

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 735**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/455** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2008 E 08152311 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2098249**

54 Título: **Vehículos para el nicorandil con estabilidad mejorada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2013**

73 Titular/es:

**RIVOPHARM SA (100.0%)  
CENTRO INSEMA  
6928 MANNO, CH**

72 Inventor/es:

**POLI, PIERO y  
CARCANO, MICHELA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 396 735 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

Vehículos para el nicorandil con estabilidad mejorada

La presente invención se refiere a un vehículo para el nicorandil que aumenta su estabilidad.

### Antecedentes de la invención:

5 Nicorandil es un vasodilatador coronario dotado de una actividad farmacológica compleja, siendo tanto un nitrato orgánico como un activador de los canales de potasio. Se utiliza para la terapia de un número de enfermedades cardiovasculares tales como la isquemia miocárdica (especialmente la angina de pecho) y la insuficiencia cardiaca congestiva. Los medicamentos orales que contienen composiciones farmacéuticas de nicorandil en una forma sólida adecuada para administraciones repetidas se utilizan especialmente en la terapia para la prevención de ataques de angina.

10 Como se ha reconocido en diversas patentes (documento de patente europea EP1001773, documento de patente de EE.UU. 4.822.808, documento de patente internacional WO2006/016040), las composiciones farmacéuticas de nicorandil en una forma sólida se caracterizan generalmente por su estabilidad insatisfactoria, especialmente en presencia de humedad y otros factores tales como la acidez, la temperatura, la luz y el oxígeno.

15 Se requieren por lo tanto precauciones particulares a lo largo de su proceso de fabricación y durante su almacenamiento, a fin de evitar el contacto de los productos con la humedad y para inhibir otros procesos de degradación que pueden causar una reducción apreciable del contenido de ingrediente activo.

Comprimidos de Ikorel®, comercializados por SANOFI, comprenden nicorandil 10 mg o 20 mg, para la prevención y el tratamiento a largo plazo de la angina de pecho crónica estable.

20 Los comprimidos de Ikorel® se presentan en tiras blandas de aluminio templado/tiras de blíster de PVC de 10 comprimidos, en el que cada comprimido está unido a un desecante de cápsula de gel de sílice.

La autorización de comercialización específica que el blíster se debe almacenar en un lugar seco por debajo de 25° C. Cada tira de blíster debe utilizarse dentro de los 30 días de la apertura.

25 El documento de solicitud de patente internacional WO 2008/014862 describe un recipiente liberable para el almacenamiento de los medicamentos sensibles a la humedad que tiene al menos una pared interior que contiene al menos un formador de canal y un absorbente. El recipiente liberable descrito en el documento de patente internacional WO 2008/014862, puede contener al menos un blíster que comprende formas farmacéuticas sólidas de un medicamento sensible a la humedad.

Sigue habiendo una necesidad de formulaciones de nicorandil o presentaciones con mejor estabilidad.

### 30 Compendio de la invención:

Los inventores han demostrado ahora que la sustitución del desecante de los blíster de Ikorel® por un tamiz molecular sorprendentemente mejora la estabilidad de nicorandil.

35 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un vehículo para nicorandil, en la forma de un paquete de blíster que contiene bolsillos de blíster de una o varias dosis donde cada uno contiene al menos un comprimido de nicorandil, y al menos un bolsillo de blíster que contiene un tamiz molecular.

### Descripción detallada de la invención:

#### El vehículo:

40 Se describe un vehículo para nicorandil que puede ser cualquier recipiente en el que los comprimidos de nicorandil puedan ser almacenados tales como un envase blíster, botella de plástico o vial, o botella de vidrio o vial, o cualquier recipiente adecuado. De acuerdo con la invención, el vehículo es un envase de blíster.

#### El envase de blíster:

45 Se contemplan envases en forma de blíster para almacenaje de dosis unitarias de medicamentos, igual que envases que contengan bolsillos múltiples de blíster de dosis unitarias dispuestas secuencialmente o de otra manera, tal como en forma de serie. Una disposición determinada de unidades múltiples de dosis comprende una tira alargada que tiene múltiples bolsillos de blíster dispuestos en serie sobre la misma.

El envase de blíster comprende una hoja base y una cubierta. La lámina de base y la cubierta pueden comprender materiales iguales o diferentes.

5 Para facilitar la fabricación, y con el fin de proporcionar las propiedades necesarias al material de envasado, los blíster comprenden preferiblemente un sustrato que no es termoplástico (tal como una lámina metálica) y una capa sellable con el calor dispuesta sobre el mismo, y opcionalmente una capa protectora adicional, tal como una película de polímero de poliéster. La capa sellable con el calor se dispone normalmente sobre la superficie interna del paquete montado. La capa de protección adicional está generalmente dispuesta sobre la superficie opuesta a la capa sellable por el calor.

10 El sustrato está formado preferentemente de una lámina de aluminio. Sin embargo, otros metales para el sustrato incluyen, pero no se limitan a, estaño, hierro, zinc, o magnesio formados sobre una lámina por deposición al vacío o pulverización catódica y un polímero que contiene grupos carboxilo y/o una capa de copolímero formada sobre la capa metálica mediante laminación.

15 En un aspecto, el envase de blíster comprende un laminado. Adecuadamente, el laminado comprende material seleccionado del grupo que consiste en hoja de metal, material polimérico orgánico y papel. Láminas metálicas adecuadas incluyen las de aluminio o de papel de aluminio que tienen un espesor de 5 a 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 10 a 50  $\mu\text{m}$ , tal como de 20 a 30  $\mu\text{m}$ . Materiales adecuado poliméricos orgánicos incluyen polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policlorotrifluoroetileno, tereftalato de polietileno y combinaciones de los mismos.

La capa sellable por el calor se puede formar de cualquier material termoplástico o termoestable tal como una lámina de metal, una resina de ionómero, poliolefina o copolímero de cicloolefina.

En una realización preferida, tanto la capa sellable por calor como el sustrato termoplástico son láminas de metal, por ejemplo, láminas de aluminio.

20 La capa protectora externa, si está presente, puede estar formada de cualquier material, siempre y cuando el laminado final tenga las propiedades requeridas.

Pueden utilizarse adhesivos para unir las capas respectivas de materiales entre sí. Las capas de adhesivo son típicamente sustancialmente de menor espesor en relación con el espesor del sustrato, sellables por el calor y/o las capas de protección que están uniendo.

25 En una realización preferida, el vehículo en forma de un envase de blíster comprende 10 o menos bolsillos de blíster de dosis que contienen cada uno un comprimido de nicorandil, y un bolsillo de blíster que contiene un tamiz molecular. En una realización preferida, el bolsillo de blíster que comprende el tamiz molecular se encuentra dentro de una distancia inferior a aproximadamente 10 cm, preferiblemente inferior a aproximadamente 8 cm, de los bolsillos del blíster que contienen el nicorandil. Se ha de entender que el vehículo, ya sea un envase de blíster o cualquier otro envase adecuado, no comprende ninguna gel de sílice.

El tamiz molecular:

35 Los tamices moleculares son generalmente producidos sintéticamente con la apariencia de pequeñas perlas rosáceas opacas. El material de tamiz molecular usado en la presente invención es preferiblemente un silicato de metal aluminio o un gel de polímero sintético. Los materiales preferidos incluyen la hidroxiapatita, faujasita, silicato de calcio, óxido de circonio, zeolita, o similares. Ejemplos de polímeros sintéticos incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de estireno-divinilbenceno, alcohol de polivinilo reticulado, poliacrilato reticulado, copolímeros de éter vinílico - anhídrido maleico reticulados, copolímeros de estireno - anhídrido maleico reticulados o poliamida reticulada, y sus combinaciones.

En una realización preferida, el tamiz molecular consiste en aluminosilicato de sodio.

40 Los tamices moleculares tienen muchas cavidades internas que están vinculadas por aperturas de ventanas de diámetros precisos. Estos diámetros (medidos en Angstroms) clasifican a los tamices moleculares 3 Å, 4 Å, 5 Å, y 10 Å (también conocidos como 13X).

45 Los tamices moleculares difieren de los desecantes convencionales en el tamaño de estas aperturas de los poros. Mientras que los desecantes convencionales tienen una variedad de aperturas de tamaño de poro, el tamaño de apertura de poro de los tamices moleculares son todos del mismo tamaño - un "tamiz" en escala molecular. Este tipo de estructura permite a los tamices moleculares cribar o seleccionar los componentes que van a ser adsorbidos; por ejemplo, la adsorción de agua mientras que se excluye la adsorción de compuestos orgánicos valiosos que podrían ser parte de un producto (por ejemplo, perfumes, plastificantes, disolventes, etc).

50 La adsorción se produce sólo con las moléculas de diámetros más pequeños que estas aperturas de cavidad. Las moléculas más grandes son excluidas de la adsorción. Se adsorben preferentemente moléculas de mayor polaridad.

Los tamices moleculares adsorben moléculas de agua y otros contaminantes de los líquidos y gases hasta un nivel muy bajo - a menudo sólo 1 parte por millón.

La Figura 1 es un diagrama que es útil como una guía para la selección de los tamices moleculares.

Un tamiz molecular de 3 Å a 8 Å, preferiblemente 4 Å, se prefiere en la presente invención.

5 En una realización particular de la invención, el tamiz molecular puede ser un tamiz molecular 4A como lo comercializa CSP Technologies, que está hecho de aluminosilicato de sodio, también llamado zeolita sintética, en forma de polvo. La fórmula de la zeolita es  $\text{Na}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot z\text{H}_2\text{O}$ . El tamiz molecular 4A está protegido en una resina de polipropileno con un ancho total de alrededor de 8,2 mm, una longitud total de aproximadamente 17,7 mm, un espesor total de aproximadamente 2,5 mm, y muestra una capacidad de absorción de al menos 0,0615 g a 22° C, en una humedad relativa del 80%, una capacidad durante 24 horas de al menos 0,06 g a 22° C, humedad relativa del 80%, y un tiempo de saturación de 150 a 300 horas a 22° C, 80% de humedad relativa.

Las figuras y ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance.

## 10 LEYENDAS DE LAS FIGURAS:

**La Figura 1** es un diagrama que es útil como una guía para la selección de los tamices moleculares.

**Las figuras 2A y 2B** son gráficos que muestran el porcentaje de impurezas (rrt 0,14 para la Figura 2A, rrt 0,25 para la Figura 2B), a 25° C, 60% HR, para el lote 043/07.

15 **Las Figuras 3A y 3B** son gráficos que muestran el porcentaje de impurezas (rrt 0,14 para la figura 3A, rrt 0,25 para la Figura 3B), a 25° C, 60% HR, para el lote 044/07.

**Las Figuras 4A y 4B** son gráficos que muestran el porcentaje de impurezas (rrt 0,14 para la figura 4A, rrt 0,25 para la figura 4B), a 30° C, 65% HR, para el lote 043/07.

**Las Figuras 5A y 5B** son gráficos que muestran el porcentaje de impurezas (rrt 0,14 para la figura 5A, rrt 0,25 para la Figura 5B), a 30° C, 65% HR, para el lote 044/07.

20 **Las Figuras 6A y 6B** son gráficos que muestran el porcentaje de impurezas (rrt 0,14 para la figura 6A, rrt 0,25 para la Figura 6B), a 40° C, 75% HR, para el lote 043/07.

**Las figuras 7A y 7B** son gráficos que muestran el porcentaje de impurezas (rrt 0,14 para la Figura 7 A, rrt 0,25 para la figura 7B), a 40° C, 75% HR, para el lote 044/07.

## EJEMPLOS:

### 25 Pruebas de estabilidad:

Dos lotes de comprimidos de Nicorandil, 10mg (lote 043/07) y 20 mg (lote 044/07), respectivamente, fueron preparados y envasados de acuerdo con la invención, en blister alu/alu junto con un sistema desecante.

La gel de sílice y los tamices moleculares se compararon como sistemas desecantes y entre los tamices moleculares, se consideraron sistemas con diferente capacidad de absorción de agua

30 043/07A: sistema de gel de sílice

043/07B: 1 pastilla de composición de desecante plástico (Tamiz Molecular proporcionado por CSP Technologies), que contiene un tamiz molecular de 4 Å, un polímero base de polipropileno y un elastómero (humedad absorbida en mg: alrededor de 64)

35 043/07C: 5 pastillas de composición de desecante plástico (Tamiz molecular 4A proporcionado por CSP Technologies), que contiene un tamiz molecular de 4Å, un polímero base de polipropileno y un elastómero (humedad absorbida en mg: alrededor de 320)

Los blíster se sometieron a pruebas de estabilidad en las siguientes condiciones durante 6 meses:

25 ± 2° C / 60 ± 5% de humedad relativa (RH)

30 ± 2° C / 65 ± 5% de RH

40 40 ± 2° C / 75 ± 5% RH

Nicorandil es particularmente sensible a la humedad. Dos impurezas (llamadas rrt 0,14 y rrt 0,25) se generan cuando el producto está expuesto a la humedad y por lo tanto se monitorizaron durante la estabilidad.

Como se muestra en las figuras 2 a 7, el nivel de las impurezas es menor cuando los comprimidos se almacenan con los tamices moleculares.

45 Nicorandil es por lo tanto más estable cuando se almacena en combinación con los tamices moleculares, como en el paquete blíster de la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un vehículo para nicorandil que está en forma de un envase blíster, que comprende:
  - uno o varios bolsillos de dosis en blíster que contienen cada uno al menos un comprimido de nicorandil, y
- 5 - al menos un bolsillo de blíster que contiene un tamiz molecular.
2. El vehículo de la reivindicación 1, que comprende varios bolsillos de dosis en blíster que contienen nicorandil, y un bolsillo en blíster que contienen un tamiz molecular.
3. El vehículo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el tamiz molecular tiene ventanas de apertura de 3 Å a 8 Å de diámetro.
- 10 4. El vehículo de la reivindicación 3, en el que el tamiz molecular tiene ventanas de apertura de 4 Å de diámetro.
5. El vehículo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tamiz molecular se selecciona del grupo que consiste en silicatos de metal - aluminio, geles de polímeros sintéticos, hidroxiapatita, faujasita, silicato de calcio, óxido de circonio y zeolita.
- 15 6. El vehículo de la reivindicación 5, en el que el tamiz molecular es un silicato de metal - aluminio.
7. El vehículo de la reivindicación 6, en el que el tamiz molecular consiste en aluminosilicato de sodio.
8. El vehículo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el tamiz molecular se encuentra dentro de un recipiente termoplástico.
9. El vehículo de la reivindicación 8, en el que el recipiente termoplástico está construido de polipropileno.
- 20 10. El vehículo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es un paquete de blíster que comprende al menos una capa sellable por calor y al menos una capa de una lámina metálica.
11. El vehículo de la reivindicación 10, en el que las capas están hechas de láminas de metal seleccionado del grupo que consiste en aluminio, estaño, hierro, zinc y magnesio.

Diámetro molecular	Tamiz molecular			
	Guía de adsorción			
	3A	4A	5A	10A
2.6 Agua				
3.0				
3.6 Metanol				
3.9 Dióxido de carbono				
4.0				
4.1 Etileno				
4.2 Metanol				
4.4 Etano				
4.5 Etanol				
4.6 Propileno				
5.0				
5.9 Benceno				
5.9 Tolueno				
6.9 Cloroformo				
7.8 trietilamina				
10.0				
10.0+ W				

FIGURA 1

Imp rrt 0.14 25°C-60% HR 043-07

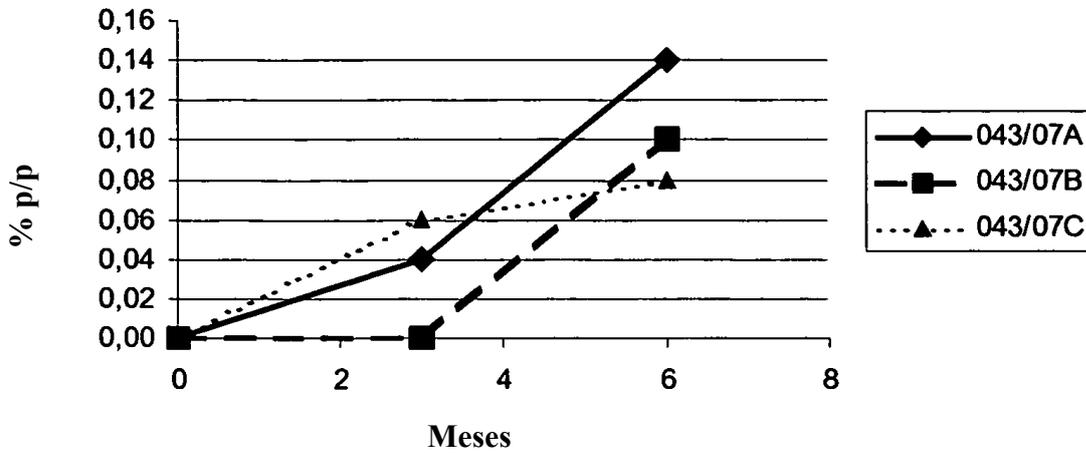


FIGURA 2A

Imp rrt 0.25 25°C-60% HR 043-07

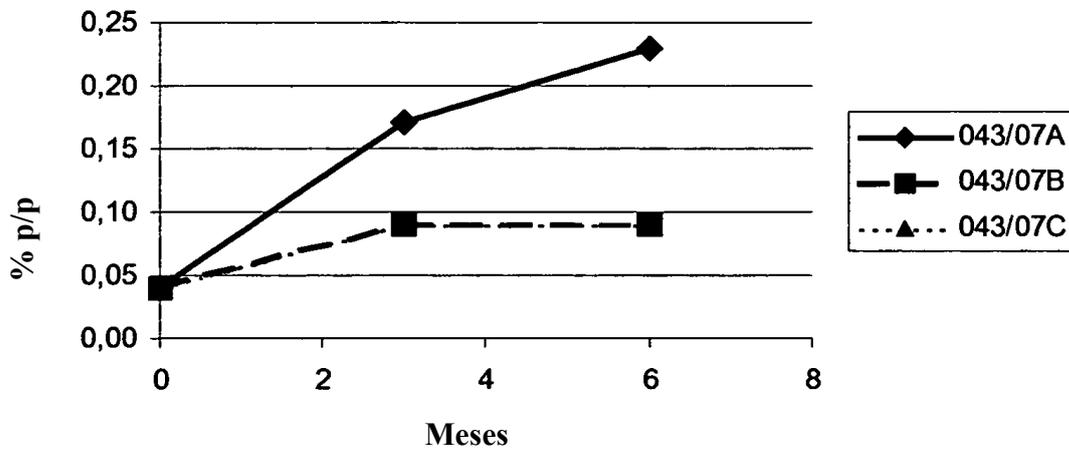


FIGURA 2B

Imp rrt 0.14 25°C-60% HR 044-07

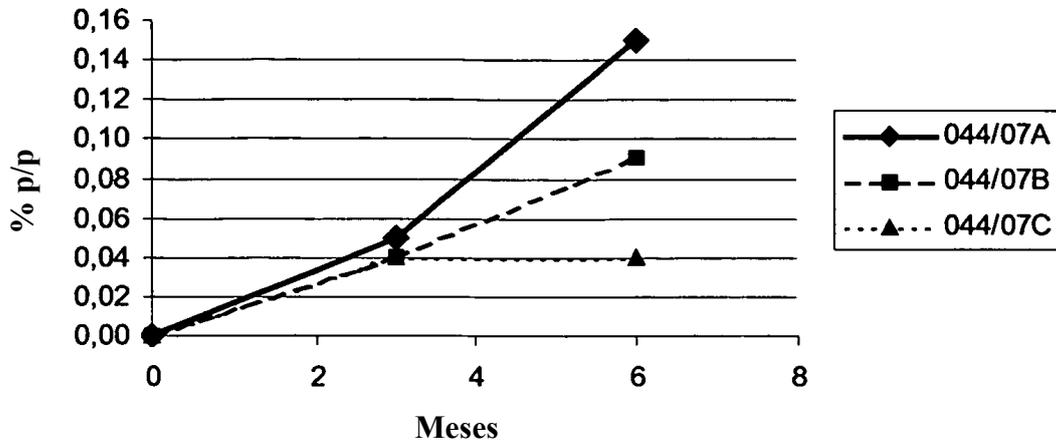


FIGURA 3A

Imp rrt 0.25 25°C-60% HR 044-07

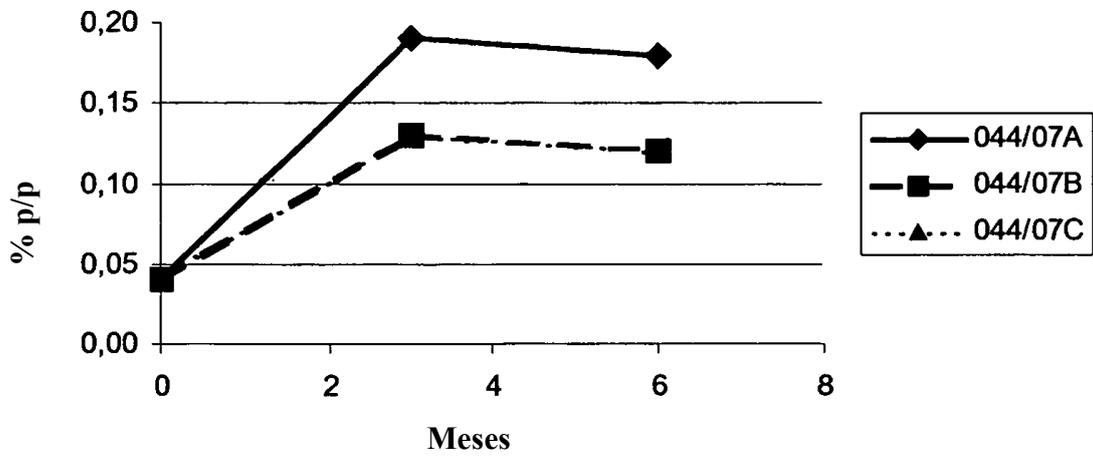


FIGURA 3B

Imp rrt 0.14 30°C-65% HR 043-07

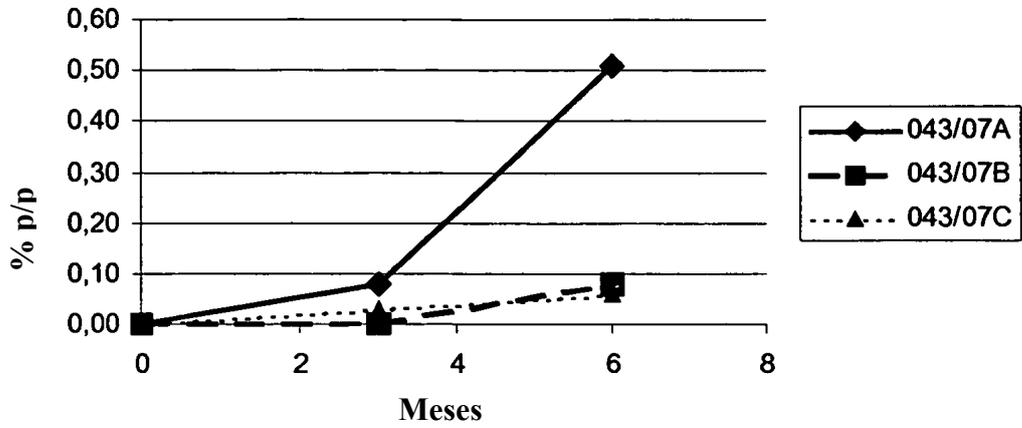


FIGURA 4A

Imp rrt 0.25 30°C-65% HR 043-07

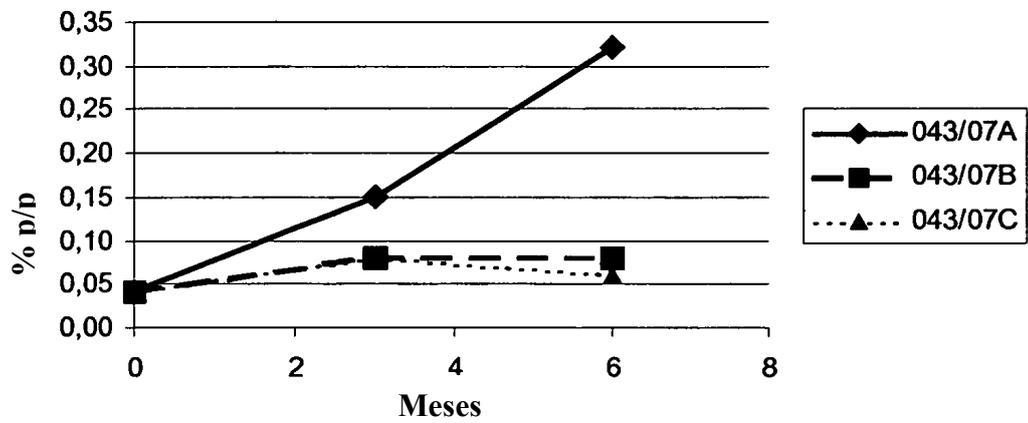


FIGURA 4B

Imp rrt 0.14 30°C-65% HR 044-07

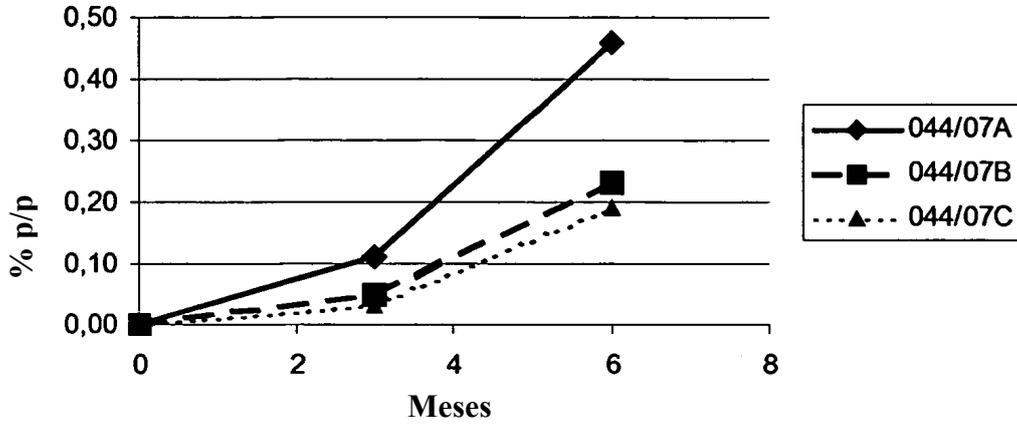


FIGURA 5A

Imp rrt 0.25 30°C-65% HR 044-07

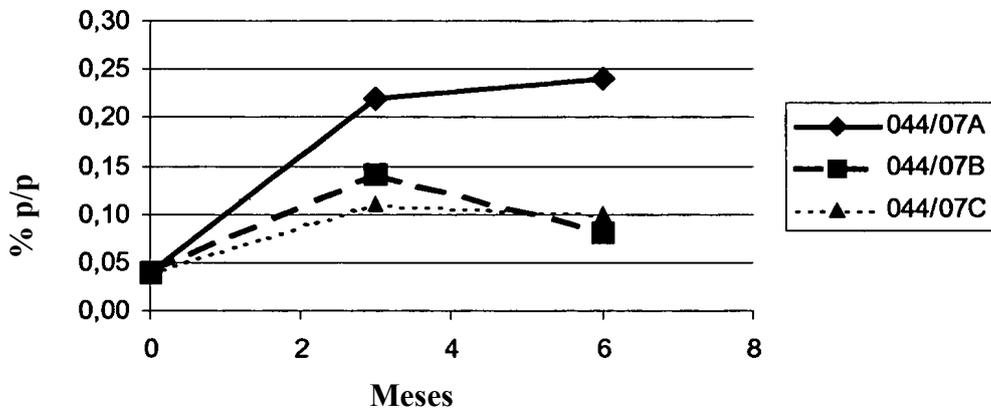
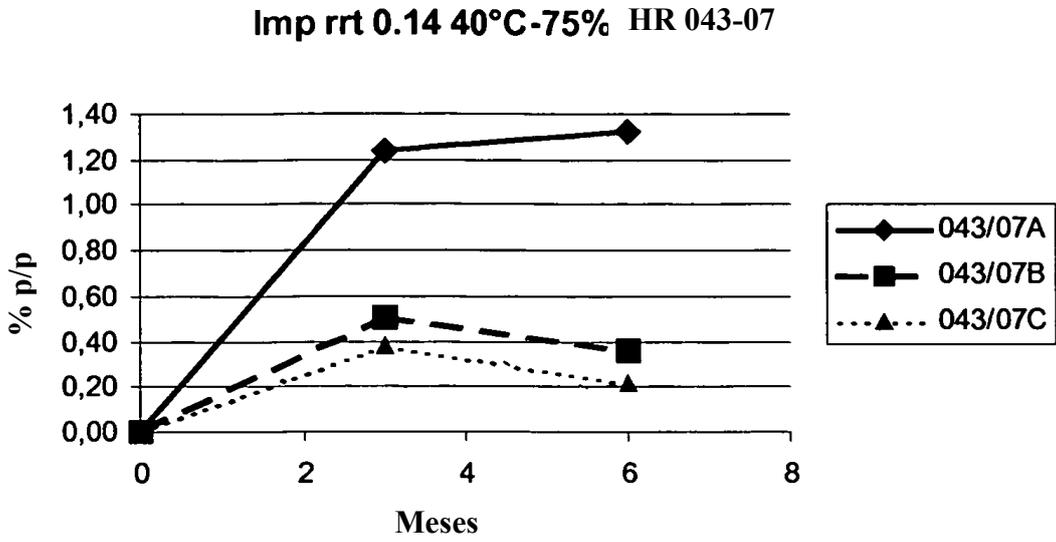
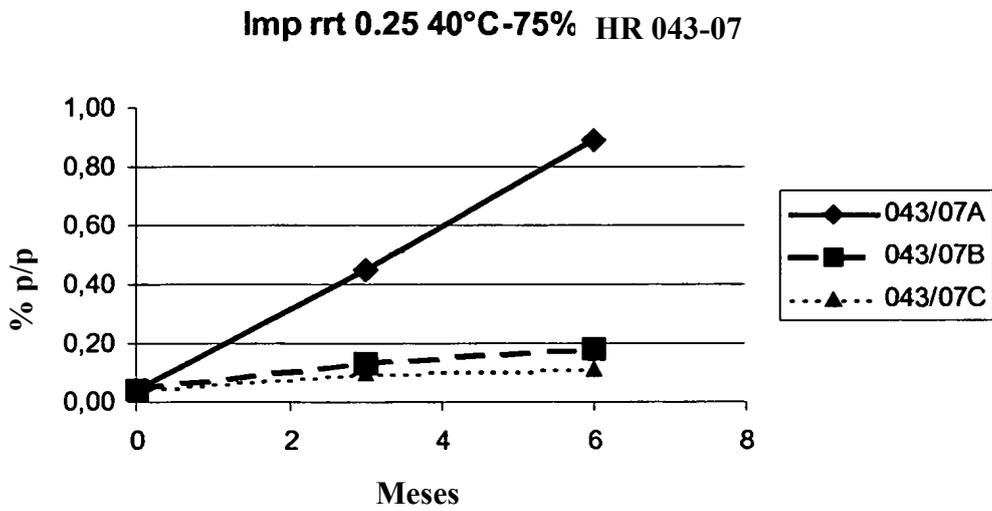


FIGURA 5B



**FIGURA 6A**



**FIGURA 6B**

Imp rrt 0.14 40°C-75% HR 044-07

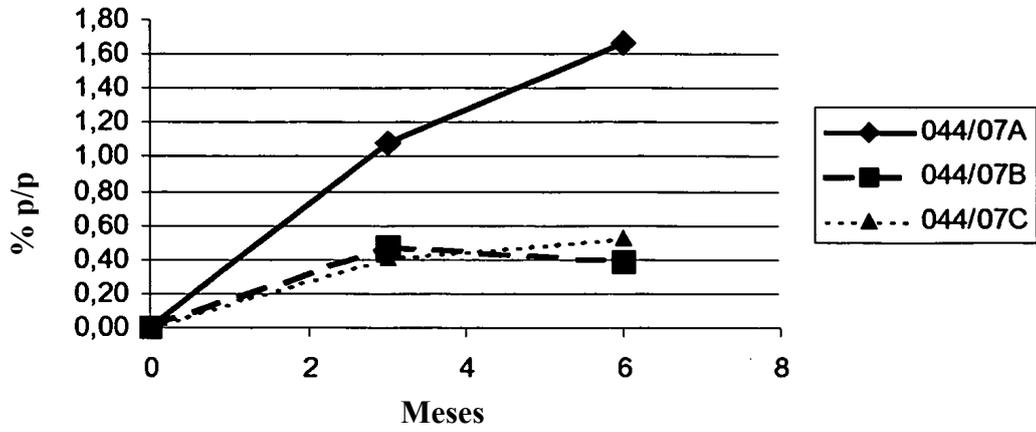


FIGURA 7A

Imp rrt 0.25 40°C-75% HR 044-07

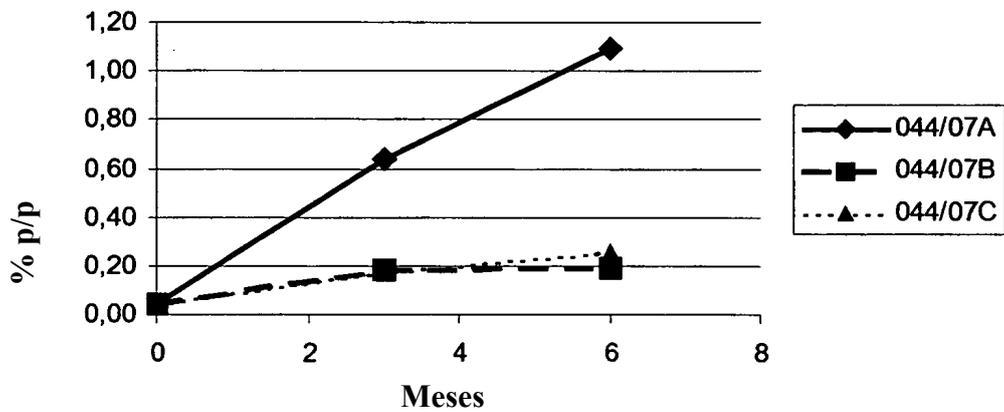


FIGURA 7B