

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 715**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2014 E 14155218 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 2774606**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2019

73 Titular/es:
**SYNTHON B.V. (100.0%)
Microweg 22
Nijmegen , NL**

72 Inventor/es:
**BAKKER-HOLMDAHL, LISA y
MURPANI, DEEPAK**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 717 715 T3

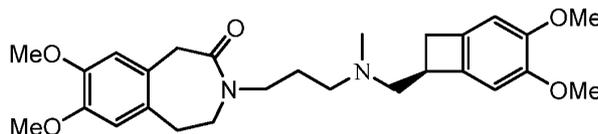
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

5 **Campo de la presente invención**

La ivabradina, químicamente 3-(3-(((7S)-3,4-dimetoxibicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamino)propil)-7,8-dimethoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona de fórmula (I),



10

(I)

15

es un compuesto farmacéuticamente activo usado para el tratamiento de angina de pecho e insuficiencia cardíaca crónica. El compuesto se descubrió por Adir y se desvela en el documento EP534859. El compuesto puede formar sales de adición ácidas, por ejemplo clorhidrato de Ivabradina, que es el principio activo en el producto medicinal vendido bajo la marca nombre Corlentor® y Procoralan® por Laboratoires Servier.

20

El clorhidrato de ivabradina exhibe polimorfismo. El documento WO2006092493 desvela el polimorfo β de clorhidrato de ivabradina, sus procesos de preparación y composiciones que comprenden este polimorfo. El polimorfo β , que es un tetrahidrato, es la forma más estable y está presente en los comprimidos comercializados de Corlentor® y Procoralan®. Otras formas polimórficas de clorhidrato de ivabradina se desvelan en los documentos WO2005110993, WO2006092491, WO2006092492, WO2006092494, WO2007042656, WO2007042657 y WO2013064307. El documento WO2011098582 desvela varias formas polimórficas de clorhidrato de ivabradina. Además, se describen el clorhidrato de ivabradina amorfo y la preparación de comprimidos del mismo. La técnica anterior de esta manera enseña que el clorhidrato de ivabradina cristaliza muy fácilmente en diversas formas.

25

30

El documento WO2013064307 desvela el polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina, que es un hemihidrato. Además, la solicitud proporciona un proceso para preparar polimorfo IV y composiciones farmacéuticas que comprenden esta forma. El documento WO2013102919 desvela una forma cristalina de clorhidrato de ivabradina y procesos para prepararla. Esta forma, denominada forma II, tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X similar al polimorfo IV. Se experimentó en el laboratorio de los presentes inventores que el polimorfo IV, especialmente en composiciones farmacéuticas, se transforma con el tiempo en el polimorfo β más estable. Esta transformación es incluso más pronunciada en ambientes con humedad.

35

De esta manera en vista de lo anterior, existe una necesidad de composiciones farmacéuticas que comprendan polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina, que sean estables y adecuadas para su uso a una escala comercial.

Breve descripción de la presente invención

40

La presente invención se refiere a una composición de comprimido que comprende el polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina, en la que el patrón de difracción en polvo de rayos X del polimorfo IV comprende picos característicos en los siguientes ángulos 2θ ($\pm 0,2$): $8,8^\circ$, $15,6^\circ$, $17,1^\circ$, $19,9^\circ$, $24,2^\circ$ y $24,5^\circ$, medidos usando una radiación $\text{Cu K}\alpha$, caracterizada por que la composición se estabiliza por una barrera de humedad con una WVTR de menos de $0,01 \text{ g/m}^2/\text{día}$ a $38^\circ\text{C}/90\%$ de HR creada por medio de envasar el comprimido en un material de envase blíster y en la que el comprimido es un comprimido de liberación inmediata.

45

Adicionalmente, la invención proporciona un proceso para preparar dicha composición de comprimido que comprende combinar polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, seguido de comprimir la combinación en comprimidos.

50

Dicha composición de comprimido puede usarse como un medicamento, particularmente en el tratamiento de angina de pecho estable e insuficiencia cardíaca crónica.

Breve descripción de los dibujos

55

La Figura 1 muestra el patrón de XRPD completo del polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina. Para las condiciones de medición véase la sección de Ejemplos.

Descripción detallada de la presente invención

60

La presente invención se refiere a una composición de comprimido que comprende el polimorfo IV de clorhidrato de

ivabradina, en la que el patrón de difracción en polvo de rayos X del polimorfo IV comprende picos característicos en los siguientes ángulos 2θ ($\pm 0,2$): $8,8^\circ$, $15,6^\circ$, $17,1^\circ$, $19,9^\circ$, $24,2^\circ$ y $24,5^\circ$, medidos usando una radiación $\text{Cu K}\alpha$, caracterizada por que la composición se estabiliza por una barrera de humedad con una WVTR de menos de $0,01 \text{ g/m}^2/\text{día}$ a $38^\circ\text{C}/90\%$ de HR creada por medio de envasar el comprimido en un material de envase blíster y en la que el comprimido es un comprimido de liberación inmediata.

Se experimentó en el laboratorio de los presentes inventores que, especialmente con la composición de comprimido, el polimorfo IV, que es un hemihidrato, se transforma con el tiempo en el polimorfo β más estable, siendo un tetrahidrato. Esta transformación es incluso más pronunciada en ambientes con humedad. La tasa de transmisión de vapor de agua (WVTR, por sus siglas en inglés), también tasa de transmisión de vapor de humedad (MVTR, por sus siglas en inglés) es una medición del paso de vapor de agua a través de una sustancia. Están disponibles diversas técnicas para medir la WVTR, que varían de técnicas gravimétricas que miden la ganancia o la pérdida de humedad en masa, a técnicas instrumentales altamente sofisticadas que en algunos diseños pueden medir tasas de transmisión extremadamente bajas. Los instrumentos comerciales están disponibles para determinar las WVTR usando bien un detector infrarrojo modulado por presión o bien un detector infrarrojo modulado mecánicamente. Se describen numerosos métodos convencionales por ejemplo en ISO, ASTM, BS y DIN, como ASTM F1249 y DIN53122. Las condiciones bajo las que se realiza la medición tienen una influencia considerable en el resultado. Tanto el gradiente de temperatura como el de humedad que cruzan la muestra necesitan medirse, controlarse y registrarse con el resultado. Los presentes inventores han descubierto que las composiciones de comprimido que comprenden polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina pueden estabilizarse por una barrera de humedad con una WVTR de menos de $0,35 \text{ g/m}^2/\text{día}$ a $38^\circ\text{C}/90\%$ de HR. Preferentemente, la WVTR de la barrera de humedad se mantiene por debajo de $0,2 \text{ g/m}^2/\text{día}$ a $38^\circ\text{C}/90\%$ de HR. Más preferentemente, la WVTR se mantiene por debajo de $0,1 \text{ g/m}^2/\text{día}$ a $38^\circ\text{C}/90\%$ de HR y lo más preferentemente, la WVTR se mantiene por debajo de $0,01 \text{ g/m}^2/\text{día}$ a $38^\circ\text{C}/90\%$ de HR.

Las composiciones de comprimido de la presente invención comprenden polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes a usarse de acuerdo con la presente invención son bien conocidos y son aquellos excipientes que se usan convencionalmente por la persona experta en la materia. Dependiendo de la forma de dosificación elegida para la composición farmacéutica, la persona experta en la materia será capaz de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, la forma de dosificación es un comprimido de liberación inmediata y los excipientes farmacéuticamente aceptables se eligen de uno o más aglutinantes, diluyentes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, estabilizantes, agentes tensioactivos o agentes de ajuste de pH.

La presente invención comprende además un proceso para preparar composiciones de comprimido que comprenden polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El proceso comprende combinar una composición de polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, seguido de compresión de la combinación en comprimidos, usando equipo y métodos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones de comprimido de la presente invención muestran un comportamiento de disolución típico para formulaciones de liberación inmediata. Durante la preparación y el almacenamiento de las composiciones de comprimido de la presente invención, el clorhidrato de ivabradina se mantiene en la forma polimórfica IV.

La Figura 1 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos X completo del polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina. Ya que la cantidad de clorhidrato de ivabradina en la composición de comprimido es muy pequeña y ya que los excipientes interfieren en el análisis, la difracción en polvo de rayos X parecía ser inadecuada como técnica analítica para determinar el polimorfismo en la composición farmacéutica. En su lugar, se usó Transmisión Raman, que resultó ser una técnica potente.

En una realización preferida de la invención, las composiciones de comprimido que comprenden polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina se estabilizan mediante una barrera de humedad creada por medio de envasar el comprimido en material de envase blíster. Los blísteres pertenecen al grupo de material de envasado primario en la industria farmacéutica. El valor de WVTR es un parámetro conocido para expresar el paso de vapor de agua a través del material de envasado para controlar la calidad y la vida útil requeridas. El tipo de material de envase blíster usado y su espesor de película, determina el valor de WVTR. Los valores típicos de WVTR de una película blíster de PVC de $250 \mu\text{m}$ y de un dúplex de película blíster de PVC de $250 \mu\text{m}$ / PVDC 90 g/m^2 son $>3,0 \text{ g/m}^2/\text{día}$ y $0,35 \text{ g/m}^2/\text{día}$ a $38^\circ\text{C}/90\%$ de HR respectivamente. Estos valores de WVTR se determinan de acuerdo con ASTM F1249 ("Water Vapor Transmission Rate through pastic film and sheeting using a modulated infrared sensor"). El papel de aluminio formado en frío (CFF, por sus siglas en inglés), también conocido como papel de aluminio Alu-Alu, tiene un valor de WVTR de $0,005 \text{ g/m}^2/\text{día}$ a $38^\circ\text{C}/90\%$ de HR. En la presente invención, las composiciones de comprimido que comprenden polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina se estabilizan mediante una barrera de humedad con un WVTR de menos de $0,01 \text{ g/m}^2/\text{día}$ a $38^\circ\text{C}/90\%$ de HR. Preferentemente, el material de envase blíster es papel de aluminio formado en frío (CFF).

La composición de comprimido de acuerdo con la presente invención puede usarse como un medicamento. La

composición de comprimido puede usarse normalmente en el tratamiento de angina de pecho estable e insuficiencia cardíaca crónica.

La presente invención se ilustra adicionalmente por el siguiente Ejemplo.

5

EJEMPLOS

El patrón de XRPD completo del polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina de la Figura 1 se obtuvo usando un difractómetro Bruker-AXS D8 Vario con geometría $\theta/2\theta$ (modo de reflexión), equipado con un detector Vantec PSD y aplicando las siguientes condiciones de medición:

10

Ángulo de inicio (2θ): 2,0°

Ángulo de fin (2θ): 35,0°

Anchura de etapa de barrido: 0,02°

15

Tiempo de etapa de barrido: entre 0,2-2,0 segundos

Tipo de radiación: Cu

Longitudes de onda de radiación: 1,5406 Å ($K\alpha_1$), monocromador primario usado

Hendidura de salida: 6,0 mm

Hendidura de foco: 0,2 mm

20

Hendidura de divergencia: Variable (V20)

Hendidura antidispersión: 11,8 mm

Hendidura de recepción: 20,7 mm

25

Ejemplo 1, preparación de comprimidos de 2,5 mg de polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina (recubiertos y sin recubrir) y posterior estudio de estabilidad en diferentes materiales de envase blíster

Preparación de comprimidos de polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina

30

51,64 g de polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina se mezclaron con 7,5 g de Aerosil 200 VV y 200 g de lactosa durante 10 minutos en un mezclador Turbula a 22 rpm. La pre-mezcla se tamizó en un tamiz de 0,5 mm. Se añadieron 933,33 g de lactosa y 300 g de almidón de maíz y la mezcla resultante se mezcló durante 15 minutos en un mezclador Bohle a 25 rpm. La combinación se tamizó en un tamiz Comill 813 y la combinación obtenida se mezcló en un mezclador Bohle durante 20 minutos a 25 rpm. Se tamizaron 7,5 g de estearato magnésico en un tamiz de 0,6 mm y se añadieron a la combinación. La combinación se mezcló en un mezclador Bohle durante 5 minutos a 25 rpm. Los comprimidos se comprimieron usando un Korsch ph 106 con suministrador forzado, 80 mg de masa, punzón de 6 mm.

35

Los comprimidos se analizaron por Transmisión Raman (Láser: 830 nm; Potencia en la muestra: > 600 mW; Rejilla fija: 730 g/mm). Los espectros están de acuerdo con el polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina cristalino.

40

Los comprimidos mostraron una disolución rápida a pH 1.2.

Recubrimiento de comprimidos de polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina

45

Se dispersaron 24 g de Opadry II (no conocido como recubrimiento protector de la humedad) en 136 g de agua. 800 g de comprimidos de 2,5 mg de polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina, obtenidos como se describe en el ejemplo 1, se recubrieron con la suspensión de recubrimiento en un recubridor de tambor Bohle usando un disco divisor.

50

Los comprimidos se analizaron por Transmisión Raman (Láser: 830 nm; Potencia en la muestra: > 600 mW; Rejilla fija: 730 g/mm). Los espectros están de acuerdo con el polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina cristalino.

Los comprimidos mostraron una disolución rápida a pH 1.2.

55

Estudio de estabilidad de los comprimidos de polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina (recubiertos y sin recubrir) en diferentes materiales de envase blíster

Los comprimidos recubiertos y sin recubrir se envasaron en tres materiales de envase blíster diferentes: película blíster de PVC 250 μm , dúplex de película blíster de PVC 250 $\mu\text{m}/90 \text{ g/m}^2$ de PVDC y papel de aluminio formado en frío, también conocido como papel de aluminio Alu-Alu.

60

Los comprimidos envasados se almacenaron a 40 °C/75 % de HR y las muestras se analizaron por Transmisión Raman (Láser: 830 nm; Potencia en la muestra: > 600 mW; Rejilla fija: 730 g/mm).

65

Resultados de los comprimidos sin recubrir

ES 2 717 715 T3

Material de envase blíster	Punto de tiempo	Conclusión
PVC	2,5 meses a 40 °C/75 % de HR	Principalmente polimorfo β de clorhidrato de ivabradina
Dúplex	6 meses a 40 °C/75 % de HR	Polimorfo β de clorhidrato de ivabradina detectado
CFF	6 meses a 40 °C/75 % de HR	Polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina; no detectado polimorfo β

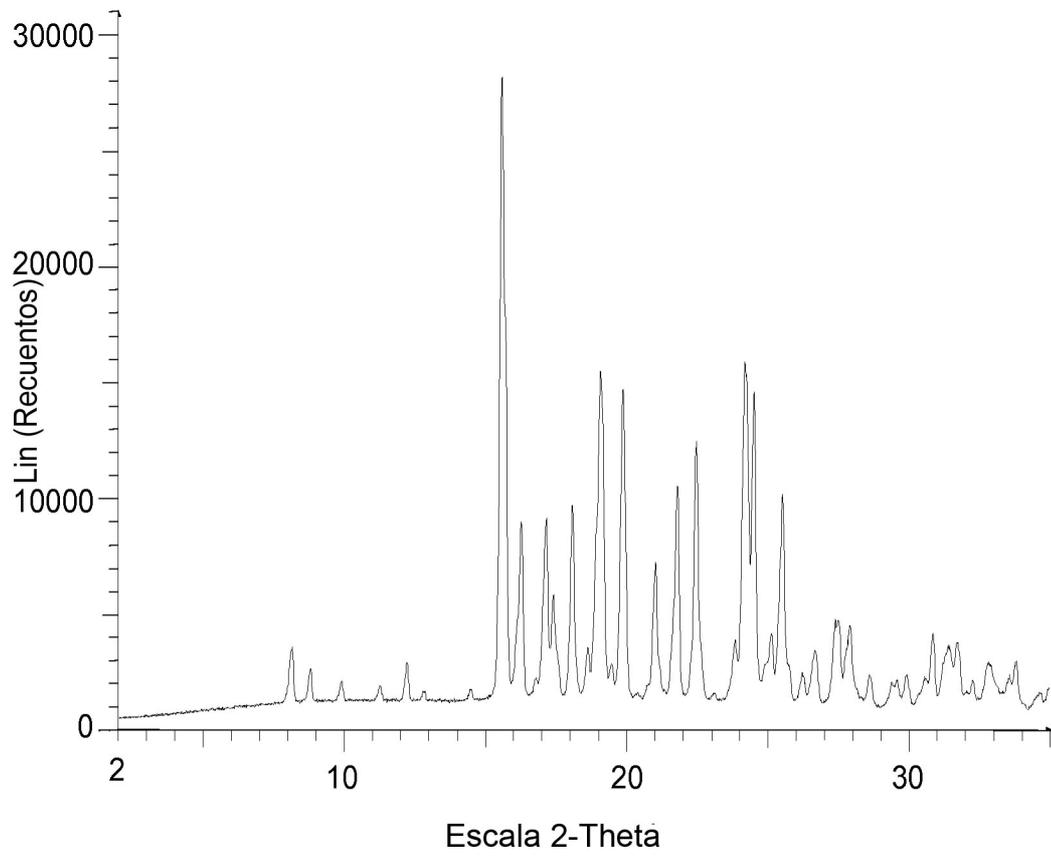
Resultados de los comprimidos recubiertos

Material de envase blíster	Punto de tiempo	Conclusión
PVC	2,5 meses a 40 °C/75 % de HR	Principalmente polimorfo β de clorhidrato de ivabradina
Dúplex	6 meses a 40 °C/75 % de HR	Polimorfo β de clorhidrato de ivabradina detectado
CFF	6 meses a 40 °C/75 % de HR	Polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina; no detectado polimorfo β

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de comprimido que comprende polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina, en la que el patrón de difracción en polvo de rayos X del polimorfo IV comprende picos característicos en los siguientes ángulos 2 theta (\pm 0,2): 8,8°, 15,6°, 17,1°, 19,9°, 24,2° y 24,5°, medidos usando una radiación Cu K α , **caracterizada por que** la composición está estabilizada mediante una barrera de humedad con una WVTR de menos de 0,01 g/m²/día a 38 °C/90 % de HR creada envasando el comprimido en un material de envase blíster y en donde el comprimido es un comprimido de liberación inmediata.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende clorhidrato de ivabradina y excipientes farmacéuticamente aceptables, elegidos de uno o más aglutinantes, diluyentes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, estabilizantes, agentes tensioactivos o agentes de ajuste de pH.
- 15 3. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el material del envase blíster es papel de aluminio formado en frío.
- 20 4. Un proceso para preparar la composición de comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende combinar polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, seguido de comprimir la combinación para obtener comprimidos.
- 25 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un medicamento.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de angina de pecho estable e insuficiencia cardíaca crónica.

Figura 1



Patrón completo de XRPD de polimorfo IV de clorhidrato de ivabradina