

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE MILVEXIAN

REFERENCIA CRUZADA A UNA SOLICITUD RELACIONADA

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados nro. 63/483,486, presentada el 6 de febrero de 2023, que se incorpora por referencia a la presente en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0002] El campo técnico de la presente invención es la farmacéutica, en particular las formulaciones de un inhibidor de FXIa en formas farmacéuticas sólidas orales preparadas mediante métodos de compresión directa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

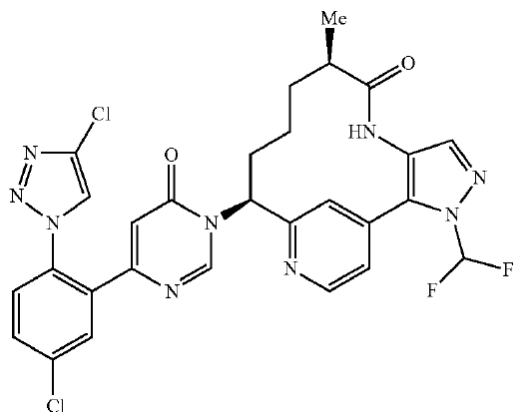
[0003] Los anticoagulantes orales son un pilar fundamental para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa y arterial. Aunque los anticoagulantes orales directos han sustituido a los antagonistas de la vitamina K en muchas indicaciones, la hemorragia sigue siendo el principal efecto secundario. El miedo a las hemorragias contribuye al uso insuficiente de anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular que podrían beneficiarse de ellos, así como al uso inadecuado de regímenes de anticoagulantes orales directos en dosis bajas. (Steinberg et al., International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. Am Heart J 2017;194:132-40; Sanghai et al., Rates of potentially inappropriate dosing of direct-acting oral anticoagulants and associations with geriatric conditions among older patients with atrial fibrillation: The SAGE-AF study. J Am Heart Assoc 2020; 9:e014108). Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de anticoagulantes orales más seguros.

[0004] El factor XI es un objetivo prometedor para el desarrollo de nuevos anticoagulantes, ya que es un importante impulsor del crecimiento de trombos, pero desempeña un papel secundario en la hemostasia (Weitz et al., Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2021;78:625-31).

[0005] El Milvexian es un agente terapéutico de molécula pequeña, de acción directa y reversible, que se une e inhibe la forma activada del factor XI de coagulación humano (FXIa)

082867.000394

con alta afinidad y selectividad. El Milvexian es un compuesto macrocíclico que tiene la estructura de la Fórmula (I):



Fórmula (I).

[0006] El Milvexian tiene el nombre químico (5R,9S)-9-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-21-(difluorometil)-5-metil-21H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(5,4)-pirazolaciclnonafan-4-ona. El Milvexian y un método de preparación de Milvexian se describen en la Solicitud de Patente de EE. UU. nro. 9,453,018, la cual se incorpora por referencia a la presente en su totalidad.

[0007] En el documento WO2020210629, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, se describe una composición de dispersión sólida amorfa (ASD) de milvexian en uno o más polímeros, preparada mediante métodos de secado por pulverización con disolvente, cápsulas de la misma y comprimidos compactados con rodillo preparados mediante métodos de granulación en seco.

[0008] Los comprimidos están compuestos por uno o más compuestos activos y excipientes para comprimidos, tales como diluyentes, aglutinantes, lubricantes y agentes desintegrantes. El compuesto activo y los excipientes se suministran generalmente en forma de polvos que se someten a un proceso de comprimido, con o sin tratamiento previo. Actualmente existen tres métodos generales para la preparación de comprimidos: (1) método de granulación húmeda, (2) método de granulación seca (precompresión o compactación por rodillos) y (3) compresión directa (Williams et al., “Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development”, 2013, Pharmacol. Rev., V65, pp.215-499). Los tres métodos tienen limitaciones.

[0009] El método de granulación húmeda es el más utilizado. Su popularidad se debe a la mayor probabilidad de que los gránulos cumplan todos los requisitos físicos para la

fabricación de comprimidos de buena calidad. Sus principales limitaciones son el número de pasos independientes que conlleva y el tiempo y el trabajo necesarios para llevar a cabo el procedimiento. Los pasos que se siguen en el método de granulación húmeda son: (1) pesaje, (2) mezcla, (3) granulación, (4) cribado de la masa húmeda tras la granulación, (5) secado, (6) cribado en seco, (7) lubricación y (8) compresión.

[0010] El método de granulación en seco se utiliza generalmente cuando los ingredientes de los comprimidos son sensibles a la humedad o no pueden soportar temperaturas elevadas durante el secado. Este método elimina varios pasos, pero sigue incluyendo (1) pesaje, (2) mezcla, (3) granulación en seco, (4) cribado en seco, (5) lubricación y (6) compresión. Sin embargo, este método requiere que los ingredientes de los comprimidos tengan suficientes propiedades inherentes de unión o cohesión para la granulación en seco. La granulación en seco se utiliza normalmente para la fabricación de comprimidos que contienen compuestos activos solubles en agua o sensibles al calor y a la humedad, o que tienen propiedades cohesivas insuficientes. Esta técnica es menos adecuada para dosis bajas de compuestos activos debido a la dificultad de obtener mezclas homogéneas de polvos secos.

[0011] La compresión directa (DC) consiste en comprimir comprimidos directamente a partir de los ingredientes del comprimido sin granulación húmeda o seca. Las ventajas de la compresión directa incluyen la uniformidad de la mezcla, pocos pasos de fabricación, es decir, el proceso general solo implica tres pasos: (1) pesaje, (2) mezcla y (3) compresión, lo que permite un ahorro considerable de tiempo; eliminación del calor y la humedad, disociación de partículas primarias y estabilidad física. Sin embargo, la compresión directa suele limitarse a aquellas situaciones en las que el fármaco o el principio activo tiene las propiedades físicas y químicas necesarias, p. ej., compactibilidad y baja adherencia, para formar comprimidos farmacéuticamente aceptables. Dado que la mayoría de los compuestos activos tienen una compresibilidad deficiente y/o se utilizan en cantidades reducidas por dosis unitaria, deben mezclarse con excipientes que sean directamente compresibles y compatibles con el compuesto activo para poder someterse a compresión directa.

[0012] La segregación podría ser otro problema potencial de la técnica de compresión directa, derivado del riesgo de separación de los polvos o “desmezcla”. Esta desmezcla conduce a comprimidos que son no homogéneos en su composición. Por lo tanto, al utilizar la técnica de compresión directa, es posible observar una mala distribución del compuesto activo en los excipientes y una separación del compuesto activo y los excipientes durante la

operación de mezcla y, en particular, durante todas las operaciones de transferencia, lo que da lugar a una variación en el peso y en el contenido del compuesto activo de los comprimidos.

La baja fluidez de la mezcla de polvos suele ser un factor agravante. La separación del compuesto activo y los excipientes en la mezcla de polvos antes de la compresión se observa especialmente cuando el compuesto activo y los excipientes difieren mucho en cuanto al tamaño de las partículas.

[0013] Otro problema potencial de la técnica de compresión directa es el tamaño potencial de los comprimidos sometidos a compresión. Si la cantidad de principio activo es elevada, el formulador farmacéutico puede optar por granular en húmedo el principio activo con otros excipientes para obtener un comprimido de tamaño aceptable con la cantidad deseada de principio activo. La cantidad de relleno, aglutinante u otros excipientes necesarios en la granulación húmeda es menor que la requerida para la compresión directa, ya que el proceso de granulación húmeda contribuye a obtener las propiedades físicas deseadas del comprimido.

[0014] Además, por razones de fabricabilidad, se utilizan máquinas rotativas de alta velocidad. En el proceso de compresión directa, el dispositivo de alimentación, que generalmente funciona por gravedad, es muy sensible a la aglomeración de los polvos o a la solidificación de los mismos. Por lo tanto, la reología de la mezcla de polvos que se va a comprimir es un factor determinante para garantizar la uniformidad en el peso de los comprimidos y la uniformidad de su contenido. Para productos que requieren grandes volúmenes, resulta muy beneficioso fabricar los comprimidos utilizando la tecnología de fabricación continua. En este contexto, la compresión directa presenta claras ventajas con respecto a los métodos de granulación húmeda y seca, debido a que son menos pasos y son más sencillos. Sin embargo, existen retos específicos relacionados con las propiedades del compuesto activo y los ingredientes del comprimido, que deben optimizarse o seleccionarse para que sean viables para una fabricación continua a alta velocidad.

[0015] Por lo tanto, existe una necesidad en la industria de técnicas y excipientes farmacéuticos que permitan a los fabricantes preparar comprimidos inhibidores de FXIa mediante compresión directa, ya sea mediante fabricación por lotes o fabricación continua.

Objetivos

[0016] Existe la necesidad de mejorar las formulaciones farmacéuticas de los ingredientes farmacéuticos activos (API), como los inhibidores de FXIa descritos en US9453018. En

particular, existe la necesidad de formulaciones farmacéuticas con una biodisponibilidad aceptable, especialmente en forma de dosis sólida preparadas mediante procesos de compresión directa. Además, existe la necesidad de formulaciones farmacéuticas con una biodisponibilidad aceptable, en particular en forma de dosis sólida preparadas mediante procesos de compresión directa que sean aptas para la fabricación continua.

[0017] WO2020210629 describe formulaciones de cápsulas basadas en dispersión sólida amorfa secada por pulverización (polvo secado por pulverización; “SDP”) y comprimidos compactados con rodillo (RC) formados por granulación en seco de SDP que contiene milvexian y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) en una proporción en peso de 3:1 de milvexian a HPMC-AS. Los comprimidos de RC en esta solicitud mostraron una disminución sustancial en el perfil de disolución en comparación con la mezcla de RC en la cápsula.

[0018] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma sólida de milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que presente una solubilidad y biodisponibilidad significativamente mejoradas con respecto a la forma amorfa, al tiempo que mantiene una estabilidad física y química aceptable.

[0019] Un objetivo de la presente invención es proporcionar dispersiones sólidas amorfas de milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea cinéticamente estable de acuerdo con los requisitos reglamentarios.

[0020] Un objetivo de la presente invención es proporcionar partículas de dispersión sólida amorfa secada por pulverización de milvexian en polímero de grado HPMC-AS-MG para proporcionar una estabilidad física mejorada, por ejemplo, un rendimiento mejorado con respecto a la fragilidad de las partículas en comparación con las partículas de dispersión sólida secadas por pulverización descritas en WO2020210629.

[0021] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una mezcla de polvo farmacéutico que presente propiedades físicas adecuadas y modificables para la fabricación de comprimidos por compresión directa, por ejemplo, propiedad de flujo libre, compresibilidad, densidad aparente y aparente, y distribución del tamaño de las partículas.

[0022] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un comprimido fabricado mediante métodos de compresión directa que comprenda una dispersión sólida amorfa secada por pulverización de milvexian en polímero de grado HPMC-AS-MG en una proporción en peso de 3:1 (milvexian: HPMC-AS-MG).

[0023] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un comprimido sometido a compresión directa que comprenda una dispersión sólida amorfa secada por pulverización de milvexian en polímero de grado HPMC-AS-MG en una proporción en peso de 3:1 (milvexian: HPMC-AS-MG), para la cual la exposición del milvexian se ajusta mejor a la exposición de la formulación de la cápsula descrita en WO2020210629.

[0024] Un objetivo de la presente invención es reducir la cantidad de excipientes en formas de dosificación sólidas (p. ej., comprimidos) de milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0025] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones SDP de HPMC-AS y milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, que tengan una alta solubilidad en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes.

[0026] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones SDP de HPMC-AS y milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, que sean adecuadas para su procesamiento mediante evaporación de disolvente con el fin de obtener un polvo adecuado para su compresión directa en comprimidos.

[0027] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones SDP de HPMC-AS y milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas que, mediante la selección adecuada de disolventes o mezclas de disolventes den como resultado una solución con propiedades adecuadas para la eliminación de disolventes y la formación de sólidos.

[0028] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones SDP de HPMC-AS y milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en donde el secado por pulverización de la solución de alimentación da como resultado partículas SDP con una estabilidad física mejorada.

[0029] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones SDP de HPMC-AS y milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en donde el secado por pulverización de la solución de alimentación da como resultado partículas SDP con una estabilidad física mejorada fabricación posterior, como lo demuestra la mejora de la compresibilidad (*fragilidad de las partículas*) y la fluidez.

[0030] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones de SDP de milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que las partículas secadas por aspersión presenten una *velocidad de disolución o propiedades de disolución* mejoradas.

082867.000394

[0031] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones de SDP de milvexian, con un alto contenido de milvexian para reducir la carga de comprimidos.

[0032] Un objetivo de la presente invención es reducir la carga de comprimidos de los pacientes tratados con milvexian o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0033] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones de SDP de milvexian, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que el secado por pulverización de la solución de alimentación dé como resultado partículas de SDP adecuadas para la fabricación de comprimidos mediante métodos de fabricación continua.

[0034] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones en comprimidos de milvexian como formulaciones SDP de milvexian, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con una exposición similar o mejorada en comparación con la formulación en cápsulas.

[0035] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones en comprimidos de milvexian como formulaciones SDP de milvexian, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que sean adecuadas para su fabricación mediante un proceso de fabricación continua.

[0036] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones en comprimidos de milvexian como formulaciones SDP de milvexian, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que sean adecuadas para el recubrimiento con película.

[0037] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones en comprimidos de milvexian como formulaciones SDP de milvexian, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que sean físicamente compatibles con el recubrimiento.

[0038] Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones en comprimidos de milvexian como formulaciones SDP de milvexian, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que presenten una baja variabilidad entre pacientes en el rango de dosis clínicas (Figuras 11A-B).

[0039] Uno de los objetivos de la presente invención es reducir el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del milvexian contenido en comprimidos, o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Véase el Ejemplo 5.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0040] La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral que comprenden: (a) una dispersión sólida amorfa (SDP) secada por

pulverización que consiste esencialmente en milvexian en forma libre y un polímero enterosoluble dependiente del pH; (b) un aglutinante que es celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC) o una combinación de ambas; (c) un relleno que es lactosa monohidratada; (d) un desintegrante; y (e) un lubricante; en la que la forma libre de milvexian está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 10,0 % en peso y aproximadamente el 40,0 % en peso del peso total de la composición farmacéutica sólida; y en la que el aglutinante y la lactosa monohidratada están presentes en una relación en peso (aglutinante: lactosa monohidratada) que oscila entre aproximadamente 3:2 y aproximadamente 3:1.

[0041] La presente divulgación proporciona, además, comprimidos farmacéuticos que comprenden (1) núcleo que comprende: (a) una dispersión sólida amorfa (SDP) secada por pulverización que consiste esencialmente en milvexian en forma libre y un polímero enterosoluble dependiente del pH; (b) un aglutinante seleccionado entre celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC) o una combinación de ambas; (c) lactosa monohidratada; (d) un desintegrante; (e) un lubricante; y (2) un recubrimiento con película que cubre el núcleo; en donde el milvexian está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 10,0 % en peso y aproximadamente el 40,0 % en peso del peso total del núcleo; y en el que el aglutinante y la lactosa monohidratada están presentes en el núcleo en una relación en peso (aglutinante: lactosa monohidratada) que oscila entre aproximadamente 3:2 y aproximadamente 3:1.

[0042] La divulgación proporciona además dispersiones sólidas amorfas secadas por pulverización (SDP) que consisten esencialmente en un 75 % en peso de milvexian y un 25,0 % en peso de un polímero enterosoluble dependiente del pH, según el peso total de la SDP, en donde la SDP tiene una distribución mediana del tamaño de partícula de $D_{v,50} \leq 60 \mu\text{m}$ con un intervalo de aproximadamente 1,9. En otra modalidad, el SDP presenta una distribución de tamaño de partícula mediana $D_{v,50} \leq 50 \mu\text{m}$ con un intervalo de aproximadamente 1,9. En algunas modalidades, el SDP presenta una distribución de tamaño de partícula mediana $D_{v,50} \leq 45 \mu\text{m}$ con un intervalo de aproximadamente 1,9.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0043] La Figura 1 muestra un diagrama de flujo del proceso de fabricación por secado por pulverización de la dispersión sólida amorfa (SDP) secada por pulverización de milvexian y HPMC-AS-MG en una proporción en peso de 3:1.

[0044] La Figura 2 muestra los perfiles de disolución para los ejemplos 7 y 8 mediante la prueba de disolución realizada en 900 ml de medio de disolución a 37,0 °C utilizando un aparato de paletas (USP tipo 2, Ph.Eur., JP.) a una velocidad de rotación de 75 rpm.

[0045] La Figura 3 muestra la distribución del tamaño de las partículas del Ejemplo 8 (Tablettose®) en el Ejemplo 2C.

[0046] La Figura 4 muestra la distribución del tamaño de las partículas del Ejemplo 7 (Supertab 11SD) en el Ejemplo 2C.

[0047] La Figura 5 muestra los perfiles de disolución del Ejemplo 9 (azul), 7 (rojo) y 10 (verde) del Ejemplo 2D mediante la prueba de disolución de control de calidad realizada en 900 ml de medio de disolución a 37,0 °C utilizando un aparato de paletas (USP tipo 2, Ph.Eur., JP.) a una velocidad de rotación de 75 rpm.

[0048] La Figura 6 muestra los perfiles de disolución del Ejemplo 9 (azul), el Ejemplo 7 (rojo) y el Ejemplo 10 (verde) en el Ejemplo 2D mediante la prueba de disolución SGF→ FaSSIF realizada en 900 ml de medio de disolución a 37,0 °C utilizando un aparato de paletas (USP tipo 2, Ph.Eur., JP.) a una velocidad de rotación de 75 rpm.

[0049] La Figura 7 muestra el diagrama de flujo del proceso de fabricación del núcleo de los comprimidos orales de 25 mg y 100 mg de milvexian.

[0050] La Figura 8 muestra el diagrama de flujo del proceso de fabricación de los comprimidos recubiertos con película oral de milvexian de 25 mg y 100 mg.

[0051] La Figura 9 muestra los patrones PXRD para los SDP producidos en el Ejemplo 1e. Los patrones PXRD evidenciaron que el milvexian existe en forma amorfa en los SDP.

[0052] La Figura 10 muestra los perfiles de disolución de comprimidos recubiertos con película de 25 mg y 100 mg tras 3 meses de almacenamiento a 40 °C/75 % HR mediante la prueba de disolución de control de calidad realizada en 900 ml de medio de disolución a 37,0 °C utilizando un aparato de paletas (USP tipo 2, Ph.Eur., JP.) a una velocidad de rotación de 75 rpm.

[0053] La Figura 11A muestra la concentración plasmática de milvexian en función del tiempo tras la administración de un comprimido recubierto con película y sometido a compresión directa de la presente divulgación, en comparación con la concentración

plasmática de milvexian en función del tiempo tras la administración de una cápsula que contiene milvexian. Véase el estudio de biodisponibilidad descrito en el Ejemplo 5.

[0054] La Figura 11B muestra la concentración plasmática de milvexian en función del tiempo tras la administración de un comprimido de compactación con rodillo, en comparación con la concentración plasmática de milvexian en función del tiempo tras la administración de una cápsula que contiene milvexian. Véase el estudio de biodisponibilidad descrito en el Ejemplo 5.

[0055] La Figura 12A muestra la concentración plasmática de milvexian en función del tiempo tras la administración de un comprimido recubierto con película y sometido a compresión directa de la presente divulgación a pacientes en ayunas, en comparación con la concentración plasmática de milvexian en función del tiempo tras la administración de un comprimido de compresión directa recubierto con película de la divulgación a pacientes alimentados. Véase el estudio del efecto de los alimentos descrito en el Ejemplo 5.

[0056] La Figura 12B muestra la concentración plasmática de milvexian en función del tiempo tras la administración de un comprimido de compactación con rodillo recubierta con película a pacientes en ayunas, en comparación con la concentración plasmática de milvexian en función del tiempo tras la administración de un comprimido de compactación con rodillo recubierta con película a pacientes alimentados. Véase el estudio del efecto de los alimentos descrito en el Ejemplo 5.

[0057] La Figura 13A muestra la concentración plasmática de milvexian (día 1) en función del tiempo tras la administración BID de un comprimido (2 x 100 mg) recubierto con película y sometido a compresión directa de la divulgación, en comparación con la concentración plasmática de milvexian del día 1 en función del tiempo tras la administración BID de una cápsula que contiene milvexian (2 x 100 mg). Véase el Ejemplo 5.

[0058] La Figura 13B muestra la concentración plasmática de milvexian (día 5) en función del tiempo tras la administración BID de un comprimido (2 x 100 mg) recubierto con película y sometido a compresión directa de la divulgación, en comparación con la concentración plasmática de milvexian del día 5 en función del tiempo tras la administración BID de una cápsula que contiene milvexian (2 x 100 mg). Véase el Ejemplo 5.

[0059] La Figura 13C muestra la concentración plasmática de milvexian (día 1) en función del tiempo tras la administración BID de un comprimido (1 x 25 mg) recubierto con película y sometido a compresión directa de la divulgación, en comparación con la concentración

plasmática de milvexian del día 1 en función del tiempo tras la administración BID de una cápsula que contiene milvexian (1 x 25 mg). Véase el Ejemplo 5.

[0060] La Figura 13D muestra la concentración plasmática de milvexian (día 5) en función del tiempo tras la administración BID de un comprimido (1 x 25 mg) recubierto con película y sometido a compresión directa de la presente divulgación, en comparación con la concentración plasmática de milvexian del día 5 en función del tiempo tras la administración BID de una cápsula que contiene milvexian (1 x 25 mg). Véase el Ejemplo 5.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

Definiciones

[0061] El término “aproximadamente”, como se utiliza en este documento, se refiere al valor real dado y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente podría inferirse con base en la habilidad ordinaria en la técnica, incluidas las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición y los márgenes de error aceptables, para dicho valor dado. El término “aproximadamente”, como se utiliza en este documento, se refiere a 0 %, $\pm 5,0$ %, $\pm 10,0$ %, $\pm 15,0$ %, $\pm 20,0$ % o $\pm 25,0$ % de un valor numérico recitado, inclusive. En una modalidad preferida, el término “aproximadamente”, como se utiliza en este documento, se refiere a $\pm 10,0$ % de un valor numérico recitado. Por ejemplo, la frase “aproximadamente 8” se refiere a un valor de 7,2 a 8,8, inclusive; como otro ejemplo, la frase “aproximadamente 8 %” se refiere a un valor de 7,2 % a 8,8 %, inclusive.

[0062] Cuando se presentan rangos, todos los valores dentro del rango se consideran incluidos y combinables entre sí. Por ejemplo, cuando se recita un rango de “1 a 5”, el rango recitado debe interpretarse como que incluye los rangos “1 a 5”, “1 a 4”, “1 a 3”, “1-2”, “1-2 y 4-5”, “1-3 y 5” y similares. Además, cuando se proporciona de forma positiva una lista de alternativas, dicha lista también puede incluir modalidades en las que se puede excluir cualquiera de las alternativas. Por ejemplo, cuando se describe un rango de “1 a 5”, dicha descripción puede respaldar situaciones en las que se excluye cualquiera de 1, 2, 3, 4 o 5; por lo tanto, una recitación de “1 a 5” puede respaldar “1 y 3-5, pero no 2”, o simplemente “en donde 2 no está incluido”.

[0063] El término “amorfo” se refiere a sólidos en los que no existe un ordenamiento de largo alcance de las moléculas. El término amorfo también se refiere a sólidos que

comprenden regiones de cristalinidad y regiones que son amorfas. El término amorfo también engloba a los sólidos semicristalinos.

[0064] En el contexto de la presente invención se utilizan los términos “dispersión sólida amorfa” o “ASD” mientras que en la literatura algunos autores utilizan el término solución sólida, que tiene el mismo significado que dispersión sólida en el contexto de la presente invención. En lo sucesivo, los diferentes tipos de dispersiones sólidas (soluciones sólidas, soluciones vítreas, suspensiones vítreas, precipitaciones amorfas en un portador cristalino, eutécticas o monotécticas, formación de compuestos o complejos y combinaciones de las mismas) se denominarán colectivamente dispersión sólida.

[0065] En el contexto de la presente invención, el término “cristalización” significa cristalización ya que el ingrediente activo no era cristalino antes y/o recristalización, ya que el ingrediente activo era cristalino, luego se transfirió en la forma amorfa, se estabilizó en la forma amorfa y después se cristaliza nuevamente.

[0066] El término “dispersión sólida” define un sistema en estado sólido (a diferencia de un estado líquido o gaseoso) que comprende los componentes de las presentes composiciones, en donde un componente se dispersa de manera más o menos uniforme en todo el otro componente o los otros componentes (los componentes pueden incluir agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, generalmente conocidos en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase según se define en la termodinámica, dicha dispersión sólida se denomina “solución sólida”. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes que contienen suelen estar fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran. Esta ventaja probablemente se puede explicar por la facilidad con que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas al entrar en contacto con un medio líquido como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

[0067] La solución sólida puede ser una solución sólida continua, en la que el milvexian, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dispersa molecularmente a lo largo de una matriz formada por el polímero farmacéuticamente aceptable por vía oral.

[0068] La solución sólida puede ser una solución sólida discontinua, en la que el milvexian, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dispersa molecularmente a lo largo de una matriz formada por el polímero farmacéuticamente aceptable por vía oral. Esta solución sólida discontinua es parcialmente miscible y presenta dos fases aunque el milvexian está disperso molecularmente.

[0069] La solución sólida puede ser una solución sólida sustitucional, en la que el milvexian, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dispersa molecularmente a lo largo de una matriz formada por el polímero farmacéuticamente aceptable por vía oral. En esta solución sólida sustitucional, el diámetro molecular del milvexian difiere menos del 15 % del diámetro de la matriz (polímero farmacéuticamente aceptable por vía oral). En este caso, milvexian y matriz son sustitucionales. Esta solución sólida sustitucional puede ser continua o discontinua. Cuando es discontinuo, hay dos fases presentes aunque el milvexian esté disperso molecularmente.

[0070] La solución sólida puede ser una solución sólida intersticial, en la que el milvexian, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dispersa molecularmente a lo largo de una matriz formada por el polímero farmacéuticamente aceptable por vía oral. En esta solución sólida intersticial, el diámetro molecular del milvexian es menor del 59 % del diámetro de la matriz (polímero farmacéuticamente aceptable por vía oral).

[0071] El término “dispersión sólida” también comprende dispersiones que son menos homogéneas que las soluciones sólidas. Estas dispersiones no son química ni físicamente uniformes en su totalidad o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término “dispersión sólida” también se refiere a un sistema que tiene dominios o pequeñas regiones en donde un compuesto farmacológico amorfo, microcristalino o cristalino, y/o un polímero farmacéuticamente aceptable por vía oral amorfo, microcristalino o cristalino y, opcionalmente, un surfactante amorfo, microcristalino o cristalino, se dispersan de manera más o menos uniforme en otra fase que comprende una solución sólida que comprende un compuesto farmacológico, un polímero y, opcionalmente, un surfactante. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas distintivamente por alguna característica física, de tamaño pequeño y distribuidas de manera uniforme y aleatoria en toda la dispersión sólida.

[0072] El término “flujo” significa que un sólido a granel se deforma plásticamente debido a las cargas que actúan sobre él (p. ej., falla de una muestra de sólido a granel previamente consolidada). La magnitud de la carga necesaria para el flujo es una medida de fluidez.

[0073] El término “coeficiente de función de flujo (FFC)”, tal como se utiliza aquí, se utiliza con frecuencia para clasificar y comparar polvos en cuanto a su fluidez (Svarovsky, 1987). Un valor más alto de FFC indica una mejor fluidez (ver la tabla a continuación). La frase “buen comportamiento de flujo” generalmente significa que un sólido a granel fluye fácilmente, es decir, no se consolida mucho y no se requieren dispositivos que promuevan el flujo. Los productos “fluyen mal” si experimentan obstrucciones de flujo o se consolidan durante el almacenamiento o el transporte.

Valor FFC	Propiedades del flujo de polvo
1 a 2	Mala fluidez (cohesividad)
2 a 4	Fluidez moderada
4 a 10	Buena fluidez
≥ 10	Excelente fluidez (flujo libre)

[0074] El término “densidad aparente” se define como la masa de las muchas partículas del material dividida por el volumen total que ocupan. El volumen total incluye el volumen de partículas, el volumen de vacío entre partículas y el volumen de poros internos. (“*Powder Bulk Density – Bulk Solids density – Bulk Powder Properties – Powder Loose Density – Powder tapped density – PowderProcess.net*”. www.powderprocess.net. Consultado el 22 de febrero de 2018).

[0075] Tal como se utiliza en el presente documento, la “densidad compactada” de un polvo es la relación entre la masa del polvo y el volumen ocupado por el polvo después de haber sido compactado durante la cantidad predeterminada de golpes en varios métodos. La densidad compactada se puede calcular utilizando la ecuación “Densidad compactada (g/ml) = M/V_f ”, donde M = masa en gramos y V_f = volumen compactado en mililitros. La densidad compactada de un polvo representa el empaquetamiento más compacto del polvo dado”, según la USP <616> se continúa compactando hasta que no haya más cambios en el volumen. Las densidades compactadas y no compactadas (densidad aparente) se determinan delimitando una pequeña cubeta con volúmenes conocidos, luego insertando una pequeña masa de polvo en la cubeta (densidad aparente) y golpeándola verticalmente contra una mesada acolchada 50 veces (densidad compactada). Véase Ferreira et al., “*Multivariate*

Analysis in the Pharmaceutical Industry, Academic Press”, 2018, capítulo 10, páginas 235-267.

[0076] El término “relación de Hausner” se refiere a la relación entre la densidad compactada y la densidad aparente. Se ha sugerido que la relación de Hausner puede proporcionar una indicación de la fluidez de un polvo.

Perfil de fluidez	Índice de Hausner
Excelente / Flujo muy libre	1,00 - 1,11
Flujo bueno/libre	1,12 - 1,18
Justo	1,19 - 1,25
Aceptable	1,26 - 1,34
Flujo deficiente/cohesivo	1,35 - 1,45
Flujo muy deficiente/muy cohesivo	1,46 - 1,59
Aproximadamente ningún flujo	> 1,60

[0077] El término “polímero enterosoluble dependiente del pH” denota un polímero que es estable y no se disuelve en el estómago ni en las partes superiores del tracto gastrointestinal, pero se disuelve fácilmente cuando llega a la parte deseada del intestino para liberar el ingrediente farmacéutico activo (API) contenido allí. La solubilidad de un polímero enterosoluble dependiente del pH depende de las condiciones de acidez o alcalinidad que se encuentran a lo largo del intestino. En algunas modalidades, las partículas de SDP consisten esencialmente en milvexian y polímero enterosoluble dependiente del pH en una relación de peso de 3:1 como se describe en este documento y se disuelven principalmente en el intestino delgado. En otras modalidades, las partículas de SDP consisten esencialmente en milvexian y polímero enterosoluble dependiente del pH en una relación de peso de 3:1 como se describe en este documento y comenzarán a disolverse en el intestino delgado. La solubilidad del polímero enterosoluble dependiente del pH se mide en tampón de fosfato USP según el folleto del producto del fabricante

(https://www.setylose.com/fileadmin/download_pfm/49.pdf), o la prueba de solubilidad descrita por Sarabu et al. en dispersiones sólidas amorfas basadas en succinato de acetato de hipromelosa mediante extrusión de fusión en caliente: “*Effect of Drug Physicochemical Properties, Carbohydr Polym*”. 1 de abril de 2020; 233: 115828.

[0078] El término “composición farmacéutica sólida para administración oral”, como se utiliza en este documento, abarca mezclas de polvos farmacéuticos (tales como aquellos adecuados para formación de comprimidos o encapsulación), mezclas de polvos farmacéuticos para administración oral directa, así como formas de dosificación farmacéuticas (p. ej., comprimidos, cápsulas) elaboradas a partir de dichas mezclas de polvos farmacéuticos.

[0079] El término “forma libre de milvexian”, como se utiliza en este documento, se refiere al milvexian que no está en forma de sal ni en forma solvatada (es decir, forma libre de milvexian no solvatado).

[0080] El término “medio acuoso”, tal como se utiliza en este documento, se refiere a un medio líquido que contiene agua. Los medios acuosos incluyen agua, jugos de frutas como jugo de manzana, jugos de vegetales, solución salina, tampones y similares.

[0081] Los términos “% en peso”, “% en peso” y “% (p/p)”, como se utilizan en este documento, se refieren al peso del ingrediente indicado como porcentaje del peso de la composición indicada. Por ejemplo, si se dice que una composición comprende 10,0 % en peso de relleno (o 10,0 % en peso de relleno), entonces el 10,0 % del peso de la composición es aportado por el relleno. Es decir, por cada 100 gramos de composición, 10 gramos son de relleno.

Dispersión sólida amorfa secada por pulverización (SDP)

[0082] Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento comprenden una dispersión sólida amorfa de forma libre de milvexian.

[0083] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la divulgación comprenden una dispersión sólida amorfa secada por pulverización de forma libre de milvexian.

[0084] Los desafíos más frecuentes en el desarrollo farmacéutico para preparar una dispersión sólida amorfa (ASD) incluyen, entre otros: (1) selección de una tecnología de fabricación apropiada; (2) la estabilidad física del fármaco y la dispersión sólida amorfa; (3) el tipo de matriz polimérica y la cantidad de matriz polimérica; (4) la proporción de API a la matriz polimérica con una estabilidad equilibrada y una tasa de liberación de API satisfactoria; y (5) la estabilidad física y química de la dispersión sólida amorfa y el API incorporado. (Williams et al., supra; Anane-Adjei et al., “*Amorphous solid dispersions*”:

Utilization and challenges in preclinical drug development within AstraZeneca", 2022, Int. J. Pharm., V614 + He and Ho, "Amorphous Solid Dispersions - Utilization and Challenges in Drug Discovery and Development", 2015, J. Pharm Sci., V104, páginas 3237-3258)

[0085] Al desarrollar una dispersión sólida amorfa, un obstáculo adicional es que los desafíos descritos deben abordarse simultáneamente, en la interacción de desafíos/opciones (es decir, la elección de la matriz de polímero puede afectar la elección de la tecnología de fabricación y la estabilidad, y viceversa) y en base a información limitada.

[0086] Las propiedades físicas de las partículas de SDP preparadas mediante el proceso de secado por pulverización dependen de a) la selección de la forma polimórfica API, b) el sistema de solventes utilizado en el proceso de fabricación, c) la matriz de polímero utilizada y d) el proceso de fabricación. Los métodos y excipientes elegidos para la presente invención son en algunos aspectos contrastantes con los métodos y excipientes conocidos por la persona versada en la materia y que se saben cómo comunes para preparar una dispersión sólida amorfa (ASD).

[0087] Durante el desarrollo del SDP para milvexian y HPMC-AS, se evaluaron diferentes formas polimórficas de milvexian y diferentes sistemas de solventes para soluciones de alimentación de secado por pulverización. Finalmente, se seleccionó la forma cristalina P1.acetona de milvexian (solvato de acetona) junto con una relación diclorometano (DCM)/MeOH 80/20 p/p % como sistema de solvente para secado por pulverización para dar como resultado una dispersión sólida amorfa de forma libre de milvexian amorfo en una matriz HPMC-AS.

a) Selección de forma polimórfica milvexian

[0088] El compuesto milvexian (API) puede existir en varias formas polimórficas con diferente solubilidad en solventes orgánicos y estabilidad, por ejemplo, forma amorfa; formas cristalinas de forma libre de milvexian (p. ej., Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma H, Forma I y Forma J); y forma cristalina de solvato de acetona (P1.acetona). En principio, cualquiera de estas formas polimórficas o solvatos se puede utilizar para preparar el SDP. Las formas polimórficas o solvatos preferidos son aquellos que son más solubles en solventes útiles para el secado por pulverización.

[0089] Se puede preparar una forma de solvato de acetona cristalino (P1.acetona) de milvexian, por ejemplo, de acuerdo con el proceso establecido en la solicitud de patente internacional WO2022081473.

082867.000394

[0090] La forma amorfa de milvexian se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos de secado por pulverización del Ejemplo 1 como se describe en WO 2020210629, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. El milvexian de forma amorfa se caracterizó por patrones de difracción de rayos X en polvo que no mostraron picos cristalinos. La forma amorfa de milvexian también se caracterizó mediante calorimetría diferencial de barrido modulada (mDSC) que comprende una endoterma con una temperatura de inicio de 160 °C y una temperatura máxima de transición vítrea de aproximadamente 163 °C.

[0091] Las formas cristalinas de la forma libre de milvexian (p. ej., Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma H, Forma I y Forma J) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1 como se describe en WO 2021207659, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Por ejemplo, la Forma A cristalina del milvexian de forma libre tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente) que comprende al menos un pico seleccionado entre 5,0, 5,3, 8,2, 10,0, 10,7, 10,9, 13,0, 14,6, 15,1, 161,1, 17,2, 190,0, 19,5, 20,5, 21,5, 22,9 y 24,5 grados dos theta $\pm 0,2$ grados dos theta, en donde el patrón PXRD de la Forma J se mide a temperatura ambiente. La Forma J cristalina del milvexian de forma libre tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ a temperatura ambiente) que comprende al menos un pico seleccionado entre $7,4 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $26,6 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$ y $28,8 \pm 0,2$ grados dos theta, en donde el patrón PXRD de la Forma J se mide a temperatura ambiente. Las formas cristalinas A-J también pueden caracterizarse mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (ssNMR), espectroscopia infrarroja (IR), calorimetría diferencial de barrido (DSC), sorción dinámica de vapor (DVS) y análisis termogravimétrico (TGA).

[0092] Se puede preparar otra forma cristalina de solvato de acetona milvexian (milvexian a acetona en una relación molar de 1:1, P1.acetona) de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1 descrito en WO 2022081473, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. La forma P1.acetona tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos un pico seleccionado entre 8,2321, 10,0872, 14,3163, 16,1898, 16,5524, 17,5729, 18,6786, 19,1386, 19,4389, 19,5888, 20,0236, 21,2896, 21,5821, 22,0945; 22,4947,

082867.000394

23,5085, 23,8930, 24,9851, 25,0767, 25,4275, 25,7772, 26,4620, 26,6794, 27,1315, 27,3484, 28,9275, 29,8608, 30,2353, 30,5195, 30,7433, 31,1200, 31,5951, 31,9657, 32,7989, 33,5411, 34,0682, 34,3433, 34,6898, 35,2079, 35,6653, 36,4135, 36,7245, 38,9401, 40,1133, 43,2735, 43,4015, 43,7011, 44,9886, 46,1717, 48,4294, 49,2681 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta. La forma cristalina de P1.acetona también puede caracterizarse mediante espectroscopia infrarroja (IR).

[0093] Se encontró que la forma P1.acetona es uno de los polimorfos más estables. Por lo general, se prefiere la forma libre de milvexian para los métodos de secado por pulverización debido a la ausencia de solventes. En algunas modalidades, se prefiere la forma cristalina del solvato de acetona de milvexian (P1.acetona) preparada de acuerdo con el documento WO 2022081473, o la Forma J cristalina preparada de acuerdo con el documento WO 2021207659 como material de partida para la fabricación de la dispersión sólida amorfa secada por pulverización en lugar de formas cristalinas amorfas u otras formas cristalinas conocidas de milvexian, debido a su morfología superior y su proceso de cristalización confiable. También se pueden utilizar otros polimorfos con suficiente solubilidad en un sistema de disolvente orgánico como material de partida para preparar SDP, por ejemplo, la Forma J cristalina de la forma libre de milvexian con una solubilidad de 230 mg/ml en 80/20 p/p % de DCM/MeOH, y la Forma A cristalina de la forma libre de milvexian con una solubilidad de 255 mg/ml en 80/20 p/p % de DCM/MeOH.

b) Selección del sistema de disolventes para la preparación de la solución de alimentación

[0094] En un esfuerzo inicial por evaluar el sistema de solventes, se identificaron sistemas de solventes acuosos como una mezcla de acetona y agua (acetona/agua) en diversas proporciones (p/p%) como efectivos para preparar la solución de alimentación de milvexian y polímero HPMC-AS para el proceso de secado por pulverización. Se encontró que, en un sistema de solventes de acetona/agua (90/10 p/p %), la solubilidad del milvexian es de 36 mg/ml a temperatura ambiente y de 70 mg/ml a 49 °C. La solución de alimentación de milvexian descrita anteriormente demostró estabilidad química y física durante al menos dos semanas a 50 °C.

[0095] Sorprendentemente, se descubrió que el sistema de solvente orgánico que comprende la combinación de diclorometano (DCM) y metanol en una proporción de 80 %

en peso a 20 % en peso, respectivamente, condujo a un aumento de más de 5 veces en la solubilidad de milvexian, es decir, >200 mg/ml a temperatura ambiente para varias formas polimórficas de milvexian. Este aumento de la solubilidad combinado con la relación de peso elegida de 3 a 1 de milvexian a HPMC-AS hizo posible alcanzar al menos un 15,0 % en peso de contenido de soluto (peso seco de HPMC-AS y milvexian por el peso total de la solución de alimentación) en la solución de alimentación a temperatura ambiente. Esta concentración es sustancialmente mayor que la que se utiliza habitualmente en soluciones de alimentación de secado por pulverización ASD. La solución de alimentación de milvexian y HPMC-AS disuelta en un sistema de solvente orgánico de DCM/MeOH (80/20 p/p %) es estable hasta 14 días a temperatura ambiente y la viscosidad es suficientemente alta para permitir la formación de partículas grandes adecuadas para la compresión directa. El aumento de la solubilidad de milvexian permitió un alto contenido de soluto, que cuando se secó por pulverización dio como resultado polvos SDP directamente comprimibles con buena fluidez y buena densidad aparente/compresible. (Véase *"Spray drying formulation of amorphous solid dispersions"*, Singh y Van den Mooter, 2016, *Advanced Drug Delivery Reviews*, V100, páginas 27-50. *"Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies"*, Bhujbal et al., 2021, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, V11(8), páginas 2506-2536. *"Efficient production of solid dispersions by spray drying solutions of high solid content using a 3-fluid nozzle"*, Kauppinen et al. 2018, *European J of Pharm and Biopharm*, V123, páginas 50-58). Véase Ejemplo 1.

[0096] En una modalidad, una solución de alimentación que tiene un contenido de soluto de 15 % en peso (peso seco de milvexian y HPMC-AS por el peso total de la solución de alimentación) en una mezcla de DCM/metanol 80/20 % p/p se secó por pulverización para proporcionar un polvo que comprende partículas micrométricas que tienen un tamaño de partícula medio de 38 µm, una longitud de 1,67, una densidad aparente/compactada de 0,31/0,38 g/ml y un coeficiente de función de flujo de 9,3 que indica que el polvo fluye fácilmente y casi libremente (coeficiente de función de flujo (FFC) >10). Esta es una mejora significativa con respecto a los polvos anteriores que tenían FFC en el rango de 4 a 5. El mayor tamaño de partícula, la densidad aparente/compactada y la fluidez altamente mejorada significan que el polvo SDP de milvexian/HPMC-AS (relación en peso 3:1) se puede mezclar directamente con excipientes de comprimidos y comprimir directamente, y en la fabricación

082867.000394

continúa se puede alimentar directamente a la mezcladora sin preprocesamiento ni premezcla con un agente de fluidez.

[0097] La mezcla de solventes DCM/metanol es superior a la mezcla de solventes acetona/agua debido a la mayor solubilidad del API a temperatura ambiente.

[0098] Los métodos descritos en este documento para preparar los SDP no dan como resultado cantidades detectables de impurezas como, p. ej., 2-metoxi-1-propeno y 2,2-dimetoxi-propano.

c) Selección de polímeros enterosolubles dependientes del pH

[0099] En algunos aspectos, la divulgación está dirigida a una dispersión sólida amorfa (ASD) que consiste esencialmente en milvexian y un polímero enterosoluble dependiente del pH. En algunas modalidades, la divulgación está dirigida a un SDP que comprende milvexian y un polímero enterosoluble dependiente del pH.

[00100] En una modalidad, esta divulgación proporciona partículas de SDP de milvexian en polímero HPMC-AS con propiedades físicas mejoradas que son adecuadas para procesos de fabricación de comprimidos de compresión directa, por ejemplo, propiedad de flujo libre medida por tamaño de partícula grande, densidad aparente y compactada, y coeficiente de función de flujo, y fragilidad/compresibilidad de partículas mejoradas.

[00101] En algunas modalidades, esta divulgación proporciona partículas de SDP de milvexian y un polímero enterosoluble dependiente del pH. En algunas modalidades, las partículas de SDP pueden combinarse además con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, rellenos, diluyentes, sabores, colorantes, lubricantes, deslizantes, agentes enmascaradores del sabor, conservantes, sorbentes o edulcorantes.

[00102] En algunas modalidades de las partículas SDP de la divulgación, el polímero enterosoluble dependiente del pH se selecciona entre trimelitato de acetato de celulosa (CAT), ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) grados LF, LG, MF, MG o HF tales como Aqoat®, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), tal como Sureteric® y Opadry® y resinas de goma laca tales como SSB® Aquagold o polivinilpirrolidona (PVP).

[00103] En algunas modalidades, el polímero enterosoluble dependiente del pH es soluble en un medio acuoso a un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,8, tal como, por ejemplo, a un pH de aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,7, aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,1,

082867.000394

aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,7 o aproximadamente 6,8.

[00104] En una modalidad preferida del SDP descrito en este documento, el polímero enterosoluble dependiente del pH es soluble en un medio acuoso a un pH mayor o igual a 6,0, tal como, por ejemplo, un pH de 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8 y similares.

[00105] En una modalidad preferida del SDP descrito en este documento, el polímero enterosoluble dependiente del pH que es soluble en un medio acuoso a un pH mayor o igual a 6,0 se selecciona entre HPMC-AS, PVP o cualquier combinación de los mismos.

[00106] En una modalidad preferida del SDP descrito en este documento, el polímero enterosoluble que es soluble en un medio acuoso a un pH mayor o igual a 6,0 se selecciona entre HPMC-AS-MG, HPMC-AS-LG.

[00107] En una modalidad más preferida del SDP descrito en este documento, el polímero enterosoluble dependiente del pH que es soluble en un medio acuoso a un pH mayor o igual a 6,0 es HPMC-AS.

[00108] En una modalidad preferida adicional, el HPMC-AS se selecciona entre HPMC-AS-LG, HPMC-AS-MG, HPMC-AS-HG, HPMC-AS-LF, HPMC-AS-MF, HPMC-AS-HF, HPMC-AS-LMP, HPMC-AS-MMP, HPMC-AS-HMP, Affinisol™ HPMC-AS 716, Affinisol™ HPMC-AS 912 o Affinisol™ HPMC-AS 126.

[00109] En una modalidad preferida adicional, el HPMC-AS se selecciona entre HPMC-AS-LG, HPMC-AS-MG o HPMC-AS-HG.

[00110] En una modalidad más preferida, el HPMC-AS es HPMC-AS-MG.

[00111] En algunas modalidades del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el polímero enterosoluble dependiente del pH están presentes en cualquier relación de peso (p/p; forma libre de milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH).

[00112] En algunas modalidades del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el polímero enterosoluble dependiente del pH están presentes en una relación de peso (p/p; milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH) seleccionada entre aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 3:1.

[00113] En algunas modalidades del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el polímero enterosoluble dependiente del pH están presentes en una

082867.000394

relación de peso (p/p; milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH) seleccionada entre 1:1, 1:3 o 3:1.

[00114] En una modalidad preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el polímero enterosoluble dependiente del pH están presentes en una relación de peso de aproximadamente 3:1.

[00115] En otra modalidad preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el polímero enterosoluble dependiente del pH están presentes en una relación de peso de 3:1.

[00116] En una modalidad preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el polímero enterosoluble dependiente del pH que es soluble en un medio acuoso a un pH mayor o igual a 6,0 están presentes en una relación de peso (p/p; milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH) seleccionada entre aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 3:1.

[00117] En otra modalidad preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el polímero enterosoluble dependiente del pH que es soluble en un medio acuoso a un pH mayor o igual a 6,0 están presentes en una relación de peso (p/p; milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH) seleccionada entre 1:1, 1:3 o 3:1.

[00118] En otra modalidad preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el polímero enterosoluble dependiente del pH que es soluble en un medio acuoso a un pH mayor o igual a 6,0 están presentes en una relación de peso (p/p; milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH) seleccionada aproximadamente 3:1.

[00119] En otra modalidad preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el polímero enterosoluble dependiente del pH que es soluble en un medio acuoso a un pH mayor o igual a 6,0 están presentes en una relación de peso (p/p; milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH) de 3:1.

[00120] En una modalidad más preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el MG HPMC-AS están presentes en una relación de peso (p/p; milvexian:polímero) seleccionada entre aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 3:1.

[00121] En otra modalidad más preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el MG HPMC-AS están presentes en una relación de peso (p/p; milvexian:polímero) seleccionada entre 1:1, 1:3 o 3:1.

[00122] En una modalidad más preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el MG HPMC-AS están presentes en una relación de peso (p/p; milvexian:polímero) de aproximadamente 3:1.

[00123] En otra modalidad más preferida del SDP como se describe en este documento, la forma libre de milvexian y el MG HPMC-AS están presentes en una relación de peso (p/p; milvexian:polímero) de 3:1.

[00124] En algunas modalidades, esta divulgación proporciona que el SDP preparado mediante el método descrito en este documento tiene las composiciones que se muestran en la **Tabla 1** a continuación.

Tabla 1. 75 % milvexian:HPMC-AS-M SDP

Componente	Cantidad	
	% en peso	Cantidad por lote (g)
Forma libre de milvexian*	75	750
HPMAC-AS MG	25	250
Total	100	1000

*El API antes del secado por pulverización es la forma cristalina del solvato de P1.actona de milvexian. La acetona se eliminó mediante el proceso de secado por pulverización.

[00125] HPMC-AS o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato succinato de hipromelosa es una mezcla de ésteres de ácido acético y ácido monosuccínico de hidroxipropilmetilcelulosa (nombre IUPAC: celulosa, 2-hidroxipropil metil éter, acetato, butanodioato de hidrógeno). HPMC AS es un polímero enterosoluble disponible comercialmente en tres grados: LG, MG y HG. Las propiedades clave del HPMC AS son alta Tg (119 °C-122 °C), naturaleza anfifílica e insolubilidad en agua y fluido gástrico simulado, los valores de viscosidad de fusión son de aproximadamente 2,4-3,6 mPa.S. Hay diferentes grados disponibles diferenciados según el grado/relación de sustitución (contenido de acetilo, contenido de succinoilo) y el tamaño de partícula (micronizada o fina (F) y granular (G)). Debido a que el HPMC-AS se disuelve al preparar las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención, el tamaño de partícula (F o G) es menos relevante. Los grados de HPMC-AS reciben nombres diferentes según el fabricante. HPMC-AS (AQOAT) se adquirió de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Tokio, Japón). Hay varios grados de HPMC-AS disponibles. El fabricante informa que los respectivos grados son solubles en la solución tampón de McIlvaine a los siguientes valores de pH: -LF y -LG, g 5,5; -MF y -MG, g 6,0; y -HF y -HG, g 6,8. Sin embargo, hemos descubierto que los grados -LF y -LG son escasamente solubles y

082867.000394

se dispersan para formar soluciones coloidales en soluciones acuosas a un pH > aproximadamente 4,8, los grados -MF y -MG a un pH > aproximadamente 5,2, y los grados -HF y -HG a un pH > aproximadamente 5,7. (Véase Sarabu et al. supra).

[00126] Por ejemplo, la marca AQOAT® de HPMC-AS de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. define estos grados como en la **Tabla 2** a continuación:

Tabla 2. Propiedades químicas del HPMC-AS de la marca AQOAT®

Calificación		% de acetilo	% de succinoilo	MW* (Mn**, Da)	Tg (°C)	Solubilidad del pH	Tamaño medio de partícula
Micronizado	AS-LF	8	15	12933 ± 666		≥ 5,5	5 µm
	AS-MF	9	11	12733 ± 208		≥ 6,0	
	AS-HF	12	6	13033 ± 306		≥ 6,5	
Granular	AS-LG	5-9 (8)	14-18 (15)	13267 ± 503	119	5,5-6	1 mm
	AS-MG	7-11 (9)	10-14 (11)	13033 ± 351	120	6-6,5	
	AS-HG	10-14(12)	4-8 (6)	12967 ± 58	122	> 6,8	

[00127] Los datos de peso molecular MW* de los polímeros HPMC-AS de la marca AQOAT® se obtienen de Fukasawa et al., Chem. Phar., Bull, 2004, vol. 52, páginas 1391-1393,

Mn**: peso molecular promedio en número

[00128] Otros grados de Shin-Etsu incluyen AQOAT® HPMC-AS: HPMC-AS-LMP, HPMC-AS-MMP y HPMC-AS-HMP, que tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 70 a aproximadamente 300 pm.

[00129] Dow® define los grados de HPMC-AS con la marca Affinisol™ y un código numérico como se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Propiedades químicas del HPMC-AS de la marca Affinisol™

Calificación	Affinisol™ HPMC-AS 716	Affinisol™ HPMC-AS 912	Affinisol™ HPMC-AS 126
hidroxipropil	5,0 % - 9,0 %	5,0 % - 9,0 %	6,0 % -10,0 %
metoxilo	20,0 % - 24,0 %	21,0 % - 25,0 %	22,0 % - 26,0 %

Sustitución de acetato	5,0 % - 9,0 %	7,0 % - 11,0 %	10,0 % - 14,0 %
Sustitución de succinato	14,0 - 18,0 %	10,0 % - 14,0 %	4,0 % - 8,0 %
Viscosidad*	2,4-3,6 cP	2,4-3,6 cP	2,4-3,6 cP

*Viscosidad determinada como una solución al 2 % en solución de NaOH.

[00130] Por lo tanto, el HPMC-AS, en las dispersiones sólidas amorfas con milvexian, puede seleccionarse entre, y sin limitarse a, los grados HPMC-AS-LG, HPMC-AS-MG, HPMC-AS-HG, HPMC-AS-LF, HPMC-AS-MF, HPMC-AS-HF, HPMC-AS-LMP, HPMC-AS-MMP, HPMC-AS-HMP como se describe en la **Tabla 2** anterior; los grados Affinisol™ HPMC-AS 716, Affinisol™ HPMC-AS 912 y Affinisol™ HPMC-AS 126 como se describe en la **Tabla 3** anterior.

d) Selección del proceso de fabricación

[00131] La elección de la tecnología de fabricación para una dispersión sólida amorfa depende de varios factores y consideraciones, incluidos los siguientes:

- Punto de fusión de API
- Temperatura de transición vítrea del polímero (T_g)
- Temperaturas de degradación de API y polímeros
- Solubilidad del API en medios orgánicos/acuosos para procesos de fabricación basados en solventes
- Mecanismo de cristalización de API
- Solubilidad de polímeros en medios orgánicos/acuosos para procesos de fabricación basados en solventes

[00132] Los SDP de la divulgación pueden prepararse utilizando cualquier método adecuado. En algunas modalidades, el SDP de la divulgación se prepara mediante secado por pulverización (“SDP secado por pulverización”).

[00133] En este caso, el punto de fusión del API milvexian es generalmente de ≥ 248 °C (dependiendo del polimorfo específico) y, si está presente como solvato del API, la temperatura de desolvatación es de aproximadamente 180 °C. Dado que la mayoría de los polímeros se degradan en el rango de temperatura de 175 a 250 °C, las técnicas de fabricación basadas en la fusión no eran viables debido a las altas temperaturas de procesamiento. Por lo tanto, las técnicas de fabricación se limitaron a técnicas basadas en disolventes.

082867.000394

[00134] En algunos aspectos, los SDP divulgados en este documento se preparan secando por pulverización una solución que contiene milvexian, un polímero enterosoluble dependiente del pH y solvente(s) orgánico(s).

[00135] En algunas modalidades, los SDP divulgados en este documento se preparan secando por pulverización una solución formada al disolver milvexian y un polímero enterosoluble dependiente del pH en una mezcla de diclorometano/metanol.

[00136] En algunas modalidades, los SDP divulgados en este documento se preparan secando por pulverización una solución formada al disolver la forma cristalina de milvexian P1.acetona y un polímero enterosoluble dependiente del pH en una mezcla de diclorometano/metanol.

[00137] En algunas modalidades, los SDP divulgados en este documento se preparan secando por pulverización una solución formada al disolver la forma cristalina de milvexian P1.acetona y succinato de acetato de hipromelosa (HPMC-AS) en una mezcla de diclorometano/metanol.

[00138] En algunas modalidades, los SDP divulgados en este documento se preparan secando por pulverización una solución formada al disolver la forma cristalina de milvexian P1.acetona y succinato de acetato de hipromelosa (HPMC-AS) en una mezcla de diclorometano/metanol (80/20 p/p %).

[00139] En algunas modalidades, los SDP divulgados en este documento se preparan secando por pulverización una solución formada al disolver una proporción p/p de 3:1 (sobre una base de forma libre de milvexian) de forma cristalina de milvexian P1.acetona y succinato de acetato de hipromelosa (HPMC-AS) en una mezcla de diclorometano/metanol (80/20 p/p %).

[00140] En las modalidades en las que se utiliza un solvato de milvexian como fuente de API, tal como la acetona en forma cristalina de P1.acetona, el solvente aportado por el solvato se elimina durante el proceso de secado por pulverización de tal manera que el milvexian en el ASD es una forma libre.

[00141] En algunos aspectos, el proceso de elaboración de la dispersión sólida amorfa comprende (i) disolver solvato de acetona milvexian y HPMC-AS MG en una mezcla de 80/20 (p/p) de DCM/MeOH con un contenido de sólidos disueltos del 15 % en peso, y (ii) secar por pulverización la solución alimentándola a 20 °C, para producir gotas de gran tamaño.

Propiedades del SDP

[00142] El SDP de milvexian debe tener características adecuadas para la alimentación continua y la capacidad de fabricación, como una buena fluidez. La fluidez del polvo puede verse influenciada por la cohesión, la higroscopicidad, la superficie específica y el tamaño de las partículas.

[00143] El SDP preparado mediante el método descrito en este documento tiene buena fluidez, buena compresibilidad y baja propensión a pegarse; propiedades que son importantes para el manejo de sólidos y la capacidad de preparación de comprimidos. Además, los ASD preparados en este documento son compatibles con un método de compresión directa para preparar comprimidos. Los métodos de secado por pulverización descritos en este documento también dan como resultado ASD que tienen tamaños de partículas que contribuyen a estas propiedades.

[00144] En algunas modalidades, el SDP es una solución sólida de polímero en milvexian.

[00145] En algunas modalidades, el SDP tiene una distribución de tamaño de partícula de $D_{V,50} \leq 60$ mm con una amplitud de aproximadamente 1,9. En algunas modalidades, el SDP tiene una distribución de tamaño de partícula de $D_{V,50} \leq 50$ mm con una amplitud de aproximadamente 1,9. En algunas modalidades, el SDP tiene una distribución de tamaño de partícula de $D_{V,50} \leq 45$ mm con una amplitud de aproximadamente 1,9. En algunas modalidades, el SDP tiene una distribución de tamaño de partícula de $D_{V,10} \leq 15$ mm; $D_{V,50} \leq 45$ mm; y $D_{V,90} \leq 95$ mm. En una modalidad preferida, el SDP tiene una distribución de tamaño de partícula de $D_{V,10} \leq 20$ mm; $D_{V,50} \leq 50$ mm; y $D_{V,90} \leq 110$ mm. En una modalidad preferida adicional, el SDP tiene una distribución de tamaño de partícula de $D_{V,10} \leq 25$ mm; $D_{V,50} \leq 60$ mm; y $D_{V,90} \leq 140$ mm. En una modalidad preferida adicional, el SDP tiene una distribución de tamaño de partícula media de $D_{V,50} \leq 45$ μm . En una modalidad más preferida, el SDP tiene una distribución de tamaño de partícula media de $D_{V,50}$ de aproximadamente 40 μm .

[00146] En algunas modalidades, el SDP tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,27 g/cm³ a aproximadamente 0,36 g/cm³.

[00147] En otras modalidades, el SDP tiene una densidad compactada de aproximadamente 0,34 g/cm³ a aproximadamente 0,45 g/cm³.

[00148] En algunos aspectos, el SDP tiene un XRD que es consistente con el milvexian en la dispersión sólida amorfa que es amorfa, tal como, por ejemplo, 100 % amorfo, 99 %

082867.000394

amorfo, 98 % amorfo, 97 % amorfo, 96 % amorfo, 95 % amorfo, 94 % amorfo, 93 % amorfo, 92 % amorfo, 91 % amorfo o 90 % amorfo.

[00149] En algunos aspectos, el SDP es estable con respecto al contenido de milvexian amorfo. Es decir, el milvexian en la dispersión sólida amorfa permanece amorfo durante un período prolongado de tiempo, bajo una variedad de condiciones.

Composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral

[00150] La composición farmacéutica sólida para administración oral de la divulgación abarca mezclas de polvos farmacéuticos (tales como aquellas adecuadas para formación de comprimidos o cápsulas), mezclas de polvos farmacéuticos para administración oral directa, así como formas de dosificación farmacéuticas unitarias (p. ej., comprimidos, cápsulas) elaboradas a partir de dichas mezclas de polvos farmacéuticos.

a) Excipientes utilizados en las composiciones farmacéuticas de la divulgación

[00151] En algunos aspectos, la divulgación está dirigida a composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa secada por pulverización (SDP) que consiste en una forma libre de milvexian y un polímero enterosoluble dependiente del pH, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre aglutinante, relleno, diluyente, desintegrante, colorante, lubricante, deslizante y recubrimiento.

[00152] En algunas modalidades, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (SDP) secada por pulverización que consiste esencialmente en forma libre de milvexian y un polímero enterosoluble dependiente del pH en una relación en peso (forma libre de milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH) de aproximadamente 3:1, un aglutinante seleccionado de celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC) o una combinación de las mismas; un relleno que es lactosa monohidrato; un desintegrante; y un lubricante; en donde la forma libre de milvexian está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 10,0 % en peso a aproximadamente 40,0 % en peso del peso total de la composición farmacéutica sólida; y en donde el aglutinante y lactosa monohidrato están presentes en una relación en peso (aglutinante: lactosa monohidrato) que varía de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 3:1.

082867.000394

[00153] En algunas modalidades, esta divulgación proporciona composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral que comprenden partículas de SDP que consisten esencialmente en milvexian y HPMC-AS-MG en una relación de peso de 3:1 (forma libre de milvexian: HPMC-AS-MG), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre aglutinante, relleno, diluyente, desintegrante, colorante, lubricante, deslizante y recubrimiento.

[00154] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida para administración oral es un núcleo de comprimido, formado por compresión directa de un polvo farmacéutico.

[00155] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida para administración oral es una mezcla de polvo farmacéutico, tal como una mezcla de polvo adecuada para formación de comprimidos por compresión directa.

[00156] En algunas modalidades, el polvo farmacéutico de la divulgación tiene propiedades que lo hacen adecuado para su uso en la formación de comprimidos por compresión directa.

[00157] En algunas modalidades, el polvo farmacéutico de la divulgación tiene una densidad compactada de aproximadamente 0,56 g/ml.

[00158] En algunas modalidades, el polvo farmacéutico de la divulgación tiene una a granel de aproximadamente 0,47 g/ml.

[00159] En algunas modalidades, el polvo farmacéutico de la divulgación tiene un coeficiente de función de flujo (corte de anillo) de 10,28.

[00160] En algunas modalidades, el polvo farmacéutico de la divulgación tiene un coeficiente de función de flujo (corte de anillo) de aproximadamente 10,28.

[00161] En algunas modalidades, la mezcla de polvo farmacéutico tiene la composición como se muestra en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4.

Componente	Cantidad		
	% en peso	Cantidad por dosis (25 mg)	Cantidad por dosis (100 mg)
Dispersión sólida amorfa secada por aspersión de milvexian y HPMC-AS-MG en una proporción peso-peso de 3:1	22,22	33,33	133,3
Celulosa microcristalina silicificada	43,07	64,6	258,4
Lactosa monohidrato	28,71	43,067	172,267
Croscarmelosa de sodio	5,0	7,5	30
Estearato de magnesio	1,0	1,5	6
Peso total de la mezcla de polvo		150	600

[00162] La mezcla de polvo farmacéutico que se describe en la tabla anterior es para la preparación de un núcleo de comprimido oral de liberación inmediata comprimida directamente que contiene celulosa microcristalina silicificada y lactosa monohidrato como aglutinantes/rellenos, croscarmelosa de sodio como desintegrante y estearato de magnesio como lubricante. La mezcla de polvo de ASD secado por pulverización con excipientes del comprimido se ha modificado para optimizar la capacidad de fabricación del comprimido.

[00163] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas sólidas que son comprimidos que tienen las composiciones como en la **Tabla 5** a continuación.

Tabla 5.

Dispersión sólida amorfa secada por aspersión de milvexian y HPMC-AS-MG en una proporción peso-peso de 3:1
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC 90)
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

en donde, el comprimido farmacéutico está recubierto además opcionalmente con una película.

[00164] En algunas modalidades, la presente divulgación está dirigida a composiciones farmacéuticas sólidas que son de liberación inmediata, núcleos de comprimidos que tienen las siguientes composiciones como en la **Tabla 6** a continuación.

Tabla 6. Núcleo de comprimido de liberación inmediata

Componente	rango de % en peso	% en peso	Función
Carga del fármaco (DL)	10-40, preferiblemente 11-21	16,67	API
Dispersión sólida amorfa secada por pulverización de milvexian y HPMC-AS-MG en una relación peso-peso de 3:1	13,3-53,3, preferiblemente 14,67-28,00	22,22	SDP
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC 90)	21-71, preferiblemente 31-61, más preferido 38-48	43,07	Aglutinante
Lactosa monohidrato	25,0-33,0	28,71	Relleno
Relación en peso de SMCC 90 a lactosa monohidrato	66/33 a 100/0	60/40	
Croscarmelosa de sodio	3,0-7,0	5,0	Desintegrante

Componente	rango de % en peso	% en peso	Función
Estearato de magnesio	0-3; preferiblemente 0,5-2,0; más preferiblemente 0,5-1,5	1,0	Lubricante
Porcentaje de peso total	100	100	

en donde, el núcleo del comprimido está recubierto además opcionalmente con una película.

[00165] Se ha descubierto que la carga del fármaco afecta la fluidez de la mezcla de polvo y la friabilidad de los comprimidos de compresión directa (p. ej., menos del 1 %). La carga de fármaco utilizable varía entre aproximadamente 10,0 % en peso y aproximadamente 40,0 % en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida (mezcla de polvos o comprimido sin recubrimiento). El rango preferido para la carga del fármaco varía desde aproximadamente 11,0 % en peso hasta aproximadamente 21,0 % en peso basado en el peso total de las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla de polvo o comprimido sin recubrimiento). La carga de fármaco más preferida es del 16,67 % en peso, basada en el peso total de las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla de polvos o comprimidos sin recubrimiento).

[00166] En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla de polvos o comprimidos sin recubrimiento) de la divulgación comprenden aproximadamente entre un 10,0 % en peso y un 40,0 % en peso de milvexian libre de, basado en el peso total de las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla de polvos o comprimidos sin recubrimiento), como, por ejemplo, aproximadamente un 10,0 % en peso, aproximadamente un 11,0 % en peso, aproximadamente un 12,0 % en peso, aproximadamente un 13,0 % en peso, aproximadamente un 14,0 % en peso, aproximadamente un 15,0 % en peso, aproximadamente un 16,0 % en peso, aproximadamente un 17,0 % en peso, aproximadamente un 18,0 % en peso, aproximadamente un 19,0 % en peso, aproximadamente un 20,0 % en peso, aproximadamente un 21,0 % en peso, aproximadamente un 22,0 % en peso, aproximadamente un 23,0 % en peso, aproximadamente un 24,0 % en peso, % en peso, aproximadamente 25,0 % en peso, aproximadamente 26,0 % en peso, aproximadamente 27,0 % en peso, aproximadamente 28,0 % en peso, aproximadamente 29,0 % en peso, aproximadamente 30,0 % en peso, aproximadamente 31,0 % en peso, aproximadamente 32,0 % en peso, aproximadamente 33,0 % en peso, aproximadamente 34,0 % en peso, aproximadamente 35,0 % en peso,

082867.000394

aproximadamente 36,0 % en peso, aproximadamente 37,0 % en peso, aproximadamente 38,0 % en peso, aproximadamente 39,0 % en peso o aproximadamente 40,0 % en peso de forma libre de milvexian.

[00167] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla en polvo o comprimido sin recubrimiento) de la presente divulgación comprenden entre aproximadamente 15,0 % en peso y aproximadamente 28,0 % en peso de milvexian en forma libre, con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida (mezcla en polvo o comprimido sin recubrimiento), tales como, por ejemplo, aproximadamente 15,0 % en peso, aproximadamente 16,0 % en peso, aproximadamente 17,0 % en peso, aproximadamente 18,0 % en peso, aproximadamente 19,0 % en peso, aproximadamente 20,0 % en peso, aproximadamente 21,0 % en peso, aproximadamente 22,0 % en peso, aproximadamente 23,0 % en peso, aproximadamente 24,0 % en peso, aproximadamente 25,0 % en peso, aproximadamente 26,0 % en peso, aproximadamente 27,0 % en peso, o aproximadamente 28,0 % en peso de milvexian en forma libre.

[00168] En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla en polvo o comprimido sin recubrimiento) de la presente divulgación comprenden entre aproximadamente 11,0 % en peso y aproximadamente 21,0 % en peso de milvexian en forma libre, con base en el peso total del comprimido sin recubrimiento, tales como, por ejemplo, aproximadamente 11,0 % en peso, aproximadamente 12,0 % en peso, aproximadamente 13,0 % en peso, aproximadamente 14,0 % en peso, aproximadamente 15,0 % en peso, aproximadamente 16,0 % en peso, aproximadamente 17,0 % en peso, aproximadamente 18,0 % en peso, aproximadamente 19,0 % en peso, aproximadamente 20,0 % en peso o aproximadamente 21,0 % en peso de milvexian en forma libre.

[00169] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla en polvo o comprimido sin recubrimiento) de la presente divulgación comprenden aproximadamente 16,67 % en peso de milvexian en forma libre, con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida (mezcla en polvo o comprimido sin recubrimiento).

[00170] En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla en polvo o comprimido sin recubrimiento) de la divulgación comprenden aproximadamente 13,3 % en peso a aproximadamente 53,3 % en peso del SPD que consiste esencialmente en forma libre de milvexian y un polímero enterosoluble dependiente del pH en una proporción en peso (forma libre de milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH) de aproximadamente

082867.000394

3:1, como por ejemplo, aproximadamente 13,3 % en peso, aproximadamente 15,3 % en peso, aproximadamente 16,3 % en peso, aproximadamente 17,3 % en peso, aproximadamente 18,3 % en peso, aproximadamente 18,3 % en peso, aproximadamente 16,3 % en peso, aproximadamente 16,3 % en peso, aproximadamente 18,3 % en peso. 3 % en peso, aproximadamente 14,3 % en peso, aproximadamente 15,3 % en peso, aproximadamente 16,3 % en peso, aproximadamente 17,3 % en peso, aproximadamente 18,3 % en peso, aproximadamente 19,3 % en peso, aproximadamente 20,3 % en peso, aproximadamente 21,3 % en peso, aproximadamente 22,3 % en peso, aproximadamente 23,3 % en peso, aproximadamente 24,3 % en peso, aproximadamente 25,3 % en peso, aproximadamente 26... 3 % en peso aproximadamente 27,3 % en peso, aproximadamente 28,3 % en peso, aproximadamente 29,3 % en peso, aproximadamente 30,3 % en peso, aproximadamente 31,3 % en peso, aproximadamente 32,3 % en peso, aproximadamente 33,3 % en peso, aproximadamente 34,3 % en peso. %, aproximadamente 35,3 % en peso, aproximadamente 36,3 % en peso, aproximadamente 37,3 % en peso, aproximadamente 38,3 % en peso, aproximadamente 39,3 % en peso, aproximadamente 40,3 % en peso, aproximadamente 41,3 % en peso, aproximadamente 42,3 % en peso, aproximadamente 43,3 % en peso, aproximadamente 44,3 % en peso. %, aproximadamente 44,3 % en peso, aproximadamente 45,3 % en peso, aproximadamente 46,3 % en peso, aproximadamente 47,3 % en peso, aproximadamente 48,3 % en peso, aproximadamente 49,3 % en peso, aproximadamente 50,3 % en peso, aproximadamente 51,3 % en peso, aproximadamente 52,3 % en peso o aproximadamente 53,3 % en peso; en donde el % en peso se basa en el peso total de las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla de polvo o comprimido sin recubrimiento).

[00171] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla de polvo o comprimido sin recubrimiento) de la divulgación comprenden aproximadamente 14,67 % en peso a aproximadamente 28,0 % en peso del SPD que consiste esencialmente en forma libre de milvexian y un polímero enterosoluble dependiente del pH en una proporción en peso (forma libre de milvexian: polímero enterosoluble dependiente del pH) de aproximadamente 3:1, como por ejemplo, aproximadamente 14. 67 % en peso, aproximadamente 15,0 % en peso, aproximadamente 16,0 % en peso, aproximadamente 17,0 % en peso, aproximadamente 18,0 % en peso, aproximadamente 19,0 % en peso, aproximadamente 20,0 % en peso, aproximadamente 21,0 % en peso, aproximadamente 22,0 % en peso, aproximadamente 23,0 % en peso, aproximadamente 24,0 % en peso,

aproximadamente 25,0 % en peso, aproximadamente 26,0 % en peso. 0 % en peso, aproximadamente 26,0 % en peso, aproximadamente 27,0 % en peso o aproximadamente 28,0 % en peso; en donde el % en peso se basa en el peso total de las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla de polvo o comprimido no recubierto).

[00172] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas (mezcla en polvo o comprimido sin recubrimiento) de la presente divulgación comprenden aproximadamente 22,22 % en peso de la DSA que consiste esencialmente en milvexian en forma libre y un polímero enterosoluble dependiente del pH en una proporción en peso de aproximadamente 3:1; en donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida (mezcla en polvo o comprimido sin recubrimiento).

[00173] En otras modalidades, la presente divulgación proporciona un núcleo de comprimido de liberación inmediata que contiene 25 mg o 100 mg de milvexian en forma libre, con las siguientes composiciones según se indica en la **Tabla 7** a continuación.

Tabla 7. Núcleo de comprimido de liberación inmediata (comprimido sin recubrimiento) de 25 mg y 100 mg de potencia para milvexian

Componente	Cantidad		
	% en peso	Cantidad por dosis (25 mg)	Cantidad por dosis (100 mg)
Dispersión sólida amorfa secada por aspersión de milvexian y HPMC-AS-MG en una proporción peso-peso de 3:1	22,22	33,33	133,3
Celulosa microcristalina silicificada	43,07	64,6	258,4
Lactosa monohidrato	28,71	43,067	172,267
Croscarmelosa de sodio	5,0	7,5	30
Estearato de magnesio	1,0	1,5	6
Peso total del núcleo del comprimido	100	150	600
Componente	Cantidad		
	% en peso	Cantidad por dosis (25 mg)	Cantidad por dosis (100 mg)
Dureza de los comprimidos		preferida: 90 N Promedio: 60 N – 120 N (Ph. Eur. 2.9.8)	preferida: 180 N Promedio: 140 N – 220 N (Ph. Eur. 2.9.8)
Friabilidad de los comprimidos		< 0,5 %	< 0,5 %
Tiempo de desintegración de los comprimidos (segundos)		13	18

082867.000394

en donde el núcleo del comprimido de liberación inmediata de 25 mg o 100 mg de potencia de milvexian puede recubrirse opcionalmente con una película.

[00174] Se ha descubierto inesperadamente que la mezcla de aglutinante (p. ej., SMCC 90) y lactosa monohidrato en una proporción en peso de 3:2 presenta propiedades físicas deseables, que incluyen:

[00175] (i) características de flujo libre que permiten el transporte de masa durante el proceso de manufactura por compresión directa por lotes o continua;

[00176] (ii) excelente compresibilidad que permite la manufactura por compresión directa de núcleos del comprimido con excelente estabilidad física, como una friabilidad menor al 0,5 %;

[00177] (iii) propiedades autolubricantes con adhesión limitada a las paredes de la máquina de comprimidos; y

[00178] (iv) rigidez suficiente para mantener la forma de las partículas de la DSA.

[00179] Ninguna de estas propiedades ventajosas ha sido reportada en el estado de la técnica.

[00180] Los excipientes específicos y sus cantidades respectivas utilizadas en la composición farmacéutica sólida para administración oral descrita en el presente documento se determinaron evaluando su manufacturabilidad en métodos de compresión directa y su impacto en la calidad del producto farmacéutico, según se mide, por ejemplo, mediante las características de flujo libre, compresibilidad en procesos de compresión directa, compatibilidad con el milvexian, estabilidad en anaquel de 2 años incluyendo estabilidad física, forma amorfa y estabilidad química del milvexian, baja friabilidad (p. ej., menor al 1 %), dureza en un rango de 60 N a 220 N, y un tiempo de desintegración inferior a 5 minutos. Véanse los Ejemplos 1 a 4.

Aglutinante

[00181] En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral que comprenden un aglutinante.

[00182] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral, el aglutinante se selecciona de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina

082867.000394

silicificada (SMCC), polivinilpirrolidona (PVP), lactosa, almidón o combinaciones de los anteriores.

[00183] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral, el aglutinante se selecciona de celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC) o combinaciones de las mismas.

[00184] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral, el aglutinante consiste en celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada.

[00185] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral, el aglutinante es celulosa microcristalina silicificada (SMCC).

[00186] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente entre 21,0 % en peso y 71,0 % en peso de aglutinante, tales como, por ejemplo, aproximadamente 21,0 % en peso, aproximadamente 22,0 % en peso, aproximadamente 23,0 % en peso, aproximadamente 24,0 % en peso, aproximadamente 25,0 % en peso, aproximadamente 26,0 % en peso, aproximadamente 27,0 % en peso, aproximadamente 28,0 % en peso, aproximadamente 29,0 % en peso, aproximadamente 30,0 % en peso, aproximadamente 31,0 % en peso, aproximadamente 32,0 % en peso, aproximadamente 33,0 % en peso, aproximadamente 34,0 % en peso, aproximadamente 35,0 % en peso, aproximadamente 36,0 % en peso, aproximadamente 37,0 % en peso, aproximadamente 38,0 % en peso, aproximadamente 39,0 % en peso, aproximadamente 40,0 % en peso, aproximadamente 41,0 % en peso, aproximadamente 42,0 % en peso, aproximadamente 43,0 % en peso, aproximadamente 44,0 % en peso, aproximadamente 45,0 % en peso, aproximadamente 46,0 % en peso, aproximadamente 47,0 % en peso, aproximadamente 48,0 % en peso, aproximadamente 49,0 % en peso, aproximadamente 51,0 % en peso, aproximadamente 52,0 % en peso, aproximadamente 53,0 % en peso, aproximadamente 54,0 % en peso, aproximadamente 56,0 % en peso, aproximadamente 57,0 % en peso, aproximadamente 58,0 % en peso, aproximadamente 59,0 % en peso, aproximadamente 60,0 % en peso, aproximadamente 61,0 % en peso, aproximadamente 62,0 % en peso, aproximadamente 63,0 % en peso, aproximadamente 64,0 % en peso, aproximadamente 65,0 % en peso, aproximadamente 66,0 % en peso, aproximadamente 67,0 % en peso, aproximadamente 68,0 % en peso, aproximadamente 70,0 % en peso o

082867.000394

aproximadamente 71,0 % en peso de aglutinante; en donde el % en peso está basado en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00187] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende entre aproximadamente 21,0 % en peso y aproximadamente 71,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada (SMCC), tales como, por ejemplo, aproximadamente 21,0 % en peso, aproximadamente 22,0 % en peso, aproximadamente 23,0 % en peso, aproximadamente 24,0 % en peso, aproximadamente 25,0 % en peso, aproximadamente 26,0 % en peso, aproximadamente 27,0 % en peso, aproximadamente 28,0 % en peso, aproximadamente 29,0 % en peso, aproximadamente 30,0 % en peso, aproximadamente 31,0 % en peso, aproximadamente 32,0 % en peso, aproximadamente 33,0 % en peso, aproximadamente 34,0 % en peso, aproximadamente 35,0 % en peso, aproximadamente 36,0 % en peso, aproximadamente 37,0 % en peso, aproximadamente 38,0 % en peso, aproximadamente 39,0 % en peso, aproximadamente 40,0 % en peso, aproximadamente 41,0 % en peso, aproximadamente 42,0 % en peso, aproximadamente 43,0 % en peso, aproximadamente 44,0 % en peso, aproximadamente 45,0 % en peso, aproximadamente 46,0 % en peso, aproximadamente 47,0 % en peso, aproximadamente 48,0 % en peso, aproximadamente 49,0 % en peso, aproximadamente 51,0 % en peso, aproximadamente 52,0 % en peso, aproximadamente 53,0 % en peso, aproximadamente 54,0 % en peso, aproximadamente 56,0 % en peso, aproximadamente 57,0 % en peso, aproximadamente 58,0 % en peso, aproximadamente 59,0 % en peso, aproximadamente 60,0 % en peso, aproximadamente 61,0 % en peso, aproximadamente 62,0 % en peso, aproximadamente 63,0 % en peso, aproximadamente 64,0 % en peso, aproximadamente 65,0 % en peso, aproximadamente 66,0 % en peso, aproximadamente 67,0 % en peso, aproximadamente 68,0 % en peso, aproximadamente 70,0 % en peso o aproximadamente 71,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada (SMCC); en donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00188] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende entre aproximadamente 31,0 % en peso y aproximadamente 61,0 % en peso de aglutinante, tales como, por ejemplo, aproximadamente 31,0 % en peso, aproximadamente 32,0 % en peso, aproximadamente 33,0 % en peso, aproximadamente 34,0 % en peso, aproximadamente 35,0 % en peso, aproximadamente 36,0 % en peso, aproximadamente 37,0 % en peso, aproximadamente 38,0 % en peso, aproximadamente 39,0 % en peso, aproximadamente 40,0

082867.000394

% en peso, aproximadamente 41,0 % en peso, aproximadamente 42,0 % en peso, aproximadamente 43,0 % en peso, aproximadamente 44,0 % en peso, aproximadamente 45,0 % en peso, aproximadamente 46,0 % en peso, aproximadamente 47,0 % en peso, aproximadamente 48,0 % en peso, aproximadamente 49,0 % en peso, aproximadamente 51,0 % en peso, aproximadamente 52,0 % en peso, aproximadamente 53,0 % en peso, aproximadamente 54,0 % en peso, aproximadamente 56,0 % en peso, aproximadamente 57,0 % en peso, aproximadamente 58,0 % en peso, aproximadamente 59,0 % en peso, aproximadamente 60,0 % en peso o aproximadamente 61,0 % en peso de aglutinante; donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00189] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende entre aproximadamente 31,0 % en peso y aproximadamente 61,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada (SMCC), tales como, por ejemplo, aproximadamente 31,0 % en peso, aproximadamente 32,0 % en peso, aproximadamente 33,0 % en peso, aproximadamente 34,0 % en peso, aproximadamente 35,0 % en peso, aproximadamente 36,0 % en peso, aproximadamente 37,0 % en peso, aproximadamente 38,0 % en peso, aproximadamente 39,0 % en peso, aproximadamente 40,0 % en peso, aproximadamente 41,0 % en peso, aproximadamente 42,0 % en peso, aproximadamente 43,0 % en peso, aproximadamente 44,0 % en peso, aproximadamente 45,0 % en peso, aproximadamente 46,0 % en peso, aproximadamente 47,0 % en peso, aproximadamente 48,0 % en peso, aproximadamente 49,0 % en peso, aproximadamente 51,0 % en peso, aproximadamente 52,0 % en peso, aproximadamente 53,0 % en peso, aproximadamente 54,0 % en peso, aproximadamente 56,0 % en peso, aproximadamente 57,0 % en peso, aproximadamente 58,0 % en peso, aproximadamente 59,0 % en peso, aproximadamente 60,0 % en peso o aproximadamente 61,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada (SMCC); donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00190] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende entre aproximadamente 38,0 % en peso y aproximadamente 48,0 % en peso de aglutinante, tales como, por ejemplo, aproximadamente 38,0 % en peso, aproximadamente 39,0 % en peso, aproximadamente 40,0 % en peso, aproximadamente 41,0 % en peso, aproximadamente 42,0 % en peso, aproximadamente 43,0 % en peso, aproximadamente 44,0 % en peso, aproximadamente 45,0 % en peso, aproximadamente 46,0 % en peso, aproximadamente 47,0

082867.000394

% en peso o aproximadamente 48,0 % en peso de aglutinante; donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00191] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende entre aproximadamente 38,0 % en peso y aproximadamente 48,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada (SMCC), tales como, por ejemplo, aproximadamente 38,0 % en peso, aproximadamente 39,0 % en peso, aproximadamente 40,0 % en peso, aproximadamente 41,0 % en peso, aproximadamente 42,0 % en peso, aproximadamente 43,0 % en peso, aproximadamente 44,0 % en peso, aproximadamente 45,0 % en peso, aproximadamente 46,0 % en peso, aproximadamente 47,0 % en peso o aproximadamente 48,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada (SMCC); donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00192] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende entre aproximadamente 25,0 % en peso y aproximadamente 50,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, tales como, por ejemplo, aproximadamente 25,0 % en peso, aproximadamente 26,0 % en peso, aproximadamente 27,0 % en peso, aproximadamente 28,0 % en peso, aproximadamente 29,0 % en peso, aproximadamente 30,0 % en peso, aproximadamente 31,0 % en peso, aproximadamente 32,0 % en peso, aproximadamente 33,0 % en peso, aproximadamente 34,0 % en peso, aproximadamente 35,0 % en peso, aproximadamente 36,0 % en peso, aproximadamente 37,0 % en peso, aproximadamente 38,0 % en peso, aproximadamente 39,0 % en peso, aproximadamente 40,0 % en peso, aproximadamente 41,0 % en peso, aproximadamente 42,0 % en peso, aproximadamente 43,0 % en peso, aproximadamente 44,0 % en peso, aproximadamente 45,0 % en peso, aproximadamente 46,0 % en peso, aproximadamente 47,0 % en peso, aproximadamente 48,0 % en peso, aproximadamente 49,0 % en peso o aproximadamente 50,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada; donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00193] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende entre aproximadamente 35,0 % en peso y aproximadamente 50,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, tales como, por ejemplo, aproximadamente 35,0 % en peso, aproximadamente 36,0 % en peso, aproximadamente 37,0 % en peso, aproximadamente 38,0 % en peso, aproximadamente 39,0 % en peso, aproximadamente 40,0 % en peso, aproximadamente 41,0 % en peso, aproximadamente 42,0 % en peso, aproximadamente 43,0

082867.000394

% en peso, aproximadamente 44,0 % en peso, aproximadamente 45,0 % en peso, aproximadamente 46,0 % en peso, aproximadamente 47,0 % en peso, aproximadamente 48,0 % en peso, aproximadamente 49,0 % en peso o aproximadamente 50,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada; donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00194] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende entre aproximadamente 40,0 % en peso y aproximadamente 45,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada, tales como, por ejemplo, aproximadamente 40,0 % en peso, aproximadamente 41,0 % en peso, aproximadamente 42,0 % en peso, aproximadamente 43,0 % en peso, aproximadamente 44,0 % en peso o aproximadamente 45,0 % en peso (en peso) de celulosa microcristalina silicificada; donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00195] En otras modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende entre aproximadamente 40,0 % en peso y aproximadamente 45,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00196] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 43,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00197] En algunas modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 43,07 % en peso de celulosa microcristalina silicificada con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00198] La celulosa microcristalina es pulpa de madera refinada. Es un polvo blanco de flujo libre. Químicamente, es una sustancia inerte, no se degrada durante la digestión y no presenta una absorción apreciable. En grandes cantidades, proporciona volumen dietario y puede generar un efecto laxante. Se pueden formar comprimidos que son duros pero se disuelven rápidamente. La celulosa microcristalina es la misma que la celulosa, excepto que cumple con los estándares de la USP. En algunas modalidades, para las formulaciones orales sólidas descritas en el presente documento, la celulosa microcristalina disponible comercialmente puede incluir MCC vendida bajo la marca registrada Avicel PH102® (Dupont Pharma).

[00199] La celulosa microcristalina silicificada funciona como diluyente para la formulación oral sólida descrita en el presente documento. Es una mezcla física íntima

comercialmente disponible de 2 componentes: celulosa microcristalina (98 % en peso) y dióxido de silicio coloidal (2 % en peso). A baja magnificación, la MCC tradicional y la MCC silicificada se ven muy similares en términos de tamaño y forma de partícula. Sin embargo, a alta magnificación, la microscopía electrónica revela la diferenciación en las microestructuras de la MCC silicificada y la MCC tradicional. Existen diversos grados de PROSOLV SMCC® con diferentes propiedades físicas (véase la **Tabla 8** a continuación)

Tabla 8. Grados de SMCC

Grado	Tamaño promedio de partícula por difracción láser (µm)	Densidad aparente (g/ml)
PROSOLV® SMCC 50	65	0,25 – 0,37
PROSOLV® SMCC 50 LD	50	0,20 – 0,30
PROSOLV® SMCC 90	125	0,25 – 0,37
PROSOLV SMCC HD 90	125 (90-160)	0,38 – 0,50
PROSOLV SMCC 90 LM	125	0,27 – 0,39

[00200] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento, la SMCC tiene la marca registrada PROSOLV SMCC® y corresponde a un grado seleccionado de entre PROSOLV SMCC® 50, PROSOLV SMCC® 50 LD, PROSOLV SMCC® 90, PROSOLV SMCC® HD 90 o PROSOLV SMCC® 90 LM, según se describe en la **Tabla 8** anterior.

[00201] En una modalidad más preferida de las composiciones farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento, la SMCC está presente en una cantidad de aproximadamente 43,0 % en peso con base en el peso total de la formulación farmacéutica sólida. Se ha encontrado que esta cantidad de aglutinante permite la producción de un comprimido por compresión directa con propiedades favorables, p. ej., una friabilidad inferior al 0,5 %, y un tiempo de desintegración inferior a 2 minutos, y en muchos casos un tiempo de desintegración inferior a 30 segundos.

Diluyente

082867.000394

[00202] En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden un diluyente.

[00203] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación, el diluyente se selecciona de entre lactosa, manitol o una combinación de los mismos.

[00204] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación, el diluyente es lactosa.

[00205] En algunas modalidades, la lactosa es lactosa anhidra o lactosa monohidrato.

[00206] En algunas modalidades, la lactosa es lactosa monohidrato.

[00207] En algunas modalidades, el diluyente consiste en lactosa monohidrato.

[00208] En algunas modalidades, la lactosa monohidrato es aquella que se vende bajo el nombre comercial Supertab 11SD® (DFE Pharma).

[00209] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento, el diluyente está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 25,0 % en peso a 33,0 % en peso, tales como, por ejemplo, aproximadamente 25,0 % en peso, aproximadamente 26,0 % en peso, aproximadamente 27,0 % en peso, aproximadamente 28,0 % en peso, aproximadamente 29,0 % en peso, aproximadamente 30,0 % en peso, aproximadamente 31,0 % en peso, aproximadamente 32,0 % en peso o aproximadamente 33,0 % en peso; donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00210] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento, la lactosa monohidrato está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 25,0 % en peso a 33,0 % en peso, tales como, por ejemplo, aproximadamente 25,0 % en peso, aproximadamente 26,0 % en peso, aproximadamente 27,0 % en peso, aproximadamente 28,0 % en peso, aproximadamente 29,0 % en peso, aproximadamente 30,0 % en peso, aproximadamente 31,0 % en peso, aproximadamente 32,0 % en peso o aproximadamente 33,0 % en peso; donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00211] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el diluyente está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 28,0 % en peso a aproximadamente 30,0 % en peso, tales como, por ejemplo, aproximadamente 28,0 % en peso, aproximadamente 29,0 % en peso o

082867.000394

aproximadamente 30,0 % en peso; donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00212] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, la lactosa monohidrato está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 28,0 % en peso a aproximadamente 30,0 % en peso, tales como, por ejemplo, aproximadamente 28,0 % en peso, aproximadamente 29,0 % en peso o aproximadamente 30,0 % en peso; donde el porcentaje en peso se basa en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00213] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el diluyente está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 29,0 % en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00214] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, la lactosa monohidrato está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 29,0 % en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00215] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el diluyente está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 28,0 % en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00216] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, la lactosa monohidrato está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 28,0 % en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00217] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el diluyente está presente en las composiciones en una cantidad de 28,71 % en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00218] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, la lactosa monohidrato está presente en las composiciones en una cantidad de 28,71 % en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

Proporción en peso entre aglutinante y diluyente

[00219] Se ha encontrado que la proporción en peso entre el aglutinante y el diluyente es importante para conferir ciertas características deseables a las composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral, incluyendo, por ejemplo, propiedades de friabilidad y adherencia en los comprimidos obtenidos por compresión directa según lo divulgado.

[00220] En algunas modalidades, la proporción en peso entre aglutinante y diluyente varía entre aproximadamente 100:0 y 0:100.

[00221] En algunas modalidades, la proporción en peso entre aglutinante y diluyente varía entre aproximadamente 99:1 y 0,5:1.

[00222] En modalidades preferidas, la proporción en peso entre aglutinante y diluyente varía entre aproximadamente 3:2 y aproximadamente 3:1, tales como, por ejemplo, aproximadamente 3:2, aproximadamente 3:1,9, aproximadamente 3:1,8, aproximadamente 3:1,7, aproximadamente 3:1,6, aproximadamente 3:1,5, aproximadamente 3:1,4, aproximadamente 3:1,3, aproximadamente 3:1,2, aproximadamente 3:1,1 o aproximadamente 3:1.

[00223] En modalidades preferidas, la proporción en peso entre celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y lactosa monohidrato varía entre aproximadamente 3:2 y aproximadamente 3:1, tales como, por ejemplo, aproximadamente 3:2, aproximadamente 3:1,9, aproximadamente 3:1,8, aproximadamente 3:1,7, aproximadamente 3:1,6, aproximadamente 3:1,5, aproximadamente 3:1,4, aproximadamente 3:1,3, aproximadamente 3:1,2, aproximadamente 3:1,1 o aproximadamente 3:1.

[00224] En otras modalidades preferidas, la proporción en peso entre celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y lactosa monohidrato es de aproximadamente 3:2.

[00225] En modalidades preferidas, la proporción en peso entre celulosa microcristalina (MCC) y lactosa monohidrato varía entre aproximadamente 3:2 y aproximadamente 3:1, tales como, por ejemplo, aproximadamente 3:2, aproximadamente 3:1,9, aproximadamente 3:1,8, aproximadamente 3:1,7, aproximadamente 3:1,6, aproximadamente 3:1,5, aproximadamente 3:1,4, aproximadamente 3:1,3, aproximadamente 3:1,2, aproximadamente 3:1,1 o aproximadamente 3:1.

[00226] En otras modalidades preferidas, la proporción en peso entre celulosa microcristalina (MCC) y lactosa monohidrato es de aproximadamente 3:2.

[00227] Se ha encontrado que esta relación aglutinante:lactosa monohidrato de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 3:1 confiere una deseada propiedad antiadherente a

082867.000394

la composición, de modo que esta no se adhiere a las paredes de la máquina de compresión. Esta característica permite la producción de comprimidos mediante procesos de manufactura continua, lo cual, a su vez, permite una manufactura comercial rentable. Véase el Ejemplo 2A.

Disgregante

[00228] En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden un disgregante.

[00229] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento, el disgregante se selecciona de entre carboximetilcelulosa sódica entrecruzada (croscarmelosa de sodio, CCS), polivinilpirrolidona entrecruzada (crospovidona, CPV) o combinaciones de las mismas.

[00230] En una modalidad preferida de las composiciones farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento, el disgregante es croscarmelosa de sodio. La croscarmelosa de sodio es un polímero entrecruzado de carboximetilcelulosa. En una modalidad preferida, el disgregante es croscarmelosa de sodio vendida bajo la marca comercial Ac-di-sol SD-711 (Dupont Pharma, Delaware, EE. UU.).

[00231] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden un disgregante en una cantidad de hasta 10,0 % en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, hasta 1,0 % en peso, hasta 2,0 % en peso, hasta 3,0 % en peso, hasta 4,0 % en peso, hasta 5,0 % en peso, hasta 6,0 % en peso, hasta 7,0 % en peso, hasta 8,0 % en peso, hasta 9,0 % en peso o hasta 10,0 % en peso de disgregante.

[00232] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden hasta 10,0 % en peso de croscarmelosa de sodio con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, hasta 1,0 % en peso, hasta 2,0 % en peso, hasta 3,0 % en peso, hasta 4,0 % en peso, hasta 5,0 % en peso, hasta 6,0 % en peso, hasta 7,0 % en peso, hasta 8,0 % en peso, hasta 9,0 % en peso o hasta 10,0 % en peso de croscarmelosa de sodio.

[00233] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden entre aproximadamente 2,0 % en peso y aproximadamente 8,0 % en peso de disgregante con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, aproximadamente 2,0 % en peso, aproximadamente 3,0 % en peso, aproximadamente 4,0 % en peso, aproximadamente 5,0 % en peso, aproximadamente 6,0 % en peso, aproximadamente 7,0 % en peso o aproximadamente 8,0 % en peso de disgregante.

[00234] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden entre aproximadamente 2,0 % en peso y aproximadamente 8,0 % en peso de croscarmelosa de sodio con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, aproximadamente 2,0 % en peso, aproximadamente 3,0 % en peso, aproximadamente 4,0 % en peso, aproximadamente 5,0 % en peso, aproximadamente 6,0 % en peso, aproximadamente 7,0 % en peso o aproximadamente 8,0 % en peso de croscarmelosa de sodio.

[00235] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden entre aproximadamente 3,0 % en peso y aproximadamente 7,0 % en peso de disgregante con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, tales como, por ejemplo, aproximadamente 3,0 % en peso, aproximadamente 4,0 % en peso, aproximadamente 5,0 % en peso, aproximadamente 6,0 % en peso o aproximadamente 7,0 % en peso de disgregante.

[00236] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden entre aproximadamente 3,0 % en peso y aproximadamente 7,0 % en peso de croscarmelosa de sodio con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, aproximadamente 3,0 % en peso, aproximadamente 4,0 % en peso, aproximadamente 5,0 % en peso, aproximadamente 6,0 % en peso o aproximadamente 7,0 % en peso de croscarmelosa de sodio.

[00237] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden entre aproximadamente 4,0 % en peso y aproximadamente 6,0 % en peso de disgregante con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, aproximadamente 4,0 % en peso, aproximadamente 5,0 % en peso o aproximadamente 6,0 % en peso de disgregante.

[00238] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden entre aproximadamente 4,0 % en peso y aproximadamente 6,0 % en peso de croscarmelosa de sodio con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, aproximadamente 4,0 % en peso, aproximadamente 5,0 % en peso o aproximadamente 6,0 % en peso de croscarmelosa de sodio.

[00239] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden aproximadamente 5,0 % en peso de disgregante con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

082867.000394

[00240] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden aproximadamente 5,0 % en peso de croscarmelosa de sodio con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

[00241] Se ha encontrado que esta cantidad de croscarmelosa de sodio da lugar a composiciones farmacéuticas capaces de formar comprimidos por compresión directa con una friabilidad menor al 0,5 % y un tiempo de disgregación menor a 2 minutos. Véanse los Ejemplos 2D y 3A-C.

Lubricante

[00242] En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden un lubricante.

[00243] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación, el lubricante se selecciona entre estearina vegetal, estearato de magnesio, ácido esteárico o combinaciones de los mismos.

[00244] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación, el lubricante es estearato de magnesio.

[00245] En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación, el lubricante es estearato de magnesio de origen vegetal.

[00246] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden lubricante en una cantidad de hasta 3,0 % en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, hasta 1,0 % en peso, hasta 2,0 % en peso o hasta 3,0 % en peso de lubricante.

[00247] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden hasta 3,0 % en peso de estearato de magnesio con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, hasta 1,0 % en peso, hasta 2,0 % en peso o hasta 3,0 % en peso de estearato de magnesio.

[00248] En una modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden entre aproximadamente 0,5 % en peso y aproximadamente 2,0 % en peso de lubricante con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 1,0 % en peso, aproximadamente 1,1 % en peso, aproximadamente 1,2 % en peso, aproximadamente 1,3 % en peso, aproximadamente 1,4 %

082867.000394

en peso, aproximadamente 1,5 % en peso, aproximadamente 1,6 % en peso, aproximadamente 1,7 % en peso, aproximadamente 1,8 % en peso, aproximadamente 1,9 % en peso o aproximadamente 2,0 % en peso de lubricante.

[00249] En una modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden entre aproximadamente 0,5 % en peso y aproximadamente 2,0 % en peso de estearato de magnesio con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 1,0 % en peso, aproximadamente 1,1 % en peso, aproximadamente 1,2 % en peso, aproximadamente 1,3 % en peso, aproximadamente 1,4 % en peso, aproximadamente 1,5 % en peso, aproximadamente 1,6 % en peso, aproximadamente 1,7 % en peso, aproximadamente 1,8 % en peso, aproximadamente 1,9 % en peso o aproximadamente 2,0 % en peso de estearato de magnesio.

[00250] En una modalidad más preferida, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden entre aproximadamente 0,5 % en peso y aproximadamente 1,5 % en peso de lubricante con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 1,0 % en peso, aproximadamente 1,1 % en peso, aproximadamente 1,2 % en peso, aproximadamente 1,3 % en peso, aproximadamente 1,4 % en peso o aproximadamente 1,5 % en peso de lubricante.

[00251] En una modalidad más preferida, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden entre aproximadamente 0,5 % en peso y aproximadamente 1,5 % en peso de estearato de magnesio con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida, por ejemplo, aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 1,0 % en peso, aproximadamente 1,1 % en peso, aproximadamente 1,2 % en peso, aproximadamente 1,3 % en peso, aproximadamente 1,4 % en peso o aproximadamente 1,5 % en peso de estearato de magnesio.

[00252] En una modalidad más preferida, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden aproximadamente 1,0 % en peso de lubricante con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

082867.000394

[00253] En una modalidad más preferida, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente divulgación comprenden aproximadamente 1,0 % en peso de estearato de magnesio con base en el peso total de la composición farmacéutica sólida.

Comprimidos farmacéuticos recubiertos con película

Recubrimiento con película

[00254] En algunos aspectos de la divulgación, la composición farmacéutica sólida de la divulgación se comprime directamente en un núcleo de comprimido, en donde el núcleo de comprimido se recubre posteriormente con una película para producir un comprimido recubierto con película.

[00255] En algunas modalidades, el recubrimiento con película comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, copolímero de injerto de polietilenglicol-alcohol polivinílico y talco.

[00256] En otras modalidades, el recubrimiento con película comprende copolímero de injerto de polietilenglicol-alcohol polivinílico.

[00257] En algunas modalidades, el recubrimiento con película se selecciona del grupo que consiste en recubrimiento con película que comprende alcohol polivinílico (PVA) y 20 % de polietilenglicol (PEG); hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); polímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol (recubrimiento con película vendido bajo el nombre comercial Opadry® QX Colorcon); y alcohol polivinílico libre de PEG (p. ej., recubrimiento con película vendido bajo el nombre comercial Opadry® AMB II, Colorcon).

[00258] En algunas modalidades, el recubrimiento con película se selecciona del grupo que consiste en PVA + PEG (Opadry II 85F220241), HPMC (Opadry II 32F220042), PVA (Opadry amb II 88A520052) y PVA/PEG (Opadry QX 321A220057).

[00259] En dichas modalidades, el recubrimiento con película Opadry® QX comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, copolímero injertado de alcohol polivinílico macrogol (PEG) y talco. El material de recubrimiento con película de grado Opadry® QX, un ejemplo de dicho recubrimiento, tiene la composición que se detalla en la **Tabla 9** a continuación. En algunas modalidades, el recubrimiento con película está libre de dióxido de titanio.

Tabla 9. Composición amarilla de Opadry® QX 321A220063

Componentes
Copolímero injertado de alcohol polivinílico macrogol (PEG)
talco
Dióxido de titanio

Componentes
Monocaprilcaprato de glicerol Tipo I
Alcohol polivinílico
Óxido de hierro amarillo

[00260] En algunas modalidades de los comprimidos recubiertos con película de la divulgación, el recubrimiento con película comprende aproximadamente entre 2,0 % y aproximadamente 4,0 % de aumento de peso por parte del comprimido sin recubrir, por ejemplo, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,3 %, aproximadamente 3,4 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 3,6 %, aproximadamente 3,7 %, aproximadamente 3,8 %, aproximadamente 3,9 % o aproximadamente 4,0 %.

[00261] Como se utiliza en el presente documento para describir el peso del recubrimiento en los comprimidos recubiertos con película de la divulgación, la frase “% de aumento de peso del comprimido sin recubrimiento” se refiere al porcentaje del peso del comprimido sin recubrimiento representado por el recubrimiento. Este porcentaje se calcula como $\frac{[(\text{peso del comprimido recubierto}) - (\text{peso del comprimido sin recubrimiento})]}{(\text{peso del comprimido sin recubrimiento})} \times 100$. Por ejemplo, si el comprimido recubierto pesa 154,5 mg y el comprimido sin recubrir pesa 150 mg, entonces el “% de aumento de peso del comprimido sin recubrir” es igual a $\frac{(154,5 \text{ mg} - 150 \text{ mg})}{150 \text{ mg}} \times 100 = 3,0 \%$.

[00262] En algunas modalidades de los comprimidos recubiertos con película de la divulgación, el recubrimiento con película comprende entre aproximadamente 2,5 % y aproximadamente 3,3 % del aumento de peso del comprimido sin recubrimiento, por ejemplo, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 % o aproximadamente 3,3 %.

[00263] En algunas modalidades de los comprimidos recubiertos con película de la divulgación, el recubrimiento con película representa aproximadamente 3,0 % del aumento de peso del comprimido sin recubrimiento.

[00264] El recubrimiento con película puede aplicarse mediante cualquier método de recubrimiento conocido por un experto en el arte.

[00265] En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a comprimidos recubiertos con película de liberación inmediata de milvexian de 25 mg o 100 mg de concentración, que tienen las siguientes composiciones, como se muestra en la **Tabla 10** a continuación.

Tabla 10. Comprimido recubierto con película de 25 mg y 100 mg de concentración

Componente	Cantidad		
	% en peso	Cantidad por dosis (25 mg) unidad (mg)	Cantidad por dosis (100 mg) unidad (mg)
Dispersión sólida amorfa secada por aspersión de milvexian y HPMC-AS-MG en una proporción peso-peso de 3:1	22,22	33,33	133,3
Celulosa microcristalina silicificada	43,07	64,6	258,4
Lactosa monohidrato	28,71	43,067	172,267
Croscarmelosa de sodio	5,0	7,5	30
Estearato de magnesio	1,0	1,5	6
Peso total del núcleo del comprimido	100	150	600
Opadry QX 321A220063 Amarillo (mg)	3,0	4,5	18,0
Peso total (mg)		154,5	618

[00266] En una modalidad, esta divulgación también proporciona un comprimido para dispersión rápida en medios acuosos.

[00267] En algunas modalidades, el comprimido para dispersión rápida en medios acuosos se caracteriza por tener un tiempo de desintegración inferior a 1 minuto y una dureza de entre 60 y 200 N, y comprende 25 mg o 100 mg de milvexian en forma libre.

[00268] En algunas modalidades, el comprimido para dispersión rápida en medios acuosos se caracteriza por tener un tiempo de desintegración inferior a 1 minuto y una dureza de entre 60 y 120 N, y comprende 25 mg de milvexian en forma libre.

[00269] En algunas modalidades, el comprimido para dispersión rápida en medios acuosos se caracteriza por tener un tiempo de desintegración inferior a 1 minuto y una dureza de 90 N, y comprende 25 mg de milvexian en forma libre.

[00270] En algunas modalidades, el comprimido para dispersión rápida en medios acuosos se caracteriza por tener un tiempo de desintegración inferior a 1 minuto y una dureza de entre 140 y 220 N, y comprende 100 mg de milvexian en forma libre.

082867.000394

[00271] En algunas modalidades, el comprimido para dispersión rápida en medios acuosos se caracteriza por tener un tiempo de desintegración inferior a 1 minuto y una dureza de 180 N, y comprende 100 mg de milvexian en forma libre.

[00272] En algunas modalidades, el comprimido para dispersión rápida en medios acuosos tiene las composiciones descritas en las **Tablas 5-7 y 10** anteriores.

[00273] En algunas modalidades, el comprimido para dispersión rápida en medios acuosos tiene las composiciones descritas en la **Tabla 7** anterior. En algunas modalidades, el comprimido para dispersión rápida en medios acuosos tiene las composiciones descritas en la **Tabla 10** anterior.

[00274] En algunas modalidades, la divulgación proporciona una dispersión sólida amorfa (ASD) en un medio acuoso seleccionado entre agua, agua desionizada, solución salina, tampón de fosfato o jugo de frutas, como puré de manzana, jugo de arándano, jugo de naranja o jugo de verduras. En algunas modalidades, la dispersión acuosa de ASD puede administrarse a un paciente que no puede tragar medicamentos mediante una sonda de alimentación (p. ej., sonda nasogástrica) o una cuchara.

[00275] En algunos aspectos, la divulgación se refiere a comprimidos farmacéuticos que se forman mediante un proceso que comprende la compresión directa de las composiciones farmacéuticas sólidas de la divulgación.

[00276] En algunas modalidades, la divulgación se refiere a comprimidos farmacéuticos que se forman mediante un proceso que comprende la compresión directa de las composiciones farmacéuticas sólidas de la divulgación, en donde el proceso comprende, además, recubrir el núcleo del comprimido formado por el proceso de compresión directa con un recubrimiento con película.

[00277] En algunas modalidades, el recubrimiento con película comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, copolímero de injerto de polietilenglicol-alcohol polivinílico y talco (p. ej., grado Opadry® QX vendido por Colorcon).

[00278] En otras modalidades, el recubrimiento con película comprende copolímero de injerto de polietilenglicol-alcohol polivinílico.

[00279] En algunas modalidades, la divulgación se refiere a un comprimido farmacéutico que comprende:

- a. un núcleo que comprende:

- i. una dispersión sólida amorfa (SDP) secada por pulverización que consisten esencialmente en milvexian en forma libre y un polímero enterosoluble dependiente del pH.
- ii. un aglutinante seleccionado de celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC) o una combinación de las mismas;
- iii. lactosa monohidrato;
- iv. un desintegrante;
- v. un lubricante; y

b. un recubrimiento con película que cubre el núcleo;

en donde milvexian está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10,0 % en peso y aproximadamente 40,0 % en peso del peso total del núcleo; y

en donde el aglutinante y la lactosa monohidrato están presentes en el núcleo en una proporción en peso (aglutinante:lactosa monohidrato) que oscila entre aproximadamente 3:2 y aproximadamente 3:1.

[00280] En estas modalidades, el núcleo del comprimido es una composición farmacéutica de la divulgación, y la dispersión sólida amorfa secada por aspersion (SDP), el aglutinante seleccionado entre celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC) o una combinación de las mismas; la lactosa monohidrato, el desintegrante y el lubricante son los mismos que los descritos anteriormente con respecto a las composiciones farmacéuticas de la divulgación.

[00281] En algunas modalidades, los comprimidos farmacéuticos de la divulgación comprenden aproximadamente 25 mg de milvexian en forma libre.

[00282] En otras modalidades, los comprimidos farmacéuticos de la divulgación comprenden aproximadamente 100 mg de milvexian en forma libre.

[00283] En algunas modalidades, los comprimidos farmacéuticos de la divulgación tienen una friabilidad inferior al 0,5 %.

[00284] En algunas modalidades, los comprimidos farmacéuticos de la divulgación tienen un tiempo de desintegración inferior a 2 minutos.

082867.000394

[00285] En algunas modalidades, los comprimidos farmacéuticos de la divulgación tienen un tiempo de desintegración inferior a 20 minutos.

[00286] En algunas modalidades, los comprimidos farmacéuticos de la divulgación tienen un tiempo de desintegración inferior a 20 segundos.

[00287] En algunas modalidades, el núcleo de los comprimidos de la divulgación se forma mediante compresión directa de las composiciones farmacéuticas sólidas de la divulgación.

[00288] Por lo tanto, en algunas modalidades, los núcleos de los comprimidos de la divulgación tienen el mismo porcentaje en peso de milvexian, celulosa microcristalina silicificada, lactosa monohidrato, desintegrante y lubricante que el establecido anteriormente con respecto a la mezcla farmacéutica en polvo.

[00289] En algunas modalidades, los comprimidos de la divulgación comprenden aproximadamente 25 mg de milvexian en forma libre.

[00290] En algunas modalidades, los comprimidos de la divulgación comprenden aproximadamente 100 mg de milvexian en forma libre.

[00291] En algunos aspectos, el comprimido de la divulgación tiene una dureza de aproximadamente 50 N a aproximadamente 140 N, de aproximadamente 60 N a aproximadamente 120 N. En algunos aspectos, el comprimido de la divulgación tiene una dureza que oscila entre aproximadamente 50 N y aproximadamente 140 N. En algunos aspectos, el comprimido de la divulgación tiene una dureza que oscila entre aproximadamente 60 N y aproximadamente 120 N, por ejemplo, aproximadamente 60 N, aproximadamente 65 N, aproximadamente 70 N, aproximadamente 75 N, aproximadamente 80 N, aproximadamente 85 N, aproximadamente 90 N, aproximadamente 95 N, aproximadamente 100 N, aproximadamente 105 N, aproximadamente 110 N, aproximadamente 115 N o aproximadamente 120 N.

[00292] En otros aspectos, el comprimido de la divulgación tiene una dureza de aproximadamente 140 N a aproximadamente 220 N, o de aproximadamente 100 N a aproximadamente 260 N. En algunos aspectos, los comprimidos de la divulgación tienen una dureza que varía de aproximadamente 100 N a aproximadamente 260 N. En una modalidad preferida, el comprimido de la divulgación tiene una dureza que varía de aproximadamente 140 N a aproximadamente 220 N, por ejemplo, aproximadamente 140 N, aproximadamente 145 N, aproximadamente 150 N, aproximadamente 155 N, aproximadamente 160 N, aproximadamente 165 N, aproximadamente 170 N, aproximadamente 175 N,

082867.000394

aproximadamente 180 N, aproximadamente 185 N, aproximadamente 190 N, aproximadamente 195 N, aproximadamente 200 N, aproximadamente 205 N, aproximadamente 210 N, aproximadamente 215 N, aproximadamente 220 N.

[00293] En otros aspectos, los comprimidos de la divulgación tienen una friabilidad inferior a 1 %, tal como, por ejemplo, menos de 0,9 %, menos de 0,8 %, menos de 0,7 %, menos de 0,6 %, menos de 0,5 %, menos de 0,4 %, menos de 0,3 %, menos de 0,2 % o menos de 0,1 %.

[00294] En algunos aspectos, los comprimidos de la divulgación tienen un tiempo de desintegración de 5 minutos o menos, tal como por ejemplo, 5 minutos o menos, 4,5 minutos o menos, 4,0 minutos o menos, 3,5 minutos o menos, 3,0 minutos o menos, 2,5 minutos o menos, 2,0 minutos o menos, 2,0 minutos o menos, 1,5 minutos o menos, 1,0 minutos o menos, o 0,5 minutos o menos.

[00295] En algunos aspectos, los comprimidos de la divulgación tienen características de rendimiento específicas.

Medicamentos y uso

[00296] En ciertos aspectos, la presente divulgación se refiere a métodos de administración de milvexian a un paciente que lo necesita, que comprenden la administración oral al paciente de una composición farmacéutica según la presente divulgación.

[00297] En ciertos aspectos, la presente divulgación se refiere a métodos de administración de milvexian a un paciente que lo necesita, que comprenden la administración oral al paciente de un comprimido de la presente divulgación.

[00298] En ciertos aspectos, la presente divulgación se refiere a métodos de administración de milvexian a un paciente que lo necesita, que comprenden dispersar el comprimido de la divulgación en un medio acuoso y, a continuación, administrar la dispersión resultante al paciente a través de una sonda de alimentación.

[00299] En ciertos aspectos, la presente divulgación se refiere a métodos de administración de milvexian a un paciente que lo necesita, que comprenden dispersar el comprimido de la divulgación en un medio acuoso, añadir puré de manzana a la dispersión y mezclar y, a continuación, administrar la mezcla resultante al paciente por vía oral.

[00300] En algunas modalidades, el medio acuoso es agua.

[00301] En algunas modalidades, el medio acuoso comprende un jugo de fruta o un jugo de verdura, como jugo de manzana, jugo de naranja o jugo de arándano.

082867.000394

[00302] En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico en un paciente que lo necesita, que comprenden la administración al paciente de un comprimido de la divulgación.

[00303] En otros aspectos, la divulgación se refiere a métodos de tratamiento y/o profilaxis de un trastorno tromboembólico en un paciente que lo necesita, que comprenden dispersar un comprimido de la divulgación en un medio acuoso y, a continuación, administrar la dispersión resultante al paciente a través de una sonda de alimentación.

[00304] En otros aspectos, la divulgación se refiere a métodos de tratamiento y/o profilaxis de un trastorno tromboembólico en un paciente que lo necesita, que comprenden dispersar un comprimido de la divulgación en un medio acuoso, añadir puré de manzana a la dispersión y mezclar y, a continuación, administrar la mezcla resultante al paciente por vía oral.

[00305] En algunas modalidades, el trastorno tromboembólico es angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataques isquémicos cerebrovasculares, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar o trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que favorece la trombosis.

EJEMPLOS

[00306] Las características de la presente invención se refieren al proceso mejorado de secado por pulverización con disolvente para la fabricación de partículas de SDP secadas por pulverización con un tamaño de partícula adecuado para el proceso de compresión directa, p. ej., el SDP secado por pulverización tiene una distribución mediana del tamaño de partícula D_{50} que oscila entre 30 m y 60 m, y comprimidos recubiertos con película obtenidos por compresión directa a partir del mismo. La invención se ejemplifica y describe con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

ABREVIACIONES

API: ingrediente farmacéutico activo

082867.000394

ASD: dispersión sólida amorfa

DCM: diclorometano

Comprimido CD: comprimido de compresión directa

Comprimido CR: comprimido de compactación con rodillo

FFC: coeficiente de función de flujo

LOD: pérdida por secado

HPMC-AS MG: acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa comercializado bajo la marca AQOAT® AS-MG (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Niigata, Japón))

Macrogol: polietilenglicol

MeOH: metanol

PXRD: difracción de rayos X en polvo

SDP: dispersión sólida amorfa secada por pulverización

rBA: biodisponibilidad relativa

rh: humedad relativa

UHPLC: cromatografía líquida de ultra alto rendimiento

UV: ultravioleta

MÉTODOS ANALÍTICOS

1. Caracterización del tamaño de la partícula

[00307] El tamaño promedio de las partículas se puede determinar mediante la dispersión de luz Malvern, una técnica de dispersión láser. En el siguiente ejemplo, se midió el tamaño de partícula del ASD secado por pulverización de milvexian/HPMC-AS-MG 3:1 (p/p) utilizando un analizador de tamaño de partículas Malvern. Una vez completada la medición, se vació y se limpió la celda de muestra, se volvió a llenar con medio de suspensión y se repitió el procedimiento de muestreo para un total de tres mediciones.

2. Medición de densidad aparente y densidad compactada

[00308] La determinación de la densidad aparente se realiza pesando una cantidad específica de muestra (50 g) con una precisión de 0,1 g. La muestra se vierte en un cilindro medidor de 250 ml y, después de nivelar cuidadosamente la superficie del lecho de polvo, se registra el volumen. A continuación, se calcula la densidad aparente como el peso de la muestra dividido por el volumen del lecho de polvo leído.

[00309] La densidad compactada se mide utilizando la muestra de densidad aparente, aún en el cilindro medidor de 250 ml, que se coloca y asegura en un agitador. Luego, el agitador se configura para realizar 500 movimientos de agitación y se pone en marcha. Después de 500 movimientos de agitación, se detiene la agitación y se lee el volumen del lecho de polvo. A continuación, se calcula la densidad compactada como el peso de la muestra dividido por el volumen del lecho de polvo leído.

3. Medición de la friabilidad de comprimidos

[00310] La friabilidad es la tendencia de los comprimidos a deshacerse en polvo, astillarse o fragmentarse.

[00311] La friabilidad de los núcleos de comprimidos se determinó de acuerdo con la directriz descrita en la USP<1216>. La friabilidad se midió sobre una muestra de comprimidos enteros correspondiente a 6,5 g. Los comprimidos fueron cuidadosamente desempolvados antes de la prueba. Los comprimidos se pesaron con precisión y se colocaron en el tambor, el cual se hizo girar 100 veces. Los comprimidos se retiraron del tambor y se pesaron con precisión después de eliminar el polvo. Se consideró aceptable una pérdida de peso media máxima de no más del 1,0 %. Si había comprimidos visiblemente agrietados, partidos o rotos, la prueba se consideraba fallida.

4. Medición de la dureza de comprimidos

[00312] La dureza del comprimido (o fuerza de trituración) es la carga requerida para triturar el comprimido cuando se coloca sobre su borde. Véase la USP <1217> sobre la Fuerza de Rotura de Comprimidos.

[00313] El espesor, la dureza y el diámetro de los comprimidos se determinaron utilizando un medidor de dureza diametral (Kraemer Universal Test System UTS4.1).

5. Método XRPD

[00314] Los datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) se registraron en un difractómetro PANalytical XPertPRO o Empyrean utilizando radiación Cu-K alfa 1 monocromatizada, un detector sensible a la posición, con un ajuste del generador de 45 kV y 40 mA. Las muestras se recogieron en modo de transición o reflexión. El rango de exploración fue de entre 3 ° y 50 ° teta con un paso de 0,1° or 0.2° a un mínimo de 60 segundos/paso.

6. Método de medición del tiempo de desintegración

[00315] El tiempo de desintegración es el tiempo requerido para que el comprimido se desintegre en partículas bajo un conjunto determinado de condiciones.

[00316] El tiempo de desintegración se determinó ($n=6$) utilizando el aparato descrito en Eur. Ph. (PTZ-E Pharma Test, Hainburg, Alemania). Las pruebas se realizaron en agua destilada a 37 °C, utilizando discos.

7. Pruebas de fluidez de polvos

[00317] La fluidez de los polvos se puede medir mediante diversos métodos y tipos de equipos. Uno de los métodos más comúnmente utilizados para polvos farmacéuticos es el “ensayo de cizalladura” (*Shear Testing*), que mide el comportamiento del polvo a medida que pasa del estado sin flujo al de flujo. El ensayo puede describirse de la siguiente manera (véase: <https://www.freemantech.co.uk/powder-testing/ft4-powder-rheometer-powder-flow-tester/shear-testing>):

[00318] A muy baja velocidad, se aplica una fuerza de cizalladura (horizontal) a una capa superior del polvo, mientras que la capa inferior adyacente se mantiene inmóvil (o viceversa). La fuerza sigue aumentando, pero no ocurre movimiento relativo en el plano de cizalladura hasta que la fuerza es lo suficientemente alta como para superar la resistencia al cizallamiento del polvo; en ese punto, el lecho de polvo “cede” y la capa superior se desliza sobre la inferior.

[00319] En una secuencia típica de ensayos de la célula de cizalladura, se realizan varias pruebas a distintos niveles de tensión normal. Los datos generados representan la relación entre el esfuerzo cortante y el esfuerzo normal, lo cual se puede graficar para definir la Curva de Fluencia (*Yield Locus*) del polvo.

[00320] Es posible aplicar varios modelos matemáticos a estos datos, pero es importante considerar que al hacerlo, las tendencias pueden exagerarse o atenuarse. El ajuste de los círculos de tensión de Mohr a la curva de fluencia del límite elástico permite identificar la tensión principal mayor (σ_1) y la resistencia al límite elástico sin confinamiento (σ_c), y la relación entre ambas cuantifica la función de fluencia, FF. La función de fluencia es un parámetro comúnmente utilizado para clasificar la fluidez, en donde los valores inferiores a 4 indican una fluidez deficiente y los superiores a 10, una fluidez buena.

Ejemplo 1. Preparación de una dispersión sólida amorfa de milvexian en HPMC-AS-MG

[00321] Para todos los procesos de secado por pulverización descritos en los Ejemplos 1b-1g a continuación, la optimización del proceso se realizó primero en un secador por pulverización de escala media, con secado posterior realizado en un horno de secado al vacío. Luego se transfirió a un secador por pulverización a escala comercial, con secado posterior que se realizó utilizando un secador dinámico de possecado. Se observó que la fabricación de la ASD que contenía 750 mg de milvexian y 250 mg de HPMC-AS-MG, tanto en un secador por pulverización a escala media como en uno comercial, dio como resultado polvos con propiedades físicas similares, es decir, gran tamaño de partícula, alta densidad aparente/compactada y excelentes propiedades de flujo. Los polvos fabricados a escala media y comercial mostraron propiedades físicas similares inmediatamente después del secado por pulverización (denominados polvos secados por pulverización en húmedo). Sin embargo, después del possecado a escala comercial se observó un aumento sorprendente en la densidad aparente/compactada en comparación con el polvo fabricado a escala media debido al uso de secado dinámico en lugar de secado en bandejas y al aprovechamiento de la fragilidad del polvo secado por pulverización causada por la gran cantidad de milvexian en la dispersión sólida amorfa.

Ejemplo 1a. Solubilidad del milvexian en varios disolventes orgánicos

[00322] Un reto principal en la preparación de un polvo secado por pulverización para compresión directa es obtener un polvo secado por pulverización con una fluidez adecuada, un tamaño de partícula grande y una densidad alta. La clave para ello es obtener la mayor concentración posible de sólidos disueltos en una mezcla de disolventes orgánicos determinada. Preferiblemente, la mezcla de disolventes también tiene un punto de ebullición bajo para facilitar una evaporación rápida y mantener la temperatura de secado baja (en caso de problemas relacionados con la baja temperatura de transición vítrea) y tiempos de secado cortos para gotas/partículas grandes. El contenido de sólidos disueltos y la formulación debe resultar en una viscosidad lo suficientemente alta como para crear gotas grandes, a la vez que sean bombeables. El alto contenido de sólidos disueltos en una gota para secado por pulverización generalmente resultará en partículas de mayor densidad y también permitirá diseñar las partículas para una mejor manufacturabilidad posterior.

[00323] Una mezcla de disolventes para el secado por pulverización de milvexian se describe en el documento WO2020212629, siendo la preferida la mezcla acetona/agua en una proporción p/p de 90:10, con una solubilidad en milvexian de 36 mg/ml a 20 °C y 70 mg/ml a 50 °C, lo que resulta en un contenido de sólidos para el secado por pulverización del 5 % y el 8 % en peso, respectivamente. Si bien el calentamiento de la solución de alimentación es una solución viable para la producción, implica una configuración más compleja y conlleva el riesgo de pérdida repentina de sólidos disueltos en caso de puntos fríos y afecta la seguridad de la planta. Se investigaron diversos sistemas de disolventes (véase la **Tabla 11** a continuación), centrándose principalmente en sistemas de disolventes que contienen DCM debido a su bajo punto de ebullición y sus excelentes propiedades de solubilización.

Tabla 11. Propiedad de disolución del milvexian en diferentes sistemas de disolventes

Disolvente	Temperatura	Solubilidad en solución de mg/ml	Descripción de solubilidad
100 % DCM	20	29	Poco soluble
100 % DCM	40	51	Soluble
100 % MeOH	20	4,2	Ligeramente soluble
100 % MeOH	40	6,6	Ligeramente soluble
30/70 DCM/MeOH	20	16	Poco soluble
30/70 DCM/MeOH	40	26	Poco soluble
40/60 DCM/MeOH	20	29	Poco soluble
40/60 DCM/MeOH	40	44	Soluble
50/50 DCM/MeOH	20	58	Soluble
50/50 DCM/MeOH	40	77	Soluble
60/40 DCM/MeOH	20	120	Fácilmente soluble
60/40 DCM/MeOH	40	>200	Fácilmente soluble
70/30 DCM/MeOH	20	>200	Fácilmente soluble
70/30 DCM/MeOH	40	>200	Fácilmente soluble
80/20 DCM/MeOH	20	>200	Fácilmente soluble
80/20 DCM/MeOH	40	>200	Fácilmente soluble
90/10 DCM/MeOH	20	>200	Fácilmente soluble

90/10 DCM/MeOH	40	>200	Fácilmente soluble
----------------	----	------	--------------------

[00324] Los resultados de la tabla muestran que se obtiene una solubilidad considerablemente mayor al utilizar sistemas de DCM/MeOH a 20 °C, superiores a 200 mg/ml, eliminando así la necesidad de calentar la solución para aumentar la solubilidad. Con base en los datos, se determinó que las mezclas de disolventes 70/30 p/p % de DCM/MeOH y 80/20 p/p % eran prometedoras, y se realizó una determinación de solubilidad más precisa para el 80/20 p/p % de DCM/MeOH tanto para la FORMA A como para el solvato de acetona P1 a 20 °C, con los resultados que se muestran en la **Tabla 12** a continuación.

Tabla 12. Solubilidad de acetona P1 en diferentes sistemas de disolventes

Disolvente	Forma de milvexian	Solubilidad en solución (mg/ml) a 24 horas	Solubilidad en solución (mg/ml) a 2 semanas
70/30 DCM/MeOH	FORMA A	221	204
80/20 DCM/MeOH	FORMA A	272	255
100 % MeOH	Solvato de acetona P1	4,6	4,8
60/40 DCM/MeOH	Solvato de acetona P1	102	99
70/30 DCM/MeOH	Solvato de acetona P1	-	160
80/20 DCM/MeOH	Solvato de acetona P1	226	227
90/10 DCM/MeOH	Solvato de acetona P1	222	225
95/5 DCM/MeOH	Solvato de acetona P1	163	162
100 % DCM	Solvato de acetona P1	33	33

[00325] Los resultados muestran que fue posible alcanzar solubilidades superiores a 220 mg/ml tanto para la Forma A de milvexian como para la forma Acetona P1 de milvexian. La forma cristalina preferida de milvexian fue la Acetona P1 por motivos de estabilidad física y motivos de manufacturabilidad. Con base en lo anterior, se seleccionó el sistema de disolventes DCM/MeOH al 80/20 % en p/p para su desarrollo debido a la solubilidad altamente incrementada en comparación con el sistema de disolventes acetona/agua al 90/10 % en p/p.

Ejemplo 1b. SDP preparado utilizando 70/30 % p/p de DCM/MeOH

[00326] En la prueba inicial, se realizó el secado por pulverización de aproximadamente 11,25 % p/p de milvexian FORMA A con 3,75 % p/p de HPMC-AS MG en una mezcla de disolventes con 70/30 % p/p de DCM/MeOH. El milvexian FORMA A comenzó a disolverse inmediatamente, dando lugar a una solución amarilla transparente. Tras 10 min de agitación a 21 °C, se añadió aproximadamente 3,75 % p/p de HPMC-AS MG (AQOAT® AS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Niigata, Japón)) a la solución de milvexian. La agitación se continuó durante 5 min, dando como resultado una solución amarillenta ligeramente turbia de milvexian y HPMC-AS-MG. La viscosidad de esta solución amarillenta turbia fue de 21 mPa.s a 20 °C. La solución turbia y amarillenta se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización Buchi B-290 con una capacidad de tasa de flujo de gas de secado de aproximadamente 35 kg/h y equipado con una boquilla de dos fluidos utilizando los siguientes parámetros: tasa de flujo del gas de pulverización establecido en 25 mm (301 l/h); tasa de alimentación a 7,7 g/min; temperaturas de entrada/salida a 70/43 °C, temperatura del condensador a -20 °C, diámetro del orificio de la boquilla de pulverización de 0,7 mm y diámetro de la tapa de la boquilla de pulverización de 1,4 mm. El proceso de secado por pulverización se prolongó durante 11 min para obtener 15,30 g de ASD húmedo (98 % de rendimiento). El ASD húmedo se secó posteriormente durante 24 horas en un horno al vacío (**Heraeus, modelo VT6130 M**) a 40 °C, con flujo de nitrógeno y un vacío de aproximadamente 250 mbar, para obtener 14,40 g (92 % de rendimiento) del producto SDP deseado. El producto SDP fue un polvo blanco con un valor de ensayo del 99,5 % y una pureza del 100,0 % por HPLC. El patrón de difracción de PXRD mostró un patrón de halo sin picos cristalinos, lo que indica que el producto es amorfo.

Ejemplo 1c. SDP preparado utilizando 70/30 % p/p de DCM/MeOH

[00327] Se preparó una solución con aproximadamente 12,3 % p/p de milvexian acetona P1 (equivalente a aproximadamente 11,25 % p/p de milvexian en forma libre) y 3,75 % p/p de HPMC-AS MG en una mezcla de disolventes de 70/30 % p/p de DCM/MeOH. El milvexian acetona P1 comenzó a disolverse inmediatamente, pero la solución permaneció ligeramente turbia. Tras 10 min de agitación a temperatura ambiente (es decir, 21 °C), se añadieron aproximadamente 250 mg (3,75 % p/p) de HPMC-AS MG (AQOAT® AS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Niigata, Japón)) a la solución de milvexian. La agitación se continuó durante 5 min dando como resultado una solución amarillenta turbia de milvexian y HPMC-

AS-MG. La viscosidad de esta solución amarillenta turbia fue de 17 mPa.s a 20 °C. La solución amarillenta turbia se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización Buchi B-290 con una capacidad de tasa de flujo de gas de secado de aproximadamente 35 kg/h y equipado con una boquilla de 2 fluidos utilizando los siguientes parámetros: Tasa de flujo del gas de pulverización establecido en 25 mm (301 l/h); tasa de alimentación a 7,8 g/min; temperaturas de entrada/salida a 67/46 °C, temperatura del condensador a -20 °C, diámetro del orificio de la boquilla de pulverización de 0,7 mm y diámetro de la tapa de la boquilla de pulverización de 1,4 mm. El proceso de secado por pulverización se prolongó durante 11 min para obtener 12,08 g de ASD húmedo (93 % de rendimiento). El ASD húmedo se secó posteriormente durante 24 horas en una horno al vacío (**Heraeus, modelo VT6130 M**) a 40 °C, con flujo de nitrógeno y un vacío de aproximadamente 250 mbar, para obtener 11,33 g (87 % de rendimiento) del producto SDP deseado. El producto SDP fue un polvo blanco con un valor de ensayo del 101,4 % y una pureza del 99,8 % por HPLC. El patrón de difracción de PXRD mostró un patrón de halo sin picos cristalinos, lo que indica que el producto es amorfo.

[00328] Debido a la turbidez de la solución al disolver el milvexian (acetona P1) en una mezcla 70/30 % p/p de DCM/MeOH, se realizó una prueba de solubilidad añadiendo 3,75 g de milvexian (acetona P1) a una mezcla de 19,83 g de DCM y 8,5 g de MeOH (DCM/MeOH 70/30 % p/p) bajo agitación mediante un agitador magnético. Se evaluó la turbidez de la solución en diferentes momentos durante 20 horas. La solución se mezcló durante aproximadamente 20 horas, sin embargo, se mantuvo turbia, lo que permitió concluir que el milvexian no se había disuelto completamente. No se observó material cristalino, por lo que se sugiere que la cantidad de material no disuelto fue pequeña.

[00329] Los SDP de los Ejemplos 1b y 1c se almacenaron en diferentes condiciones de almacenamiento, como se muestra en la tabla a continuación, para evaluar su estabilidad física y química. El análisis SEM mostró, para ambos SDP y en todas las condiciones de almacenamiento, partículas esféricas y partículas esféricas “colapsadas”, lo que indica un estado sólido amorfo. Para el caso del SDP del Ejemplo 1a, esto también se confirmó mediante análisis de difracción de rayos X con sincrotrón, en el que no se encontraron trazas de fármaco cristalino. El análisis de PXRD mostró que ambos ASD eran amorfos en todas las condiciones de almacenamiento analizadas (véase la **Tabla 13** a continuación). El análisis

por DSC modulada de ambos ASD mostró una dependencia temporal de la temperatura de transición vítrea (T_g) estable en el rango de 144 a 147 °C.

Tabla 13: Ensayo y Pureza de los ASD del Ejemplo 1b y del Ejemplo 1c					
Condiciones de almacenamiento	Tiempo	Ejemplo 1b	Ejemplo 1c		
		Ensayo de milvexian (%)	Ensayo de milvexian (%)	RRT 0,61 (%)	RRT 0,83 (%)
25 °C/60 % HR	Inicial	99,5	101,4	0,06	0,05
50 °C/75 % HR	1 mes	98,0	97,2	0,05	<0,05
60 °C/75 % HR	1 mes	100,0	96,9	0,06	<0,05
70 °C/10 % HR	14 días	99,9	95,9	0,05	<0,05
	1 mes	100,7	98,3	0,05	0,05
70 °C/75 % HR	14 días	99,6	95,0	0,05	<0,05
	1 mes	99,6	95,9	0,06	<0,05

Ejemplo 1d. SDP preparado utilizando 80/20 % p/p de DCM/MeOH

[00330] Se preparó una solución con aproximadamente 12,3 % p/p de milvexian acetona P1 (equivalente a aproximadamente 11,25 % p/p de milvexian en forma libre) y aproximadamente 3,75 % p/p de HPMC-AS MG (AQOAT® AS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Niigata, Japón)) en una mezcla de disolventes de 80/20 % p/p de DCM/MeOH. La acetona P1 y el HPMC-AS MG se disolvieron inmediatamente, dando como resultado una solución transparente de color amarillo claro. Esta solución transparente luego se secó por pulverización a temperatura ambiente (es decir, 21 °C) utilizando un secador por pulverización Buchi B-290 con una capacidad de tasa de flujo de gas de secado de 35 kg/h, con los siguientes parámetros: Tasa de flujo de gas de pulverización de 25 mm (301 l/h); tasa de alimentación: 7,7 g/min; temperatura de entrada/salida: 64/45 °C; temperatura del condensador: -20 °C; diámetro del orificio de la boquilla de pulverización de 0,7 mm y diámetro de la tapa de la boquilla de pulverización de 1,4 mm. El proceso de secado por pulverización se prolongó durante 11 min, para obtener 9,9 g (76 % de rendimiento) de SDP húmedo. El SDP húmedo se sometió a secado durante 24 horas en un horno al vacío (Heraeus, modelo VT6130 M) a 40 °C, con flujo de nitrógeno y un vacío de aproximadamente 250 mbar, para obtener 9,3 g (72 % de rendimiento) del SDP seco deseado.

[00331] El producto SDP fue un polvo blanco que tuvo un ensayo del 97,7 % y una pureza del 99,9 % por HPLC. El patrón de difracción de PXRD mostró un patrón de halo sin picos cristalinos, lo que indica que el producto es amorfo.

[00332] El SDP secado por pulverización resultante, se evaluó en cuanto a su manufacturabilidad y se probó para ensayo, impurezas, disolventes residuales y estado sólido.

082867.000394

El ensayo fue del 97,7 % y la pureza del 99,9 %. Los niveles de disolventes residuales después del secado por pulverización fueron: metanol <50 ppm, acetona 278 ppm y cloruro de metileno 118 ppm. Todos los niveles están muy por debajo de los niveles de disolvente requeridos según lo especificado por la Guía ICH Q3C. En general, los resultados demuestran que la formulación tiene una buena manufacturabilidad. El análisis por RMN de estado sólido mostró que el polvo es amorfo y tiene una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 145 °.

Ejemplo 1e. SDP preparado utilizando 80/20 % p/p de DCM/MeOH

[00333] Se preparó una solución con aproximadamente 12,3 % p/p de milvexian acetona P1 (equivalente a aproximadamente 11,25 % p/p de milvexian en forma libre) y aproximadamente 3,75 % p/p de HPMC-AS MG (AQOAT® AS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Niigata, Japón)) en una mezcla de disolventes que contenía 80/20 % p/p de DCM/MeOH. El milvexian acetona P1 y el HPMC-AS MG se disolvieron inmediatamente, dando como resultado una solución transparente de color amarillo claro. La solución transparente se secó por pulverización a temperatura ambiente (es decir, 21 °C) utilizando un secador por pulverización Buchi B-290 con una capacidad de tasa de flujo de gas de secado de 35 kg/h, con los siguientes parámetros: Tasa de flujo del gas de pulverización en 25 mm (301 l/h); tasa de alimentación a 7,5 g/min; temperaturas de entrada/salida a 65/43 °C, temperatura del condensador a -20 °C, diámetro del orificio de la boquilla de pulverización de 0,7 mm y diámetro de la tapa de la boquilla de pulverización de 1,4 mm. El proceso de secado por pulverización se prolongó durante 11 minutos, para obtener 10,4 g (82 % de rendimiento) de SDP húmedo. El SDP húmedo se sometió a secado durante 24 horas en un horno al vacío (**Heraeus, modelo VT6130 M**) a 40 °C, con flujo de nitrógeno y vacío de aproximadamente 200 mbar, para obtener 9,6 g (76 % de rendimiento) del SDP seco deseado.

[00334] El producto SDP fue un polvo blanco que tuvo un ensayo del 96,7 % y una pureza del 99,9 % por HPLC. El patrón de difracción de PXRD mostró un patrón de halo sin picos cristalinos, lo que indica que el producto es amorfo.

[00335] El SDP secado por pulverización resultante, se evaluó en cuanto su manufacturabilidad y se probó para ensayo, impurezas, disolventes residuales y estado sólido. El ensayo fue del 96,7 % y la pureza del 99,9 %. Los niveles de disolventes residuales después del secado por pulverización fueron: metanol <50 ppm, acetona 310 ppm y cloruro de metileno 117 ppm. Todos los niveles están muy por debajo de los niveles de disolvente

requeridos según lo especificado por la Guía ICH Q3C. En general, los resultados demuestran que la formulación tiene una buena manufacturabilidad. El análisis por RMN de estado sólido mostró que el polvo era amorfo y el análisis por mDSC mostró una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 144 °C.

Ejemplo 1f. SDP preparado utilizando 80/20 % p/p de DCM/MeOH

[00336] Se preparó una solución con aproximadamente 12,3 % p/p de milvexian acetona P1 (equivalente a aproximadamente 11,25 % p/p de milvexian en forma libre) y aproximadamente 3,75 % p/p de HPMC-AS MG (AQOAT® AS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Niigata, Japón)) en una mezcla de disolventes que contenía 80/20 % p/p de DCM/MeOH. El milvexian acetona P1 y el HPMC-AS MG se disolvieron casi de inmediato, dando como resultado una solución transparente de color amarillo claro. La solución transparente se secó por pulverización a 21 °C utilizando un secador por pulverización Buchi B-290 con una capacidad de tasa de flujo de gas de secado de 35 kg/h, con los siguientes parámetros: tasa de flujo del gas de pulverización a 25 mm (301 l/h); velocidad de alimentación: 7,7 g/min; temperaturas de entrada/salida: 67/44 °C, temperatura del condensador: -19 °C, diámetro del orificio de la boquilla de pulverización de 0,07 mm y diámetro de la tapa de la boquilla de 1,4 mm. El proceso de secado por pulverización se prolongó durante 11 min, para obtener 11,5 g (89 % de rendimiento) de SDP húmedo. El SDP húmedo se sometió a secado durante 24 horas en un horno al vacío (**Heraeus, modelo VT6130 M**) a 40 °C, con flujo de nitrógeno y un vacío de aproximadamente 200 mbar, para obtener 10,7 g (83 % de rendimiento) del SDP seco deseado.

[00337] El producto SDP fue un polvo blanco que tuvo un ensayo del 98,8 % y una pureza del 99,9 % por HPLC. El patrón de difracción de PXRD mostró un patrón de halo sin picos cristalinos, lo que indica que el producto es amorfo.

[00338] El SDP secado por pulverización resultante, se evaluó en cuanto a su manufacturabilidad y se probó para ensayo, impurezas, disolventes residuales y estado sólido. El ensayo fue del 98,8 % y la pureza del 99,9 %. Los niveles de disolventes residuales después del secado por pulverización fueron: metanol <50 ppm, acetona 225 ppm y cloruro de metileno <52 ppm. Todos los niveles están muy por debajo de los niveles de disolvente requeridos según lo especificado por la Guía ICH Q3C. En general, los resultados demuestran que la formulación tiene una buena manufacturabilidad. El análisis por RMN de estado sólido mostró que el polvo era amorfo y el análisis por mDSC mostró una temperatura de transición

vítrea de aproximadamente 144 °C. El patrón de difracción de PXRD mostró un patrón de halo sin picos cristalinos, lo que indica que el producto es amorfo (Figura 9).

[00339] Con base en el resultado de la solubilidad incompleta (la turbidez permaneció después de 20 horas) del milvexian en el sistema de solventes que comprendía 70/30 p/p % como de DCM/MeOH en el Ejemplo 1c, y las soluciones de alimentación transparentes de los Ejemplos 1d-1f anteriores, y la estabilidad comparable de los polvos secados por pulverización fabricados a partir de la forma milvexian acetona P1 en relación con la forma cristalina A del milvexian como en el Ejemplo 1b, la proporción volumétrica de DCM/MeOH se incrementó de 70/30 a 80/20 p/p % y se utilizó la forma cristalina de milvexian solvato de acetona (acetona P1) en lugar de la Forma A cristalina del milvexian.

[00340] Con base en los experimentos anteriores, el ASDP secado por pulverización que es una formulación 3/1 de milvexian/HPMC-AS MG que contiene por g aproximadamente 750 mg de forma libre de milvexian (equivalente a 819,67 mg de solvato de acetona P1 cristalino). La forma libre de milvexian solvatada en acetona (forma libre de milvexian, equivalente a 750 mg de forma libre de milvexian) por aproximadamente 250 mg de HPMC-AS MG se seleccionó para usarse en la fabricación de los comprimidos. El diagrama de flujo en la Figura 1 ilustra el proceso completo de secado por pulverización.

Ejemplo 1g. Escalado del proceso de secado por pulverización

[00341] Se mezclaron aproximadamente un 12,3 % en peso de milvexian acetona P1 (equivalente a aproximadamente un 11,25 % en peso de milvexian en forma libre) y aproximadamente un 3,75 % en peso de HPMC-AS MG (AQOAT® AS-MG, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Niigata, Japón)) con una mezcla de disolventes que contenía 80/20 % p/p de DCM/MeOH. El milvexian acetona P1 y el HPMC-AS MG se disolvieron casi de inmediato, dando como resultado una solución transparente de color amarillo claro de 400 kg. La solución transparente se secó por pulverización a 21 °C utilizando un secador por pulverización GEA PSD-3 utilizando los siguientes parámetros: Tasa de flujo de gas de secado de 750 kg/h, presión de pulverización de 28 bar, tasa de alimentación de aproximadamente 75 kg/h; temperaturas de entrada/salida de aproximadamente 98/45 °C y temperatura del condensador de aproximadamente -10 °C. El proceso de secado por pulverización duró aproximadamente 1,5 horas y se obtuvieron 12,4 kg de SDP húmedo. El SDP húmedo se secó durante 22 horas en un horno al vacío (Pink, modelo VSD-650-650-140-7) a 40 °C, con flujo de nitrógeno y un vacío de aproximadamente 200 mbar.

082867.000394

[00342] El polvo producido presentó una distribución mediana del tamaño de partícula con un DV₅₀ de aproximadamente 49 µm, una amplitud de aproximadamente 1,7 y una densidad aparente/compactada de 0,20/0,28 g/cm³.

Ejemplo 1h. Solubilidad del SDP preparado en el Ejemplo 1c

[00343] Durante este proceso de secado por pulverización, el solvato de acetona cristalino (acetona P1) se convierte en una forma libre amorfa al disolverse en la mezcla de disolventes DCM/MeOH al 80/20 % p/p, seguido de la evaporación de todos los disolventes hasta niveles inferiores a ICH Q3C. La forma cristalina de milvexian acetona P1 es el material de partida preferido para la manufactura del SDP en lugar de la forma libre de milvexian, debido a su morfología superior y a su fiable proceso de cristalización.

[00344] Se encontró que la solubilidad acuosa de la forma amorfa (SDP) era mayor en comparación con el milvexian acetona P1 cristalino, como se muestra en la **Tabla 14**. La velocidad de disolución de la forma amorfa (polvo secado por pulverización basado en dispersión sólida amorfa) de la sustancia farmacológica también fue significativamente más rápida en medios acuosos de base fisiológica humana que la forma libre cristalina de la sustancia farmacológica.

Tabla 14: Solubilidad del solvato acetona de milvexian cristalino y de milvexian SDP en diferentes medios					
Medio	Réplica	Solubilidad en µg de solvato acetona de milvexian cristalino (acetona P1) disuelto por ml a 37 °C (µg/ml)		Solubilidad en µg de milvexian SDP amorfo disuelto por ml a 37 °C (µg/ml)	
		1 día	3 días	1 día	3 días
0,1 M HCl	1	3,36	3,59	9,62	7,81
	2	3,47	3,30	9,60	8,65
	3	3,46	3,58	9,25	8,19
	Promedio	3,43	3,49	9,49	8,22
	DE*	0,06	0,16	0,21	0,42
Tampón de acetato de sodio 0,05 M, pH 4,5	1	1,81	1,85	6,37	5,02
	2	1,69	1,95	5,66	4,38
	3	1,57	1,85	5,41	4,15
	Promedio	1,69	1,88	5,81	4,51
	DE*	0,12	0,06	0,50	0,45

Tabla 14: Solubilidad del solvato acetona de milvexian cristalino y de milvexian SDP en diferentes medios					
Medio	Réplica	Solubilidad en µg de solvato acetona de milvexian cristalino (acetona P1) disuelto por ml a 37 °C (µg/ml)		Solubilidad en µg de milvexian SDP amorfo disuelto por ml a 37 °C (µg/ml)	
		1 día	3 días	1 día	3 días
Tampón de fosfato de sodio 0,05 M, pH 6,8	1	1,53	1,56	31,14	4,76
	2	1,29	1,62	28,67	4,93
	3	1,48	1,62	34,07	5,89
	Promedio	1,43	1,60	31,29	5,19
	DE*	0,13	0,03	2,70	0,61

DE* = desviación estándar

Ejemplo 2. Comprimido recubierto de película fabricado por método de compresión directa

Ejemplo 2A. Optimización de la proporción de peso entre el aglutinante y el relleno

[00345] Inicialmente, se seleccionaron celulosa microcristalina (CCM) y lactosa como excipientes por sus propiedades de manufacturabilidad, compresibilidad y fluidez. En este primer estudio de cribado, se probaron diferentes proporciones de CCM/lactosa.

[00346] Se utilizó una dosis de 25 mg de milvexian en forma libre, con un 33 % en peso de partículas sólidas de dispersión amorfa, para el **Ej. 1**, **Ej. 2**, **Ej. 3** y **Ej. 4**. Véase la **Tabla 15**. Se seleccionó croscarmelosa de sodio como desintegrante en una proporción del 5 % en peso del peso total de la mezcla de polvos para permitir una desintegración rápida de los comprimidos (p. ej., menos de 2 minutos). Se seleccionó estearato de magnesio como lubricante en una proporción del 1 % en peso del peso total de la mezcla de polvos, considerando los requisitos de manufactura continua (CM) (p. ej., capacidad para alimentar material de baja densidad a altos rendimientos). Las composiciones del **Ej. 1**, **Ej. 2**, **Ej. 3** y **Ej. 4** se presentan en la Tabla 19 a continuación. Los ingredientes de las mezclas de polvos de Ej. 1, Ej. 2, Ej. 3 y Ej. 4 se mezclaron utilizando una mezcladora Turbula y se comprimieron en la prensa de un solo punzón Courtoy Excentre (KC01), equipada con un juego de punzones AC27/4 (redondos de 6 mm) a una fuerza de compresión de 300 kg (2,9

kN) para el **Ej. 1** y **Ej. 4**, 550 kg (5,4 kN) para el **Ej. 2** y 400 kg (3,9 kN) para el **Ej. 3**. La manufacturabilidad (adherencia y estabilidad del comprimido) se evaluó con base en las características de la mezcla de polvos (observaciones visuales) y las características del comprimido [peso (variabilidad), dureza, tiempo de desintegración]. Los resultados del control en proceso (IPC) para las propiedades del comprimido y la manufacturabilidad de la mezcla de polvos se resumen en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15: Comprimido sin recubrimiento directamente comprimido				
Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
	Unidad (mg)	Unidad (mg)	Unidad (mg)	Unidad (mg)
SDP (Ej. 1f)	33.333	33.333	33.333	33.333
Celulosa microcristalina*	46.167	14.500	30.334	36.400
Lactosa monohidrato**	14.500	46.167	30.333	24.267
Croscarmelosa de sodio	5.000	5.000	5.000	5.000
Estearato de magnesio	1.000	1.000	1.000	1.000
Proporción celulosa microcristalina/lactosa monohidrato (% p/p)	75/25	25/75	50/50	60/40
Peso total de la mezcla	100.000	100.000	100.000	100.000
Propiedades físicas				
Tiempo de desintegración promedio (segundo, n = 6)	29,0	110	96	48
Espesor (mm) promedio (% DER)	3,17 (1,64 %) (n = 9)	3,87 (0,79 %) (n = 3)	3,01 (0,60 %) (n = 22)	3,10 (0,62 %) (n = 17)
Dureza promedio (N), % DER	76 (n = 1)	79 ± 7 (n = 6)	87 (n = 1)	87 ± 11 (n = 5)
Adherencia de la mezcla en polvo	mezcla de adhiere a la pared de vidrio	Sin adherencia a la pared de vidrio	Sin adherencia a la pared de vidrio	Sin adherencia a la pared de vidrio
Robustez del proceso de compresión de comprimidos	Robusto	No robusto, - se requiere ajuste manual durante el llenado	No robusto, - se requiere ajuste manual durante el llenado	Robusto
Peso promedio del comprimido (mg)	101,0 ± 2,1 (n = 10)	100,7 ± 1,1 (n = 9)	102,2 ± 1,7 (n = 22)	101,7 ± 1,5 (n = 17)

*Celulosa microcristalina MCC PH102®

lactosa monohidrato Supertab 11SD®

[00347] De acuerdo con los resultados de la Tabla 15, la mezcla de polvos del **Ej. 4** demostró una excelente manufacturabilidad; p. ej., no se observó adherencia en la pared, y el comprimido resultante mostró una excelente estabilidad (p. ej., baja variación en el peso e integridad de la comprimido). Por lo tanto, se seleccionó para mayor investigación la proporción en peso de 3:2 (60/40 p/p %) de aglutinante (celulosa microcristalina) a lactosa monohidrato (relleno), como en la composición del comprimido del **Ej. 4**. Además, se consideró adecuado el 5,0 % en peso de croscarmelosa de sodio y el 1 % en peso de estearato de magnesio para lograr la calidad deseada de los comprimidos.

Ejemplo 2B. Optimización del aglutinante

[00348] Se optimizó aún más el aglutinante en la composición del **Ej. 4**, con una proporción en peso de MCC PH102 (aglutinante) a lactosa monohidrato (relleno) de 60/40 (véase la **Tabla 15** anterior). La celulosa microcristalina PH102 del **Ej. 4** se substituyó por celulosa microcristalina silicificada SMCC 90 y SMCC HD90, como se muestra en el **Ej. 5**, **Ej. 6** y **Ej. 7**.

[00349] Se utilizó una dosis de 25 mg de milvexian en forma libre por un peso de comprimido de 100 mg (33 % en peso de carga de SDP secado por pulverización) para el **Ej. 4**, **Ej. 5** y **Ej. 6**. Véase la Tabla 16. Se utilizó una dosis de 25 mg de milvexian en forma libre por un peso de comprimido de 150 mg (22 % en peso de carga de SDP secado por pulverización) para el **Ej. 7**. Se utilizaron croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio como desintegrante y lubricante, respectivamente.

[00350] Las composiciones del **Ej. 4**, **Ej. 5**, **Ej. 6** y **Ej. 7** se presentan en la **Tabla 16** a continuación. Los ingredientes de las composiciones del **Ej. 4**, **Ej. 5** y **Ej. 6** (100 mg de peso total del comprimido) se mezclaron con una mezcladora Turbula y se comprimieron en la prensa de un solo punzón Courtoy Excentre, equipada con un juego de punzones AC27/4 (6 mm de diámetro) a una fuerza de compresión de 300 kg (2,9 kN). Los ingredientes de las composiciones del **Ej. 7** (150 mg de peso total del comprimido) se mezclaron y comprimieron en la prensa de un solo punzón Courtoy Excentre (KC01), equipada con un juego de punzones AC27/7 (7 mm de diámetro) a una fuerza de compresión de 350 kg (3,4 kN). La manufacturabilidad se evaluó con base en las características de la mezcla (inspección visual) y las características del comprimido [peso (variabilidad), dureza, espesor y tiempo de desintegración]. Los resultados del control en proceso (IPC) se muestran en la **Tabla 16** a continuación.

[00351] Para los Ej. 4, Ej. 5 y Ej. 6, con un peso total del comprimido de 100 mg, solo el Ej. 4 mostró propiedades de mezcla aceptables, ya que se observó adherencia de la mezcla a la pared en el Ej. 5 y Ej. 6. La mezcla de polvo del Ej. 7, con un peso total de 150 mg, no mostró adherencia a la pared. Además, el comprimido resultante de 150 mg del Ej. 7 mostró una desintegración más rápida (13 segundos) en comparación con el comprimido resultante de 100 mg del Ej. 4 (48 segundos).

[00352] A la luz de los resultados del **Ej. 4, Ej. 5, Ej. 6 y Ej. 7**, como se establece en la Tabla 16, se seleccionó la composición del Ej. 7, que produce un comprimido de 150 mg (22 % en peso de carga de SDP) (**Ej. 7**, que contiene SMCC 90/lactosa monohidrato en una proporción de 3:2 (60/40)), para lograr una mayor robustez del comprimido y como la composición principal para una mayor optimización. Además, se seleccionó el grado SMCC 90 como aglutinante y la proporción en peso de SMCC 90 a lactosa monohidrato de 3:2 (60/40) para las composiciones farmacéuticas sólidas de milvexian, como se describe en este documento.

Tabla 16: Comprimido sin recubrimiento directamente comprimido				
Ingrediente	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
	Unidad (mg)	Unidad (mg)	Unidad (mg)	Unidad (mg)
SDP (Ej. 1f)	33.333	33.333	33.333	33.333
Celulosa microcristalina*	36.400	-	-	-
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC 90)	-	36,4	-	64,6
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC HD90)	-	-	36,4	-
Lactosa monohidrato**	24.267	24.267	24.267	43.067
Croscarmelosa de sodio	5.000	5.000	5.000	7.500
Estearato de magnesio	1.000	1.000	1.000	1.500
Proporción aglutinante/lactosa monohidrato (% p/p)	60/40	60/40	60/40	60/40
Peso total de la mezcla (mg)	100.000	100.000	100.000	150.000
Propiedades físicas				
Tiempo de desintegración promedio (segundo)	48 (n = 6)	43 (n = 6)	111 (n = 6)	13 (n = 5)
Espesor (mm) promedio (% DER)	3,10 (0,62 %) (n = 17)	3,11 (0,36 %) (n = 16)	3,01 (3,92 %) (n = 15)	3,37 (1,02 %) (n = 13)
Dureza promedio (N), % DER	87 ± 11,38 (n = 5)	106 ± 13,71 (n = 5)	111 ± 33,87 (n = 8)	72 ± 5,82 (n = 7)
Adherencia de la mezcla en polvo	Sin adherencia de la mezcla a la pared de vidrio	mezcla de adhiere a la pared de vidrio	mezcla de adhiere a la pared de vidrio	Sin adherencia de la mezcla a la pared de vidrio
Robustez del proceso de compresión de comprimidos	Robusto	Robusto	Robusto	Robusto
Peso promedio del comprimido (mg)	101,7 ± 1,5 (n = 17)	100,9 ± 1,8 (n = 22)	102,8 ± 1,8 (n = 23)	148,05 ± 1,7 (n = 13)

*Celulosa microcristalina MCC PH102®

lactosa monohidrato Supertab 11SD®

Ejemplo 2C. Optimización del grado de lactosa

[00353] Por experiencia previa, se sabe que el uso de lactosa monohidrato (lactosa Supertab) podría causar problemas durante las pruebas de disolución fisiológica (PBDT). Se han observado casos en los que la lactosa Supertab atrapa el fármaco sólido en el baño de disolución de PBDT. Para evaluar este posible efecto del grado de lactosa, se preparó una nueva formulación (Ej. 8) que contiene lactosa Tablettose. Las composiciones de los **Ej. 7** y

Ej. 8 se presentan en la **Tabla 17** a continuación, donde se utilizaron diferentes grados de lactosa.

Tabla 17. Comprimido sin recubrimiento directamente comprimido		
Ingrediente	Ej. 7	Ej. 8
	Unidad (mg)	Unidad (mg)
SDP (Ej. 1f)	33.333	33.333
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC 90)	64,6	64,6
Lactosa monohidrato Supertab 11SD®	43.067	-
Lactosa monohidrato Tablettose®*	-	43.067
Croscarmelosa de sodio	7.500	7.500
Estearato de magnesio	1.500	1.500
Proporción aglutinante/lactosa monohidrato (% p/p)	60/40	60/40
Peso total de la mezcla (mg)	150.000	150.000
Propiedades físicas de la mezcla de polvos		
LOD (%)	2,89	2,94
Ángulo de respuesta (°)	50,17	51,09
Densidad aparente (g/ml)	0,47	0,39
Densidad compactada (g/ml)	0,56	0,48
Índice de Hausner	1,21	1,23
Índice de Carr	17,14	18,54
FFC (corte en anillo)	10,28	10,84

Lactosa monohidrato Tablettose®: Tablettose® 80 o Tablettose® 100 es fabricada por MEGGLE GmbH & Co. KG, Alemania. Se utilizó Tablettose® 80 en el Ej. 8.

[00354] Tanto el **Ej. 7** como el **Ej. 8** se evaluaron en cuanto a PBDT y propiedades de mezclado. Tanto el **Ej. 7** como el **Ej. 8** presentaron un perfil de PBDT similar, lo que sugiere que el grado de lactosa no influye significativamente en el perfil de disolución de PBDT. Véase la **Figura 2**.

[00355] Sin embargo, las propiedades de la mezcla del Ej. 8 fueron menos favorables en comparación con las del **Ej. 7** (véanse la **Tabla 17** y las **Figuras 3 a 4**). La densidad aparente y compactada del **Ej. 8** fue inferior a la del **Ej. 7**, lo que podría resultar en una menor manufacturabilidad favorable cuando se utiliza el modo de manufactura continua para la formación de comprimidos, debido a una densidad demasiado baja para poder alimentarla a altos rendimientos. Considerando los perfiles de PBDT similares y las propiedades de mezcla

más favorables del **Ej. 7**, se seleccionó Supertab 11SD de grado lactosa para las composiciones farmacéuticas sólidas de milvexian descritas en este documento.

Ejemplo 2D. Optimización del desintegrante

[00356] Para investigar los diferentes tipos de desintegrantes, se comparó la formulación principal (**Ej. 7**), que utiliza croscarmelosa de sodio, con las de los **Ej. 9** y **Ej. 10**, que contienen L-hidroxipropilcelulosa (L-HPC) y crospovidona, respectivamente, como desintegrantes. Las composiciones de los **Ej. 7**, **Ej. 9** y **Ej. 10**, así como el equipo de mezcla y compresión de polvos y sus parámetros, se presentan en la **Tabla 18** a continuación

[00357] Se prepararon tres mezclas de polvos diferentes, según las composiciones de la **Tabla 18** a continuación, cada una con un desintegrante distinto (**Ej. 7** con croscarmelosa de sodio, **Ej. 9** con L-HPC y **Ej. 10** con crospovidona). Con base en estudios de cribado previos sobre formulaciones, como se establece en las Tablas 15 a 17, se seleccionó SMCC 90 como aglutinante y se utilizó lactosa monohidrato Supertab 11SD como relleno (SMCC 90/lactosa monohidrato Supertab® 11SD en una proporción en peso de 3:2 (60/40), y se aplicó una dosis de 25 mg de milvexian en forma libre por peso total de comprimido de 150 mg (lo que resultó en una carga de SDP del 22 %).

[00358] La manufacturabilidad se evaluó con base en las características de la mezcla (inspección visual) y las características del comprimido [peso (variabilidad), dureza, espesor y tiempo de desintegración] (**Tabla 18** a continuación). Se compararon los perfiles de disolución del **Ej. 7**, **Ej. 9** y **Ej. 10** por potencia de la dosis (**Figura 5** y **Figura 6**).

Tabla 18: Comprimido sin recubrimiento directamente comprimido			
Ingrediente	Ej. 7	Ej. 9	Ej. 10
	Unidad (mg)	Unidad (mg)	Unidad (mg)
SDP (Ej. 1f)	33.333	33.333	33.333
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC 90)	64,6	64,6	64,6
Lactosa monohidrato*	43.067	43.067	43.067
Croscarmelosa de sodio	7.500	-	-
hidroxipropilcelulosa (L-HPC)	-	7,5	-
crospovidona	-	-	7,5
Estearato de magnesio	1.500	1.000	1.000
Proporción aglutinante/lactosa monohidrato (% p/p)	60/40	60/40	60/40
Peso total de la mezcla (mg)	150.000	150.000	150.000
Equipos de mezcla y compresión y parámetros de operación			
Mezclador	Mezclador Turbula	Mezclador Turbula	Mezclador Turbula
Prensa	Prensa excéntrica Courtoy de un solo punzón (KC01)	Prensa de comprimidos de un solo punzón Killian Styl'One (KC22)	Prensa de comprimidos de un solo punzón Killian Styl'One (KC22)
Punzón	Juego de punzones AC27/7 (redondo de 7 mm)	Juego de punzones P137 (redondo de 7 mm)	Juego de punzones P137 (redondo de 7 mm)
Fuerza de compresión	350 kg (3,4 kN)	4 kN	4 kN
Propiedades físicas			
Tiempo de desintegración promedio (segundo)	13 (n = 5)	20 (n = 2)	10 (n = 3)
Espesor (mm) promedio (% DER)	3,37 (1,02 %) (n = 13)	4,08 (0,26 %) (n = 8)	4,09 (0,90 %) (n = 8)
Dureza promedio (N), % DER	72 ± 5,82 (n = 7)	94 ± 2,80 (n = 8)	98 ± 4,18 (n = 8)
Robustez del proceso de compresión de comprimidos	Robusto/Sin adherencia de la mezcla a la pared de vidrio	Robusto, similar al Ej. 7	Robusto
Peso promedio del comprimido (mg)	148,05 ± 1,7 (n = 13)	155 ± 0,7 (n = 8)	152 ± 1,8 (n = 8)

Lactosa monohidrato** Supertab 11SD®

[00359] Para el **Ej. 9** (con L-HPC), se observó un tiempo de desintegración ligeramente mayor y un perfil de disolución más lento en comparación con el **Ej. 7** (con croscarmelosa de

sodio). Para el **Ej. 10** (con crospovidona), se observaron características de disolución, mezcla y de comprimidos similares a los del Ej. 7 (que contenían croscarmelosa de sodio). Con base en estos resultados, como se muestra en la **Tabla 18**, se utilizó croscarmelosa de sodio como desintegrante.

[00360] Se puede concluir a partir de estudios de cribado previos que el **Ej. 7** puede seleccionarse como composición principal para el comprimido de milvexian en forma libre de 25 mg. La composición para el escalado de la manufactura se muestra en la **Tabla 19**.

Tabla 19: Composición cuantitativa de la composición principal para comprimido de milvexian en forma libre de 25 mg		
Ingrediente	Unidad (mg)	% p/p
SDP (Ej. 1f)	33.333	22.222
SMCC 90	64.600	43.067
Lactosa monohidrato (Supertab 11SD)	43.067	28.711
Croscarmelosa de sodio	7.500	5.000
Estearato de magnesio	1.500	1.000
Total	150.000	

Ejemplo 3. Escalado del proceso de fabricación por compresión directa para comprimidos recubiertos con película de 25 mg y 100 mg de milvexian

Ejemplo 3A

[00361] El diagrama de flujo del proceso de manufactura del núcleo del comprimido oral de 25 mg y del núcleo del comprimido de 100 mg de milvexian se muestra en la **Figura 7**. El diagrama de flujo del proceso de manufactura del comprimido oral recubierto con película de 25 mg y del comprimido oral recubierto con película de 100 mg de milvexian se muestra en la **Figura 8**. Por lo tanto, las Figuras 7 y 8, en conjunto, describen el proceso de manufactura de los comprimidos de milvexian.

[00362] En este estudio, se evaluó la proporcionalidad de la dosis de la composición principal (véase la **Tabla 19**). Se preparó una mezcla (con una carga de SDP del 22 %) según la composición presentada en la **Tabla 19**. Esta mezcla luego se utilizó para elaborar cuatro composiciones de comprimidos proporcionales a la dosis, con dosis de 25, 50, 75 y 100 mg de milvexian en forma libre por cada 150, 300, 450 y 600 mg de peso total del comprimido, respectivamente. En la **Tabla 20** se muestra una descripción general de las composiciones probadas.

Tabla 20: Descripción general de las composiciones utilizadas en el cribado de composiciones			
Número de ej.	potencia (mg)	Peso del núcleo del comprimido (mg)	Juego de punzones (mm)
Ej. 7	25	150	7
Ej. 11	50	300	9
Ej. 12	75	450	10
Ej. 13	100	600	11

[00363] A partir de la misma mezcla (Tabla 19 anterior), se prepararon las cuatro composiciones utilizando el equipo de manufactura y las fuerzas de compresión presentadas en la **Tabla 21**.

Tabla 21: Equipos de mezcla y compresión y parámetros			
Número de ej.	Prensa	Punzón	Fuerza de compresión
Ej. 7 (25 mg)	Prensa excéntrica Courtoy de un solo punzón (KC01)	Juego de punzones AC27/7 (redondo de 7 mm)	470 kg (4,6 kN)
Ej. 11 (50 mg)	Prensa excéntrica Courtoy de un solo punzón (KC01)	Juego de punzones AC27/13 (redondo de 9 mm)	400 kg (3,9 kN)
Ej. 12 (75 mg)	Prensa excéntrica Courtoy de un solo punzón (KC01)	Juego de punzones AC27/17 (redondo de 10 mm)	500 kg (4,9 kN)
Ej. 13 (100 mg)	Prensa excéntrica Courtoy de un solo punzón (KC01)	Juego de punzones AC27/19 (redondo de 11 mm)	550 kg (5,4 kN)

[00364] La manufacturabilidad se evaluó en función de las características de la mezcla (tendencias a la adherencia/estática, flujo, tendencias a la segregación) y las características del comprimido [peso (variabilidad), dureza, espesor, tiempo de desintegración]. Los resultados del IPC combinado y del IPC del comprimido se muestran en la **Tabla 22** y la **Tabla 23**. La Figura 4 muestra la distribución del tamaño de partículas de la mezcla.

Tabla 22: Resultados del control en proceso (IPC) de mezcla de polvos SDP	
Parámetro	Resultados de IPC
LOD (%)	2,89 %
Ángulo de reposo	50,17 °
Densidad aparente	0,47 g/ml
Densidad compactada	0,56 g/ml
Índice de Hausner	1,21
Índice de Carr	17,14
FFC (corte en anillo)	10,28

Tabla 23: Resultados del control en proceso (IPC) del núcleo del comprimido				
Parámetro	Ej. 7	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16
Tiempo de desintegración (segundos, n = 1) promedio (% DER)	18	9	13	14
Dureza (N, n = 10) promedio (% DER)	111 (2,77 %)	92 (6,60 %)	105 (3,08 %)	112 (4,71 %)
Espesor (mm, n = 10) promedio (% DER)	3,21 (0,21 %)	4,77 (0,31 %)	5,71 (0,52 %)	6,37 (0,11 %)
Peso (mg, n = 10) promedio (% DER)	152,7 (0,81 %)	301,4 (0,29 %)	452,6 (0,22 %)	597,1 (0,18 %)
Robustez del proceso de compresión de comprimidos	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

[00365] Con base en los resultados del IPC de la mezcla y del comprimido, se puede concluir que la composición principal para el comprimido de milvexian en forma libre de 25 mg (véase la Tabla 19 anterior) es adecuada para la manufactura de comprimidos proporcionales a la dosis.

[00366] En este experimento, se utilizó un punzón redondo para todas las potencias de los comprimidos. Para el comprimido de 100 mg, esto resultó en un comprimido redondo de 11

082867.000394

mm, que no era el preferido para la adherencia del paciente (problemas de deglución en la población de edad avanzada). Por lo tanto, se evaluó una forma de comprimido oblonga para el comprimido de 100 mg.

[00367] Estos comprimidos se comprimieron en la prensa de comprimidos de un solo punzón Excentre, equipada con el juego de punzones AC27/67 (16,6 mm x 8 mm oblongo) a una fuerza de compresión de 650 kg (6,4 kN). La manufacturabilidad se evaluó con base en las características de la mezcla (evaluación visual) y las características del comprimido [peso (variabilidad), dureza, grosor y tiempo de desintegración]. Los resultados del IPC se muestran en la **Tabla 24**.

Tabla 24: Resultados IPC comprimido 100 mg milvexian forma libre	
Parámetro	Comprimido 100 mg
Tiempo de desintegración (seg, n = x)	NP
Dureza (N, n = x)	158 (4,35 %)
Espesor (mm, n = x)	6,21 (0,33 %)
Peso (mg, n = x)	595,9 (0,31 %)
Robustez del proceso de compresión de comprimidos	Conforme
NP = No probado	

[00368] Con base en estos resultados, la fórmula del comprimido de milvexian en forma libre de 100 mg se considera adecuada para el cambio de forma de redonda a oblonga.

[00369] El cribado de un desintegrante, similar a lo hecho con el comprimido de milvexian en forma libre de 25 mg, se repitió para la fórmula del comprimido de milvexian en forma libre de 100 mg. Esto resultó en la selección de croscarmelosa de sodio también como desintegrante, lo que condujo a la selección del comprimido de milvexian en forma libre de 100 mg con la misma mezcla que la del comprimido principal de 25 mg como composiciones principales. Ambas composiciones principales se presentan en la **Tabla 25** a continuación.

Tabla 25: Composición de composiciones principales, milvexian forma libre 25 y 100 mg			
	Ej. 11	Ej. 12	% en peso
Potencia de la unidad de dosis	25 mg	100 mg	
	Unidad (mg)	Unidad (mg)	
SDP (Ej. 1f)	33.333	133.333	22.222
SMCC 90	64.600	258.400	43.067
Lactosa monohidrato (Supertab 11SD)	43.067	172.267	28.711
Croscarmelosa de sodio	7.500	30.000	5.000
Estearato de magnesio	1.500	6.000	1.000
Peso total	150.000	600.000	

Ejemplo 3B. Proceso de fabricación de escalado para comprimidos recubiertos con película por compresión directa.

[00370] El diagrama de flujo del proceso de manufactura del núcleo de los comprimidos orales de 25 mg (**Ej. 11**) y del núcleo de los comprimidos orales de milvexian de 100 mg de milvexian (**Ej. 12**) se presenta en la **Tabla 25** y la Figura 7.

[00371] El diagrama de flujo del proceso de manufactura de los comprimidos orales recubiertos con película de 25 mg (**Ej. 17**) y de los comprimidos orales recubiertos con película de 100 mg de milvexian (**Ej. 18**) se presenta en la **Tabla 26** y la Figura 8.

[00372] Diversas ejecuciones de manufactura continua utilizando el proceso optimizado descrito en el Ejemplo 3B han demostrado un proceso de fabricación continua robusto en cuanto a flujo, uniformidad de contenido (CU), dureza y peso (véanse las diapositivas de respaldo). Uniformidad de contenido robusta obtenida a lo largo de la campaña de desarrollo: DER 0,8 % - 2,2 % con 11 ejecuciones de manufactura continua para 25 mg y 100 mg. Peso estable obtenido para ambas potencias durante la campaña de desarrollo: DER 0,5 % - 2 % con 11 ejecuciones de manufactura continua para 25 mg y 100 mg. Dureza estable de los comprimidos dentro de los límites de IPC, independientemente de la escala de secado por pulverización, las condiciones de secado por pulverización y las condiciones de manufactura continua (velocidad de mezcla y lubricación, y rendimiento de la línea).

Tabla 26. Comprimido recubierto con película de milvexian, potencias de 25 mg y 100 mg			
Componente	Cantidad		
	% en peso	Cantidad por dosis (25 mg, Ej. 17)	Cantidad por dosis (100 mg, Ej. 18)
SDP (Ej. 1f)	22,22	33,33	133,3
Celulosa microcristalina silicificada	43,07	64,6	258,4
Lactosa monohidrato	28,71	43.067	172.267
Croscarmelosa de sodio	5,0	7,5	30
Estearato de magnesio	1,0	1,5	6
Peso total del núcleo del comprimido	100	150	600
Opadry QX 321A220063 Amarillo	3,0	4,5	18,0
		154,5	618

Ejemplo 3C. Comprimido recubierto con película de 100 mg por dosis de milvexian preparado por compactación por rodillos

[00373] Los SDP preparados según el Ejemplo 1e anterior se utilizaron para preparar comprimidos recubiertos con película de 100 mg por dosis de milvexian mediante granulación en seco y el método de compactación por rodillos (comprimido por RC, Ej. 19). La composición del comprimido por RC del Ej. 19 se presenta en la **Tabla 27** a continuación.

Tabla 27. Comprimido recubierto con película de 100 mg por dosis de milvexian preparado por compactación por rodillos	
Componente	Ej. 19 (dosis de 100 mg) Unidad (mg)
Intragranular	
SDP (Ej. 1f)	133,3
Celulosa microcristalina	206.267
Croscarmelosa de sodio	20,0
Estearato de magnesio	4,0
Intragranular total	485
Extragranular	
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC)	142.267
Lactosa monohidrato	71.133
Croscarmelosa de sodio	20,0
Estearato de magnesio	3,0
Proporción en peso de MCC + SMMC con respecto a lactosa monohidrato	4,9:1
Total	600

Ejemplo 4. Pruebas de disolución y estudio de estabilidad del Ej. 17 y Ej. 18

[00374] **Pruebas de estabilidad y resultados.** Se determinó la estabilidad en almacenamiento para todas las zonas climáticas del Ej. 17 y Ej. 18 en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con 2 gramos de sílice a 25 °C/60 % HR y 30 °C/75 % HR. No se observaron cambios en la apariencia. No se observaron impurezas de degradación mediante ensayos de HPLC. No se observó ninguna indicación de formación de API cristalino en el producto farmacéutico mediante XPRD. El comprimido recubierto de película de milvexian con potencia de 25 mg y 100 mg es estable a 25 °C/60 % HR y 30 °C/75 % HR hasta al menos 24 meses.

[00375] En las pruebas de disolución de rutina con un aparato de paletas (USP tipo 2), la meseta no muestra indicios de formación de API cristalino en el producto farmacéutico. Además, la RMN de estado sólido no mostró indicios de formación de API cristalino en el producto farmacéutico almacenado en el frasco de HDPE durante 22 meses.

Pruebas de disolución y resultados

[00376] La prueba de disolución se realizó en 900 ml de medio de disolución a 37,0 °C utilizando un aparato de paletas (USP tipo 2, Ph. Eur., JP.) a una velocidad de rotación de 75 rpm. Se tomaron muestras después de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos desde el inicio de la prueba y se analizaron para milvexian mediante UHPLC a 220 nm UV. Durante el desarrollo de la formulación se utilizó un tampón de acetato 0,05 M a pH 4,5 con una solución de lauril sulfato de sodio (SLS) al 0,2 % (p/v) como medio de disolución. Una función del SLS (tensioactivo) en el medio de disolución es la de humectar para facilitar la disolución completa del milvexian de los comprimidos, en lugar de aumentar la solubilidad de milvexian. Los datos de disolución de ambas pruebas se incluyen en esta divulgación y, a menos que se especifique lo contrario, los resultados informados son el promedio de los valores de seis comprimidos.

[00377] Se realizaron pruebas de disolución utilizando el método estándar USP, como se describió anteriormente, en los comprimidos de 25 mg y 100 mg del **Ej. 17 y Ej. 18**, que se resumen en la **Tabla 28** a continuación. Los resultados también se ilustran en la **Figura 10**.

Tabla 28. Perfiles de disolución para el Ej. 17 y Ej. 18

Tiempo (min)	Ej. 17 (25 mg) % disuelto	Ej. 18 (100 mg) % disuelto
5	45	54
10	66	73
15	77	82
20	84	87
30	92	93
45	95	96
60	95	97
90	96	98
120	96	98

Ejemplo 5. Estudio de biodisponibilidad del Ej. 17 y Ej. 18 frente al Ej. comparativo 1 y Ej. comparativo 2 en participantes sanos y resultados

[00378] El primer ensayo de Fase 1 es un estudio abierto, aleatorizado y cruzado para evaluar la biodisponibilidad oral relativa, la farmacocinética y el efecto de los alimentos tras una dosis única (para la Partes 1, Parte 3 y Parte 4) o dosis múltiples (para la Parte 2). La Parte 1 de este primer estudio de Fase 1 evalúa la biodisponibilidad relativa y el efecto sobre los alimentos de una dosis única de 200 mg de milvexian administrada como comprimido DC recubierto con película, **Ej. 18**, y comprimido RC recubierto con película, **Ej. 19**, en comparación con la cápsula oral SDP comparativa, **Ej. comparativo 1**, en condiciones de ayuno y con alimento. La Parte 2 de este primer estudio de Fase 1 consiste en caracterizar la farmacocinética (PK) de múltiples dosis de milvexian administradas dos veces al día durante 5 días, administradas como Ej. 18 y Ej. comparativo 1 o Ej. comparativo 2 (cápsulas orales de SDP) a dosis de 25 mg o 200 mg. Las formulaciones en cápsula del Ej. comparativo 1 y Ej. comparativo 2 (véase la Tabla 29 a continuación) se describen en el documento WO 2020210629, en el cual la cápsula comprende MCC y lactosa anhidra DC en una proporción en peso de 1:1 de aglutinante (MCC) a diluyente (lactosa anhidra).

[00379] Se extrajeron muestras de sangre en momentos predeterminados después de la administración del medicamento, tal como se especifica en los protocolos del estudio clínico. La concentración de las muestras se mide utilizando un método analítico validado (cromatografía líquida con espectroscopia de masas en tándem). Los parámetros farmacocinéticos de cada sujeto (p. ej., C_{max} , AUC_{last} y AUC_{∞}) se derivan mediante métodos no compartimentales utilizando el software Phoenix WinNonlin® (versión 8.1, Pharsight, A

Certara™ Company, L.P., Princeton, NJ, EE. UU.) a partir de los perfiles de concentración-tiempo.

Tabla 29. Composición de la formulación en cápsula SDP del Ej. comparativo 1 y Ej. comparativo 2.		
Componente	Ej. comparativo 1 (dosis de 100 mg)	Ej. comparativo 2 (dosis de 25 mg)
Intragranular		
SDP de 75 % Compuesto (I): HPMCAS*	133,3	33,33
Celulosa microcristalina (MCC)	167,7	41.925
Lactosa anhidra DC	167,7	41.925
Proporción en peso de MCC con respecto a lactosa anhidra	1:1	1:1
Croscarmelosa de sodio	12,5	3,125
Dióxido de silicio coloidal	2,50	0,625
Estearato de magnesio	1,25	0,3125
Intragranular total	485	121
Extragranular		
Croscarmelosa de sodio	12,5	3,125
Estearato de magnesio	2,5	0,625
Total	500	125

*SDP preparado de acuerdo con la composición y el método descritos en WO 2020210629.

[00380] Los regímenes de tratamiento para la Parte 1 y la Parte 2 se resumen en la **Tabla 30** a continuación.

Tabla 30. Régimen de tratamiento utilizado en la Parte 1 y la Parte 2			
Tratamiento	Formulación	Dosis	Alimento
A (Parte 1A)	Comprimido oral recubierto con película por DC* de 100 mg (Ej. 18)	200 mg (2×100 mg)	En ayunas
B (Parte 1A)	Comprimido oral recubierto con película por RC** de 100 mg (Ej. 19)	200 mg (2×100 mg)	En ayunas
C (Parte 1A)	Cápsula oral SDP de 100 mg (Ej. comparativo 1)	200 mg (2×100 mg)	En ayunas
D (Parte 1B)	Comprimido oral recubierto con película por DC* de 100 mg (Ej. 18)	200 mg (2×100 mg)	Con alimento

E (Parte 1B)	Comprimido oral recubierto con película por RC** de 100 mg (Ej. 19)	200 mg (2×100 mg)	Con alimento
F (Parte 1B)	Cápsula oral SDP de 100 mg (Ej. comparativo 1)	200 mg (2×100 mg)	Con alimento
G (Parte 2A)	Comprimido oral recubierto con película por DC* de 100 mg (Ej. 18)	200 mg (2×100 mg)	2/día × 5 días
H (Parte 2A)	Cápsula oral SDP de 100 mg (Ej. comparativo 1)	200 mg (2×100 mg)	2/día × 5 días
I (Parte 2B)	Comprimido oral recubierto con película por DC* de 25 mg (Ej. 17)	25 mg (1×25 mg)	2/día × 5 días
J (Parte 2B)	Cápsula oral SDP de 25 mg (Ej. comparativo 2)	25 mg (1×25 mg)	2/día × 5 días

*DC: compresión directa

**RC: compactación por rodillo

[00381] Los resultados del estudio de la Parte 1 se resumen en las Tablas 31 y 32 y en las Figuras 11A-B y 12A-B.

[00382] En la Parte 1 del régimen de administración de dosis única, el **Ej. 18** (comprimido DC) muestra una menor biodisponibilidad de aproximadamente 9,0 % a aproximadamente 11 %, y el **Ej. 19** (comprimido RC) muestra aproximadamente 15 % aproximadamente 20 %, en comparación con el Ej. comparativo 1 (cápsula SDP) con una dosis de 200 mg. El Ej. 18 (comprimido DC) muestra una mayor exposición con alimento de aproximadamente 20 a 40 %, en comparación con el **Ej. 19** (comprimido RC) que muestra una mayor exposición con alimento de aproximadamente 60 a 80 %, con una dosis de 200 mg. El Ej. 18 (comprimido DC) muestra una mayor exposición [AUCinf] con alimento de aproximadamente 42 %, en comparación con el **Ej. 19** (comprimido RC) que muestra una mayor exposición [AUCinf] con alimento de aproximadamente un 76 %, a una dosis de 200 mg. El **Ej. 18** (comprimido DC) tiene menores efectos sobre los alimentos. Para lograr un mejor cumplimiento del paciente, se prefiere administrar milvexian con o sin alimentos. Una formulación farmacológica con pequeños efectos sobre los alimentos proporciona un mejor cumplimiento del paciente. Los resultados de las Figuras 12A y B demostraron que el comprimido DC, **Ej. 18**, funcionó mejor que el comprimido RC, **Ej. 19**, debido a menores efectos de los alimentos.

[00383] En la **Tabla 31** se resumen los resultados estadísticos para la razón estimada de medias y el intervalo de confianza del 90 % (IC90%) para milvexian: Tratamiento A/Tratamiento C; Conjunto de análisis de datos farmacocinéticos (**Figuras 11A-11B**).

Tabla 31. Comprimidos rBA-DC vs cápsulas (2 x 100 mg, en ayunas)						
			Medias geométricas			
Sustancia	Datos de FC	Números de participantes (N)	Tratamiento C (Comparador)	Tratamiento A (Prueba)	Proporción de medias geométricas (%)	90 % CI (%)
Milvexian	C_{max} (ng/ml)	12	860	770	89,53	77,91 a 102,88
	AUC_{last} (h*ng/ml)	12	12077	10834	89,71	79,52 a 101,21
	AUC_{0-inf} (h*ng/ml)	11	11894	10882	91,49	80,50 a 103,99
Nota: El análisis se realizó sobre datos transformados logarítmicamente y los resultados fueron retrotransformados utilizando el antilogaritmo. El modelo ANOVA de efectos mixtos incluyó los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente como variable de respuesta, el término de efecto fijo como tratamiento, periodo de tratamiento y secuencia de tratamiento, y el participante como efecto aleatorio. Solo se incluyeron en el análisis los participantes que completaron los tres periodos de tratamiento con parámetros farmacocinéticos estimables. Tratamiento A: Dosis única de 200 mg de milvexian en 2 comprimidos orales recubiertos con película de 100 mg (Ej. 17) administrados en ayunas. Tratamiento C: Dosis única de 200 mg de milvexian en 2 comprimidos orales de 100 mg (Ej. comparativo 1, cápsulas orales de SDP) administrados en ayunas.						

[00384] En la **Tabla 32** se resumen los resultados estadísticos para la razón estimada de medias y el intervalo de confianza del 90 % (IC90%) para milvexian, análisis de sensibilidad: Tratamiento D/Tratamiento A; conjunto de análisis de datos farmacocinéticos (**Figuras 12A y 12B** a continuación)

Tabla 32. Efectos de alimento sobre comprimido DC recubierto con película (2 x 100 mg)							
		Números de participantes (N)		Medias geométricas	Medias geométricas		
Sustancia	Datos de FC	Tratamiento A (Comparador)	Tratamiento D (Prueba)	Tratamiento A (Comparador)	Tratamiento D (Prueba)	Proporción de medias geométricas (%)	90 % CI (%)
Milvexian	C_{max} (ng/ml)	12	12	770	988	128,38	104,77 a 157,32
	AUC_{last} (h*ng/ml)	12	12	10834	15571	143,71	120,55 a 171,33
	AUC_{0-inf} (h*ng/ml)	12	12	11117	15815	142,27	119,28 a 169,69
Nota: El análisis se realizó sobre datos transformados logarítmicamente y los resultados fueron retrotransformados utilizando el antilogaritmo. El modelo ANOVA incluyó parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente como variable de respuesta y un término de efectos fijos como tratamiento. Se incluyeron en el análisis los participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio. Tratamiento A: dosis única de 200 mg de milvexian en forma de 2 comprimidos DC orales recubiertos con película de 100 mg (Ej. 18) administrada en ayunas. Tratamiento D: dosis única de 200 mg de milvexian en forma de 2 comprimidos DC orales recubiertos con película de 100 mg (Ej. 18) administrada con alimento.							

[00385] En la Parte 2 del régimen de administración de dosis múltiples dos veces al día, a 200 mg, el **Ej. 18** (comprimido DC) muestra una menor biodisponibilidad de aproximadamente 5 % a 7 % que la del **Ej. comparativo 1** (cápsula SDP). A 25 mg, el **Ej. 17** (comprimido DC) muestra menor una biodisponibilidad de aproximadamente 11 % a 13 % que la del **Ej. comparativo 2** (cápsula SDP).

[00386] Los resultados se resumen en la Tabla 33-34 y en las **Figuras 13A-13D**. La **Tabla 33** resume los resultados estadísticos para la razón estimada de medias y el intervalo de

082867.000394

confianza del 90 % para milvexian: Tratamiento G/Tratamiento H; Conjunto de análisis de datos farmacocinéticos.

Tabla 33						
			Medias geométricas			
Sustancia	Parámetro de FC	Números de participantes (N)	Tratamiento H (Comparador)	Tratamiento G (Prueba)	Proporción de medias geométricas (%)	90 % CI (%)
Milvexian	C_{max} (ng/ml)	12	2765	2614	94,55	87,77 a 101,84
	AUC_{last} (h*ng/ml)	12	56164	52207	92,95	85,76 a 100,75
	AUC_{∞} (h*ng/ml)	12	56753	52751	92,95	85,69 a 100,82
Tratamiento G: 200 mg de milvexian (2 comprimidos DC orales recubiertos con película de 100 mg; Ej. 18) dos veces al día durante 5 días (administrados por la mañana después de un ayuno de al menos 10 horas y por la noche 12 horas después de la dosis matutina). Tratamiento H: 200 mg de milvexian (2 cápsulas de SDP de 100 mg; Ej. comparativo 1) dos veces al día durante 5 días (administrados por la mañana después de un ayuno de al menos 10 horas y por la noche 12 horas después de la dosis matutina).						

[00387] En la Tabla 34 se resumen los resultados estadísticos para la razón estimada de medias y el intervalo de confianza del 90 % (IC90%) para milvexian: Tratamiento I/Tratamiento J; conjunto de análisis de datos farmacocinéticos

Tabla 34						
			Medias geométricas			
Sustancia	Parámetro de FC	Números de participantes (N)	Tratamiento J (Comparador)	Tratamiento I (Prueba)	Proporción de medias geométricas (%)	90 % CI (%)
Milvexian	C_{max} (ng/ml)	12	157	137	87,77	77,36 a 99,59
	AUC_{last} (h*ng/ml)	12	2874	2556	88,91	84,60 a 93,45

	AUC _∞ (h*ng/ml)	11	3009	2694	89,56	84,91- 94,46
Tratamiento I: 25 mg de milvexian (1 comprimido DC oral recubierto con película de 25 mg; Ej. 17) dos veces al día durante 5 días (administrado por la mañana después de un ayuno de al menos 10 horas y por la noche 12 horas después de la dosis matutina). Tratamiento J: 25 mg de milvexian (1 cápsula oral de 25 mg de SDP; Ej. Comparativo 2) dos veces al día durante 5 días (administrado por la mañana después de un ayuno de al menos 10 horas y por la noche 12 horas después de la dosis matutina).						

[00388] En un segundo ensayo de Fase 1, la Parte 1 fue un estudio abierto, aleatorizado y cruzado de 3 vías en participantes sanos para evaluar la biodisponibilidad oral relativa, la farmacocinética y el efecto de los alimentos de una dosis oral única de 200 mg de milvexian (2 comprimidos DC de 100 mg, Ej. 18) en comparación con una cápsula de 200 mg del Ej. comparativo 1 en ayunas, y para evaluar el efecto del alimento sobre la biodisponibilidad de milvexian tras una dosis única de 200 mg de milvexian en 2 comprimidos DC de 100 mg, Ej. 18. La Parte 2 fue un estudio abierto, aleatorizado y cruzado de 2 vías en participantes sanos en ayuno para evaluar la farmacocinética y la biodisponibilidad relativa de una dosis oral única de 50 mg de milvexian en 2 comprimidos DC de 25 mg, Ej. 17, en comparación con 50 mg de milvexian en 2 cápsulas granuladas de 25 mg del Ej. comparativo 2.