(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 465 596**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2011** **E 11726133 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014** **EP 2579860**

(54) Título: **Composición farmacéutica que contiene ivabradina con liberación modificada**

(30) Prioridad:

23.06.2010 IN CH17602010
14.06.2010 EP 10165884
14.06.2010 EP 10165881

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2014

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

GIDWANI, RAMESH MATIORAM;
KOLHATKAR, MAYUR VILAS;
MEERGANS, DOMINIQUE;
STEFAN, RALPH y
GEIER, JENS

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 465 596 T3

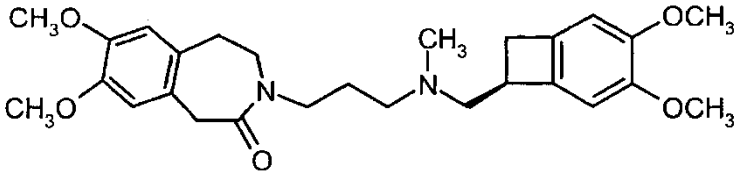
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene ivabradina con liberación modificada

La invención se refiere a una forma de administración oral con liberación modificada, que contiene (a) adipato de ivabradina y una combinación de (b) excipiente hidrosoluble y (c) excipiente insoluble en agua; y a un procedimiento para la preparación de la misma. La presente invención se refiere además a la sal de ivabradina con ácido adípico y a usos de la combinación de un excipiente hidrosoluble y un excipiente insoluble en agua.

La ivabradina tiene la composición química (S)-3-{3-[(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilmetil)metilamino]propil}-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepin-2-ona. La ivabradina tiene la fórmula estructural siguiente:



(I)

Se ha informado que en el documento en EP 534 859 se divulgan las vías de síntesis para la preparación de ivabradina y su uso para la prevención y el tratamiento de diversas afecciones clínicas de isquemia miocárdica, arritmias supraventriculares y episodios arterioscleróticos coronarios.

La ivabradina es un principio activo del que se ha señalado que tiene un efecto de bradicardia para el tratamiento de la angina de pecho estable, en particular en pacientes en los que los betabloqueantes están contraindicados o cuando hay intolerancia a los beta-bloqueantes. Se ha informado que la ivabradina inhibe de forma selectiva la corriente de iones I_F que, como un marcapasos intrínseco en el corazón, controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo senoauricular y, por lo tanto, regula la frecuencia cardíaca. En condiciones fisiológicas, se ha indicado que la ivabradina, el S-enantiómero de un racemato, tiene una muy buena solubilidad en agua (> 10 mg/ml).

Aparentemente, la técnica anterior divulga formas de administración de ivabradina que liberan el principio activo sustancialmente sin un retraso de tiempo. La forma de administración Procoralan® (Servier) libera ivabradina rápida y casi completamente después de la ingesta oral. Aparentemente, el documento WO 2003-061662 da a conocer un comprimido dispersable oralmente que contiene ivabradina-, que libera el principio activo muy rápidamente en la boca.

Sin embargo, la administración de ivabradina con liberación inmediata tiene desventajas, ya que puede dar lugar a concentraciones plasmáticas muy altas demasiado rápido en ciertos pacientes.

En general, las formas de administración orales o parenterales no retardadas no dan como resultado la rápida acumulación de niveles en plasma después de una sola administración. Sin embargo, después del final de la resorción, hay una disminución más o menos rápida de la concentración plasmática del principio activo, en función de la magnitud de la constante de eliminación. En el caso de sustancias que tienen una rápida constante de eliminación, esto da lugar a considerables variaciones en el nivel en plasma de la administración repetida y puede provocar una disminución temporal del efecto y, si se requiere una dosis más alta, también la posible aparición de efectos secundarios.

Una forma de administración con liberación modificada puede evitar estos valores máximos de la concentración plasmática y asegurar una concentración uniforme del principio activo en la sangre. Formas de dosificación de liberación sostenida tienen la ventaja de que pueden evitar concentraciones plasmáticas o tisulares subterapéuticas y tóxicas y, en su lugar, mantener las concentraciones plasmáticas o tisulares adecuadas durante un período más largo. Una ventaja de una forma de administración con liberación modificada es que con frecuencia la dosis total se puede reducir al tiempo que se consigue un efecto comparable o la duración de la acción se prolonga. Además, el cumplimiento del paciente generalmente mejora y la frecuencia de la ingesta se puede disminuir

Por tanto, la liberación modificada de ivabradina permitiría proporcionar un índice terapéutico mejorado. Sin embargo, es necesario para este propósito asegurar una liberación del principio activo que se modifica con el tiempo.

Una posibilidad para lograr la liberación modificada del principio activo se basa en la incorporación del principio activo en una matriz que se forma a partir de un polímero. Hay una multiplicidad de polímeros conocidos que pueden usarse para la formación de dicha matriz. Sin embargo, en el caso de ivabradina, la preparación de composiciones farmacéuticas con liberación modificada se complica por problemas específicos de preparación. En particular, se ha

encontrado que la estabilidad del principio activo en el curso del proceso de preparación es un factor sustancial.
Por otra parte, en el caso de sustancias activas muy solubles en agua, tales como las sales de ivabradina, la preparación de fármacos con liberación modificada no es fácil y con frecuencia se producen dificultades, tales como, por ejemplo

- un proceso de preparación complicado,
- la estabilidad de las sustancias activas y los excipientes,
- el establecimiento correcto del perfil de liberación deseado,
- la reproducibilidad de los lotes.

Estos y otros problemas se discuten en el documento WO 2002/051387.

El documento WO 2002/051387 reivindica la divulgación de un proceso para la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas para la liberación controlada de ivabradina a través del uso de técnicas de termoformado específicas. Como excipientes solo se usan polimetacrilatos, no estando permitido ningún plastificante o agente que module la liberación del principio activo. Sin embargo, las técnicas de termoformado descritas son extremadamente complicadas y requieren un alto consumo de material y necesitan un control muy exacto de la temperatura. La desventaja más complicada es el necesario aumento de la temperatura que, dependiendo de la sal o polimorfo de ivabradina utilizado, conduce a la descomposición más o menos pronunciada de los mismos. En esta publicación no se da a conocer ninguna composición que comprenda una combinación de excipientes solubles en agua e insolubles en agua.

La ivabradina puede estar presente en diversas formas polimórficas, que, además, complican el desarrollo de formulaciones de ivabradina. Se ha informado que en la técnica anterior se describen varias formas polimórficas de clorhidrato de ivabradina. Aparentemente, el documento WO 2005/110993 A1 da a conocer polimorfo alfa, el documento WO 2006/092493 A1 aparentemente divulga el polimorfo beta y el documento WO 2006/092491 A1 aparentemente da a conocer polimorfo beta d (deshidratado). Además, aparentemente, en la técnica anterior se divulgan el polimorfo gamma, el polimorfo gamma D, el polimorfo delta y el polimorfo delta d. Además, en el documento WO2008/065681 aparentemente se informa sobre la denominada Forma I I de la ivabradina HCl. El documento WO 2008/146308 A2 divulga ivabradina amorfa.

Aparentemente, en la técnica anterior también se divulgan diversas sales de ivabradina. El documento WO 2008/146308 A2 aparentemente divulga oxalato de ivabradina y el documento WO 2009/124940 A1 aparentemente da a conocer bromhidrato de ivabradina.

El documento CN 101028518 A da a conocer aparentemente formulaciones que contienen nitratos y ivabradina.

En el caso de las sales y polimorfos de la ivabradina, en particular, los polimorfos del clorhidrato, existe el problema de que estas formas de sal no son suficientemente estables en todas las condiciones. Esto, a su vez, puede conducir a problemas en el procesamiento y almacenamiento y a reacciones no deseadas con los excipientes usados en la preparación de la composición farmacéutica.

Los diferentes perfiles de solubilidad de las formas polimórficas conducen a una captación no uniforme indeseable del principio activo en el paciente. Por lo tanto, era también un objeto de la presente invención proporcionar formas estables de ivabradina, que se pueden procesar para dar una forma de administración que permita una captación tan uniforme como sea posible en el paciente. Deben evitarse sustancialmente las desviaciones tanto entre individuos como intraindividuales.

Por tanto, existe una necesidad de formulaciones que contengan ivabradina con liberación modificada, que puedan proporcionar tanto un rápido inicio de acción como un liberación de larga duración. Existe en particular una necesidad de un control definido de la velocidad de liberación y de la biodisponibilidad del principio activo. Además, es deseable mejorar la estabilidad química del principio activo y la estabilidad de los polimorfos, en particular, la degradación hidrolítica y bajo carga térmica. Un problema adicional consiste en la mejora de la procesabilidad de ivabradina a composiciones farmacéuticas, en particular aquellas con liberación modificada, en la reducción de la higroscopicidad de la composición y la mejora de la estabilidad de almacenamiento de las composiciones correspondientes. Por último, se pretende proporcionar nuevas formas de sal de ivabradina, que pueden ser estabilizarse particularmente ventajosamente en una composición con liberación modificada.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que los objetos mencionados anteriormente se pueden lograr por la combinación del principio activo ivabradina en forma de su sal de adipato (a) con un excipiente soluble en agua (b) y un excipiente insoluble en agua (C) en un composición farmacéutica con liberación modificada. Mediante la incorporación del principio activo (a) en una mezcla del excipiente soluble en agua y del excipiente insoluble en agua, sorprendentemente no sólo el principio activo puede liberarse ventajosamente de una manera modificada sino que también se estabiliza en su forma polimórfica así como químicamente. Las correspondientes composiciones muestran poca higroscopicidad y una liberación modificada excepcional. Las mezclas correspondientes pueden

procesarse además de una manera excelente para dar composiciones farmacéuticas, en particular comprimidos.

Además, se encontró que algunas sales de ivabradina son particularmente adecuadas para las composiciones de acuerdo con la invención con liberación modificada y se pueden utilizar en los medicamentos según la invención con liberación modificada. Estas sales son compuestos nuevos, y la invención se refiere también a estas sales. Las nuevas sales se estabilizan ventajosamente en las nuevas formulaciones.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para liberación modificada, que comprende adipato de ivabradina y una combinación de un excipiente soluble en agua e insoluble en agua. El principio activo ivabradina está presente como adipato, es decir, en forma de su sal con ácido adípico. En el contexto de la presente invención, se puede usar el adipato de ivabradina tanto en forma amorfa como en forma cristalina. La composición está destinada para la administración oral. Preferiblemente, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica estable.

En el presente documento, se entiende que "principio activo" o "ivabradina" significa ivabradina en forma de la sal adipato, es decir, la sal de ivabradina con ácido adípico.

La presente invención también divulga las siguientes sales de: L-aspartato, D-aspartato, sorbato, acinotato, gluconato, glucoheptonato, glucuronato, hipurato, 8-cloroteofilinato, xinafoato, malato, sulfamato, oxalato forma I, oxalato forma II, oxalato forma III y sales de ivabradina con ácido etanosulfónico, etano-1,2-disulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenocarboxílixo, ácido embónico, ácido mandélico, ácido lactobiónico o ácido adípico. Las sales de ivabradina se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos para la preparación de sales de ivabradina que se ha notificado que os expertos en la técnica conocen, por ejemplo, mediante la reacción de la base libre de ivabradina con el ácido correspondiente mediante la presencia del ácido correspondiente en la síntesis de ivabradina, como se ha informado que se describe en, por ejemplo, el documento US 2005/0228177 A1.

El adipato de ivabradina se puede obtener mediante la adición de ácido adípico, por ejemplo, aproximadamente un equivalente, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a una solución de ivabradina en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. El producto adipato de ivabradina cristalino se puede obtener mediante la eliminación del disolvente, por ejemplo al vacío a aproximadamente 40 ºC. También se puede obtener adipato de ivabradina cristalino mediante la adición de una solución de ácido adípico en agua a una solución de ivabradina en etanol, y la eliminación del disolvente.

El termograma de DSC del adipato de ivabradina muestra un pico a aproximadamente 115 ºC. El punto de fusión está en el intervalo de aproximadamente 113 °C a aproximadamente 117 ºC.

El adipato de ivabradina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X XRD que tiene un pico característico a 20,6 ± 0,2 grados 2-theta, en particular, que tiene picos característicos a 14,6 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 20,6 ± 0,2, 23,2 ± 0,2, 24,3 ± 0,2 , 25,9 ± 0,2 y 26,3 ± 0,2 grados 2-theta y, preferentemente, adicionalmente, en 8,6 ± 0,2, 9,6 ± 0,2, 12,1 ± 0,2 y 12,9 ± 0,2 grados 2-theta. Patrón de XRD del adipato de ivabradina se muestra en la Figura 1.

El oxalato de ivabradina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X XRD que tiene picos característicos en 17,7 ± 0,2 y23,0 ± 0,2 grados 2-theta, en particular, que tiene picos característicos a 16,7 ± 0,2, 17,1 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 20,9 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 24,4 ± 0,2 y 27,5 ± 0,2 grados 2-theta o en 16,7 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 20,9 ± 0,2, 23,6 ± 0,2, 24,4 ± 0,2 y 27,5 ± 0,2 grados 2-theta.

El oxalato de ivabradina II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X XRD que tiene picos característicos en 17,3 ± 0,2 grados 2-theta, en particular, que tiene picos característicos a 13,5 ± 0,2, 17,3 ± 0,2, 18,2 ± 0,2, 19,1 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 23,3 ± 0,2, 25,6 ± 0,2 y 27,3 ± 0,2 grados 2-theta o en 13,5 ± 0,2, 17,3 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 23,3 ± 0,2, 25,6 ± 0,2 y 27,3 ± 0,2 grados 2-theta.

El oxalato de ivabradina III se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X XRD que tiene picos característicos 20,9 ± 0,2 y 23,1 ± 0,2 grados 2-theta, en particular, que tiene picos característicos a 16,9 ± 0,2, 17,5 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,9 ± 0,2, 20,9 ± 0,2, 23,1 ± 0,2, 25,5 ± 0,2 y 32,3 ± 0,2 grados 2-theta o en 16,9 ± 0,2, 17,5 ± 0,2, 20,9 ± 0,2, 23,1 ± 0,2, y 32,3 ± 0,2 grados 2-theta.

Correspondiente a la preparación de adipato de ivabradina, la ivabradina-(S)-mandelato, ivabradina-1-hidroxi-2-naftanoato, ivabradina-L-aspartato, ivabradina-D-aspartato, etanosulfonato de ivabradina e ivabradina-L-malato se pueden preparar mediante la reacción de la base libre de ivabradina en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo o diclorometano, con el ácido correspondiente.

Además, la ivabradina amorfa, en la forma de la anteriormente descrita de la sal adipato se usa, preferentemente en las composiciones farmacéuticas con liberación modificada de la presente invención.

La invención también se refiere al uso de una combinación de excipientes solubles en agua e insolubles en agua para la preparación de una forma de administración oral que contiene adipato de ivabradina, preferentemente, de un

comprimido con liberación modificada.

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen aproximadamente el 1 - 80 % en peso, más preferentemente aproximadamente el 2 - 60 % en peso, en particular, aproximadamente el 2 - 40 % en peso, por ejemplo aproximadamente el 2 - 20 % en peso, de adipato de ivabradina, basado en el peso de la base libre en la composición.

Todos los excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen suficiente solubilidad en agua se puede utilizar en las composiciones farmacéuticas de liberación modificada como excipientes solubles en agua (componente (b)) adecuados, siempre que no contrarresten la liberación modificada deseada. Los expertos en la técnica conocen tales excipientes. La solubilidad en agua de los excipientes solubles en agua es mayor que o igual a 33 mg / ml, medida a 25 °C, en particular mayor que o igual a 100 mg / ml, medida a 25 °C. Excipientes solubles en agua adecuados son derivados de celulosa, tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC de sodio-), ftalato de acetato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de PVP y acetato de vinilo y alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG) y xilitol, sorbitol u otros alcoholes de azúcar, o cloruro de sodio. Preferentemente, los excipientes solubles en agua consisten químicamente en más de un monómero, es decir, son polímeros, preferentemente los derivados de la celulosa y / o polivinilpirrolidona (PVP) o sus copolímeros y PEG. En el contexto de esta invención, la solubilidad en agua se determina de acuerdo con la Directiva de la UE RL67-548-CEE, Anexo V Sección A6, a pH = 7.

Todos los excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen una solubilidad en agua insignificante a 25 ºC se puede utilizar en las composiciones farmacéuticas de liberación modificada como excipientes insolubles en agua (componente (c)) adecuados, siempre que no contrarresten la liberación modificada deseada. Tales excipientes son conocidos por los expertos en la técnica. La solubilidad en agua de los excipientes insolubles en agua es menor que 33 mg / ml, medida a 25 °C, en particular 10 mg / ml o menos, medida a 25 °C. En particular, preferentemente, la solubilidad en agua de estos excipientes es de 1 mg / ml o menos, también a 25 ºC. Excipientes insolubles en agua adecuados son derivados de celulosa insolubles en agua; tales como, por ejemplo, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina o polvo de celulosa, acetato de polivinilo, almidones, ácido esteárico, ceras, estearato de palmitato de glicerilo, pero también resinas de intercambio iónico, tales como polacrilina de potasio, poliestirenosulfonato de sodio y / o resinato de colestiramina. La solubilidad en agua se determina de acuerdo con la Directiva de la UE RL67-548-CEE, el Anexo V Sección A6 a pH = 7.

Los derivados de celulosa solubles en agua o insolubles en agua que tienen un peso molecular promedio en peso de, preferentemente, en el intervalo de 5000 a 1 millón g / mol, con especial preferencia en el intervalo de 10.000 a 100.000 g / mol, se utilizan preferentemente como excipientes.

Los excipientes solubles en agua y/o insolubles en agua que se utilizan en combinación en las composiciones farmacéuticas con liberación modificada de acuerdo con la presente invención están normalmente presentes cada uno en una cantidad de aproximadamente el 2 - 80 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 5 - 60 % en peso, en particular aproximadamente el 8 - 30 % en peso, basado en el peso total de la composición. La suma de las proporciones de los ingredientes de la composición es, en cada caso, el 100 % en peso.

Las formas de administración terminadas pueden ser formas de administración oral, por ejemplo comprimidos, cápsulas, sobres o polvos. Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está presente en la forma de un comprimido. La preparación de comprimidos por medio de granulación o compresión directa de los ingredientes se conoce en la técnica anterior. Los comprimidos de acuerdo con la invención se preparan, preferentemente, mediante compresión directa.

La composición farmacéutica puede contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser insolubles en agua o solubles en agua, siempre que no contrarresten la liberación modificada deseada. Por ejemplo, a modo de ejemplo pueden mencionarse cargas, deslizantes, reguladores de flujo y / o agentes de liberación (Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Lexikon of excipients for pharmacy, cosmetics and ancillary areas]", editado por H.P Fiedler, 4ª edición, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3º edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA und Pharmaceutical Press, London).

Carga: La composición farmacéutica puede contener una o más cargas. En general, una carga es una sustancia que aumenta el volumen aparente de la mezcla y, por lo tanto ,el tamaño de la forma de dosificación resultante. Ejemplos preferidos de cargas son lactosa y hidrógenofosfato de calcio. La carga puede tener una proporción de aproximadamente el 0 % al 99 % en peso, preferentemente entre aproximadamente el 40 % y el 96 % en peso, del peso total de la composición.

Deslizante: La función de los agentes deslizantes es para asegurar que la compresión del comprimido y la expulsión se llevan a cabo sin mayor fricción entre los sólidos y las paredes. El agente deslizante es, preferentemente, un estearato de metal alcalinotérreo, tales como estearato de magnesio, o un ácido graso, tal como ácido esteárico. El

agente deslizante está generalmente presente en una cantidad de aproximadamente e 0 % - 2 % en peso, preferentemente entre aproximadamente el 0,5 % y el 1,5 % en peso, del peso total de la composición farmacéutica.

Agente regulador del flujo/liberador: Por ejemplo, se pueden utilizar sílice coloidal o estearato de magnesio como un regulador de flujo y / o agente de liberación. El regulador de flujo / liberación está presente está generalmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0 % - 8 % en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 0,1 % y el 3 % en peso, del peso total de la composición.

Los procedimientos para controlar la liberación del principio activo, por medio de los cuales la velocidad de liberación, el momento o el sitio (por ejemplo, el estómago o el intestino) de la liberación del principio activo o las sustancias activas se pueden ajustar según se pretenda, generalmente son conocidos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, la liberación se modifica preferentemente mediante la formación de una matriz hidrófila adecuada. Preferentemente, una matriz hidrófila que libera el principio activo en una forma modificada se forma mediante la combinación del excipiente insoluble en agua y del excipiente soluble en agua de acuerdo con la invención.

Más preferido de acuerdo con la invención es una formulación de fármaco que tiene un núcleo que comprende el principio activo y la combinación, según la invención, de un excipiente insoluble en agua y un excipiente soluble en agua, que se proporciona con un recubrimiento que modifica, es decir, en particular retrasa, la liberación. El núcleo sin el recubrimiento libera preferentemente el principio activo rápidamente. Los recubrimientos controladores de la liberación son conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, aquellos que se basan en polimetacrilatos, tales como los materiales de recubrimiento de la serie Eudragit.

Otros procedimientos conocidos para modificar la liberación de un principio activo del mismo modo se pueden utilizar de acuerdo con la invención, por ejemplo el retraso mediante la incorporación en la grasa, el uso de resinas de intercambio iónico, el uso de resina epoxi, esferas, retraso mediante la formación de una solución sólida o mediante la formación de complejos con el principio activo, y sistemas osmóticos.

En una realización preferida, la composición farmacéutica es un comprimido recubierto con película. En una realización preferida, los componentes (a), (b) y (c) y opcionalmente los excipientes adicionales descritos anteriormente, por tanto, forman un núcleo de comprimido, estando el núcleo del comprimido provisto, preferentemente, de un recubrimiento (= componente (d)).

En esta invención, en general se prefieren tres recubrimientos diferentes (d):

(d1) recubrimientos sin ninguna influencia sobre la liberación del principio activo;
(d2) recubrimientos entéricos; y
(d3) recubrimientos de liberación sostenida.

Los recubrimientos sin ninguna influencia sobre la liberación del principio activo normalmente son solubles en agua (preferentemente tienen una solubilidad en agua de más de 250 mg / ml). Los recubrimientos entéricos tienen una solubilidad dependiente del pH. Los recubrimientos de liberación sostenida normalmente son insolubles en agua (preferentemente tienen una solubilidad en agua inferior a 10 mg / ml).

Para el recubrimiento (d) normalmente se usan sustancias macromoleculares, por ejemplo, celulosas modificadas, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, acetato ftalato de polivinilo, zeína y / o goma shellac o goma natural, tales como, por ejemplo, carragenina.

Ejemplos preferidos de polímeros de recubrimiento que no tienen ninguna influencia sobre la liberación del principio activo (d1) son polímeros solubles en agua, tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP) y mezclas de los mismos. Dichos polímeros normalmente deben tener un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 150.000 g / mol. Preferentemente se usa HPMC, en particular HPMC que tiene un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 150.000 g / mol y / o un grado medio de sustitución de grupos -OCH3 de 1,2 a 2,0.

Ejemplos de revestimientos entéricos (d2) son aquellos que se basan en acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato ftalato de polivinilo (PVAP).

Ejemplos de recubrimientos de liberación sostenida (d3) son aquellos que se basan en acetato de celulosa (CE, disponible comercialmente, por ejemplo, como Surelease ®) y polimetacrilatos (disponibles comercialmente, por ejemplo, como Eudragit ® RL y RS o L / S).

El recubrimiento (d) puede estar libre del principio activo. No obstante, también es posible que el recubrimiento (d) contenga el principio activo (a).

En una forma de realización preferida en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, el principio activo no está presente como una mezcla con un poliacrilato o un polimetacrilato.

Además del principio activo adipato de ivabradina (o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma), la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también puede contener sustancias activas diferentes de adipato de ivabradina; preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene exclusivamente adipato de ivabradina como único principio activo (o solvato, hidrato o polimorfo del mismo) y ningún principio activo adicional.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención y que, está presente, preferentemente, en forma de un comprimido que contiene los componentes (a), (b) y (c) y opcionalmente (d), es una composición con liberación modificada. En el contexto de la presente invención, el término liberación modificada se entiende en el sentido de liberación retardada, liberación prolongada, liberación sostenida o liberación extendida. De acuerdo con la invención, el término "liberación modificada" se usa preferentemente en el sentido de "liberación sostenida". Los términos anteriores son habituales en el área técnica y se puede hacer referencia, por ejemplo, al libro de texto Voit, "Pharmazeutische Technologie", 9ª edición (2000).

En el presente documento, se entiende que liberación modificada significa, preferentemente, que la composición, preferentemente en la forma de gránulos o comprimidos, libera el principio activo después de un retraso de tiempo, es decir, tiene un perfil de liberación, de modo que el principio activo total no se libera en menos de 2 horas, preferentemente no se libera en menos de 4 horas. En una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención tiene un perfil de liberación del principio activo en el que el 1 - 35 %, preferentemente el 5-30 % del principio activo, se libera después de una hora, el 5 - 40 %, preferentemente el 10 - 35 %, después de dos horas, el 10-50 %, preferentemente el 15 - 40 %, después de seis horas y el 15 - 100 %, preferentemente el 50 - 80 %, después de 16 horas. Las composiciones más preferidas son aquellas que tienen un perfil de liberación en el que el 1 - 35 %, preferentemente el 5 - 30 % del principio activo se libera después de una hora, el 5 - 50 %, preferentemente el 15 - 45 %, después de dos horas, el 10 - 80 %, preferentemente el 25 - 70 %, después de seis horas y el 20 - 100 %, preferentemente el 50 - 97 %, después de 16 horas.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se distinguen normalmente por la liberación y la absorción que conducen a valores ventajosos de $C_{máx}$ (nivel máximo en plasma).

En una realización preferida, la administración oral de la formulación de acuerdo con la invención a un ser humano como paciente conduce a un perfil de nivel en plasma que se distingue por una $C_{máx}$ basada en una sola ingesta diaria de 10 mg del principio activo ivabradina, en el estado de equilibrio, de aproximadamente 5 a 40 ng / ml, preferentemente de 10 a 30 ng / ml.

Los valores antes mencionados para el nivel en plasma son valores medios, preferentemente obtenidos por las investigaciones de las muestras de sangre de un grupo de 10 sujetos de prueba (que tienen un peso corporal medio de 70 kg), habiéndose extraído las muestras de sangre correspondientes 0, 1, 2, 3 , 4, 6, 8, 12, 24 y 48 horas después de la administración oral de la composición de acuerdo con la invención en el estado estacionario. La determinación de los valores de los niveles en plasma puede llevarse a cabo, preferentemente, mediante procedimientos de HPLC-EMEM adecuados.

En el contexto de la presente invención, "perfil de liberación" se entiende en el sentido de la variación de la cantidad del principio activo que está presente en solución, basado en la cantidad total del principio activo, en función del tiempo. Según la invención, el perfil de liberación se determina mediante la disolución de una forma de administración sólida de la composición farmacéutica de la presente invención en un aparato USP (aparato en cestillo) en 500 ml de tampón USP (tampón fosfato) a pH 6,8, a 37 °C y a una velocidad de agitación de 50 rpm, y la medición de la cantidad de principio activo disuelto en un período de, por ejemplo, 24 horas, a los tiempos deseados. El contenido de principio activo liberado se puede determinar de una manera conocida, por ejemplo mediante la absorción de luz de una determinada longitud de onda o por medio de HPLC u otro procedimiento de detección adecuado. De lo contrario, las condiciones de prueba para determinar el perfil de liberación corresponden a los procedimientos de la Farmacopea de los EE.UU.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención están presentes, preferentemente, en forma de comprimidos que contienen adipato de ivabradina en una cantidad de, preferentemente, 1 mg a 25 mg, más preferentemente de 3 mg a 20 mg, en particular de 10 mg a 15 mg, basado en la base libre de ivabradina. Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a comprimidos que contienen 5 mg, 10 mg y 15 mg de adipato de ivabradina, basado en la base libre de ivabradina.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se administran, prreferentemente, una vez al día, en particular en forma de un comprimido.

Por último, los comprimidos según la invención tienen generalmente una uniformidad de contenido del 95 al 105 %, preferentemente del 98 al 102 %, en particular del 99 al 101 %, del contenido promedio (esto significa que todos los

comprimidos tienen un contenido de principio activo entre el 95 y el 105 %, preferentemente entre el 98 y el 102 %, en particular entre el 99 y el 101 %, del contenido medio del principio activo.) La "uniformidad de contenido" se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea., versión 6.0, Sección 2.9.6.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se ha descrito anteriormente, que comprende las etapas de mezclar adipato de ivabradina con el excipiente insoluble en agua y el excipiente soluble en agua, opcionalmente con excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, opcionalmente aislar la composición obtenida y, opcionalmente, convertir la composición en una forma de dosificación farmacéutica sólida, preferentemente un comprimido, opcionalmente seguido del recubrimiento de la forma de dosificación. La producción de comprimidos, por ejemplo, por medio de granulación o compresión directa de los ingredientes, se conoce en la técnica. El comprimido de acuerdo con la invención se produce, preferentemente, mediante compresión directa.

Los procedimientos para la preparación de fármacos con liberación modificada son conocidos por el experto en la técnica y pueden hacer referencia, por ejemplo, al libro de texto Bauer, Frömming und Führer, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 6ª edición 1999. De acuerdo con la invención, los procedimientos descritos en este libro de texto se pueden utilizar de manera análoga.

La presente invención se refiere además a la utilización de una combinación de un excipiente soluble en agua y un excipiente insoluble en agua, en particular aquellos mencionados anteriormente de manera preferente, en una composición farmacéutica con liberación modificada, que contiene adipato de ivabradina, en particular, para retardar la liberación del principio activo adipato de ivabradina.

La presente invención se refiere además a la utilización de una combinación de un excipiente insoluble en agua y excipiente soluble en agua como una mezcla con el principio activo adipato de ivabradina en una composición farmacéutica con liberación modificada para la estabilización del principio activo.

La Figura 1 adjunta muestra un patrón XRD de adipato de ivabradina.

Las Figuras 2 y 3 muestran perfiles de disolución de las composiciones de los ejemplos 2 y 3, respectivamente.

Las muestras de **XRD** se analizaron en un difractómetro de rayos X en polvo Bruker-AXS D8 Advance. Las condiciones de medición fueron las siguientes:

Medición en Geometría de Bragg-Brentano en goniómetro vertical (reflexión, theta / theta,		
	medición del diámetro del círculo de de 435 mm)	
	con rotación de la muestra (30 rpm) en el escenario de la muestra de 9 posiciones	
Radiación:	Cu Kα1(1,5406Å), Tubo (Siemens FLCu2K), alimentación 40kV/40mA	
Detector:	detector sensible a la posición VANTEC-1	
	Ángulo de captura (2-theta) 3º	
	Hendidura anti-dispersión	6,17 mm
	Hendidura del detector	10,39 mm
	Hendidura Soller 4º	
	Detención del haz primario (<2° 2theta)	
Monocromador:	Ninguno	
Segundo filtro β:	Filtro de Ni de 0,1 mm (0,5 %)	
Ángulo inicial:	2°	
Ángulo final:	55°	
Tiempo de medición:	11 min	
Etapa:	0,016° 2Theta	
Software:	EVA (Bruker-AXS, Karlsruhe).	

Se analizaron muestras de DSC en un Mettler Toledo Modelo DSC 822.

Las condiciones de medición fueron las siguientes: Intervalo de calentamiento para las muestras de 30 a 300 °C; velocidad de calentamiento = 10 ºC / min. Gas de purga= nitrógeno 50 ml / min; crisol de aluminio de 40 micrómetros.

La presente invención se explicará ahora en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes.

Ejemplo 1: Retraso mediante recubrimiento

Se produjo un comprimido de la composición siguiente:

Núcleo:	
Adipato de ivabradina	6,56 mg
Avicel PH101	45,97 mg
Sorbitol	45,97 mg
Aerosil	1,00 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg
	100,0 mg
Recubrimiento:	
Eudragit RS 30D	6,35 mg

Los núcleos se produjeron mezclando los ingredientes ivabradina, Avicel, sorbitol y Aerosil y, posteriormente, añadir el estearato de magnesio. Los núcleos se recubrieron después con una suspensión acuosa que contiene Eudragit RS 30D.

En esta formulación, el sorbitol es un excipiente soluble en agua y Avicel PH101 es un excipiente insoluble en agua.

Ejemplo 2: Retraso mediante la formación de una matriz hidrófila

Adipato de ivabradina	6,51 mg
Hipromelosa	40,91 mg
Hidrógenofosfato de calcio	15,00 mg
Avicel PH 101	35,00 mg
Aerosil	1,58 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
	100,00 mg

Los ingredientes se mezclaron en un mezclador y a después se prensaron para dar comprimidos.

En esta formulación, en particular la HPMC (Methocel K15M) es un excipiente soluble en agua y el Avicel PH101 es un excipiente insoluble en agua.

El perfil de disolución (condiciones: 500 ml tampón fosfato 50 mM a pH 6,8 a 37 °C – cestillos a 50 rpm (USP ap. I)) del comprimido de acuerdo con el Ejemplo 2 se muestra en la figura 2.

Ejemplo 3: Retraso mediante la formación de una matriz hidrófila (no de acuerdo con la invención)

Ivabradina HCl	5,42 mg
Hipromelosa	42,00 mg
Hidrógenofosfato de calcio	15,00 mg
Avicel PH 101	35,00 mg
Aerosil	1,58 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
	100,00 mg

Los ingredientes se mezclaron en un mezclador y a después se prensaron para dar comprimidos.

En esta formulación, en particular la HPMC (Methocel K15M) es un excipiente soluble en agua y el Avicel PH101 es un excipiente insoluble en agua.

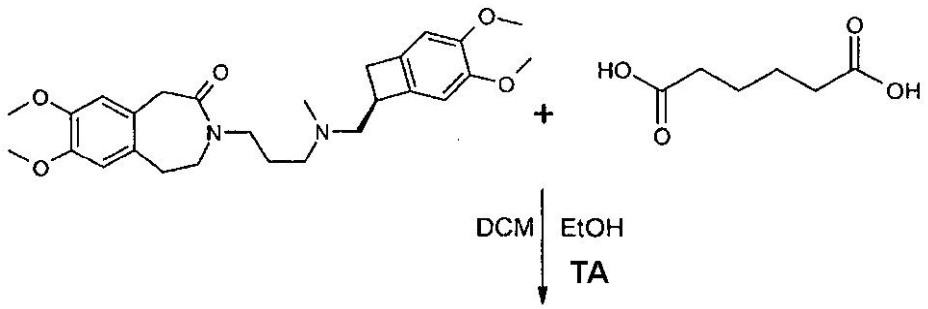
El perfil de disolución (condiciones: 500 ml tampón fosfato 50 mM a pH 6,8 a 37 °C – cestillos a 50 rpm (USP ap. I)) del comprimido de acuerdo con el Ejemplo 3 se muestra en la figura 3.

Ejemplo 4: Perfiles de liberación

Para las formas de dosificación de acuerdo con el ejemplo 1 y el ejemplo 2, se midieron los perfiles de liberación. El perfil de liberación se determinó mediante la disolución de una forma de administración sólida de la composición farmacéutica de la presente invención en un aparato USP (aparato en cestillo) en 500 ml de tampón USP (tampón fosfato) a pH 6,8, a 37 °C y a una velocidad de agitación de 50 rpm, y la medición de la cantidad de principio activo disuelto a los tiempos deseados. El contenido de principio activo liberado se determinó por medio de HPLC. Se encontró liberación del principio activo de acuerdo con la tabla siguiente:

Tiempo (h)	Liberación (%)
1	1 - 35
2	5 - 50
6	10 - 80
16	20 - 100

Ejemplo 5a: Adipato de ivabradina



Adipato de ivabradina

Una solución de 0,095 g (0,649 mmol, 1,0 eq.) de ácido adípico en 1,5 ml de etanol se añadió a una solución de 0,304 g (0,649 mmoles) de base libre de ivabradina en 2 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Después de 16 h, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se trituró con 4 ml de éter dietílico seco. El sólido se filtró y se lavó con 2 ml de éter dietílico seco, se secó a 40 °C al vacío durante 4 horas, dando 0,336 g (84 %, 0,546 mmoles) de adipato de ivabradina en forma de sólido blanco.
IR: 2999,8, 2943,9, 2913, 2861,4, 2833,4, 1697,3, 1643,4, 1518,3, 1486,7, 1466,7, 1370,9, 1306,7, 1245,1, 1224,5, 1210,7, 1105,4, 1060,8, 862,8, 828, 771,2, 638,2, 499,4, 458.
DSC: 115,6 °C (-121,40 J/g). **P.F.:** 113 - 117 °C
HPLC: 98,55 %

patrón de XRD del adipato de ivabradina se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 5b: Adipato de ivabradina

Una solución de 0,064 g (0,437 mmol, 1,0 eq.) de ácido adípico en 1,5 ml de agua se añadió a una solución de 0,205 g (0,437 mmoles) de base libre de ivabradina en 2 ml de etanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se trituró con 6 ml de éter dietílico seco, seguido de agitación durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con 2 ml de éter dietílico seco, y se secó a 45 °C al vacío durante 4 horas, para dar 0,237 g (88 %, 0,385 mmoles) de adipato de ivabradina en forma de sólido blanco.

IR: 2999,1, 2944, 2913, 2862,2, 2833,6, 1704, 1644,6, 1518,5, 1486,7, 1466,7, 1371,1, 1306,2, 1245,7, 1224,3, 1210,7, 1105,7, 1060,8, 862,7, 828,3, 771,2, 638,2, 500,1, 458.

El DSC muestra un pico endotérmico agudo a 113,2 °C que confirma la naturaleza cristalina de la sal.

Ejemplo 6: (S)-mandelato de ivabradina (no conforme a la invención)

Una solución de 0,032 g (0,213 mmol, 1,0 eq.) de ácido (S)-(+)-mandélico en 0,5 ml de acetonitrilo se añadió a 0,100 g (0,213 mmol, 1,0 eq) de ivabradina base libre en 0,5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con 4 ml de éter dietílico seco y después con 4 ml de n-hexano, el disolvente se decantó y el sólido se secó a 40 °C durante 2 horas, para dar 0,106 g (80 %, 0,171 mmol) de ivabradina-(S)-mandelato.
El DSC y el XRD muestran la naturaleza amorfa de la sal.

Ejemplo 7: Ivabradina-1-hidroxi-2-naftanoato (no conforme a la invención)

Una solución de 0,044 g (0,235 mmol, 1,0 eq.) de ácido 1-hidroxi-2-naftoico en 0,7 ml de etanol se añadió a una solución de 0,110 g (0,235 mmoles) de base libre de ivabradina en 0,5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se evaporó a vacío, dando un residuo espumoso que se trituró con 4 ml de éter dietílico seco. El disolvente sobrenadante se eliminó mediante decantación. La trituración se repitió con éter dietílico seco, la solución sobrenadante se decantó y el sólido se secó a 40 °C al vacío durante 2,5 horas, dando 0,138 g (90 %, 0,210 mmol) de un sólido marrón claro.
El DSC y el XRD confirman la naturaleza amorfa de la sal.

Ejemplo 8: L-aspartato de ivabradina (no conforme a la invención)

Una solución de 0,030 g (0,224 mmol, 1,0 eq) de ácido L-aspártico se preparó en 2 ml de agua mediante reflujo. Una solución de 0,105 g (0,224 mmol, 1,0 eq.) de base libre de ivabradina en 1 ml de acetonitrilo se añadió a temperatura de reflujo y se sometió a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se trituró con 4 ml de éter dietílico seco. El sólido obtenido se secó a 40 °C al vacío durante 2 horas, dando 0,116 g (86 %, 0,193 mmol) de la sal.
El DSC y el XRD muestran la naturaleza amorfa de la sal.

Ejemplo 9: D-aspartato de ivabradina (no conforme a la invención)

Una solución de 0,029 g (0,218 mmol, 1,0 eq) de ácido D-aspártico se preparó en 1,5 ml de agua mediante reflujo. Una solución de 0,102 g (0,218 mmol, 1,0 eq.) de base libre de ivabradina en 1 ml de acetonitrilo se añadió a temperatura de reflujo y se sometió a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se trituró con 4 ml de éter dietílico seco, seguido de 4-5 ml de n-hexano y los disolventes se eliminaron mediante decantación. La trituración se repitió una vez más y el disolvente se eliminó mediante decantación. El sólido se secó a 40 °C al vacío durante 2 horas, dando 0,100 g (76 %, 0,166 mmol) de la sal.
El DSC mostró la naturaleza amorfa de la sal.

Ejemplo 10: Etanosulfonato de ivabradina (no conforme a la invención):

A una solución de 0,102 g de base libre de ivabradina (0,218 mmol, 1,0 eq.) en 0,5 ml de diclorometano se añadió 0,018 g (0,218 mmol, 1,0 eq) de ácido sulfónico etano a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se trituró con 2 ml de éter dietílico seco, seguido por 2 ml de n-hexano. El sólido espumoso resultante se evaporó hasta sequedad a 40 °C al vacío durante 2 horas, para dar 0,101 g (80 %, 0,174 mmol) del sólido blanco.
El DSC y el XRD confirman la naturaleza amorfa de la sal.

Ejemplo 11: L-malato de ivabradina (no conforme a la invención)

Una solución de 0,086 g (0,64 mmol) de ácido L-málico en 1,5 ml de acetonitrilo se añadió a una solución de 0,3 g (0,64 mmoles) de base libre de ivabradina en 1 ml de diclorometano a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con 4 ml de éter dietílico seco, seguido de trituración con 4 ml de n-hexano. El disolvente se evaporó y el sólido se secó a 40 °C al vacío durante 2 horas para dar 0,302 g de un sólido.
HPLC = 98 %
El DSC y el XRD confirman la naturaleza amorfa de la sal.

Ejemplo 12a: Oxalato de ivabradina (no conforme a la invención)

A la solución de 100 mg de ivabradina (0,213 mmol, 1,0 eq.) en 0,5 ml de acetona se añadió una solución de 19 mg de ácido oxálico (0,213 mmol, 1,0 eq) en 0,5 ml de acetona. En cuestión de minutos se añadieron un sólida separado y 2 ml adicionales de acetona para permitir agitación. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con 2 x 2 ml de acetona. Se secó durante 3 horas a 45 °C para dar 96 mg (81 %, 0,172 mmol) de oxalato de ivabradina.

IR : 2937,8, 2834,8, 1714,5, 1642,3, 1519,2, 1485,8, 1467,0, 1322,2, 1304,9, 1280,3, 1248,0, 1210,9, 1185,3, 1110,9, 1070,7, 1030,8, 832,4, 699,4, 472,2

PF : 102,3 - 115,6 °C (No brusco, fusionado sobre un intervalo)

DSC : 109,3 °C (-65,2 J/g), 152,3 °C (-0,5 J/g), 158,6 °C (-4,5 J/g)

El oxalato de ivabradina I se caracteriza por un patrón de XRD que tiene picos a 16,7 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 20,9 ± 0,2, 23,0 ± 0,2, 24,4 ± 0,2 y 27,5 ± 0,2 grados 2-theta.

Ejemplo 12b: Oxalato de ivabradina II (no conforme a la invención)

A la solución de 320 mg de ivabradina (0,683 mmol, 1,0 eq) en 4 ml de DCM se añadió una solución de 61,5 mg de ácido oxálico (0,683 mmol, 1,0 eq.) en 1 ml de etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío para dar un sólido que se secó durante 4 horas a 40 °C, dando 340 mg (89 %, 0,609 mmol) de oxalato de ivabradina.

IR : 2943,5, 2914,5, 1730,3, 1651,7, 1521, 1484,4, 1466,0, 1304,6, 1248, 1221,8, 1210,1, 1105, 1074,5, 706,5, 486,4

DSC : 145,4 °C (-53,0 J/g)

HPLC : 95,4 %

El oxalato de ivabradina II se caracteriza por un patrón de XRD que tiene picos a 13,5 ± 0,2, 17,3 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 23,3 ± 0,2, 25,6 ± 0,2 Y 27,3 ± 0,2 grados 2-theta.

Ejemplo 12C: Oxalato de ivabradina III (no conforme a la invención)

A la solución de 225 mg de ivabradina (0,480 mmol, 1,0 eq.) en 2 ml de acetona se añadió una solución de 43 mg de ácido oxálico (0,480 mmol, 1,0 eq) en 1 ml de acetona a temperatura ambiente. En cuestión de minutos se separó un sólido. Después de la adición de 3 ml más de acetona, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con 4 ml de acetona. Se secó a primero durante 4 horas a 40 °C y luego a 60 °C durante 8 h para dar 213 mg (79 %, 0,381 mmol) de oxalato de ivabradina.

IR : 2943,6, 2834,3, 1718,9, 1643,5, 1519,8, 1485,4, 1464,7, 1304,5, 1248,0, 1221,9, 1210,0, 1183,8, 1107,0, 1071,2, 862,9, 832,4, 700,6, 178,8

DSC : 101,3 °C (-38,2 J/g)

HPLC : 96,3 %

El oxalato de ivabradina III se caracteriza por un patrón de XRD que tiene picos a 16,9 ± 0,2, 17,5 ± 0,2, 20,9 ± 0,2, 23,1 ± 0,2 y 32,3 ± 0,2 grados 2-theta.

Ejemplo 13

La estabilidad del adipato de ivabradina en comparación con la forma de clorhidrato de ivabradina I se investigó a diferentes temperaturas y humedades en recipientes abiertos o cerrados para diferentes tiempos de almacenamiento Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

Tabla: Estabilidad del adipato de ivabradina frente a la forma de ivabradina HCl I

Temp./humedad En base, días	Forma HCl I	Adipato
25°C/60 %	Sin modificar	
Cerrado, 33d		
25°C/60 %		Sin modificar
Cerrado, 57d		
25°C/60 %	β + unident.	
Cerrado, 33d	Fase crist.	
25°C/60 %		Sin modificar
cerrado, 57d		
30°C/65 %	Sin modificar	
Cerrado, 33d		
30°C/65 %		Sin modificar
Cerrado, 57d		
30°C/65 %	β	
Cerrado, 33d		
30°C/65 %		Sin modificar
abierto, 57d		
40°C/75 %	Sin modificar	

Cerrado, 33d		
40°C/75 %		Sin modificar
Cerrado, 57d		
40°C/75 %	β	
Cerrado, 33d		
40°C/75 %		Sin modificar
cerrado, 57d		

El adipato de ivabradina según la presente invención es estable en diversas condiciones. La forma de HCl ivabradina I sufre transición de fase a ivabradina HCl, forma beta, en particular en recipientes abiertos.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica con liberación modificada, que comprende adipato de ivabradina y una combinación de un excipiente soluble en agua y un excipiente insoluble en agua, en la que el excipiente soluble en agua tiene una solubilidad en agua de ≥ 33 mg / ml a 25 °C en agua y el excipiente insoluble en agua tiene una solubilidad de < 33 mg / ml a 25 °C en agua.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el excipiente soluble en agua tiene una solubilidad en agua de ≥ 100 mg / ml a 25 °C en agua y/o el excipiente insoluble en agua tiene una solubilidad de < 10 mg / ml a 25 °C en agua.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el excipiente soluble en agua es un derivado soluble en agua de celulosa polimérica, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, acetato ftalato de celulosa y/o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o polivinilpirrolidona o un copolímero de los mismos o PEG.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el excipiente insoluble en agua es un derivado insoluble en agua de celulosa polimérica, preferentemente etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina o polvo de celulosa, o acetato de polivinilo, almidón, estearato de glicerilo palmitato o una resina de intercambio de iones, preferentemente polacrilina de potasio, poliestirenosulfonato de sodio y/o resinato de colestiramina.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está presente como un comprimido.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, estando el principio activo presente en una matriz que controla la liberación, y conteniendo la matriz la combinación de un excipiente insoluble en agua y un excipiente soluble en agua.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, comprendiendo la matriz adipato de ivabradina, HPMC soluble en agua, lactosa, celulosa microcristalina, un deslizante y un agente de liberación, en donde el agente de liberación es sílice coloidal o estearato de magnesio.

8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende un núcleo que tiene el principio activo en mezcla con una combinación de un excipiente soluble en agua y un excipiente insoluble en agua y un recubrimiento que controla la liberación del principio activo soluble en agua.

9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, teniendo la composición farmacéutica un núcleo que consiste en adipato de ivabradina, celulosa microcristalina, sorbitol, un deslizante y un agente de liberación, y un recubrimiento de polimetacrilato en el núcleo, en donde el agente de liberación es sílice coloidal o estearato de magnesio.

10. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas de mezclar adipato de ivabradina con una combinación de un excipiente soluble en agua y un excipiente insoluble en agua y opcionalmente presionando la composición para dar un comprimido.

11. Sal de ivabradina con ácido adípico.

12. Uso no terapéutico de una combinación de un excipiente soluble en agua y un excipiente insoluble en agua en una composición farmacéutica que contiene adipato de ivabradina para controlar la liberación del principio activo, en donde el excipiente soluble en agua tiene una solubilidad en agua de ≥ 33 mg / ml a 25 °C en agua y el excipiente insoluble en agua tiene una solubilidad de < 33 mg / ml a 25 °C en agua.

13. Uso no terapéutico de una combinación de un excipiente insoluble en agua y un excipiente soluble en agua como una mezcla con el principio activo adipato de ivabradina en una composición farmacéutica con liberación modificada, para la estabilización del principio activo, en donde el excipiente soluble en agua tiene un solubilidad en agua ≥ 33 mg / ml a 25 °C en agua y el excipiente insoluble en agua tiene una solubilidad de < 33 mg / ml a 25 °C en agua.

Figura 1

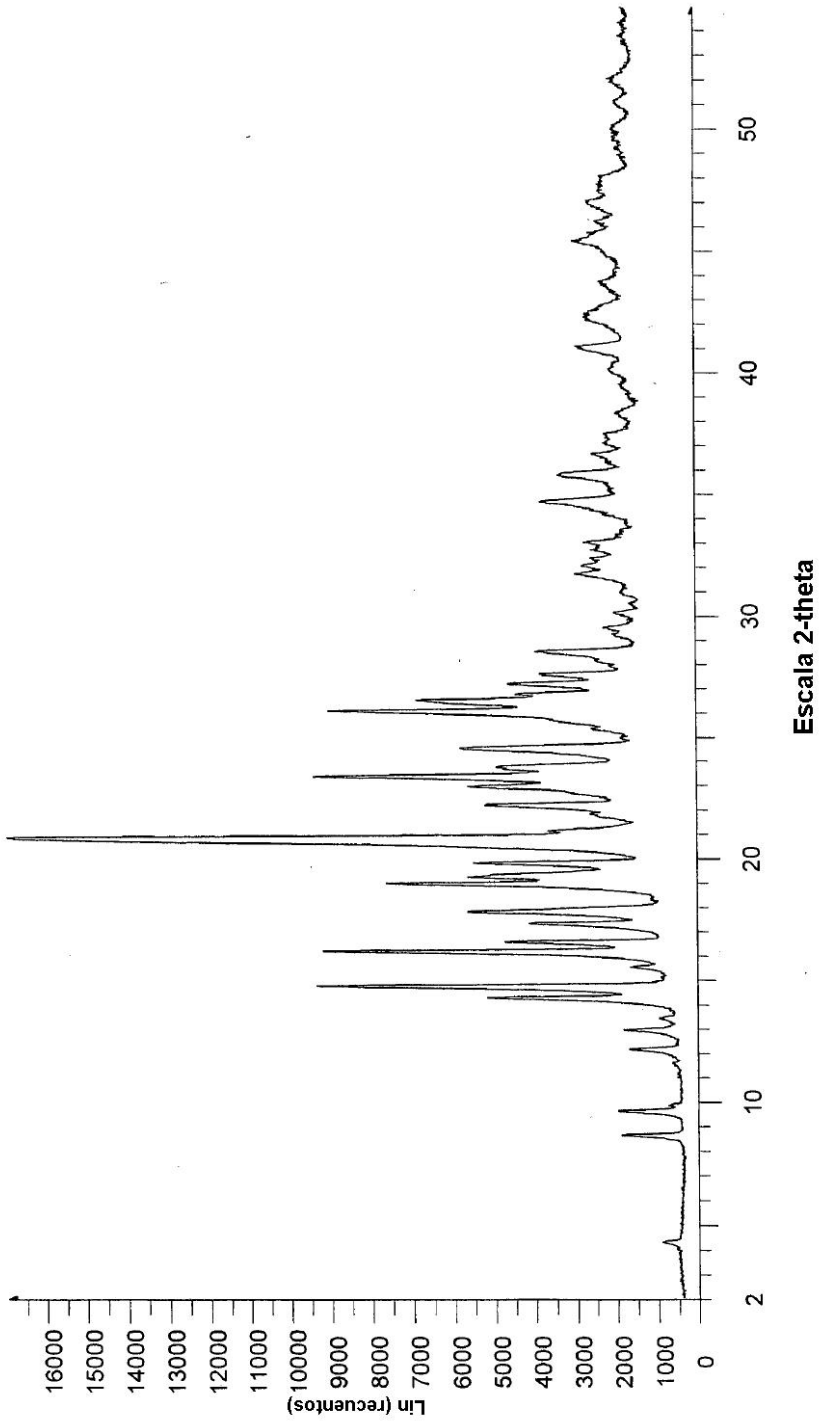

Lin (recuentos)
16000
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2
10
20
30
40
50
Escala 2-theta

Figura 2

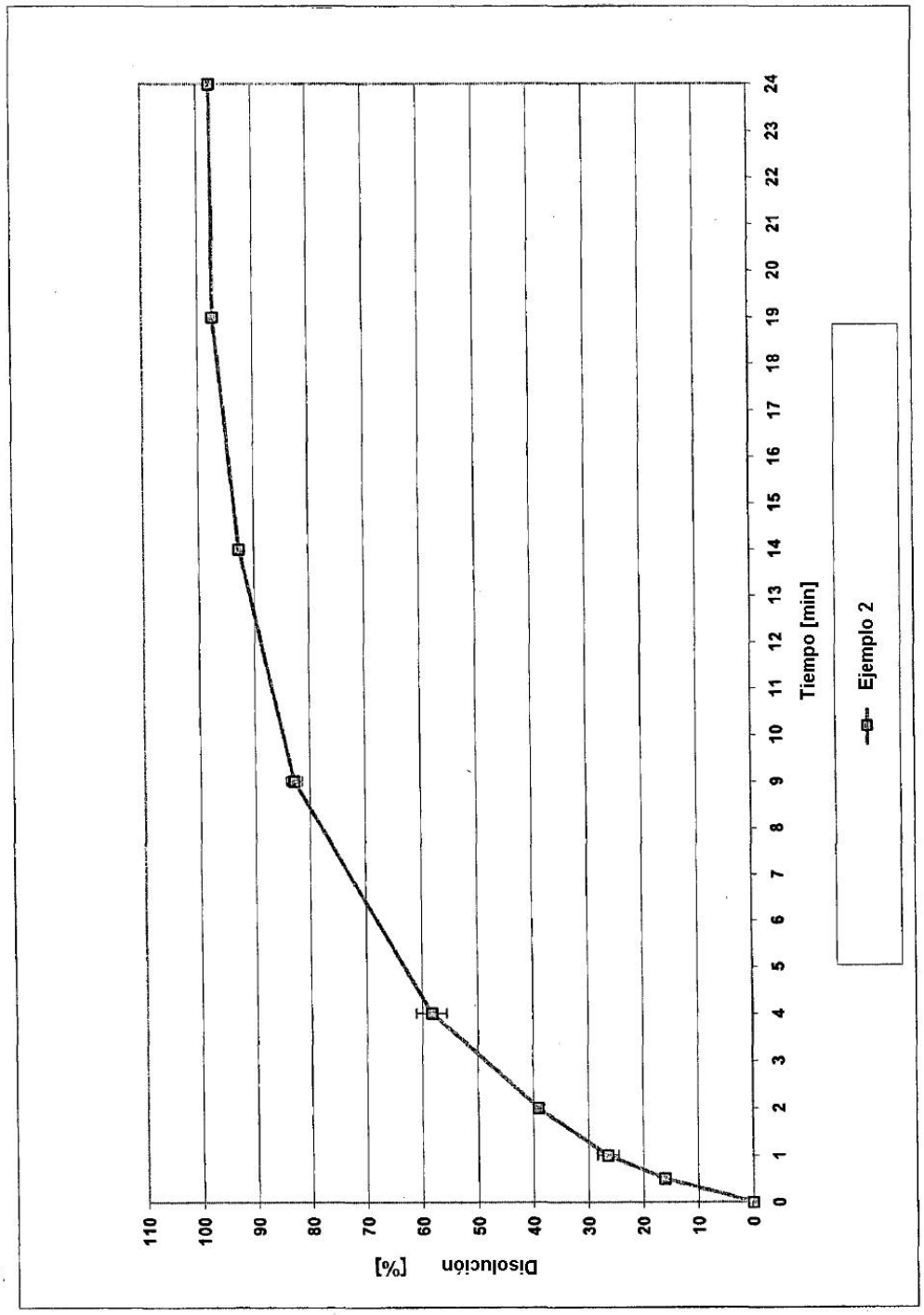
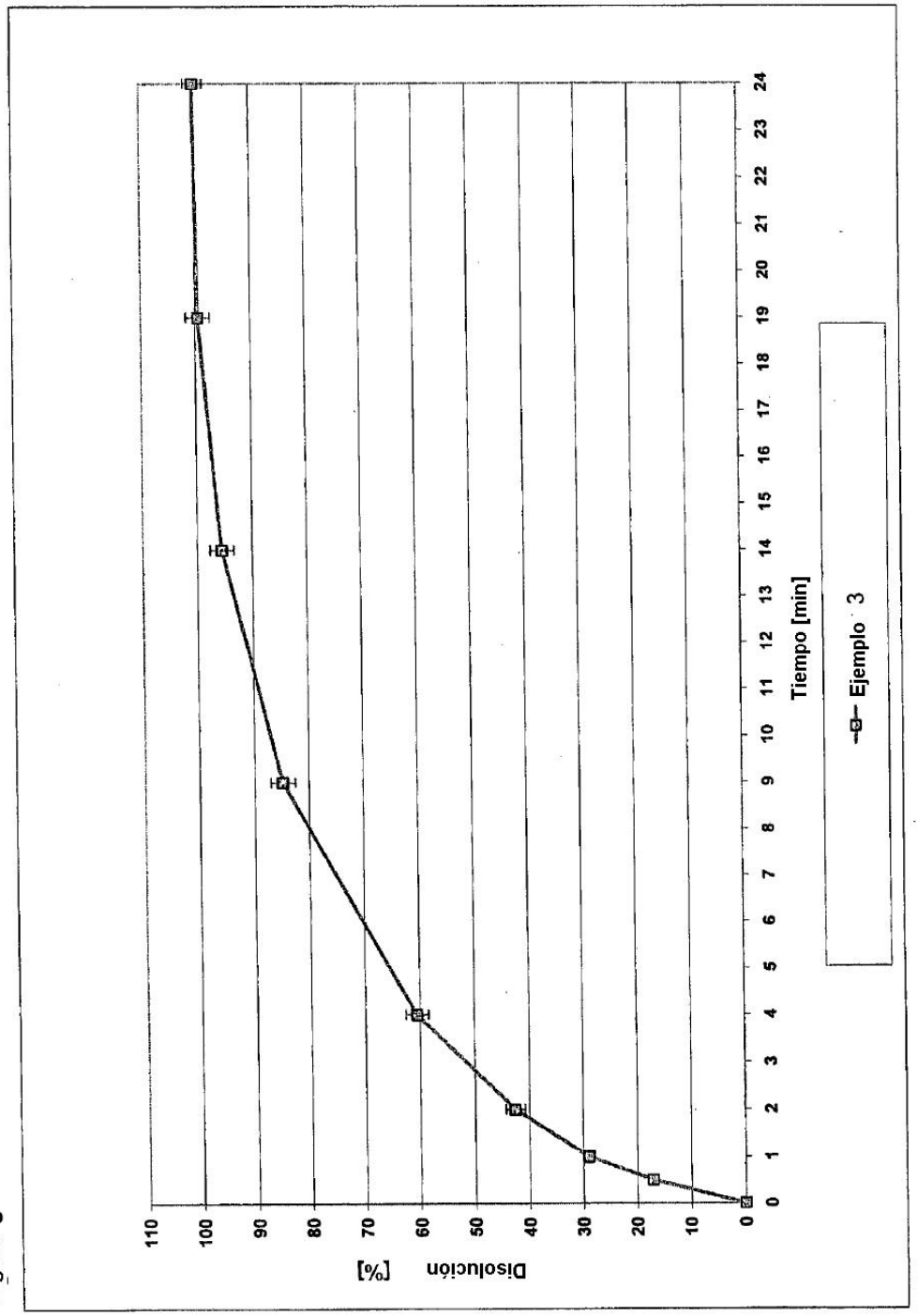

Disolución [%]
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
Tiempo [min]
Ejemplo 2

Figura 3


Disolución [%]
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
Tiempo [min]
Ejemplo 3