

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 076**

51 Int. Cl.:

A61K 33/44 (2006.01)

A61P 39/00 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2010** **E 10747022 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013** **EP 2470187**

54 Título: **Intervenciones de urgencia de carbón vegetal activo con sobredosificación con etexilato de dabigatrán**

30 Prioridad:

24.08.2009 US 236321 P

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

26.12.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**VAN RYN, JOANNE y
CLEMENS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

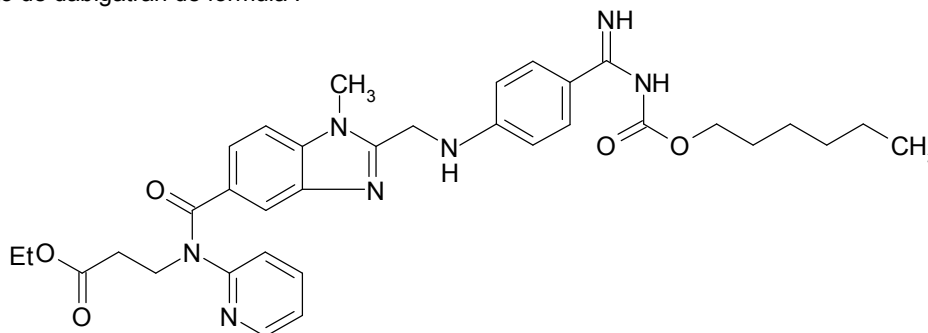
ES 2 436 076 T3

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

Intervenciones de urgencia de carbón vegetal activo con sobredosificación con etexilato de dabigatrán

- 5 La invención se refiere a un carbón vegetal para uso en el tratamiento de una sobredosificación con la sustancia activa etexilato de dabigatrán de fórmula I



I

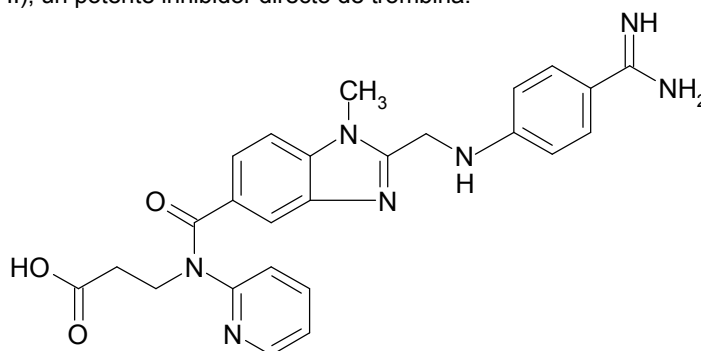
opcionalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Antecedentes de la invención

El compuesto de fórmula I se conoce de la técnica anterior y se describió por primera vez en el documento WO98/37075. Dicho compuesto es un potente inhibidor de la trombina que se puede usar, por ejemplo, en la prevención posoperatoria de trombosis venosa profunda y en la prevención de apoplejías, particularmente para evitar apoplejías en pacientes con fibrilación auricular. El documento WO 03/074056 describe la sal de adición del ácido metanosulfónico del etexilato de dabigatrán (es decir: metanosulfonato de etexilato de dabigatrán) por ser particularmente útil.

El compuesto se administra normalmente por vía oral. En particular, se pueden usar las llamadas formulaciones en pellas, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 03/074056. Estas formulaciones son composiciones en las que una capa de sustancia activa que contiene aglutinante y opcionalmente agente separador se aplica a un material nuclear sustancialmente esférico que consiste en o contiene un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable. La capa nuclear y la capa de sustancia activa están separadas la una de la otra por una llamada capa aislante. La estructura esquemática de una formulación de una sustancia activa de este tipo se muestra en la Figura 1 del documento WO 03/074056.

El etexilato de dabigatrán (I) es un profármaco, que se convierte rápidamente in vivo en el resto activo dabigatrán (compuesto de fórmula II), un potente inhibidor directo de trombina.



(II),

30 es decir, el etexilato de dabigatrán sólo se convierte en el compuesto que es realmente eficaz, a saber dabigatrán, en el cuerpo.

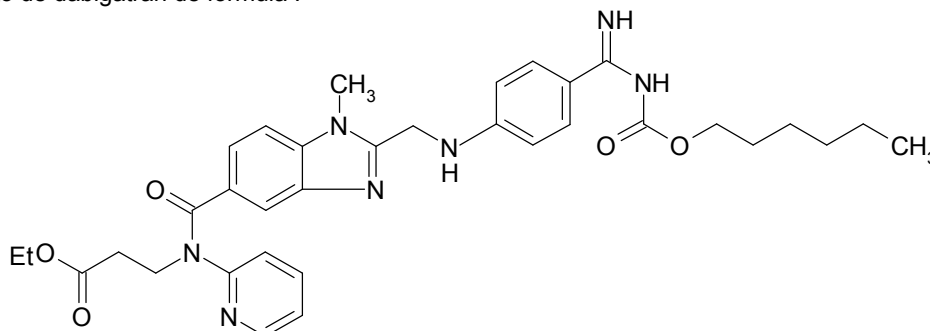
Este fármaco se está probando actualmente con respecto a la prevención de la apoplejía en pacientes con fibrilación auricular (SPAF) y se administra durante períodos de tiempo más prolongados que el sustituto warfarina. Debido a los riesgos de complicaciones hemorrágicas bajo un tratamiento crónico con anticoagulantes, existe una necesidad de una neutralización de urgencia del fármaco.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un método adecuado para la neutralización de urgencia de etexilato de dabigatrán, en particular en caso de sobredosificación.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a una posible solución del problema mencionado anteriormente.

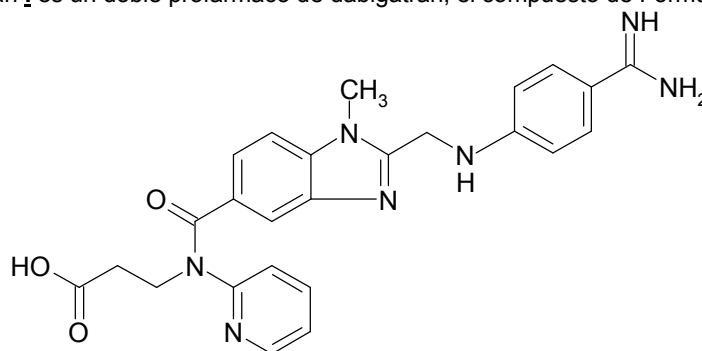
La invención se refiere a un carbón vegetal para uso en el tratamiento de una sobredosificación con la sustancia activa etexilato de dabigatrán de fórmula I



5 opcionalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. I

10 La invención se refiere a la neutralización de etexilato de dabigatrán en el estómago de un paciente, en el que una cantidad eficaz de carbón vegetal activo se administra oralmente a un paciente que lo necesite. La cantidad eficaz de carbón vegetal activo está habitualmente en un intervalo de 20 - 130 g, preferiblemente en el intervalo de 50 - 100g. La cantidad de carbón vegetal usada depende del grado de sobredosificación.

El etexilato de dabigatrán I es un doble profármaco de dabigatrán, el compuesto de Fórmula II



15 es decir, el etexilato de dabigatrán I sólo se convierte en el compuesto que es realmente eficaz, a saber el dabigatrán II, en el cuerpo. II,

20 En otra realización, la invención se refiere a la neutralización de dabigatrán II en el plasma sanguíneo, comprendiendo el método la purificación del plasma sanguíneo del paciente sobre carbón vegetal activo. La absorción de dabigatrán II sobredosificado del plasma sanguíneo podría realizarse a través de hemoperfusión sobre un filtro de carbón vegetal.

25 El grado sorprendentemente alto de absorción de etexilato de dabigatrán y dabigatrán a carbón vegetal se verificó en el experimento descrito en la presente memoria posteriormente. En estos experimentos, la unión de etexilato de dabigatrán a carbón vegetal activo en agua simula la ingestión reciente (2-5, preferiblemente 2-3 h) de grandes cantidades de etexilato de dabigatrán en el fluido estomacal. La unión de dabigatrán a carbón vegetal activo en plasma simula situaciones en las que el dabigatrán se absorbía después de la ingestión y estaba presente en altas concentraciones en el plasma.

30 En la siguiente sección se describen un método para la fabricación de formas de dosificación de dabigatrán y la forma de dosificación así obtenida.

35 El procedimiento para la fabricación de las composiciones farmacéuticas usadas en las pruebas clínicas mencionadas se caracteriza por una serie de etapas parciales. En primer lugar, se produce el núcleo 1 a partir de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable. Dentro del ámbito de la presente invención, se usa ácido tartárico para preparar el núcleo 1. El material 1 nuclear así obtenido se convierte a continuación en los llamados núcleos 3 aislados de ácido tartárico mediante pulverización de una suspensión 2 de aislamiento. Sobre estos núcleos 3 revestidos se pulveriza una suspensión 4 de dabigatrán preparada posteriormente, por medio de un proceso de revestimiento en una o más etapas de proceso. Finalmente, las pellas 5 de sustancia activa así obtenidas se envuelven en cápsulas adecuadas.

Determinación de los tamaños de partícula de ácido tartárico mediante cribado a chorro de aire

Dispositivo y ajustes de medida:

| | |
|------------------------|--|
| Dispositivo de medida: | Tamiz a chorro de aire, por ejemplo, un Alpine A 200 LS |
| Cribas: | Las necesarias |
| 5 Peso utilizado: | 10 g/criba |
| Duración: | 1 min/criba, luego 1 min cada hasta la pérdida máxima de peso de 0,1 g |

Preparación de la muestra / suministro del producto:

10 Se transfiere la sustancia a un mortero y se destruye cualquier grumo presente mediante machacado intensivo. Se coloca la criba, con tapa y cierre de caucho, en una balanza, se ajusta a cero y se pesan sobre la criba 10,0 g de la sustancia pulverizada.

15 Se colocan en el dispositivo la criba junto con su contenido, la tapa y el cierre de caucho. Se pone el temporizador a 1 minuto y se trata el material mediante cribado a chorro de aire durante este tiempo. A continuación, se pesa el residuo y se anota el resultado. Este proceso se repite hasta que la disminución en el peso del residuo después del cribado a chorro de aire sea < 0,1 g.

Ejemplo 1 - Preparación de las Pellas Iniciales

20 Se calientan 480 kg de agua a una temperatura de 50°C y se añaden con agitación 120 kg de acacia (goma arábiga) en un envase de mezcla convencional equipado con un plato y un agitador. Se continúa la agitación a temperatura constante hasta obtener una disolución transparente. Una vez que se tiene una disolución transparente (normalmente después de 1 ó 2 horas) se añaden con agitación 600 kg de ácido tartárico. El ácido tartárico se
25 añade a temperatura constante al mismo tiempo que se continúa la agitación. Después de finalizar la adición, se agita la mezcla durante aproximadamente otras 5 a 6 horas.

30 Se añaden 1000 kg de ácido tartárico a una cuba horizontal no perforada en rotación lenta (3 revoluciones por minuto) equipada con una unidad de pulverización y aplicación de polvo (por ejemplo, Driamat 2000/2.5). Antes de comenzar la pulverización, se toma una muestra de ácido para su análisis por cribado. El ácido en cuestión está formado por partículas de ácido tartárico con un tamaño de partícula en el intervalo de 0,4 - 0,6 mm.

35 La disolución ácida de caucho obtenida mediante el método anterior se pulveriza sobre las partículas de ácido tartárico así proporcionadas. Durante la pulverización, se ajusta la cantidad de aire suministrado a 1000 m³/h y a una temperatura de 35°-75°C. La presión diferencial es 2 mbar y la velocidad de rotación de la cuba es 9 revoluciones por minuto. Las boquillas deben estar dispuestas a una distancia de 350 – 450 mm del relleno.

40 La disolución ácida de caucho se pulveriza en alternancia con las etapas siguientes. Una vez que se han pulverizado aproximadamente 4,8 kg de la disolución ácida de caucho sobre las partículas de ácido tartárico de tamaño de partícula 0,4 - 0,6 mm y que la disolución se ha distribuido, se espolvorean aproximadamente 3,2 kg de ácido tartárico en polvo sobre las partículas húmedas de ácido tartárico. El polvo de ácido tartárico en cuestión consiste en partículas finas de ácido tartárico con un tamaño de partícula < 50 micrómetros. En total, se requieren 800 kg de polvo de ácido tartárico. Una vez que dicho polvo de ácido tartárico se ha espolvoreado y distribuido, se seca el material de pulverización hasta que se alcanza una temperatura del producto de aproximadamente 40°C. Esta etapa
45 es seguida a su vez por la pulverización de la disolución ácida de goma.

50 Estos ciclos se repiten hasta que se acaba la disolución ácida de caucho. Una vez que el proceso ha terminado, las pellas ácidas se secan en la cuba a 3 rpm durante 240 minutos. Con objeto de impedir la formación de una torta una vez finalizado el secado, se pone en funcionamiento un programa intermitente a 3 rpm durante 3 minutos cada hora. En el presente ejemplo, esto significa que la cuba gira a 3 rpm durante 3 minutos a intervalos de una hora y a continuación permanece en reposo. Seguidamente, las pellas ácidas se transfieren a una secadora. Dichas pellas se secan entonces a una temperatura de 60°C durante un periodo de 48 horas. Finalmente, se determina la distribución de tamaño de partícula mediante análisis por cribado. El tamaño de partícula con un diámetro de 0,6 – 0,8 mm
55 corresponde al producto. Esta fracción debe constituir >85%.

Ejemplo 2 - Aislamiento de las Pellas Iniciales

60 Para preparar la disolución de aislamiento, se colocan 666,1 (347,5) kg de etanol en el envase de mezcla y se añade la hidroxipropilmetilcelulosa (33,1 (17,3) kg) con agitación a aproximadamente 600 rpm y se disuelve. Seguidamente se añaden, bajo las mismas condiciones, 0,6 (0,3) kg de dimeticona. Un poco antes del uso, se añade talco (33,1 (17,3) kg), de nuevo con agitación, y se forma una suspensión.

65 Los 1200 (600) kg de pellas ácidas se vierten en el aparato de revestimiento (por ejemplo, un GS-Coater Mod. 600/Mod. 1200) y se pulverizan en la cuba rotatoria con la suspensión de aislamiento anteriormente descrita, mediante un proceso de pulverización en continuo que dura varias horas, a una velocidad de pulverización de 32 kg/h para los 1200 kg de mezcla o de 21 kg/h para los 600 kg de mezcla. Las pellas se secan también continuamente con suministro de aire a una temperatura de hasta 70°C.

Una vez que el revestidor GS-Coater se ha vaciado, las pellas iniciales aisladas se fraccionan mediante cribado. La fracción de producto con un diámetro $\leq 1,0$ mm se almacena y se usa posteriormente.

5 Ejemplo 3 - Preparación de la suspensión de etexilato de dabigatrán

Se añaden 26,5 kg de hidroxipropilcelulosa a 720 kg de isopropanol en un contenedor de mezcla de 1200 litros equipado con un agitador de hélice y se agita la mezcla hasta disolución completa (aproximadamente 12 - 60 horas; aproximadamente 500 rpm). Una vez que la disolución está transparente, se añaden con agitación (400 rpm) 132,3 kg de metanosulfonato de etexilato de dabigatrán (forma polimórfica I) y se agita la mezcla durante aproximadamente otros 20-30 minutos. A continuación, se añaden 21,15 kg de talco a una velocidad de agitación constante y se continúa la agitación a la misma velocidad durante otros 10-15 minutos. Las etapas descritas anteriormente se llevan a cabo preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

15 Cualquier grumo formado se deshace mediante homogeneización usando un agitador UltraTurrax (aproximadamente 60-200 minutos). La temperatura de la suspensión no debe sobrepasar los 30°C a lo largo del proceso completo de fabricación.

20 Se agita la suspensión hasta que está lista para el procesado posterior, con objeto de garantizar que no ocurre sedimentación (a aproximadamente 400 rpm).

25 Si la suspensión se almacena a una temperatura justo por debajo de 30°C, se debe procesar posteriormente dentro de como máximo las 48 h siguientes. Si, por ejemplo, se fabrica la suspensión y se almacena a una temperatura de 22°C, se debe procesar posteriormente dentro de las 60 horas. Si la suspensión se almacena, por ejemplo, a una temperatura de 35°C, se debe procesar posteriormente dentro de como máximo 24 h.

Ejemplo 4 - Preparación de las pellas de sustancia activa de etexilato de dabigatrán

30 Se utiliza una cuba horizontal con un contenedor no perforado (GS Coater Mod. 600). En contraste con el método de lecho fluidizado, la suspensión se pulveriza sobre el lecho fluidizado de pellas en la cuba rotatoria, usando el método de pulverización desde arriba ("top spray"). Se pulveriza a través de boquillas de 1,4 mm de diámetro. El aire seco se hace pasar por el lecho de pellas a través de las llamadas paletas de inmersión y se transporta hacia fuera a través de una abertura en la pared posterior del revestidor.

35 Se carga la cuba horizontal con 320 kg de las pellas de ácido tartárico obtenidas según el Ejemplo 2 y se calienta el lecho de pellas. Una vez que se ha alcanzado una temperatura de producto de 43°C, se comienza la pulverización. Se pulverizan 900 kg de la suspensión previamente preparada según el Ejemplo 3, en primer lugar durante 2 h a una velocidad de pulverización de 20 kg/h, a continuación de 24 kg/h y a una presión de pulverización de 0,8 bar. La suspensión se agita constantemente. La temperatura del aire suministrado es como máximo 75°C. La cantidad de aire suministrado es aproximadamente 1900 m³/h.

45 Seguidamente, se secan las pellas en la cuba horizontal (5 revoluciones por minuto) a una temperatura de flujo de aire de al menos 30°C, como máximo 50°C, y con una cantidad de flujo de aire de 500 m³/h durante un periodo de aproximadamente 1-2 horas.

50 Se cargan a continuación 325 kg de las pellas así obtenidas en, una vez más, una cuba horizontal y se calientan a una temperatura de 43°C. Se pulverizan 900 kg de la suspensión previamente preparada según el Ejemplo 3, en primer lugar durante 2 h a una velocidad de pulverización de 20 kg/h, a continuación de 24 kg/h y a una presión de pulverización de 0,8 bar. La suspensión se agita constantemente. La temperatura del aire suministrado es como máximo 75°C. La cantidad de aire suministrado es aproximadamente 1900 m³/h.

55 Seguidamente, se secan las pellas en la cuba horizontal (5 revoluciones por minuto) a una temperatura de flujo de aire de al menos 30°C, como máximo 50°C, y con una cantidad de flujo de aire de 500 m³/h durante un periodo de aproximadamente 1-2 horas.

A continuación, se pasan las pellas secas a través de un tamiz vibratorio con un tamaño de malla de 1,6 mm y se almacenan en contenedores con desecantes hasta que se necesitan para el procesamiento posterior.

60 Las siguientes cápsulas se prepararon basándose en las pellas obtenidas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente:

| Componente | [mg] por cápsula | [mg] por cápsula |
|------------|------------------|------------------|
| | | |

ES 2 436 076 T3

| | | |
|---|----------------------|-----------------------|
| Metanosulfonato de etexilato de dabigatrán | 86,48 ⁽¹⁾ | 126,83 ⁽²⁾ |
| Acacia (goma arábica) | 4,43 | 6,50 |
| Ácido tartárico | 88,56 | 129,9 |
| Hidroximetilpropilcelulosa 2910 | 2,23 | 3,27 |
| Dimetilpolisiloxano 350 | 0,04 | 0,06 |
| Talco | 17,16 | 25,16 |
| Hidroxipropilcelulosa | 17,30 | 25,37 |
| Cápsula de HPMC | 60(3) | 70(4) |
| Total | 276,2 | 387,1 |
| ⁽¹⁾ igual a 75 mg de etexilato de dabigatrán libre ⁽²⁾ igual a 110 mg de etexilato de dabigatrán libre ⁽³⁾ Peso de la cápsula aprox. 60 mg ⁽⁴⁾ Peso de la cápsula aprox. 70 mg | | |

| Componente | [mg] por cápsula |
|--|-----------------------|
| Metanosulfonato de etexilato de dabigatrán | 172,95 ⁽¹⁾ |
| Acacia (goma arábica) | 8,86 |
| Ácido tartárico | 177,14 |
| Hidroximetilpropilcelulosa 2910 | 4,46 |
| Dimetilpolisiloxano 350 | 0,08 |
| Talco | 34,41 |
| Hidroxipropilcelulosa | 34,59 |
| Cápsula de HPMC | 90 ⁽³⁾ |
| Total | 522,4 |
| ⁽¹⁾ igual a 150 mg de etexilato de dabigatrán libre ⁽³⁾ Peso de la cápsula aprox. 90 mg | |

5 En la siguiente sección se describen los experimentos que apoyan la absorción sorprendentemente alta del fármaco sobre carbón vegetal.

10 Los contenidos de 5, 10 y 20 cápsulas (150 mg/cápsula) de etexilato de dabigatrán se suspendieron en 100 ml de agua (aprox. el volumen del estómago, pH 2,7, 2,5 y 2,4, respectivamente). Cada suspensión se dividió a la mitad. A una porción se añadió una suspensión de carbón vegetal activado recientemente preparada (125 mg/ml, Ultracarbon®, Merck). Ambas suspensiones (con y sin carbón vegetal) se filtraron y las concentraciones de etexilato de dabigatrán se determinaron a través de HPLC.

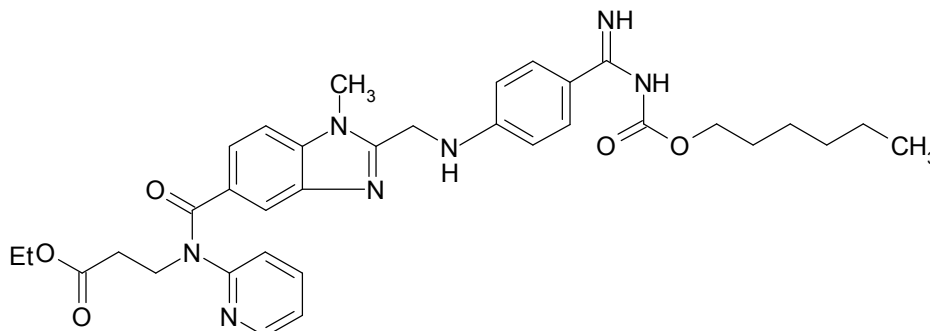
15 Niveles de 8,3, 15,6 y 29,6 mg/ml de etexilato de dabigatrán se recuperaron mediante HPLC en las suspensiones no tratadas en agua. En las suspensiones tratadas con carbón vegetal, el pico de etexilato de dabigatrán ya no era detectable, esto indicaba que >99,9% de etexilato de dabigatrán era adsorbido por el carbón vegetal activado para las tres concentraciones probadas.

20 En los experimentos en plasma se añadió dabigatrán a una fracción de plasma a concentraciones supratrapéuticas de 470 y 940 ng/ml. La muestra se dividió a continuación y se añadió carbón vegetal activo a una mitad a la concentración especificada por el fabricante (125 mg/ml), o la dilución 1:11 de esta. Los niveles de dabigatrán en plasma se midieron mediante un método de LC-MS/MS validado.

25 Después de añadir la sustancia activa dabigatrán al plasma, se obtenían valores de $394 \pm 19,4$ y $824 \pm 39,3$ ng/ml (media \pm DE) en plasma no tratado. La adición de carbón vegetal activado a ambas concentraciones reducía los niveles de dabigatrán hasta <1,01 ng/ml (es decir, cerca de o por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo).

REIVINDICACIONES

1. Carbón vegetal para uso en el tratamiento de una sobredosis de la sustancia activa etexilato de dabigatrán de fórmula I

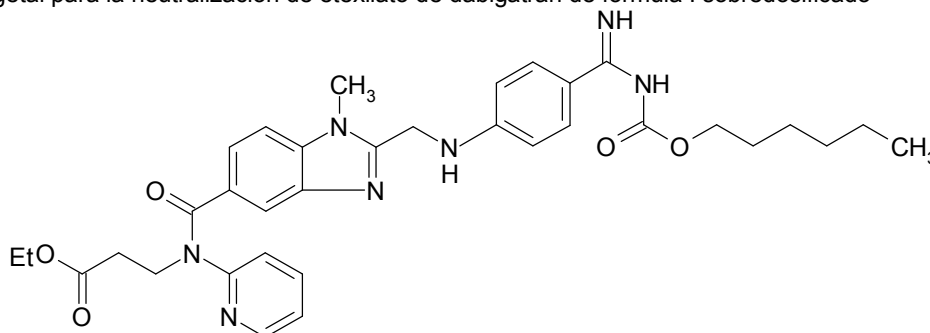


5 opcionalmente en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. I

2. Carbón vegetal para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el carbón vegetal se administra oralmente.

10 3. Carbón vegetal para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cantidad de carbón vegetal administrado oralmente está en un intervalo de 20 - 130 g.

4. Carbón vegetal para la neutralización de etexilato de dabigatrán de fórmula I sobredosificado

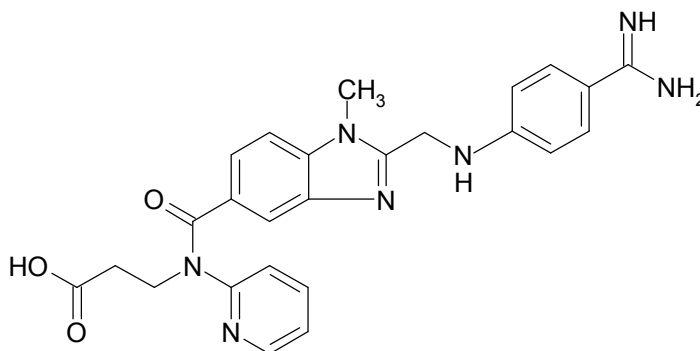


15 opcionalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. I

5. Carbón vegetal para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el carbón vegetal se administra oralmente.

20 6. Carbón vegetal para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cantidad de carbón vegetal administrado oralmente está en un intervalo de 20 - 130 g.

7. Carbón vegetal para el de absorber dabigatrán II



25 a partir de plasma sanguíneo de un paciente, que comprende la etapa de purificar el plasma sanguíneo sobre carbón vegetal activo. II,

8. Carbón vegetal para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la absorción de dabigatrán II del plasma sanguíneo se realiza a través de hemoperfusión sobre un filtro de carbón vegetal.