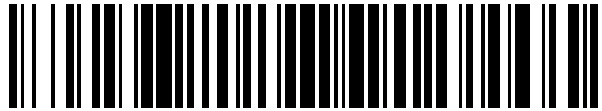


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 771**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2011 E 11764455 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2603503**

54 Título: **Sal de bismesilato etexilato de dabigatrán, formas en estado sólido y proceso para la preparación de las mismas**

30 Prioridad:

27.09.2010 EP 10179845

24.11.2010 US 417022 P

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

12.11.2015

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

FISCHER, DIRK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 550 771 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

Sal de bismesilato etexilato de dabigatrán, formas en estado sólido y proceso para la preparación de las mismas

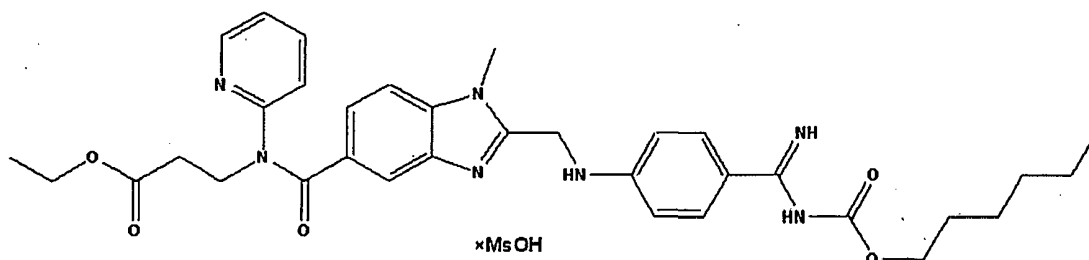
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al bismesilato etexilato de dabigatrán, a una forma cristalina del mismo, y a una composición farmacéutica que lo comprende a él o a dicha forma cristalina del mismo; y a métodos de preparación del bismesilato etexilato de dabigatrán, de dicha forma cristalina del mismo y de dicha composición farmacéutica.

10

Antecedentes de la invención

El mesilato de etexilato de dabigatrán tiene la estructura química:



15

El mesilato de etexilato de dabigatrán tiene el nombre químico, sal del mesilato de 3-[[2-[[4-(N'-(hexiloxi)carbonil]carbamidoil)fenil]amino]metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]carbonil](2-piridinil)amino}propanoato de etilo. El mesilato de etexilato de dabigatrán es un fármaco anticoagulante de la clase de los inhibidores directos de la trombina. El mesilato de etexilato de dabigatrán se comercializa con el nombre comercial Pradaxa® por Boehringer Ingelheim.

20

Los documentos WO 2003/074056, WO 2005/028468 y WO 2005/023249 desvelan una sal de mesilato del etexilato de dabigatrán, así como formas cristalinas, que es, en todas aquellas publicaciones, una sal de monomesilato.

25

El documento WO 2005/028468 desvela formas cristalinas del mesilato de etexilato de dabigatrán. Se sugiere que la sal, de acuerdo con la publicación WO 2005/028468, aumenta la solubilidad del etexilato de dabigatrán.

30

Los documentos WO 2006/114415 y WO 2008/043759 desvelan sales adicionales de etexilato de dabigatrán.

35

El polimorfismo, la existencia de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una sola molécula, como el mesilato de etexilato de dabigatrán, puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas que tienen distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas como el punto de fusión, el patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD), el patrón de identificación de absorción de infrarrojos y el espectro de RMN en estado sólido. Una forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente al de otra forma polimórfica. El comportamiento térmico puede medirse en el laboratorio mediante técnicas tales como el punto de fusión en capilar, el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC), así como el contenido de disolvente en la forma polimórfica, que se han utilizado para distinguir formas polimórficas.

40

La diferencia en las propiedades físicas de las diferentes sales y formas polimórficas es resultado de la orientación y las interacciones intermoleculares de moléculas adyacentes o complejos en el sólido a granel. En consecuencia, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular y que sin embargo tienen propiedades físicas ventajosas distintas en comparación con otras formas polimórficas del mismo compuesto o complejo.

45

Una de las propiedades físicas más importantes de los compuestos farmacéuticos es su solubilidad en solución acuosa, en particular su solubilidad en los jugos gástricos de un paciente. Por ejemplo, donde la absorción a través del tracto gastrointestinal es lenta, a menudo es deseable para un medicamento que es inestable a las condiciones en el estómago o el intestino del paciente que se disuelva lentamente de modo que no se acumule en un entorno perjudicial.

50

El descubrimiento de nuevas sales de etexilato de dabigatrán y de formas polimórficas del mismo puede proporcionar nuevas oportunidades para mejorar la síntesis y las características del principio activo farmacéutico (PAF). Dichos descubrimientos también pueden ampliar el repertorio de materiales que un investigador científico en formulación tiene disponible para el diseño, por ejemplo, de una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación selectiva u otra característica deseada.

55

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una sal de bismesilato del etexilato de dabigatrán.

- 5 La presente invención proporciona además la sal de bismesilato del etexilato de dabigatrán y su forma cristalina para su uso en la preparación de etexilato de dabigatrán y sales de etexilato de dabigatrán, tal como el monomesilato.

10 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación del etexilato de dabigatrán y las sales del mismo, tal como la sal de monomesilato, que comprende la preparación de la sal de bismesilato del etexilato de dabigatrán de acuerdo con la presente invención, y su conversión al etexilato de dabigatrán o a una sal del mismo.

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán para su uso en la prevención de los coágulos de sangre en un paciente que padece, o es susceptible a, la formación de coágulos de sangre.

Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 muestra un patrón de difractograma de rayos X de polvo ("PXRD") de la forma cristalina del bismesilato etexilato de dabigatrán, que puede designarse como forma Ms2-A.

La Figura 2 muestra un patrón de difractograma de rayos X de polvo ("PXRD") de la forma cristalina del bismesilato etexilato de dabigatrán, que puede designarse como forma Ms2-A (preparada de acuerdo con el ejemplo 2).

25 La Figura 3 muestra el termograma de DSC de la forma cristalina del bismesilato etexilato de dabigatrán Ms2-A.

La Figura 4 proporciona un patrón de RMN ¹³C en estado sólido de la forma cristalina del bismesilato etexilato de dabigatrán Ms2-A.

30 La Figura 5 proporciona un patrón de RMN ¹³C en estado sólido de la forma cristalina del bismesilato etexilato de dabigatrán Ms2-A.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se refiere al bismesilato etexilato de dabigatrán, a su forma cristalina y a una composición farmacéutica que lo comprende; así como a un método de preparación de los mismos.

40 Una forma cristalina puede describirse en el presente documento como que se caracteriza mediante datos gráficos sustancialmente "como se representa en" una Figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X de polvo, espectros de FTIR y espectros de RMN en estado sólido. La persona experta entenderá que dichas representaciones gráficas de los datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en las intensidades relativas de los picos y las posiciones de los picos debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y la pureza de la muestra, que son bien conocidos por la persona experta. No obstante, la persona experta sería capaz de comparar fácilmente los datos gráficos de las Figuras del presente documento con datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes.

50 Una forma cristalina (o polimorfo) puede describirse en el presente documento como polimórficamente pura o sustancialmente libre de cualesquier otras formas cristalinas (o polimórficas) de bismesilato etexilato de dabigatrán o de monomesilato de etexilato de dabigatrán. Como se utiliza en el presente documento en este contexto, la expresión "sustancialmente libre" se entenderá que significa que la forma cristalina contiene el 20% o menos, el 10% o menos, el 5% o menos, el 2% o menos o el 1% o menos de cualquier otra forma del compuesto objeto según se mide, por ejemplo, mediante PXRD. Por tanto, los polimorfos de bismesilato etexilato de dabigatrán descritos en el presente documento como sustancialmente libres de otras formas polimórficas se entendería que contienen más del 80% (p/p), más del 90% (p/p), más del 95% (p/p), más del 98% (p/p) o más del 99% (p/p) de la forma polimórfica objeto de monomesilato de etexilato de dabigatrán o de bismesilato etexilato de dabigatrán. Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, los polimorfos de bismesilato etexilato de dabigatrán descritos pueden contener del 1% al 20% (p/p), del 5% al 20% (p/p), del 5% al 10%, del 5% al 1% (p/p) o del 2% al 1% (p/p), preferentemente el 1% (p/p) o menos de una o más de otras formas cristalinas de monomesilato de etexilato de dabigatrán o de bismesilato etexilato de dabigatrán.

60 Los términos "XRPD" y "PXRD" se utilizan indistintamente en la bibliografía científica por aquellos expertos en la técnica del análisis de la difracción de rayos X de polvo y la presente solicitud no hace distinción entre estas dos expresiones o sus abreviaturas.

65

Como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, las mediciones de PXRD se toman utilizando la longitud de onda 1,5406 Å de la radiación cobre K α .

5 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "forma cristalina húmeda" se refiere a un polimorfo que no se secó utilizando ninguna de las técnicas convencionales para retirar el disolvente residual.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "forma cristalina seca" se refiere a un polimorfo que se secó utilizando cualquier técnica convencional para retirar el disolvente residual.

10 Una cosa, por ejemplo, una mezcla de reacción, puede caracterizarse en el presente documento como que está, o se dejó que llegara, a "temperatura ambiente", a menudo abreviado "TA". Esto significa que la temperatura de la cosa está cerca, o es igual, a la del espacio, por ejemplo, la habitación o la campana extractora, en el que se encuentra la cosa. Típicamente, la temperatura ambiente es de desde aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 30°C, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, o de aproximadamente 25°C.

15 Un proceso o etapa puede describirse en el presente documento como que se realiza "durante la noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o etapa, que se extiende en el tiempo durante la noche, cuando ese proceso o etapa no puede observarse activamente. Este intervalo de tiempo es de desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 10-18 horas, típicamente de aproximadamente 16 horas.

20 Como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "aislado" en referencia al bismesilato etexilato de dabigatrán o a su forma cristalina corresponde al bismesilato etexilato de dabigatrán (o a su forma cristalina) que está separado físicamente de la mezcla de reacción, donde se forma.

25 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "etanol absoluto" se refiere al etanol que tiene el 1% (porcentaje en peso/peso) o menos de agua o el 0,5% o menos de agua, en particular, el 0,25% o menos de agua, más particularmente, el 0,15% o menos de agua.

30 Como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "anhidro" en relación con el bismesilato etexilato de dabigatrán y/o su forma cristalina se refiere a un bismesilato etexilato de dabigatrán cristalino que no contiene más del 1% (p/p), más preferentemente no más del 0,5% (p/p) de agua ni de disolventes orgánicos incorporados en la estructura cristalina, según se mide mediante TGA.

35 El término "solvato", como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, se refiere a una forma cristalina que incorpora un disolvente en la estructura cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato con frecuencia se denomina "hidrato". El disolvente de un solvato puede estar presente ya sea en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

40 La presente invención proporciona la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán y su forma cristalina. La sal y la forma cristalina de la presente invención pueden tener propiedades ventajosas seleccionadas entre al menos una de entre: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad - tal como estabilidad de almacenamiento, estabilidad a la deshidratación, estabilidad a la conversión polimórfica, baja higroscopicidad, bajo contenido de disolventes residuales. En particular, la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán y su forma cristalina, descritas en la presente invención, tienen una solubilidad mejorada, particularmente en comparación con la sal de monomesilato; y son estables tras el almacenamiento a una temperatura de aproximadamente 25°C y una humedad relativa (RH) de aproximadamente el 60%, o a una temperatura de almacenamiento de aproximadamente 40°C y una humedad relativa de aproximadamente el 75%; durante un periodo de al menos dos semanas.

45 El etexilato de dabigatrán tiene una solubilidad en agua de solamente 1,8 mg/ml. Además, la solubilidad depende fuertemente del pH. En un ambiente ácido la solubilidad aumenta fuertemente. Esto da como resultado problemas en la biodisponibilidad del principio activo porque su solubilidad depende del valor pH en el estómago del paciente. Surgen problemas particulares para los pacientes que tienen un estómago en el que el valor de pH se altera, por ejemplo, debido a la variabilidad fisiológica, las enfermedades o la premedicación, tal como debido a los inhibidores de la bomba de protones (PP).

50 Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que los problemas anteriores y otros adicionales se resuelven proporcionando una sal de etexilato de dabigatrán con ácido metanosulfónico en una relación molar de aproximadamente 1:2. Por tanto, la presente invención se refiere al bismesilato etexilato de dabigatrán. La solubilidad de la sal de bismesilato del etexilato de dabigatrán aumenta significativamente en comparación con la solubilidad de la sal de monomesilato conocida. Mientras que el monomesilato de etexilato de dabigatrán tiene una solubilidad en agua a 37°C de 14,7 mg/ml, el bismesilato etexilato de dabigatrán de la presente invención tiene una solubilidad en agua a 37°C de 33,9 mg/ml. Además, la alta solubilidad del bismesilato etexilato de dabigatrán da como resultado una alta biodisponibilidad del principio activo.

55 En una realización, la invención abarca la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán.

5 El anterior bismesilato etexilato de dabigatrán de la presente invención puede ser amorfo o cristalino. Además, puede estar en forma de hidrato o solvato. Las formas cristalinas del bismesilato etexilato de dabigatrán incluyen diferentes formas cristalinas polimórficas. Además, el bismesilato etexilato de dabigatrán de la presente invención puede estar en forma de una mezcla de fracciones amorfas y cristalinas.

Preferentemente, la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán anterior se aísla, preferentemente en una forma cristalina.

10 Preferentemente, la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán anterior se aísla, preferentemente en una forma cristalina.

15 En una realización preferida, la presente invención proporciona bismesilato etexilato de dabigatrán en una determinada forma cristalina polimórfica que muestra un patrón de XRPD que tiene picos a $15,8 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta, $20,4 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta y $24,3 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta, preferentemente el bismesilato etexilato de dabigatrán tiene uno, dos o tres picos adicionales seleccionados entre $19,1 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta, $23,6 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta y $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta.

20 En una realización más preferida, la presente invención proporciona bismesilato etexilato de dabigatrán en una determinada forma cristalina polimórfica que muestra un patrón de XRPD que tiene picos a $15,8 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta, $19,1 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta, $20,4 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta, $23,6 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta, $24,3 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta y $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2-Theta.

25 En una realización particularmente preferida, la forma cristalina polimórfica del bismesilato etexilato de dabigatrán de la presente invención muestra sustancialmente el patrón de XRPD de la Figura 1. Los picos principales de este patrón se resumen en la siguiente Tabla 1.

Ángulo 2-Theta $^\circ \pm 0,2$	% de Intensidad
12,2	21
15,8	76
17,0	36
19,1	72
19,8	52
20,4	100
20,7	75
23,6	69
24,3	80
25,0	74
25,8	52
29,4	44

Esta forma cristalina puede designarse como forma Ms2-A.

30 La forma Ms2-A también puede caracterizarse mediante un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene picos característicos a 33,7, 41,8, 114,9, 120,0, 130,6 y 149,0 ppm, $\pm 0,2$; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido sustancialmente como se representa en la figura 4 o en la figura 5; o mediante combinaciones de los mismos.

35 En una realización particularmente preferida, la forma Ms2-A del bismesilato etexilato de dabigatrán de la presente invención puede caracterizarse mediante un termograma de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 3. Además, la forma Ms2-A puede caracterizarse mediante cualquier combinación de los datos anteriores.

La forma cristalina anteriormente descrita del bismesilato etexilato de dabigatrán puede ser una forma anhidra.

40 El bismesilato etexilato de dabigatrán anteriormente descrito puede prepararse mediante un proceso que comprende disolver etexilato de dabigatrán, preferentemente base libre de etexilato de dabigatrán o monomesilato de etexilato de dabigatrán, en un disolvente; y poner en contacto la solución obtenida con ácido metanosulfónico para formar una mezcla, con lo cual la relación molar entre el etexilato de dabigatrán y el ácido metanosulfónico es de aproximadamente 1:1,8 o inferior, preferentemente de entre aproximadamente 1:1,8 y 1:2,2, preferentemente de 1:2 y lo más preferentemente de aproximadamente 1:1,9.

45

Puede utilizarse cualquier disolvente adecuado para disolver el etexilato de dabigatrán en el método anterior. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, disolventes orgánicos, tales como acetona y acetato de etilo.

5 El ácido metanosulfónico puede añadirse a la solución de etexilato de dabigatrán en forma no diluida o diluida. Si se diluye, el ácido metanosulfónico puede mezclarse con el mismo disolvente o uno diferente que el que se utiliza en la preparación de la solución de etexilato de dabigatrán. En una realización preferida, el ácido metanosulfónico se añade en forma de una solución en el mismo disolvente que se utiliza en la preparación de la solución de etexilato de dabigatrán.

10 El ácido metanosulfónico puede añadirse a la solución de etexilato de dabigatrán inmediatamente en una porción o durante un periodo prolongado de tiempo, tal como gota a gota. Por ejemplo, una solución de ácido metanosulfónico diluido puede añadirse a la solución de etexilato de dabigatrán durante un periodo de 15-40 minutos. La mezcla resultante después puede mantenerse, opcionalmente con agitación, durante un tiempo adecuado, durante el cual se produce la precipitación del producto.

15 La formación del bismesilato etexilato de dabigatrán puede realizarse a cualquier temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente o cualquier otra temperatura adecuada, en un disolvente adecuado, tal como acetona y se seca, por ejemplo a una temperatura elevada de por ejemplo 50°C al vacío.

20 La presente invención también proporciona un proceso para la preparación del bismesilato etexilato de dabigatrán en un alto grado de cristalinidad. Se descubrió sorprendentemente que la cristalinidad del bismesilato etexilato de dabigatrán obtenido mediante el método anteriormente descrito, o cualquier otro, puede aumentarse poniendo en contacto el bismesilato etexilato de dabigatrán con acetona a una temperatura elevada. El aumento de la cristalinidad puede observarse, por ejemplo, mediante la comparación de los patrones de XRPD del bismesilato etexilato de dabigatrán antes y después del tratamiento con acetona caliente. En una realización preferida, la presente invención proporciona un método de aumento de la cristalinidad del bismesilato etexilato de dabigatrán que comprende poner en contacto el bismesilato etexilato de dabigatrán con acetona a una temperatura elevada. Preferentemente, la temperatura está en el intervalo desde 40°C hasta el punto de ebullición de la mezcla, preferentemente la temperatura está en el intervalo desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C y más
25
30 preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 65°C. El tiempo de contacto no está particularmente limitado y puede ser de, por ejemplo, cuatro horas o más, tal como aproximadamente seis horas.

35 La sal de bismesilato etexilato de dabigatrán y su forma cristalina descritas anteriormente pueden utilizarse para preparar etexilato de dabigatrán y sales de etexilato de dabigatrán, tal como el monomesilato, así como composiciones farmacéuticas de los mismos.

40 En una realización, la invención abarca un proceso para preparar monomesilato de etexilato de dabigatrán que comprende preparar la sal de bismesilato del etexilato de dabigatrán y/o su forma cristalina de acuerdo con la presente invención y convertirla en monomesilato de etexilato de dabigatrán. La conversión puede hacerse, ya sea mediante la conversión primero de la sal de bismesilato en la forma de base libre y hacerla reaccionar con una cantidad suficiente de ácido metanosulfónico, o, como alternativa, la conversión puede hacerse mediante la basificación de la sal de bismesilato directamente a la forma de monomesilato. El proceso puede realizarse, por ejemplo, mediante la basificación de la sal de bismesilato del etexilato de dabigatrán, preferentemente una solución de dicha sal, y, si es necesario, hacerla reaccionar con ácido metanosulfónico en una cantidad adecuada para obtener una sal de monomesilato. Dicha cantidad, típicamente, puede estar en una relación molar entre el etexilato de dabigatrán y el ácido metanosulfónico de desde aproximadamente 1:0,95 hasta aproximadamente 1:0,99, preferentemente entre aproximadamente 1:0,95 y 1:0,98.

50 La sal de bismesilato etexilato de dabigatrán y su forma cristalina descrita anteriormente también puede utilizarse para preparar composiciones farmacéuticas.

La presente invención proporciona la sal de bismesilato del etexilato de dabigatrán y su forma cristalina para su uso en la preparación de la composición farmacéutica.

55 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende etexilato de dabigatrán y su forma cristalina. Esta composición farmacéutica puede comprender adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 La presente invención también proporciona el uso del etexilato de dabigatrán anteriormente descrito y su forma cristalina para la fabricación de un medicamento.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende bismesilato etexilato de dabigatrán para su uso en la prevención de los coágulos de sangre en un paciente que padece, o es susceptible a, la formación de coágulos de sangre.

65

La presente invención se refiere además a una preparación farmacéutica que comprende bismesilato etexilato de dabigatrán como principio activo farmacéutico. La preparación farmacéutica de la presente invención preferentemente es una preparación oral sólida, tal como una cápsula o comprimido.

5 La preparación farmacéutica puede contener adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, sustancias de deslizamiento, disgregantes, agentes reguladores de flujo y agentes liberadores. Los excipientes adecuados se desvelan, por ejemplo, en "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", publicado por H. P. Fielder, cuarta edición y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", tercera edición, publicada por A. H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE.UU. y
10 Pharmaceutical Press, Londres.

Las cargas adecuadas son, por ejemplo, la lactosa y el hidrógenofosfato de calcio. Las cargas pueden estar presentes en una cantidad del 0-80% en peso, preferentemente en una cantidad del 10-60% en peso del peso total de la composición.

15 Las sustancias de deslizamiento adecuados son, por ejemplo, las sales de metales alcalinotérreos de ácidos grasos, como el ácido esteárico. La sustancia de deslizamiento puede estar presente por ejemplo en una cantidad del 0-2% en peso, preferentemente en una cantidad del 0,5-1,5% en peso del peso total de la composición.

20 Los disgregantes adecuados son, por ejemplo, la croscarmelosa de sodio, el carboximetilalmidón de sodio, la polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), el carboximetilglicolato de sodio (tal como Explotab) y el bicarbonato de sodio. El disgregante puede estar presente en una cantidad del 0-20% en peso, preferentemente en una cantidad del 1-15% en peso del peso total de la composición.

25 Un agente regulador de flujo adecuado es, por ejemplo, la sílice coloidal. El agente regulador de flujo puede estar presente en una cantidad del 0-8% en peso, preferentemente en una cantidad del 0,1-3% en peso del peso total de esta composición.

30 Un agente liberador adecuado es, por ejemplo, el talco. El agente liberador puede estar presente en una cantidad del 0-5% en peso, preferentemente en una cantidad del 0,5-3% en peso del peso total de la composición.

La preparación farmacéutica de la presente invención puede prepararse mediante métodos bien conocidos por una persona experta en la materia.

35 Habiendo descrito la invención con referencia a ciertas realizaciones preferidas, otras realizaciones serán evidentes para un experto en la materia a partir de la consideración de la memoria. La invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de la composición y los métodos de uso de la invención. Será evidente para aquellos expertos en la materia que pueden realizarse muchas modificaciones, tanto de los materiales como de los métodos, sin apartarse del ámbito de la invención.

40 Método del difractograma de rayos X de polvo ("PXRD"):

Las muestras para la PXRD se analizaron en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker-AXS D8 Avance. Las condiciones de medición fueron las que se indican a continuación:

45 Medición en geometría de Bragg-Brentano en un goniómetro vertical (reflexión, theta/theta, diámetro del círculo de medición 435°mm) con rotación de la muestra (30 rpm) en la etapa de la muestra en posición 9

Radiación:	Cu K α 1 (1,5406 Å), Tubo (Siemens FLCu2K), alimentación 40 kV/40 mA
Detector:	detector sensible a la posición VANTEC-1, ángulo de captura de 3 ° (2 theta)
Rendija anti dispersión:	6,17°mm
Rendija de detector:	10,39°mm, hendidura Soller de 4 °, parada de haz principal (<2 2theta °)
Monocromador:	Ninguno
Segundo filtro β :	filtro de Ni 0,1°mm (0,5%)
Ángulo inicial:	2 °
Ángulo final:	55 °
Etapas:	0,017 ° 2Theta
Tiempo de etapa:	70 segundos
Software:	EVA (Bruker-AXS, Karlsruhe).

Método de RMN ¹³C en estado sólido:

5 Los espectros de RMN de las muestras sólidas se registraron en un espectrómetro de RMN Varian NMR System 600 MHz equipado con una sonda de sólidos NB Double Resonance HX MAS de 3,2°mm. La frecuencia de Larmor de los núcleos de carbono era de 150,79 MHz. Los espectros de RMN ¹³C CP-MAS se realizaron con respecto externamente al grupo metilo del hexametilbenceno (HMB) ($\delta = 17,3$ ppm). Las muestras se hicieron girar en el ángulo mágico con 10 kHz durante las mediciones de ¹³C.

10 ¹³C: La secuencia de pulsos utilizada para la adquisición del espectro era una secuencia de pulsos de MAS de polarización cruzada estándar con desacoplamiento de protones de alta potencia durante la adquisición. El retardo de las repeticiones fue de 5 segundos y el número de exploraciones fue de 400.

Método CG-EM

Instrumento:

Muestreador del aire interior del vial

Instrumento: Agilent G 1888

Horno: 70°C

Bucle: 100 °C

Línea de transferencia: 120°C

Equilibrado del vial: 15 minutos

Presión: 0,2 minutos

Llenado del bucle: 0,2 minutos

Tiempo de inyección: 0,5 minutos

15

CG-EM:

Instrumentos

CG: Agilent 7890A

MSD: Agilent 5975C

Método: HS EP 35.M

Columna: Agilent DB-624 30 m × 250 μm × 1,4 μm

Programa de temperatura: 35°C, 5 min isotérmico
35-190°C, 5°C/min
190°C, 9,4 min isotérmico

Tiempo de ejecución: 45,4 min

Gas portador: Helio Flujo: 12,9 ml/min

Presión: 85,49 kPa

Inyección: Dividida: Relación de división: 10:1

Temperatura: De entrada: 220°C

Interfaz de CG-EM: 280°C

Fuente de EM: 230°C

Quad de EM: 150°C

Presión del MSD: $1,3 \times 10^{-6}$ kPa

Archivo de ajuste: atune.u

Emisión: 34,6 μA

Energía de electrones: 69,9 eV

Repulsor: 27,8 V

Enfoque de iones: 90,2 V

Entrada de lente: 25,5 V

Voltaje del EM: 1.129,4 V

Retardo de disolvente: 2,5 min
 Análisis: 35-500 m/z

Preparación de muestras

5 En el vial con aire interior, se disolvieron 10 mg de la muestra en 1 ml de DMSO y esta solución se sometió directamente al análisis del aire interior del vial-CG-EM.

10 Una solución de calibración, que contiene 50 µg de acetona, se preparó añadiendo 63 µl de acetona a 10 ml de DMSO (conc. = 500 µg/ml), se diluyeron 100 µl de esta solución con 900 µl de DMSO y se diluyeron 100 µl de esta solución con 900 µl de DMSO (conc. = 50 µg/ml, equivalente a 5000 ppm en base a un peso de muestra de 10 mg).

15 Una solución de calibración, que contiene 50 µg de acetato de etilo, se preparó mediante la adición de 55 µl de acetato de etilo a 10 ml de DMSO (conc. = 500 µg/ml), se diluyeron 100 µl de esta solución con 900 µl de DMSO y se diluyeron 100 µl de esta solución con 900 µl de DMSO (conc. = 50 mg/ml, equivalente a 5000 ppm en base a un peso de muestra de 10 mg).

Método de calorimetría diferencial de barrido

Aparato: Mettler Toledo DSC 822e acoplado a un controlador de flujo de gas Mettler Toledo TS0800GC1 (Mettler-Toledo GmbH, Giessen, Alemania)
 Crisol de aluminio: 40 µl
 Tapa: perforada
 Intervalo de temperatura: 30°C a 300°C
 Velocidad de calentamiento: 10 °C/min
 Corriente de nitrógeno: 50 ml/min
 Software: STARe versión. 8.10
 Interpretación: modo endotérmico

20 La invención se ilustrará ahora mediante los ejemplos que no se interpretan como limitantes.

Ejemplos

Ejemplos de referencia:

25 Preparación del material de partida: Forma I de mesilato de etexilato de dabigatrán I de acuerdo con el ejemplo I del documento US 2005/0234104:

30 Se coloca 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilaminoiminometil)fenilamino]metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)piridin-2-ilamino]propionato de etilo base (52,6 kg) (que preferentemente se ha purificado previamente mediante recristalización en acetato de etilo) en un aparato agitador que se ha vuelto inerte y después se añaden 293 kg de acetona. El contenido del aparato se calienta a 40°C a 46°C con agitación. Después de que se ha formado una solución clara, el contenido del aparato se filtra en un segundo aparato agitador a través de un filtro de lente y después se enfrió a 30°C a 36°C. Se colocan 33 kg de acetona previamente enfriada a 0°C a 5°C, 7,9 kg de ácido metanosulfónico al 99,5% y otros 9 kg de acetona para el aclarado, en el contenedor suspendido del segundo

35 aparato. El contenido del recipiente suspendido se añade en cantidades medidas a la solución de 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilaminoiminometil)fenilamino]metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)piridin-2-ilamino]propionato de etilo base a 26°C a 36°C durante 15 a 40 minutos. Después, la mezcla se agita durante 40 a 60 minutos a 26°C a 33°C. Después, se enfría a 17°C a 23°C y se agita durante otros 40 a 80 minutos. La suspensión de cristales se filtra a través de un secador de filtro y se lava con un total de 270 l de acetona. El producto se seca al vacío a un

40 máximo de 50°C durante al menos 4 horas. Rendimiento: 54,5-59,4 kg; 90%-98% de la teoría en base al 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilaminoiminometil)fenilamino]metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-ilamino]propionato de etilo base.

45 Preparación del material de partida: Base libre de etexilato de dabigatrán

La base libre de etexilato de dabigatrán puede prepararse de acuerdo con los procedimientos desvelados en el documento US 6087380 - ejemplo 113 o en el documento US 7202368 - ejemplo 5.

Ejemplo 1

5 Se disolvieron 2,08 g de base libre de etexilato de dabigatrán en 14,7 ml de acetona a 30-36°C. Se añadieron 0,210 ml de ácido metanosulfónico diluido en 2,20 ml de acetona durante 15-40 min a 26-36°C. La mezcla resultante se agitó primero durante 40-60 min a 26-36°C y después durante 40-80 min a 17-23 °C.

El producto cristalino resultante se separó por filtración, se lavó con 17,87 ml de acetona y se secó a 50°C durante 18 horas a 54 kPa.

10 Ejemplo 2

Se suspendió 1,0 g de base libre de etexilato de dabigatrán en 80,0 ml de acetato de etilo. Se añadieron 0,2 ml de ácido metanosulfónico diluido en 7,21 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. El producto precipitado se separó por filtración.

15 El patrón de XRPD del producto resultante se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 3

20 Una parte del producto del ejemplo 2 se agitó en acetona a 60°C durante seis horas. El patrón de XRPD del producto resultante se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 4

25 Una parte del producto del ejemplo 2 se agitó en acetona a 60°C durante seis horas. La suspensión obtenida se filtró, se lavó con acetona y se secó. El patrón de XRPD del producto resultante se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 5

30 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l, se agitaron 500 ml de acetato de etilo y 10 g (13,7°mmol) de mesilato de etexilato de dabigatrán (Forma I) a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 1,29 g (13,5°mmol) de ácido metanosulfónico disuelto en 62 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante la noche. El precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con 20 ml de acetona y se secó a 40°C al vacío (1,5 kPa) durante la noche. El producto se analizó mediante PXRD y se descubrió que era la forma Ms2-A del bismesilato etexilato de dabigatrán.

35 Rendimiento: 11,25 g (99,9%)

40 Pureza química (HPLC): 99,67%

DSC: pico de la endotermia a 188,8°C

Contenido residual de disolvente (acetato de etilo): Por debajo del límite de detección

45 Ejemplo 6

50 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se agitaron 200 ml de acetona y 10 g (13,7°mmol) de mesilato de etexilato de DAB (Forma I) a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 1,29 g (13,5°mmol) de ácido metanosulfónico disuelto en 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante la noche. El precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con 30 ml de acetona y se secó a 40°C al vacío (1,5 kPa) durante la noche. El producto se analizó mediante PXRD y se descubrió que era la forma Ms2-A del bismesilato etexilato de dabigatrán.

55 Rendimiento: 11,25 g (99,9%)

Pureza química (HPLC): 99.67%

Contenido residual de solvente (acetona y acetato de etilo): Por debajo del límite de detección

REIVINDICACIONES

1. Una sal de bismesilato etexilato de dabigatrán.
- 5 2. La sal de bismesilato etexilato de dabigatrán de la reivindicación 1, en donde la sal es cristalina.
3. La sal cristalina de bismesilato etexilato de dabigatrán de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, caracterizada por los datos seleccionados entre: un patrón de PXRD con picos a 15,8, 20,4 y 24,3 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta, un patrón de PXRD sustancialmente como se representa en la Figura 1 (Ms2-A); y cualquier combinación de los mismos.
- 10 4. La sal de bismesilato etexilato de dabigatrán de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada por un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene picos característicos a 33,7, 41,8, 114,9, 120,0, 130,6 y 149,0 ppm, \pm 0,2; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido sustancialmente como se representa en la figura 4 o en la figura 5; o por combinaciones de los mismos.
- 15 5. La sal cristalina de bismesilato etexilato de dabigatrán de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene uno, dos o tres picos adicionales seleccionados entre los picos a 19,1, 23,6 y 25,8 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.
- 20 6. La sal cristalina de bismesilato etexilato de dabigatrán de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 15,8, 19,1, 20,4, 23,6, 24,3 y 25,8 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.
- 25 7. La sal cristalina de bismesilato etexilato de dabigatrán de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada además por los picos de difracción de rayos X de polvo enumerados en la siguiente Tabla 1:

Ángulo 2-Theta $^{\circ} \pm 0,2$	% de Intensidad
12,2	21
15,8	76
17,0	36
19,1	72
19,8	52
20,4	100
20,7	75
23,6	69
24,3	80
25,0	74
25,8	52
29,4	44

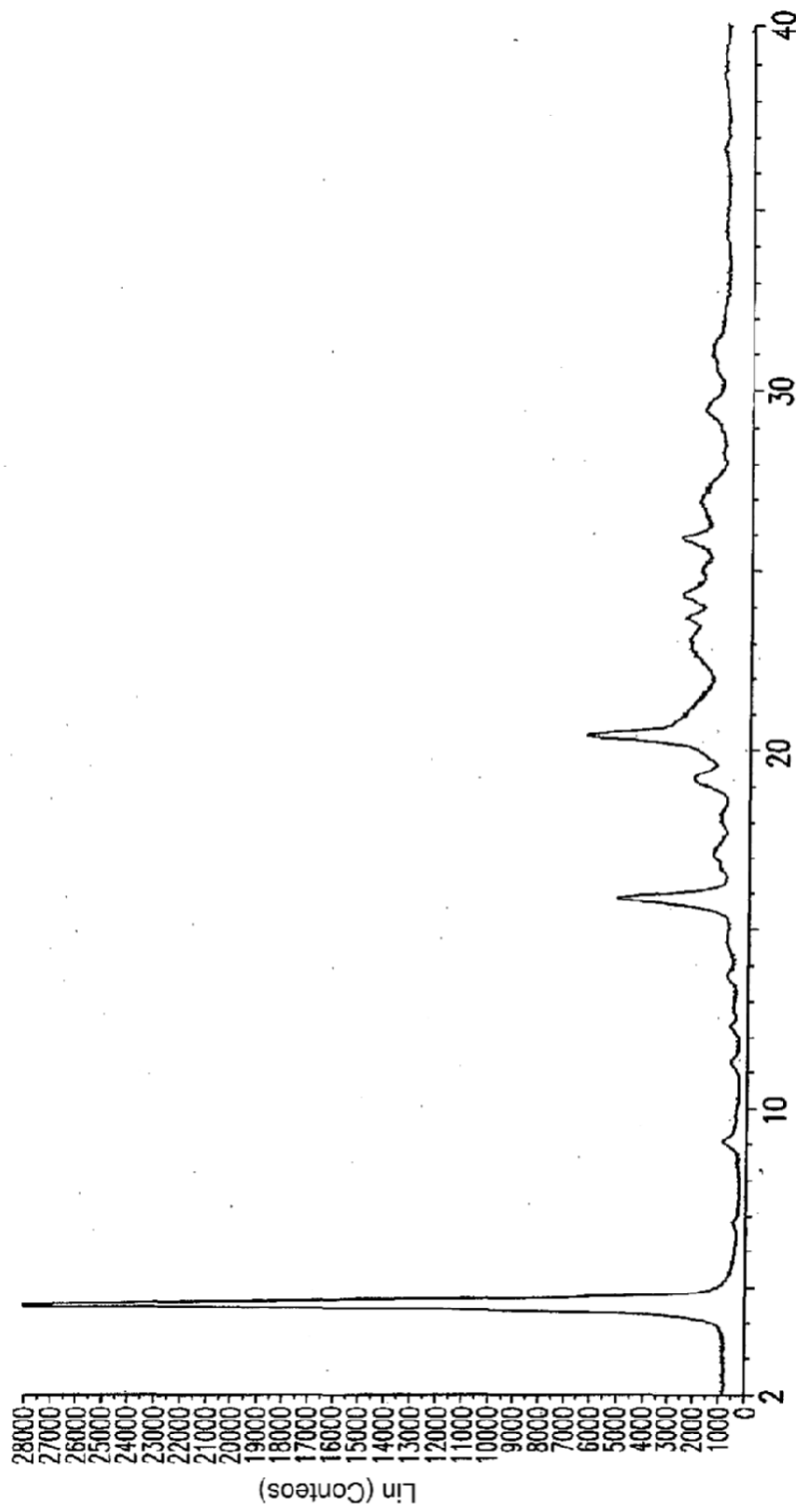
- 30 8. La sal cristalina de bismesilato etexilato de dabigatrán de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada por un termograma de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 3.
9. La sal de bismesilato etexilato de dabigatrán de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en la preparación de etexilato de dabigatrán, una sal del mismo, especialmente la sal de monomesilato, las formas en estado sólido de los mismos y las formulaciones de los mismos.
- 35 10. Un proceso para la preparación de etexilato de dabigatrán, las sales del mismo, o las formas en estado sólido de los mismos, que comprende la preparación de la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y convertirla en etexilato de dabigatrán, las sales del mismo o las formas en estado sólido de los mismos.
- 40 11. El proceso de la reivindicación 10, que comprende:
- a) la basificación de la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8; y opcionalmente
- 45 b) hacer reaccionar el producto formado en la etapa a) con un ácido.

12. El proceso de la reivindicación 11, en donde se prepara la sal de monomesilato de etexilato de dabigatrán y el ácido es el ácido metanosulfónico.

5 13. El proceso de la reivindicación 12, en donde la relación molar entre el etexilato de dabigatrán y el ácido metanosulfónico es de aproximadamente 1:0,95 a aproximadamente 1:0,99.

14. Una composición farmacéutica, especialmente una composición oral sólida, tal como una cápsula o comprimido, que comprende la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10 15. Una composición farmacéutica que comprende la sal de bismesilato etexilato de dabigatrán de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento o la prevención de coágulos de sangre en un paciente que padece, o es susceptible a, la formación de coágulos de sangre.



Escala 2-Theta

FIGURA 1

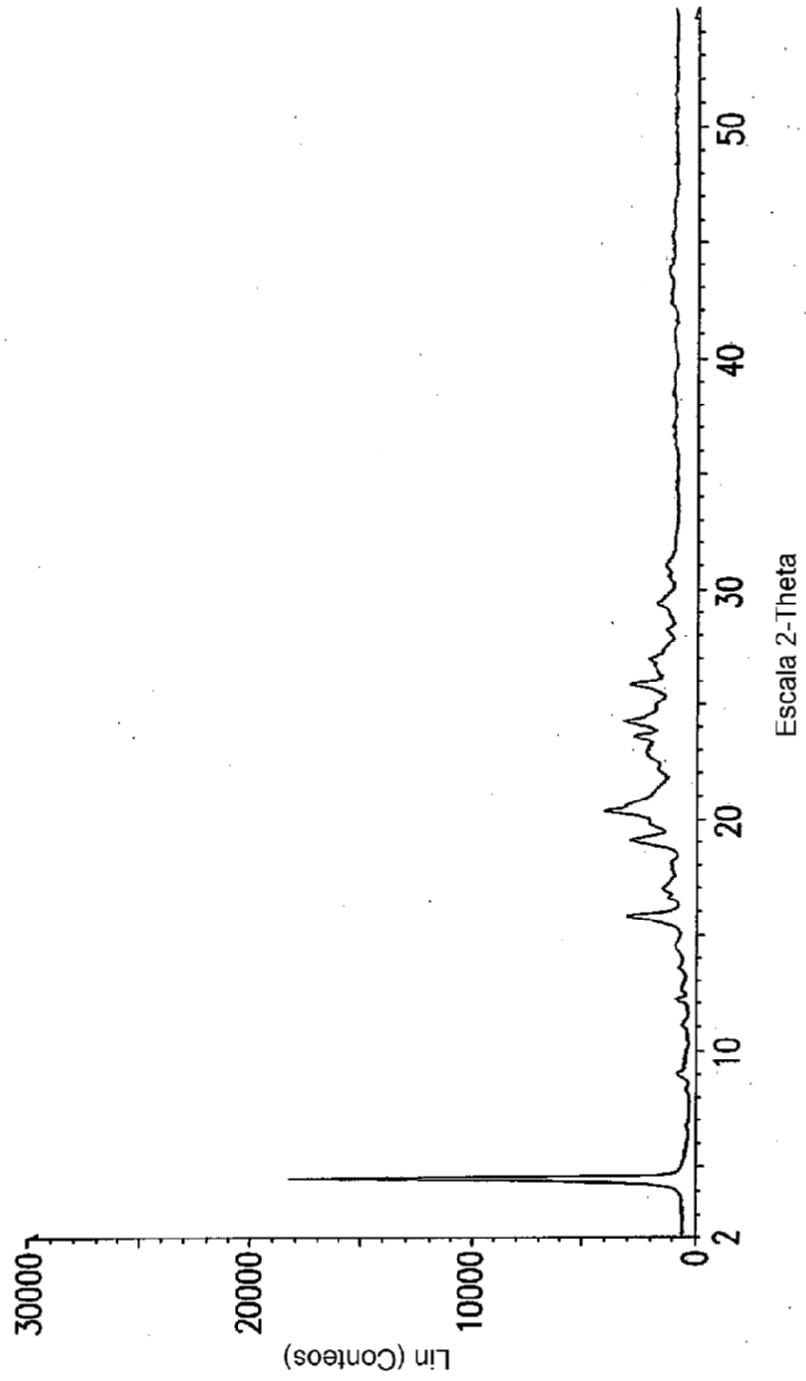


FIGURA 2

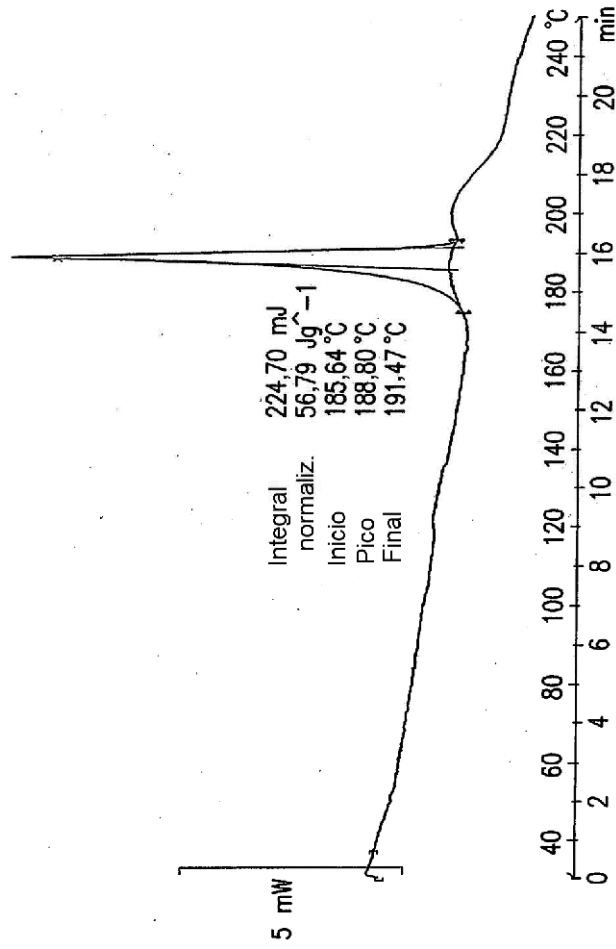


FIGURA 3

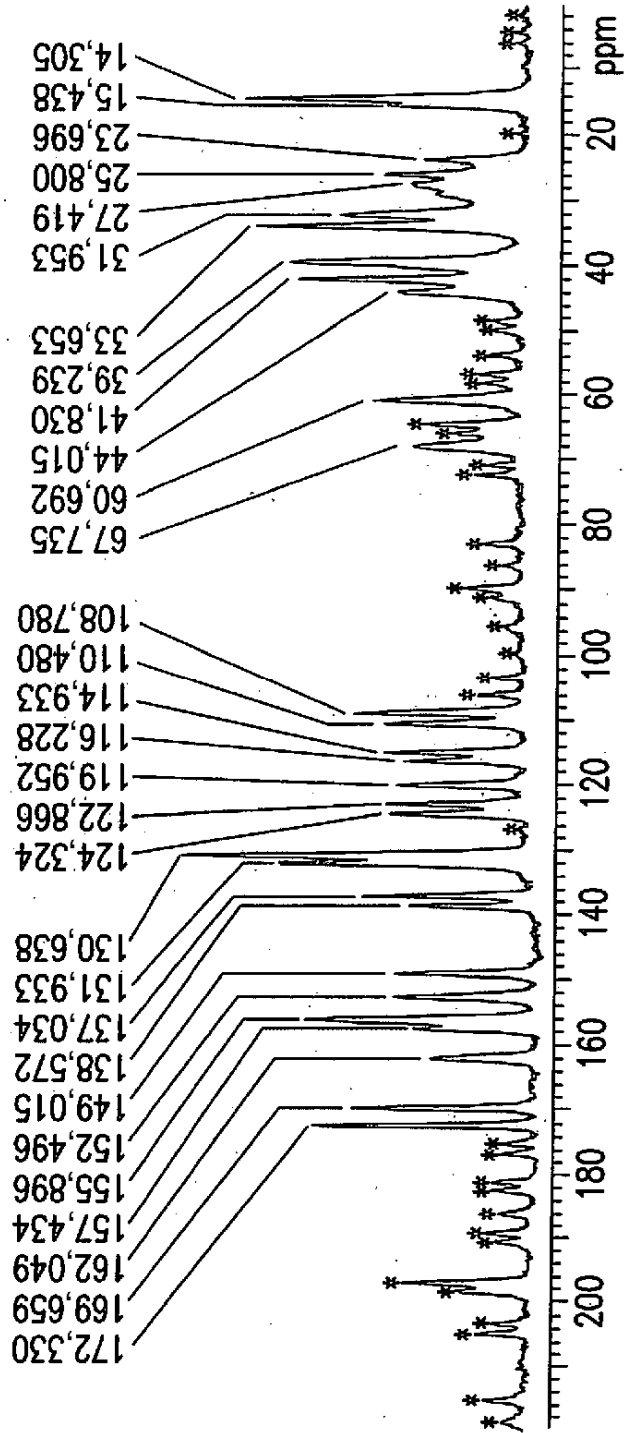


FIGURA 4

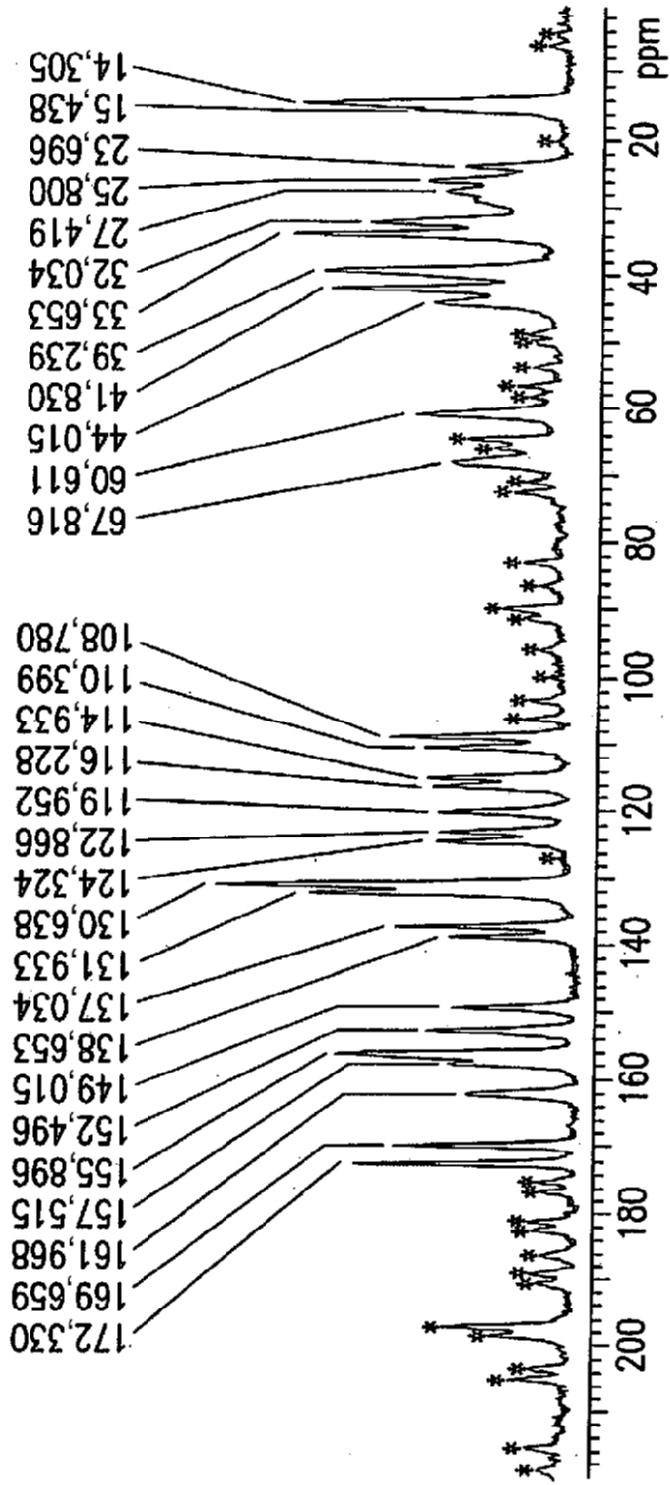


FIGURA 5