

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 980**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2011 PCT/EP2011/061140**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12001156**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011 E 11732405 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2588090**

54 Título: **Formas de dosificación orales farmacéuticas que comprenden dabigatrán etexilato y sus sales farmacéuticamente aceptables**

30 Prioridad:

12.07.2010 SI 201000209
01.07.2010 SI 201000196

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2017

73 Titular/es:

KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO
(100.0%)
Smarjeska cesta 6
8501 Novo mesto, SI

72 Inventor/es:

KROSELJ, VESNA y
JURSA KSELA, SONJA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 631 980 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

Formas de dosificación orales farmacéuticas que comprenden dabigatrán etexilato y sus sales farmacéuticamente aceptables.

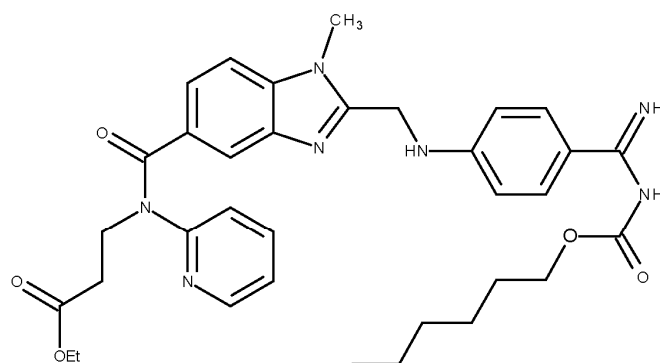
Campo de la invención

La invención se refiere a procedimientos para la preparación de formas farmacéuticas orales del principio activo 3-[(2-{[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etilo (etexilato de dabigatrán) y las sales farmacológicamente aceptables del mismo, en particular metanosulfonato de dabigatrán etexilato.

Antecedentes de la invención

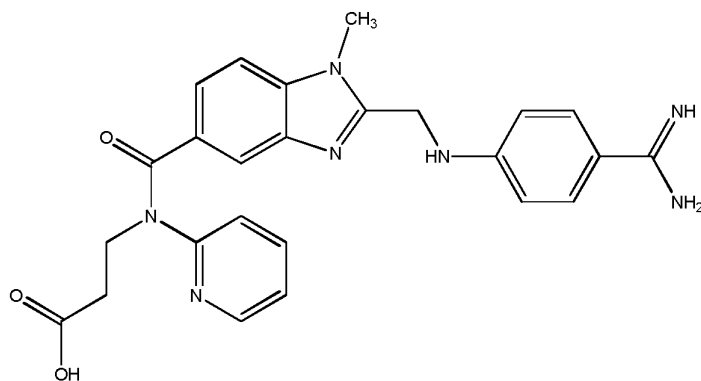
El dabigatrán se comercializa en forma de gránulos ("pellets") en cápsulas de HPMC duras con la denominación comercial PRADEXA®. El producto contiene 75 o 110 mg de dabigatrán etexilato en forma de sal metanosulfonato, y los gránulos contienen además ácido tartárico, acacia (goma arábiga), hipromelosa (HPMC, hidroxipropilmetilcelulosa), dimeticona 350 (dimetilpolisiloxano), talco e hidroxipropilcelulosa (HPC).

El dabigatrán etexilato, que presenta la fórmula química (I)



I)

se conoce ya a partir del documento WO 98/37075, que divulga compuestos con un efecto inhibidor de la trombina y el efecto de prolongación del tiempo de trombina, con la denominación N-(2-piridil)-N-(2-etoxycarboniletil)-amidas de ácido 1-metil-2-[N-[4-(N-n-hexiloxycarbonilamidino)fenil]-amino-metil]-benzimidazol-5-il-carboxílico. El compuesto de fórmula (I) es un profármaco doble del compuesto



(II)

es decir, el compuesto de fórmula (I) solo se convierte en el compuesto activo de fórmula (II) después de su introducción en el cuerpo. La indicación principal para el compuesto de fórmula química (I) es la prevención posoperatoria de trombosis de vena profunda. Se espera que también se utilice para el tratamiento de eventos

cardiovasculares en el futuro.

La solubilidad de dabigatrán, dabigatrán etexilato y metanosulfonato de dabigatrán etexilato, en particular, depende en gran medida del valor del pH, aumentando la solubilidad a pH ácido. Por otra parte, es químicamente inestable en un entorno ácido y particularmente susceptible a la hidrólisis de los restos que forman el profármaco, así como a transformaciones de forma polimórfica.

La producción de PRADEXA® y el procedimiento de formación de capas ("layering") en polvo con el que se prepara se describen en detalle en las solicitudes de patente WO 03/074056, WO 2009/118321, WO 2009/118322 y WO 2010/007016.

El documento WO 03/074056 divulga la utilización de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1 g/250 ml a 20°C, preferentemente > 1 g/160 ml a 25°C en preparaciones sólidas orales, y en particular la sal de adición del ácido metanosulfónico del dabigatrán etexilato (metanosulfonato de dabigatrán etexilato). Los ácidos farmacéuticamente adecuados divulgados son, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, incluidos los hidratos y las sales ácidas de los mismos, que se aplican a los gránulos mediante formación de capas en polvo. Una forma de realización preferida del documento WO 03/074056 es una preparación multiparticulada; en particular pueden utilizarse las denominadas formulaciones de gránulos. La región central del gránulo, con una forma aproximadamente esférica/de perla, consiste en un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable. A continuación se encuentra la capa aislante, que separa el núcleo ácido de la capa que contiene la sustancia activa. La capa aislante está, a su vez, rodeada por la capa asimismo con forma esférica de la sustancia activa que, a su vez, puede estar envuelta por un sobrerrecubrimiento que aumenta la resistencia a la abrasión y la vida útil del gránulo.

El documento WO 2009/118321 divulga un procedimiento para la preparación de gránulos de ácido tartárico con forma aproximadamente esférica/de bola adecuados para la fabricación de formulaciones de fármacos que contienen principios activos, los gránulos así obtenidos como tales y la utilización de los mismos como materiales de partida para la producción de formulaciones de fármacos que contienen principios activos. El procedimiento se caracteriza por que en una primera etapa se producen mediante formación de capas en polvo los gránulos de ácido tartárico, sobre los que se pulveriza en una segunda etapa una suspensión de aislamiento etanólica que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

El documento WO 2009/118322 describe un procedimiento caracterizado por una serie de etapas parciales. En primer lugar, se produce el núcleo a partir de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido tartárico mediante formación de capas en polvo. Los núcleos se convierten después en los denominados núcleos de ácido tartárico aislados mediante pulverización de una suspensión aislante sobre los mismos. Una suspensión de dabigatrán etexilato preparada se pulveriza subsiguientemente sobre estos núcleos recubiertos en una o más etapas del procedimiento por medio de un procedimiento de recubrimiento. El metanosulfonato de dabigatrán etexilato, como polimorfo I, se suspende conjuntamente con talco e hidroxipropilcelulosa en isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol, 2-PrOH), llevándose a cabo la preparación de la suspensión a una temperatura que no supere 30°C. Finalmente, los gránulos de sustancia activa así obtenidos se envasan en cápsulas adecuadas.

En el documento WO 2010/007016, el procedimiento divulgado en el documento WO 2009/118322 se caracteriza adicionalmente por que el polimorfo I de metanosulfonato de dabigatrán etexilato, que se caracteriza por un punto de fusión $T_p = 180 \pm 3^\circ\text{C}$ determinado mediante DSC a una velocidad de calentamiento de 10°C/min, se suspende conjuntamente con talco e hidroxipropilcelulosa en alcohol isopropílico, llevándose a cabo la preparación de la suspensión a una temperatura que no supera 30°C mediante el procedimiento de dispersión circulatoria.

Las formulaciones descritas en las patentes y/o solicitudes de patente anteriores contienen un núcleo cristalino de ácido tartárico, que aumenta la velocidad de disolución de dabigatrán mediante modificación del pH del microentorno cuando se disuelve el gránulo. Por otra parte, el dabigatrán etexilato es inestable en presencia de ácido tartárico; por lo tanto, debe aplicarse una capa aislante entre el núcleo de ácido tartárico y la capa de API (principio activo farmacéutico). Esto es particularmente complicado dado que los núcleos de ácido tartárico se producen mediante formación de capas en polvo de polvo de ácido tartárico sobre cristales de ácido tartárico. Los núcleos producidos mediante dicho procedimiento son solo casi esféricos y es muy difícil evitar la formación de satélites que producen defectos en la capa aislante. Los denominados satélites son partículas pequeñas que se adhieren al exterior de los gránulos de otro modo redondeados y que limitan la geometría de otro modo esférica de los gránulos. Esto conduce a un deterioro de la estabilidad en almacenamiento y, por lo tanto, de la durabilidad del producto acabado. Además, se recomienda protección frente a la humedad durante la fabricación y el almacenamiento para evitar la hidrólisis de restos que forman el profármaco y transformaciones de forma polimórfica. También, son necesarias cubiertas de cápsulas de HPMC y materiales de envasado caros para asegurar la estabilidad adecuada del producto final.

Además, el procedimiento tecnológico descrito en los documentos WO 03/074056, WO 2009/118321, WO 2009/118322 y WO 2010/007016 es en todos los casos una formación de capas en polvo, que es un procedimiento muy complicado y largo, dado que sobre los cristales de ácido tartárico de 0,4-0,6 mm de tamaño se pulveriza en porciones y alternativamente -hasta 300 veces- una disolución de acacia y ácido tartárico en agua, y estos se recubren con un polvo fino de ácido tartárico con un tamaño de hasta 100 micrómetros, preferentemente inferior de 50 micrómetros. También es complicado controlar el tamaño de partícula de los cristales de ácido tartárico utilizados como núcleos, así como el tamaño de partícula del polvo de ácido tartárico. La superficie de los denominados gránulos iniciadores (es decir, cristales de ácido tartárico recubiertos de forma alterna con una disolución acuosa de ácido tartárico/acacia (que actúa como "pegamento") y una capa de polvo fino de ácido tartárico) puede ser rugosa y tener un área superficial aumentada, y en algunos casos también puede no ser lo suficientemente firme para el procesamiento posterior.

El documento WO 2005/018615 describe comprimidos que comprenden dabigatrán etexilato y que contienen del 5% en peso al 50% en peso de la sustancia activa (basándose en el metanosulfonato), del 5% en peso al 50% en peso de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable con una solubilidad en agua > 1 g/250 ml a 20°C, así como otros excipientes y materiales de carga.

El documento WO 2005/023249 describe una composición farmacéutica que comprende: dabigatrán etexilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un sistema vehicular líquido, sólido o semisólido lipófilo farmacéuticamente aceptable.

A partir de lo expuesto anteriormente se puede concluir que existe la necesidad de formas de dosificación sólidas mejoradas de dabigatrán etexilato y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente metanosulfonato de dabigatrán etexilato, y/o procedimientos tecnológicos mejorados y simplificados para la producción de las mismas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere en primer lugar a un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende dabigatrán etexilato o una sal del mismo como sustancia activa y que comprende un núcleo esférico, en el que

(a) el núcleo esférico se recubre con una disolución de ácido tartárico y opcionalmente un aglutinante y/o excipientes farmacéuticos inertes adicionales sin formación de capas en polvo de ácido tartárico, y

(b) el núcleo recubierto de la etapa (a) se recubre con una capa aislante, y

(c) el núcleo recubierto con una capa aislante de la etapa (b) se recubre con capas adicionales de las que por lo menos una de las capas adicionales es una capa que comprende la sustancia activa.

Se prefiere que el núcleo recubierto con una capa aislante se recubra con una capa que comprende la sustancia activa.

El núcleo está formado preferentemente por sacarosa, celulosa microcristalina, almidón o ácido tartárico y preferentemente es una esfera de azúcar, y la forma de dosificación sólida oral es, en particular, un gránulo.

También se prefiere que la forma de dosificación sólida oral comprenda menos del 20% en peso de ácido tartárico y que en la etapa (a) se recubra el núcleo esférico con una disolución de ácido tartárico en una mezcla de etanol y agua que no incluya un aglutinante.

Además, se prefiere en la presente invención que la sustancia activa, es decir, dabigatrán etexilato o una sal del mismo, tal como el metanosulfonato, o un polimorfo de los mismos, tal como el polimorfo I del metanosulfonato, tenga un tamaño de partícula d₉₀ inferior a 150 µm, de forma más preferida inferior a 80 µm y de la forma más preferida inferior a 40 µm.

El tamaño de partícula d₉₀ o d₅₀ mencionado en la presente memoria se refiere al tamaño de por lo menos el 90 o el 50% en volumen de las partículas. Se mide utilizando procedimientos de dispersión de la luz y en particular utilizando un Malvern Mastersizer.

La presente invención se refiere en una forma de realización preferida a un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación sólida oral de dabigatrán etexilato, en particular metanosulfonato de dabigatrán etexilato. Los gránulos que comprenden dabigatrán etexilato se preparan mediante formación de capas en suspensión/disolución de ácido tartárico sobre núcleos esféricos neutros o de ácido tartárico sin utilizar el procedimiento de formación de capas en polvo, seguida de una capa aislante y de la capa de principio activo farmacéutico. Opcionalmente, también puede aplicarse un sobrerrecubrimiento para aumentar la resistencia a la abrasión y la vida útil de los gránulos finales. Un esquema de la estructura preferida de un gránulo final de

dabigatrán etexilato según la presente invención se muestra en la figura 1.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que también pueden prepararse gránulos de dabigatrán etexilato, en particular de metanosulfonato de dabigatrán etexilato según un procedimiento muy simplificado y tecnológicamente menos exigente que la formación de capas en polvo en cristales de ácido tartárico de polvo de ácido tartárico y con una disolución acuosa de ácido tartárico y acacia que actúa como adhesivo. Un gránulo neutro comercialmente disponible, constituido por sacarosa, celulosa microcristalina o almidón, o un gránulo de ácido tartárico comercialmente disponible puede recubrirse de forma sencilla con una disolución de ácido tartárico, comprendiendo la disolución también opcionalmente un aglutinante, tal como, por ejemplo, acacia, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, y talco. Los gránulos recubiertos secos (es decir, los gránulos iniciadores) obtenidos mediante dicho procedimiento son redondos, lisos y con una distribución de tamaño estrecha. Su superficie es lisa y el recubrimiento aplicado a los mismos es firme. No sobresalen satélites, por lo tanto, en la capa aislante y subsiguientemente la capa que comprende el principio activo farmacéutico, con lo que, de este modo, se obtiene a un producto farmacéutico estable y bioequivalente.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención se produce una forma de dosificación sólida oral mejorada preferida de dabigatrán etexilato, en particular de metanosulfonato de dabigatrán etexilato, mediante formación de capas en suspensión/disolución de ácido tartárico sobre núcleos esféricos, tales como núcleos neutros constituidos por sacarosa, celulosa microcristalina y almidón, o gránulos de ácido tartárico, seguida de una capa aislante y de la capa que comprende el principio activo farmacéutico. Opcionalmente, se puede aplicar un sobrerrecubrimiento.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que también pueden prepararse gránulos de dabigatrán etexilato, en particular de metanosulfonato de dabigatrán etexilato según un procedimiento muy simplificado y tecnológicamente menos exigente que la formación de capas en polvo en cristales de ácido tartárico de polvo de ácido tartárico y con una disolución acuosa de ácido tartárico y acacia que actúa como adhesivo. Un gránulo comercialmente disponible, constituido por sacarosa, celulosa microcristalina o almidón, o un gránulo de ácido tartárico comercialmente disponible puede recubrirse con una disolución de ácido tartárico, comprendiendo la disolución también opcionalmente un aglutinante, tal como, por ejemplo, acacia, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, y talco. Los gránulos recubiertos secos (es decir, los gránulos iniciadores) obtenidos mediante dicho procedimiento son redondos, lisos y con una distribución de tamaño estrecha. La superficie es lisa y el recubrimiento de ácido tartárico y la capa aislante que se aplican a los mismos son firmes. No sobresalen satélites en la capa aislante y la capa que comprende el principio activo farmacéutico, obteniéndose así a un producto farmacéutico estable y bioequivalente.

La formulación según la presente invención contiene preferentemente gránulos presentados en la figura 1. Los gránulos comprenden un núcleo neutro constituido por sacarosa, celulosa microcristalina o almidón, o un gránulo de ácido tartárico comercialmente disponible; la capa de ácido tartárico, la capa aislante, la capa de principio activo farmacéutico y, opcionalmente, un sobrerrecubrimiento.

El núcleo neutro constituido por sacarosa, celulosa microcristalina o almidón, o un gránulo de ácido tartárico comercialmente disponible, se denominará en adelante el "núcleo".

El núcleo que comprende la capa de ácido tartárico se denominará en adelante "gránulo iniciador".

El gránulo que comprende el núcleo, la capa de ácido tartárico y la capa aislante se denominará en adelante el "gránulo aislado".

El gránulo que comprende el núcleo, la capa de ácido tartárico, la capa aislante, así como la capa de principio activo farmacéutico, y opcionalmente un sobrerrecubrimiento, se denominará en adelante el "gránulo final".

Los núcleos son preferentemente de forma redonda y de distribución de tamaño estrecha. Se seleccionan, pero sin limitación, del grupo de esferas de azúcar de diferentes clases de tamaño, gránulos de MCC (celulosa microcristalina), gránulos de ácido tartárico, etc. Preferentemente los núcleos son esferas de azúcar. De la forma más preferida, los núcleos son esferas de azúcar de un tamaño de 425-500 µm.

Los gránulos iniciadores se preparan, en particular, a partir de núcleos con tamaño de partícula en el intervalo de 0,2 a 0,8 mm, preferentemente de 0,3 a 0,7 mm y de la forma más preferida de 0,4 a 0,6 mm, determinado mediante cribado, sobre los que se pulveriza una disolución de ácido tartárico y opcionalmente aglutinante. La disolución se prepara preferentemente según el procedimiento siguiente: se disuelve ácido tartárico en el disolvente, opcionalmente junto con uno o más aglutinantes adecuados, preferentemente acacia, hidroxipropilmetilcelulosa y/o povidona, a temperatura ambiente o elevada, preferentemente a una temperatura entre 20°C y 80°C. Por ejemplo, se prepara una disolución transparente de acacia, después se añade el ácido tartárico a una temperatura constante y con agitación continua. La mezcla, después, se agita adicionalmente durante por lo menos una hora y media, preferentemente entre 1 y 8, de forma particularmente preferida de 4 a 6

horas. La disolución de ácido tartárico/aglutinante preparada mediante el procedimiento descrito anteriormente en la presente memoria se pulveriza después sobre los núcleos mantenidos en movimiento por rotación. El equipo utilizado es conocido por el experto en la materia. En una de las formas de realización preferidas, se prepara una disolución transparente de ácido tartárico sin presencia de aglutinante en una mezcla de etanol y agua.

La pulverización de lleva a cabo preferentemente a una velocidad de pulverización definida a temperatura constante, preferentemente entre 20°C y 80°C. Por velocidad de pulverización se quiere decir la cantidad de disolución de ácido tartárico/aglutinante que se pulveriza sobre el lecho de gránulos en rotación por hora. La velocidad de pulverización depende del tamaño del lote en el procedimiento según la invención. Después de realizar la pulverización, los gránulos iniciadores se secan hasta una temperatura del producto de aproximadamente 30°C a 50°C.

La primera capa (la capa de ácido tartárico) comprende ácido tartárico y se produce por formación de capas en suspensión o disolución de los núcleos sin formación de capas en polvo de polvo de ácido tartárico con el fin de minimizar, de la forma más preferida de evitar, la formación de los satélites. Pueden aplicarse diferentes disolventes para el procedimiento de formación de capas, tales como agua o disolventes orgánicos, seleccionados, pero sin limitación, del grupo de alcoholes (alcohol etílico, alcohol metílico, 2-propanol, dimetilformamida, etc.), acetona y otros disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables. Preferentemente se utilizan alcoholes, agua y mezclas de los mismos. De la forma más preferida se utiliza en el procedimiento una mezcla de etanol y agua.

Opcionalmente, pueden añadirse otros excipientes a la disolución, tales como, por ejemplo, aglutinantes, agentes antiespumantes o agentes antiadherentes.

El contenido de ácido tartárico en la primera capa es preferentemente no inferior al 50%, de forma más preferida no inferior al 80% y de la forma más preferida no inferior al 90% p/p. La función del ácido tartárico consiste en proporcionar un microentorno ácido cuando la forma de dosificación sólida oral se desintegra para facilitar la disolución de dabigatrán etexilato, preferentemente metanosulfonato de dabigatrán etexilato.

El contenido de ácido tartárico en la formulación (contenido de la cápsula) es habitualmente inferior al 80%, preferentemente inferior al 60% y de la forma más preferida inferior al 45%. Sorprendentemente se ha descubierto también que pueden aplicarse contenidos más reducidos de ácido tartárico en el gránulo final, que pueden ser opcionalmente también inferiores al 20% (p/p) sin alterar la estabilidad y la disolución del gránulo final.

La segunda capa es una capa aislante, que está basada preferentemente en un polímero farmacéuticamente aceptable hidrosoluble, que puede seleccionarse, pero sin limitación, del grupo de ésteres de celulosa (tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc.), povidona, acacia, etc., y cuya función es separar el principio activo farmacéutico sensible a ácidos de la capa de ácido tartárico. Adicionalmente, pueden añadirse a la capa aislante unos plastificantes, agentes antiaglomerantes y agentes colorantes. Como plastificantes pueden utilizarse polietilenglicoles, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina, sebacato de dibutilo, etc. El talco y el dióxido de silicio son ejemplos de agentes antiaglutinantes; preferentemente se utiliza talco. Opcionalmente pueden utilizarse dimetilpolisiloxano (dimeticona) u otros agentes antiespumantes para prevenir la formación de espuma de la disolución o la suspensión. También pueden aplicarse dióxido de titanio, óxidos de hierro y otros agentes colorantes.

Los gránulos aislados se preparan preferentemente mediante pulverización de una suspensión/solución aislante sobre los gránulos iniciadores obtenidos mediante el procedimiento descrito anteriormente en la presente memoria. Para preparar la suspensión aislante, el polímero o los polímeros seleccionados, en particular, se disuelven o se suspenden en el disolvente tal como agua o disolventes orgánicos, seleccionados, pero sin limitación, del grupo de alcoholes (alcohol etílico, alcohol metílico, 2-propanol, dimetilformamida, etc.), acetona y otros disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables. Preferentemente se utilizan alcoholes, agua y mezclas de los mismos. A la disolución o suspensión del polímero en el disolvente se añaden opcionalmente plastificantes, agentes antiaglomerantes, agentes antiespumantes y agentes colorantes y la disolución o la suspensión se pulveriza sobre los gránulos iniciadores. Durante este procedimiento continuo los núcleos se secan continuamente con un suministro de aire a hasta 70°C, preferentemente a 15°C-70°C.

Los gránulos aislados tienen una geometría uniforme y esférica y prácticamente no tienen defectos provocados por satélites en el aislamiento. Los denominados satélites son partículas pequeñas que se adhieren al exterior de los gránulos de otro modo redondeados y que limitan la geometría de otro modo esférica de los gránulos.

Los gránulos finales que comprenden el principio activo farmacéutico se preparan preferentemente mediante pulverización de una suspensión de sustancia activa sobre los gránulos aislados. La suspensión de sustancia activa se prepara utilizando dabigatrán etexilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente metanosulfonato de dabigatrán etexilato en forma de su polimorfo I. El polimorfo I se

caracteriza, entre otras cosas, por un punto de fusión de $T_{pf} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$ (determinado por DSC; evaluado utilizando el máximo de pico; velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$) y puede prepararse, por ejemplo, tal como se divulga en el documento WO 03/074056, Ejemplo 3. La producción dirigida de polimorfo I es posible, por ejemplo, utilizando el procedimiento descrito en el documento WO 2005/028468 (particularmente el Ejemplo 1).

Con el fin de preparar la suspensión de sustancia activa que comprende dabigatrán etexilato, forma I, en una forma de realización preferida, por ejemplo, se ajusta alcohol isopropílico (2-PrOH) a un intervalo de temperatura de 10°C - 30°C en atmósfera de nitrógeno. Preferentemente se utiliza isopropanol en forma anhidra o casi anhidra (99,5% p/p). Si la suspensión o la disolución de metanosulfonato de dabigatrán etexilato, forma I, se produce o incluso se almacena (se envejece) a una temperatura demasiado elevada, se puede producir un cambio en la forma polimórfica de la sustancia activa. De forma particularmente preferida la temperatura del procedimiento de fabricación se encuentra en el intervalo de 0°C a 30°C , de forma particularmente preferida entre 5°C y 30°C . Si se va a utilizar otra forma polimórfica del metanosulfonato de dabigatrán etexilato u otra sal de dabigatrán etexilato, los disolventes que se van a utilizar se seleccionan del grupo de agua o disolventes orgánicos, seleccionados, pero sin limitación, del grupo de alcoholes (alcohol etílico, alcohol metílico, 2-propanol, dimetilformamida, etc.), acetona y otros disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y la temperatura se adapta a esa sal específica y/o su forma polimórfica.

Al disolvente acondicionado se le añade preferentemente hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa u otro derivado de celulosa y se agita hasta que se disuelva o se suspenda. Preferentemente se utiliza hidroxipropilcelulosa. Después se añade la sustancia activa y se continúa con la agitación durante 15-90 minutos, después de lo cual se añade opcionalmente uno o más de agente antiaglomerante, agente plastificante, agente antiespumante y agente colorante. Preferentemente se añade talco a una velocidad de agitación constante. Se continúa con la agitación después de la adición del último agente durante aproximadamente 15-90 minutos. Para preparar el gránulo final la suspensión de sustancia activa así obtenida se pulveriza sobre los gránulos aislados tal como han preparado anteriormente en la presente memoria.

Los gránulos finales, así como los gránulos aislados y/o iniciadores pueden prepararse mediante el procedimiento de lecho fluidizado que comprende las etapas siguientes:

- i.) precalentamiento de los núcleos o los gránulos,
- ii.) pulverización de la fase de disolución o suspensión a los núcleos o los gránulos, y
- iii.) secado de los gránulos.

Por un procedimiento fluidizado se hace referencia a que el producto que se va a recubrir presenta un fluido, preferentemente aire, fluyendo a través del mismo. El material introducido se pone en movimiento y se mantiene en movimiento por medio de este fluido, estando controlada la naturaleza del movimiento mediante diferentes piezas suplementarias específicas del equipo. Los ejemplos de aparatos de lecho fluidizado adecuados son GPCG (=Glatt Particle Coater Granulator), Precision Coater (Aeromatic), Kugelcoater (Within) o se llevan a cabo utilizando Aircoater (Innojet) o Wurster Coater.

Opcionalmente, puede aplicarse un sobrerrecubrimiento a los gránulos finales para aumentar la resistencia a la abrasión.

Es muy importante para la estabilidad de la forma de dosificación final, en particular gránulos, que el contenido de humedad se mantenga en un mínimo. Preferentemente, el valor de la pérdida por secado de la forma de dosificación final no deberá superar el 2%, de forma más preferida el 1,5% y de la forma más preferida la pérdida por secado deberá ser inferior al 1% (medida en el analizador de humedad Mettler, 80°C , 20 min).

Adicionalmente, la pérdida por secado de los gránulos iniciadores y aislados también debería ser mínima. Preferentemente, el valor de la pérdida por secado de los gránulos iniciadores y aislados no deberá superar el 2%, de forma más preferida el 1,5% y de la forma más preferida la pérdida por secado deberá ser inferior al 1% (medida en el analizador de humedad Mettler, 80°C , 20 min).

Los gránulos finales se envasan habitualmente en cápsulas comercialmente obtenibles tales como cápsulas de gelatina o de HPMC, o bolsitas. Alternativamente, con la mezcla sencilla de gránulos aislados y dabigatrán se rellenan cápsulas o bolsitas.

Las cápsulas pueden envasarse en un envase principal que tiene permeabilidad reducida al vapor de agua tal como recipientes de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre, tal como un cierre de polipropileno (PP) y con o sin un desecante; blísteres de papel de aluminio o blísteres de policlorotrifluoroetileno (Aclar®) o cualquier otro envase poco permeable al vapor de agua adecuado tal como blísteres fabricados de lámina polimérica multicapa en la que los diferentes materiales poliméricos están combinados en una única lámina.

Un producto farmacéutico estabilizado que comprende un envase puede producirse utilizando un procedimiento de envasado que utiliza un material adsorbente, tal como un tamiz molecular, que adsorbe o absorbe humedad

en el entorno local interior del envase impermeable, con el fin de prevenir la hidrólisis y la subsiguiente oxidación de productos. El material adsorbente puede ubicarse en una diversidad de lugares. Por ejemplo, el material adsorbente puede ser parte de la lámina del blíster o puede disponerse dentro de una bolsita porosa que, a su vez, se ubica dentro del envase sellado. Naturalmente, en un producto farmacéutico estable o un procedimiento de la presente invención tienen aplicación numerosos materiales adsorbentes, incluidos un tamiz molecular, una arcilla activada, carbón activo, una alúmina activada, sílice, una zeolita, una bauxita, o cualquier mezcla de estos materiales, por mencionar solo unos pocos. Una cantidad eficaz del material adsorbente utilizado en un producto farmacéutico estable o en un procedimiento de la presente invención es la cantidad que sea suficiente para reducir o eliminar la formación de productos de degradación. Un experto en la materia puede determinar esta cantidad para una forma de realización particular de la presente invención utilizando técnicas de laboratorio rutinarias. Además, un envase sellado de un producto farmacéutico estable o un procedimiento de la presente invención pueden producirse a partir de una diversidad de materiales, por ejemplo metal, vidrio, plástico, etc. De modo similar, la forma de un envase sellado puede variar. Los ejemplos de dichas formas incluyen, pero ciertamente sin limitación, un frasco, una bolsa, una caja de tambor y un recipiente con forma irregular. El sellado de un envase de un producto farmacéutico estable o un procedimiento de la presente invención puede realizarse de una diversidad de formas. Más específicamente, termosellado, adhesión, soldadura, cobresoldadura, cierres mecánicos, pinzas mecánicas o compresión pueden sellar herméticamente un envase sellado de un producto farmacéutico estable de la presente invención.

Durante el envasado y/o almacenamiento pueden utilizarse condiciones controladas con baja humedad. Adicionalmente pueden utilizarse gases inertes tales como nitrógeno, argón o helio, o un vacío, durante la fabricación de las formas de dosificación sólidas orales, la fabricación de gránulos iniciadores, aislados y finales, así como durante su envasado para asegurar una atmósfera inerte alrededor de la forma de dosificación sólida oral, tal como gránulos o cápsulas, en el envase principal sellado. Una atmósfera inerte según la presente invención significa que la concentración de oxígeno en la atmósfera alrededor de la forma de dosificación sólida envasada en el envase principal es inferior al 10% en volumen, preferentemente inferior al 5% en volumen y de la forma más preferida inferior al 2% en volumen. La concentración de oxígeno en la atmósfera que rodea los gránulos, las bolsitas o las cápsulas puede determinarse por medio de cromatografía de gases.

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplos

A) Preparación de gránulos iniciadores (núcleos con recubrimiento de ácido tartárico)

Ejemplo A1

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	60,00 mg
2	Ácido tartárico	50,00 mg
3	Talco	22,00 mg
4	Acacia	8,50 mg
5	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A2

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	60,00 mg
2	Ácido tartárico	50,00 mg
3	Talco	22,00 mg
4	HPMC 6 cP	8,50 mg
5	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A3

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	60,00 mg
2	Ácido tartárico	50,00 mg
3	Talco	22,00 mg
4	Povidona K25	8,50 mg
5	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A4

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	60,00 mg
2	Ácido tartárico	45,00 mg
3	Talco	22,00 mg
4	Acacia	8,50 mg
5	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A5

5

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	60,00 mg
2	Ácido tartárico	45,00 mg
3	Talco	22,00 mg
4	HPMC 6 cP	8,50 mg
5	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A6

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	60,00 mg
2	Ácido tartárico	45,00 mg
3	Talco	22,00 mg
4	Povidona K25	8,50 mg
5	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A7

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	60,00 mg
2	Ácido tartárico	30,00 mg
3	Talco	22,00 mg
4	Povidona K25	8,50 mg
5	Agua purificada	c.s.

15 Preparación de A1-7: El aglutinante y el ácido tartárico se disuelven en una primera porción de agua purificada. El talco se suspende en la segunda porción de agua purificada y se añade a la disolución obtenida. La suspensión de recubrimiento resultante se pulveriza sobre los núcleos de azúcar y los gránulos iniciadores obtenidos se secan hasta que se alcanza la LOD (pérdida por secado) deseada.

Ejemplo A8

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	40,00 mg
2	Ácido tartárico	60,00 mg
3	Etanol	c.s.
4	Agua purificada	c.s.

20

Ejemplo A9

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos de MCC (Cellets®)	40,00 mg
2	Ácido tartárico	60,00 mg
3	Etanol	c.s.
4	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A10

25

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos de ácido tartárico (TAP® 400)	40,00 mg
2	Ácido tartárico	60,00 mg
3	Etanol	c.s.
4	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A11

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	40,00 mg
2	Ácido tartárico	45,00 mg
3	Etanol	c.s.
4	Agua purificada	c.s.

5 **Ejemplo A12**

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos de MCC (Cellets®)	40,00 mg
2	Ácido tartárico	45,00 mg
3	Etanol	c.s.
4	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A13

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos de ácido tartárico (TAP® 400)	40,00 mg
2	Ácido tartárico	45,00 mg
3	Etanol	c.s.
4	Agua purificada	c.s.

10 Preparación de A8-13: Se disuelve ácido tartárico en una cantidad adecuada de agua purificada y se añade la misma cantidad de etanol. La disolución resultante se pulveriza sobre perlas iniciadoras y los gránulos obtenidos se secan hasta lograr la LOD deseada.

15 **Ejemplo A14**

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	40,00 mg
2	Ácido tartárico	60,00 mg
3	2-propanol	c.s.
4	Agua purificada	c.s.

Ejemplo A15

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	40,00 mg
2	Ácido tartárico	45,00 mg
3	2-propanol	c.s.
4	Agua purificada	c.s.

20 Preparación de A14-15: Se disuelve ácido tartárico en una cantidad adecuada de agua purificada. Se añade 2-propanol en una cantidad suficiente para reducir la pegajosidad de la disolución. La disolución obtenida se pulveriza sobre núcleos y los gránulos iniciadores obtenidos se secan hasta lograr la LOD deseada.

25 **Ejemplo A16**

	Material	Cantidad por cápsula
1	Esferas de azúcar 425-500 µm	60,00 mg
2	Ácido tartárico	45,00 mg
3	Talco	22,00 mg
4	HPMC 6 cP (Pharmacoat 606)	8,50 mg
5	Agua purificada	c.s.

30 El aglutinante y el ácido tartárico se disuelven en una primera porción de agua purificada. El talco se suspende en la segunda porción de agua purificada y se añade a la disolución de ácido tartárico obtenida. La suspensión de recubrimiento resultante se pulveriza sobre los núcleos de azúcar dando gránulos iniciadores que se secan hasta lograr la LOD deseada.

B) Preparación de gránulos aislados (gránulos iniciadores con recubrimiento de aislamiento)**Ejemplo B1**

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos iniciadores A8	100,00 mg
2	HPMC 6 cP	2,23 mg
3	Dimeticona	0,04 mg
4	Talco	2,23 mg
5	Etanol	c.s.

Ejemplo B2

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos iniciadores A10	100,00 mg
2	HPMC 6 cP	2,23 mg
3	Dimeticona	0,04 mg
4	Talco	2,23 mg
5	Etanol	c.s.

Preparación de B1-2: Se añade HPMC a etanol y se agita. Cuando se ha disuelto se añade dimeticona. Se suspende talco en una porción de etanol con ultraturax y se añade a la disolución de HPMC. La suspensión obtenida se pulveriza sobre los gránulos iniciadores.

Ejemplo B3

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos iniciadores A10	100,00 mg
2	Acacia	2,23 mg
3	Dimeticona	0,04 mg
4	Talco	2,23 mg
5	Agua purificada	c.s.

Preparación de B3: Se disuelve acacia en agua purificada, después se añade dimeticona. Se suspende talco en una porción de agua purificada y se añade a la disolución obtenida. La suspensión resultante se pulveriza sobre los gránulos iniciadores.

Ejemplo B4

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos iniciadores A9	100,00 mg
2	Acacia	2,23 mg
3	Talco	2,23 mg
4	Agua purificada	c.s.

Preparación de B4: Se disuelve acacia en agua purificada. Se suspende talco en una porción de agua purificada y se añade a la disolución obtenida. La suspensión resultante se pulveriza sobre los gránulos iniciadores.

Ejemplo B5

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos iniciadores A16	135,50 mg
2	HPMC 6 cP (Pharmacoat 606)	4,46 mg
3	Dimeticona	0,08 mg
4	Talco	4,46 mg
5	Etanol	c.s.

Se añade HPMC Pharmacoat 606 a etanol y se agita. Cuando se ha disuelto se añade dimeticona. Se suspende talco en una porción de etanol con ultraturax y se añade a la disolución de HPMC. La suspensión se pulveriza sobre los gránulos iniciadores.

C) Gránulos finales (Gránulos aislados con capa de principio activo farmacéutico)**Ejemplo C1**

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos aislados B1	104,50 mg
2	Mesilato de dabigatrán etexilato	86,48 mg
3	Hidroxipropilcelulosa	17,30 mg
4	Talco	14,72 mg
5	2-propanol	c.s.

Se añade hidroxipropilcelulosa a una porción de 2-propanol y se agita. Cuando se ha disuelto, se disuelve metanosulfonato de dabigatrán etexilato. Se suspende talco en una porción de 2-propanol con ultraturax y la suspensión de añade a la disolución de HPC). La suspensión obtenida se pulveriza sobre gránulos aislados B1 y los gránulos obtenidos se secan hasta lograr la LOD apropiada.

Ejemplo C2

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos aislados B1	144,50 mg
2	Mesilato de dabigatrán etexilato	86,48 mg
3	Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	17,30 mg
4	Talco	14,72 mg
5	2-propanol	c.s.

Se añade hidroxipropilcelulosa Klucel EF a una porción de 2-propanol y se agita. Cuando se ha disuelto, se añade metanosulfonato de dabigatrán etexilato molido que tiene un tamaño de partícula d50 de 6,7 µm y un tamaño de partícula d90 de 15,7 µm. Se suspende talco en una porción de 2-propanol con ultraturax y la suspensión de añade a la disolución de Klucel. La suspensión obtenida se pulveriza sobre gránulos aislados B1 y los gránulos obtenidos se secan hasta obtener la LOD apropiada.

D) Sobrerrecubrimiento de gránulos finales**Ejemplo D1**

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos API C1	223 mg
2	HPMC 6 cP	6,00 mg
3	Talco	6,00 mg
4	Dióxido de titanio	6,00 mg
5	Etanol	c.s.

Ejemplo D2

	Material	Cantidad por cápsula
1	Gránulos API C1	104,50 mg
2	Povidona K25	6,00 mg
3	Talco	6,00 mg
4	Dióxido de titanio	6,00 mg
5	Etanol	c.s.

Preparación de D1-2: Se añade HPMC o povidona a una porción de etanol y se mezcla. Se suspenden talco y dióxido de titanio en una porción de etanol con ultraturax y se mezclan con la disolución de HPMC o povidona. La mezcla obtenida se pulveriza sobre gránulos, que a continuación se secan hasta lograr la LOD requerida.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación oral sólida que comprende dabigatrán etexilato o una sal del mismo como sustancia activa y que comprende un núcleo esférico, en el que
5 (a) el núcleo esférico se recubre con una disolución de ácido tartárico y opcionalmente un aglutinante y/o excipientes farmacéuticos inertes adicionales sin formación de capas en polvo de ácido tartárico,
10 (b) el núcleo recubierto de la etapa (a) se recubre con una capa aislante, y
 (c) el núcleo recubierto con una capa aislante de la etapa (b) se recubre con capas adicionales en el que por lo menos una de las capas adicionales es una capa que comprende la sustancia activa.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el núcleo recubierto con una capa aislante se recubre con una capa que comprende la sustancia activa.
15
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el núcleo está compuesto por sacarosa, celulosa microcristalina, almidón o ácido tartárico y es preferentemente una esfera de azúcar.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la forma de dosificación oral sólida es un gránulo.
20
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la forma de dosificación oral sólida comprende menos de 20% en peso de ácido tartárico.
25
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la etapa (a) se recubre sobre el núcleo esférico una disolución de ácido tartárico en una mezcla de etanol y agua que no incluye un aglutinante.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento es para la preparación de gránulos de dabigatrán finales, caracterizado por que
30 (a) un núcleo neutro, seleccionado de entre el grupo de sacarosa, celulosa microcristalina, almidón, o un núcleo de ácido tartárico se recubre con una disolución de ácido tartárico y opcionalmente un aglutinante y/o excipientes farmacéuticos inertes adicionales sin formación de capas en polvo con ácido tartárico para preparar gránulos iniciadores,
35 (b) los gránulos iniciadores como son preparados en (a) se recubren pulverizando una suspensión aislante que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable hidrosoluble y opcionalmente plastificantes, agentes antiaglomerantes, agentes antiespumantes y/o colorantes para preparar gránulos aislados, y
40 (c) los gránulos aislados como son preparados en (b) se recubren pulverizando una suspensión de sustancia activa sobre los gránulos aislados.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que la suspensión de sustancia activa se prepara utilizando metanosulfonato de dabigatrán etexilato en forma de su polimorfo I.
45
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado por que se utiliza 2-propanol para la preparación de la suspensión de sustancia activa.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado por que la suspensión de sustancia activa comprende hidroxipropilcelulosa.
50

Fig. 1

**Esquema de la estructura de un gránulo final de
etexilato de dabigatrán**

