

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 704**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07115663 .2**
- 96 Fecha de presentación: **03.03.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1870100**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54 Título: **Metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino--imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carb3onil]-piridin-2-il-amino]-propiónico**

30 Prioridad:  
**07.03.2002 DE 10209985**  
**30.09.2002 DE 10245624**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.05.2012**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim International GmbH**  
**Binger Straße 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:  
**Brauns, Ulrich y**  
**Huel, Norbert**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

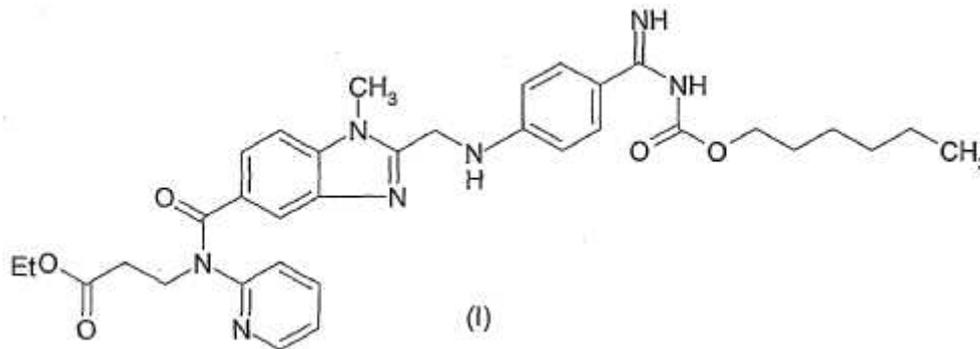
**ES 2 380 704 T3**

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

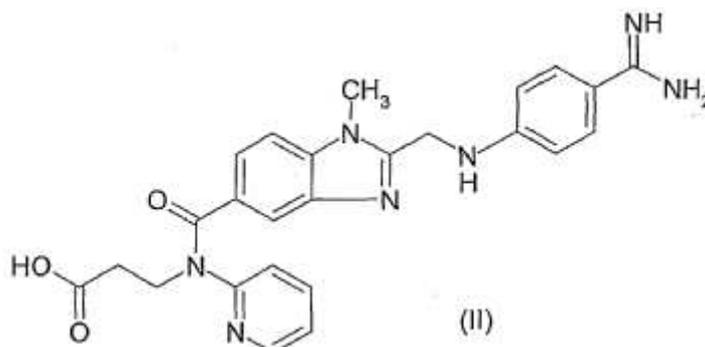
## DESCRIPCIÓN

Metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino--imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carb3onil)-piridin-2-il-amino]-propiónico

5 La invención describe una forma de presentación para administración por vía oral, para la sustancia activa metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico. La sustancia activa con la fórmula química



10 ya es conocida a partir del documento WO 98/37075, en el cual se divulgan compuestos con un efecto inhibidor de trombina y prolongador del tiempo de trombina, bajo el nombre de *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletil)-amida de ácido 1-metil-2-[*N*-[4-(*N*-hexiloxicarbonilamidino)fenil]-amino-metil]-bencimidazol-5-il-carboxílico. El compuesto de la fórmula I es un doble profármaco del compuesto



20 es decir, el compuesto de la Fórmula I es primeramente transformado en el organismo en el compuesto activo verdadero, a saber, el compuesto de la Fórmula II. El principal ámbito de indicación para el compuesto de la fórmula química I es la profilaxis postoperatoria de trombosis venosas profundas.

25 Es misión de la invención proporcionar una formulación mejorada para administración por vía oral para el compuesto de la Fórmula I (al que en lo sucesivo se denominará también "sustancia activa").

30 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que el uso de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua superior a 1 g/250 ml a 20°C, preferiblemente superior a 1 g/160 ml a 25°C, en formas de presentación orales sólidas conduce a una formulación claramente mejorada de éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y de su sal de metanosulfonato farmacéuticamente aceptable.

35 Ácidos farmacéuticamente adecuados en el sentido de esta invención son, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, inclusive sus hidratos y sales ácidas. Son particularmente adecuados en el sentido de esta invención el ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

Una forma preferida es una forma de presentación multiparticulada, en la cual las partículas individuales están constituidas como en la Figura 1.

40 La Figura 1 muestra la estructura esquemática de la composición farmacéutica por medio de una sección a través de un gránulo adecuado para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. La región del núcleo aproximadamente esférica de este gránulo contiene o está compuesta por el ácido orgánico farmacéuticamente

aceptable. Luego sigue una capa, denominada capa aislante, que separa el núcleo de ácido de la capa que contiene sustancia activa. La capa aislante está circundada a su vez por la capa de sustancia activa, también de forma esférica, que por su parte puede estar rodeada por un revestimiento que incremente la resistencia a la abrasión y la estabilidad durante el almacenamiento del gránulo.

5 Una ventaja de la forma de presentación así estructurada es la separación espacial de ácido orgánico y fármaco por medio de la capa aislante. Otra ventaja de la estructura del gránulo antes descrita es el hecho de que el ácido orgánico sólo se disuelve después de la administración de la forma de presentación, y entonces crea un microclima ácido en el cual se puede disolver la sustancia activa.

10 Se utiliza como material del núcleo un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable con una solubilidad en agua superior a 1 g/250 ml a 20°C, tal como, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, inclusive sus hidratos y sales ácidas, al que opcionalmente se ha añadido una pequeña proporción de 1 a 10 % en peso, preferiblemente de 3 a 6% en peso, de un aglutinante adecuado. El empleo de un aglutinante es necesario, por ejemplo, cuando los iniciadores ácidos se preparan en un procedimiento de conformación mediante bombo. Cuando se utiliza un proceso de extrusión o esferonización se necesitan, en lugar de aglutinantes, otras sustancias auxiliares tecnológicas, por ejemplo celulosa microcristalina. También es concebible utilizar ácido puro (del 100%) como material de iniciador, si se puede proveer éste con una distribución de tamaño de partícula suficientemente estrecha. Como ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables se emplean preferiblemente ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico o ácido cítrico; es especialmente preferido el ácido tartárico. Como aglutinantes se pueden utilizar goma arábica o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, las hidroxipropilmetilcelulosas, las metilcelulosas, las hidroxietilcelulosas, las carboximetilcelulosas, las polivinilpirrolidonas, los copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros; se prefiere la goma arábica. El material esférico del núcleo tiene preferiblemente un diámetro medio de 0,4 - 1,5 mm. El contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable se sitúa usualmente entre 30 y 100% en el material del núcleo, lo que corresponde a una proporción de entre 20 y 90%, preferiblemente de entre 20 y 80%, en el gránulo acabado (es decir, en la composición farmacéutica).

30 Para aumentar la estabilidad durante el almacenamiento del producto acabado, resulta ventajoso revestir el material del núcleo, antes de la aplicación de la sustancia activa, con una capa aislante basada en un polímero farmacéuticamente aceptable, soluble en agua. Como tal polímero soluble en agua entra en consideración, por ejemplo, goma arábica o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, las hidroxipropilmetilcelulosas, las metilcelulosas, las hidroxietilcelulosas, las carboximetilcelulosas, las polivinilpirrolidonas, los copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros. Se utiliza preferiblemente goma arábica o una hidroxipropilmetilcelulosa. Eventualmente, el revestimiento con el polímero farmacéuticamente aceptable, soluble en agua, puede realizarse con adición de plastificantes, agentes desmoldeadores y pigmentos adecuados, tales como, por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina, polietilenglicoles (plastificantes), talco, ácido silícico (agentes desmoldeadores), dióxido de titanio o pigmentos de óxido de hierro (pigmentos).

40 La capa de ingrediente activo contiene la sustancia activa éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]propiónico (BIBR 1048) en forma de su sal de metanosulfonato farmacéuticamente aceptable, así como aglutinantes y eventualmente agentes desmoldeadores. Como aglutinantes se emplean, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o combinaciones de estos polímeros. Se emplean preferiblemente hidroxipropilcelulosa o copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. La adición de agentes desmoldeadores tales como, por ejemplo, talco o ácido silícico sirve para evitar la aglomeración las partículas durante el proceso. El contenido de sustancia activa se sitúa en 5 a 60%, preferiblemente 10 a 50%, de la composición farmacéutica.

50 La capa más externa opcional, que sirve para reducir la abrasión elevada durante el llenado en cápsulas y/o para aumentar la estabilidad durante el almacenamiento, se compone de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, farmacéuticamente usuales. Como formadores de película se pueden emplear, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polímeros y copolímeros del ácido acrílico y del ácido metacrílico y sus ésteres, o combinaciones de estos polímeros. Como plastificantes entran en consideración, entre otros, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina o polietilenglicoles. Como pigmentos se pueden emplear, por ejemplo, dióxido de titanio o pigmentos de óxido de hierro. Preferiblemente, el revestimiento externo se compone de hidroxipropilmetilcelulosa y/o metilcelulosa, eventualmente con adición de polietilenglicoles como plastificantes.

60 Los gránulos se pueden preparar por el procedimiento descrito a continuación:

El material del núcleo que contiene ácido consiste, o bien en cristales del ácido orgánico que se emplea en cada caso o bien, más ventajosamente, en partículas aproximadamente esféricas, del tamaño deseado, con un elevado contenido de ácido orgánico, que se pueden preparar por procedimientos que son conocidos y están establecidos en la tecnología farmacéutica. Entran en consideración, en particular, la conformación del material del núcleo en procedimientos mediante bombo, en platos granuladores, o por extrusión/esferonización. A continuación, el material

del núcleo así obtenido se divide por tamizado en fracciones con el diámetro deseado. El material del núcleo adecuado tiene un diámetro medio de 0,4 a 1,5 mm, preferiblemente de 0,6 a 0,8 mm.

5 Sobre este material de núcleo que contiene ácido se aplica en primer lugar la capa aislante. Esto se puede llevar a cabo mediante procedimientos usuales, por ejemplo aplicando una dispersión acuosa del polímero soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, eventualmente con adición de plastificantes, desmoldeadores y/o pigmentos en lecho fluidizado, en bombos de grageado o en equipos para revestimiento con película usuales. En caso necesario, después se puede tamizar de nuevo.

10 A continuación de esto, se aplica la sustancia activa a partir de una dispersión que contiene aglutinante y, eventualmente, desmoldeador. El agente dispersante volátil es eliminado por secado durante el proceso y/o después del mismo. Como aglutinantes en la dispersión se pueden utilizar, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros. Se emplean preferiblemente hidroxipropilcelulosa o copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Son apropiados como agentes desmoldeadores, por ejemplo, talco o ácido silícico; se utiliza preferiblemente talco. Como agentes dispersantes entran en consideración, por ejemplo, etanol, 2-propanol, acetona, o mezclas de estos disolventes entre sí o con agua, preferiblemente 2-propanol. La aplicación de la sustancia activa sobre el material del núcleo se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos y establecidos en la tecnología farmacéutica, por ejemplo en bombos de grageado, equipos convencionales para revestimiento con película, o en un lecho fluidizado. Después se puede realizar nuevamente un proceso de tamizado.

25 A continuación, para reducir la elevada abrasión durante el llenado en cápsulas, o para aumentar la estabilidad durante el almacenamiento, todavía se puede revestir el sistema con una capa a base de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, farmacéuticamente usuales. Esto puede efectuarse con ayuda de procedimientos habituales, tales como los que ya se han mencionado en la descripción de la aplicación de la capa aislante.

30 Cuando se utiliza material del núcleo que tiene un diámetro medio de 0,4 - 1,5 mm se obtienen mediante el procedimiento antes descrito gránulos que contienen sustancia activa, que a continuación pueden ser llenados por ejemplo en cápsulas duras. Para ello se rellena en cápsulas duras, en una máquina llenadora de cápsulas corriente, un número de estas unidades que corresponde a la dosificación. Por ejemplo, entran en consideración como cápsulas duras adecuadas las cápsulas de gelatina dura o cápsulas duras hechas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); se prefieren cápsulas de HPMC. El contenido de sustancia activa de la composición farmacéutica asciende a 5 hasta 60%, preferiblemente 10 a 50%; el contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable se sitúa generalmente entre 20 y 90%, preferiblemente entre 20 y 80%.

40 Salvo que se indique otra cosa, los datos de porcentaje son siempre porcentajes en peso. Todos los datos acerca del contenido de sustancia activa se refieren, salvo que se indique otra cosa, a la base de sustancia activa de la Fórmula I (no a una sal determinada).

#### Ensayos clínicos

45 En los primeros ensayos clínicos en sujetos de experimentación con comprimidos convencionales que contenían el compuesto de la Fórmula I se comprobó que aparecían niveles plasmáticos muy variables debidos a malas absorciones esporádicas. La variabilidad de las curvas de nivel plasmático es claramente menor después de la administración del compuesto de la Fórmula I en forma de disolución administrada por vía oral; en este caso no se observó mala absorción.

50 Los estudios han demostrado que el compuesto de Fórmula I tiene una relativamente buena solubilidad en agua a valores bajos de pH, mientras que a valores de pH por encima de 5 es prácticamente insoluble, según la definición de la Farmacopea Europea. Por esa razón, en una rama de tratamiento de los ensayos clínicos se administró a los sujetos pantoprazol, que sirve para inducir un pH gástrico incrementado.

55 Por ejemplo, se ensayaron las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 acerca de su biodisponibilidad en comparación con un comprimido convencional.

60 Para ello se ensayó clínicamente en cuanto a su biodisponibilidad la formulación preparada según el Ejemplo 1, que tiene un contenido de base de sustancia activa de 50 mg por cápsula, en un total de 15 sujetos. En una rama de tratamiento, los sujetos recibieron la composición por la boca (= administración por vía oral) en ayunas, sin tratamiento previo. En otra rama de tratamiento, los mismos sujetos fueron previamente tratados con 40 mg de pantoprazol b.i.d. (= dos veces al día) por vía oral durante tres días antes de la administración por vía oral de la composición, para aumentar el pH gástrico; el tratamiento con pantoprazol se continuó durante la administración de la formulación de acuerdo con la invención.

65 El grado de absorción se estableció mediante la determinación cuantitativa de la excreción urinaria del metabolito activo de la Fórmula II.

## ES 2 380 704 T3

La biodisponibilidad relativa después del pretratamiento con pantoprazol se situó por término medio en el 94%, en comparación con la administración sin pretratamiento

- 5 En condiciones de administración similares, la biodisponibilidad relativa (basada en el área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo) de un comprimido con un contenido de 50 mg de sustancia activa que había sido desarrollado y preparado según el estado de la técnica y no contenía ácido orgánico soluble en agua, después de un pretratamiento análogo con pantoprazol, se situó en el 18%. La siguiente lista da la composición exacta del comprimido utilizado:

10

	<b>Componente</b>	<b>mg/comprimido</b>
<b>Núcleo</b>	Mesilato del compuesto de la Fórmula I	57,7
	Monohidrato de lactosa	58,0
	Celulosa microcristalina	48,3
	Crospovidona	3,4
	Estearato de magnesio	2,6
<b>Revesti- miento de película</b>	Polietilenglicol 6000	0,56
	Dióxido de titanio	0,80
	Talco	0,64
	Hidroxipropilmetilcelulosa	1,92
	Amarillo de óxido de hierro	0,08
	Total	174,0

Por tanto la biodisponibilidad relativa resultó mejorada por el uso de la formulación de acuerdo con la invención en un factor de aproximadamente 5.

15

La formulación preparada de acuerdo con el Ejemplo 2, con un contenido de base de sustancia activa de 50 mg por cápsula, fue también ensayada clínicamente con respecto a su biodisponibilidad en un total de 15 sujetos. En una rama de tratamiento, los sujetos recibieron la composición por vía oral en ayunas, sin tratamiento previo. En otra rama de tratamiento, los mismos sujetos fueron previamente tratados con 40 mg de pantoprazol b.i.d. (= dos veces al día) por vía oral durante tres días antes de la administración por vía oral de la composición, para aumentar el pH gástrico; el tratamiento con pantoprazol se continuó durante la administración de la formulación de la invención.

20

El grado de absorción se estableció mediante la determinación cuantitativa de la excreción urinaria del metabolito activo de la Fórmula II.

25

La biodisponibilidad relativa después del pretratamiento con pantoprazol se situó por término medio en el 76%, en comparación con la administración sin pretratamiento.

30

En condiciones de administración similares, la biodisponibilidad relativa (basada en el área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo) de un comprimido con un contenido de 50 mg de sustancia activa que había sido desarrollado y preparado según el estado de la técnica y no contenía ácido orgánico soluble en agua, después de un pretratamiento análogo con pantoprazol, se situó en el 18%. La siguiente lista da la composición exacta del comprimido utilizado:

	Componente	mg/comprimido
Núcleo	Mesilato del compuesto de la Fórmula I	57,7
	Monohidrato de lactosa	58,0
	Celulosa microcristalina	48,3
	Crospovidona	3,4
	Estearato de magnesio	2,6
Revesti- miento de película	Polietilenglicol 6000	0,56
	Dióxido de titanio	0,80
	Talco	0,64
	Hidroxipropilmetilcelulosa	1,92
	Amarillo de óxido de hierro	0,08
	Total	174,0

5 Por tanto, la biodisponibilidad relativa de la sustancia activa resultó mejorada por el uso de la formulación de acuerdo con la invención, en comparación con formulaciones convencionales, en un factor de aproximadamente 4. La biodisponibilidad de las dos formulaciones de acuerdo con la invención en comparación con el comprimido antes descrito, con o sin administración simultánea de pantoprazol, se representa gráficamente en la Figura 2.

10 La experimentación clínica muestra una ventaja adicional de la forma de presentación de acuerdo con la invención que contiene el compuesto de la Fórmula I, que consiste en garantizar una suficiente biodisponibilidad de la sustancia activa, mejorada en comparación con una preparación farmacéutica convencional y ampliamente independiente del pH gástrico, reducir fluctuaciones de la biodisponibilidad de la sustancia activa y evitar malas absorciones. Otra característica ventajosa de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es su idoneidad para todos los pacientes, es decir, también para aquellas personas en las cuales el pH gástrico está incrementado por causa de la variabilidad fisiológica normal, por causa de una enfermedad, o por la administración simultánea de medicamentos que aumentan el pH gástrico.

15 En el caso de la administración por vía oral, la dosis se sitúa convenientemente en 25 a 300 mg de la base de la sustancia activa (por cápsula), preferiblemente de 50 a 200 mg, de manera particularmente preferible de 75 a 150 mg de la base de la sustancia activa, en cada caso de 1 a 2 veces al día.

20 La relación ácido-sustancia activa preferida se sitúa en aproximadamente 0,9:1 hasta aproximadamente 4:1, y se prefiere particularmente una relación de aproximadamente 1:1 y de aproximadamente 3:1. Preferiblemente, se utiliza al menos 1 equivalente de ácido por mol de compuesto de la Fórmula I. El límite superior de aproximadamente 4:1 (ácido frente a sustancia activa), normalmente está determinado por el tamaño máximo aceptable (la cantidad de gránulos por cápsula) de la forma de presentación para las dosis deseadas.

25 Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención:

30 Ejemplo 1

	Composición porcentual				por cápsula (mg)	por cápsula (mg)
	Material del núcleo	Capa aislante	Capa de sustancia activa	Total		
Acido tartárico	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
Goma arábiga	3,1	2,8		5,9	17,0	34,0
Talco	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
Hidroxipropilcelulosa	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1
Sustancia activa (mesilato del compuesto de la Fórmula I)	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
Suma				100,0	288,3	576,5

\*) corresponde a 50 mg del compuesto de la Fórmula I (base de sustancia activa)

\*\*) corresponde a 100 mg del compuesto de la Fórmula I (base de sustancia activa)

## ES 2 380 704 T3

### *a) Construcción de material del núcleo que contiene ácido tartárico*

#### Composición:

5	Goma arábiga	1 parte en peso
	Acido tartárico	20 partes en peso

En 4 partes en peso de agua purificada, a 50°C, se disuelve 1 parte en peso de goma arábiga, con agitación. En esta disolución se disuelven después, con agitación, 5 partes en peso de ácido tartárico.

10 En un equipo para grageado adecuado, provisto de dispositivo de suministro y evacuación de aire, se disponen previamente 8,3 partes en peso de cristales de ácido tartárico con un tamaño medio de partícula de 0,4 a 0,6 mm y se pone a girar el bombo. Con una temperatura del aire de entrada de 60° - 80°C, se rocían los cristales de ácido tartárico, a intervalos, con la disolución de ácido tartárico y goma arábiga, y se espolvorean con un total de 6,7 partes en peso de ácido tartárico en polvo, de manera que se originan partículas aproximadamente esféricas.

15 A continuación, el material del núcleo esférico, de ácido tartárico, se seca en el bombo giratorio, a una temperatura del aire de entrada de 60° - 80°C.

20 El material del núcleo se fracciona a través de una máquina tamizadora oscilante con tamices de anchura nominal de malla de 0,6 y 0,8 mm. La fracción buena entre 0,6 y 0,8 mm se utiliza en el tratamiento posterior.

### *b) Aislamiento del material del núcleo que contiene ácido tartárico*

#### Composición:

25	Material del núcleo que contiene ácido tartárico	23 partes en peso
	Goma arábiga	1 parte en peso
	Talco	2 partes en peso

30 En una mezcla de 6,7 partes en peso de etanol del 96% y 13,5 partes en peso de agua purificada se disuelve, con agitación, 1 parte en peso de goma arábiga. Después, en la disolución se dispersan, con agitación, 2 partes en peso de talco.

35 En un equipo de proceso en lecho fluidizado, a una temperatura del aire de entrada de 35° - 40°C, se rocían con la dispersión de goma arábiga y talco en un procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 23 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico.

A continuación, el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, se seca en una estufa por circulación de aire, a 40°C, durante 8 horas.

40 Para eliminar aglomerados, el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado y seco, se tamiza a través de un tamiz de anchura nominal de malla de 1,0 mm. La fracción buena (tamaño de grano inferior a 1 mm) se somete a la elaboración ulterior.

### *c) Construcción de la capa de sustancia activa*

45	<u>Composición:</u>	
	Material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado	91 partes en peso
	Hidroxipropilcelulosa	5 partes en peso
	Talco	4 partes en peso
50	Sustancia activa (mesilato de BIBR 1048)	25 partes en peso

En 168 partes en peso de 2-propanol se disuelve hidroxipropilcelulosa con agitación, y a continuación se dispersa en esta disolución, con agitación, la sustancia activa y talco.

55 En un equipo de proceso en lecho fluidizado, a una temperatura del aire de entrada de 20° - 30°C, se rocían con la dispersión que contiene la sustancia activa, en un procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 91 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado.

60 A continuación, los gránulos que contienen sustancia activa se secan en una estufa por circulación de aire, a 35°C, durante 8 horas.

Para eliminar aglomerados, los gránulos que contienen sustancia activa se tamizan con un tamiz de anchura nominal de malla de 1,25 mm. La fracción buena (tamaño de grano inferior a 1,25 mm) se somete a la elaboración ulterior.

65

## ES 2 380 704 T3

### d) Llenado en cápsulas

5 Una cantidad de gránulos que contienen sustancia activa, en cada caso con 50 o 100 mg de base de sustancia activa, se envasa por medio de una máquina llenadora de cápsulas en cápsulas de forma alargada, de gelatina dura o de HPMC, del tamaño 1 o del tamaño 0.

### Ejemplo 2

	Composición porcentual				por cápsula (mg)	por cápsula (mg)
	Material del núcleo	Capa aislante	Capa de sustancia activa	Total		
Acido tartárico	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
Goma arábica	1,9	1,7		3,6	5,2	15,6
Talco	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
Hidroxipropilcelulosa	-	-	8,0	8,0	11,5	34,6
Sustancia activa (mesilato del compuesto de la Fórmula I)	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0**
Suma				100,0	144,2	432,5

10 \*) corresponde a 50 mg del compuesto de la Fórmula I (base de sustancia activa)

\*\*\*) corresponde a 150 mg del compuesto de la Fórmula I (base de sustancia activa)

### a) Construcción de material del núcleo que contiene ácido tartárico

#### 15 Composición:

Goma arábica 1 parte en peso  
Acido tartárico 20 partes en peso

20 En 4 partes en peso de agua purificada, a 50°C, se disuelve 1 parte en peso de goma arábica, con agitación. En esta disolución se disuelven después, con agitación, 5 partes en peso de ácido tartárico.

25 En un equipo para grageado adecuado, provisto de dispositivo de suministro y evacuación de aire, se disponen previamente 8,3 partes en peso de cristales de ácido tartárico con un tamaño medio de partícula de 0,4 a 0,6 mm y se pone a girar el bombo. Con una temperatura del aire de entrada de 60° - 80°C, se rocían los cristales de ácido tartárico, a intervalos, con la disolución de ácido tartárico y goma arábica, y se espolvorean con un total de 6,7 partes en peso de ácido tartárico en polvo, de manera que se originan partículas aproximadamente esféricas.

30 A continuación, el material del núcleo esférico, de ácido tartárico, se seca en el bombo giratorio, a una temperatura del aire de entrada de 60° - 80°C.

El material del núcleo se fracciona a través de una máquina tamizadora oscilante con tamices de anchura nominal de malla de 0,6 y 0,8 mm. La fracción buena entre 0,6 y 0,8 mm se utiliza en el tratamiento posterior.

### b) Aislamiento del material del núcleo que contiene ácido tartárico

#### 35 Composición:

Material del núcleo que contiene ácido tartárico 23 partes en peso  
Goma arábica 1 parte en peso  
Talco 2 partes en peso

40 En una mezcla de 6,7 partes en peso de etanol del 96% y 13,5 partes en peso de agua purificada se disuelve, con agitación, 1 parte en peso de goma arábica. Después, en la disolución se dispersan, con agitación, 2 partes en peso de talco.

45 En un equipo de proceso en lecho fluidizado, a una temperatura del aire de entrada de 35° - 40°C, se rocían con la dispersión de goma arábica y talco en un procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 23 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico.

50 A continuación, el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, se seca en una estufa por circulación de aire, a 40°C, durante 8 horas.

Para eliminar aglomerados, el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado y seco, se tamiza a través de un tamiz de anchura nominal de malla de 1,0 mm. La fracción buena (tamaño de grano inferior a 1 mm) se somete a

la elaboración ulterior.

c) Construcción de la capa de sustancia activa

5 Composición:

Material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado	57 partes en peso
Hidroxipropilcelulosa	10 partes en peso
Talco	8 partes en peso
Sustancia activa (mesilato de BIBR 1048)	50 partes en peso

10 En 335 partes en peso de 2-propanol se disuelve hidroxipropilcelulosa con agitación, y a continuación se dispersa en esta disolución, con agitación, la sustancia activa y talco.

15 En un equipo de proceso con lecho fluidizado, a una temperatura del aire de entrada de 20° - 30°C, se rocían con la dispersión que contiene la sustancia activa, en un procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 91 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado.

20 A continuación, los gránulos que contienen sustancia activa son secados en una estufa por circulación de aire, a 35°C, durante 8 horas.

Para eliminar aglomerados, los gránulos que contienen sustancia activa se tamizan con un tamiz de anchura nominal de malla de 1,25 mm. La fracción buena (tamaño de grano inferior a 1,25 mm) se somete a la elaboración ulterior.

25 d) Llenado en cápsulas

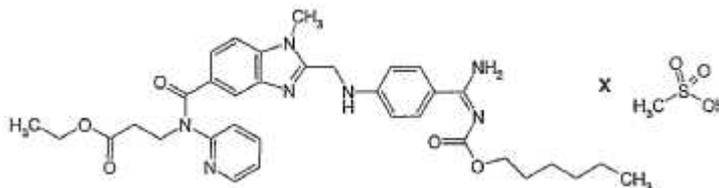
Una cantidad de gránulos que contienen sustancia activa, en cada caso con 50 o 100 mg de base de sustancia activa, se envasa por medio de una máquina llenadora de cápsulas en cápsulas, de gelatina dura o de HPMC, del tamaño 2 o del tamaño 0.

30

Ejemplo 3

Preparación de metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico

35



40 A una disolución de 3139 mg (5,0 mmol) de base de éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (preparada como se describe en el documento WO 98/37075) en 250 ml de acetato de etilo, se añadió gota a gota una disolución de 5,0 mmol de ácido metanosulfónico en 25 ml de acetato de etilo, con agitación y a temperatura ambiente. Después de unos minutos, el producto comenzó a separarse por cristalización. Se continuó agitando durante una hora más a temperatura ambiente y durante otra hora bajo enfriamiento con hielo, y después se separó el precipitado por filtración succión, se lavó con unos 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de éter dietílico y se secó a 50°C en una estufa de secado por circulación de aire.

45 Rendimiento: 94% del teórico

Punto de fusión: 178 - 179°C.

$C_{34}H_{41}N_7O_5 \times CH_4SO_3$  (723,86)

50 Análisis elemental: calculado: C 58,07% H 6,27% N 13,55% S 4,43%  
hallado: 58,11% 6,30% 13,50% 4,48%

**REIVINDICACIONES**

1.- Metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

Estructura esquemática de la composición farmacéutica:

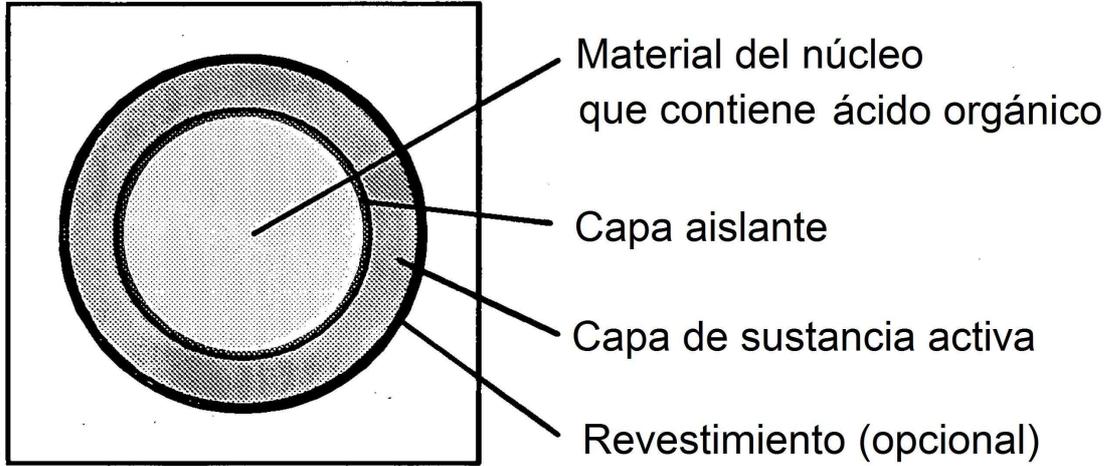


Figura 2:

