

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 915**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

C07D 233/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2011 E 11727948 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2579858**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene ivabradina**

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:

23.07.2014

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

MEERGANS, DOMINIQUE;

RIMKUS, KATRIN y

GEIER, JENS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 478 915 T3

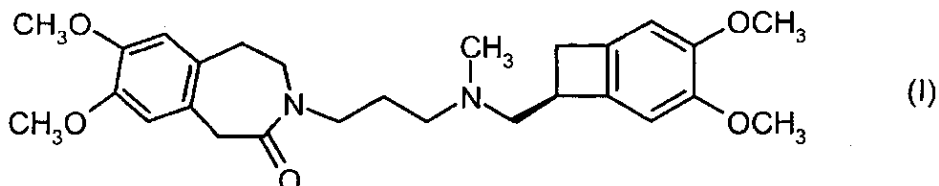
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene adipato de ivabradina. Adicionalmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dicha composición.

10 La ivabradina tiene la nomenclatura 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 -(I):



- 15 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.

20 La ivabradina es un principio activo que se ha indicado 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).

25 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), que se prepara mediante granulado en húmedo, 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.

35 Además, 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 el 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, se ha informado que en la técnica anterior se conocen 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 II de la ivabradina HCl. El documento WO 2008/146308 A2 divulga ivabradina amorfa.

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

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

50 Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica en cuya preparación y posterior almacenamiento la forma polimórfica empleada del principio activo sea estable.

55 Un problema adicional con las composiciones farmacéuticas que contienen ivabradina es que la cantidad de principio activo en la formulación que se va a administrar normalmente es pequeña. Esto conduce a problemas en la preparación de las correspondientes composiciones debido a posibles variaciones en el contenido que son, por ejemplo, condicionales de las tendencias de separación de las sustancias activas y excipientes. Por consiguiente, es importante que, al principio las sustancias activas y excipientes se puedan mezclar lo más homogéneamente posible y que las mezclas correspondientes no se separen de nuevo durante el procesamiento adicional hasta la formulación final. Una distribución homogénea del principio activo puede dar como resultado efectos secundarios indeseados, hasta síntomas de intoxicación. Asimismo, la biodisponibilidad, así como la eficacia, de las correspondientes formulaciones, se pueden ver afectadas de forma adversa en una distribución no homogénea del principio activo.

Se ha demostrado que ni los problemas relacionados con la estabilidad de la forma polimórfica empleada del principio activo ni los problemas relacionados con la distribución homogénea del principio activo en la formulación final se pueden resolver simplemente mezclando y comprimiendo los constituyentes.

Por tanto, un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que asegure una distribución del principio activo en la formulación final que sea lo más homogénea posible. Al mismo tiempo, la forma polimórfica empleada deberá permanecer estable tanto en la preparación de la composición como en el almacenamiento posterior.

Actualmente, sorprendentemente se ha descubierto que los problemas mencionados anteriormente se pueden resolver con la materia objeto tal como se reivindica.

Por tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene adipato de ivabradina como principio activo, en la que el principio activo tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 0,5 μm a 250 μm .

En el presente documento, con "principio activo" se quiere decir adipato de ivabradina. La sal de ivabradina se puede obtener de acuerdo con los procedimientos que se ha notificado que son conocidos en la técnica mediante la reacción de la base libre de la ivabradina con el ácido correspondiente o mediante la presencia del ácido correspondiente en la síntesis de la ivabradina, como se ha informado que se describe en, por ejemplo, el documento US 2005/0228177 A1.

En particular, si la ivabradina se usa como la sal de adipato, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es estable en las condiciones de almacenamiento normales.

El principio activo puede estar presente en la composición farmacéutica de la presente invención tanto en la forma cristalina como la amorfa. El principio activo incluye todas las formas polimórficas de ivabradina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, incluyendo hidratos y solvatos. Preferentemente, el principio activo está presente en la forma cristalina.

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 °C. 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 °C. El punto de fusión está en el intervalo de aproximadamente 113 °C a aproximadamente 117 °C.

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

Se ha demostrado que la uniformidad del contenido del principio activo de composiciones farmacéuticas que contienen ivabradina se puede asegurar cuando el tamaño medio de partícula del principio activo está en el intervalo de 0,5 μm a 250 μm . De este modo, la tendencia a la separación en la preparación de la composición se reduce de forma que se puedan prevenir las variaciones en el contenido de la composición terminada. Además, sorprendentemente se ha demostrado que la composición farmacéutica se puede preparar mediante simple mezclado y compresión con las partículas de principio activo correspondientemente pequeñas sin conducir a un cambio de las formas polimórficas, por otro lado, inestables, del principio activo. De este modo es posible obtener la composición farmacéutica de acuerdo con la invención sin la necesidad de, por otro lado normal, granulado en húmedo usado con el fármaco comercial Procoralan® que contiene ivabradina mediante un simple procesamiento en seco de los constituyentes. Por tanto, se puede evitar el uso de máquinas especiales necesarias para el granulado en húmedo. Además, se puede evitar el uso de disolventes para la preparación de la masa húmeda. También es necesario exponer el principio activo durante un periodo de tiempo más prolongado al líquido de granulado hasta finalizar el secado. Además, la etapa de secado tras el granulado en seco requiere energía adicional y el principio activo está expuesta a influencias térmicas durante un periodo más prolongado. Por el contrario, el uso del principio activo con un tamaño de partícula en el intervalo de 0,5 μm a 250 μm permite la preparación de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención mediante compresión directa o compactación en seco en ausencia de disolventes de forma que se superan los problemas mencionados anteriormente en la preparación de las formulaciones convencionales que contienen ivabradina. La preparación de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención mediante compresión directa es particularmente preferida.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el principio activo en una partícula de tamaño medio en el intervalo de 0,5 μm a 250 μm , preferentemente en el intervalo de 0,8 μm a 200 μm , en particular en el

intervalo de 1 μm a 150 μm .

En una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica contiene partículas del principio activo que tienen un tamaño medio de partícula D50 en el intervalo de 1 μm a 70 μm , preferentemente de 5 μm a 50 μm , lo más preferentemente de 10 μm a 25 μm .

En una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica contiene partículas del principio activo que tienen un tamaño medio de partícula D90 en el intervalo de 0,5 μm a 250 μm , preferentemente de 30 μm a 80 μm , lo más preferentemente de 40 μm a 60 μm .

La expresión "tamaño de partícula" de acuerdo con la presente invención se refiere al diámetro máximo del producto equivalente suponiendo partículas esféricas opacas que muestran el mismo patrón de dispersión de la luz y la misma difracción que las partículas de principio activo. De acuerdo con la invención, el tamaño de partícula se determina por medio de difracción de luz láser. La determinación de la distribución del tamaño es el resultado del análisis del patrón de difracción que se obtiene si las partículas se exponen a un haz de luz monocromática. Las partículas refractan la luz con partículas pequeñas que refractan la luz en un ángulo mayor que las partículas grandes. La luz refractada se mide mediante una serie de fotodetectores dispuestos en ángulos diferentes. Por otro lado, los espectros de luz de las partículas pequeñas tienen que registrarse mediante detectores sensibles a la luz en ángulos mayores sobre el haz láser. Las partículas grandes tienen como resultado máximos de intensidad mayores con ángulos pequeños, las partículas pequeñas a máximos de intensidad más débiles con ángulos mayores. Por tanto, en la difracción de luz láser, el patrón resultante de la interacción de la luz con las partículas se usa para la determinación del tamaño de partícula.

La "distribución del tamaño de partícula" es una distribución de frecuencia estadística. En el presente documento, las partículas se dividen en clases de acuerdo con su tamaño.

La distribución del tamaño de partícula del valor D50 del tamaño de partícula incluye el 50 % de las partículas basado en su volumen con un tamaño de partícula menor que el valor de D50 y el 50 % las partículas basado en su volumen con un tamaño de partícula mayor que el valor de D50.

La distribución del tamaño de partícula del valor D90 del tamaño de partícula incluye el 90 % de las partículas basado en su volumen con un tamaño de partícula menor que el valor de D90 y el 90 % las partículas basado en su volumen con un tamaño de partícula mayor que el valor de D90.

La distribución del tamaño de partícula de acuerdo con la presente invención puede ser monomodal o bimodal. En la realización preferida de la invención, la distribución del tamaño de partícula del principio activo es monomodal. El término "monomodal" se refiere al pico resultante en un histograma y/o gráfico que representa la frecuencia de distribución. En general, en la representación gráfica de una distribución del tamaño de partícula se representan el diámetro x sobre el eje de abscisas y la medida de un conjunto Q sobre el eje de ordenadas.

De acuerdo con la invención, el tamaño de partícula se determina por medio de difractometría láser. Para ello, se usa un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments que tiene la correspondiente unidad de dispersión de la muestra Hydro S. La medición en húmedo (2.500 rpm, ultrasonidos 10 – 20 min, sombreado de 5 a 20 %) tiene lugar en una dispersión de aceite de girasol siendo el espaciado de partícula en la dispersión aproximadamente 3 – 5 veces mayor que el diámetro de la partícula.

En el presente documento, el tamaño de partícula medio del principio activo se determina de acuerdo con el procedimiento siguiente. En principio, se usa la teoría de difracción de Fraunhofer para las fracciones de partícula cuyo tamaño de partícula es significativamente mayor que la longitud de onda de la luz láser. (ISO 13320)

Además, la teoría de Mie define la dispersión secundaria causada por la refracción de la luz en partículas pequeñas, como en las normas internacionales de la medición de difracción láser. (ISO 13320)

La determinación del tamaño de partícula para partículas con un D50 menor que 5,0 μm se lleva a cabo de acuerdo con el método de Mie y para partículas de D50 mayores que 5,0 μm de acuerdo con el método de Fraunhofer.

En un aspecto adicional de la presente invención se ha demostrado que la tendencia de separación de las mezclas preparadas que contienen el principio activo y los excipientes se reduce en el procesamiento posterior mediante la adición de un potenciador de la adhesión. Adicionalmente, se ha demostrado que un potenciador de la adhesión es adecuado para estabilizar la forma polimórfica del principio activo usada en forma compactada o comprimida. Añadiendo el potenciador de la adhesión, normalmente se produce un aumento de tamaño de las superficies entre partículas sobre las que se pueden formar puntos de contacto más fácilmente (p. ej., en la operación de compresión). Además, los potenciadores de la adhesión son aquellos que incrementan la plasticidad de la mezcla de formación de comprimidos para formar comprimidos sólidos durante la compresión.

Potenciadores de la adhesión particularmente adecuados son polímeros, grasas, ceras, compuestos no poliméricos que tienen al menos un grupo lateral polar. El potenciador de la adhesión usado deberá estar en forma sólida a temperatura ambiente.

5 En una realización de la presente invención, el potenciador de la adhesión usado es un polímero que tiene una temperatura de transición vítrea (T_v) > 15 °C, preferentemente de 40 °C a 150 °C y, en particular, de 50 °C a 100 °C. En el presente documento, la temperatura de transición vítrea es la temperatura a la cual el polímero amorfo o parcialmente cristalino cambia de estado sólido a estado líquido. En el presente documento se produce un cambio significativo de parámetros físicos, tales como dureza y elasticidad. Normalmente, por debajo de la temperatura de
10 transición vítrea un polímero es cristalino y duro, por encima de la temperatura de transición vítrea cambia a un estado similar a la goma o viscoso. La determinación de la temperatura de transición vítrea tiene lugar en el contexto de la presente invención por medio de calorimetría de barrido diferencial (DSC). Para ello, se puede usar, por ejemplo, un dispositivo de Mettler Toledo DSC 1. Funcional con una tasa de calentamiento de 10 °C.

15 El polímero usado como potenciador de la adhesión tiene, preferentemente, un peso molecular promedio en número de 1.000 g/mol a 500.000 g/mol, más preferido de 2.000 g/mol a 90.000 g/mol. Adicionalmente, el polímero usado deberá tener una viscosidad de 0,1 mPa/s a 8 mPa/s, preferentemente de 0,3 mPa/s a 7 mPa/s, y en particular de 0,5 mPa/s a 4 mPa/s en una solución al 2 % en peso en agua, medido cada uno a 25 °C.

20 Preferentemente se pueden usar polímeros hidrófilos como potenciadores de la adhesión. Esto se refiere a polímeros que tienen grupos hidrófilos, por ejemplo grupos hidroxilo, alcoxi, acrilato, metacrilato, sulfonato, carboxilato y de amonio cuaternario.

De acuerdo con la invención, el polímero usado como potenciador de la adhesión se puede seleccionar del grupo que consiste en polisacáridos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC),
25 etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa microcristalina, goma guar, ácido alginico, alginatos, polivinilpirrolidona, acetatos de polivinilo (PVAC), alcoholes polivinílicos (PVA), polímeros del ácido acrílico y sus sales, poli(acrilamidas), polimetacrilatos, copolímeros de vinilacetato de vinilpirrolidona, polialquilenglicoles, tales como poli(propilenglicol) y polietilenglicol, co-polímeros de
30 bloque de polietilenglicol, en particular polímeros de bloque de polietilenglicol y poli(propilenglicol), así como mezclas de dos o más de los polímeros mencionados.

Preferentemente usados como potenciadores de la adhesión son polivinilpirrolidona, que tiene especialmente un peso molecular promedio en peso de 10.000 g/mol a 60.000 g/mol, e particular de 12.000 g/mol a 40.000 g/mol,
35 copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, teniendo en particular un peso molecular promedio en peso de 40.000 g/mol a 70.000 g/mol, polietilenglicol, , teniendo en particular un peso molecular promedio en peso de 2.000 g/mol a 10.000 g/mol, así como HPMC, , teniendo en particular un peso molecular promedio en peso de 20.000 g/mol a 90.000 g/mol y/o una proporción de grupos metilo del 10 % al 35 % y/o una proporción de grupos hidroxilo del 1 % al 35 %. Adicionalmente, se puede usar celulosa microcristalina, en particular la que tiene un área de superficie específica de 0,7 m²/g a 1,4 m²/g. La determinación del área de superficie específica tiene lugar por medio del
40 método de adsorción de gasa de acuerdo con Brunauer, Emmet y Teller.

Compuestos no poliméricos adecuados que tienen al menos un grupo lateral polar son, en particular, alcoholes de
45 azúcar y disacáridos, en los que la expresión alcoholes de azúcar en este caso también comprende monosacáridos. Ejemplos de alcoholes de azúcar / disacáridos adecuados son lactosa, manitol, sorbitol, xilitol, isomalt, glucosa, fructosa, maltosa, y mezclas de dos o más de estos compuestos.

Como alternativa, también se pueden usar como potenciadores de la adhesión ceras, tales como, por ejemplo
50 palmitato de hexadecilo o cera de carnauba. Asimismo, se pueden usar grasas tales como ésteres de ácido graso glicerol (p. ej., glicerolpalmitato, glicerolbehenato, glicerolaurato y glicerolestearato) o ésteres de ácido graso de PEG glicerol.

Todos los potenciadores de la adhesión mencionados anteriormente se pueden usar solos o como una mezcla de
55 dos o más de los compuestos mencionados.

Es una ventaja si el potenciador de la adhesión se usa en forma de partícula y tiene un tamaño de partícula promedio en volumen de 5 µm a 200 µm.

El experto en la técnica puede seleccionar libremente la proporción en peso del principio activo y el potenciador de la
60 adhesión en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en función del principio activo usada y el potenciador de la adhesión, así como la composición deseada. Preferentemente, a proporción en peso de ivabradina basada en la base libre y el potenciador de la adhesión está en el intervalo de 10:1 a 1:100, más preferido en el intervalo de 1:1 a 1:75, más preferido en el intervalo de 1:2 a 1:50 y lo más preferido en el intervalo de 1:5 a 1:35.

65 Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener el 1 - 80 % en peso, más preferentemente el 2 - 60 % en peso, en particular el 2 - 40 % en peso, y especialmente el 3 - 5 % en peso, de

adipato de ivabradina, basado en la base libre del principio activo y al peso total de la composición. En el presente documento y a continuación, por peso total de la composición se debe entender el peso de la composición sin recubrimientos peliculares opcionalmente presentes.

5 Adicionalmente, la composición farmacéutica puede contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como, por ejemplo, cargas, deslizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación y disgregantes ("Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", editado por H. P. Fiedler, 4ª Edición, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3ª Edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA y Pharmaceutical Press, London).

10 Cargas: La composición farmacéutica puede contener una o más carga(s). 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 farmacéutica resultante. Ejemplos preferidos de cargas son lactosa e hidrógenofosfato de calcio. La carga puede estar presente en una proporción del 0 % al 80 % en peso, preferentemente entre el 10 % y el 60 % en peso, del peso total de la composición.

15 Deslizantes: La función del deslizante es asegurar que la sedimentación y la expulsión se llevan a cabo sin mucha fricción entre los sólidos y las paredes. Preferentemente, el agente deslizante es un estearato de metal alcalinotérreo, por ejemplo estearato de magnesio, o un ácido graso, tal como ácido esteárico. Normalmente, el agente deslizante está presente en una cantidad del 0 % al 2 % en peso, preferentemente entre el 0,5 % y el 1,5 % en peso, del peso total de la composición farmacéutica.

20 Disgregantes: Normalmente, por disgregante se quiere decir una sustancia que es capaz de romper el comprimido en trozos más pequeños en cuanto entra en contacto con un líquido. Disgregantes preferidos son croscarmelosa sódica, almidón de carboximetil sódico, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato sódico (p. ej., explotab) y bicarbonato sódico. Normalmente, el disgregante está presente en una cantidad 0 a 20 % en peso, preferentemente entre 1 y 15 % en peso, del peso total de la composición.

25 Agentes reguladores del flujo: como agente regulador del flujo se puede utilizar, por ejemplo, sílice coloidal. Preferentemente, el agente regulador del flujo está presente en una cantidad de 0 % a 8 % en peso, más preferentemente en una cantidad entre 0,1 % y 3 % en peso, del peso total de la composición.

30 Agentes liberadores: El agente liberador puede ser, por ejemplo, talco, y está presente en una cantidad entre 0 y 5 % en peso, preferentemente en una cantidad entre 0,5 y 3 % en peso de la composición.

35 Normalmente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una uniformidad del contenido de principio activo (uniformidad de contenido) del 85 % al 115 %, preferentemente del 90 % al 110 %, en particular del 95 % al 105 %. Es decir, las formas de dosificación, por ejemplo comprimidos, tienen un contenido de principio activo entre un 85 % y un 115 %, preferentemente entre un 90 % y un 110 %, en particular entre un 95 % y un 105 % 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.

40 La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en forma de, por ejemplo, comprimidos, gránulos o pastillas. En el presente documento, el gránulo o las pastillas, por ejemplo, pueden estar presentes en cápsulas o sobres. Se prefieren los comprimidos, que puede tener un recubrimiento pelicular.

45 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención se obtiene mediante métodos de granulado en seco o métodos de compresión directa en ausencia de disolventes.

50 Además, la presente invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente, en el que el método comprende las etapas de:

- 55 a) obtener adipato de ivabradina en el que el principio activo tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 0,5 μm a 250 μm , preferentemente en el intervalo de 0,8 μm a 200 μm , lo más preferentemente de 1 μm a 150 μm ; y
b) mezclar el principio activo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

60 En la etapa a) anterior el principio activo se obtiene en el tamaño de partícula medio mencionado. Esto se puede realizar en cuanto que el principio activo se proporciona con el tamaño de partícula deseado o un principio activo que tiene un tamaño de partícula mayor se transfiere, primero, a partículas de tamaño de partícula menor, por ejemplo moliendo y/o tamizando.

65 En una forma de realización preferida del método de acuerdo con la invención, como etapa adicional se mezcla un potenciador de la adhesión. Potenciadores de la adhesión adecuados son los compuestos mencionados anteriormente. Cuando un potenciador de la adhesión se mezcla, se prefiere que al menos una parte del potenciador de la adhesión, preferentemente el potenciador de la adhesión completa, se (pre)mezcle con el principio activo

5 durante algún tiempo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 minutos, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 1 minutos, por ejemplo aproximadamente 10 minutos, antes de someter la mezcla, y opcionalmente excipientes adicionales, a otras etapas de procesamiento, por ejemplo granulado en seco o compresión directa, preferentemente compresión directa. Sorprendentemente, se ha descubierto que mezclar previamente el principio activo y al menos parte del potenciador de la adhesión, seguido de un corto retraso de tiempo, influye de forma ventajosa en el perfil de disolución de la composición obtenida, en particular de los comprimidos.

10 Por último, el método de acuerdo con la invención en una realización preferida adicional comprende la etapa adicional del granulado en seco o compresión directa en ausencia de disolventes, preferentemente compresión directa. Al hacerlo, se pueden obtener, por ejemplo, comprimidos que, si se desea después, se pueden proporcionar con un recubrimiento pelicular.

15 Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está presente como comprimido que contiene adipato de ivabradina en una cantidad, preferentemente, de 1 mg a 20 mg, más preferentemente de 3 mg a 15 mg, en particular de 5 mg a 10 mg, basado en la base libre de ivabradina. Por consiguiente, el objeto de la invención son, en particular, comprimidos que contienen 5 mg o 7,5 mg de adipato de ivabradina, basado en la base libre de ivabradina.

20 Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra dos veces al día.

25 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_{max} (nivel máximo en plasma) basada en una ingesta dos veces al día de 5 mg del principio activo ivabradina, en el estado de equilibrio, de aproximadamente 5 a 40 ng / ml, preferentemente de 10 a 30 ng / ml.

30 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, 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.

35 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 5 y 6, respectivamente.

40 Las muestras **de XRD se** analizaron en un difractor 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 K α 1(1,5406Å), Tubo (Siemens FLCu2K), alimentación 40kV/40mA	
Detector:	detector sensible a la posición VANTEC-1	
	Ángulo de captura (2-theta) 3°	
	Hendidura anti-dispersión	6,17 mm
	Hendidura del detector	10,39 mm
	Hendidura Soller 4°	
	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	
Etapas:	0,016° 2Theta	
Software:	EVA (Bruker-AXS, Karlsruhe).	

45

La presente invención se explica ahora en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos, sin que estos deban interpretarse como restrictivos.

Ejemplo 1: Compresión directa

5

Adipato de ivabradina	6,51 mg
Avicel PH101	50,00 mg
Hidrógenofosfato de calcio	25,00 mg
Croscarmelosa sódica	14,91 mg
Aerosil	2,58 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

El adipato de ivabradina junto con Avicel PH101 se tamizó a través de un tamiz de 355 μm y se premezclaron durante 10 minutos en el mezclador de tambor (Turbula T10B). A continuación, a través de un tamiz de 355 μm se añadieron todos los demás constituyentes a excepción del estearato de magnesio y se agitaron durante 30 minutos adicionales en el mezclador de tambor. Después de la adición de estearato de magnesio, se agitó de nuevo durante 2 minutos en el mezclador de tambor. La mezcla terminada se comprimió en una prensa rotatoria (Riva Piccola) con un punzón biconvexo redondo de 7 mm. Los comprimidos tenían una dureza de aproximadamente 50-85 N.

10

Ejemplo 2: Compresión directa

15

Adipato de ivabradina	6,51 mg
Povidon VA 64	10,00 mg
Prosolv SMCC 90	64,00 mg
Bicarbonato sódico	14,91 mg
Talco	1,00 mg
Aerosil	2,58 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

El adipato de ivabradina junto con Povidon VA 64 y Prosolv SMCC 90 se tamizó a través de un tamiz de 355 μm y se premezclaron durante 10 minutos en el mezclador de tambor (Turbula T10B). A continuación, a través de un tamiz de 355 μm se añadieron todos los demás constituyentes a excepción del estearato de magnesio y se agitaron durante 30 minutos adicionales en el mezclador de tambor. Después de la adición de estearato de magnesio, se agitó de nuevo durante 2 minutos en el mezclador de tambor. La mezcla terminada se comprimió en una prensa rotatoria (Riva Piccola) con un punzón biconvexo redondo de 7 mm. Los comprimidos tenían una dureza de aproximadamente 50-85 N.

20

Ejemplo 3: Compactación en seco (mezcla correspondiente al Ejemplo 2)

25

Adipato de ivabradina	6,51 mg
Povidon VA 64	10,00 mg
Prosolv SMCC 90	64,00 mg
Bicarbonato sódico	14,91 mg
Talco	1,00 mg
Aerosil	2,58 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

El adipato de ivabradina junto con Povidon VA 64 y la mitad de Prosolv SMCC 90, estearato de magnesio, Aerosil y la cantidad total de bicarbonato sódico se premezclaron durante 5 minutos en el mezclador de tambor (Turbula T10B) y se compactaron. A continuación, el material se rompió en un molino de tipo criba a 1.000 μm (Comil), se añadieron los excipientes restantes y la composición se mezcló durante 5 minutos en el mezclador de tambor. La mezcla terminada se comprimió en una prensa rotatoria (Riva Piccola) con un punzón biconvexo redondo de 7 mm. Los comprimidos tenían una dureza de aproximadamente 50-85 N.

30

Ejemplo 4: Compresión directa (no de acuerdo con la invención)

35

Ivabradina HCl forma I	5,42 mg
Avicel PH101	50,00 mg
Hidrógenofosfato de calcio	26,09 mg
Croscarmelosa sódica	14,91 mg
Aerosil	2,58 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

La ivabradina junto con Avicel PH101 se premezclaron durante 10 minutos en el mezclador de tambor (Turbula T10B). A continuación, se añadieron todos los demás constituyentes a excepción del estearato de magnesio y se agitaron durante 30 minutos adicionales en el mezclador de tambor. Después de la adición de estearato de magnesio, se agitó de nuevo durante 2 minutos en el mezclador de tambor. La mezcla terminada se comprimió en una prensa rotatoria (Riva Piccola) con un punzón biconvexo redondo de 7 mm. Los comprimidos tenían una dureza de aproximadamente 50-85 N.

Ejemplo 5: Compresión directa (no de acuerdo con la invención)

Ivabradina HCl forma I	5,42 mg
Povidon VA 64	11,09 mg
Prosolv SMCC 90	64,00 mg
Bicarbonato sódico	14,91 mg
Talco	1,00 mg
Aerosil	2,58 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

La ivabradina junto con Povidon VA 64 y Prosolv SMCC 90 se tamizó a través de un tamiz de 355 μm y se premezclaron durante 10 minutos en el mezclador de tambor (Turbula T10B). A continuación, a través de un tamiz de 355 μm se añadieron todos los demás constituyentes a excepción del estearato de magnesio y se agitaron durante 30 minutos adicionales en el mezclador de tambor. Después de la adición de estearato de magnesio, se agitó de nuevo durante 2 minutos en el mezclador de tambor. La mezcla terminada se comprimió en una prensa rotatoria (Riva Piccola) con un punzón biconvexo redondo de 7 mm. Los comprimidos tenían una dureza de aproximadamente 50-85 N.

El perfil de disolución (condiciones: 500 ml HCl 0,1N, pH 1,2 a 37 °C, cestillos a 50 rpm (USP ap. I)) de los comprimidos del Ejemplo 5 se muestra en la figura 2.

Ejemplo 6: Compactación en seco (mezcla de acuerdo con el Ejemplo 5, no de acuerdo con la invención)

Ivabradina HCl forma I	5,42 mg
Povidon VA 64	10,00 mg
Prosolv SMCC 90	64,00 mg
Bicarbonato sódico	15,00 mg
Talco	1,00 mg
Aerosil	2,58 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

La ivabradina y Povidon VA 64 junto con la mitad de Prosolv SMCC 90, estearato de magnesio, Aerosil y la cantidad total de bicarbonato sódico se premezclaron durante 5 minutos en el mezclador de tambor (Turbula T10B) y se compactaron. A continuación, el material se rompió en un molino de tipo criba a 1.000 pm (Comil), se añadieron los excipientes restantes, seguido de mezclado durante 5 minutos en el mezclador de tambor (Turbula T10B). La mezcla terminada se comprimió en una prensa rotatoria (Riva Piccola) con un punzón biconvexo redondo de 7 mm. Los comprimidos tenían una dureza de aproximadamente 50-85 N.

El perfil de disolución (condiciones: 500 ml HCl 0,1N, pH 1,2 a 37 °C, cestillos a 50 rpm (USP ap. I)) de los comprimidos del Ejemplo 6 se muestra en la figura 3.

Como se puede ver en comparación con el Ejemplo 5 (compresión directa), la compresión directa de la misma cantidad de agentes activos proporciona un perfil de disolución mejorado en comparación con el perfil de disolución de los comprimidos obtenidos mediante compactación.

La premezcla del agente activo con el potenciador de la adhesión durante 10 minutos, antes del posterior procesamiento de la mezcla, proporciona un efecto ventajoso sobre el perfil de disolución.

Ejemplo 7: Estabilidad del adipato de ivabradina frente a ivabradina HCl

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:

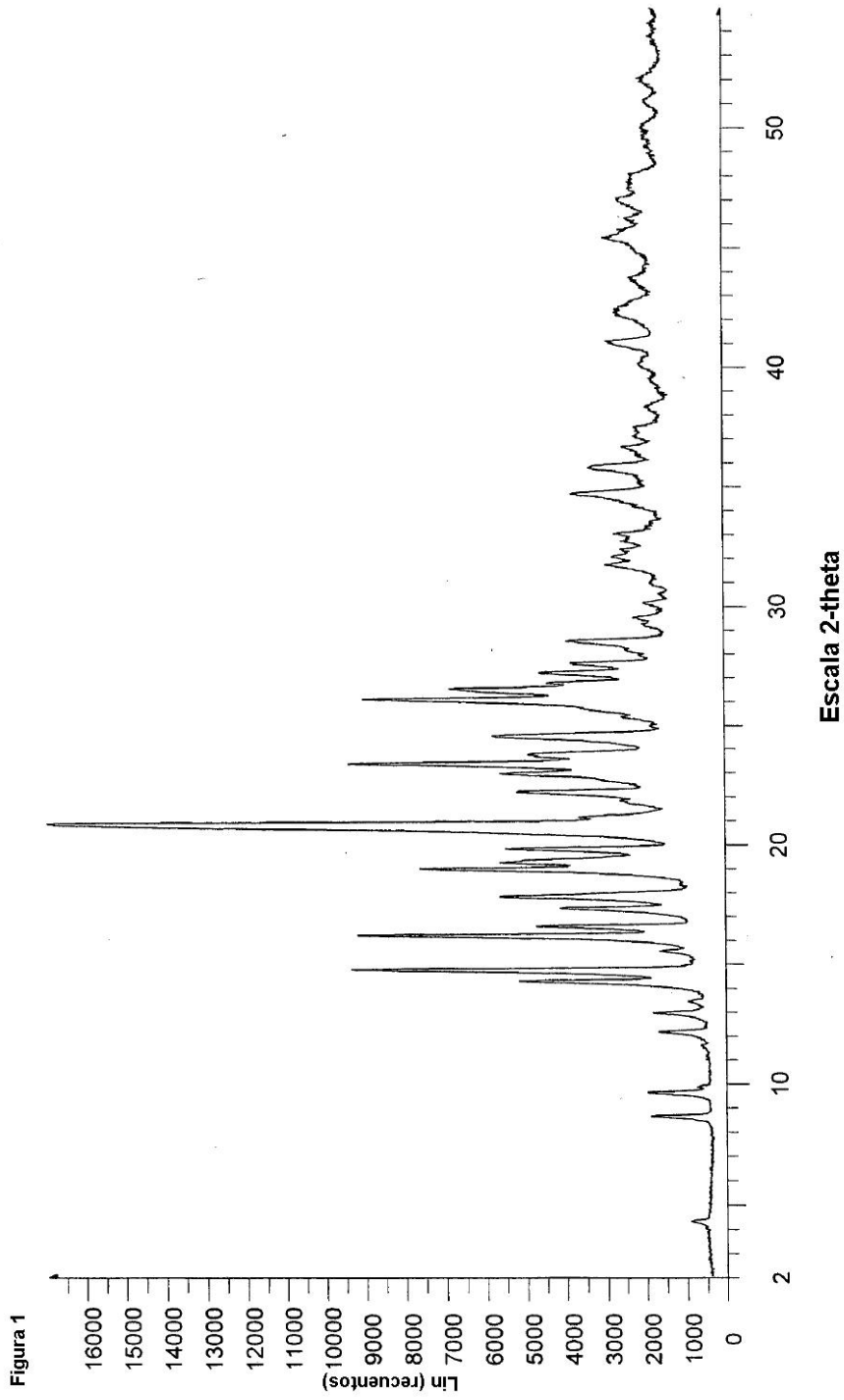
Tabla: Estabilidad del adipato de ivabradina frente a la forma de ivabradina HCl I

Temp./humedad, recipiente, días	Forma HCl I	Adipato
25 °C/60 % cerrado, 33d	Sin modificar	
25 °C/60 % cerrado, 57d		Sin modificar
25 °C/60 % cerrado, 33d	β + unident. Fase crist.	
25 °C/60 % cerrado, 57d		Sin modificar
30 °C/65 % cerrado, 33d	Sin modificar	
30 °C/65 % cerrado, 57d		Sin modificar
30 °C/65 % cerrado, 33d	β	
30 °C/65 % abierto, 57d		Sin modificar
40 °C/75 % cerrado, 33d	Sin modificar	
40 °C/75 % cerrado, 57d		Sin modificar
40 °C/75 % cerrado, 33d	β	
40 °C/75 % cerrado, 57d		Sin modificar
Tamaño de partícula D50 en μm	19,10	18,35
Tamaño de partícula D90 en μm	44,11	52,71

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, o forma d, en particular en recipientes abiertos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que contiene adipato de ivabradina como principio activo, en la que el principio activo tiene un tamaño de partícula medio en el intervalo de 0,5 μm a 250 μm , en en donde el tamaño medio de partícula se determina por medio de difracción de luz láser.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el principio activo tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 1 μm a 150 μm .
- 10 3. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición contiene adicionalmente al menos un potenciador de la adhesión, en donde el potenciador de la adhesión es un polímero seleccionado del grupo que consiste en polisacáridos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, goma guar, ácido algínico, alginatos, polivinilpirrolidona, acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, polímeros del ácido acrílico y sus sales, poli(acrilamidas, polimetacrilatos, copolímeros de vinilacetato de vinilpirrolidona, polialquilenglicoles, tales como poli(propilenglicol) o polietilenglicol, co-polímeros de bloque de polietilenglicol y mezclas de dos o más de los polímeros mencionados o el polímero se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polietilenglicoles, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y mezclas de dos o más de los polímeros mencionados.
- 20 4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la proporción en peso de ivabradina basada en la base libre y el potenciador de la adhesión está en el intervalo de 10:1 a 1:100, preferentemente en el intervalo de 1:5 a 1:35.
- 25 5. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en la que el potenciador de la adhesión tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 5 μm a 200 μm .
- 30 6. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se puede obtener mediante métodos de compresión directa en ausencia de disolvente.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está presente como comprimido opcionalmente recubierto con película.
- 35 8. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas de
- 40 a) obtener adipato de ivabradina como principio activo, en donde el principio activo tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 0,5 μm a 250 μm ; y
- b) mezclar el principio activo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende la etapa adicional de mezclar con un potenciador de la adhesión como se define en la reivindicación 3.
- 45 10. Procedimiento de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, que comprende la etapa adicional de compresión directa en ausencia de un disolvente.



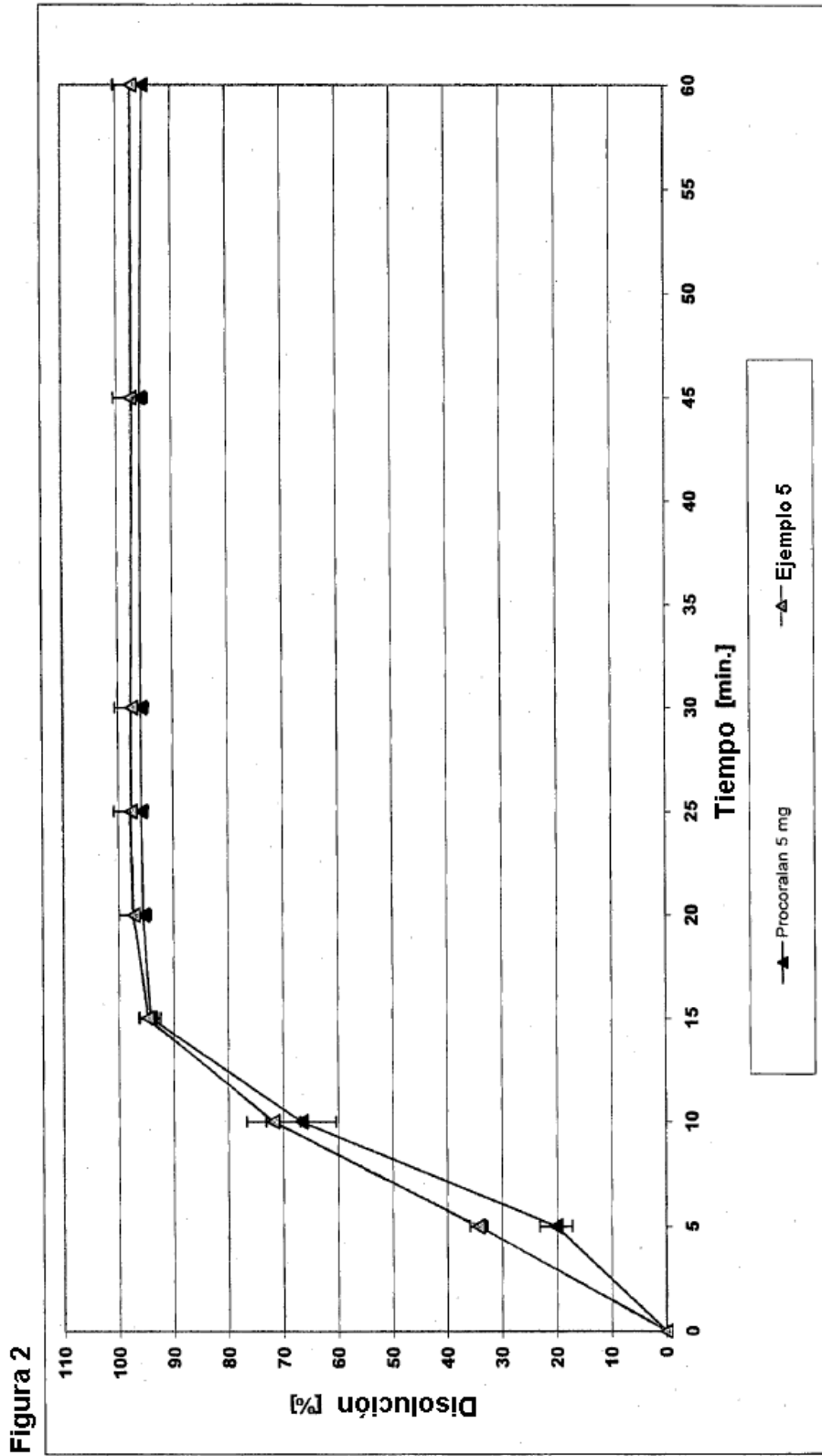


Figura 3

