(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 672 927**

(51) Int. CI.:

C07D 223/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2015 PCT/FR2015/051201**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15170053**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2015 E 15725827 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 3140287**

(54) Título: **Nueva sal de ivabradina y su procedimiento de preparación**

(30) Prioridad:

06.05.2014 FR 1454081

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2018

(73) Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35 rue de Verdun
92284 Suresnes, FR

(72) Inventor/es:

LYNCH, MICHAEL;
COINTEPAS, PATRICK;
LAFARGUE, DAVID y
BRIAULT, GILLES

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

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

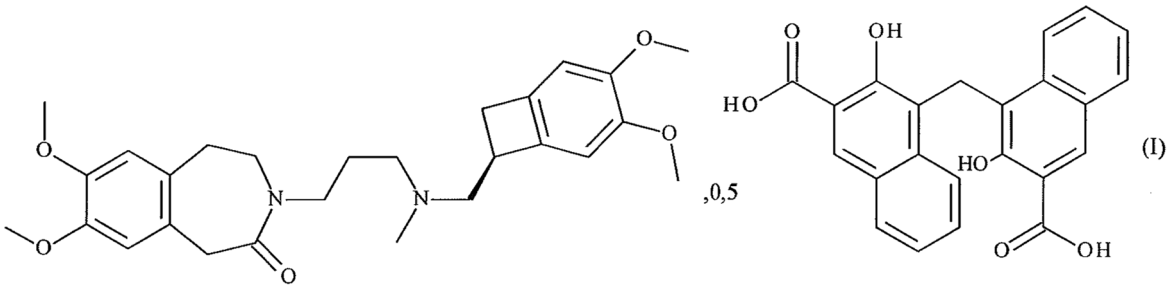
Nueva sal de ivabradina y su procedimiento de preparación

La presente invención se refiere a una nueva sal de ivabradina, a su procedimiento de preparación, así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen.

La ivabradina, o 3-{3-[{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más en particular su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente incluyendo propiedades bradicardizantes, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de diversas situaciones clínicas de isquemia miocárdica, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en distintas patologías que incluyen trastornos del ritmo, especialmente supra-ventricular, y en la insuficiencia cardíaca, tanto sistólica como diastólica.

La preparación y el uso terapéutico de ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente de su clorhidrato, se describen en la patente europea EP 0 534 859.

La presente invención se refiere al hemipamoato de ivabradina, de fórmula (I):



(I)

así a como sus hidratos, a un procedimiento de preparación de esta sal y a composiciones farmacéuticas que la contienen, en particular aquellas que permiten una liberación controlada en el tiempo del principio activo.

El ácido pamoico también se denomina ácido 4,4'-metanodiilbis(3-hidroxinaftalen-2-carboxílico).

El compuesto de fórmula (I) tiene una proporción ivabradina/ácido pamoico de 1/0,5.

El compuesto de fórmula (I) se obtiene por acción de la sal disódica del ácido pamoico o pamoato de sodio en clorhidrato de ivabradina en un medio acuoso.

El clorhidrato de ivabradina y el pamoato sódico se mezclan en una proporción comprendida entre 1/0,5 y 1/0,6.

El compuesto de fórmula (I) así preparado se extrae a continuación del medio acuoso con un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano.

Después de su formación, ventajosamente el compuesto de fórmula (I) puede recuperarse en metanol para eliminar el disolvente orgánico residual.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo hemipamoato de ivabradina en combinación con uno o más excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se citarán especialmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), per o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y en particular comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, supositorios, cremas, ungüentos, geles dérmicos, preparaciones inyectables o bebibles, aerosoles, gotas oculares o nasales.

Además del hemipamoato de ivabradina, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o vehículos tales como diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

A modo de ejemplo de excipientes o vehículos, se pueden mencionar:

- como diluyentes: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina;
- como lubricantes: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, polietilenglicol;
- como ligantes: silicato de aluminio y magnesio, almidón, maltodextrina, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,

- como disgregantes: agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

El porcentaje de hemipamoato de ivabradina en la composición farmacéutica preferiblemente está comprendido entre el 5% y el 50% en peso.

La posología útil varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y tratamientos asociados, y oscila entre 2,5 y 30 mg de ivabradina cada 24 horas y más preferiblemente de 5 a 15 mg al día y de forma especialmente preferente de 10 a 15 mg al día.

El porcentaje de diluyentes en la composición farmacéutica preferiblemente está comprendido entre el 40% y el 80% en peso.

El porcentaje de lubricantes en la composición farmacéutica preferiblemente está comprendido entre el 0,2% y el 10% en peso.

El porcentaje de ligantes en la composición farmacéutica preferiblemente está comprendido entre el 5% y el 50% en peso.

La solicitante ha encontrado que la utilización de hemipamoato de ivabradina permite preparar una composición farmacéutica de liberación controlada del principio activo superando los problemas generados por los métodos habituales.

Se han propuesto y llevado a cabo numerosas composiciones farmacéuticas destinadas a la liberación controlada de principios activos farmacéuticos para su administración oral, bucal, sublingual, ocular, rectal, vaginal y/o parenteral. Estas nuevas composiciones tenían principalmente como objetivo:

- reducir la frecuencia de la administración de los medicamentos;
- obtener niveles relativamente constantes del principio activo en el medio o el sitio biológico relevante;
- obtener perfiles de liberación en correlación con la actividad farmacológica de los medicamentos.

Para controlar esta liberación, lo más habitualmente utilizado es incorporar el(los) principio(s) activo(s) con excipientes, con frecuencia de naturaleza polimérica, en matrices.

Cualesquiera que sean las composiciones matriciales contempladas, su obtención plantea problemas específicos de fabricación, tales como:

- procedimiento de fabricación complejo y en varias etapas,
- estabilidad del principio activo durante el procedimiento de fabricación y frente a los excipientes utilizados,
- modulación de la velocidad de liberación del o de los principios activos, que es delicada, a menudo variable en el tiempo y que depende, por ejemplo, de la granulometría de los lotes de polímeros con los procedimientos de compresión,
- procedimiento de fabricación que permite obtener una forma farmacéutica esencialmente adaptada a una única vía de administración,
- reproducibilidad de los lotes debidos a la multiplicación de las etapas.

La utilización de hemipamoato de ivabradina permite obtener un perfil de liberación controlada del principio activo sin emplear las complejas técnicas de formulación galénica descritas en la técnica anterior.

Así, la solicitante ha demostrado que el uso de hemipamoato de ivabradina en la composición farmacéutica de la invención permite una liberación controlada de ivabradina, aunque la formulación galénica utilizada corresponda a la utilizada con clorhidrato de ivabradina para la liberación inmediata del principio activo.

Mientras que todo el clorhidrato de ivabradina se libera en 15 minutos *in vitro*, la prueba de disolución *in vitro* descrita en la presente solicitud demuestra que sólo el 80% del hemipamoato de ivabradina se libera después de aproximadamente 6 horas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1: Preparación de hemipamoato de ivabradina

El análisis elemental se realiza en un aparato Carlo Erba 1108.

Los resultados se corrigen para el contenido en agua del producto, que es del 1,82% (medido por culombimetría).

Se solubilizan 4,1 g de clorhidrato de ivabradina (8,12 mmol) en 200 ml de agua y se solubilizan 2,0 g de pamoato sódico (4,63 mmol) en 200 ml de agua.

La solución de pamoato sódico se añade a la solución de clorhidrato de ivabradina bajo agitación fuerte. La sal hemipamoato se forma instantáneamente por precipitación.

La agitación se mantiene durante aproximadamente 30 minutos, a continuación se extrae el hemipamoato de ivabradina una primera vez con 200 ml de diclorometano, y luego una segunda vez con 100 ml de diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinan y se enjuagan con 100 ml de agua. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, dando una solución clara de color amarillo.

La fase orgánica se evapora en seco a 40ºC al vacío en un evaporador rotatorio. Se obtiene un polvo amarillo.

El polvo amarillo se seca a 40ºC bajo vacío (10 mbar) durante 16 horas y luego se recoge en 200 ml de metanol.

La solución se evapora en seco a 40ºC bajo vacío en un evaporador rotatorio. Se obtiene nuevamente un polvo amarillo.

El polvo amarillo se seca a 40ºC al vacío (10 mbar) durante 20 horas.

El espectro ^{1}H RMN indica un contenido residual de metanol del 0,8%.

El secado posterior del polvo a 80ºC bajo vacío (10 mbar) durante 24 horas permite obtener 3,53 g de un producto que tiene un contenido residual de metanol inferior al 0,1%.

Rendimiento = 66,5%

Análisis elemental

Elementos	% teórico	% medio corregido
C	69,77	69,40
H	6,69	6,60
N	4,23	4,25
O	19,31	

Método de corrección de los resultados:

Ejemplo para C: 69,14 x 100 / (100-1,82) = 69,40%
Ejemplo para H: 6,68 x 100 / (100-1,82) - 2 x 1,82/18 = 6,60% (porque debemos tener en cuenta los átomos de hidrógeno del agua (2/18))

Ejemplo 2: Composiciones farmacéuticas

Fórmula de preparación de comprimidos dosificados con 5 mg de ivabradina en 100 mg

Hemipamoato de ivabradina	7,07 mg
Lactosa monohidratada	62,23 mg
Almidón de maíz	20 mg
Maltodextrina (Lycatab® DSH)	10 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200)	0,2 mg

Ejemplo 3: Ensayo de disolución

Condiciones operativas de disolución

Aparato de disolución de paletas descrito en la Farmacopea Europea (2.9.3)
Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,01 N (pH ~ 2,1) desgasificado
Temperatura del medio: 37ºC ± 0,5ºC
Volumen de medio: 500 ml ± 5 ml
Velocidad de rotación de las palas: 50 rev/min ± 2 rev/min
Tiempo de muestreo estándar: 0, 15, 30 y 45 minutos
Tiempos de muestreo añadidos: 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 16h
Volumen recogido: 1 ml
Sustitución del volumen recogido: no
Número de unidades ensayadas: 6
Cantidad de unidades por matraz: 1

Tabla 1 – Resultados de disolución

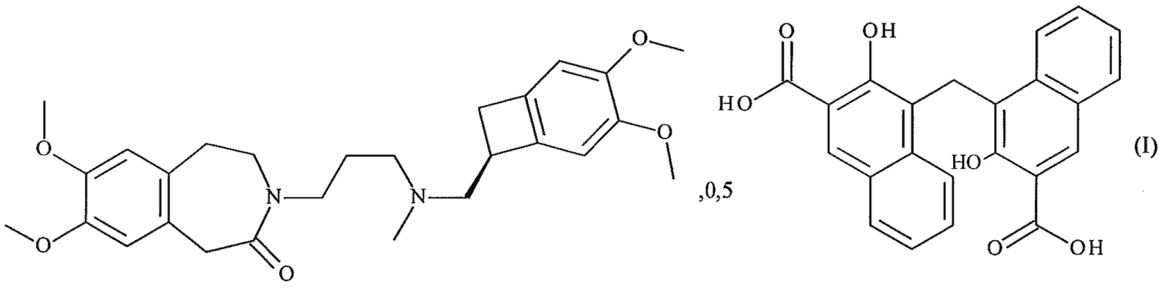
	% de principio activo liberado								
Tiempo (hora)	B1	B2	B3	B4	B5	B6	Media	Desviación tipo	Derivada
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	12	11	12	13	12	11	12	0,84	0,79
0,5	18	17	18	20	17	16	18	1,15	0,4
0,75	21	22	22	24	21	20	22	1,5	0,26
1	24	25	26	28	23	23	25	1,8	0,2
2	38	40	40	43	38	34	39	2,87	0,23
4	64	70	71	70	72	66	69	3	0,25
6	81	89	88	85	91	84	86	3,58	0,15

8	89	99	96	94	101	93	95	4,34	0,07
12	96	109	102	103	110	101	104	5,16	0,03
16	98	114	104	106	114	105	107	6,27	0,01

La Figura 1 muestra una ilustración gráfica de los datos mostrados en la tabla anterior.

Reivindicaciones

1. Hemipamoato de ivabradina de fórmula (I):



(I)

y sus hidratos.

2. Procedimiento de preparación de hemipamoato de ivabradina, caracterizado porque el clorhidrato de ivabradina se pone en presencia de pamoato de sodio en medio acuoso en una proporción clorhidrato de ivabradina/pamoato de sodio comprendida entre 1/0,5 y 1/0,6.

3. Composición farmacéutica que contiene como principio activo hemipamoato de ivabradina en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, para su uso en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia de miocardio tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en distintas patologías que comprenden trastornos del ritmo, especialmente supra-ventricular, y en la insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica.

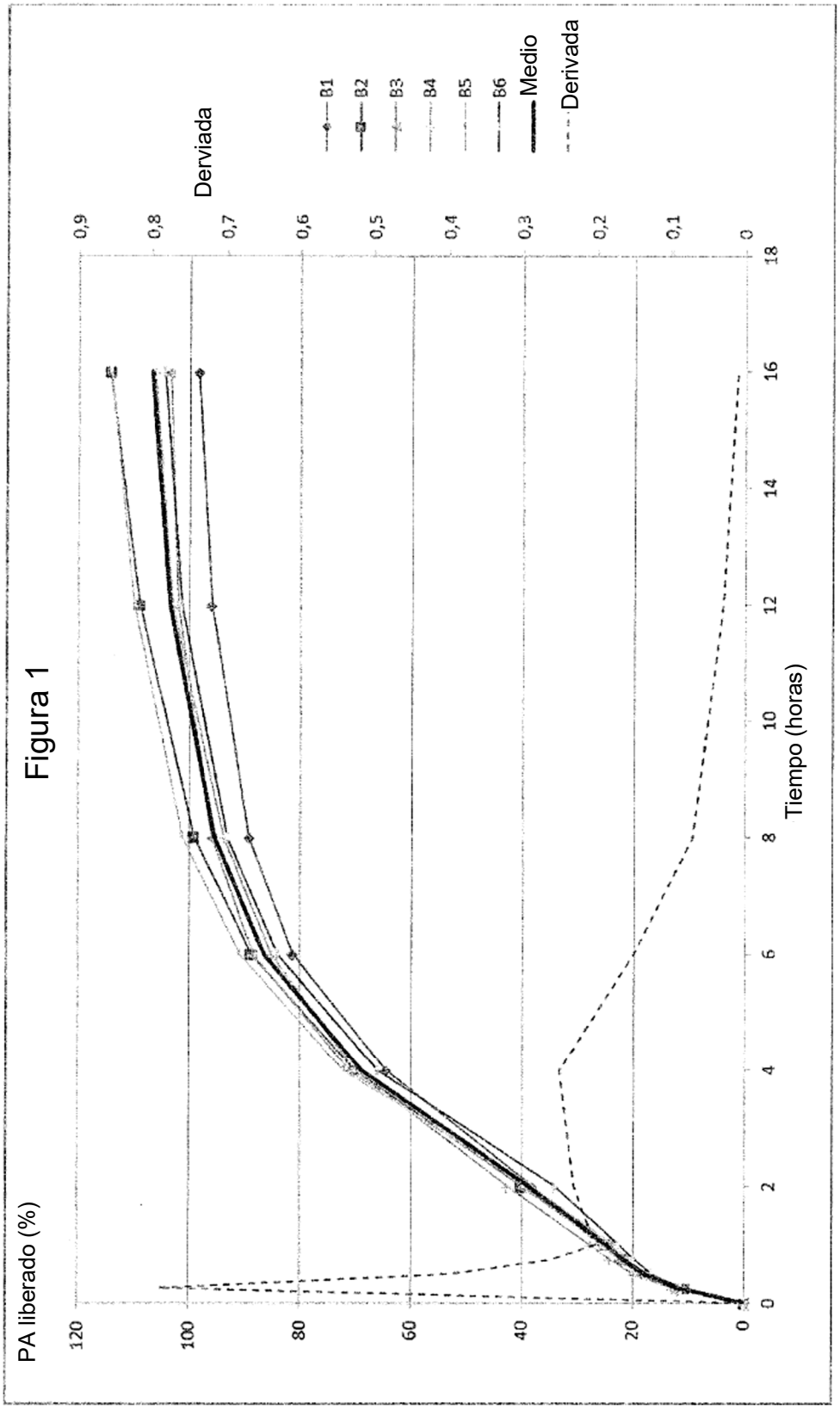

PA liberado (%)
Derviada
Tiempo (horas)
B1
B2
B3
B4
B5
B6
Medio
Derivada
120
100
80
60
40
20
0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18

Figura 1