

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE IVABRADINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

CAMPO TÉCNICO

5 **[0001]** Esta invención se relaciona con las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de ivabradina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

ANTECEDENTES

10 **[0002]** La ivabradina es un medicamento usado para el manejo sintomático del dolor torácico estable relacionado con el corazón, e insuficiencia cardiaca que no se ha manejado en totalidad con beta bloqueadores. Hay varias fórmulas comercializadas de ivabradina de liberación inmediata o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Bajo condiciones fisiológicas, cuando es administrada en forma de tableta, la tableta libera ivabradina rápidamente. Después de la administración oral, alcanza un nivel plasmático pico en alrededor de 1 hora en ayunas.

15 **[0003]** No obstante, hay ciertas desventajas en la administración de las formas de dosificación de liberación inmediata de ivabradina o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma. La alta solubilidad de la ivabradina, y por lo tanto la rápida disolución en el tracto gastrointestinal, seguida por la rápida absorción dentro del torrente sanguíneo causan una reducción abrupta del ritmo cardiaco que tiene como resultado síntomas del paciente relacionados con bradicardia como mareo, fatiga o hipotensión.

20 **RESUMEN DE LA INVENCION**

25 **[0004]** La alta solubilidad, el bajo tiempo promedio de residencia y la vida media corta de la ivabradina limitan su efectividad. Por lo tanto, hay una necesidad de composiciones farmacéuticas de ivabradina que proporcionen liberación prolongada del medicamento y mantengan dentro de la ventana terapéutica la concentración del fármaco en la sangre, preferiblemente, por al menos 24 horas, y así evitar las complicaciones de la rápida disolución.

[0005] En un aspecto, se divulgan composiciones sólidas de liberación prolongada incluyendo ivabradina, N-desmetil ivabradina, o una sal farmacéutica de las mismas. En algunos aspectos, la ivabradina de las composiciones de las invenciones puede tener concentraciones plasmáticas pico entre alrededor de 3 horas hasta alrededor de 8 horas después de la administración de la composición en un sujeto en ayunas o entre alrededor de 4 horas hasta alrededor de 10 horas después de la administración de la composición en un sujeto en estado posprandial.

[0006] En algunos aspectos, las composiciones de liberación prolongada incluyen alrededor de 3 hasta alrededor de 12% de peso de ivabradina, N-desmetil ivabradina, o una sal farmacéutica de las mismas, desde alrededor de 35% hasta alrededor de 65% por peso de polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o mezclas de los mismos, desde alrededor de 20% hasta alrededor de 60% por peso de fosfato cálcico dibásico y entre alrededor de 0,25% hasta alrededor de 1,25% por peso de estearato de magnesio.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0007] Las FIGS. 1A-1B son gráficas de la concentración plasmática media de ivabradina frente al tiempo en representación lineal (FIG. 1A) y semi-logarítmica (FIG. 1B).

[0008] Las FIGS. 2A-2B son gráficas de la concentración plasmática media de N-desmetil ivabradina frente al tiempo en representación lineal (FIG. 2A) y semi-logarítmica (FIG. 2B).

[0009] La FIG. 3 es un diagrama de cajas de la media del cambio de frecuencia cardiaca desde la línea de base hasta 3 meses después del tratamiento con tabletas de ivabradina de liberación inmediata o de liberación prolongada. Las cajas representan el rango intercuartílico (IQR, por su sigla en inglés). Los símbolos dentro de las cajas son los valores promedio y los que están fuera de las cajas son los valores de datos más allá del IQR de $\pm 1,5$. Los bigotes se dibujan en puntos de datos mínimos y máximos entre el IQR de $\pm 1,5$ IQR.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 **[0010]** Aquí se describen composiciones de liberación prolongada de ivabradina. Las composiciones se pueden usar para la administración de ivabradina una vez al día.

1. Definiciones

25 **[0011]** A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado al comúnmente entendido por alguien de versado en este arte. En caso de conflicto, el presente documento, incluyendo las definiciones, ejercerá control. Los materiales y métodos preferidos se describen a continuación, aunque métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí pueden ser usados en la práctica o en pruebas de esta invención. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan por referencia en su totalidad. Los materiales, métodos y ejemplos aquí listados
30 son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

[0012] Los términos "consta(n)", "incluye(n)", "tiene (n)", "puede(n)", "contiene(n)" y variantes de los mismos, como se usan en este documento, tienen la intención de ser frases abiertas de transición, términos o palabras que no excluyen la posibilidad de actos o estructuras adicionales. Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique lo contrario de manera clara. Esta invención también contempla otras modalidades "que constan de", "que consisten en" y "que consisten esencialmente en," las modalidades o elementos presentados en este documento,
5 ya sea que se establezcan explícitamente o no.

[0013] El modificador "alrededor de" usado en relación con una cantidad es inclusivo del valor declarado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye al menos el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular). El modificador "alrededor de" también se debe considerar como descriptor del rango definido por los valores absolutos de los dos criterios de valoración. Por ejemplo, la expresión "desde alrededor de 2 hasta alrededor de 4" también describe el rango "desde 2 hasta 4." El término "alrededor de" se puede referir a más o menos el 10% del número indicado. Por ejemplo, "alrededor del 10%" puede indicar un rango de 9% a 11%, y "alrededor de 1"

puede significar 0,9 – 1,1. Otros significados de “alrededor de” serán evidentes en el contexto, como redondear, así que, por ejemplo “alrededor de 1” también puede significar desde 0,5 hasta 1,4.

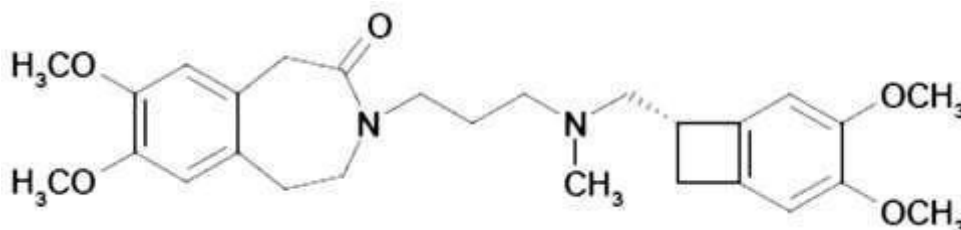
15 **[0014]** Para la referencia a rangos numéricos en el presente documento, se contempla explícitamente cada número intermedio entre ellos con el mismo grado de precisión. Por ejemplo, para el rango 6 - 9 se contemplan además del 6 y 9 los números 7 y 8, y para el rango 6,0 – 7,0 se contemplan los números 6,0 – 6,1 – 6,2 – 6,3 – 6,4 – 6,5 – 6,6 – 6,7 – 6,8 – 6,9 y 7,0 se contemplan explícitamente.

20 **[0015]** El término “liberación prolongada” en el presente documento se refiere a cualquier fórmula o composición que incluye un medicamento activo que está formulado para liberar el medicamento para mayor duración de tiempo y para proporcionar una mayor duración de respuesta farmacológica después de la administración de la composición que normalmente no se experimenta después de la administración de una correspondiente formulación de liberación inmediata que incluye el mismo fármaco en la misma cantidad. Las formulaciones de liberación prolongada incluyen, entre otros, aquellas formulaciones
25 descritas en otro lugar como “liberación prolongada”, “liberación retrasada”, “liberación sostenida”, “liberación extendida”, “liberación programada”, “liberación modificada” y/o formulaciones o composiciones de “tasa controlada”. Además, para los fines de esta invención, “liberación prolongada” se refiere a la liberación de un agente farmacéutico activo durante un período de tiempo prolongado, como por ejemplo durante un período de
30 8, 12, 16 o 24 horas.

[0016] Por “farmacéuticamente aceptable” se entiende un vehículo compuesto por un material que no es indeseable biológicamente o de alguna otra manera.

[0017] El término “ivabradina” como se usa en esta invención pretende cubrir la ivabradina en forma de base libre o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales y precursores de los mismos. El término también incluye todas las formas polimórficas, tanto cristalinas como amorfas. El nombre químico de ivabradina es 3-(3-((((7S)-3,4-dimetoxibiciclo [4.2.0] octa-1,3,5-trien-7il) metil]metilamino} propil)-1,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-2H-3-benzazepin-2-ona, clorhidrato.

- 5 La fórmula molecular es $C_{27}H_{36}N_2O_5$, HCl, y el peso molecular (base libre + HCl) es 505,1. La estructura química de ivabradina es la siguiente:



2. Composiciones de esta invención

10 **[0018]** Esta invención proporciona composiciones sólidas de liberación prolongada que incluyen ivabradina, N-desmetil ivabradina, o una sal farmacéutica de las mismas. La ivabradina de las composiciones de las invenciones puede tener una concentración plasmática pico entre alrededor de 3 horas hasta alrededor de 8 horas después de la administración de la composición en un sujeto en ayunas o entre alrededor de 4 horas hasta alrededor de 10 horas después de la administración de la composición a un sujeto en estado posprandial.

15 **[0019]** Esta invención también proporciona una composición sólida de liberación prolongada que consta de:

- (a) ivabradina, N-desmetil ivabradina, o una sal farmacéutica de las mismas;
- (b) al menos un polímero; y
- (c) opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 **[0020]** En un aspecto, la composición sólida de liberación prolongada consiste en un polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o mezclas de los mismos.

[0021] En un aspecto, la composición sólida de liberación prolongada consiste en

alrededor de 3% hasta alrededor de 12% por peso de ivabradina, N-desmetil ivabradina, o una sal farmacéutica de las mismas;

- 25 desde alrededor de 35% hasta alrededor de 65% por peso del polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o mezclas de los mismos;
- opcionalmente uno o más vehículos aceptables farmacéuticamente. El porcentaje por
- 30 peso se basa en el peso total de la composición.

[0022] La composición de liberación prolongada se puede cubrir con una película. En algunas modalidades, la composición se cubre con alrededor de 2% hasta alrededor de 4% por peso de un material de recubrimiento de película. El recubrimiento de película puede ser cualquiera de esos conocidos en el arte. En algunas modalidades, el material de recubrimiento de película puede ser una mezcla de dióxido de titanio, polietilenglicol,

5 hidroxipropilmetilcelulosa, glicerina, óxido de hierro amarillo no irradiado y óxido de hierro rojo no irradiado.

[0023] La composición es una forma de dosificación sólida que incluye, pero no se limita a, tabletas, píldoras, grageas, comprimidos, mini comprimidos, gránulos, cápsulas, cápsulas llenas de mini comprimidos o gránulos o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades la composición es una tableta.

- 10 **[0024]** En una modalidad, esta invención proporciona una composición sólida de liberación prolongada que consta de:

ivabradina, N-desmetil ivabradina o una de sus sales farmacéuticas;

polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de

15 polivinilo/polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o mezclas de los mismos;

fosfato de calcio dibásico;

y estearato de magnesio.

[0025] La composición de liberación prolongada puede incluir alrededor de 3%, alrededor de 4%, alrededor de 5%, alrededor de 6%, alrededor de 7%, alrededor de 8%, alrededor de 9%, alrededor de 10%, alrededor de 11% o alrededor de 12% por peso de ivabradina, N-

20 desmetil ivabradina, o una de sus sales farmacéuticas. En ciertas modalidades, la composición consta de alrededor de 8% por peso de ivabradina, N-desmetil ivabradina, o una de sus sales farmacéuticas.

25 **[0026]** En algunas modalidades, la composición de liberación prolongada consta de hidroxipropilmetilcelulosa. La composición puede incluir alrededor de 35% hasta alrededor de 65% por peso de hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas modalidades, la composición consta de alrededor de 35%, alrededor de 40%, alrededor de 45%, alrededor de 50%, alrededor de 55%, alrededor de 60% o alrededor de 65% por peso de hidroxipropilmetilcelulosa. En ciertas modalidades, la composición consta de alrededor de 50% por peso de hidroxipropilmetilcelulosa.

30 **[0027]** La composición de liberación prolongada puede incluir alrededor de 20% hasta alrededor de 60%, alrededor de 20% hasta alrededor de 50%, alrededor de 20% hasta alrededor de 40%, alrededor de 20% hasta alrededor de 30%, alrededor de 30% hasta alrededor de 60%, alrededor de 30% hasta alrededor de 50%, alrededor de 30% hasta alrededor de 40%, alrededor de 40% hasta alrededor de 50%, alrededor de 40% hasta alrededor de 60% o alrededor de 50% hasta alrededor de 60% por peso de fosfato de calcio dibásico. En algunas modalidades, la composición consta de alrededor de 41% por peso de fosfato de calcio dibásico.

[0028] La composición de liberación prolongada puede incluir alrededor de 0,25%, alrededor de 0,5%, alrededor de 0,75%, alrededor de 1,00%, o alrededor de 1,25% por peso de estearato de magnesio. En algunas modalidades, la composición consta de alrededor de 1% por peso de estearato de magnesio.

5 **[0029]** En una modalidad, esta invención proporciona una composición que consta de:
la ivabradina está presente en una cantidad que oscila desde 5,39 hasta 8,09% por peso;
la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila desde 25 hasta 55% por peso;
10 el fosfato de calcio dibásico está presente en una cantidad que oscila desde 35,91 hasta 65,91% por peso; y
el estearato de magnesio está presente en una cantidad de 1% por peso.

[0030] En una modalidad, esta esta invención proporciona una composición que consta de:

alrededor de 8% por peso de clorhidrato de ivabradina;
alrededor de 50% por peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
alrededor de 41% por peso de fosfato de calcio dibásico; y
alrededor de 1% por peso de estearato de magnesio.

15

El porcentaje (%) por peso se basa en el peso total de la composición.

[0031] En un aspecto, esta invención además proporciona una composición sólida de liberación prolongada que consta de:

ivabradina en una cantidad que oscila desde 7,81 hasta 8,09% por peso;
hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad que oscila desde 48,31 hasta 50% por peso;
fosfato de calcio dibásico en una cantidad que oscila desde 40,01 hasta 40,41% por peso;
estearato de magnesio está presente en una cantidad de 0,97 - 1% por peso; y
colorante en una cantidad de 2,90% por peso.

20

25

[0032] La composición de liberación prolongada puede además incluir vehículos farmacéuticamente aceptables. El término “vehículo farmacéuticamente aceptable,” aquí usado, significa un material no tóxico, sólido inerte, relleno semisólido o líquido, diluyente, encapsulante, o una formulación auxiliar de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden usarse como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares como, pero no limitado a lactosa, glucosa, y sucrosa, almidones como, pero no limitado a, almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados como, pero no limitado a, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, entre otros, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como, pero no limitado a, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; como propilenglicol; ésteres tales como, pero no limitado a, oleato de etilo y

laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como, pero no limitado a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, como, entre otros, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

[0033] Los vehiculos para la administración típicamente sistémica (es decir, oral) incluyen al menos uno de diluyentes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, colorantes, sabores, edulcorantes, antioxidantes, conservantes, deslizantes, solventes, agentes de suspensión, agentes humectantes, tensioactivos, combinaciones de los mismos y otros.

[0034] Los diluyentes adecuados incluyen azúcares como glucosa, lactosa, dextrosa y sucrosa; dioles tales como propilenglicol; carbonato de calcio; carbonato de sodio; alcoholes de azúcar, como glicerina; manitol; y sorbitol. La cantidad de diluyente(s) en una composición sistémica o tópica es típicamente desde alrededor de 50% hasta alrededor de 90% por peso.

[0035] Los lubricantes adecuados incluyen sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y sales de calcio, sulfato de calcio; y lubricantes líquidos tales como polietilenglicol y 20 aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma. La cantidad de lubricante(s) en una composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 5% hasta alrededor de 10% por peso.

[0036] Los aglutinantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona; silicato de magnesio y aluminio; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; gelatina; tragacanto; y celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa y celulosa microcristalina. La cantidad de aglutinante(s) en una composición sistémica es típicamente alrededor de 5% hasta alrededor de 50% por peso.

[0037] Los desintegrantes adecuados incluyen agar, ácido algínico y su sal sódica, mezclas efervescentes, croscarmelosa, crospovidona, carboximetilalmidón sódico, glicolato sódico

de almidón, arcillas y resinas de intercambio iónico. La cantidad de desintegrante(s) en una composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 0,1% hasta alrededor de 10% por peso.

[0038] Los colorantes adecuados incluyen un colorante tal como un tinte FD&C. Cuando se usa, la cantidad de colorante en una composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 0,005% hasta alrededor de 0,1% por peso.

[0039] Los aromas adecuados incluyen mentol, menta y aromas de frutas. La cantidad de aroma(s), cuando se usa (n), en una composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 0,1% hasta alrededor de 1,0% por peso.

[0040] Los edulcorantes adecuados incluyen aspartamo y sacarina. La cantidad de edulcorante(s) en una composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 0,001% hasta alrededor de 1% por peso.

[0041] Los antioxidantes adecuados incluyen hidroxianisol butilado ("BHA"), hidroxitolueno butilado ("BHT") y vitamina E. La cantidad de antioxidantes en una composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 0,1% hasta alrededor de 5% por peso.

[0042] Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metilparabeno y benzoato de sodio. La cantidad de conservante(s) en una composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 0,01% hasta alrededor de 5% por peso.

[0043] Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio. La cantidad de deslizante(s) en una composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 1% hasta alrededor de 5% por peso.

[0044] Los disolventes adecuados incluyen agua, solución salina isotónica, oleato de etilo, glicerina, aceites de ricino hidroxilados, alcoholes como etanol y soluciones tampón de fosfato. La cantidad de solvente(s) en una composición sistémica o tópica es típicamente desde alrededor de 0 hasta alrededor de 100% por peso.

[0045] Los agentes de suspensión adecuados incluyen AVICEL RC-591 (de FMC Corporation of Philadelphia, Pa.) y alginato de sodio. La cantidad de agente(s) de suspensión en una composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 1% hasta
20 alrededor de 8% por peso.

[0046] Los tensioactivos adecuados incluyen lecitina, polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio, y TWEENS de Atlas Powder Company de Wilmington, Del. Los tensioactivos adecuados incluyen los descritos en el documento C.T.F.A. Manual de Ingredientes Cosméticos, 1992, pp. 587-592; Ciencias Farmacéuticas de Remington, 15^a Ed. 1975, págs.
25 335-337; y el Volumen 1 de McCutcheon, Emulsifiers & Detergents, 1994, edición norteamericana, págs. 236-239. La cantidad de tensioactivo(s) en la composición sistémica o tópica es típicamente alrededor de 0,1% hasta alrededor de 5% por peso.

[0047] La selección de ingredientes en el vehículo para las composiciones orales depende de consideraciones secundarias como el sabor, el costo y la estabilidad en almacenamiento,
30 que no son críticas para los fines de esta invención.

[0048] Las composiciones sólidas se pueden recubrir mediante métodos convencionales, normalmente con recubrimientos dependientes del tiempo o del pH, de modo que un compuesto descrito se libere en el tracto gastrointestinal en las inmediaciones de la aplicación deseada, o en varios puntos y tiempos para prolongar la acción deseada. Los
5 recubrimientos incluyen típicamente uno o más componentes seleccionados de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos EUDRAGIT® (disponibles de Evonik Industries de Essen, Alemania), ceras y goma laca.

[0049] En otra modalidad más, esta invención proporciona un proceso para preparar la composición sólida de liberación prolongada, en el que el proceso comprende un método
10 de compresión directa. En una modalidad adicional, la presente invención establece que el proceso para preparar la composición descrita consiste en preparar una forma de dosificación de tableta, que comprende:

- 15 (a) mezclar ivabradina, N-desmetil ivabradina, o una de sus sales farmacéuticas, el al menos un polímero y vehículos farmacéuticamente aceptables para obtener una formulación de tableta farmacéutica; y

- (b) comprimir la formulación de tableta obtenida en el paso (a) para crear una forma de dosificación de tableta comprimida.

3. Farmacocinética

[0050] Después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas, la ivabradina puede tener una concentración plasmática máxima entre alrededor de 3 horas y alrededor de 8 horas.

[0051] La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas a las 3 horas aproximadamente puede estar entre alrededor de 22,0 y alrededor de 59,0 ng/ml. La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas a las 3 horas aproximadamente puede ser de al menos 22,0 ng/ml, al menos 23,0 ng/ml, al menos 24,0 ng/ml, al menos 25,0 ng/ml, al menos 26,0 ng/ml, al menos 27,0 ng/ml, al menos 28,0 ng/ml, al menos 29,0 ng/ml, al menos 30,0 ng/ml, al menos 31,0 ng/ml, al menos 32,0 ng/ml, al menos 33,0 ng/ml, al menos 34,0 ng/ml, al menos 35,0 ng/ml, al menos 36,0 ng/ml, al menos 37,0 ng/ml, al menos 38,0 ng/ml, al menos 39,0 ng/ml, al menos al menos 40,0 ng/ml, al menos 41,0 ng/ml, al menos 42,0 ng/ml, al menos 43,0 ng/ml, al menos 44,0 ng/ml, al menos 45,0 ng/ml, al menos 46,0 ng/ml, al menos 47,0 ng/ml, al menos 48,0 ng/ml, al menos 49,0 ng/ml, al menos 50,0 ng/ml, al menos 51,0 ng/ml, al menos 52,0 ng/ml, al menos 53,0 ng/ml, al menos 54,0 ng/ml, al menos 55,0 ng/ml, al menos 56,0 ng/ml, al menos 57,0 ng/ml, al menos 58,0 ng/ml, o al menos 59,0 ng/ml. La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas a las 3 horas aproximadamente puede ser inferior a 59,0 ng/ml, inferior a 58,0 ng/ml, inferior a 57,0 ng/ml, inferior a 56,0 ng/ml, inferior a 55,0 ng/mL, inferior a 54,0 ng/mL, inferior a 53,0 ng/mL, inferior a 52,0 ng/mL, inferior a 51,0 ng/mL, inferior a 50,0 ng/mL, inferior a 49,0 ng/mL, inferior a 48,0 ng/mL, inferior a 47,0 ng/mL, inferior a 46,0 ng/mL, inferior a 45,0 ng/mL, inferior a 44,0 ng/mL, inferior a 43,0 ng/mL, inferior a 42,0 ng/mL, inferior a 41,0 ng/mL, inferior a 40,0 ng/mL, inferior a 39,0 ng/mL, inferior a 38,0 ng/mL, inferior a 37,0 ng/mL, inferior a 36,0 ng/mL, inferior a 35,0 ng/mL, inferior a 34,0 ng/mL, inferior a 33,0 ng/mL, inferior a 32,0 ng/mL, inferior a 31,0 ng/mL, inferior a 30,0 ng/mL, inferior a 29,0 ng/mL, inferior a 28,0 ng/mL, inferior a 27,0 ng/ml, inferior a 26,0 ng/ml, inferior a 25,0 ng/ml, inferior a 24,0

ng/ml o inferior a 23,0 ng/ml. En algunas modalidades, la concentración plasmática media de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas en 3 horas aproximadamente puede ser alrededor de 30,0 hasta alrededor de 35,0 ng/ml.

[0052] La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas a las 4 horas aproximadamente puede estar entre alrededor de 20,0 y alrededor de 56,0 ng/ml.

La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas a las 4 horas puede ser de al menos 20,0 ng/ml, al menos 21,0 ng/ml, al menos 22,0 ng/ml, al menos 23,0 ng/ml, al menos 24,0 ng/ml, al menos 25,0 ng/ml, al menos 26,0 ng/ml, al menos 27,0 ng/ml, al menos 28,0 ng/ml, al menos 29,0 ng/ml, al menos 30,0 ng/ml, al menos 31,0 ng/ml, al menos 32,0 ng/ml, al menos 33,0 ng/ml, al menos 34,0 ng/ml, al menos 35,0 ng/ml, al menos 36,0 ng/ml, al menos 37,0 ng/ml, al menos al menos 38,0 ng/ml, al menos 36,0 ng/ml, al menos 40,0 ng/ml, al menos 41,0 ng/ml, al menos 42,0 ng/ml, al menos 43,0 ng/ml, al menos 44,0 ng/ml, al menos 45,0 ng/ml, al menos 46,0 ng/ml, al menos 47,0 ng/ml, al menos 48,0 ng/ml, al menos 49,0 ng/ml, al menos 50,0 ng/ml, al menos 51,0 ng/ml, al menos 52,0 ng/ml, al menos 53,0 ng/ml, al menos 54,0 ng/ml o al menos 55,0 ng/ml. La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas a las 4 horas aproximadamente puede ser inferior a 56,0 ng/ml, inferior a 55,0 ng/ml, inferior a 54,0 ng/ml, inferior a 53,0 ng/ml, inferior a 52,0 ng/mL, inferior a 51,0 ng/mL, inferior a 50,0 ng/mL, inferior a 49,0 ng/mL, inferior a 48,0 ng/mL, inferior a 47,0 ng/mL, inferior a 46,0 ng/mL, inferior a 45,0 ng/mL, inferior a 44,0 ng/mL, inferior a 43,0 ng/mL, inferior a 42,0 ng/mL, inferior a 41,0 ng/mL, inferior a 40,0 ng/mL, inferior a 39,0 ng/mL, inferior a 38,0 ng/mL, inferior a 37,0 ng/mL, inferior a 36,0 ng/mL, inferior a 35,0 ng/mL, inferior a 34,0 ng/mL, inferior a 36,0 ng/mL, inferior a 32,0 ng/mL, inferior a 31,0 ng/ml, inferior a 30,0 ng/ml, inferior a 29,0 ng/ml, inferior a 28,0 ng/ml, inferior a 27,0 ng/ml, inferior a 26,0 ng/ml, inferior a 25,0 ng/ml, inferior a 24,0 ng/ml, inferior a 23,0 ng/ml, inferior a 22,0 ng/ml o inferior a 21,0 ng/ml. En algunas modalidades, la concentración plasmática media de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas en 4 horas aproximadamente puede ser alrededor de 33,0 hasta alrededor de 38,0 ng/ml.

5 **[0053]** La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas a las 6 horas aproximadamente puede estar entre alrededor de 11,0 y alrededor de 47,0 ng/ml.

La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas a las 6 horas aproximadamente puede ser de al menos 11,0 ng/ml, al
 10 menos 12,0 ng/ml, al menos 13,0 ng/ml, al menos 14,0 ng/ml , al menos 15,0 ng/ml, al menos 16,0 ng/ml, al menos 17,0 ng/ml, al menos 18,0 ng/ml, al menos 19,0 ng/ml, al menos 20,0 ng/ml, al menos 21,0 ng/ml, al menos 22,0 ng/ml, al menos 23,0 ng/ml, al menos 24,0 ng/ml, al menos 25,0 ng/ml, al menos 26,0 ng/ml, al menos 27,0 ng/ml, al menos 28,0 ng/ml, al menos al menos 29,0 ng/ml, al menos 30,0 ng/ml, al menos 31,0
 15 ng/ml, al menos 32,0 ng/ml, al menos 33,0 ng/ml, al menos 34,0 ng/ml, al menos 35,0 ng/ml, al menos 36,0 ng/ml, al menos 37,0 ng/ml, al menos 38,0 ng/ml, al menos 39,0 ng/ml, al menos 40,0 ng/ml, al menos 41,0 ng/ml, al menos 42,0 ng/ml, al menos 43,0 ng/ml, al menos 44,0 ng/ml, al menos 45,0 ng/ml o al menos 46,0 ng/ml. La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas a las 6 horas aproximadamente puede ser inferior a 47,0 ng/ml, inferior a 46,0
 20 ng/ml, inferior a 45,0 ng/ml, inferior a 44,0 ng/ml , inferior a 43,0 ng/mL, inferior a 42,0 ng/mL, inferior a 41,0 ng/mL, inferior a 40,0 ng/mL, inferior a 39,0 ng/mL, inferior a 38,0 ng/mL, inferior a 37,0 ng/mL, inferior a 36,0 ng/mL, inferior a 35,0 ng/mL, inferior a 34,0 ng/mL, inferior a 33,0 ng/mL, inferior a 32,0 ng/mL, inferior a 31,0 ng/mL, inferior a 30,0 ng/mL, inferior a 29,0 ng/mL, inferior a 28,0 ng/mL, inferior a 27,0 ng/mL, inferior a 26,0 ng/mL, inferior a 25,0 ng/mL, inferior a 24,0 ng/mL, inferior a 23,0 ng/mL, inferior a 22,0
 25 ng/mL, inferior a 21,0 ng/mL, inferior a 20,0 ng/mL, inferior a 19,0 ng/mL, inferior a 18,0 ng/mL, inferior a 17,0 ng/mL, inferior a 16,0 ng/mL, inferior a 15,0 ng/ml, inferior a 14,0 ng/ml, inferior a 13,0 ng/ml o inferior a 12,0 ng/ml. En algunas modalidades, la concentración plasmática media de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas a las 6 horas aproximadamente puede ser alrededor de 29,0 hasta alrededor de 34,0 ng/ml.

30 **[0054]** La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas a las 8 horas aproximadamente puede estar entre alrededor de 7,0 y alrededor de 47,0 ng/ml.

La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas a las 8 horas aproximadamente puede ser de al menos 7,0 ng/ml, al

menos 8,0 ng/ml, al menos 9,0 ng/ml, al menos 10,0 ng/ml , al menos 11,0 ng/ml, al menos 12,0 ng/ml, al menos 13,0 ng/ml, al menos 14,0 ng/ml, al menos 15,0 ng/ml, al menos 16,0 ng/ml, al menos 17,0 ng/ml, al menos 18,0 ng/ml, al menos 19,0 ng/ml, al menos 20,0 ng/ml, al menos 21,0 ng/ml, al menos 22,0 ng/ml, al menos 23,0 ng/ml, al menos 24,0 ng/ml, al menos al menos 25,0 ng/ml, al menos 26,0 ng/ml, al menos 27,0 ng/ml, al menos 28,0 ng/ml, al menos 29,0 ng/ml, al menos 30,0 ng/ml, al menos 31,0 ng/ml, al menos 32,0 ng/ml, al menos 33,0 ng/ml, al menos 34,0 ng/ml, al menos 35,0 ng/ml, al menos 36,0 ng/ml, al menos 37,0 ng/ml, al menos 38,0 ng/ml, al menos 39,0 ng/ml, al menos 40,0 ng/ml, al menos 41,0 ng/ml, al menos 42,0 ng/ml, al menos 43,0 ng/ml, al menos 44,0 ng/ml, al menos 45,0 ng/ml, o al menos 46,0 ng/mL. La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas a las 8 horas aproximadamente puede ser inferior a 47,0 ng/ml, inferior a 46,0 ng/ml, inferior a 45,0 ng/ml, inferior a 44,0 ng/ml , inferior a 43,0 ng/mL, inferior a 42,0 ng/mL, inferior a 41,0 ng/mL, inferior a 40,0 ng/mL, inferior a 39,0 ng/mL, inferior a 38,0 ng/mL, inferior a 37,0 ng/mL, inferior a 36,0 ng/mL, inferior a 35,0 ng/mL, inferior a 34,0 ng/mL, inferior a 33,0 ng/mL, inferior a 32,0 ng/mL, inferior a 31,0 ng/mL, inferior a 30,0 ng/mL, inferior a 29,0 ng/mL, inferior a 28,0 ng/mL, inferior a 27,0 ng/mL, inferior a 26,0 ng/mL, inferior a 25,0 ng/mL, inferior a 24,0 ng/mL, inferior a 23,0 ng/mL, inferior a 22,0 ng/mL, inferior a 21,0 ng/mL, inferior a 20,0 ng/mL, inferior a 19,0 ng/mL, inferior a 18,0 ng/mL, inferior a 17,0 ng/mL, inferior a 16,0 ng/mL, inferior a 15,0 ng/mL, inferior a 14,0 ng/mL, inferior a 13,0 ng/mL, inferior a 12,0 ng/mL, inferior a 11,0 ng/mL, inferior a 10,0 ng/mL, inferior a 9,0 ng/mL, o inferior a 8,0 ng/mL. En algunas modalidades, la concentración plasmática media de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas a las 8 horas aproximadamente puede ser de 20,0 hasta alrededor de 28,0 ng/ml.

[0055] Después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en ayunas, ivabradina puede tener una concentración plasmática pico entre alrededor de 4 horas hasta alrededor de 10 horas.

[0056] La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en estado posprandial después de alrededor de 4 horas aproximadamente puede estar entre alrededor de 11,0 y alrededor de 53,0 ng/mL. La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la

30 composición a un sujeto en estado posprandial a las 4 horas aproximadamente puede ser de al menos 11,0 ng/ml, al menos 12,0 ng/ml, al menos 13,0 ng/ml, al menos 14,0 ng/ml , al menos 15,0 ng/ml, al menos 16,0 ng/ml, al menos 17,0 ng/ml, al menos 18,0 ng/ml, al menos 19,0 ng/ml, al menos 20,0 ng/ml, al menos 21,0 ng/ml, al menos 22,0 ng/ml, al menos 23,0 ng/ml, al menos 24,0 ng/ml, al menos 25,0 ng/ml, al menos 26,0 ng/ml, al menos 27,0 ng/ml, al menos 28,0 ng/ml, al menos al menos 29,0 ng/ml, al menos 30,0 ng/ml, al menos 31,0 ng/ml, al menos 32,0 ng/ml, al menos 33,0 ng/ml, al menos 34,0 ng/ml, al menos 35,0 ng/ml, al menos 36,0 ng/ml, al menos 37,0 ng/ml, al menos 38,0 ng/ml, al menos 39,0 ng/ml, al menos 40,0 ng/ml, al menos 41,0 ng/ml, al menos 42,0 ng/ml, al menos 43,0 ng/ml, al menos 44,0 ng/ml, al menos 45,0 ng/ml, al menos 46,0 ng/ml, al menos 47,0 ng/ml, al menos 48,0 ng/ml, al menos 49,0 ng/ml, al menos 50,0 ng /mL, al menos 51,0 ng/mL, o en menos 52,0 ng/mL. La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en estado posprandial a las 4 horas aproximadamente puede ser inferior a 53,0 ng/ml, inferior a 52,0
5 ng/ml, inferior a 51,0 ng/ml, inferior a 50,0 ng/ml inferior a 49,0 ng/mL inferior a 48,0 ng/mL, inferior a 47,0 ng/mL, inferior a 46,0 ng/mL, inferior a 45,0 ng/mL, inferior a 44,0 ng/mL, inferior a 43,0 ng/mL, inferior a 42,0 ng/mL, inferior a 41,0 ng/mL, inferior a 40,0 ng/mL, inferior a 39,0 ng/mL, inferior a 38,0 ng/mL, inferior a 37,0 ng/mL, inferior a 36,0 ng/mL, inferior a 35,0 ng/ml, inferior a 34,0 ng/ml, inferior a 33,0 ng/ml, inferior a 32,0
10 ng/ml, inferior a 31,0 ng/ml, inferior a 30,0 ng/ml, inferior a 29,0 ng/ml, inferior a 28,0 ng /mL, inferior a 27,0 ng/mL, inferior a 26,0 ng/mL, inferior a 25,0 ng/mL, inferior a 24,0 ng/mL, inferior a 23,0 ng/mL, inferior a 22,0 ng/mL, inferior a 21,0 ng/ mL, inferior a 20,0 ng/mL, inferior a 19,0 ng/mL, inferior a 18,0 ng/mL, inferior a 17,0 ng/mL, inferior a 16,0 ng/mL, inferior a 15,0 ng/mL, inferior a 1 4,0 ng/ml, inferior a 13,0 ng/ml o inferior a 12,0
15 ng/ml. En algunas modalidades, la concentración plasmática media de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en estado posprandial a las 4 horas aproximadamente puede ser alrededor de 32,0 hasta alrededor de 36,0 ng/ml.

20 **[0057]** La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto en estado posprandial a las 6 horas aproximadamente puede estar entre alrededor de 24,0 y alrededor de 60,0 ng/ml. La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en estado posprandial a las 6 horas aproximadamente puede ser de al menos 24,0

25 ng/mL, al menos 25,0 ng/mL, al menos 26,0 ng/mL, al menos 27,0 ng/mL, al menos 28,0
 ng/mL, al menos 29,0 ng/mL, al menos 30,0 ng/mL, al menos 31,0 ng/mL, al menos 32,0
 ng/mL, al menos 33,0 ng/mL, al menos 34,0 ng/mL , al menos 35,0 ng/ml, al menos 36,0
 ng/ml, al menos 37,0 ng/ml, al menos 38,0 ng/ml, al menos 39,0 ng/ml, al menos 40,0
 ng/ml, al menos 41,0 ng/ml, al menos 42,0 ng/ml, al menos 43,0 ng/ml, al menos 44,0
 ng/ml, al menos 45,0 ng/ml, al menos 46,0 ng/ml, al menos 47,0 ng/ml, al menos 48,0
 ng/ml, al menos al menos 49,0 ng/ml, al menos 50,0 ng/ml, al menos 51,0 ng/ml, al menos
 30 52,0 ng/ml, al menos 53,0 ng/ml, al menos 54,0 ng/ml, al menos 55,0 ng/ml, al menos 56,0
 ng/ml, al menos 57,0 ng/ml, al menos 58,0 ng/ml o al menos 59,0 ng/ml. La concentración
 plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en
 estado posprandial a las 6 horas aproximadamente puede ser inferior a 60,0 ng/ml, inferior
 a 59,0 ng/ml, inferior a 58,0 ng/ml, inferior a 57,0 ng/ml , inferior a 56,0 ng/mL, inferior a
 55,0 ng/mL, inferior a 54,0 ng/mL, inferior a 53,0 ng/mL, inferior a 52,0 ng/mL, inferior a
 51,0 ng/mL, inferior a 50,0 ng/mL, inferior a 49,0 ng/mL, inferior a 48,0 ng/mL, inferior a
 47,0 ng/mL, inferior a 46,0 ng/mL, inferior a 45,0 ng/mL, inferior a 44,0 ng/mL, menos de
 43,0 ng/mL, inferior a 42,0 ng/mL, inferior a 41,0 ng/mL, inferior a 40,0 ng/mL, inferior a
 5 39,0 ng/mL, inferior a 38,0 ng/mL, inferior a 37,0 ng/mL, inferior a 36,0 ng/mL, inferior a
 35,0 ng/mL, inferior a 34,0 ng/mL, inferior a 33,0 ng/mL, inferior a 32,0 ng/mL, inferior a
 31,0 ng/mL, inferior a 30,0 ng/mL, inferior a 29,0 ng/mL, inferior a 28,0 ng/ml, inferior a
 27,0 ng/ml, inferior a 26,0 ng/ml o inferior a 25,0 ng/ml. En algunas modalidades, la
 concentración plasmática media de ivabradina después de la administración de la
 composición de liberación prolongada a un sujeto en estado posprandial a las 6 horas
 10 aproximadamente puede ser alrededor de 36,0 hasta alrededor de 41,0 ng/ml.

[0058] La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la
 composición de liberación prolongada a un sujeto en estado posprandial a las 8 horas
 aproximadamente puede estar entre alrededor de 13,0 y alrededor de 43,0 ng/ml.

La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición
 a un sujeto en estado posprandial a las 8 horas aproximadamente puede ser de al menos
 14,0 ng/ml, al menos 15,0 ng/ml, al menos 16,0 ng/ml, al menos 17,0 ng/ml , al menos 18,0
 ng/ml, al menos 19,0 ng/ml, al menos 20,0 ng/ml, al menos 21,0 ng/ml, al menos 22,0
 ng/ml, al menos 23,0 ng/ml, al menos 24,0 ng/ml, al menos 25,0 ng/ml, al menos 26,0
 ng/ml, al menos 27,0 ng/ml, al menos 28,0 ng/ml, al menos 29,0 ng/ml, al menos 30,0
 ng/ml, al menos 31,0 ng/ml, al menos al menos 32,0 ng/ml, al menos 33,0 ng/ml, al menos

34,0 ng/ml, al menos 35,0 ng/ml, al menos 36,0 ng/ml, al menos 37,0 ng/ml, al menos 38,0
20 ng/ml, al menos 39,0 ng/ml, al menos 40,0 ng/ml, al menos 41,0 ng/ml o al menos 42,0
15 ng/ml. La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la
composición a un sujeto en estado posprandial a las 8 horas aproximadamente puede ser
inferior a 43,0 ng/ml, inferior a 42,0 ng/ml, inferior a 41,0 ng/ml, inferior a 40,0 ng/ml ,
inferior a 39,0 ng/mL, inferior a 38,0 ng/mL, inferior a 37,0 ng/mL, inferior a 36,0 ng/mL,
inferior a 35,0 ng/mL, inferior a 34,0 ng/mL, inferior a 33,0 ng/mL, inferior a 32,0 ng/mL,
25 inferior a 31,0 ng/mL, inferior a 30,0 ng/mL, inferior a 29,0 ng/mL, inferior a 28,0 ng/mL,
inferior a 27,0 ng/mL, inferior a 26,0 ng/mL, inferior a 25,0 ng/mL, inferior a 24,0 ng/mL,
inferior a 23,0 ng/mL, inferior a 22,0 ng/mL, inferior a 21,0 ng/mL, inferior a 20,0 ng/mL,
inferior a 19,0 ng/mL, inferior a 18,0 ng/ml, inferior a 17,0 ng/ml, inferior a 16,0 ng/ml,
30 inferior a 15,0 ng/ml o inferior a 14,0 ng/ml. En algunas modalidades, la concentración
plasmática media de ivabradina después de la administración de la composición de
liberación prolongada a un sujeto en estado posprandial a las 8 horas aproximadamente
puede ser alrededor de 31,0 hasta alrededor de 34,0 ng/ml.

[0059] La concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la
composición de liberación prolongada a un sujeto en estado posprandial a las 10 horas
aproximadamente puede estar entre alrededor de 8,0 y alrededor de 40,0 ng/ml. La
concentración plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a
un sujeto en estado posprandial a las 10 horas aproximadamente puede ser de al menos 8,0
ng/ml, al menos 9,0 ng/ml, al menos 10,0 ng/ml, al menos 11,0 ng/ml, al menos 12,0
ng/ml, al menos 13,0 ng/ml, al menos 14,0 ng/ml, al menos 15,0 ng/ml, al menos 16,0
ng/ml, al menos 17,0 ng/ml, al menos 18,0 ng/ml, al menos al menos 19,0 ng/ml, al menos
20,0 ng/ml, al menos 21,0 ng/ml, al menos 22,0 ng/ml, al menos 23,0 ng/ml, al menos 24,0
ng/ml, al menos 25,0 ng/ml, al menos 26,0 ng/ml, al menos 27,0 ng/ml, al menos 28,0
ng/ml, al menos 29,0 ng/ml, al menos 30,0 ng/ml, al menos 31,0 ng/ml, al menos 32,0
ng/ml, al menos 33,0 ng/ml, al menos 34,0 ng/ml, al menos 35,0 ng/ml, al menos 36,0
ng/ml, al menos 37,0 ng/ml, al menos 38,0 ng/ml, o al menos 39,0 ng/ml. La concentración
plasmática de ivabradina después de la administración de la composición a un sujeto en
estado posprandial a las 10 horas aproximadamente puede ser inferior a 40,0 ng/ml,
inferior a 39,0 ng/ml, inferior a 38,0 ng/ml, inferior a 37,0 ng/ml , inferior a 36,0 ng/mL,
inferior a 35,0 ng/mL, inferior a 34,0 ng/mL, inferior a 33,0 ng/mL, inferior a 32,0 ng/mL,
inferior a 31,0 ng/mL, inferior a 30,0 ng/mL, inferior a 29,0 ng/mL, inferior a 28,0 ng/mL,

15 inferior a 27,0 ng/mL, inferior a 26,0 ng/mL, inferior a 25,0 ng/mL, inferior a 24,0 ng/mL,
inferior a 23,0 ng/mL, inferior a 22,0 ng/mL, inferior a 21,0 ng/mL, inferior a 20,0 ng/mL,
inferior a 19,0 ng/mL, inferior a 18,0 ng/mL, inferior a 17,0 ng/mL, inferior a 16,0 ng/mL,
inferior a 15,0 ng/ml, inferior a 14,0 ng/ml, inferior a 13,0 ng/ml, inferior a 12,0 ng/ml,
inferior a 11,0 ng/ml, inferior a 10,0 ng/ml o inferior a 9,0 ng/ml. En algunas modalidades,
la concentración plasmática media de ivabradina después de la administración de la
composición de liberación prolongada a un sujeto en estado posprandial a las 10 horas
20 aproximadamente puede ser alrededor de 21,0 a aproximadamente 26,0 ng/ml.

4. Métodos de uso

25 [0060] Las composiciones de estas invenciones pueden usarse en métodos para tratar una
enfermedad o trastorno en un sujeto que las necesite. El método puede comprender
10 administrar la composición de liberación prolongada al sujeto que la necesite. En algunas
modalidades, el método puede consistir en administrar la composición de la invención una
vez al día.

30 [0061] Los trastornos en los que un paciente se beneficiaría del tratamiento con las
composiciones de las invenciones en el presente documento incluyen aquellos que están
asociados o acompañados de arritmia cardíaca. La enfermedad o trastorno puede
seleccionarse del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca crónica con disfunción
sistólica, dolor torácico relacionado con el corazón e insuficiencia cardíaca. El uso de la
composición de liberación prolongada de la invención puede ser adecuado para el
tratamiento de la disfunción sistólica, el dolor torácico relacionado con el corazón y la
insuficiencia cardíaca.

[0062] En los métodos de uso aquí descritos, se pueden administrar agentes terapéuticos
adicionales de manera simultánea o secuencial con las composiciones descritas. La
administración secuencial incluye la administración antes o después de las composiciones de
las invenciones. En otras modalidades, puede haber un intervalo de tiempo entre la
administración del agente terapéutico adicional y las composiciones.

5 **5. Ejemplos**

Ejemplo 1

Composiciones y dependencia del pH de la disolución

A. Lote 1

Ingredientes	% p/p
Ingredientes intragranulares	
Clorhidrato de ivabradina equivalente a ivabradina 15 mg	8,09
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	50,00
Lactosa monohidrato	40,91
Alcohol isopropílico	c.s.p.
Ingredientes extragranulares	
Estearato de magnesio	1,00
Total	100,00

10 **[0063] Proceso de fabricación:**

1. El clorhidrato de ivabradina, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y el monohidrato de lactosa se tamizaron con el tamiz No. 40 y se mezclaron en un granulador mezclador rápido durante 15 minutos.
- 15 2. Se granuló la mezcla del paso 1 añadiendo alcohol isopropílico.
3. Los gránulos húmedos obtenidos en el paso 2 se secaron para obtener una pérdida por secado entre 2 y 3 %.
4. Los gránulos secos del paso 3 se pasaron por el tamiz No. 30.
5. Se pasó estearato de magnesio por el tamiz No. 60 y se mezcló con los gránulos del paso 4 durante 2 minutos.
- 20 6. Los gránulos lubricados del paso 5 se comprimieron en tabletas.
7. La disolución de las tabletas se determinó en 900 mL, 0,1 N HCl, USP Tipo I, 50 RPM.

Tabla 1: Disolución del lote 1 en 900 mL 0,1 N HCl, USP Tipo I, 50 RPM

Tiempo (Horas)	% de fármaco liberado
1	23
2	35
4	47
6	59
8	68
10	77
12	85
16	95
20	101
24	104

B. Lote 2-8

No. de lote	2	3	4	5	6	7	8
Ingredientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Clorhidrato de ivabradina equivalente a ivabradina 15 mg/10 mg	8,09	8,09	5,39	8,09	8,09	8,09	8,09
Fosfato de calcio dibásico anhidro	35,91	40,91	43,61	38,41	65,91	60,91	50,91
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	55,00	50,00	50,00	52,50	25,00	30,00	40,00
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Total	100	100	100	100	100	100	100

[0064] Proceso de fabricación:

- 5 El clorhidrato de ivabradina, el fosfato de calcio dibásico anhidro y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se tamizaron con el tamiz No. 40 y se mezclaron.
2. El estearato de magnesio se tamizó con el tamiz No. 60 y se agregó a la mezcla del paso 1 y se mezcló durante 1 minuto y 30 segundos.
3. La mezcla lubricada del paso 2 se comprimió en tabletas.
- 10 4. La disolución de las tabletas se determinó en 900 mL, 0,1 N HCl, USP Tipo I, 50 RPM.

Tabla 2: Disolución del lote 2-8 en 900 mL 0,1N HCl, USP Tipo I, 50 RPM

No. de lote	2	3	4	5	6	7	8
Tiempo (Horas)	% de fármaco liberado						
1	21	25	23	23	33	26	26
2	33	39	36	35	48	41	41
4	50	59	55	54	69	66	64
6	64	74	70	69	84	83	81
8	74	84	81	79	92	91	91
10	80	91	88	86	95	96	98
12	84	95	93	90	96	98	102
16	90	100	98	96	96	98	105
20	92	102	99	98	96	98	107
24	93	103	100	98	96	97	105

[0065] La disolución del lote No. 3 se probó en varios tipos de medio de disolución.

Tabla 3: Disolución del lote 3 bajo varias condiciones de medio (900 ml, USP Tipo I (canasta), 50 RPM)

Medio	0,1 N HCl	pH 4,5	pH 6,8	Agu a	0,1N HCl (2 horas) seguido por	40% Alcohol en 0,1N HCl
Tiempo (Horas)	% acumulado de fármaco liberado					
0,5	16	16	15	15	15	16
1	25	24	25	28	25	23
2	39	37	38	43	38	34
4	59	56	51	63	51	51
6	74	70	67	77	67	63
8	84	81	77	87	77	73
10	91	89	85	93	85	81
12	95	95	90	98	90	87
16	100	103	97	108	97	94
20	102	107	100	-	-	99
24	103	110	102	-	-	101

5 C. Lote 9

Ingredientes	% p/p
Ingredientes intragranulares	
Clorhidrato de ivabradina eq. a ivabradina 15 mg	8,09
Lactosa anhidra	35,91
Acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona	55,00
Ingredientes extragranulares	
Estearato de magnesio	1,00
Total	100,00

[0066] Proceso de fabricación:

10

1. El clorhidrato de ivabradina, el acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona y la lactosa anhidra se tamizaron con el tamiz No. 40 y se mezclaron en una mezcladora durante 20 minutos.
2. El estearato de magnesio se tamizó con el tamiz No. 60 y se agregó a la mezcla del paso 1 y se mezcló durante 1 minuto y 30 segundos.
3. La mezcla lubricada del paso 2 se comprimió en tabletas.

Tabla 4: Disolución del lote 9 en 900 mL 0,1 N HCl, USP Tipo I, 50 RPM

Tiempo (horas)	% de fármaco liberado
1	37
2	50
4	71
6	88
8	97
10	101
12	103
16	105

15 D. Lote 10

Ingredientes	% p/p
Clorhidrato de ivabradina eq. a ivabradina 15 mg	8,09
Lactosa anhidra	40,91
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	50,00
Estearato de magnesio	1,00
Total	100,0

5

[0067] Proceso de fabricación:

1. El clorhidrato de ivabradina, el fosfato de calcio dibásico anhidro y la

hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se tamizaron con el tamiz No. 40 y se mezclaron.

2. El estearato de magnesio se tamizó con el tamiz No. 60 y se agregó a la mezcla del paso 1 y se mezcló durante 1 minuto y 30 segundos.
3. La mezcla lubricada del paso 2 se comprimió en tabletas.
4. La disolución de las tabletas se determinó en 900 mL, 0,1 N HCl, USP Tipo I, 50 RPM.

10

Tabla 6: Disolución del lote 10 en 900 mL 0,1 N HCl, USP Tipo I, 50 RPM

Tiempo (Horas)	% de fármaco liberado
1	23
2	35
4	53
6	67
8	77
10	84
12	88
16	94
20	99
24	98

No. de lote	11	12	13	14
Ingrediente	%p /p	%p /p	%p /p	%p/p
Clorhidrato de ivabradina eq. a ivabradina 15 mg	7,8 1	8,09	8,09	8,04
Fosfato de calcio dibásico anhidro	40, 01	41,4 1	41,4 1	21,31
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	48, 31	-	-	-
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	-	50,0 0	-	-
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC))	-	-	50,0 0	49,75
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	-	-		19,90
Estearato de magnesio	0,9 7	1,00	1,00	1,00
Total	-	100	100	100
Colorante	2,9 0	-	-	-
Agua purificada	-	-	-	-
Peso total de la tableta recubierta	100	-	-	-

[0068] Proceso de fabricación:

5

1. El clorhidrato de ivabradina, el fosfato de calcio dibásico anhidro y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se tamizaron con el tamiz No. 40 y se mezclaron.
2. El estearato de magnesio se tamizó con el tamiz No. 60 y se agregó a la mezcla del paso 1 y se mezcló durante 1 minuto y 30 segundos.
3. La mezcla lubricada del paso 2 se comprimió en tabletas.
4. Las tabletas comprimidas del paso 3 se recubrieron con la dispersión acuosa de

colorante.

- 10 5. La disolución de las tabletas se determinó en 900 ml, 0,1 N HCl, USP Tipo I, 50 RPM.

Tabla 7: Disolución del lote 11-14 en 900ml 0,1 N HCl, USP Tipo I, 50 RPM

15

No. de lote	1 1	12	13	14
Tiempo (Horas)	% de fármaco liberado			
1	23	16	15	16
2	37	27	25	26
4	58	45	41	41
6	73	60	53	48
8	84	71	63	63
10	91	81	72	72
12	95	88	79	79
16	99	95	88	88

[0069] La disolución del lote 11 se determinó en 0,1 N HCl, pH 4,5 y pH 6,8

20

**Tabla 8: Disolución del lote 11 bajo medio de disolución con valores de pH variables
(Volumen 900ml, aparato canasta, 50 RPM)**

Medio de disolución	0,1 N HCl	pH 4,5	pH 6,8
Tiempo (Horas)	% de fármaco liberado		
1	23	23	20
2	37	35	44
4	58	51	60
6	73	64	73

8	84	73	82
10	91	80	88
12	95	86	93

F. Lote 15

Ingredientes	% p/p
Clorhidrato de ivabradina eq. a ivabradina 10 mg	7,81
Fosfato de calcio dibásico anhidro	40,01
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	48,31
Estearato de magnesio	0,97
Total	-
Colorante	2,90
Agua purificada	-
Peso de la tableta recubierta	100,0

Proceso de fabricación:

- 5 El clorhidrato de ivabradina, el fosfato de calcio dibásico anhidro y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se tamizaron con el tamiz No. 40 y se mezclaron.
2. El estearato de magnesio se tamizó con el tamiz No. 60 y se añadió a la mezcla del paso 1 y se mezcló.
3. La mezcla lubricada del paso 2 se comprimió en tabletas.
- 10 4. Las tabletas comprimidas del paso 3 se recubrieron con la dispersión acuosa de colorante.

Tabla 9: Disolución del lote 15 bajo medio de disolución con valores de pH variables (Volumen 900 ml, aparato canasta, 50 RPM)

Medio de disolución	0,1 N HCl	pH 4,5	pH 6,8
Tiempo (Horas)	% de fármaco liberado		
1	25	27	27
2	38	42	42
4	59	64	61

6	74	78	76
8	84	90	86
10	93	98	92
12	94	101	98

15

G. Lote 16

Ingredientes	% p/p
Clorhidrato de ivabradina eq. a ivabradina 15 mg	7,81
Fosfato de calcio dibásico anhidro	40,01
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	48,31
Estearato de magnesio	0,97
Total	-
Colorante	2,90
Agua purificada	-
Peso de la tableta recubierta	100

[0070] Proceso de fabricación:

20

1. El clorhidrato de ivabradina, el fosfato de calcio dibásico anhidro y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se tamizaron con el tamiz No. 40 y se mezclaron en un mezclador durante 20 minutos.
2. El estearato de magnesio se tamizó con el tamiz No. 60 y se agregó a la mezcla del paso 1 y se mezcló durante 3 minutos.
3. La mezcla lubricada del paso 2 se comprimió en tabletas.
4. Las tabletas comprimidas del paso 3 se recubrieron con la dispersión acuosa de colorante.

25

Tabla 10: Disolución del lote 16 en 900mL 0,1 N HCl, USP Tipo I, 50 RPM

Tiempo (Horas)	% de fármaco liberado
1	24
2	38
4	58
6	73
8	83
10	89
12	93

5

Ejemplo 2

Biodisponibilidad y farmacocinética de las tabletas de ivabradina de liberación prolongada

[0071] La ivabradina se libera rápidamente de las tabletas de liberación inmediata y es altamente soluble en agua (>10 mg/mL). Debido a esto, la ivabradina se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral. Sin embargo, la ivabradina se elimina con una vida media de aproximadamente 2 horas en plasma y una vida media efectiva de 11 horas. La dosis inicial habitual recomendada de ivabradina de liberación inmediata es de 5 mg dos veces al día. La dosis de mantenimiento no debe exceder los 7,5 mg dos veces al día.

10

A. Tratamientos

[0072] Producto de prueba-T: Tableta de liberación prolongada de ivabradina 15 mg.

15 **[0073]** Producto de referencia-R: Tablet Coralan® de 7,5 mg (clorhidrato de ivabradina)

(Fabricado por Les Laboratoires Servier Industries, Francia. Importado y comercializado en India por Serdia® Pharmaceuticals Pvt. Ltd., Mumbai).

[0074] Las secuencias de tratamiento se siguieron como se describe en la Tabla 11, donde: T1= Producto de prueba en ayunas; T2=Producto de prueba en estado posprandial; R1=Producto de referencia en ayunas; y R2 = Producto de referencia en estado posprandial.

20

Tabla 11. Secuencia de tratamiento

	Periodo I	Periodo II	Periodo III	Periodo IV
Secuencia 1	Tratamiento R1	Tratamiento T1	Tratamiento R2	Tratamiento T2
Secuencia 2	Tratamiento T1	Tratamiento R1	Tratamiento T2	Tratamiento R2

[0075] Se llevó a cabo una fase de cribado dentro de los 28 días anteriores al día de dosificación programado del Período I. A los sujetos se les administró el fármaco del estudio en cada período. La secuencia de administración se determinó al azar. Con base en la vida media de eliminación de la ivabradina y el derivado N-desmetilado, se mantuvo un período de lavado de 7 días entre los días de dosificación de los períodos de estudio. La duración de la parte clínica del estudio fue de 30 días.

Tratamientos administrados durante los Periodos I & II (En ayunas)

[0076] Para el producto de prueba: Después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas, se administró una dosis oral única (15 mg) del producto de prueba con 240 ml de agua potable a temperatura ambiente con los sujetos sentados.

[0077] Para el producto de referencia

[0078] *Primera dosis:* Después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas, se administró una dosis oral única (7,5 mg) del producto de referencia con 240 ml de agua potable a temperatura ambiente con los sujetos en posición sentada.

[0079] *Segunda dosis:* Después de un ayuno de al menos 2 horas a las 12 horas de la primera dosis, se administró una dosis oral única (7,5 mg) del producto de referencia con 240 mL de agua de bebida a temperatura ambiente con los sujetos en posición sentada.

Tratamientos administrados durante los Periodos III & IV (Habiendo comido)

[0080] Para el producto de prueba Después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas, a los sujetos se les sirvió un desayuno vegetariano estandarizado con alto contenido de grasas

y calorías, que consumieron en 30 minutos. Se administró una dosis oral única (15 mg) del producto de prueba a los sujetos 30 minutos después de servir el desayuno. El IMP se administró en posición sentada con 240 mL de agua potable a temperatura ambiente.

20 **[0081]** Para el producto de referencia:

[0082] *Primera dosis:* Después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas, a los sujetos se les sirvió un desayuno vegetariano estandarizado con alto contenido de grasas y calorías, que consumieron en 30 minutos. Se administró a los sujetos una dosis oral única (7,5 mg) del
25 producto de referencia a los 30 minutos después de servir el desayuno. El IMP se administró en posición sentada con

240 mL de agua potable a temperatura ambiente.

[0083] *Segunda dosis:* Después de un ayuno de al menos 2 horas a las 12 horas de la primera dosis, a los sujetos se les sirvió una comida vegetariana estandarizada alta en grasas y
30 calorías, que consumieron dentro de los 30 minutos. Se administró una dosis oral única (7,5 mg) del producto de referencia a los sujetos 30 minutos después de servir la comida. El IMP se administró en posición sentada con 240 mL de agua potable a temperatura ambiente.

B. Farmacocinética

[0084] Mediciones de farmacocinética. Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos para la ivabradina y el derivado N-desmetilado (S18982), el metabolito activo de la ivabradina:

- 5
- Parámetros primarios: AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$; y
 - Parámetros secundarios: C_{max} , T_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, $AUC_{\%Extrap_obs}$ y T_{lag} .

[0085] Cada uno de los parámetros se deriva individualmente para cada sujeto en ayunas (Período I y Período II) y en estado posprandial (Período III y Período IV) a partir de los
10 perfiles de concentración plasmática frente al tiempo de ivabradina y derivado N-desmetilado (S18982) utilizando el modelo compartimentado de Phoenix® WinNonlin® Versión 6.4 (Certara L.P.).

[0086] La concentración plasmática máxima medida (C_{max}) y el tiempo de observación de la concentración máxima (T_{max}) se calcularon a partir del perfil de concentración plasmática

frente al tiempo de los sujetos individuales. Las unidades de $C_{\max}$ y $T_{\max}$ fueron ng/mL y hora (h) respectivamente.

15 **[0087]** El área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC_0-t) en ng.h/mL desde el tiempo cero hasta la última concentración medible se calculó mediante la regla trapezoidal lineal.

[0088] El área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo ($AUC_0-\infty$) en ng.h/mL desde el tiempo cero hasta el infinito; Donde $AUC_0-\infty = AUC_0-t + C_t/\lambda_z$, C_t es la última concentración medible y λ_z es la constante de velocidad terminal. El $AUC_0-\infty$ fue la
20 suma de las partes medibles y extrapoladas.

[0089] La constante de velocidad de primer orden asociada con la parte terminal (logarítmica lineal) de la curva se estimó mediante una regresión lineal de tiempo frente a la concentración logarítmica. El parámetro de la constante de velocidad terminal (λ_z) se calculó mediante análisis de regresión de mínimos cuadrados lineales utilizando al menos los últimos tres o más valores de concentración plasmática distintos de cero. La unidad de λ_z es
25 la hora⁻¹ (1/h).

[0090] La vida media terminal se calculó utilizando la fórmula: $0,693/\lambda_z$.

[0091] $AUC_{\%Extrap_obs}$ (%): El área residual en porcentaje se determinó mediante la fórmula: $[(AUC_0-\infty - AUC_0-t) / AUC_0-\infty] \times 100$

[0092] T_{lag} es el tiempo antes de la primera concentración plasmática medible (diferente de
30 cero). La unidad de T_{lag} es la hora (h).

[0093] Mediciones de concentración de fármaco. Las muestras de sangre venosa se extrajeron antes de la dosis (hora 0) y después en intervalos regulares. Las muestras de sangre antes de la dosis se recolectaron dentro de un periodo de 60 minutos antes de la dosis. Las muestras de sangre analizadas internamente posteriores a la dosis se recolectaron dentro de ± 02 minutos desde el tiempo programado para todos los sujetos. Para el producto de referencia, se recolectó un total de 31 muestras de sangre, cada una de 4 mL, de cada sujeto en el periodo respectivo. Para el producto de prueba, se recolectó un total de 21

muestras de sangre, cada una de 4mL de cada sujeto en el periodo respectivo.

- 5 **[0094]** Las muestras de plasma del sujeto se analizaron utilizando un método LC-MS/MS con una curva de calibración de 8 puntos para ivabradina y N-desmetil ivabradina.

C. Resultados

- 10 **[0095]** Las concentraciones plasmáticas medidas a lo largo de las secuencias de tratamiento de ivabradina se muestran en las Tablas A-D y se resumen en los gráficos de las FIGS. 1A-1B. Con respecto a las Tablas A-D, las concentraciones plasmáticas de ivabradina para el producto de prueba T1 (en ayunas) se muestran en la Tabla A, el producto de prueba T2 (en estado posprandial) en la Tabla B, el producto de referencia R1 (en ayunas) en la Tabla C y la referencia producto R2 (en estado posprandial) en la Tabla D.

[0096] Tabla A

Tiempo (h)	Media	DE	Mín.	Máx.
0,000	0,000	0,000 0	0,000	0,000
0,250	1,184	0,770 5	0,000	2,566
0,500	5,980	3,247 5	1,127	13,15 1
0,750	9,914	4,935 6	4,527	20,54 5
1,000	13,83 6	6,977 6	5,294	28,64 7
1,333	17,01 2	7,233 4	6,374	27,94 9
1,667	19,51 6	6,174 6	8,937	27,35 0
2,000	24,05 5	6,076 6	10,65 2	33,56 9
2,500	28,10 3	7,867 9	14,15 9	44,68 2
3,000	33,35 3	9,589 4	22,62 5	59,00 2
4,000	35,96 4	9,687 5	20,35 7	55,78 5

6,000	31,29 1	11,18 72	11,34 4	46,41 2
8,000	24,65 0	11,67 81	7,539	46,49 9
10,000	20,13 2	10,99 14	3,477	39,62 8
12,000	15,00 8	9,033 1	1,780	30,63 6
14,000	10,70 7	6,343 8	1,001	20,61 3
16,000	7,487	4,666 9	0,669	13,74 7
20,000	5,203	3,592 6	0,403	13,04 0
24,000	3,226	2,982 6	0,253	11,72 4
36,000	0,352	0,417 4	0,000	1,331
48,000	0,116	0,181 2	0,000	0,556

[0097] Tabla B

Tiempo (h)	Media	DE	Mín.	Máx.
0,000	0,015	0,056 7	0,000	0,212
0,333	0,470	0,592 9	0,000	2,115
0,667	2,353	2,437 4	0,299	8,847
1,000	4,868	3,940 0	0,575	13,42 7
1,333	8,293	5,451 0	0,734	18,76 6
1,667	12,68 5	8,223 1	1,044	24,95 0
2,000	15,92 0	9,436 4	1,718	28,43 6
2,333	19,50 1	9,854 6	2,797	32,84 6

2,667	23,39 1	9,499 1	5,593	34,82 9
3,000	28,88 4	9,480 4	7,947	45,96 2
4,000	34,09 3	11,02 59	11,91 4	52,67 6
6,000	39,24 7	8,488 4	24,86 2	59,31 3
8,000	32,42 6	8,377 6	13,92 7	42,84 9
10,000	24,46 5	8,400 1	8,744	39,11 5
12,000	18,20 9	6,510 7	8,936	27,33 5
14,000	12,10 7	5,010 0	5,730	19,49 2
16,000	8,206	4,775 7	3,117	18,85 1
20,000	4,758	3,297 2	1,475	12,37 8
24,000	3,031	2,235 7	0,827	8,813
36,000	0,411	0,436 5	0,000	1,679
48,000	0,145	0,222 1	0,000	0,785

[0099] Tabla C

Tiempo (h)	Medi a	DE	Mín.	Máx.
0,000	0,000	0,000 0	0,000	0,00 0
0,250	10,75 9	12,71 60	0,259	42,9 35
0,500	37,23 2	22,89 67	7,468	78,7 01
0,750	43,87 1	15,91 69	23,58 9	78,7 44
1,000	42,53 9	13,04 79	22,82 1	70,3 00
1,333	41,32 0	13,82 83	24,06 6	71,1 05
1,667	37,78 4	10,37 93	24,82 9	58,7 76
2,000	35,57 3	10,83 42	21,65 9	55,4 57
2,500	32,99 0	12,16 26	18,12 7	64,5 58
3,000	29,30 6	8,354 2	16,06 6	42,2 61
4,000	23,94 7	6,740 8	10,73 2	33,1 78
6,000	13,11 4	4,002 4	5,270	19,2 91
8,000	7,431	2,693 2	2,483	11,8 34
10,000	4,052	1,819 4	1,052	7,31 3
12,000	2,512	1,186 0	0,612	4,64 6
12,250	12,14 5	17,48 14	0,565	52,9 36
12,500	21,11 1	25,98 27	0,553	71,5 38
12,750	26,43 0	22,78 49	0,638	70,7 27
13,000	31,67 5	23,23 00	0,677	67,8 29
13,333	31,07	19,73	0,797	56,8

	0	00		24
13,667	28,90 2	16,09 32	1,889	50,0 93
14,000	28,39 1	14,47 98	4,332	50,3 63
14,500	31,79 1	10,68 51	16,17 9	47,9 63
15,000	28,32 4	7,845 7	14,44 2	42,2 78
16,000	22,23 7	7,125 9	10,36 7	36,0 71
18,000	15,64 3	6,264 1	5,385	31,0 45
20,000	10,37 8	5,643 9	3,375	25,5 32
22,000	7,190	4,287 4	2,441	17,9 56
24,000	4,951	2,785 6	1,769	11,7 44
36,000	0,514	0,507 3	0,000	1,70 4
48,000	0,118	0,207 5	0,000	0,62 5

[00100] Tabla D

Tiempo (h)	Media	DE	Mín.	Máx.
0,000	0,000	0,0000	0,000	0,000
0,333	1,615	2,3529	0,000	7,407
0,667	11,193	18,1400	0,399	53,728
1,000	16,579	21,7819	0,933	65,244
1,333	22,438	23,6984	1,509	67,264
1,667	26,101	20,4174	1,353	63,278
2,000	28,668	17,0291	1,351	57,375
2,333	31,207	15,8512	1,283	57,137
2,667	32,818	14,4764	1,213	50,783
3,000	33,258	13,4321	1,403	46,871
4,000	30,585	7,0456	15,747	39,009
6,000	22,806	7,3331	8,877	38,354
8,000	13,772	5,0404	4,973	24,424
10,000	8,112	3,1977	2,517	13,829
12,000	5,126	2,4624	1,234	9,543
12,333	5,091	2,3872	1,210	9,758
12,667	8,481	6,7698	1,436	24,517
13,000	13,138	10,833	1,487	36,17

		2		9
13,333	18,502	15,073 8	1,607	41,06 7
13,667	26,219	19,414 7	2,182	53,58 3
14,000	28,412	18,334 6	6,113	57,10 9
14,333	35,094	16,876 3	9,667	59,16 5
14,667	33,783	13,042 3	12,128	53,74 8
15,000	33,594	10,740 6	15,058	48,70 0
16,000	28,655	7,2713	13,079	39,79 2
18,000	19,668	6,3442	9,605	29,23 8
20,000	13,993	6,4196	6,384	31,63 4
22,000	9,913	4,9327	5,673	24,52 0
24,000	7,757	4,6054	3,628	21,89 4
36,000	1,043	0,8138	0,265	3,380
48,000	0,321	0,2929	0,000	1,082

[00102] Las concentraciones plasmáticas medidas a lo largo de las secuencias de tratamiento para N-desmetil ivabradina se muestran en las Tablas E-H y se resumen en los gráficos de las FIGS. 2A-2B. Con respecto a las tablas, las concentraciones plasmáticas de N-desmetil ivabradina para el producto de prueba T1 (en ayunas) se muestran en la Tabla E, el producto de prueba T2 (en estado posprandial) se muestra en la Tabla F, el producto de referencia R1 (en ayunas) se muestra en la Tabla G, y el producto de referencia R2 (en estado posprandial) se muestra en la Tabla H.

[00103] Tabla E

Tiempo (h)	Media	DE	Mín.	Máx.
0,000	0,000	0,0000	0,000	0,000
0,250	0,000	0,0000	0,000	0,000
0,500	0,473	0,2335	0,000	1,019
0,750	0,949	0,4683	0,387	1,966
1,000	1,300	0,6646	0,420	2,712
1,333	1,693	0,7673	0,459	2,740
1,667	1,935	0,6537	0,451	2,665
2,000	2,542	0,8525	0,591	3,516
2,500	3,031	1,0186	0,936	4,604
3,000	3,835	1,0629	2,408	6,706
4,000	4,421	1,2981	2,681	7,473
6,000	4,561	1,0824	2,723	6,609
8,000	3,832	0,9315	1,971	5,338
10,000	3,726	1,0427	1,324	5,993
12,000	3,193	0,9163	1,218	5,289
14,000	2,708	1,1882	0,785	6,275
16,000	2,073	0,5420	0,660	2,663
20,000	1,857	0,5349	0,544	2,663
24,000	1,638	0,5170	0,566	2,468
36,000	0,635	0,2525	0,214	1,087

48,000	0,322	0,1936	0,000	0,604
--------	-------	--------	-------	-------

[00105] Tabla F

Tiempo (h)	Media	DE	Mín.	Máx.
0,000	0,000	0,0000	0,000	0,000
0,333	0,000	0,0000	0,000	0,000
0,667	0,063	0,1642	0,000	0,530
1,000	0,307	0,2916	0,000	0,873
1,333	0,554	0,4510	0,000	1,567
1,667	0,821	0,5596	0,000	1,868
2,000	1,149	0,6932	0,000	2,338
2,333	1,459	0,7625	0,282	2,636
2,667	1,839	0,7206	0,570	2,802
3,000	2,294	0,6747	0,779	3,219
4,000	3,064	0,8676	1,479	4,276
6,000	4,523	1,1361	2,538	6,622
8,000	4,287	1,3075	3,138	7,717
10,000	4,004	1,1469	2,900	7,315
12,000	3,570	0,7624	2,681	5,350
14,000	2,830	0,6623	2,022	3,859
16,000	2,312	0,5723	1,525	3,083
20,000	1,857	0,5315	1,242	2,693
24,000	1,694	0,5022	1,004	2,514
36,000	0,677	0,2994	0,387	1,361
48,000	0,328	0,2377	0,000	0,832

[00107] Tabla G

Tiempo (h)	Media	DE	Mín.	Máx.
0,000	0,000	0,0000	0,000	0,000
0,250	0,827	0,9846	0,000	2,816
0,500	3,916	2,1220	0,446	6,641
0,750	5,104	1,8481	2,367	8,275
1,000	5,019	1,7586	2,284	8,035
1,333	4,674	1,6784	2,450	8,636
1,667	4,467	1,4077	2,671	7,059
2,000	4,337	1,3439	2,425	7,438
2,500	4,016	1,2465	1,966	6,972
3,000	4,022	1,2987	2,339	7,571
4,000	3,755	1,0832	2,305	6,728
6,000	3,450	0,8644	2,375	5,806
8,000	2,642	0,5728	1,753	4,115
10,000	2,108	0,4792	1,455	3,227
12,000	1,675	0,3211	1,065	2,361
12,250	2,396	1,7049	0,977	6,824
12,500	3,557	2,8936	1,135	9,776
12,750	4,028	2,3244	1,224	7,591
13,000	4,790	2,7312	1,136	10,834
13,333	4,643	2,3575	1,158	9,468
13,667	4,319	1,9035	1,212	8,133
14,000	4,353	1,7036	1,557	7,822
14,500	4,665	1,2665	2,650	7,704
15,000	4,725	1,0905	3,375	7,688
16,000	4,129	0,8831	3,040	6,526
18,000	3,643	0,8572	2,293	5,675
20,000	3,137	0,6984	1,923	4,465
22,000	2,797	0,6958	1,765	4,056
24,000	2,562	0,5479	1,735	3,506
36,000	0,942	0,2814	0,494	1,522
48,000	0,495	0,1735	0,271	0,831

[00109] Tabla H

Tiempo (h)	Media	DE	Mín.	Máx.
0,000	0,000	0,0000	0,000	0,000
0,333	0,023	0,0871	0,000	0,326
0,667	0,482	0,8143	0,000	2,592
1,000	0,960	1,2274	0,000	3,470
1,333	1,413	1,3520	0,000	3,662
1,667	1,848	1,3106	0,000	4,082
2,000	2,241	1,4053	0,000	4,354
2,333	2,512	1,3559	0,000	4,701
2,667	2,638	1,0903	0,000	4,441
3,000	2,834	0,9642	0,000	4,220
4,000	3,004	0,7824	2,191	5,403
6,000	2,998	0,8026	1,970	4,727
8,000	2,377	0,5108	1,491	3,353
10,000	1,993	0,4248	1,230	2,835
12,000	1,636	0,3515	1,001	2,332
12,333	1,565	0,3252	1,138	2,275
12,667	1,693	0,4008	1,186	2,352
13,000	2,050	0,7696	1,187	3,305
13,333	2,444	1,2011	1,109	4,898
13,667	3,009	1,4787	1,103	6,064
14,000	3,398	1,5516	1,301	6,541
14,333	3,828	1,3267	1,726	6,702
14,667	3,878	1,1323	1,817	6,010
15,000	3,891	0,9989	2,321	6,061
16,000	3,753	0,7387	2,567	5,458
18,000	3,278	0,6769	2,272	4,514
20,000	2,850	0,6319	1,905	4,139
22,000	2,466	0,4609	1,776	3,304
24,000	2,447	0,5592	1,761	3,586
36,000	1,045	0,3301	0,666	1,737
48,000	0,548	0,2249	0,249	1,017

[00110] En la Tabla 12 se muestra un resumen de los parámetros farmacocinéticos de ivabradina para el Producto de prueba T1 y el Producto de referencia R1 en ayunas y en la Tabla 13 se resumen los parámetros farmacocinéticos de ivabradina para el Producto de prueba T2 y el Producto de referencia R2 en estado posprandial.

Tabla 12. Estadísticas descriptivas de los medios de formulación para Ivabradina en ayunas (Periodo I y Periodo II)

Parámetros (Unidades)	Media±DE (datos sin transformar)	
	Producto de prueba T1 (N=14)	Producto de referencia-R1 (N=14)
T _{max} (h)*	4,000(3,000-8,000)	1,000(0,500-14,500)
C _{max} (ng/mL)	38,740±9,4497	50,196±14,7521
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	397,740±160,0233	432,219±129,1801
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	402,540±159,2814	437,345±127,4905
Δz (1/h)	0,151±0,0413	0,184±0,0369
t _{1/2} (h)	4,844±1,0661	3,902±0,7866
AUC_%Extrap_obs (%)	1,440±1,4878	1,485±1,7027
T _{lag} (h)*	0,000(0,000-0,250)	0,0 (0,000-0,000)

*T_{max} y T_{lag} se presentan como un valor promedio (mín-máx)

Tabla 13. Estadísticas descriptivas de los medios de formulación para Ivabradina en estado posprandial (Periodo III y Periodo IV)

Parámetros (Unidades)	Media±DE (datos sin transformar)	
	Producto de prueba T2 (N=14)	Producto de referencia- R2 (N=14)
T _{max} (h)*	6,000(4,000-10,000)	3,000(1,333-14,333)
C _{max} (ng/mL)	41,451±8,5845	45,759±12,5515
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	423,776±125,328 8	497,036±145,0155
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	427,452±124,931 2	499,975±146,3887
Λ _z (1/h)	0,144±0,0283	0,158±0,0331
t _{1/2} (h)	4,959±0,8996	4,556±0,8391
AUC_%Extrap_obs (%)	0,985±0,7954	0,566±0,2168
T _{lag} (h)*	0,000(0,000-0,366)	0,000(0,000-0,350)

* T_{max} y T_{lag} se presentan como un valor promedio (mín-máx)

- 10 **[00111]** Los parámetros farmacocinéticos de N-desmetil ivabradina para el Producto de prueba T1 y el Producto de referencia R1 en ayunas se resumen en la Tabla 14 y los parámetros farmacocinéticos de N-desmetil ivabradina para el Producto de prueba T2 y el Producto de referencia R2 en estado posprandial en la Tabla 15.

Tabla 14. Estadísticas descriptivas de los medios de formulación de N-desmetilvabradina en ayunas (Periodo I y Periodo II)

Parámetros (Unidades)	Media±DE (datos sin transformar)	
	Producto de prueba- T1 (N=14)	Producto de referencia- R1 (N=14)
T _{max} (h)*	6,000(3,000-10,017)	12,500(0,750-15,000)
C _{max} (ng/mL)	4,934±1,1539	6,785±2,0501
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	86,099±20,5061	109,841±21,1940
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	92,334±21,5424	117,323±21,7097
λ _z (1/h)	0,065±0,0144	0,071±0,0120
t _{1/2} (h)	11,110±2,3729	10,039±1,6555
AUC_%Extrap_obs (%)	6,793±3,2603	6,426±2,9767
T _{lag} (h)*	0,250(0,250-0,500)	0,000(0,000-0,250)

*T_{max} y T_{lag} se presentan como un valor promedio (mín-máx)

5 **Tabla 15. Estadísticas descriptivas de los medios de formulación para N-desmetilvabradina en estado posprandial (Periodo III y Periodo IV)**

Parámetros (unidades)	Media±DE (Datos sin transformar)	
	Producto de prueba- T2 (N=14)	Producto de referencia- R2 (N=14)
T _{max} (h)*	6,000(4,017-10,000)	14,333(2,333-20,000)
C _{max} (ng/mL)	4,885±1,1884	4,538±0,9687
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	84,033±18,9702	92,725±14,9871
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	90,950±21,3056	102,153±18,2247
λ _z (1/h)	0,066±0,0135	0,064±0,0135
t _{1/2} (h)	10,908±2,0601	11,262±2,1692
AUC_%Extrap_obs (%)	7,446±2,8951	8,963±3,9776
T _{lag} (h)*	0,676(0,333-2,000)	0,667(0,000-3,000)

* $T_{\max}$ y T_{lag} se presentan como un valor promedio (mín-máx)

10 **[00112]** En resumen, los niveles plasmáticos de ivabradina aumentaron, después de la administración de las formulaciones de liberación prolongada de esta descripción, durante aproximadamente tres a diez horas y luego comenzaron a descender en una disminución sustancialmente lineal y prolongada desde el nivel plasmático máximo durante el resto del tiempo, período de veinticuatro horas, mientras se mantiene al menos un nivel terapéutico umbral del fármaco durante todo el período de veinticuatro horas. Por el contrario, las tabletas convencionales de liberación inmediata dan niveles máximos en plasma sanguíneo en 0,5 a 2,5 horas.

5 **[00113]** El efecto máximo de inhibición de la reducción de la frecuencia cardíaca con respecto a la concentración plasmática de ivabradina es comparable para todas las formulaciones (T1, T2, R1 y R2), que es de ~10 latidos/min. El efecto máximo de inhibición de la reducción de la frecuencia cardíaca con respecto a la concentración plasmática del derivado N-desmetilado (S18982) es comparable para todas las formulaciones (T1, T2, R1 y R2), que es de ~13 latidos/min. Según el análisis PK-PD anterior, se puede inferir que los niveles plasmáticos de ivabradina y el derivado N-desmetilado pueden estar potencialmente relacionados con la reducción de la frecuencia cardíaca.

10 **[00114]** La composición de liberación prolongada de esta invención, cuando se administró a voluntarios humanos sanos, proporcionó un perfil plasmático estable y relativamente plano durante 24 horas en comparación con la preparación convencional de productos de ivabradina de liberación inmediata. Además, la composición de liberación prolongada de la presente invención, cuando se administra como un solo comprimido por día, mantuvo el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo comparable con la de dos tabletas (administradas con 12 horas de diferencia, 1 tableta por la mañana y 1 tableta por la noche) de las preparaciones convencionales de liberación inmediata.

15 **[00115]** La administración del producto de prueba de esta invención proporcionó un método para obtener un perfil plano de concentración plasmática de fármaco frente al tiempo, proporcionando así un control del intervalo terapéutico plasmático más estricto que el que se puede obtener con la dosificación diaria múltiple. Por lo tanto, la administración de la tableta de liberación prolongada eliminó los agudos picos y valles (montañas y valles) en

los niveles de fármaco en plasma sanguíneo inducidos por dosis diarias múltiples con tabletas convencionales de liberación inmediata.

Ejemplo 3

Eficacia de las tabletas de ivabradina de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable

[00116] En la población general y en pacientes con enfermedad coronaria o IC, el aumento de la frecuencia cardíaca (FC) se correlaciona directamente con la mortalidad por cualquier causa o CV. El riesgo cardiovascular (CV) con el aumento de la FC fue informado por primera vez por el estudio de Framingham. A partir de entonces, el riesgo de aumento de la frecuencia cardíaca para la mortalidad se ha estudiado ampliamente, lo que sugiere un mayor riesgo en los resultados clínicos con aumento de la frecuencia cardíaca en la población general y en pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio de seguimiento a largo plazo de Framingham, la población general presentó un aumento de la mortalidad por todas las causas del 14% por cada 10 latidos por minuto (lpm) de aumento de la FC. Mientras que, en pacientes con IC, la FC en reposo de más de 80 lpm provocó una disfunción miocárdica que deterioró aún más la IC. La ivabradina de liberación prolongada (LP) se comparó con tabletas de liberación inmediata (LI) en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y disfunción sistólica.

[00117] Los pacientes que ya están estabilizados durante más de un mes con dosis estables de 5 mg o 7,5 mg de ivabradina recibieron una dosis de 10 o 15 mg de ivabradina de liberación prolongada una vez al día (producto de prueba en el Ejemplo 2) o una dosis de 5 o 7,5 mg de la ivabradina de liberación inmediata (producto de referencia en el Ejemplo 2) dos veces al día. La FC en reposo se evaluó antes de comenzar el régimen de tratamiento y después de 16, 46 y 91 días tomando 3 ECG consecutivos en 30 minutos mediante un ECG estándar automatizado de 12 derivaciones y se determinó la FC media derivada de las lecturas.

[00118] En la visita inicial, se reportó la media $\pm$ DE de la FC en reposo (lpm) de los pacientes bajo el brazo LP, el brazo LI y en general con los valores $62,8 \pm 9,47$, $63,6 \pm 8,85$ y $63,2 \pm 9,15$, respectivamente. Después de un período de tratamiento de 3 meses, la media $\pm$

15 DE de la FC en reposo (lpm) para los pacientes bajo el brazo LP, el brazo LI y en general se reportó como $63,9 \pm 9,35$, $63,7 \pm 9,59$ y $63,8 \pm 9,44$ con un cambio medio desde el inicio de $1,1 \pm 8,42$, $0,0 \pm 7,99$ y $0,6 \pm 8,20$ respectivamente, lo que indica que los tratamientos del estudio no tienen un efecto indebido en la FC en reposo (lpm) de los pacientes. La FIG. 3 no muestra ninguna diferencia en las estadísticas de resumen (media, mediana, Q1, Q3) entre el grupo LP y LI para el cambio medio desde el inicio hasta los 3 meses en FC. También se evaluó el cambio en la FC posterior a los tratamientos de LP y LI con ivabradina con respecto al género y al grupo de edad, lo que no dio lugar a ningún hallazgo significativo.

20 **[00119]** La composición de liberación prolongada de esta invención cuando se administró como una tableta por día consecutivamente durante 3 meses fue efectiva para estabilizar la frecuencia cardíaca cuando se administró a pacientes que padecían insuficiencia cardíaca congestiva con disfunción sistólica, en contraste con las preparaciones convencionales que deben administrarse como dos tabletas (una tableta por la mañana y una tableta por la noche) para lograr una eficacia similar.

25 **[00120]** Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones al alcance de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

30 **[00121]** Varios cambios y modificaciones a las modalidades de las invenciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Dichos cambios y modificaciones, incluidos, entre otros, los relacionados con estructuras químicas, sustituyentes, derivados, productos intermedios, síntesis, composiciones, formulaciones o métodos de uso de la invención, pueden realizarse sin apartarse del espíritu y alcance de los mismos.