il 77% si sciolga entro 30 minuti, in cui la prova di dissoluzione è eseguita in un mezzo acquoso tamponato ad un pH nell'intervallo da 1 a 7,4 e controllato a 37° C.

5 15. Procedimento di produzione di compresse di apixaban come definito nella rivendicazione 14, in cui

(a) il risultato viene stabilito come media di 6 compresse; e/o

(b) la prova di dissoluzione è eseguita in 900 ml di mezzo di dissoluzione contenente fosfato di sodio 0,05M a pH 6,8 con SDS allo 0,05% a 37 °C utilizzando l'apparecchio USP 2 (a pale) con una velocità di rotazione di 75 rpm ed i campioni sono analizzati per apixaban mediante HPLC a 280 nm.

10

Il sottoscritto dichiara che la presente
traduzione è conforme al testo originale.

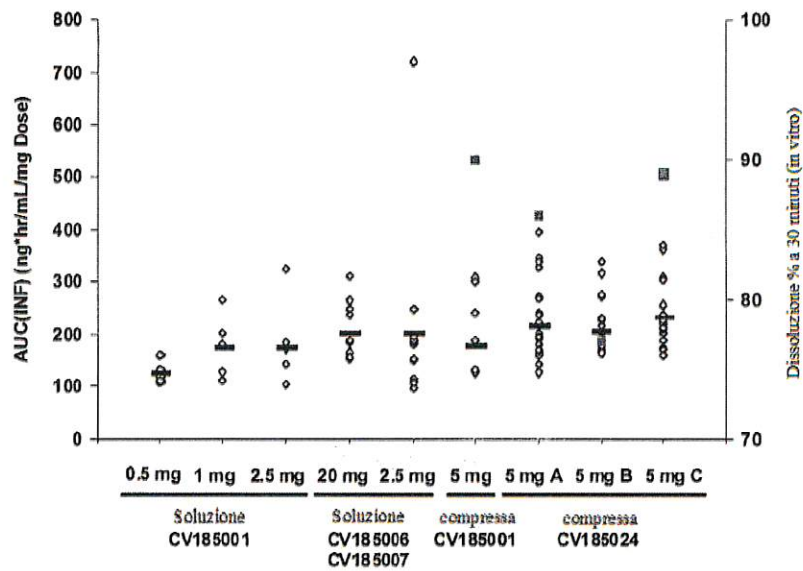
15



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

TAVOLA I

Figura 1: Diagramma a puntini dei singoli valori di AUC(INF) normalizzati per la dose per soluzioni (CV185001, CV185006 e CV185007) e compresse (CV185001 e CV185024)



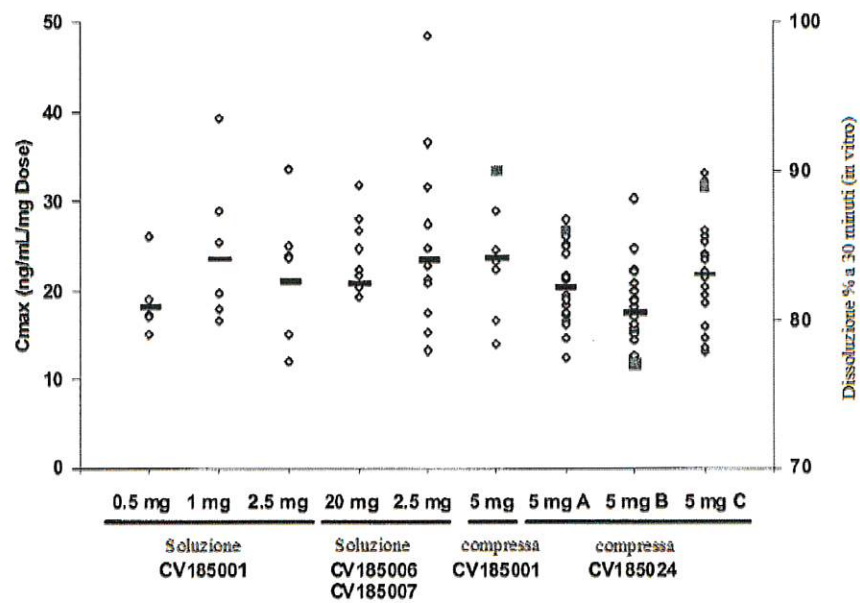
Fonte: Rapporti finali degli studi clinici CV185001, CV185006, CV185007 e CV185024

La linea continua rappresenta la media geometrica di AUC(INF) e il quadratino pieno rappresenta la % in vitro disciolta in 30 minuti (utilizzando il metodo QC in Tabella 1.2C). L'asse X rappresenta la dose somministrata.

Per CV185024, 5 mg A = Compressa di Apixaban di fase 2 (dissoluzione dell'86%), 2,5 mg x 2 (formulazione di riferimento), 5 mg B = Compressa di Apixaban di fase 2 (dissoluzione del 77%), 2,5 mg x 2, 5 mg C = Compressa di Apixaban di fase 3 (dissoluzione dell'89%), 2,5 mg x 2

TAVOLA II

Figura 2: Diagramma a puntini dei singoli valori di C_{max} normalizzati per la dose per soluzioni (CV185001, CV185006 e CV185007) e compresse (CV185001 e CV185024)



Fonte: Rapporti finali degli studi clinici CV185001, CV185006, CV185007 e CV185024

La linea continua rappresenta la media geometrica di AUC(INF) e il quadratino pieno rappresenta la % in vitro disciolta in 30 minuti (utilizzando il metodo QC in Tabella 1.2C). L'asse X rappresenta la dose somministrata.

Per CV185024, 5 mg A = Compressa di Apixaban di fase 2 (dissoluzione dell'86%), 2,5 mg x 2 (formulazione di riferimento), 5 mg B = Compressa di Apixaban di fase 2 (dissoluzione del 77%), 2,5 mg x 2, 5 mg C = Compressa di Apixaban di fase 3 (dissoluzione dell'89%), 2,5 mg x 2

5

Figura 3 : Velocità di dissoluzione di compresse di apixaban da 2,5 mg utilizzando sostanza farmaceutica di diverse granulometrie

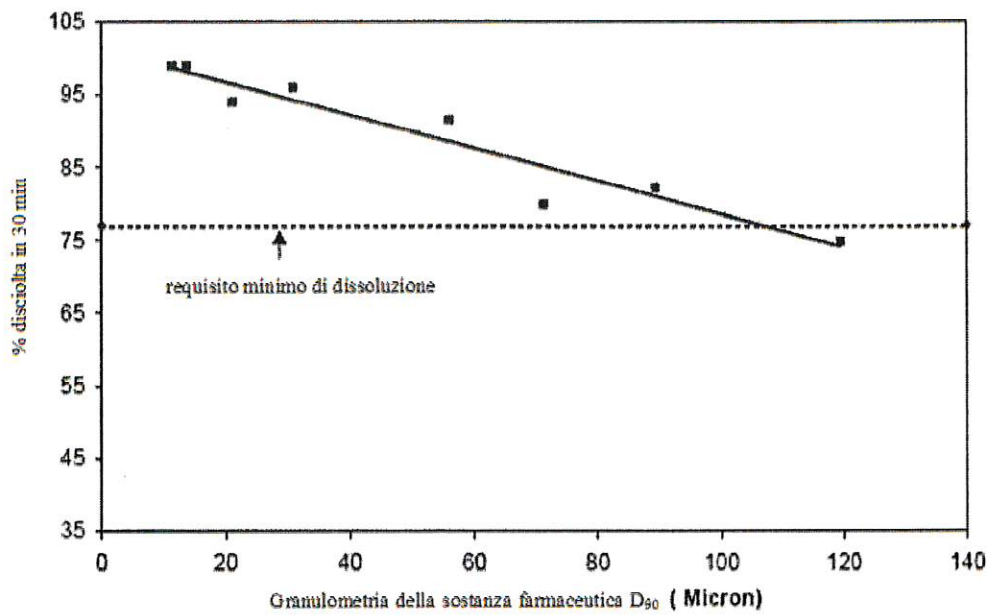


TAVOLA IV

Figura 4 : Velocità di dissoluzione di compresse di apixaban da 2,5 mg utilizzando sostanza farmaceutica di diverse granulometrie

