

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nuevas Creaciones (
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138- -00006-0000

Fecha: 2014-01-31 16:37:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 37

Referencia: Expediente No. 12.152.138

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Formulaciones de apixaban"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company y Pfizer, Inc.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 003**DEL 5 DE NOVIEMBRE DE 2013, OFICIO NO. 20427 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Reivindicaciones**

Con relación a las reivindicaciones su Despacho manifiesta lo siguiente:

1.1.1. El uso de las reivindicaciones 13 - 15 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

1.1.2. La reivindicación 1 no es clara cuando emplea el término "cristalina" porque no se caracteriza apropiadamente una forma cristalina debido a que no presenta el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo

(DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° , las espectroscopías Raman e IR, la espectroscopía Raman- C^{13} , o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se solicita eliminar la reivindicación del pliego reivindicatorio o caracterizar la forma cristalina de acuerdo a lo que se encuentre debidamente soportado en la descripción.

1.1.3. Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras cuando emplean el término "aproximadamente" el cual es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituido por un término preciso o un rango concreto.

1.1.4. Las reivindicaciones 2 y 10 y sus dependientes no están soportadas en la descripción toda vez que en ninguna parte de la misma se menciona que el tamaño de partícula del apixaban sea igual o inferior a $85\ \mu\text{m}$, sino el valor que se encuentra soportado es $89\ \mu\text{m}$. Se solicita eliminar la reivindicación del capítulo reivindicatorio.

1.1.5. Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras porque se refieren a un valor de AUC y/o C_{max} , que es un resultado a alcanzar, no definen a la composición, porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazado por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto y eliminar las reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

1.1.6. La reivindicación 13 no es clara porque indica el uso que puede darse a la composición reivindicada, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminar la reivindicación del capítulo reivindicatorio.

1.2 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 1-2, 4-13 y 16-17 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que los documentos WO2008031782 (D1), WO2010003811 (D2), WO2009135947 (D3), WO2006108643, US2006160841 (D5) y US2006069258 (D6) afectan la novedad de la presente solicitud por cuanto:

“Las características esenciales de la composición de las reivindicaciones 1 y 2 habían sido divulgadas previamente en D1, D2, D3, D4, D5 y D6, las cuales enseñan composiciones que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de 89 μm o de 85 μm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (D1: Pág. 9, líneas 39-40, Pág. 12, líneas 40-43; D2: reivindicación 14, Pág. 12, línea 20; D3: Pág. 10, líneas 11-17, 24-31, Pág. 26, línea 14; D4: Págs. 1 y 14; D5: Ejemplos 1 - 3; D6: Ejemplo 9).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 2 no son nuevas según lo divulgado en los documentos D1, D2, D3, D4, D5 y D6. Además, de las anterioridades D1 a D6 se entiende que las partículas pueden tener un D90 igual o menor a 89 μm , a 85 μm , a 50 μm , a 30 μm o a 25 μm .

Asimismo, los documentos D5 y D6 enseñan que el apixaban se encuentran en la forma N-1. Por otra parte, el documento D1 enseña que dichas composiciones también comprenden un surfactante en una proporción entre 0.1 al 5% en peso de la misma, y que dicho surfactante puede ser lauril sulfato de sodio (Pág. 12, líneas 18-23).

Las reivindicaciones dependientes 2 - 13 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de las reivindicaciones 1 o 2, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 16 consiste en un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de: 1) Mezclar las materias primas antes de granulación; 2) Granular las materias primas de la etapa (1) utilizando un proceso de granulación en húmedo o en seco; 3) Mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (2) con materia prima extragranular; 4) Comprimir la mezcla de la etapa (3) en tabletas; 5) Recubrir con película las tableta de la etapa (4).

(...)

Las características esenciales del procedimiento de la reivindicación 16 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un proceso para la elaboración de tabletas que comprendan apixaban con un tamaño de partícula inferior a 89 u 85 μm (entre 50 y

300 μm) que comprende las etapas de mezclar las materias primas antes de granulación, granular las materias primas de la etapa (1) utilizando un proceso de granulación en húmedo, secar, tamizar para obtener el tamaño de partícula entre 50-300 μm , mezclar los gránulos obtenidos con los componentes restantes, comprimir la mezcla en tabletas y recubrir con película las tabletas (Pág. 12, línea 35 a Pág. 13, línea 5).

En consecuencia, la reivindicación 16 no es nueva según lo divulgado en el documento D1. La reivindicación 17 consiste en un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:

- 1) Mezclar las materias primas con apixaban de tamaño de partícula controlado para formar una mezcla;
- 2) Agregar porciones intragranulares de un ligador, un desintegrante y al menos un relleno a la mezcla de la etapa (1) para formar una combinación;
- 3) Granular los materiales de la etapa (2) utilizando un proceso de granulación en seco o un proceso de granulación en húmedo, En donde el proceso de granulación en seco comprende:

- Desintegrar un lubricante intragranular utilizando un tamiz o molino;
- Agregar el lubricante intragranular a la combinación de la etapa (2) y combinar para formar una combinación lubricada;
- Compactar la combinación lubricada en cintas de densidad en un rango de 1,1 a 1,2 g/cc y calibrar las cintas compactadas utilizando un compactador de rodillo, y

En donde el proceso de granulación en húmedo comprende:

- Granular en húmedo la combinación de la etapa (2) utilizando agua a un punto final objetivo y, opcionalmente, calibrar los gránulos húmedos al pasarlos a través de un tamiz o molino;
- Remover el agua de la granulación y secar en un horno de convección o en un secador de lecho fluido; y
- Calibrar los gránulos secos al pasarlos a través de un tamiz o molino;

- 4) Combinar los gránulos obtenidos en la etapa (3) y un desintegrante extragranular en un mezclador;

- 5) Desintegrar un lubricante extra granular utilizando una malla o molino y combinado con los gránulos de la etapa (4);

- 6) Comprimir la combinación de la etapa (5) formando tabletas; 7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).

Las características esenciales del procedimiento de la reivindicación 17 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un proceso para la elaboración de tabletas que comprendan apixaban con un tamaño de partícula inferior a 89 u 85 μm (entre 50 y 300 μm) que comprende las etapas de mezclar las materias primas con el principio activo antes de granulación; agregar Methocel (matriz), Avicel (relleno); granular las materias primas de la etapa utilizando un proceso de granulación en húmedo, que comprende: Agregar agua a un punto final, Secar el granulado y Tamizar los gránulos; Pasar Cab-O-Sil y estearato de • magnesio por una malla y mezclarlo con los gránulos; Comprimir la mezcla y; Recubrir las tabletas. (Pág. 16, línea 19 a Pág. 17, línea 21).

En consecuencia, la reivindicación 17 no es nueva según lo divulgado en el documento D1."

1.3 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos WO2008031782 (D1), WO2010003811 (D2), WO2009135947 (D3), WO2006108643, US2006160841 (D5) y US2006069258 (D6) y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 1-13 y 16-18 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en los dichos documentos D1, D2, D3, D4, D5 y D6.

El Examinador establece:

"Los documentos D1, D2, D3 y D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulgan composiciones que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de 89 μm o de 85 μm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones de D1, D2, D3 y D4 consiste en que el apixaban se encuentra en la forma N-I.

El efecto que logra el incluir es que proporciona una composición farmacéutica de apixaban en su forma N-I.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar composiciones de la forma N-1 de apixaban alternativas a las del estado de la técnica.

Sin embargo, los documentos D5 y D6 enseñan la forma N-1 de apixaban (D5: Ejemplo 1-3; D6: Ejemplo 9).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, emplearía la forma N-1 de apixaban como principio activo, según los documentos D5 y D6, en las formulaciones de D1, D2, D3 o D4 para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia."

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

El solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio mas limitado el cual responde a todas y cada una de las observaciones planteadas de la siguiente manera:

2.1.1. Las reivindicaciones 13 y 15 se han eliminado.

2.1.2. Su Despacho solicita el patrón de difracción de rayos X. Resulta muy importante aclarar que la presente invención **no** esta dirigida a un polimorfo *per se*, y entonces no es obligatoria la identificación específica de el o los correspondientes polimorfos por medio de XRDP. La presente solicitud esta dirigida a composiciones que comprenden partículas de apixaban cristalinas que tienen un D_{90} igual o menor de 89 u 85 μm . Estas composiciones conducen a una disolución in-vivo consistente en humanos con la consecuente consistencia en el efecto terapéutico.

2.1.3. El término "aproximadamente" se ha eliminado de las reivindicaciones.

2.1.4. Su Despacho menciona que las reivindicaciones 2 y 10 y sus dependientes no están soportadas en la descripción por cuanto en ninguna parte de las mismas se menciona que el tamaño de las partículas de apixaban sea igual o menor a 85 μm . En respuesta a su observación el solicitante desea llamar la atención de su Despacho para que

note que el documento de prioridad No. 61/308,056 menciona de manera específica que:

[0006] Surprisingly and unexpectedly, it has been found that compositions for tablets comprising up to 5 mg apixaban particles having a D_{90} (90% of the volume) less than 85 microns (μm) exhibit consistent in-vivo dissolution in humans (at physiologic pH), hence, consistent exposure and consistent Factor Xa inhibition that will lead to consistency in therapeutic effect. The compositions were prepared using a dry granulation process. Accordingly, the invention provides a pharmaceutical composition comprising crystalline apixaban particles having a D_{90} equal to or less than about 85 μm as measured by laser light distribution, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier. It is preferred that the apixaban particles in the composition have a D_{90} not exceeding 85 μm . It is noted the notation D_x means that X% of the volume of particles have a diameter less than a specified diameter D. Thus a D_{90} of 85 μm means that 90% of the volume of particles in an apixaban composition have a diameter less than 85 μm .

De acuerdo con esto el nuevo capítulo reivindicatorio contempla ahora esta posibilidad lo cual, como es claro, no amplía el alcance de la presente invención.

No obstante lo anterior dicha posibilidad también se ha incluido en el texto de la descripción para mayor claridad.

2.1.5. Por favor note que las reivindicaciones 9 y 10 se han eliminado del nuevo pliego reivindicatorio.

2.1.6. Por favor note que la reivindicación 13 original también se ha eliminado.

2.2 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio*

antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”

En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos D1 - D6 no constituyen documentos del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud.

Por favor note lo siguiente:

Documento D1 (WO2008031782)

El documento D1 describe una composición farmacéutica liberada para administración oral que contiene varias minitables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de un factor X en una matriz de polímeros. Estas tabletas usan cápsulas de gelatina. Estas minitables tienen un diámetro menor de 5 mm y con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor del factor Xa dentro de la matriz de los polímeros. Estas minitables son hechas al comprimir los gránulos que tienen un tamaño de partícula D50 (tamaño de partícula medio) entre 50-300 micrómetros (ver, por ejemplo, reivindicación 24 de D1). De esta manera, tanto los gránulos como las minitables no solo comprenden sustancias activas sino también, al menos, un polímero de tal manera que el tamaño de las minitables y el tamaño de los gránulos difieren del tamaño de la partícula de la sustancia activa. D1, por lo tanto, no enseña composiciones en donde el inhibidor del factor Xa tenga un tamaño de partícula definido y específico. Por lo tanto, este documento no afecta la novedad de la presente solicitud.

Documento D2 (WO2009135947)

D2 se relaciona con un proceso para modificar la morfología y/o el polimorfismo de compuestos orgánicos sólidos, tal como el tamaño del cristal, el hábitat y la modificación, con proteínas anfífilas, el uso correspondiente de las proteínas anfífilas y los sólidos modificados obtenibles mediante ese proceso. La sustancia orgánica sólida resultante tal como sustancias bioactivas orgánicas en la forma de partículas de grano fino con tamaños de partícula media que, por ejemplo, varían desde 0,1 a 1000 micrómetros, o, en otros casos son detectables por dispersión de la luz dinámica, por ejemplo, de 5 a 5000 nm, especialmente 20 a 200 nm (ver, por ejemplo reivindicaciones 1 y 14 del documento D2).

Sin embargo, D2 no suministra una descripción directa y clara de apixaban que este en la forma de partículas cristalinas que tengan un D90 igual o menor de 89 u 85 μm . De hecho, D2 no se relaciona con apixaban en particular. Este documento lista cientos de sustancias orgánicas bioactivas en orden alfabético sin particular énfasis en el apixaban, mucho menos sugiere partículas de apixaban que tenga un D90 igual o menor a 89 u 85 μm . De acuerdo con esto, el documento D2 no puede afectar la novedad de la presente solicitud.

Documento D3 (WO2009135947)

D3 describe un método para elaborar tabletas que tengan una carga de fármaco menor al 20% utilizando un método de granulación en seco que produzca gránulos de varios materiales que fluyan bien incluyendo los API y los excipientes y sus combinaciones. Como las diferentes masas granulares producidas por el método de granulación tiene características de flujo similares, los temas de segregación de la masa granular y los temas de uniformidad del contenido de las tabletas de la técnica anterior se evitan. El polvo a ser utilizado en el proceso de granulación esta generalmente compuesto de partículas finas, por ejemplo, un polvo que tiene un tamaño de partícula medio de menos de 100, 50 o 20 μm (D3, página 10, renglones 11-13). Sin embargo, tal como ocurre con D2, D3 no suministra una enseñanza directa y clara de partículas de apixaban cristalinas que tengan un D90 igual o menor a 89 u 85 μm . Este lista cientos de ingredientes activos sin darle énfasis particular al apixaban, mucho menos sugerir partículas de apixaban que tengan un D90 igual o menor a 89 u 85 μm . De acuerdo con esto, el documento D3 no puede afectar la novedad de la presente solicitud.

Documento D4 (WO2006108643)

D4 esta relacionado con inhibidores de proteasa que activan el canal. Este documento describe que los inhibidores de proteasa que activan el canal se pueden administrar en una composición farmacéutica y cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, este contiene preferiblemente, por ejemplo, el inhibidor de proteasa que activa el canal que tiene un diámetro de partícula hasta de 10 μm , opcionalmente junto con un diluyente o vehículo: (D4, página 13, primer y tercer párrafo.). D4 también menciona apixaban como uno de los numerosos inhibidores del factor Xa para uso en el tratamiento de una

enfermedad mediada por la inhibición de un canal que activa la proteasa (D4, página 1, último párrafo). Siendo el apixaban un inhibidor del factor Xa y no un inhibidor de proteasa que activa el canal, D4 no enseña apixaban que tenga un diámetro de partícula hasta de 10 μm , mucho menos partículas de apixaban tal como se citan en la actual reivindicación 1. La enseñanza técnica con respecto a las composiciones farmacéuticas se limita a los inhibidores de proteasa que activan el canal y no aplica a inhibidores del factor Xa. De acuerdo con esta enseñanza el documento D4 no afecta la novedad de la presente invención.

Documento 5 (US2006160841)

D5 describe un proviso para preparar pequeños cristales de compuestos farmacéuticos orgánicos y mas específicamente a un proceso de cristalización que utiliza transformación de polimorfo ayudado por alto corte y con el aparato para efectuar tal proceso. En este proceso un primer polimorfo de apixaban se puede transformar en un segundo polimorfo de apixaban. Mientras dicho primer polimorfo de apixaban forma grandes cristales que tienen un tamaño de partícula D90 mayor de aproximadamente 150 μm , el tamaño de partícula D90 de dicho segundo polimorfo es menor de aproximadamente 30 μm (D5, reivindicación 5). De acuerdo con esto, la novedad no se afecta.

Sin embargo, la enseñanza de D5 se limita a producir una suspensión que contiene dichos cristales. D5 no enseña formulaciones farmacéuticas que comprendan dichos cristales. Por lo tanto el documento D5 no puede afectar la novedad.

D6 (US2006069258)

D6 describe un proceso para la preparación de 4, 5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-onas tal como apixaban y los intermedios para las síntesis del mismo, tal como pirazolo-piridinonas que se pueden utilizar como inhibidores del factor Xa.

Los procesos descritos de manera específica en los ejemplos 6 y 9 producen apixaban cristalino. Sin embargo, D6 en el mejor de los casos menciona suspensiones que contienen dichos cristales. D6 no enseña formulaciones farmacéuticas que comprenden dichos cristales. Por lo tanto, el documento D6 no puede afectar la novedad de la presente solicitud.

2.3 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1-D6.

Además de la novedad, la presente solicitud también ha demostrado que no se deriva de manera evidente de las enseñanzas de los documentos D1-D6.

Tal como se discutió en la presente especificación, se determinó que las formulaciones de apixaban que se hicieron utilizando un proceso de granulación en húmedo así como también aquellas que utilizan partículas grandes de la sustancia farmacéutica apixaban dan como resultado exposiciones menos que óptimas, lo cual puede presentar retos en el control de calidad.

Esto resultó sorprendente por que las consideraciones de dosis y solubilidad para el apixaban sugieren que el tamaño de partícula y compuesto no debe ser crítico para lograr perfiles de plasma consistentes.

Ninguna de las referencias citadas se dirige a ese problema técnico.

Documento D1(WO2008031782)

D1 describe las así llamadas minitables que tienen un diámetro de menos de 5 mm y que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor del factor Xa dentro de una matriz de polímeros (ver, por ejemplo, reivindicación 1 de D1) estas minitables se hacen al comprimir los gránulos que tienen un tamaño de partícula D50 (tamaño de partícula medio) entre 50-300 μm (ver, por ejemplo, la reivindicación 24 de D1). Así, tanto los gránulos como las minitables no solo comprenden la sustancia activa sino también el

polímero de tal manera que el tamaño de las minitables y el tamaño de los gránulos no es el tamaño de la partícula de la sustancia activa. D1, por lo tanto, no enseña composiciones en donde el inhibidor del factor Xa tenga un tamaño de partícula definido. Esto en claro contraste a las composiciones reivindicadas en la presente solicitud en donde las partículas primarias de la sustancia farmacéutica apixaban tienen un D90 a 89 u 85 μm .

Más aún, los dos inhibidores específicos del factor Xa con los cuales se relaciona D1 no son apixaban. El apixaban simplemente se menciona como un ejemplo de una lista de diversos inhibidores del factor Xa adicionales diversos estructural y funcionalmente. Una persona medianamente versada ante la tarea de resolver los problemas técnicos asociados con exposiciones menos que optimas del apixaban (ver arriba) no tienen ninguna razón para considerar D1 como un proveedor potencial de pistas de como resolver el problema.

De acuerdo con esto, el documento D1 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Documento D2 (WO2010003811)

Como se mencionó anteriormente, D2 se relaciona con un proceso para modificar la morfología y/o el polimorfismo de compuestos orgánicos sólidos, tal como el tamaño de cristal, el hábitat y la modificación, con proteínas anfifílicas, el uso correspondiente de las proteínas anfifílicas y los sólidos modificados obtenibles mediante el presente proceso.

Este documento está entonces relacionado con las propiedades de cristalización de compuestos orgánicos en general. Este menciona el apixaban entre un gigantesco numero de compuestos orgánicos estructural y funcionalmente diversos sin apreciar el perfil de disolución del apixaban y los problemas técnicos asociados con este. El nivel inventivo de la presente invención no se afecta por la enseñanza de este documento.

Documento D3(WO2009135947)

La enseñanza de D3 se relaciona con la técnica de elaboración de tabletas que tienen una carga de fármaco relativamente baja mediante granulación en seco. Este se dirige específicamente al problema técnico de mezclar una gran proporción de excipientes con una pequeña proporción de fármaco en forma de polvo para granulación de manera tal que

garantice un grado de segregación suficientemente bajo (D3, página 6, renglones 14-19). Entonces, este documento no puede afectar el nivel inventivo de la presente invención.

D4 (WO2006108643)

D4 se relaciona con inhibidores de proteasa que activan el canal y sus usos farmacéuticos. Es en ese contexto que esta referencia describe formulaciones farmacéuticas. Sin embargo, D4 no está relacionado con la formulación de apixaban que es un inhibidor del factor Xa. De hecho, D4 menciona el uso de los inhibidores del factor Xa tal como apixaban en el tratamiento de enfermedades mediadas por la inhibición de una proteasa que activa el canal. Sin embargo, este no describe formulaciones farmacéuticas que comprendan tales inhibidores del factor Xa y ciertamente no se relaciona con el perfil de disolución del apixaban y los problemas técnicos asociados con este. Por lo tanto no era posible derivar de manera evidente la presente invención de las divulgaciones del documento D4.

Documento D5 (US2006160841)

El objeto de D5 es desarrollar un proceso de cristalización robusto que pueda producir cristales pequeños y uniformes de alta pureza, alta estabilidad y alta área de superficie y sin la necesidad de una molienda postcristalización (D5 párrafo 11). Este enseña un proceso mediante el cual se transforma un primer polimorfo de apixaban en un segundo polimorfo de apixaban teniendo el segundo polimorfo un tamaño de partícula que es mas pequeño que aquel del primer polimorfo. Sin embargo, D5 no esta relacionado con la formación del apixaban en una forma de dosis adecuada. El documento D5 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

D6 (US2006069258)

D6 se relaciona con el arte de la química sintética y enseña un proceso y los intermediarios para elaborar 4, 5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-onas tal como apixaban. D6, sin embargo, no se dirige a formulaciones farmacéuticas de apixaban de ninguna forma. Entonces, no es posible que este documento afecte el nivel inventivo de la presente solicitud.

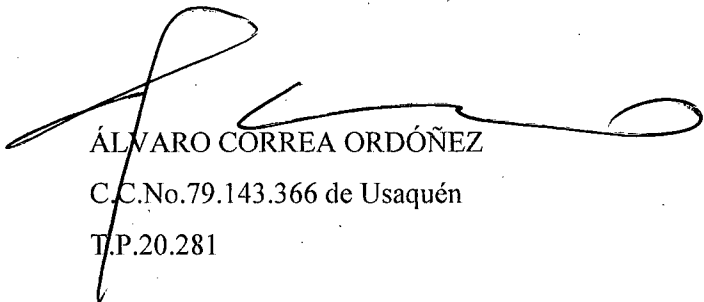
Es claro que no es posible derivar la presente invención de las enseñanzas de los

documentos mencionados D1-D6 sea que se consideren estos documentos de forma individual o en forma combinada, usando cualquier combinación posible. De hecho, fue sorprendente e inesperado que las formulaciones farmacéuticas de apixaban que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño máximo de corte conduzcan a disoluciones in vivo consistentes en humanos, de esta manera la exposición consistente y la inhibición consistente del factor Xa (comparar párrafo 6 de la página 2 de la presente solicitud).

De las anteriores especificaciones debe ser claro el nivel inventivo de la presente solicitud.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado
 Descripción modificada
 Recibo por valor \$ 128.000

REIVINDICACIONES (Modificadas)

1. Una composición que comprende apixaban y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el apixaban esta en forma de partícula y cristalina y las partículas de apixaban tienen un D_{90} igual o menor de 89 μm .
2. Una composición que comprende apixaban y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el apixaban esta en forma de partícula y cristalina y las partículas de apixaban tienen un D_{90} igual o menor de 85 μm .
3. La composición como se definió en la reivindicación 1, o reivindicación 2, en donde dicha composición comprende la forma N-1 de apixaban.
4. La composición como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las partículas tienen un D_{90} igual o menor a 50 μm .
5. La composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las partículas tienen un D_{90} igual o menor a 30 μm .
6. La composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las partículas tienen un D_{90} igual o menor a 25 μm .

7. La composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además:

de 1% a 2% en peso de un tensoactivo.

8. La composición como se definió en la reivindicación 7, en donde el tensoactivo es lauril sulfato de sodio.

9. Una forma de dosis sólida que comprende la composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Una tableta que comprende la composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

11. Una cápsula que comprende la composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

12. Un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende las etapas de:

- (1) Mezclar las materias primas antes de granulación,
- (2) Granular las materias primas de la etapa (1) utilizando un proceso de granulación en húmedo o en seco;

- (3) Mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (2) con materia prima extragranular;
- (4) Comprimir la mezcla de la etapa (3) en tabletas;
- (5) Recubrir con película las tableta de la etapa (4)

13. El proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende las etapas de:

- (1) Mezclar las materias primas con apixaban de tamaño de partícula controlado para formar una mezcla;
- (2) Agregar porciones intragranulares de un ligador, un desintegrante y al menos un relleno a la mezcla de la etapa (1) para formar una combinación;
- (3) Granular los materiales de la etapa (2) utilizando un proceso de granulación en seco o un proceso de granulación en húmedo, en donde el proceso de granulación en seco comprende:

Desintegrar un lubricante intragranular utilizando un tamiz o molino;

Agregar el lubricante intragranular a la combinación de la etapa (2) y combinar para formar una combinación lubricada;

Compactar la combinación lubricada en cintas de densidad en un rango de 1,1 a 1,2 g/cc y calibrar las cintas compactadas utilizando un compactador de rodillo, y

En donde el proceso de granulación en húmedo comprende:

Granular en húmedo la combinación de la etapa (2) utilizando agua a un punto final objetivo y, opcionalmente, calibrar los gránulos húmedos al pasarlos a través de un tamiz o molino;

Remover el agua de la granulación y secar en un horno de convección o en un secador de lecho fluido; y

Calibrar los gránulos secos al pasarlos a través de un tamiz o molino;

- (4) Combinar los gránulos obtenidos en la etapa (3) y un desintegrante extragranular en un mezclador;
- (5) Desintegrar un lubricante extragranular utilizando una malla o molino y combinarlo con los gránulos de la etapa (4);
- (6) Comprimir la combinación de la etapa (5) formando tabletas;
- (7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde se utiliza un proceso de granulación en seco.

BM_RAC/BOGDMS-#1919896-V1-P2012_000041-REIVINDICACIONES_MODIFICADAS.DJXX

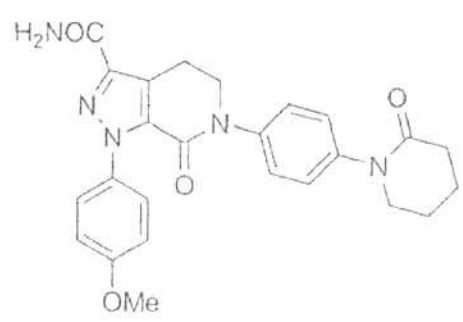
FORMULACIONES DE APIXABAN

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas de apixaban que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un corte de tamaño máximo, y métodos para utilizarlas, por ejemplo, para el tratamiento, y/o profilaxis de trastornos trombo embólicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El apixaban es un compuesto conocido que tiene la estructura:



[0003] 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] piridina -3- carboxamida (número CAS) o 1-(4- metoxifenil)- 7- oxo-6- [4-(2- oxo- 1-piperidinil) fenil]- 4, 5, 7-tetrahidro- 1H- pirazolo [3, 4-c]piridina- 3- carboxamida (nombre IUPAC).

[0004] El apixaban se describe en la Patente U.S. No. 6, 967,208 (basada en la Solicitud U.S. Serie No. 10/245, 122 presentada en Septiembre 17, 2002), que se

incorpora aquí como referencia en su totalidad, tiene utilidad como inhibidor del factor Xa, y está siendo desarrollada para administración oral en una variedad de indicaciones que requieren el uso de un agente anti trombótico.

[0005] La solubilidad acuosa (40 µg/mL en todo el pH fisiológico) del apixaban sugiere que las tabletas con menos de 10 mg de apixaban (índice de dosis/solubilidad = 250 mL) no deben demostrar una absorción limitada a la tasa de disolución en razón a que las limitaciones de la tasa de disolución solo se esperan cuando el índice de dosis/solubilidad es mayor de 250 mL. Con base en esta dosis y la consideración de de solubilidad, El tamaño de partícula del compuesto no debe ser crítico para lograr perfiles de plasma consistentes, de acuerdo con la predicción del Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS; Amidon, G.L. et al., *Pharmaceutical Research*, 12: 413-420 (1995)). Sin embargo, se determinó que las formulaciones que se hicieron utilizando el proceso de granulación en húmedo así como también aquellas que utilizan partículas grandes del fármaco apixaban dieron como resultado exposiciones menores a las óptimas, lo que puede presentar retos de control de calidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] De manera sorprendente e inesperadamente, se ha encontrado que las composiciones para tabletas que comprenden hasta 5 mg, de partículas de apixaban que tienen un D₉₀ (90% del volumen) menor de 89 micrómetros (µm) u 85 micrómetros (µm) conducen a una disolución in vivo consistente en humanos (a pH fisiológico), de esta manera, una exposición consistente y una inhibición del factor Xa consistente que conducirá a una consistencia en el efecto terapéutico. La exposición consistente se

define como aquella donde la exposición in vivo de las tabletas es similar a aquella de la disolución y no está afectada por las diferencias en las tasas de disolución. Las composiciones se preparan utilizando un proceso de granulación en seco. De acuerdo con esto, la invención suministra una composición farmacéutica que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a aproximadamente $89\ \mu\text{m}$ u $85\ \mu\text{m}$ medida con el método de dispersión de luz láser, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Se prefiere que las partículas de apixaban en la composición tengan un D_{90} que no exceda $89\ \mu\text{m}$ u $85\ \mu\text{m}$. Se debe notar que la notación D_x significa que X% del volumen de partículas tienen un diámetro menor que un diámetro D especificado. Así un D_{90} de $89\ \mu\text{m}$ significa que el 90% del volumen de las partículas en una composición de apixaban tienen un diámetro menor de $89\ \mu\text{m}$.

[0007] El rango de los tamaños de partículas preferidos para uso en la invención es un D_{90} menor de $89\ \mu\text{m}$, más preferiblemente un D_{90} menor de $85\ \mu\text{m}$, aún más preferiblemente un D_{90} menor de $50\ \mu\text{m}$, aún más preferiblemente un D_{90} menor de $30\ \mu\text{m}$, y más preferiblemente un D_{90} menor de $25\ \mu\text{m}$. Los tamaños de partícula estipulados aquí y en las reivindicaciones que se refieren a los tamaños de partícula se determinaron utilizando una técnica de dispersión de luz láser.

[0008] La invención suministra además una composición farmacéutica que comprende además un tensoactivo de 0, 25% a 2% en peso, preferiblemente de 1% a 2% en peso. Con relación al tensoactivo, se utiliza generalmente para ayudar al humedecimiento de un fármaco hidrófobo en una formulación de tableta para asegurar la disolución eficiente del fármaco, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, polisorbato 80 y poloxámeros, preferiblemente lauril sulfato de sodio.

[0009] La invención suministra además un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos trombo embólicos, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a aproximadamente 89 μm u 85 μm medido mediante dispersión de luz láser, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0010] La presente invención también suministra un proceso de granulación en seco para preparar una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a aproximadamente 89 μm u 85 μm medido mediante dispersión de luz láser, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0011] Las formulaciones de esta invención son ventajosas porque, *entre otros*, como se anotó anteriormente, ellos conducen a una disolución consistente en un humano in vivo. La invención es sorprendente a este respecto, sin embargo, por que las exposiciones son variables aunque el apixaban tenga una solubilidad acuosa adecuada que le permitiría al fármaco disolverse rápidamente. Esto es, uno esperaría una tasa de disolución para el fármaco que tenga alta solubilidad (definida mediante el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico) no estaría limitado por el tamaño de partícula. Se ha encontrado de manera sorprendente, sin embargo, que el tamaño de partícula que impacta la tasa de absorción de apixaban es de aproximadamente D_{90} de 89 μm u 85 μm . Así el apixaban se puede formular en una composición que tenga un tamaño de partícula razonable que utilice un proceso de granulación en seco, para lograr y mantener partículas relativamente finas para facilitar la disolución consistente in vivo.

[0012] En un estudio de biodisponibilidad relativo donde se evaluaron varias formulaciones de apixaban, se determinó que las formulaciones hechas utilizando un proceso de granulación en húmedo dieron como resultado exposiciones inferiores comparadas con las exposiciones obtenidas de un proceso de granulación en seco. Adicionalmente, las tabletas hechas utilizando partículas mayores (D_{90} de 89 μm) tuvieron unas exposiciones inferiores comparadas con las tabletas hechas utilizando el mismo proceso pero con un tamaño de partícula D_{90} de 50 μm . En un proceso de granulación en seco, el agua no se utiliza durante la elaboración para desarrollar los gránulos que contienen apixaban y los excipientes.

[0013] Las formulaciones de acuerdo con la invención, cuando se disuelven probadas in vitro exhiben preferiblemente los siguientes criterios de disolución. Esto es, la formulación exhibe propiedades de disolución de tal manera que, cuando una cantidad de fármaco equivalente al 77% se disuelve allí a los 30 minutos. Usualmente el resultado de la prueba se establece como un promedio para un número predeterminado de dosis (por ejemplo, tabletas, cápsulas, suspensiones, u otras formas de dosificación), usualmente 6. La prueba de disolución se efectúa típicamente en un medio acuoso amortiguado a un rango de pH (1 a 7,4) observado en el tracto gastrointestinal y controlado a 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$), manteniendo juntos una relevancia fisiológica. Se nota que si la forma de dosificación que está siendo probada es una tableta, las paletas que típicamente rotan a 50 – 75 rpm se utilizan para probar la tasa de disolución de las tabletas. La cantidad de apixaban disuelto se puede determinar convencionalmente mediante HPL, como se describe posteriormente. La prueba de disolución (in vitro) se desarrolló para servir como una herramienta de control de

calidad, y más preferiblemente para predecir el desempeño biológico (in vivo) de la tableta, donde se establece de relaciones in vitro (IVIVR).

[0014] El término “partícula” se refiere a partículas de la sustancia fármaco individual si existen partículas separadas o aglomeradas. Así, una composición que comprende apixaban en partículas puede contener aglomerados que estén bien allá del límite de tamaño de aproximadamente 89 μm especificado aquí. Sin embargo, si el tamaño medio de las partículas de la sustancia fármaco primarias (es decir, apixaban) que comprende el aglomerado son de menos de aproximadamente 89 μm individualmente, entonces el aglomerado mismo se considera que satisface las restricciones de tamaño de partícula definidos aquí la composición se encuentra dentro del alcance de la invención.

[0015] La referencia a partículas de apixaban que tengan “un tamaño de partícula medio” (también utilizadas aquí de manera intercambiable con “VMD” para “diámetro de volumen medio”) igual o menor que un diámetro dado o que están dentro de un rango de tamaño de partícula dado significan que el promedio de todas las partículas de apixaban en la muestra tienen un volumen estimado, con base en la presunción de la forma esférica, menor o igual al volumen calculado para una partícula esférica con un diámetro igual al diámetro dado. La distribución del tamaño de partícula se puede medir mediante una técnica de dispersión de luz láser tal como es conocida por aquellos expertos en la técnica y que se describe y discute adicionalmente adelante.

[0016] “Bioequivalentes” como se emplea aquí significa que si una forma de dosis es probada en un estudio cruzado (usualmente que comprende una cohorte de al

menos 10 o más sujetos humanos), el área promedio bajo la curva (AUC) y/o la C_{max} para el grupo cruzado es de al menos 80% de la media (correspondiente) AUC y/o el C_{max} observado con la misma cohorte de sujeto se dosifica con una formulación equivalente y que la formulación difiere solamente en que el apixaban tiene un tamaño de partícula preferido con un D_{90} del rango desde 30 a 89 μm . El tamaño de partícula de 30 μm es, en efecto, un estándar contra el cual se pueden comparar otras formulaciones diferentes. Los AUC son gráficas de concentración de suero de apixaban a lo largo de las ordenadas (eje de las Y) contra el tiempo para las abscisas (eje de las X). Generalmente, los valores para AUC representan un número de valores tomados de todos los sujetos en una población de pacientes y son, por lo tanto, valores medios promediados sobre la población probada completa. El C_{max} el máximo observado en una gráfica de concentración de nivel de suero de apixaban (eje Y) versus tiempo (eje de las X) es similar a un valor promedio.

[0017] El uso de las AUC, el C_{max} , y los estudios cruzados es, por supuesto, bien entendido de otra parte, en la técnica. La invención puede de hecho ser vista en términos alternativos como una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor a aproximadamente 89 μm , medido mediante dispersión de luz Malvern, y un portador farmacéuticamente aceptable, dicha composición exhibe un AUC medio y/o C_{max} medio que son al menos el 80% de la AUC media correspondiente y/o los valores C_{max} exhibidos mediante una composición equivalente a esta (es decir, en términos de excipientes empleados en la cantidad de apixaban) pero que tienen un tamaño de partícula medio de apixaban de 30 μm . El uso del término "AUC" para los propósitos de esta invención implican la

prueba cruzada dentro de una cohorte de al menos 10 sujetos saludables para todas las composiciones probadas, que incluyen el "estándar" de la composición de tamaño de partícula de 30 μm .

[0018] La presente invención puede tener modalidades en otras formas específicas sin apartarse del espíritu y los atributos esenciales de la misma. Así, de las anteriores modalidades no se debe considerar limitantes. Cualquiera y todas las modalidades de la presente invención se pueden tomar en conjunto con otra u otras modalidades para describir las modalidades adicionales. Cada elemento individual de la modalidad es su propia modalidad independiente. Adicionalmente, cualquier elemento de una modalidad significa que esté combinado con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional. Además, la presente invención comprende combinaciones de diferentes modalidades, partes de modalidades, definiciones, descripciones, y ejemplos de la invención notados aquí.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0019] Como se estableció previamente, el apixaban en cualquier forma que cristalice se puede utilizar en esta invención. El apixaban se puede obtener directamente por vía de las síntesis descrita en la Patente U.S. No. 6, 967,208 y/o la US 20060069258A1 (basada en la solicitud U.S. Serie No. 11/235, 510 presentada en Septiembre 26, 2005), incorporada aquí mediante referencia.

[0020] La forma N-1 (pura) y la Forma H2 – 2 (hidrato) de apixaban se puede caracterizar por parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes mostrados en la Tabla 1.

TABLA 1

FORMA	N-1	H2 – 2
Solvato	Ninguno	Dihidrato
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)
α, °	90	90
β, °	92.98 (1)	90.95 (1)
γ, °	90	90
V(Å ³)	223.4 (5)	2466.0 (5)
Z'	1	1
Vm	559	617
SG	P21/n	42 ₁ /n
Dcalc	1.364	1.335
R	0.15	0.09
Sitios. Sol.	Ninguno	2H ₂ O

Z' es el número de moléculas por unidad asimétrica.

T(C°) es la temperatura para los datos cristalográficos.

$V_m = V \text{ (celda unitaria)}/ZZ'$

[0021] Las posiciones pico de difracción de rayos X características (grados $2\theta \pm 0.1$) a temperatura ambiente, con base en un patrón de alta calidad recolectado con un difractómetro (CuKα) con una capilaridad de giro con 2θ calibrado con un estándar NIST adecuado se muestran en la Tabla 2 adelante.

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

[0022] Se apreciará por Aquellos expertos en la técnica de la elaboración y los procesos de granulación que hay numerosos métodos conocidos que se pueden aplicar para producir las formas de dosificación sólidas de apixaban. La característica de esta invención, sin embargo, involucra procesos que producen formas de dosificación de apixaban con una capacidad de producir partículas primarias en el sitio de la disolución con un $d_{90} < 89 \mu\text{m}$ o $< 85 \mu\text{m}$. Ejemplos de tales métodos incluyen también la granulación en seco o la granulación en húmedo mediante técnicas de corte bajo o alto.

[0023]El proceso de granulación seco que produce partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor a aproximadamente $89 \mu\text{m}$, se considera novedoso, y de acuerdo con esto se suministra como una característica adicional de la invención. Así, la invención suministra un proceso para la elaboración de un producto de fármaco, que comprende las etapas:

- (1) Mezcla de materias primas requeridas antes de la granulación;
- (2) Granular las materias primas de la etapa 1 utilizando procesos de granulación en seco o en húmedo;

- (3) Mezclar los gránulos de un tamaño de la etapa 3 con materias primas extra granulares;
- (4) Comprimir la mezcla de la etapa 3 formando tabletas; y
- (5) Recubrir con películas las tabletas de la etapa 4.

[0024] En otra modalidad, la invención suministra un proceso para la elaboración de un producto fármaco, que comprende las etapas de:

- (1) Mezclar las materias primas, con apixaban de un tamaño de partícula controlado;
- (2) Incluir porciones intragranulares de ligador, desintegrante y otros rellenos en la mezcla de la etapa (1);
- (3) Granular los materiales de la etapa (2) utilizando en el proceso (3a) o (3b):
(3a) GRANULACIÓN EN SECO: Desaglomerar el lubricante intragranular utilizando un tamiz o molino adecuado. Agregar el lubricante a la mezcla de la etapa (2) y mezclar. Compactar la mezcla lubricada en cintas de densidad en el rango de 1,0 a 1,2 g/cc y calibrar cintas compactadas utilizando un compactador de rodillo; o
(3b) GRANULACIÓN EN HÚMEDO: Granular en húmedo la composición de la etapa (2) utilizando agua a un punto final objetivo y opcionalmente, dejar un tamaño de los gránulos en húmedo al pasar a través de un tamiz/molino. Remover el agua de la granulación al secar en un horno de convección o un secador de lecho fluido. Dejar un tamaño de gránulos secos al pasarlos a través de un tamiz/molino;

- (4) Mezclar los gránulos del tamaño de la etapa (3) y el desintegrante extragranular en un mezclador adecuado;
- (5) Desintegrar el lubricante extragranular utilizando un tamiz/molino adecuado y mezclarlo con gránulos de la etapa (4);
- (6) Comprimir la mezcla de (5) formando tabletas;
- (7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).

[0025] En una modalidad preferida, se emplea un proceso de granulación en seco.

[0026] En una modalidad preferida, el tensoactivo (SLS) en la composición sirve como una ayuda en húmedo para una sustancia de fármaco de apixaban inherentemente hidrófoba (ángulo de contacto = 54° con agua), exacerbado adicionalmente como parte de un proceso de molido con chorro de aire que se utiliza para reducir el tamaño de partículas del apixaban tamaño deseado.

[0027] La cantidad del apixaban contenido en una tableta, cápsula, u otra forma de dosificación que contenga una composición de esta invención usualmente estará entre 2,5 y 5 mg, usualmente administrado oralmente dos veces al día, aunque cantidades por fuera de este rango diferentes frecuencias de administración son factibles para uso también con la terapia. Como se mencionó previamente, tales formas de dosificación son útiles, *entre otras*, en la prevención y/o los tratamientos de trastornos tromboembólicos, por ejemplo, trombosis de vena profunda, síndrome coronario agudo, ataques, embolismo pulmonar, como se describió en la Pat. U.S. No. 6, 967,208.

[0028] Como se anotó, el tamaño de partícula promedio se puede determinar mediante la dispersión de luz Malvern, en una técnica de dispersión de luz láser. En los ejemplos

de adelante, el tamaño de partícula para la sustancia fármaco apixaban se media utilizando un analizador de tamaño de partícula Malvern.

[0029] Luego de completar la medición, se vació la celda de muestra y se limpió, se volvió a llenar por medio de suspensión, y el procedimiento de muestreo se repitió para un total de 3 mediciones.

[0030] La prueba de disolución se efectuó en un medio de solución de 900 ml a 37°C, utilizando un método del aparato 2 USP (paleta) a una velocidad de rotación de 75 rpm. Las muestras se removieron después de 10, 20, 30, 45, y 60 minutos desde la iniciación de la prueba y finalizaron para el apixaban mediante el HPLC a 280 nm. HCL 0,1 N o un fosfato de sodio 0,05 M de pH 6, 8 con una solución SDS al 0,05% se ha utilizado como medio de disolución durante el desarrollo de la formulación. Mientras que ambos métodos sirven para los propósitos de pruebas de control de calidad (con una capacidad de discriminación adecuada), y para establecer el IVIVR, el último se prefirió desde el punto de vista de robustez del método. Un papel del SDS (tensoactivo) en el medio de disolución último es como una ayuda de humectación para facilitar la disolución completa del apixaban hidrófobo de las tabletas, en lugar de incrementar la solubilidad del apixaban. Los datos de disolución de ambas pruebas se incluyen en este registro de la invención y a menos que se especifique otra cosa, los resultados reportados fueron promedios de los valores de las seis tabletas.

[0031] Se extraen muestras de sangre en puntos de tiempos predeterminados luego de la administración del fármaco como se especificó en el protocolo del estudio clínico. Las concentraciones de las muestras se miden utilizando un método analítico validado (Cromatografía Líquida con Espectrometría de Masa Tandem). Los parámetros

farmacocinéticos del sujeto individual (por ejemplo Cmax, AUC, T-HALF) se derivan de métodos no compartimentales utilizando el software Kinetica® de los perfiles de concentración en el tiempo.

[0032]La invención se ejemplifica y describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos:

[0033]La Tabla 3 muestra la composición de tableta apixaban preparada utilizando el proceso de granulación en seco que se evaluó en el estudio de bioequivalencia (BE).

Tabla 3

Ingredientes	Granulación en seco	
	Granulación cargada del fármaco 5% p/p	Tableta de 20 mg (mg/tableta)
Intragranular		
Apixaban	5,00	20,00
Lactosa Anhidra	49,25	197,00
Celulosa Micro cristalina	39,50	158,00
Croscarmelosa Sodio	2,00	8,00
Estearato de Magnesio	0,50	2,00
Lauril Sulfato de Sodio	1,00	4,00
Extragranular		
Croscarmelosa Sodio	2,00	8,00
Estearato de Magnesio	0,75	3,00
Total	100,00 mg	400 mg
Recubrimiento de Película	3,5	14,00
Total	103,5 mg	414 mg

[0034] La Tabla 4 muestra composiciones de la tableta apixaban preparada utilizando el proceso de granulación en húmedo que se evaluó en un estudio BE.

Tabla 4

Ingredientes	Granulación en Húmedo	
	Granulación cargada del fármaco 5% p/p	Tableta de 20 mg (mg/tableta)

Intragranular		
Apixaban	5,00	20,00
Mono hidrato de Lactosa	70,00	280,00
Celulosa Micro cristalina	5,00	60,00
Croscarmelosa Sodio	2,50	10,00
Povidona	4,50	18,00
Agua Purificada	17,40	69,60
Extragranular		
Croscarmelosa Sodio	2,50	10,00
Estearato de Magnesio	0,50	2,09
Celulosa Micro cristalina	10,00	10,09
Total	100,00	14,00400,00
Cubierta de Película	3,05	14,00
Total	103,5 mg	414,0

[0035] La Tabla 5 y la Tabla 5a muestran los datos de disolución que indican que tener un proceso de granulación en seco dará como resultado una disolución más rápida comparada con aquella del proceso de granulación en húmedo. Como se muestra en la Tabla 5, las tabletas de 20 mg hechas utilizando el proceso de granulación en seco tuvieron un 79% de apixaban disuelto en 30 minutos versus 62% de apixaban disuelto en 30 minutos para las tabletas de 20 mg hechas utilizando el proceso de granulación en húmedo. La prueba de disolución en HCL 0,1N también indicó un comportamiento similar para una disolución más rápida de las tabletas hechas utilizando el proceso de granulación en seco (58% en 30 min) comparado con el proceso de granulación en húmedo (45% en 30 min).

Tabla 5

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, 0,05% SLS en 50 mM de fosfato, pH 6,8)	
	Granulación en húmedo Tabletas 20 mg	Granulación en seco Tabletas 20 mg
10	38	47
20	54	70

30	62	79
45	71	86
60	76	90
Tamaño de partícula API D ₉₀ (µm)		83.8

Tabla 5a

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, HCL 0,1N)	
	Granulación en húmedo Tabletas 20 mg	Granulación en seco Tabletas 20 mg
10	30	41
20	39	52
30	45	58
45	51	64
60	56	68
90	64	74
Tamaño de partícula API D ₉₀ (µm)	83.8	83.8

[0036]La Tabla 6 y la Tabla 6a suministran datos de disolución de las tabletas hechas con diferentes procesos de elaboración (granulación en húmedo y en seco) y diferentes tamaños de partícula de la sustancia fármaco. Como se muestra en la Tabla 6, las tabletas de apixaban que tuvieron una disolución del 77% en 30 minutos u 86% de disolución en 30 minutos tuvieron ambas unos valores AUC que cumplen con los criterios de bioequivalencia (Intervalo de Confianza entre el 80% a 125%) cuando se compararon con las tabletas que tenían un 89% de disolución en 30 minutos. Un orden de rango similar de las tasas de disolución se observó para estas tabletas (A, B & C), cuando se probó en HCL 0,1 N.

Tabla 6

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, 0,05% SLS en 50 mM de fosfato, pH 6,8)		
	Granulación en húmedo Tabletas 2 x 2,5 mg (A)	Granulación en seco Tabletas 2 x 2,5 mg (B)	Granulación en seco Tabletas 2 x 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*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

Media geométrica (CV%)se presentan para Cmax y AUC (INF)

Tabla 6a

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, HCL 0,1N)		
	Granulación en húmedo Tabletas 2 x 2,5 mg (A)	Granulación en húmedo Tabletas 2 x 2,5 mg (B)	Granulación en seco Tabletas 2 x 2,5 mg (C)
10	44	25	56
20	62	43	71
30	72	72	79
45	80	66	85
60	84	74	88
AUC (INF) (ng*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

Media geométrica (CV%) se presentan para Cmax y AUC (INF)

[0037] El resultado de los estudios clínicos demostró, que para las tabletas con tasa de disolución similares (89% y 86% a 30 min en pH 6,8 de amortiguador de fosfato que contiene 0,05% de SLS), Cmax y AUC de la tableta de la fase 3 recubierta (C) con relación a la tableta de la fase 2 no recubierta, cumple los criterios de bioequivalencia.

Las tabletas con unas tasas de disolución diferentes (77% y 86% a 30 min) tuvieron unos AUC similares, pero no cumplieron con los criterios de equivalencia para C_{max}. Los límites inferiores del intervalo de confianza del 90% del índice de media geométrica C_{max} fue de 0,778, indicando que la tasa de absorción, como se definió en C_{max}, era inferior para la tableta disuelta más lentamente (77% a 30 min). En razón a que la biodisponibilidad oral de estas tabletas se muestra como comparable con aquellas de la solución (ver Figuras 1 y 2 adelante), esta tasa de disolución (77% en 30 minutos) se definió como el umbral para lograr la exposición consistente.

[0038] Las Figuras 3 y 4 ilustran los datos de disolución que muestran que mientras el tamaño de partícula impacta la disolución, controlar el tamaño de partícula a menos de 89 micrómetros dará como resultado una tasa de disolución que asegurará exposiciones in vivo consistentes. Como se indicó en las Figuras 3 y 4, se esperan exposiciones consistentes una vez que las tabletas tengan un contenido mayor de 77% de apixaban se disolverá en 30 minutos. En razón a que las tabletas con 87 micrómetros tienen una disolución del 77% en 30 minutos, estas tabletas también exhibirán exposiciones que son equivalentes a las exposiciones de las tabletas hechas con partículas más pequeñas (tales como las tabletas con partículas de 10 micrómetros mostradas adelante). Mientras que la tasa de disolución con un tamaño de partícula de apixaban de 119 micrómetros es marginalmente mayor del 77% en 30 min para las tabletas de apixaban de 5 mg (Figura 4), el umbral de tamaño de partícula reivindicado es menor de 89 micrómetros. Esto permite la variabilidad típica (RSD = 2 a 3%) en los resultados de disolución, de tal manera que la biodisponibilidad de las tabletas coincide consistentemente con la de la solución.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

2014/04/137



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001827

Bogotá D.C., Enero 09 de 2014 - 16:44:34

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	616868140	09/01/2013	120.066.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138- -00006-0000

Fecha: 2014-01-31 16:37:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 37

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 9 de 2014 - 16:44:56