



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 041**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04763952 .1**

86 Fecha de presentación : **10.08.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1658056**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54

Título: **Tableta que contiene éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o sus sales.**

30

Prioridad: **16.08.2003 DE 103 37 697**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

73

Titular/es:
**Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72

Inventor/es: **Kohlrausch, Anja**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

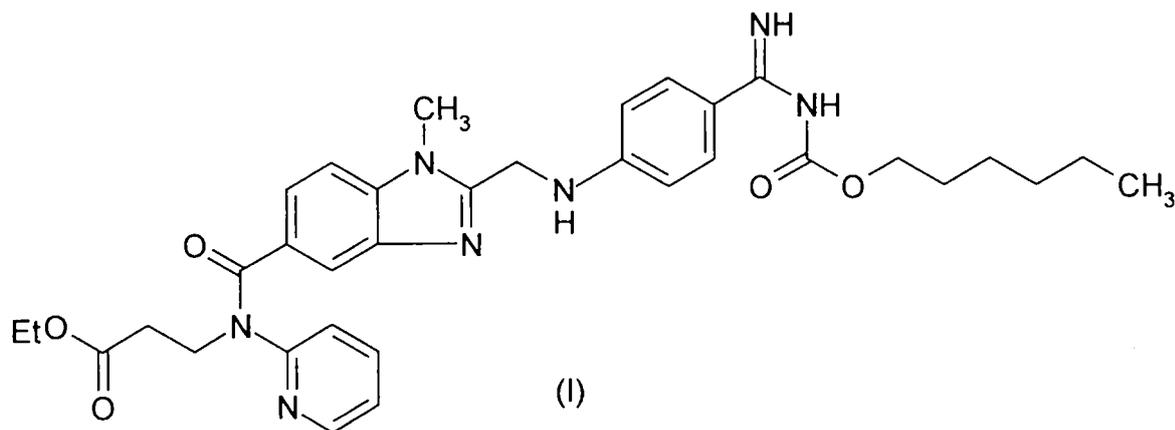
ES 2 307 041 T3

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).

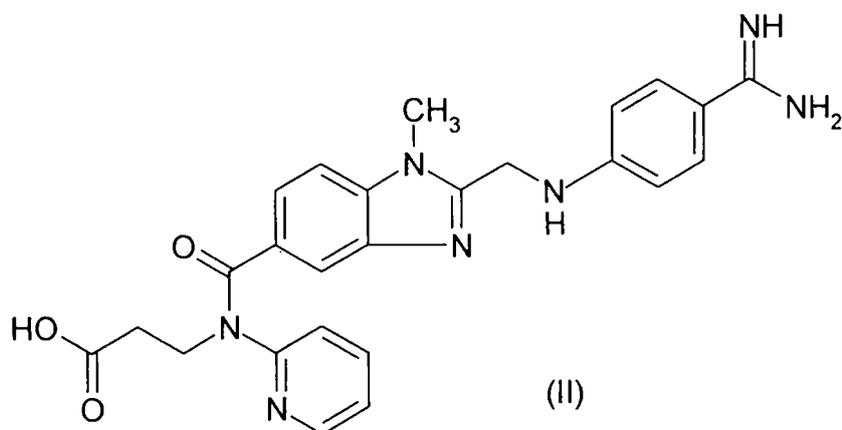
DESCRIPCIÓN

Tableta que contiene éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o sus sales.

El invento se refiere a una tableta para la sustancia activa éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o sus sales farmacológicamente compatibles. Esta sustancia activa con la fórmula química



ya es conocida a partir del documento de solicitud de patente internacional WO 98/37075, en el que se divulgan compuestos con un efecto inhibidor de trombina y que prolongan el tiempo de trombina, con el nombre de N-(2-piridil)-N-(2-etoxicarboniletil)-amida de ácido 1-metil-2-[N-[4-(N-n-hexiloxicarbonilamidino)-fenil]-amino-metil]-benzimidazol-5-il-carboxílico. En el caso del compuesto de la fórmula I se trata de un doble profármaco del compuesto



es decir que el compuesto de la fórmula I es transformado, tan sólo dentro del cuerpo, en el compuesto activo propiamente dicho, es decir el compuesto de la fórmula II. El sector principal de indicación del compuesto de la fórmula química I es la profilaxis postoperatoria de trombosis venosas profundas.

Una misión del invento es poner a disposición una formulación mejorada para la administración por vía oral del compuesto de la fórmula I (que en lo sucesivo se designa también como "sustancia activa").

De manera sorprendente se encontró, por fin, que el empleo de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua de > 1 g / 250 ml a 20°C, de manera preferente de > 1 g / 160 ml a 25°C, en formas sólidas de administración por vía oral, conduce a una forma galénica manifiestamente mejorada del éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, así como de sus sales farmacéuticamente compatibles.

Ácidos farmacéuticamente apropiados en el sentido del invento son, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico y ácido málico, inclusive sus hidratos y sales ácidas. Es especialmente apropiado en el sentido de este invento el ácido fumárico.

Forma de realización del invento es una tableta.

ES 2 307 041 T3

Las tabletas contienen de 5 a 50% en peso de una sustancia activa (referido al metanosulfonato), de 5 a 50% en peso de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable con una solubilidad en agua de > 1 g / 250 ml a 20°C, así como otras sustancias auxiliares y de relleno. Como otras sustancias auxiliares y de relleno se pueden utilizar por ejemplo de 1 a 80% en peso de un sustancia de relleno (de carga), eventualmente hasta 10% en peso de un agente aglutinante (es decir de 0 a 10% en peso de un agente aglutinante), de 1 a 10% en peso de un agente activador de la desintegración, y de 0,25 a 10% en peso de un agente aglutinante, complementándose hasta 100% en peso la suma de todos los ingredientes.

Se prefieren las tabletas, que contienen de 10 a 30% en peso de una sustancia activa (referido al metanosulfonato), de 10 a 40% en peso de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, de 5 a 70% en peso un sustancia de relleno, de 3 a 5% en peso de un agente aglutinante, de 2 a 6% en peso de un agente activador de la desintegración, y de 1 a 5% en peso de un agente aglutinante.

Se prefieren especialmente las tabletas, que contienen de 15 a 25% en peso de una sustancia activa (referido al metanosulfonato), de 10 a 30% en peso de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, de 50 a 65% en peso de un sustancia de relleno, de 3 a 5% en peso de un agente activador de la desintegración y de 1,5 a 2,5% en peso de un agente lubricante.

Como ingrediente de carácter ácido se puede utilizar un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable con una solubilidad en agua de > 1 g / 250 ml a 20°C, tal como p.ej. ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico y ácido málico inclusive sus hidratos y sales ácidas. Como ácido orgánico farmacéuticamente aceptable se emplea, de modo preferido, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico o ácido cítrico; es especialmente preferido el ácido fumárico.

Como sustancia activa ha de entenderse el compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se prefiere el metanosulfonato (mesilato) del compuesto de la fórmula I.

En los casos de los sustancias de relleno, agentes aglutinantes, agentes activadores de la desintegración y agentes lubricantes se trata de compuestos conocidos, y utilizados usualmente en la industria farmacéutica, con las propiedades mencionadas.

Como sustancias de relleno entran en cuestión, de modo preferido, manitol, eritritol, lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, en particular hidroxipropilcelulosa sustituida en bajo grado, y almidón previamente gelatinizado. De modo especialmente preferido, se utiliza manitol.

Como agentes aglutinantes se pueden utilizar, de modo más preferido un polímero parcial o totalmente sintético seleccionados entre el conjunto de las poli(vinilpirrolidonas) (povidonas) o de los copolímeros de N-vinil-pirrolidona y acetato de vinilo (copovidonas), o de hidroxipropilmetilcelulosa.

Como preferidos agentes activadores de la desintegración entran en consideración una poli(vinil-pirrolidona) reticulada (crospovidona), un almidón-glicolato de sodio o una sal de sodio del éter de carboximetil-celulosa reticulado (croscarmellosa sódica). Se prefiere especialmente la crospovidona.

Agentes lubricantes preferidos son, por ejemplo, estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio y ésteres con ácidos grasos de sacarosa. Se prefiere especialmente el estearato de magnesio.

Las tabletas se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación:

Producción de las tabletas

La tableta conforme al invento se puede producir directamente por mezclamiento y compresión de los ingredientes, o bien por granulación en seco y compresión de éstos. Para la producción de la tableta conforme al invento se puede proceder, por ejemplo, tal como seguidamente se describe.

La sustancia activa, el ácido y una sustancia de relleno, p.ej. manitol, se mezclan previamente en un mezclador intensivo y a continuación se tamizan. La mezcla de polvos se transfiere a un mezclador de caída libre, se añaden un agente activador de la desintegración, p.ej. crospovidona, y eventualmente otras sustancias auxiliares (p.ej. un agente aglutinante, caso de que sea necesario), y a continuación se mezclan. Después de haber añadido los agentes aglutinantes, en particular estearato de magnesio y un éster de sacarosa con un ácido graso, se mezcla de nuevo. La mezcla de sustancia activa y sustancias auxiliares, obtenida de esta manera, se comprime a continuación en una apropiada prensa para tabletas, para formar las tabletas conformes al invento.

El contenido en cuanto a sustancia activa de la composición farmacéutica es de 5 a 50%, de manera preferente de 10 a 30%; el contenido del ácido orgánico farmacéuticamente aceptable está situado usualmente entre 5 y 50%, de una manera preferente entre 10 y 40%.

Siempre y cuando que no se señale otra cosa distinta, en el caso de los datos porcentuales se trata siempre de tantos por ciento en peso.

ES 2 307 041 T3

En los primeros experimentos con voluntarios con tabletas convencionales, que contenían el compuesto de la fórmula I, se había comprobado que aparecían unos niveles en plasma muy variables, hasta llegar a malabsorciones aisladas. La variabilidad de las evoluciones de los niveles en plasma es manifiestamente menor después de la aplicación del compuesto de la fórmula I en forma de una solución aplicada por vía oral; no se observó en este caso ninguna malabsorción.

Una ventaja de la forma de administración conforme al invento, que contiene el compuesto de la fórmula I, reside en que garantiza una suficiente biodisponibilidad de la sustancia activa, mejorada con respecto a la de una formulación farmacéutica convencional así como ampliamente independiente del pH del estómago, disminuye las fluctuaciones de la biodisponibilidad de la sustancia activa, y evita malabsorciones. Otra ventajosa propiedad de la composición farmacéutica conforme al invento es su idoneidad para todos los pacientes, es decir también para aquellas personas, en las que el pH del estómago se ha aumentado por una variabilidad fisiológica normal, por una enfermedad o por una medicación concomitante con medicamentos, que aumentan el pH del estómago (p.ej. el pantoprazol).

La dosificación es, en el caso de una administración por vía oral, convenientemente de 25 a 300 mg de la base de sustancia activa (por tableta), de manera preferente de 50 a 200 mg, de manera especialmente preferente de 75 a 150 mg de la base de sustancia activa, en cada caso de 1 a 2 veces por día.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

Ejemplo 1

Tabletas de BIBR 1048 de 50 mg

	mg / tableta	% / tableta
Mesilato del compuesto de la fórmula I ¹⁾	57,655	16,957
Manitol	205,145	60,337
Ácido fumárico	50,000	14,706
Crospovidona	13,600	4,000
Éster de sacarosa con un ácido graso	6,800	2,000
Estearato de magnesio	6,800	2,000
Total	340,000	100,000

1) corresponde a 50 mg del compuesto de la fórmula I

Ejemplo 2

Tabletas de BIBR 1048 de 100 mg

	mg / tableta	% / tableta
Mesilato del compuesto de la fórmula I ¹⁾	115,310	16,957
Manitol	410,290	60,337
Ácido fumárico	100,000	14,706
Crospovidona	27,200	4,000
Éster de sacarosa con un ácido graso	13,600	2,000
Estearato de magnesio	13,600	2,000
Total	680,000	100,000

1) corresponde a 100 mg del compuesto de la fórmula I

ES 2 307 041 T3

Ejemplo 3

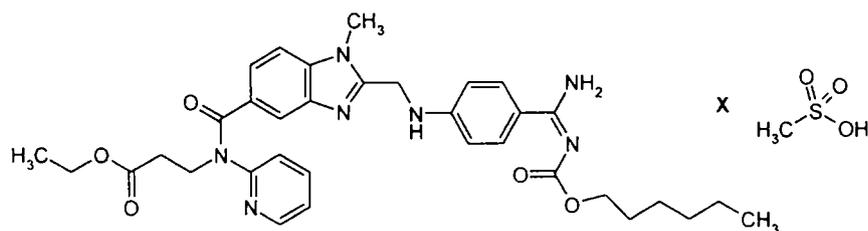
Tabletas de BIBR 1048 de 150 mg

	mg / tableta	% / tableta
Mesilato del compuesto de la fórmula I ¹⁾	172,963	23,062
Manitol	382,037	50,938
Ácido fumárico	150,000	20,000
Crospovidona	30,000	4,000
Estearil-fumarato de sodio	15,000	2,000
Total	750,000	100,000

1) corresponde a 150 mg del compuesto de la fórmula I

Ejemplo 4

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



A una solución de 3.139 mg (5,0 mmol) de la base del éster etílico de ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (preparado como se ha descrito en el documento WO 98/37075), en 250 ml del éster etílico de ácido acético se le añadió gota a gota una solución de 5,0 mmol de ácido metanosulfónico en 25 ml del éster etílico de ácido acético, mediando agitación a la temperatura ambiente. Después de unos pocos minutos, el producto comenzó a separarse por cristalización. Se agitó todavía durante una hora a la temperatura ambiente y durante una hora más mediando enfriamiento por hielo, luego el precipitado se filtró con succión, se lavó con aproximadamente 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de dietil-éter y se secó a 50°C un armario de desecación con aire circulante.

Rendimiento: 94% del teórico

Punto de fusión: 178 - 179°C

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

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

ES 2 307 041 T3

REIVINDICACIONES

1. Tableta que comprende

- 5 a) el éster etílico de ácido 3-[(2-([4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- b) uno o varios ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua de > 1 g / 250 ml a 20°C,
- 10 junto a usuales sustancias auxiliares y de relleno.

2. Tableta de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico o ácido málico, o uno de sus hidratos, o una de sus sales ácidas.

15 3. Tableta de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada** porque el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es el ácido fumárico.

20 4. Tableta de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido en cuanto a un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es de 5 a 50%.

5. Tableta de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que se utiliza el metanosulfonato del éster etílico de ácido 3-[(2-([4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico como sustancia activa.

25 6. Tableta de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el contenido en cuanto a éster etílico de ácido 3-[(2-([4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o sus sales en la composición farmacéutica es de 5 a 50%, referido al metanosulfonato.

30

35

40

45

50

55

60

65