

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 117**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2011** **E 11704996 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 2542224**

54 Título: **Composición farmacéutica oral que contiene dabigatran etexilato**

30 Prioridad:

01.03.2010 EP 10155059

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

17.10.2014

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**BRUECK, SANDRA;
PAETZ, JANA;
KOEBERLE, MARTIN y
STROHMEYER, JUTTA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 509 117 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

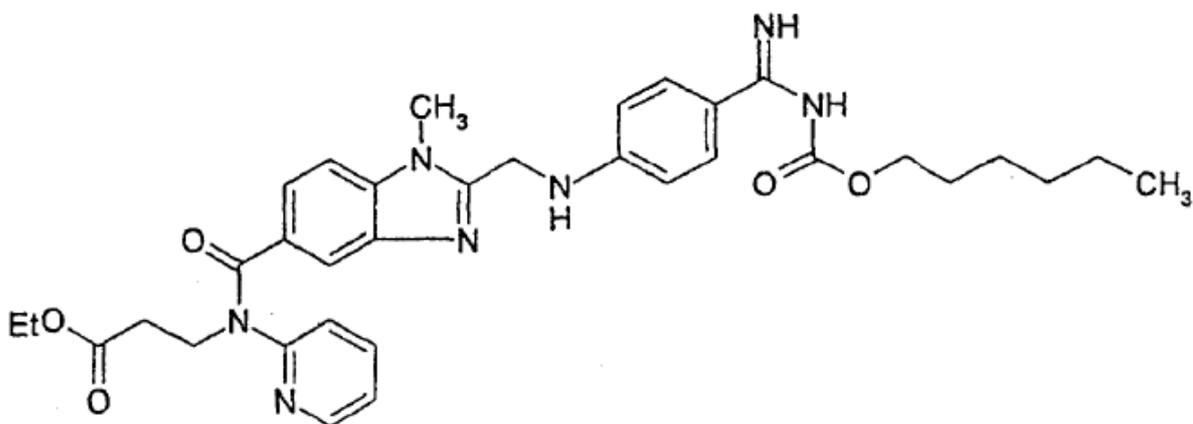
Composición farmacéutica oral que contiene dabigatran etexilato

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que contiene dabigatran etexilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

10 Los documentos WO03074056, WO2008009639, WO2010020602 y WO2010007016 desvelan formulaciones de dabigatran etexilato.

El dabigatran etexilato (etiléster de ácido 3-[(2-[[4(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)piridin-2-il-amino]-propiónico) tiene la siguiente fórmula química:



15 Dicho principio activo ya se conoce por el documento WO 98/37075. El campo de indicación principal de dicho principio activo es la profilaxis postoperatoria de las trombosis venosas profundas y la profilaxis de las apoplejías.

20 La hidrosolubilidad del principio activo es de solo 1,8 mg/ml. Por otra parte, el principio activo tiene una alta solubilidad dependiente del pH que aumenta en gran medida en ambiente ácido. Esto acarrea el problema de que las composiciones farmacéuticas orales convencionales tienen grandes variaciones en la biodisponibilidad, ya que la solubilidad del principio activo depende del valor de pH en el estómago del paciente. Esto es particularmente problemático en pacientes en los que el valor de pH del estómago es modificado por la variabilidad fisiológica, enfermedades o medicaciones previas (por ejemplo, inhibidores de PP). Por lo tanto, existe la necesidad de
25 composiciones farmacéuticas orales del principio activo dabigatran etexilato que proporcionen una liberación que sea independiente del valor de pH del estómago y, por lo tanto, proporcionen una biodisponibilidad del principio activo.

30 El documento WO 03/074056 sugiere una composición farmacéutica para la aplicación oral que comprende, además del principio activo, uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables que tienen una hidrosolubilidad de > 1 g/250 ml a 20 °C. Sin embargo, las correspondientes composiciones farmacéuticas pueden provocar incompatibilidades en el paciente. Además, la adición del ácido orgánico restringe la posible cantidad de principio activo en un comprimido apropiado o en una cápsula apropiada. Este problema se agrava aún más por el hecho de que, como norma general, los ácidos orgánicos solo tienen una baja capacidad de tamponamiento, de manera que
35 se tienen que añadir cantidades relativamente altas de ácido para provocar un posible efecto sobre el valor de pH del ambiente en disolución de un comprimido apropiado.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que estos y otros problemas se pueden resolver mediante la adición de un excipiente ácido inorgánico a una composición farmacéutica oral que contenga dabigatran etexilato. Así pues, la
40 presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende dabigatran etexilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente ácido inorgánico.

Sin quedar vinculados a teoría alguna, se cree que, por tanto, la composición farmacéutica oral se tolera mejor que las composiciones conocidas de la técnica anterior, ya que el excipiente ácido inorgánico se basa en ácidos o sales que ya están presentes en el organismo. Además, los excipientes ácidos inorgánicos a menudo presentan un único bajo peso molecular, de manera que es posible reducir el tamaño de la forma de dosificación y aumentar la carga de principio activo, respectivamente, en comparación con las composiciones farmacéuticas convencionales. Este efecto se ve reforzado por el hecho de que los excipientes ácidos inorgánicos, debido a su alta capacidad de tamponamiento, son capaces de absorber altas variaciones intra-individuales del valor de pH del estómago también
45 en cantidades bajas y, por tanto, de garantizar una disolución y un flujo de entrada uniformes de principio activo.

El excipiente ácido inorgánico empleado en la composición farmacéutica oral de acuerdo con la invención debería tener en una solución acuosa al 1 % un valor de pH de < 6, preferentemente un valor de pH en el intervalo de 1-4.

5 Un excipiente ácido inorgánico adecuado puede ser cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, pudiendo ser especialmente un ácido inorgánico o una sal ácida inorgánica. La cantidad del excipiente ácido inorgánico empleada puede ser seleccionada por el experto de manera que, en la disolución de la composición farmacéutica oral, se ajuste un valor de pH ácido en el ambiente del principio activo. Por ejemplo, la proporción en peso del principio activo con respecto al excipiente ácido inorgánico puede estar en el intervalo de 1:10 a 10:1.

10 Los excipientes ácidos inorgánicos particularmente adecuados son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Especialmente, en los ácidos muy volátiles tales como el ácido clorhídrico, se ha demostrado que es ventajoso que también estén presentes microencapsulados, adsorbidos en un aglutinante o absorbidos en un aglutinante. Los aglutinantes adecuados para esto son, en particular, polímeros y ácido silícico, especialmente ácido silícico pirógeno tal como aerosil. Como polímeros, se pueden emplear ventajosamente polímeros hidrófilos y, en particular, polímeros hidrosolubles que tengan una hidrosolubilidad de > 0,01 mg/ml. También es adecuada la celulosa microcristalina.

15 En general, la denominación de "polímero hidrófilo" comprende polímeros con grupos polares. Los ejemplos de grupos polares son hidroxilo, amino, carboxi, carbonilo, éteres, ésteres y sulfonatos. Se prefieren particularmente los grupos hidroxilo.

20 Por lo general, el polímero hidrófilo tiene un peso molecular medio en el intervalo de entre 1.000 y 250.000 g/mol, preferentemente 2.000 y 100.000 g/mol, prefiriéndose particularmente entre 4.000 y 85.000 g/mol. Además, una solución al 2 % (p/p) del polímero hidrófilo en agua pura tiene preferentemente una viscosidad de entre 2 y 8 mPas a 25 °C. La viscosidad se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), VI edición, sección 2.2.10.

25 Además, el polímero hidrófilo tiene preferentemente una temperatura de transición vítrea (Tg) de entre 20 °C y 220 °C, preferentemente de 25 °C a 160 °C. La temperatura de transición vítrea (Tg) es la temperatura a la que el polímero hidrófilo se vuelve quebradizo al enfriarse y se ablanda al calentarse. Eso significa que el polímero hidrófilo se ablanda por encima de la temperatura de transición vítrea y se puede deformar plásticamente sin romperse. La temperatura de transición vítrea se determina por medio de un Mettler-Toledo® DSC 1 usando una velocidad de calentamiento de 10 °C/min y una velocidad de enfriamiento de 15 °C/min.

30 Los ejemplos de polímeros hidrófilos adecuados son derivados de celulosa, en particular, derivados hidrófilos de la celulosa (por ejemplo, HPMC, HPC, carboximetilcelulosa, preferentemente en forma de sal de sodio o de calcio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa), polivinilpirrolidona, preferentemente con un peso molecular de 10.000 a 60.000 g/mol, copolímeros de PVP, preferentemente copolímeros que comprenden unidades de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo, povidona, VA64, BASF), preferentemente con un peso molecular de entre 40.000 y 70.000 g/mol, poli(oxietileno)alquiléter, polietilenglicol, polímeros de cobloques de óxido de etileno y óxido de propileno (poloxámero, Pluronic), derivados de polimetacrilatos, alcohol polivinílico, derivados de alcohol polivinílico, polietilenglicol y derivados de polietilenglicol.

35 Para la preparación de adsorbatos o absorbatos apropiados a partir del ácido inorgánico y el aglutinante, el ácido se puede pulverizar, por ejemplo, sobre el aglutinante o, en cambio, granular, o el aglutinante se puede dispersar en una solución del ácido. Como alternativa, por ejemplo, se puede secar por pulverización o liofilizar comúnmente una solución/suspensión de ácido y aglutinante.

40 Como alternativa al ácido inorgánico, se puede usar una sal ácida inorgánica como el excipiente ácido inorgánico. Como sal ácida inorgánica, es adecuada cualquier sal farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, hidrogenofosfatos y dihidrogenofosfatos, hidrogenosulfatos, cloruro de amonio, sulfato de amonio, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro ferroso, cloruro férrico, cloruro de calcio y sulfato de calcio. Los hidrogenofosfatos y los dihidrogenofosfatos, y los hidrogenosulfatos son en particular sales de metales alcalinos o de amonio, especialmente sales de sodio, potasio y amonio. Las sales mencionadas incluyen sus solvatos, especialmente hidratos tales como, por ejemplo, cloruro de magnesio hexahidratado, cloruro de calcio monohidratado o dihidratado, sulfato de calcio dihidratado, sulfato de magnesio monohidratado y cloruro férrico hexahidratado.

45 La sal inorgánica debería ser hidrosoluble, siendo las sales hidrosolubles aquellas que tienen una solubilidad de > 0,01 mg/ml. Además, en la composición farmacéutica oral de acuerdo con la invención, se pueden emplear mezclas de uno o más ácidos inorgánicos y/o una o más sales ácidas inorgánicas.

50 La sal ácida inorgánica bien se puede mezclar directamente con el principio activo y procesar en composiciones farmacéuticas apropiadas o la sal se puede preparar durante la preparación de la composición farmacéutica mediante la adición de un ácido y de una base. Por ejemplo, se pueden añadir cantidades adecuadas de ácido fosfórico e hidróxido de sodio o de potasio para obtener un tampón de fosfato de potasio como la sal ácida

65

inorgánica.

Como alternativa, la sal ácida inorgánica también puede estar presente adsorbida sobre un aglutinante o absorbida en un aglutinante. Los aglutinantes adecuados son los mencionados anteriormente para los ácidos inorgánicos, pudiéndose obtener también adsorbatos y absorbatos adecuados de acuerdo con los métodos mencionados anteriormente para los ácidos inorgánicos.

Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente adecuada del dabigatran etexilato es la sal mesilato, es decir, la sal del ácido metanosulfónico.

La alta capacidad de tamponamiento y la baja masa molar de los excipientes ácidos inorgánicos empleados de acuerdo con la invención permiten la preparación de composiciones farmacéuticas orales con una alta carga de principio activo. Por lo tanto, en una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica oral de acuerdo con la invención contiene más del 45 % en peso, preferentemente más del 50 % en peso de dabigatran etexilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo basándose en el peso total de la composición.

Debido a la naturaleza ácida de algunos de los excipientes ácidos inorgánicos empleados, puede ser ventajoso separar espacialmente estos excipientes en la composición farmacéutica del principio activo. Por ejemplo, esto se puede lograr por microencapsulación del ácido inorgánico. En una realización alternativa, es posible que el excipiente ácido inorgánico esté presente en un material núcleo que consista en o que contenga el excipiente, y que el material núcleo esté rodeado por una capa que contenga el principio activo. Además, el material núcleo y la capa que contiene el principio activo pueden estar separados entre sí por una capa intermedia. En el documento WO 03/074056, se describen más detalladamente composiciones farmacéuticas elaboradas correspondientemente.

Por ejemplo, la composición farmacéutica oral de acuerdo con la invención puede estar presente en forma de una cápsula o un comprimido.

Además del polímero hidrófilo presente opcionalmente, la composición farmacéutica puede contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como, por ejemplo, cargas, lubricantes, agentes de control de flujo, agentes de liberación y disgregantes ("Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", editado por H. P. Fiedler, IV edición, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", III edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE.UU., y Pharmaceutical Press, Londres).

Cargas: la composición farmacéutica puede contener una o más cargas. En general, una carga es una sustancia que aumenta el volumen aparente de la mezcla y, por lo tanto, el tamaño de la forma de dosificación resultante. Los ejemplos preferidos de cargas son la lactosa y el hidrogenofosfato de calcio. La carga puede estar presente en una cantidad del 0 al 80 % en peso, preferentemente entre el 10 y el 60 % en peso del peso total de la composición.

Lubricantes: la función del lubricante consiste en asegurar que tengan lugar la aglomeración y la expulsión sin mucha fricción entre los sólidos y las paredes. Preferentemente, el lubricante es un estearato de metal alcalinotérreo o un ácido graso tal como ácido esteárico. Por lo general, el lubricante está presente en una cantidad del 0 al 2 % en peso, preferentemente entre el 0,5 y el 1,5 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

Disgregantes: normalmente, se entiende por disgregante una sustancia que es capaz de romper el comprimido en pedazos más pequeños tan pronto como entra en contacto con un líquido. Los disgregantes preferidos son croscarmelosa sódica, carboximetil-almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona) o carboximetilglicolato sódico (por ejemplo, Explotab) y bicarbonato de sodio. Por lo general, los disgregantes están presentes en una cantidad del 0 al 20 % en peso, preferentemente entre el 1 y 15 % en peso del peso total de la composición.

Agentes de control de flujo: como agente de control de flujo se puede usar, por ejemplo, sílice coloidal. Preferentemente, el agente de control de flujo está presente en una cantidad del 0 al 8 % en peso, más preferentemente en una cantidad entre el 0,1 y 3 % en peso del peso total de la composición.

Agentes de liberación: el agente de liberación puede ser, por ejemplo, talco, y está presente en una cantidad entre el 0 y 5 % en peso, preferentemente en una cantidad entre el 0,5 y 3 % en peso de la composición.

Además, la presente invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica oral como se ha descrito anteriormente que comprende mezclar el principio activo con el excipiente ácido inorgánico y, opcionalmente, tras etapas de procesamiento adicionales, comprimir la mezcla para dar comprimidos o llenar cápsulas con la mezcla. En dicho método, el excipiente ácido inorgánico es preferentemente microencapsulado, adsorbido sobre un aglutinante o absorbido en un aglutinante antes de mezclarlo. Para ello, el excipiente ácido inorgánico se puede mezclar, por ejemplo, en solución con el aglutinante o el aglutinante se puede disolver en la solución tampón y secarse posteriormente. El secado se puede llevar a cabo mediante secado por pulverización, liofilización o granulación sobre un vehículo.

Ahora, se explica la presente invención más detalladamente con respecto a los siguientes ejemplos, sin que estos se deban interpretar como limitantes.

Ejemplo 1:

5

Dabigatran etexilato mesilato	86,55 mg
Avicel 102	78 mg
Dihidrogenofosfato de sodio	55,00 mg
Ácido fosfórico	qs
HPMC	18 mg
Kollidon CL	8 mg
Aerosil	1 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg

Ejemplo 2:

Dabigatran etexilato mesilato	86,55 mg
Dicafos	20 mg
Dihidrogenofosfato de amonio	70,00 mg
Ácido fosfórico	qs
Povidon 25	5 mg
Kollidon CL	8 mg
Aerosil	1 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

10 En los ejemplos 1 y 2, se disuelven las sales ácidas inorgánicas en agua y, posteriormente, se ajusta el valor de pH de la solución a menos de 3 con ácido fosfórico. En esta solución, se disuelve el polímero y, posteriormente, se seca por pulverización/liofiliza. Se mezcla el producto intermedio preparado con el principio activo, carga, agente detonante y mejorador de flujo durante 15 min en el vaso. Tras añadir el lubricante, se vuelve a mezclar de nuevo durante 5 min. La mezcla final se puede comprimir para dar comprimidos o usarse para llenar cápsulas.

15

Como alternativa, el principio activo ya se puede añadir al proceso de fabricación de los productos intermedios o la preparación se puede transferir a un método de granulación. En el presente documento, se usó la solución de polímero a pH controlado para granular la carga y el principio activo. Se tamizó el granulado seco sobre 0,71 mm y, posteriormente, se mezcló con disgregante y mejorador de flujo durante 15 min en un vaso. Tras añadir el lubricante, se mezcló durante otros 5 min. La mezcla final se puede comprimir para dar comprimidos o, como alternativa, usarse para llenar cápsulas.

20

Ejemplo 3:

Dabigatran etexilato mesilato	86,55 mg
Lactosa monohidratada	60 mg
Dihidrogenofosfato de potasio	65,00 mg
Ácido fosfórico	qs
Croscarmelosa	8 mg
Aerosil	1 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

25

Se disuelve la sal ácida inorgánica en agua y, seguidamente, se ajusta el valor de pH de la solución a menos de 3 con ácido fosfórico. Posteriormente, se seca por pulverización/se liofiliza la solución. Se mezcla el producto intermedio preparado con la carga, disgregante y mejorador de flujo durante 5 min en el vaso. Tras añadir el lubricante, se vuelve a mezclar de nuevo durante 5 min. La mezcla final se puede comprimir para dar comprimidos o usarse para llenar cápsulas.

30

Como alternativa, el principio activo ya se puede añadir al proceso de fabricación del producto intermedio.

Ejemplo 4:

35

Dabigatran etexilato mesilato	86,55 mg
Lactosa anhidra	55 mg
Cloruro de magnesio hexahidratado	55,00 mg
Croscarmelosa	8 mg
Aerosil	1 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

Se mezclan todas las sustancias, excepto el estearato de magnesio, durante 15 min en el vaso. Tras añadir el

ES 2 509 117 T3

estearato de magnesio, se mezcla durante otros 5 min. La mezcla final se puede comprimir para dar comprimidos o usarse para llenar cápsulas.

Ejemplo 5:

5

Dabigatran etexilato mesilato	86,55 mg
Celulosa microcristalina (MCC)	80 mg
Povidon 25	15,00 mg
Ácido clorhídrico	qs
Kollidon CL	8 mg
Aerosil	1 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

Se ajusta una solución acuosa de Povidon 25 a pH 1 con ácido clorhídrico. Con esta solución de granulación, se granula la MCC en el granulador de lecho fluido. Se mezcla el granulado seco con Kollidon CL y Aerosil durante 10 min en el vaso. Tras añadir el estearato de magnesio, se mezcla durante otros 5 min. La mezcla final se puede comprimir para dar comprimidos o usarse para llenar cápsulas.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica oral que comprende dabigatran etexilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente ácido inorgánico.
2. La composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el excipiente ácido inorgánico tiene en una solución acuosa al 1 % un valor de pH < 6.
- 10 3. La composición farmacéutica oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el excipiente ácido inorgánico es un ácido inorgánico y/o una sal ácida inorgánica.
4. La composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el ácido inorgánico se selecciona de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.
- 15 5. La composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el ácido inorgánico está presente microencapsulado, adsorbido sobre un aglutinante o absorbido en un aglutinante.
6. La composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el aglutinante se selecciona de entre polímeros, en particular, polímeros hidrófilos, y ácido silícico.
- 20 7. La composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la sal ácida inorgánica se selecciona de entre hidrogenofosfatos y dihidrogenofosfatos, hidrogenosulfatos, cloruro de amonio, sulfato de amonio, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro ferroso, cloruro férrico, cloruro de calcio y sulfato de calcio.
- 25 8. La composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los hidrogenofosfatos y dihidrogenofosfatos y los hidrogenosulfatos son sales alcalinas o de amonio.
- 30 9. La composición farmacéutica oral de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, en la que la sal ácida inorgánica está presente adsorbida sobre un aglutinante o absorbida en un aglutinante.
10. La composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el aglutinante se selecciona de entre polímeros, en particular, polímeros hidrófilos, y ácido silícico.
- 35 11. La composición farmacéutica oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el principio activo está presente en forma de sal de mesilato.
- 40 12. La composición farmacéutica oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene más del 45 % en peso de dabigatran etexilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo basándose en el peso total de la composición.
- 45 13. La composición farmacéutica oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un material núcleo que consiste en o que contiene el excipiente ácido inorgánico y una capa que contiene el principio activo rodeando el material núcleo.
- 50 14. La composición farmacéutica oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una cápsula o un comprimido.
15. Un método de preparación de una composición farmacéutica oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende mezclar el principio activo con el excipiente ácido inorgánico y, opcionalmente, tras etapas de procesamiento adicionales, comprimir la mezcla para dar comprimidos o usar la mezcla para llenar cápsulas.
16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el excipiente ácido inorgánico se microencapsula, adsorbe sobre un aglutinante o absorbe en un aglutinante antes de mezclarlo.