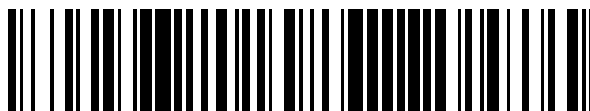


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 037**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/26** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2011 E 11724667 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2579859**

54 Título: **Composición sólida 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:

**22.10.2015**

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)**

**Graf-Arco-Strasse 3**

**89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**MEERGANS, DOMINIQUE;**

**STUMM, DANIELA y**

**GEIER, JENS**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 549 037 T3**

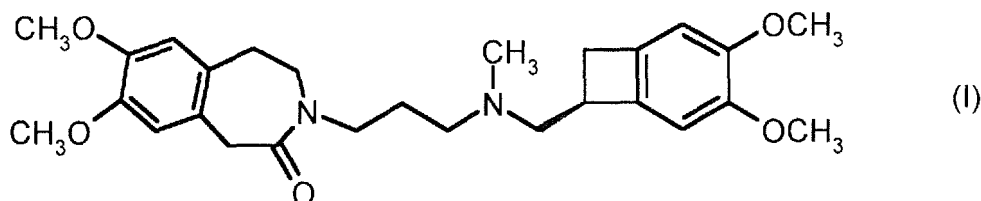
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

- 5 La presente invención se refiere a una composición sólida que contiene ivabradina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención además se refiere a un método para la preparación de dicha composición, así como también a un producto farmacéutico que comprende dicha composición.

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



15 Se informa de que las rutas de síntesis para la preparación de ivabradina y su uso en la prevención y tratamiento de diversas afecciones clínicas de isquemia de miocardio, arritmias supraventriculares y episodios de arterioesclerosis coronaria se divulgan en el documento EP 534 859.

20 La ivabradina es un principio activo que se sabe que tiene un efecto bradicárdico para el tratamiento de angina de pecho en estado estable, en particular en pacientes para los cuales los agentes de bloqueo beta están contraindicados o presentan intolerancia a los mismos. Se sabe que la ivabradina inhibe selectivamente la corriente de I<sub>r</sub>-ion que, como nódulo sinoauricular intrínseco del corazón, controla la despolarización diastólica espontánea en el nódulo sino-atrial y, de este modo, regula la frecuencia cardíaca. En condiciones fisiológicas se sabe que la ivabradina, el enantiómero S de un racemato, tiene una solubilidad muy buena (> 10 mg/ml).

25 La técnica anterior desvela aparentemente formas de administración de ivabradina, que liberan sustancialmente el principio activo sin ningún retardo temporal. La forma de administración Procoralan® (Servier), que se prepara por medio de granulación en húmedo, libera ivabradina de forma rápida y casi completa tras la ingesta oral. El documento WO 2003-061662 desvela aparentemente un comprimido apto para dispersión oral que contiene ivabradina, que libera el principio activo de forma muy rápida en la boca.

30 También se informa de que las composiciones farmacéuticas para la liberación controlada de ivabradina son conocidas. El documento 2002/051387 aparentemente desvela dicha composición, que comprende una mezcla termoconformable de ivabradina y uno o más polímeros seleccionados entre el grupo de los polimetacrilatos. Se informa de que esta composición puede obtenerse mezclando el principio activo con el polímero, rebajando la viscosidad de dicha mezcla bajo la acción de las fuerzas de calor y cizalla de un husillo en el interior de un cilindro, y presionando hacia afuera la mezcla fundida. No obstante, el documento no divulga si el principio activo se disuelve en el polímero en este método de preparación. Tampoco se proporcionan indicaciones a una realización particular del método que pudieran conducir a la disolución del principio activo en el polímero.

40 Además, se informa de que diversas formas polimórficas de clorhidrato de ivabradina se describen en el estado de la técnica. El documento WO 2005/110993 A1 desvela aparentemente un polimorfo alfa, el documento WO 2006/092493 A1 desvela aparentemente un polimorfo beta, el documento WO 2006/092491 A1 desvela aparentemente un polimorfo beta d (deshidratado). Además, se informa de que el polimorfo gamma, el polimorfo gamma d, el polimorfo delta y el polimorfo delta d se conocen en la técnica. Además, el documento WO 2008/065681 presenta aparentemente la denominada Forma I de ivabradina HCl. El documento WO 2008/146308 A2 desvela aparentemente ivabradina amorfa.

50 Aparentemente, también se conocen diversas sales de ivabradina en la técnica. El documento WO 2008/146308 A2 desvela aparentemente oxalato de ivabradina, el documento WO 2009/124940 A1 desvela aparentemente bromhidrato de ivabradina.

El documento US 2010/119459 A1 desvela aparentemente soluciones que comprenden ivabradina HCl y NaCl que se sometieron a liofilización.

55 El documento WO 2009/158005 A1 desvela aparentemente derivados de ivabradina.

El documento US 7014866 B1 desvela aparentemente formas de dosificación farmacéuticas de mesilato de nelfinavir amorfo.

El documento WO 2011/098582 A2 (documento de acuerdo con el Art. 54(3) EPC) desvela aparentemente formas de clorhidrato de ivabradina y composiciones farmacéuticas preparadas a partir del mismo.

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

10 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que no tenga problemas relativos a la forma polimórfica del principio activo.

15 Otro problema con las composiciones farmacéuticas que contienen ivabradina es que la cantidad del principio activo en la formulación que va a administrarse normalmente es pequeña. Esto conduce a problemas en la preparación de las composiciones correspondientes debido a posibles variaciones en el contenido que, por ejemplo, actúan como condicionante en las tendencias de separación de las sustancias activas y los excipientes. Por tanto, es importante que sea posible mezclar unas primeras sustancias activas y excipientes, de la forma más homogénea posible, y las mezclas correspondientes no se separen de nuevo durante el procesado posterior hasta la formulación final. Una distribución inhomogénea del principio activo puede tener como resultado efectos secundarios no deseados hasta síntomas de envenenamiento. De igual forma, la biodisponibilidad, así como también la eficacia de las correspondientes formulaciones, puede verse afectada de forma negativa en una distribución inhomogénea del principio activo. Por consiguiente, por ejemplo, USP prescribe, con el fin de garantizar la seguridad del paciente, un ensayo de Uniformidad de Contenido de Multi-Etapa, de acuerdo con el cual el contenido de 10 comprimidos individuales que tienen RSD debe ser  $\leq$  un 6 % y ningún valor puede estar fuera de un 75-125 %. Además, el contenido de 9 de los 10 comprimidos está dentro del intervalo de un 85-115 %. La uniformidad del contenido de la forma de dosificación farmacéutica de dosificación individual ("Uniformidad de Contenido") viene determinada de acuerdo con Ph. Eur. 6,0, sección 2.9.6.

20 Se ha comprobado que no se puede resolver ninguno de los problemas relativos a estabilidad de la forma polimórfica empleada del principio activo ni tampoco sobre los problemas relativos a la distribución homogénea del principio activo en la formulación final, simplemente por medio de mezcla y compresión de los constituyentes.

25 De este modo, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que garantice una distribución del principio activo en la formulación final que sea tan homogénea como resulte posible. Al mismo tiempo, la composición no debería tener problemas tampoco en su almacenamiento prolongado con respecto a la forma polimórfica del principio activo.

30 Ahora, sorprendentemente se ha descubierto que se pueden solucionar los problemas anteriormente mencionados ya que ivabradina de principio activo se mezcla de forma molecularmente dispersa y homogénea con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 De este modo, la presente invención se refiere a una composición sólida como se define en la reivindicación 1, que contiene al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable e ivabradina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, caracterizada por que el excipiente y el principio activo están presentes en una mezcla molecularmente dispersa y homogénea. La reivindicación 1 comprende una supresión que excluye los ejemplos 7 y 18 del documento WO 2011/098582 A2.

40 Actualmente, por "principio activo" se entiende ivabradina en forma de la base libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable y apropiada es el clorhidrato, el bromhidrato, el oxalato, el sulfato, el fosfato, el acetato, el propionato, no obstante, también sales de ivabradina con ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido nítrico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido isetiónico, ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido alcanfórico y también el lactato, piruvato, malonato, succinato, glutarato y ascorbato de ivabradina. Además, también se pueden emplear las siguientes sales: L-aspartato, glutamato, sorbato, acinotato, gluconato, hipurato y sales de ivabradina con ácido etanosulfónico, ácido mandélico, ácido adípico o ácido sulfámico. Se pueden obtener las sales de ivabradina de acuerdo con los métodos presentados como conocidos en la técnica, haciendo reaccionar la base libre de ivabradina con el correspondiente ácido o en presencia del correspondiente ácido en la síntesis de ivabradina, como se presenta o se describe por ejemplo en el documento US 2005/0228177 A1. Se prefieren clorhidrato, bromhidrato, adípato y oxalato de ivabradina.

45 Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente solicitud es una composición farmacéutica estable.

50 Se puede obtener adípato de ivabradina por medio de adición de ácido adípico, por ejemplo aproximadamente un equivalente, en un disolvente apropiado, tal como etanol, a una solución de ivabradina en un disolvente apropiado, tal como diclorometano. Se puede obtener un producto de adípato de ivabradina cristalino por medio de retirada del disolvente, por ejemplo, al vacío a aproximadamente 40 °C. También puede obtenerse adípato de ivabradina

crystalino por medio de adición de una solución de ácido adípico en agua a una solución de ivabradina en etanol, y retirada del disolvente.

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

10 El adipato de ivabradina se caracteriza por un patrón de 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 además a  $8,6 \pm 0,2$ ,  $9,6 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$  y  $12,9 \pm 0,2$  grados 2-theta. La Figura 1 muestra el patrón XRD de adipato de ivabradina.

15 En la actualidad, por mezcla homogénea se entiende una solución de sólidos del principio activo en el excipiente. De este modo, la composición sólida posee únicamente una fase definida por un punto de transición vítrea, estando presente el principio activo disuelta distribuida de manera uniforme en el excipiente. De este modo, la mezcla homogénea no contiene, al menos sustancialmente, fases o excipiente puro o principio activo puro. En lugar de ello, se mezclan el excipiente y el principio activo a nivel molecular de forma que no se puedan observar las fronteras de fase entre el excipiente y el principio activo ni de manera visual ni por otros métodos físicos. Por consiguiente, el principio activo no está presente en la forma cristalina en la composición sólida de acuerdo con la invención. En lugar de ello, el principio activo se distribuye a nivel molecular entre las moléculas del excipiente. De este modo, el principio activo no se puede detectar por ejemplo por medio de patrón de difracción de polvo de rayos-X, sino por métodos espectroscópicos, tales como por ejemplo espectroscopia de Raman confocal. En este caso, se preparan discos prensados de las muestras sobre cuya superficie puede realizarse una medición de mapeado a lo largo de una trama cuadrática de 15 x 15 puntos, separados por 2 µm en ambas direcciones. Las mediciones se realizan en un microscopio Senterra Raman (Burker Optics) a 785 nm (100 mW) usando un objetivo de 50 aumentos (diámetro aproximado de haz láser de 2 µm). Si la distribución mutua de los componentes de la solución son partículas molecularmente dispersas que consisten en componentes puros que no se observan, es decir, se miden los espectros de Raman de área que contienen señales de todos los componentes en todos los puntos de la trama. El componente que esté presente en cantidad principal es denominado disolvente, en el que se disuelve (realmente) el otro componente.

20 La distribución molecularmente dispersa del principio activo en el excipiente y, de este modo, la presencia de una solución se puede detectar de forma alternativa por ejemplo por medio de microfotografías o mediciones de DSC.

25 Actualmente, por composición de sólidos se entiende una composición que está presente como cuerpo dimensionalmente estable a una temperatura de 23 °C y una presión de 101 kPa.

30 Debido a que, en ocasiones, la disolución completa del principio activo en el excipiente puede resultar difícil en la preparación de las composiciones correspondientes sólidas, la presente invención también comprende composiciones sólidas que contienen todas cantidades secundarias de partículas no disueltas de sustancias activas. Dichas cantidades secundarias de partículas no disueltas no interfieren con las propiedades ventajosas de las composiciones de acuerdo con la invención. No obstante, deberían estar presentes menos de un 15 % en peso, preferentemente menos de un 10 % en peso, más preferentemente menos de un 5 % en peso, y de forma particularmente preferida menos de un 1 % en peso, de la cantidad total del principio activo en forma de partículas en la composición sólida. Se prefiere especialmente que la composición de acuerdo con la invención no contenga ninguna partícula de principio activo, en particular ninguna partícula de principio activo que pueda observarse visualmente, por ejemplo, bajo la luz del microscopio debido a las fronteras de fase que tienen lugar entre el principio activo y el excipiente. Por tanto, la composición sólida de acuerdo con la invención debería mostrar una imagen homogénea completa tras inspección visual en la cual no puedan observarse fronteras de fase.

35 Por medio de la composición de acuerdo con la invención, el principio activo se distribuye de manera uniforme en el excipiente y, de este modo, se "pre-diluye". La composición obtenida de este modo se puede procesar de forma sencilla para dar lugar a productos farmacéuticos ya sea de forma directa o, por ejemplo, con excipientes adicionales. En particular, la composición de acuerdo con la invención permite una mezcla uniforme con excipientes adicionales sin el riesgo de separación. Además, por medio de pre-dilución del principio activo se garantizan una distribución homogénea en las formulaciones farmacéuticas preparadas a partir de la misma y, de este modo, uniformidad del contenido del principio activo de dichas formulaciones. Otra ventaja adicional de la composición de acuerdo con la invención es que la distribución molecularmente dispersa del principio activo en el excipiente acelera la solución del principio activo. Por ejemplo, esto puede ser de significancia si se usa una sal de ivabradina que sea poco soluble o, como poco, menos soluble en agua.

40 La cantidad del principio activo en la composición sólida de acuerdo con la invención no está particularmente limitada. Por una parte, depende bastante del efecto de dilución deseado y por otra, de la solubilidad del principio activo en el excipiente seleccionado. La relación en peso del principio activo, basada en la base libre, con respecto al excipiente está dentro del intervalo de 1:1 a 1:100. Un intervalo preferido es de 1:10 a 1:50, y en particular de aproximadamente 1:50. Todos los límites superiores e inferiores anteriormente mencionados se pueden combinar también unos con otros con el fin de formar intervalos preferidos adicionales.

5 Como excipiente se puede seleccionar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable definido en la reivindicación 1 que sea capaz de formar una mezcla molecularmente dispersa y homogénea con ivabradina o su sal farmacéuticamente aceptable seleccionada. De este modo, el excipiente deber ser capaz de disolver el principio activo en la concentración deseada. El excipiente debería tener un punto de fusión mayor de 50 °C y/o una temperatura de transición vítrea Tg mayor de 15 °C.

10 En una realización de la presente invención el excipiente empleado es un polímero que tiene una temperatura de transición vítrea (Tg) < 15 °C, preferentemente de 20 °C a 150 °C, y en particular de 25 °C a 100 °C. En este caso, 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 este caso, tiene lugar un cambio significativo de los parámetros físicos tales como dureza y elasticidad. Normalmente, por debajo de la temperatura de transición vítrea un polímero es vítreo y duro, por encima de la temperatura de transición vítrea cambia a un estado de tipo gomoso a 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 eso, por ejemplo, se puede usar un dispositivo de Mettler Toledo DSC 1. Funciona con una tasa de calentamiento de 10 °C y una tasa de enfriamiento de 50 °C.

20 Preferentemente, el polímero usado como excipiente tiene un peso molecular medio de 1.000 a 250.000 g/mol, más preferentemente de 2.000 a 100.000 g/mol, y en particular entre 4.000 y 50.000 g/mol. Adicionalmente, el polímero usado debería tener una viscosidad de 2 a 8 mPa/s en una solución de un 2 % en peso en agua, medido a 25 °C de acuerdo con European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), 6ª edición, sección 2.2.10.

En una realización preferida, el polímero tiene una solubilidad en agua de > 0,01 mg/ml a 23 °C.

25 De acuerdo con la invención, el excipiente está seleccionado entre el grupo que consiste en polietilenglicol (PEG, por ejemplo PEG 4000 o PEG 20000), polivinilpirrolidona (PVP, por ejemplo PVP 30 o Povidon VA64), metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC, por ejemplo HPC HF) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por ejemplo HPMC 615) y copolímero de poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona tales como Copovidone (de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, por ejemplo, Kollidon VA64) o Pluronic, por ejemplo, Pluronic F68, un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno. Se prefieren particularmente polivinilpirrolidona y copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno.

Se pueden emplear todos los excipientes anteriormente mencionados solos o en forma de mezclas de dos o más de los compuestos mencionados.

35 Se pueden preparar las composiciones sólidas de acuerdo con la invención por medio de mezcla del excipiente y el principio activo, de manera que se obtenga una mezcla molecularmente dispersa y homogénea. Por ejemplo, puede realizarse una mezcla apropiada por medio de masa fundida combinada del excipiente y el principio activo, preferentemente por medio de extrusión en masa fundida con precaución de seleccionar las condiciones de extrusión de forma que no solo se funda el excipiente sino que se forme una masa fundida de principio activo y excipiente de manera que el principio activo se pueda distribuir de manera molecularmente dispersa en la masa fundida del excipiente.

45 Alternativamente, es posible llevar a cabo la mezcla por medio de solución del excipiente y el principio activo en un disolvente y posteriormente evaporar el disolvente. Cuando se evapora el disolvente es preciso tener cuidado de que el excipiente y el principio activo no precipiten una a continuación de la otra, sino que formen una mezcla deseada molecularmente dispersa y homogénea.

50 Como disolvente se puede emplear cualquier disolvente que sea capaz de disolver tanto el excipiente como el principio activo. Por ejemplo, agua o una mezcla de agua y etanol, por ejemplo una solución acuosa de etanol de aproximadamente un 20 % a un 30 % en volumen, resulta apropiada.

55 Alternativamente, es posible dispersar la solución por ejemplo sobre partículas de excipiente inertes, denominadas "partículas sin par". Por ejemplo, puede realizarse la pulverización por ejemplo en un granulador de lecho fluido. Por medio de pulverización sobre las partículas de excipiente, el excipiente y el principio activo juntos se separan de la solución en forma de mezcla molecularmente dispersa y homogénea.

60 La composición sólida de acuerdo con la invención se puede procesar de forma adicional hasta un producto farmacéutico, en particular una forma de dosificación farmacéutica sólida de acuerdo con métodos que son comunes y conocidos por la persona experta. Preferentemente, es una cápsula, comprimido, un comprimido que se desintegra en la boca, un comprimido de liberación retardada, microgránulos, o gránulos. Se prefieren los comprimidos que se pueden preparar por medio de compresión directa con excipientes que se usan convencionalmente para ello.

65 Adicionalmente, el producto farmacéutico puede contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo, cargas, sustancias de deslizamiento, reguladores de flujo, agentes de liberación y desintegrantes. ("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, EE.UU., y Pharmaceutical Press, Londres).

5 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, de este modo, el tamaño de la forma de dosificación farmacéutica resultante. Los ejemplos preferidos de cargas son lactosa e hidrogenofosfato de calcio. La carga puede estar presente en una proporción de un 0 a un 99 % en peso, preferentemente entre un 10 y un 85 % en peso del peso total de la composición.

10 Sustancias de Deslizamiento: la función de una sustancia de deslizamiento es garantizar que la formación de gránulos y la expulsión tengan lugar sin mucha fricción entre los sólidos y las paredes. Preferentemente, la sustancia de deslizamiento es un estearato de metal alcalino térreo o un ácido graso, tal como ácido esteárico. Normalmente, la sustancia de deslizamiento está presente en una cantidad de un 0 a un 2 % en peso, preferentemente entre un 0,5 y un 1,5 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

15 Desintegrantes: Normalmente, por desintegrante se entiende una sustancia que sea capaz de romper el comprimido en piezas más pequeñas, tan pronto se produce el contacto con un líquido. Los desintegrantes preferidos son croscarmelosa de sodio, almidón de carboximetil sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetil glicolato de sodio (por ejemplo, explotab) y bicarbonato sódico. Normalmente, el desintegrante está presente en una cantidad de un 0 a un 20 % en peso, preferentemente entre un 1 y un 15 % en peso del peso total de la composición.

20 Reguladores de Flujo: Como regulador de flujo se puede usar por ejemplo, sílice coloidal. Preferentemente, el regulador de flujo está presente en una cantidad de un 0 a un 8 % en peso, más preferentemente en una cantidad entre un 0,1 y un 3 % en peso del peso total de la composición.

25 Agentes de Liberación: El agente de liberación puede ser por ejemplo talco y está presente en una cantidad de un 0 a un 5 % en peso, preferentemente en una cantidad entre un 0,5 y un 3 % en peso de la composición.

30 Normalmente, la composición sólida de acuerdo con la invención y el producto farmacéutico de acuerdo con la invención tienen una uniformidad del contenido de principio activo (uniformidad de contenido) de un 95 % a un 105 %, preferentemente de un 98 % a un 102 %, en particular de un 99 % a un 101 % del contenido medio. Es decir, todas las formas de dosificación, por ejemplo comprimidos, tienen un contenido de principio activo entre un 95 % y un 105 %, preferentemente entre un 98 % y un 102 %, en particular entre un 99 % y 101 % del contenido medio de principio activo. La "uniformidad de contenido" se determina de acuerdo con Ph. Eur. 6.0, sección 2.9.6.

35 Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está presente como comprimido que contiene ivabradina, preferentemente en una cantidad de 1 mg a 20 mg, más preferentemente de 3 mg a 15 mg, en particular de 5 mg a 10 mg. De este modo, el objetivo de la invención está en comprimidos particulares que contienen 5 mg o 7,5 mg de ivabradina.

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

45 En una realización preferida, la administración oral de la formulación de acuerdo con la invención a un humano como paciente, conduce a un perfil de nivel en plasma que se distingue por un  $c_{max}$  (nivel máximo en plasma) basado en un ingesta de dos veces al día de 5 mg de la ivabradina de principio activo, en estado estacionario, de aproximadamente 5 a 40 ng/ml, preferentemente de 10 a 30 ng/ml.

50 Los valores anteriormente mencionados de nivel en plasma son preferentemente valores medios, obtenidos por medio de investigaciones de muestras de sangre de un grupo de 10 sujetos de ensayo (que tienen un peso medio corporal de 70 kg), correspondiendo las muestras de sangre a tomas realizadas a las 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 y 48 horas después de la administración de la composición de acuerdo con la invención en estado estacionario. Preferentemente, la determinación de los valores de nivel en plasma puede realizarse por medio de métodos de HPLC-EMEM apropiados.

55 La Figura 1 adjunta muestra los patrones de XRD de una formulación secada por pulverización de adipato de ivabradina con HPMC Pharmacoat 603 (curva lisa) y de adipato de ivabradina cristalino (picos).

La Figuras 2 a 5 muestran los perfiles de disolución de los comprimidos de los ejemplos 3 a 6, respectivamente.

60 La Figura 6 muestra un espectro de Raman de una formulación de adipato de ivabradina con HPMC Pharmacoat 603.

Se analizaron las muestras **XRD** en un difractómetro de Rayos-X en forma de polvo Bruker-AXX D8 Advance. Las condiciones de medición fueron las siguientes:

65 Medición en Geometría de Bragg-Brentano en un goniómetro vertical (reflexión, theta/theta, medición a 435 nm

diámetro de círculo)  
con rotación de muestra (30 rpm) en la etapa de muestra de posición 9

Radiación: Cu K $\alpha$  (1,5406 angstrom), Tube (Siemens FLCu2K), polvo 40 kV/40 mA  
 Detector: detector sensible positivo VANTEC-1  
 3° de ángulo de captura (2 theta),  
 Rendija anti dispersión 6,17 mm  
 Rendija del detector 10,39 mm  
 4° de rendija soller,  
 detención de haz primario (<2° theta)  
 Monocromador: Ninguno  
 Segundo filtro  $\beta$ : Filtro Ni 0,1 mm (0,5 %)  
 Ángulo de partida: 2°  
 Ángulo final: 55°  
 Tiempo de medición: 11 min  
 Etapa: 0,016° 2Theta  
 Soporte lógico: EVA (Bruker-AXS, Karlsruhe)

- 5 Ahora se explica la presente invención con más detalle con respecto a los siguientes ejemplos sin que estos se deban interpretar como limitantes.

### Ejemplo 1

#### 10 Preparación de una solución de sólidos por medio de extrusión en masa fundida

Ivabradina	5 mg
Pluronic	50 mg
Avicel	60 mg
Almidón de carboximetil sodio	15 mg
Sílice coloidal	4 mg
Estearato de magnesio	2 mg

- 15 Se mezcló el principio activo con Pluronic y se sometió a extrusión en un Dispositivo de Extrusión de Husillo Gemelar EuroLab Leistritz micro 18. En este caso, se controlan los parámetros del proceso de manera que se evite una tendencia a la degradación demasiado fuerte trabajando en el punto de fusión de ivabradina.

- 20 Tras enfriar y tamizar a través de un tamiz de 700  $\mu$ m, se añadieron los excipientes adicionales excepto estearato de magnesio y se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de volteo (Turbula T10B). Se tamizó estearato de magnesio para dar lugar una mezcla a través de un tamiz de 500  $\mu$ m y posteriormente se homogeneizó la mezcla durante otros 3 minutos en un mezclador de volteo. Se comprimió la mezcla terminada en una prensa de Korsch excenter para dar lugar a comprimidos.

### Ejemplo 2

#### 25 Preparación de una solución de sólidos por medio de secado por pulverización

Ivabradina	5 mg
Povidon VA 64	50 mg
Lactosa Monohidratada	70 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	13 mg
Sílice coloidal	4 mg
Estearato de magnesio	2 mg

- 30 Se disolvió el principio activo junto con Povidon VA 64 en un disolvente apropiado. Posteriormente, se pulverizó en una torre de pulverización de Büchi con los siguientes parámetros:

Presión de pulverización: 3-4 bar  
 Boquilla: 1,4 mm  
 Aspirador: 90 %

- 35 Tras tamizar a través de un tamiz de 700  $\mu$ m, se añadieron los excipientes adicionales excepto estearato de magnesio y se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de volteo (Turbula T10B). Se tamizó estearato de magnesio para dar lugar una mezcla a través de un tamiz de 500  $\mu$ m y posteriormente se homogeneizó la mezcla durante otros 3 minutos en un mezclador de volteo. Se comprimió la mezcla terminada en una prensa de Korsch excenter para dar lugar a comprimidos.

Una ventaja del método de secado por pulverización es que la selección del polímero puede realizarse independientemente de su punto de fusión.

**Ejemplo 3:**

5

**Preparación de una solución de sólidos por medio de extrusión en masa fundida**

Ivabradina	6,51 mg
Pluronic	50,00 mg
Avicel PH101	25,00 mg
Almidón de carboximetil sodio	14,91 mg
Sílice coloidal	2,58 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

10 Se mezcló el principio activo con Pluronic y se sometió a extrusión en un Dispositivo de Extrusión de Husillo Gemelar EuroLab Leistritz micro 18. En este caso, se controlan los parámetros del proceso de manera que se evite una tendencia a la degradación demasiado fuerte trabajando en el punto de fusión de adipato de ivabradina.

15 Tras enfriar y tamizar a través de un tamiz de 700 µm, se añadieron los excipientes adicionales excepto estearato de magnesio y se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de volteo (Turbula T10B). Se tamizó estearato de magnesio para dar lugar a una mezcla a través de un tamiz de 500 µm y posteriormente se homogeneizó la mezcla durante otros 3 minutos en un mezclador de volteo. Se comprimió la mezcla terminada en una prensa rotatoria (Riva Piccola) para dar lugar a comprimidos.

20 Los comprimidos obtenidos en el Ejemplo 1 muestran un perfil de disolución (condiciones: 500 ml de HCl 0,1 n, pH 1,7, 37 °C, recipiente a 50 rpm (USP app. I)) como se muestra en la Figura 2.

**Ejemplo 4:**

25

**Preparación de una solución de sólidos por medio de secado por pulverización**

Adipato de Ivabradina	6,56 mg
HPMC	50,00 mg
Hidrogenofosfato de calcio	26,94 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	13,00 mg
Sílice coloidal	2,50 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

Se disolvió el principio activo junto con HPMC en un disolvente apropiado, por ejemplo agua. Posteriormente, se pulverizó en una torre de pulverización de Büchi con los siguientes parámetros:

Presión de pulverización:	3-4 bar
Boquilla:	1,4 mm
Aspirador:	90 %

30

Tras tamizar a través de un tamiz de 700 µm, se añadieron los excipientes adicionales excepto estearato de magnesio y se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de volteo (Turbula T10B). Se tamizó estearato de magnesio para dar lugar a una mezcla a través de un tamiz de 500 µm y posteriormente se homogeneizó la mezcla durante otros 3 minutos en un mezclador de volteo. Se comprimió la mezcla terminada en una prensa rotatoria (Riva Piccola) para dar lugar a comprimidos.

35

Una ventaja del método de secado por pulverización es que la selección del polímero puede realizarse independientemente de su punto de fusión.

40 El perfil de disolución de los comprimidos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 4 se muestran en la Figura 3 (condiciones: 500 ml de HCl 0,1 N, pH 1,2, 37 °C, 50 rpm, paletas (USP app. II)).

**Ejemplo 5:**

45

**Preparación de una solución de sólidos por medio de extrusión en masa fundida**

Ivabradina HCl forma I	5,42 mg
Pluronic	50,00 mg
Avicel PH101	25,00 mg
Almidón de carboximetil sodio	15,00 mg



Sílice coloidal	2,58 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg

Se mezcló el principio activo con Pluronic y se sometió a extrusión en un Dispositivo de Extrusión de Husillo Gemelar EuroLab Leistritz micro 18. En este caso, se controlan los parámetros del proceso de manera que se evite una tendencia a la degradación demasiado fuerte trabajando en el punto de fusión de ivabradina.

5 Tras enfriar y tamizar a través de un tamiz de 700  $\mu\text{m}$ , se añadieron los excipientes adicionales excepto estearato de magnesio y se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de volteo (Turbula T10B). Se tamizó estearato de magnesio para dar lugar a una mezcla a través de un tamiz de 500  $\mu\text{m}$  y posteriormente se homogeneizó la mezcla durante otros 3 minutos en un mezclador de volteo. Se comprimió la mezcla terminada en una prensa rotatoria (Riva Piccola) para dar lugar a comprimidos.

10 El perfil de disolución de los comprimidos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 5 se muestran en la Figura 4 (condiciones: 500 ml de HCl 0,1 n, pH 1,2, 37 °C, 50 rpm, recipiente (USP app. I)).

#### 15 **Ejemplo 6:**

##### **Preparación de una solución de sólidos por medio de extrusión en masa fundida**

Ivabradina HCl forma I	5,42 mg
Povidon VA64	50,00 mg
Lactosa Monohidratada	25,00 mg
Crospovidona	15,00 mg
Sílice coloidal	2,58 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg

20 Se mezcló el principio activo con Povidon VA64 y se sometió a extrusión en un Dispositivo de Extrusión de Husillo Gemelar EuroLab Leistritz micro 18. En este caso, se controlan los parámetros del proceso de manera que se evite una tendencia a la degradación demasiado fuerte trabajando en el punto de fusión de ivabradina.

25 Tras enfriar y tamizar a través de un tamiz de 700  $\mu\text{m}$ , se añadieron los excipientes adicionales excepto estearato de magnesio y se mezcló durante 15 minutos en un mezclador de volteo (Turbula T10B). Se tamizó estearato de magnesio para dar lugar a una mezcla a través de un tamiz de 500  $\mu\text{m}$  y posteriormente se homogeneizó la mezcla durante otros 3 minutos en un mezclador de volteo. Se comprimió la mezcla terminada en una prensa rotatoria (Riva Piccola) para dar lugar a comprimidos.

30 El perfil de disolución de los comprimidos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 6 se muestran en la Figura 5 (condiciones: 500 ml de HCl 0,1 n, pH 1,2, 37 °C, 50 rpm, recipiente (USP app. I)).

#### **Ejemplo 7:**

##### **35 Preparación de una solución de sólidos por medio de secado por pulverización**

Se preparó una solución de sólidos de adipato de ivabradina e hidroxipropil metil celulosa (Pharmacoat 603) por medio de secado por pulverización.

40 Se midieron los patrones XRD de la formulación y de adipato de ivabradina cristalino, que se muestran en la Figura 1. Se obtiene la curva lisa a partir de la disolución de sólidos. Esto indica que no hay principio activo cristalina presente en la formulación. El patrón XRD de adipato de ivabradina cristalino muestra picos.

45 Se midieron los espectros de Raman en un microscopio de Raman Senterra (Bruker Optics) a 785 nm (100 mW) usando un objetivo de 50 aumentos (diámetro de haz de láser de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ ) y una apertura de tipo poro (50  $\mu\text{m}$ ) en modo de baja resolución en una trama cuadrática de 15 x 15 puntos, separados por 2  $\mu\text{m}$  en ambas direcciones. Se usó el soporte lógico OPUS (versión 6) para la medición y procesado de los espectros.

50 El espectro de Raman de la formulación está dominado por el excipiente Pharmacoat 603. No obstante, se pueden reconocer claramente dos señales adyacentes de adipato de ivabradina (1607 y 1592  $\text{cm}^{-1}$ ) en una región que no está oscurecida por las señales de excipiente. Para la visualización del contenido de adipato de ivabradina, estas señales tienen que ponerse en relación a la señal de excipiente. No se pudo encontrar una señal de éste último, que se encuentre libre de adipato de ivabradina. Por tanto, se escoge una región que contenga señales de ambos adipato de ivabradina y excipiente con dicha finalidad. El área de integración 1, que se refiere únicamente a adipato de ivabradina, varía de 1625 a 1569  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que el área de integración 2, que varía de 1502 a 1416  $\text{cm}^{-1}$ , cubre tanto adipato de ivabradina como el excipiente. Para adipato de ivabradina puro, la relación integral-1/integral-2 es 0,417. Para una solución de sólidos que contenga adipato de ivabradina y un excipiente, que contribuya solamente a la intensidad de la integral 2, se espera un valor por debajo de 0,417. La distribución observada

experimentalmente de adipato de ivabradina dentro de la formación parece bastante uniforme: los valores más pequeño y más grande de la relación  $\text{integral-1}/\text{integral-2}$  son 0,058 y 0,108, el valor medio es 0,083 con una desviación estándar de 0,008.

- 5 La Figura 6 muestra un mapa codificado con colores de la relación  $\text{integral-1}/\text{integral-2}$  con respecto al área medida, en la que el color varía desde 0 hasta el valor máximo posible de 0,417. Resulta evidente que en todos los puntos de la muestra la relación integral se encuentra dentro de un intervalo de aproximadamente 0,006 a 0,11, es decir el valor para las partículas de adipato de ivabradina puro no se alcanza por mucho.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición sólida que contiene al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable e ivabradina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, **caracterizada por que** el excipiente y el principio activo están presentes en una mezcla molecularmente dispersa y homogénea, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable está seleccionado entre el grupo que consiste en polietilenglicol, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metil celulosa, metilcelulosa, hidroxil propilcelulosa, copovidona y copolímeros de bloque de óxido de etileno-óxido de propileno, en la que la relación en peso de principio activo, basada en la base libre, con respecto a excipiente está dentro del intervalo de 1:1 a 1:100, con la condición de que no se abarcan los co-precipitados obtenidos por medio de secado por pulverización de una solución acuosa de 10 g de clorhidrato de ivabradina y 10 g de polivinilpirrolidona (PVP K30), el granulado obtenido por medio de pulverización de una solución acuosa de 8,085 mg de clorhidrato de ivabradina y 8,085 mg de polivinilpovidona (PVP K30) sobre una mezcla de 27,000 mg de almidón de maíz, una parte de 104,580 mg de celulosa microcristalina y una parte de 0,750 mg de dióxido de silicio coloidal, anhidro, o comprimidos obtenidos a partir de esos granulados por medio de mezcla con el resto de la celulosa microcristalina, el resto de dióxido de silicio coloidal, anhidro, y 1,500 mg de estearato de magnesio y comprimiendo para dar lugar a comprimidos, y opcionalmente revestir con película los comprimidos con una dispersión acuosa de 3,000 mg de hipromelosa 6cp, 0,480 mg de polietilenglicol 6000, 0,195 mg de glicerol, 0,675 mg de dióxido de titanio, 0,090 mg de óxido de hierro, amarillo, 0,030 mg de óxido de hierro, rojo y 0,030 mg de estearato de magnesio.
2. La composición sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en peso de principio activo, basada en la base libre, con respecto a excipiente está dentro del intervalo de 1:10 a 1:50.
3. Un método para la preparación de una composición sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende mezclar un excipiente y un principio activo hasta obtener una mezcla molecularmente dispersa y homogénea.
4. El método de la reivindicación 3, en el que la mezcla se realiza en una masa fundida combinada de excipiente y principio activo.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la mezcla se realiza por medio de extrusión en masa fundida.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la mezcla se realiza disolviendo excipiente y principio activo en un disolvente y posteriormente evaporando el disolvente.
7. Una composición sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que puede obtenerse de acuerdo con un método de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6.
8. Un producto farmacéutico que contiene una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 7.
9. Un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 8, que es una cápsula, un comprimido, un comprimido que se desintegra en la boca, un comprimido de liberación retardada, microgránulos o gránulos.

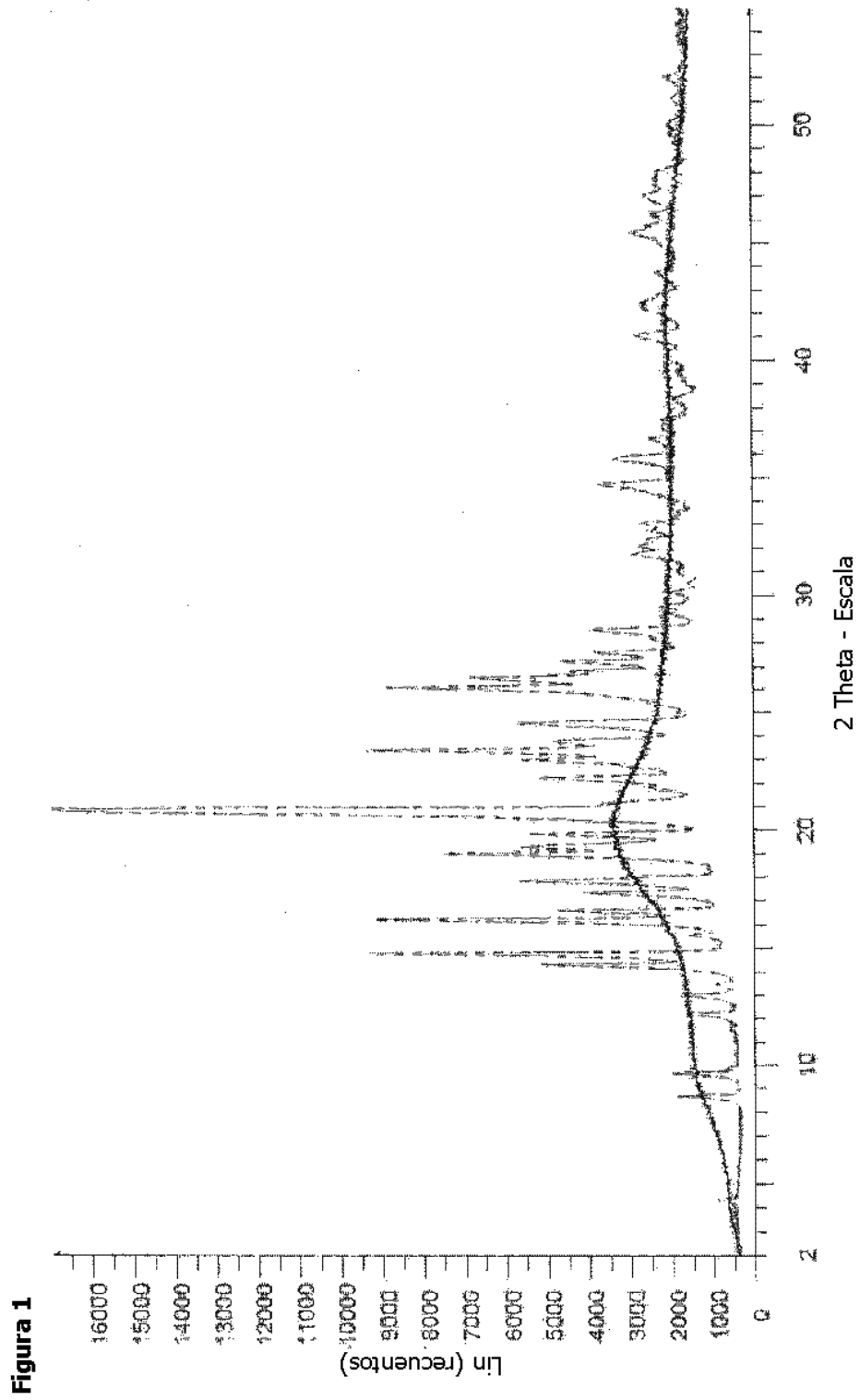


Figura 2

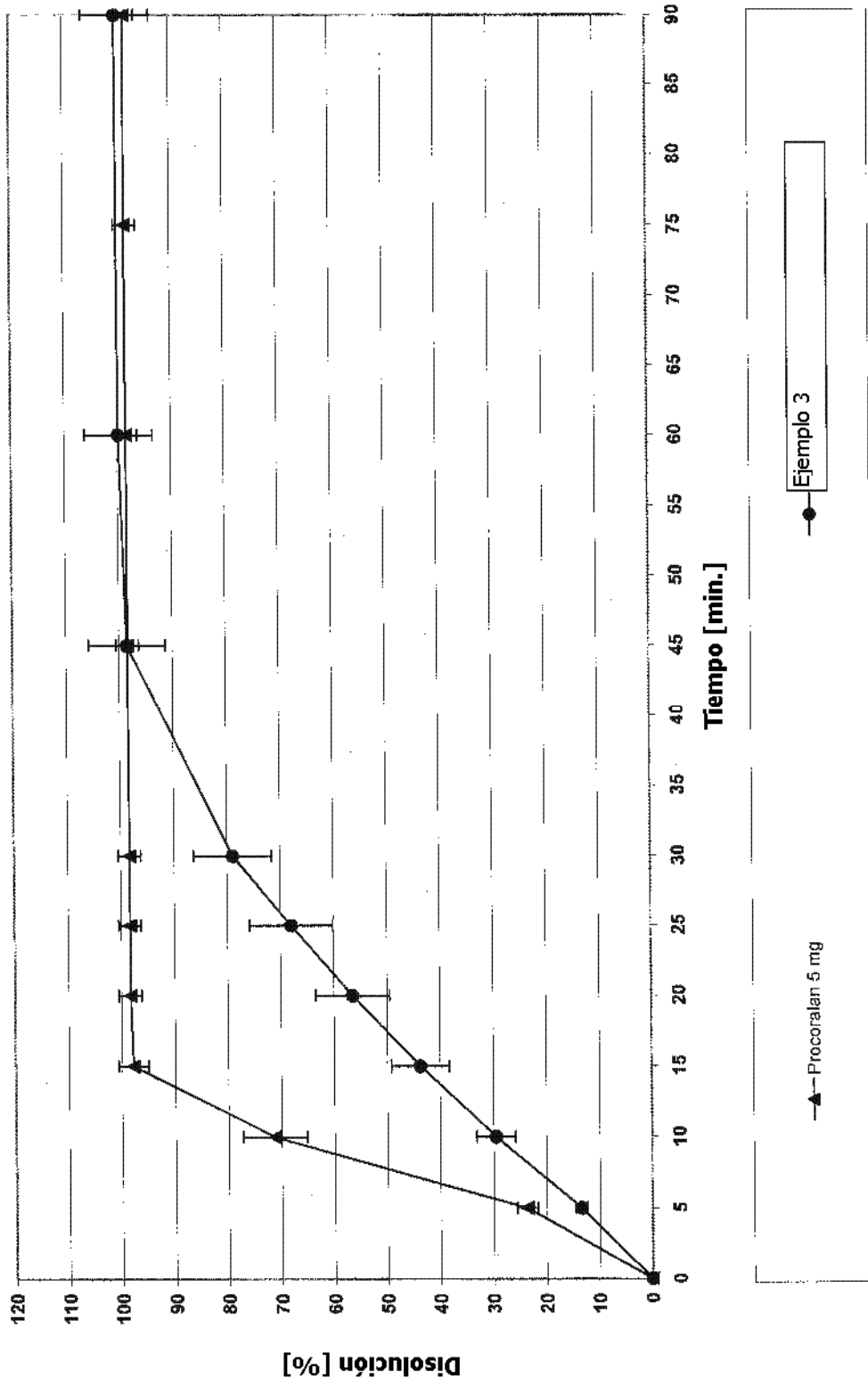


Figura 3

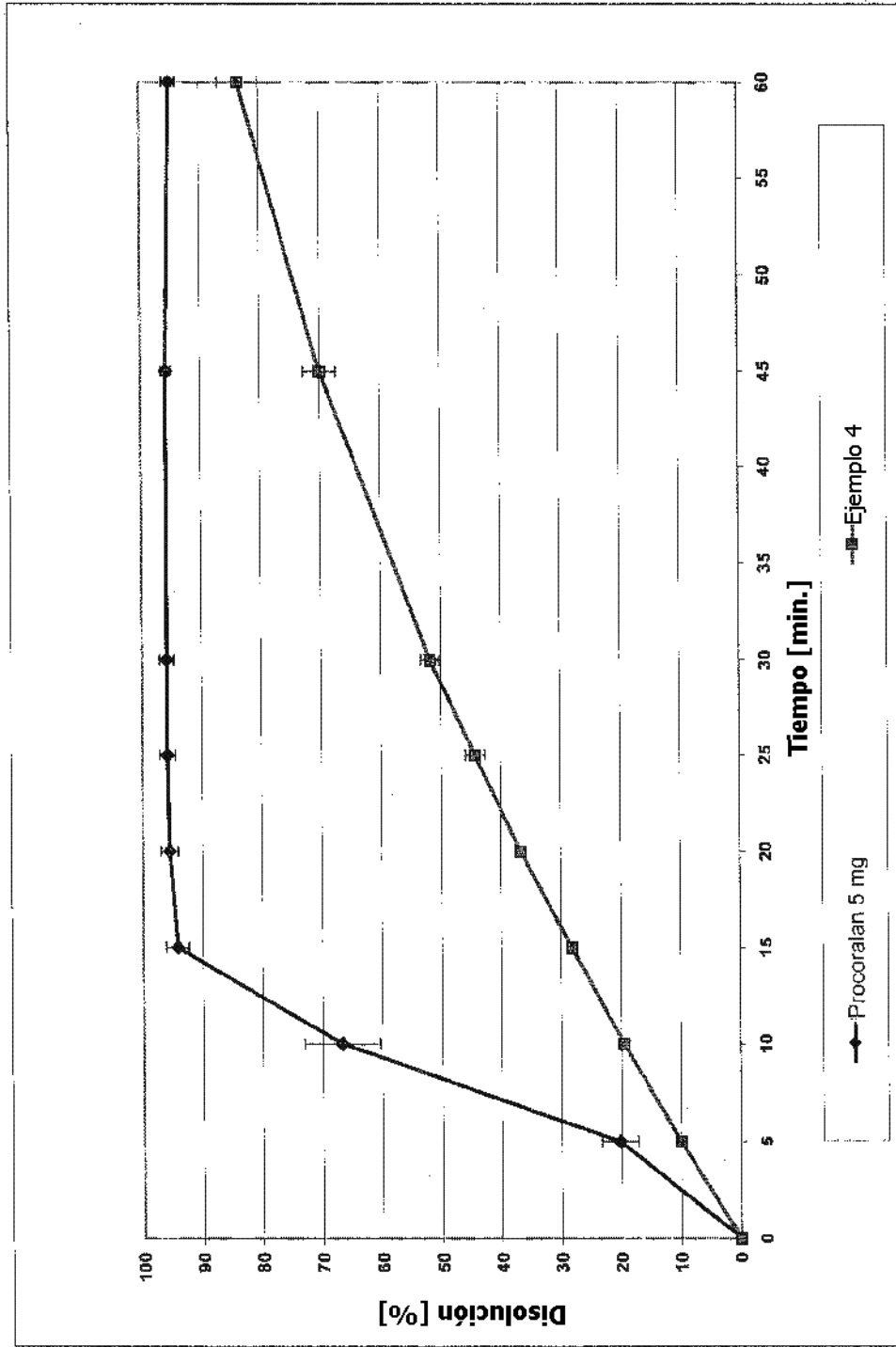


Figura 4

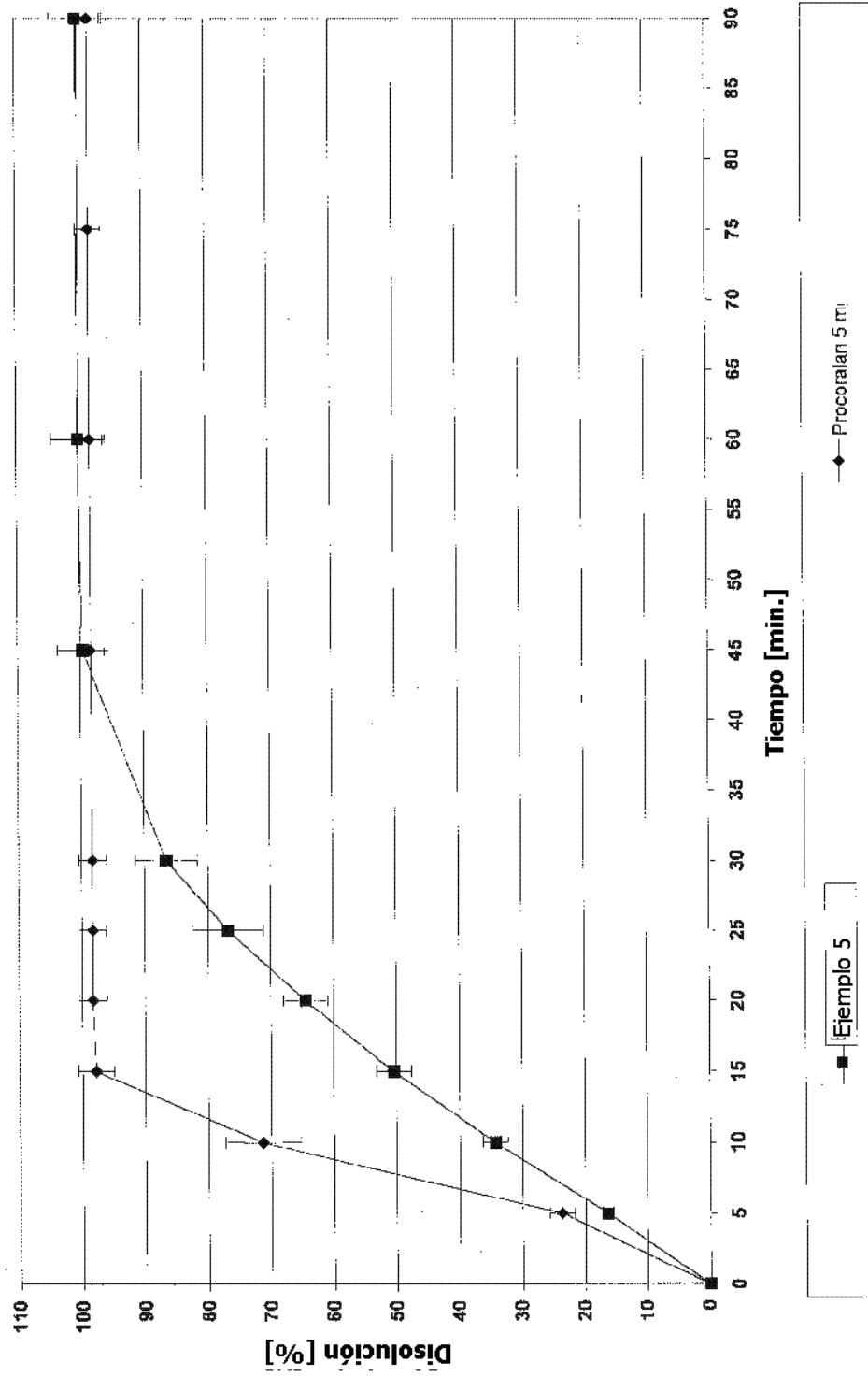


Figura 5

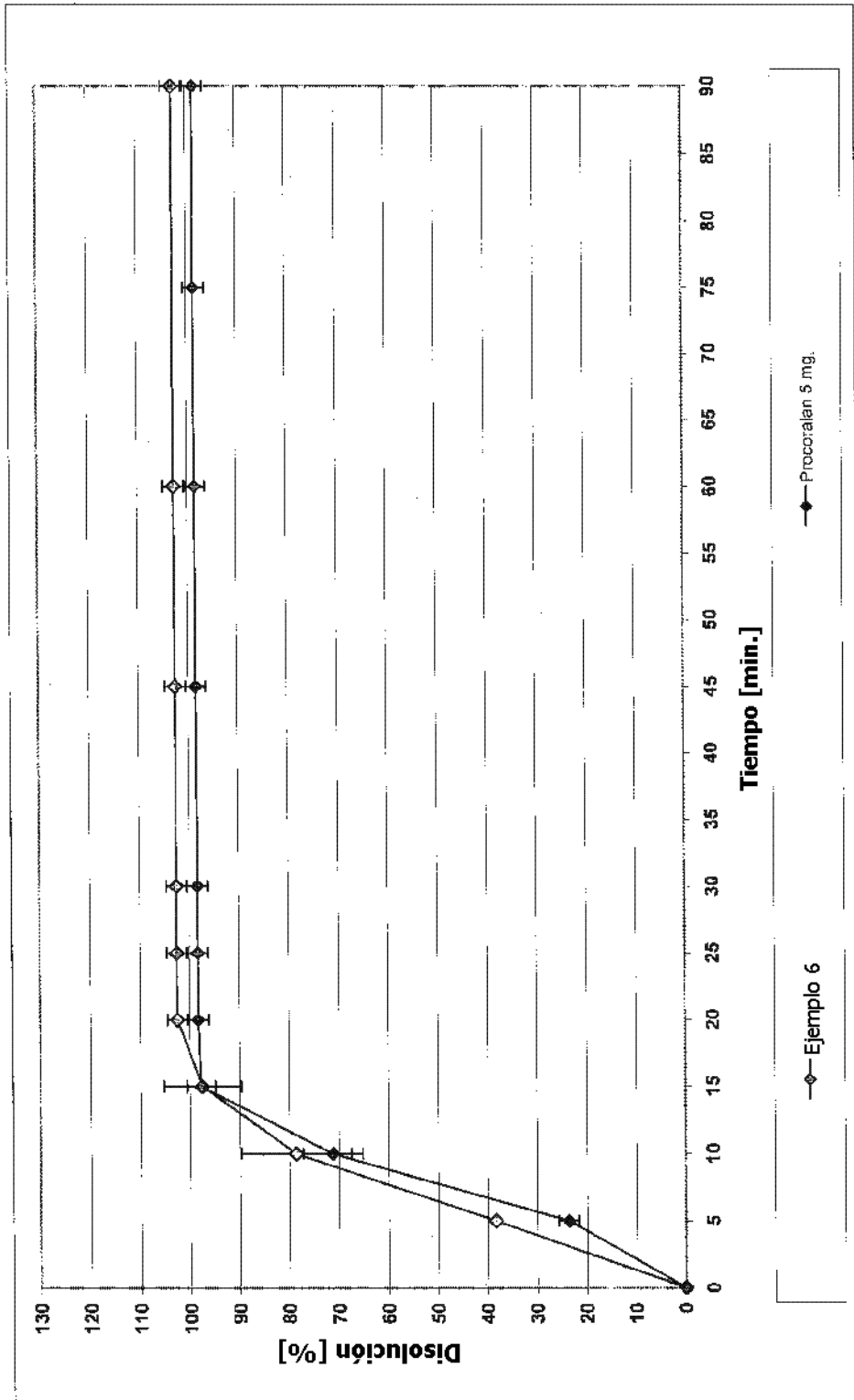




Figura 6

