



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 165**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03731734 .4**  
86 Fecha de presentación : **22.01.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1474152**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2004**

54 Título: **Composición farmacéutica bucodispersable de ivabradina.**

30 Prioridad: **23.01.2002 FR 02 00791**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2007**

73 Titular/es: **Les Laboratoires Servier**  
**12, place de la Defense**  
**92415 Courbevoie Cédex, FR**

72 Inventor/es: **Wuthrich, Patrick;**  
**Rolland, Hervé y**  
**Julien, Marc**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 278 165 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 bucodispersable de ivabradina.

5 La presente invención tiene por objeto una forma farmacéutica bucodispersable sólida para la administración vía oral de ivabradina, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sin necesidad de tomar simultáneamente un vaso de agua y sin problemas de deglución.

10 La ivabradina, o 3-(3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]metilamino}propil)-7,8-dime-toxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona, es un regulador sinoatrial, exclusivamente bradcardizante, útil para el tratamiento de la angina de pecho estable, la insuficiencia cardiaca y la isquemia aguda.

15 Las dosis de ivabradina que permiten obtener el efecto terapéutico deseado en general son del orden de 1 mg a 20 mg por toma en su forma de comprimido de liberación inmediata.

20 Numerosas personas tienen dificultades para tragar los comprimidos convencionales, a menudo de tamaño nada despreciable. Con frecuencia, los problemas relacionados con la ingestión de medicamentos (ahogo, sofocación por obstrucción de la garganta) provocan que no se respete la posología e incluso se llegue a abandonar el tratamien-to.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención permiten no sólo remediar los inconvenientes conocidos para tragar la forma comprimida sino también proponer una actuación médica superior que en particular permite mejorar la calidad de vida de los pacientes.

30 La composición farmacéutica bucodispersable de ivabradina presenta la ventaja de que se obtienen rápidamente altos porcentajes plasmáticos del principio activo.

35 La composición farmacéutica bucodispersable según la invención presenta la particularidad de no necesitar ni agua ni masticación en el transcurso de su administración. Ésta se disgrega muy rápidamente en la boca, preferentemente en menos de tres minutos y en particular en menos de un minuto.

40 En el estado de la técnica anterior se han descrito numerosas formas de disolución rápida. En general, las tecnolo-gías ya descritas tienen en común la utilización de un agente desintegrante tal como Kollidon® CL (polivinilpirrolidona reticulada), EXPLOTAB® (fécula carboximetilada), AC DISOL® (carboximetilcelulosa sódica reticulada).

45 Estos agentes desintegrantes son indispensables en la formulación de los comprimidos bucodispersables y deben utilizarse junto con un excipiente de compresión directa. Las dificultades encontradas en la fabricación de tales compri-midos residen en el hecho de que es muy difícil obtener comprimidos que presenten características físicas constantes, reproducibles y compatibles con los requisitos de manipulación de los comprimidos clásicos.

50 En efecto, las mezclas clásicamente utilizadas conducen a comprimidos de muy alta dureza, por completo inadecuada para una disgregación rápida en la cavidad bucal.

55 Se pueden obtener otras formas bucodispersables utilizando la liofilización, que conduce a la obtención de formas sólidas muy porosas denominadas "liofilizados orales". Estas formas implican la utilización de un procedimiento industrial muy específico, complicado y largo de realizar, proporcionando una forma medicamentosa a un precio de coste elevado.

60 La presente invención permite remediar estos inconvenientes. Ésta se refiere a una forma sólida bucodispersable de ivabradina que contiene un excipiente simple de origen natural que permite la disgregación rápida, presentan-do un sabor neutro y una textura agradable. Este excipiente juega el papel a la vez de ligante y de desintegrante. Permite obtener una formulación de ivabradina simple con un excelente comportamiento de compresión directa, con-ducendo a comprimidos de baja desmenuzabilidad y de dureza compatible con las técnicas clásicas de manipula-ción.

65 Más en particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica sólida bucodispersable de ivabradina, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque contiene:

- ivabradina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- y gránulos formados de lactosa y almidón cosecados.

La composición según la invención puede también contener, por motivos de fabricación, uno o varios lubricantes y un agente de fluidez, así como los aromas, colorantes y edulcorantes clásicamente utilizados.

## ES 2 278 165 T3

En las composiciones farmacéuticas según la invención, la ivabradina se encuentra preferentemente en forma de clorhidrato.

5 La invención tiene igualmente por objeto la utilización de gránulos que consisten en lactosa y almidón cosecados para la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas bucodispersables de ivabradina.

Por el término “bucodispersable” se alude a aquellas composiciones farmacéuticas sólidas que se deslíen en la cavidad bucal en menos de 3 minutos, y preferentemente en menos de un minuto.

10 Los citados gránulos incluidos en las composiciones farmacéuticas sólidas según la invención corresponden a las composiciones descritas en la solicitud de patente EP 00/402159.8. Estos gránulos se caracterizan por una estructura esférica y una comprimibilidad ventajosa y se comercializan bajo la denominación STARLAC®.

15 Son conocidas las propiedades desintegrantes de tales gránulos para comprimidos en un volumen de líquido importante y bajo agitación. Es particularmente sorprendente que tales gránulos utilizados en la fabricación de formas bucodispersables puedan dar resultados particularmente satisfactorios en términos de disgregación en la boca, lo cual se debe a dos razones.

20 La primera se basa en la observación de que los excipientes menos solubles en agua son los más apropiados para la formulación de comprimidos bucodispersables (la solubilización, que produce un aumento de la viscosidad del agua, es un freno para la penetración de ésta en los comprimidos). Ahora bien, dichos gránulos comprenden una fracción importante de lactosa, muy soluble en el agua. Además, el almidón contenido en tales gránulos no es un agente “superdesintegrante” tal como se ha utilizado y descrito en las formas bucodispersables de la técnica anterior.

25 La segunda se basa en la observación de que las propiedades de desintegración de un excipiente (utilizado en un comprimido) evaluadas en agua según métodos convencionales no son extrapolables al comportamiento del mismo comprimido *in vivo* en la saliva. En efecto, su velocidad de desintegración en agua se midió (según la Farmacopea Europea) en una cantidad de agua lo suficientemente grande como para no alcanzar la saturación en términos de solubilización, mientras que *in vivo*, debido al bajo volumen de saliva, los excipientes se saturan. Además, la agitación a la cual se someten los comprimidos en el ensayo usual no refleja la disgregación en la boca. Así, la Firma solicitante ha observado en ensayos comparativos que algunos excipientes conocidos por ser buenos desintegrantes no se adaptaban a la preparación de formas bucodispersables. Por el contrario, algunos excipientes que se desintegran medianamente en agua pueden presentar propiedades ventajosas *in vivo*.

35 Por tanto, la Firma solicitante ha encontrado que, de forma sorprendente, los citados gránulos conferían a los comprimidos muy buenas aptitudes para disgregarse en la boca, y esto para una amplia gama de durezas de comprimidos, manteniendo una desmenuzabilidad baja, lo cual es particularmente notable. En efecto, la mayor parte de las formas bucodispersables de la técnica anterior que se deslíen rápidamente en la boca son muy desmenuzables, lo cual se traduce en la necesidad de utilizar un acondicionamiento específico y en el riesgo de que se disgregue el comprimido cuando se manipula y se extrae de su embalaje.

45 Es particularmente destacable que los criterios de bucodispersabilidad y baja desmenuzabilidad anteriormente citados sean respetados para una amplia gama de dureza de comprimidos, es decir para comprimidos que presentan una dureza comprendida entre 15 y 50 Newtons.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se caracterizan porque contienen preferentemente, con respecto al peso total del comprimido:

- 50
- de un 5% a un 20% en peso de ivabradina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en particular de un 7,5% a un 10%,
  - de un 75% a un 94% en peso de STARLAC®.

55 Éstas contendrán eventualmente de un 0,1% a un 3% en peso de agentes lubricantes como estearato de magnesio o estearilfumarato de sodio, preferentemente del 0,5% al 1,5%, y de un 0,1% a un 3% en peso de un agente de fluidez como sílice coloidal, preferentemente del 0,5% al 1,5%.

60 Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan en modo alguno.

65

## ES 2 278 165 T3

### Comprimidos bucodispersables de ivabradina

#### Ejemplo 1

5 *Formulación: Comprimido terminado con 100 mg*

Constituyentes	Cantidad (mg)
Clorhidrato de Ivabradina	7,5
Starlac®	91,5
Estearato de magnesio	0,5
Sílice coloidal anhidra	0,5

15

#### Ejemplo 2

*Formulación: comprimido terminado con 100 mg*

20

Constituyentes	Cantidad (mg)
Clorhidrato de Ivabradina	10
Starlac®	88,5
Estearilfumarato de sodio	1
Sílice coloidal anhidra	0,5

25

30

Los comprimidos se prepararon mezclando los constituyentes y posterior compresión directa. La dureza de los comprimidos de los Ejemplos 1 y 2 es de aproximadamente 20 Newton.

35

Con el fin de evaluar el tiempo de disgregación en la boca, los comprimidos bucodispersables de ivabradina descritos en los Ejemplos 1 y 2 se colocaron en la boca. En estos ensayos, se demostró que para cada una de las formulaciones sometidas a ensayo el tiempo de disgregación en la boca era inferior a 1 minuto.

40

45

50

55

60

65

## ES 2 278 165 T3

### REIVINDICACIONES

5 1. Composición farmacéutica sólida bucodispersable de ivabradina, o de sus sales farmacéuticamente aceptables, **caracterizada** porque comprende:

- ivabradina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- gránulos que consisten en lactosa y almidón cosecados.

10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende, con respecto al peso total de la composición:

- de un 5% a un 20% en peso de ivabradina, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 15 - de un 75% a un 94% en peso de gránulos que consisten en lactosa y almidón cosecados.

20 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, **caracterizada** porque comprende de un 7,5% a un 10% en peso de ivabradina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque también comprende uno o varios lubricantes y un agente de fluidez.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque se presenta en forma de comprimido.

6. Comprimido según la reivindicación 5, **caracterizado** porque se obtiene por compresión directa.

7. Comprimido según la reivindicación 6, **caracterizado** porque su dureza está comprendida entre 15 y 50 Newton.

30 8. Comprimido según la reivindicación 7, **caracterizado** porque su dureza es de 20 Newton.

35 9. Utilización de gránulos que consisten en lactosa y almidón cosecados para la fabricación de composiciones sólidas bucodispersables de ivabradina, o de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se deslíen en la boca en menos de tres minutos, y preferentemente en menos de un minuto.

40 10. Composición farmacéutica sólida bucodispersable de ivabradina, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, útil para el tratamiento de la angina de pecho estable, de la insuficiencia cardiaca y de la isquemia aguda.