



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 581**

51 Int. Cl.:  
**C07D 223/16** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06290326 .5**  
96 Fecha de presentación : **28.02.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1695965**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **Forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen.**

30 Prioridad: **28.02.2005 FR 05 01985**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2009**

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

72 Inventor/es: **Horvath, Stéphane;  
Auguste, Marie-Noëlle y  
Damien, Gérard**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

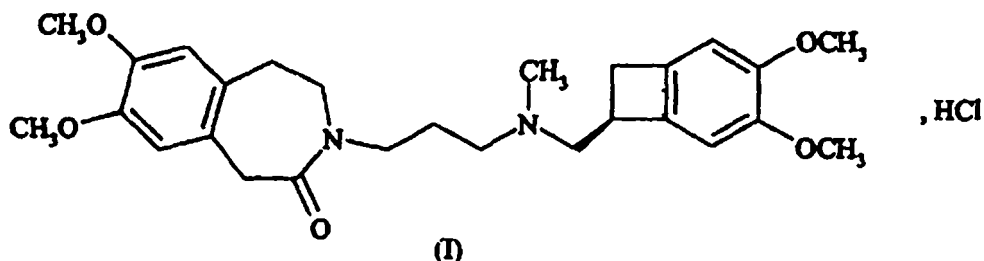
ES 2 313 581 T3

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

Forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen.

La presente invención se refiere a la forma cristalina  $\beta$  del clorhidrato de ivabradina, de fórmula (I), a su procedimiento de preparación, así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen.



La ivabradina, así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más en particular su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en especial propiedades bradicardizantes, que hacen de estos compuestos útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y los trastornos del ritmo asociados, así como en diferentes patologías que comprenden trastornos del ritmo, en particular supra-ventricular, y en la insuficiencia cardíaca.

La preparación y la utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más en particular de su clorhidrato, se han descrito en la patente europea EP 0 534 859.

Habida cuenta del interés farmacéutico por este compuesto, era primordial obtenerlo con una excelente pureza. Era igualmente importante poder sintetizarlo según un procedimiento fácilmente trasladable a escala industrial, y particularmente bajo una forma que permitiera filtración y secado rápidos. Por último, esta forma debería ser perfectamente reproducible, de fácil formulación y lo suficientemente estable como para permitir su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz o porcentaje de oxígeno.

La patente EP 0 534 859 describe un procedimiento para la síntesis de ivabradina y de su clorhidrato. Sin embargo, este documento no precisa las condiciones de obtención de la ivabradina bajo una forma que presente estas características de forma reproducible.

La Firma solicitante ha encontrado ahora que una sal particular de la ivabradina, su clorhidrato, podía obtenerse en una forma cristalina bien definida y presentando interesantes características de estabilidad y procesabilidad.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina  $\beta$  del clorhidrato de ivabradina, caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg  $2\theta$ , expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de área de línea (expresada en puntos x grados), de anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia interreticular  $d$  (expresada en Å):

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 313 581 T3

Línea n°	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	79	0,1506	5,636

ES 2 313 581 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

## ES 2 313 581 T3

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, isopropanol y agua, hasta disolución completa, luego se enfría progresivamente hasta cristalización completa y se recogen los cristales formados.

- 5
- En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el clorhidrato de ivabradina obtenido por cualquier procedimiento, por ejemplo el clorhidrato de ivabradina obtenido por el procedimiento de preparación descrito en la patente EP 0 534 859.
- 10
- Ventajosamente, la solución puede ser sembrada durante la etapa de enfriamiento.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y adecuados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden citar, más en particular, aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, las cápsulas, las tabletas, los supositorios, las cremas, las pomadas, los geles dérmicos, las preparaciones inyectables, las suspensiones bebibles.

20 La posología útil es adaptable según la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración, así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 1 a 500 mg al día, en una o varias tomas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

25 El espectro de difracción X sobre polvo fue medido con las condiciones experimentales siguientes:

- Difractómetro PANalytical X'Pert Pro, detector X'Celerator, cámara con regulación de temperatura,
- Tensión 45 KV, intensidad 40 mA,
- 30 - Montaje  $\theta$ - $\theta$
- Filtro de níquel ( $K\beta$ ),
- 35 - Hendidura de Soller sobre el haz incidente y sobre el haz difractado: 0,04 rad,
- Hendiduras de divergencia fija: ángulo  $1/8^\circ$ ,
- Máscara: 10 mm,
- 40 - Hendidura anti-difusión:  $1/4^\circ$ ,
- Modo de medida: continuo de  $3^\circ$  a  $30^\circ$ , con un incremento de  $0,017^\circ$ ,
- 45 - Tiempo de medida por paso: 19,7 s,
- Tiempo total: 4 min 32 s,
- Velocidad de medida:  $0,108^\circ/\text{s}$ .
- 50 - Temperatura de medida: ambiente

### Ejemplo 1

55 *Forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina*

Se precalentaron 720 ml de agua purificada a  $50^\circ\text{C}$ , luego se añadieron 250 g del clorhidrato de ivabradina obtenido según el procedimiento descrito en la patente EP 0 534 859, poco a poco, bajo agitación, y el medio se calentó a  $74^\circ\text{C}$  hasta disolución completa. La solución límpida resultante se calentó 2 h más a  $74^\circ\text{C}$ , entonces se dejó enfriar progresivamente, primeramente a  $40^\circ\text{C}$  y luego a temperatura ambiente. La solución se almacenó seguidamente a temperatura ambiente durante 2 días, luego la suspensión sólida se extendió en una fina capa sobre una placa de cristalización. El agua en exceso se eliminó bajo un ligero flujo de nitrógeno.

65 El contenido en agua del producto obtenido, determinado por colorimetría, era del 12,4%, lo que corresponde a un tetrahidrato.

## ES 2 313 581 T3

### *Diagrama de difracción X sobre polvo*

El perfil de difracción de rayos X del polvo (ángulos de difracción) de la forma  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina se caracteriza por las líneas significativas incluidas en la tabla siguiente:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

<b>Línea n°</b>	<b>Angulo 2<math>\theta</math> (grados)</b>	<b>Altura (puntos)</b>	<b>Área (puntos x grados)</b>	<b>FWHM (grados)</b>	<b>Distancia interreticular (Å)</b>
1	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

## Ejemplo 2

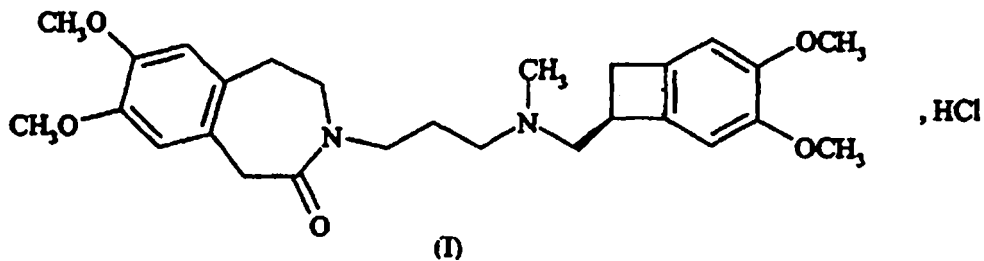
*Composición farmacéutica*

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados con 5 mg de ivabradina base:

Compuesto del Ejemplo 1	5,39 g
Almidón de maíz	20 g
Sílice coloidal anhidra	0,2 g
Manitol	63,91 g
PVP	10 g
Estearato de magnesio	0,5 g

## REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina, de fórmula (I):



caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de (ángulo de Bragg  $2\theta$ , expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de área de línea (expresada en puntos x grados), de anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia interreticular  $d$  (expresada en Å):

Línea n°	Angulo $2\theta$ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977

## ES 2 313 581 T3

	<b>Línea n°</b>	<b>Angulo 2θ (grados)</b>	<b>Altura (puntos)</b>	<b>Área (puntos x grados)</b>	<b>FWHM (grados)</b>	<b>Distancia inter- reticular (Å)</b>
5	11	15,0	716	94	0,1338	5,887
10	12	15,7	531	79	0,1506	5,636
	13	16,1	121	16	0,1338	5,502
15	14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
	15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
20	16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
	17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
25	18	20,4	296	34	0,1171	4,341
	19	20,7	767	51	0,0669	4,286
30	20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
	21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
35	22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
40	23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
	24	23,7	486	128	0,2676	3,751
45	25	23,9	504	50	0,1004	3,718
	26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
50	27	25,7	791	91	0,1171	3,464
	28	26,2	458	91	0,2007	3,406
55	29	26,6	221	44	0,2007	3,352
	30	27,4	706	151	0,2175	3,251
60	31	27,7	208	27	0,1338	3,215
65	32	28,1	483	40	0,0836	3,176

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

5

10

15

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina **caracterizado** porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y de agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, isopropanol y agua, hasta disolución completa, luego se enfría progresivamente hasta cristalización completa y se recogen los cristales formados.

20

3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque la solución de clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de enfriamiento.

25

4. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

30

5. Utilización de la forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes.

35

6. Utilización de la forma cristalina  $\beta$  de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y las alteraciones del ritmo asociadas, así como en diferentes patologías que comprenden alteraciones del ritmo, en particular supra-ventricular, y en la insuficiencia cardiaca.

40

45

50

55

60

65