

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2006.02.28	(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER 12, PLACE DE LA DÉFENSE 92415 COURBEVOIE CEDEX	FR
(30) Prioridade(s): 2005.02.28 FR 0501985		
(43) Data de publicação do pedido: 2006.08.30	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2008.09.10 197/2008	STÉPHANE HORVATH GÉRARD DAMIEN MARIE-NOËLLE AUGUSTE	FR FR FR
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

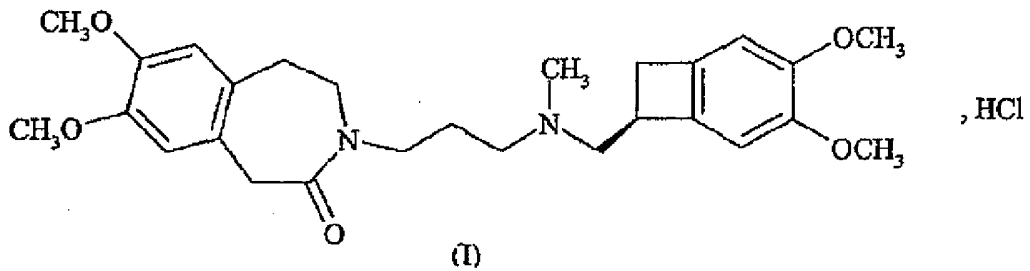
(54) Epígrafe: **FORMA CRISTALINA BETA DO CLORIDRATO DE IVABRADINA, O SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTENHAM**

(57) Resumo:

RESUMO

"Forma cristalina beta do cloridrato de ivabradina, o seu processo de preparação, e as composições farmacêuticas que a contenham"

Forma cristalina β do cloridrato de ivabradina com a fórmula (I):



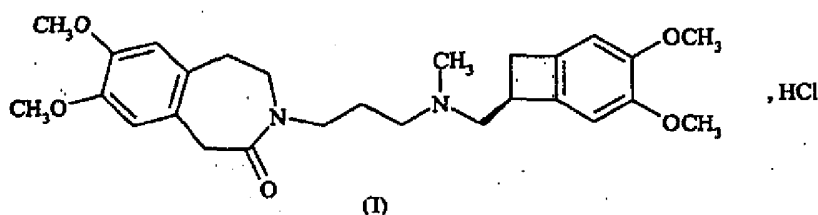
caracterizada pelo seu diagrama de difracção de raios-X de pós.

Medicamentos.

DESCRIÇÃO

"Forma cristalina beta do cloridrato de ivabradina, o seu processo de preparação, e as composições farmacêuticas que a contenham"

A invenção presente diz respeito à forma cristalina β do cloridrato de ivabradina com a fórmula (I), ao seu processo de preparação, bem como às composições farmacêuticas que o contenham.



A ivabradina, bem como os seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico, e mais em especial o seu cloridrato, têm propriedades farmacológicas e terapêuticas muito interessantes, nomeadamente propriedades bradicardisantes, que tornam estes compostos úteis para o tratamento ou a prevenção das diferentes situações clínicas de isquemia do miocárdio, tais como a angina de peito, o enfarte do miocárdio e as perturbações de ritmo que lhe estão associadas, bem como as diferentes patologias que comportam perturbações do ritmo, nomeadamente supra-ventriculares, e na insuficiência cardíaca.

A preparação e a utilização em terapêutica da ivabradina e dos seus sais de adição a um ácido aceitável do ponto de vista farmacêutico, e mais particularmente do seu cloridrato, foram descritas na patente europeia EP 0 534.859.

Tendo em conta o interesse farmacêutico deste composto, era primordial obtê-lo com um grau de pureza excelente. Era igualmente importante poder sintetizá-lo de acordo com um processo facilmente transponível para a escala industrial, e nomeadamente sob uma forma que permita uma filtração e uma secagem rápidas. Por último, esta forma deve ser perfeitamente reproduzível, facilmente formulada e suficientemente estável para permitir a sua armazenagem prolongada sem condições especiais de temperatura, de luz incidente nem de taxa de oxigénio.

A patente EP 0 534.859 descreve um processo de síntese da ivabradina e do seu cloridrato. no entanto, este documento não pormenoriza as condições em que se obtém a ivabradina sob uma forma que apresente essas características, de um modo reproduzível.

A solicitante verificou presentemente que era possível obter um sal específico da ivabradina, o cloridrato, sob uma forma cristalina bem definida, e que apresenta características interessantes de estabilidade e de processabilidade.

Mais especificamente, a invenção presente diz

respeito à forma cristalina β do cloridrato de ivabradina, caracterizada pelo diagrama de difracção de raios-X de pós que se segue, medido num difractómetro PANalytical X'Pert Pro com um detector X'Celerator, e expresso em termos de posição de risca (ângulo de Bragg 2θ , expresso em graus), de altura de risca (expresso em golpes), de superfície de risca (expressa em golpes x graus), de largura das riscas a meia altura ("FWHM", expressa em graus) e de distância inter-recticular d (expressa em Å):

Risca n°	Ângulo 2θ (graus)	Altura (golpes)	Superfície (golpes x graus)	FWHM (graus)	Distância inter-recticular (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
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254

Risca n°	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (golpes)	Superfície (golpes x graus)	FWHM (graus)	Distância inter- recticular (Å)
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

A invenção diz igualmente respeito a um processo de preparação da forma cristalina β do cloridrato de

ivabradina, caracterizado por se aquecer uma mistura de cloridrato de ivabradina e água, ou uma mistura de cloridrato de ivabradina, isopropanol e água, até se completar a dissolução, e em seguida por se arrefecer progressivamente até à cristalização completa e por se recolherem os cristais formados.

- No processo de cristalização de acordo com a invenção, pode utilizar-se o cloridrato da ivabradina obtido por qualquer processo, por exemplo o cloridrato de ivabradina obtido pelo processo de preparação descrito na patente EP 0 534.859.
- A solução pode vantajosamente sofrer uma sementeira durante o passo de arrefecimento.

A invenção abrange também composições farmacêuticas contendo a título de princípio activo a forma cristalina β do cloridrato de ivabradina com um ou mais excipientes inertes, não tóxicos e apropriados. Entre as composições farmacêuticas de acordo com a invenção, podem citar-se mais em particular aquelas que convenham para administração por via oral, parentérica (endovenosa ou subcutânea), nasal, os comprimidos simples ou drageificados, os comprimidos sublinguais, as gélulas, as tabletes, os supositórios, os cremes, as pomadas, os geles dérmicos, as preparações injectáveis, as suspensões bebíveis.

A posologia útil é adaptável de acordo com a natureza e com a severidade da doença, a via de administração, bem como a idade e o peso do paciente. Esta posologia varia entre 1 e 500 mg por dia, em uma ou diversas tomadas.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção.

O espectro de difracção de raios-X de pós foi medido nas seguintes condições experimentais:

- Difractómetro PANalytical X'Pert Pro, detector X'Celerator, câmara com temperatura regulada,
- Tensão 45 KV, intensidade 40mA,
- Montagem θ - θ ,
- Filtro de níquel (K β),
- Fenda de Soller sobre o feixe incidente e sobre o feixe difractado: 0,04 rad,
- Fendas de divergência fixa: ângulo 1/8°,
- Máscara: 10 mm,
- Fenda anti-difusão: 1/4°,

- Modo de medição: contínuo de 3° a 30°, com incrementos de 0,017°,
- Tempo de medição por passo: 19,7 s,
- Tempo total: 4 minutos a 32 s,
- Velocidade de medição: 0,108 °/s.
- Temperatura de medição: ambiente.

EXEMPLO 1: Forma cristalina β do cloridrato de ivabradina

Aquecem-se previamente 720 mL de água purificada a 50°C, e em seguida adicionam-se-lhe em porções e sob agitação 250 g do cloridrato de ivabradina obtido de acordo com o processo descrito na patente EP 0 534.859, e aquece-se a mistura a 74°C até se completar a dissolução. Aquece-se a solução límpida resultante durante mais duas horas a 74°C, e depois arrefece-se progressivamente, primeiro até 40°C, e em seguida até à temperatura ambiente. A solução é em seguida armazenada à temperatura ambiente durante 2 dias, e em seguida espalha-se a suspensão sólida em camada fina sobre uma placa de cristalização. Arrasta-se a água em excesso com um caudal suave de azoto.

O teor em água no produto, determinado por coulometria, é de 12,4 %, o que corresponde a um tetrahidrato.

Diagrama de difracção de Raios-X de pós:

O perfil de difracção de raios-X do pó (ângulos de difracção) da forma β do cloridrato de ivabradina é constituído por riscas significativas que se listam na tabela seguinte:

Risca n°	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (golpes)	Superfície (golpes x graus)	FWHM (graus)	Distância inter-recticular (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
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

Risca n°	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (golpes)	Superfície (golpes x graus)	FWHM (graus)	Distância inter-recticular (Å)
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

EXEMPLO 2: Composição farmacêutica

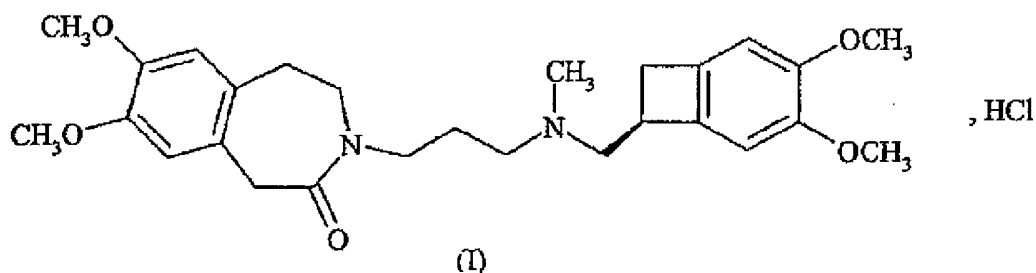
Fórmula de preparação para 1.000 comprimidos doseados a 5 mg de ivabradina base:

Composto do exemplo 1	5,39 g
Amido de milho	20 g
Sílica coloidal anidro	0,2 g
Manitol	63,91 g
PVP	10 g
Estearato de magnésio	0,5 g

Lisboa, 29 de Setembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina β do cloridrato de ivabradina com a fórmula (I):



caracterizada pelo diagrama de difracção de raios-X de pós seguinte, medido com um difractómetro PANalytical X'Pert Pro com um detector X'Celerator, e expresso em termos de posição de risca (ângulo de Bragg 2 teta, expresso em graus), de largura de risca a média altura ("FWHM", expressa em graus) e de distância inter-reticular d (expressa em Å):

Risca n°	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (golpes)	Superfície (golpes x graus)	FWHM (graus)	Distância 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

Risca n°	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (golpes)	Superfície (golpes graus)	FWHM (graus)	Distância inter-recticular (Å)
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
Risca n°	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (golpes)	Superfície (golpes graus)	FWHM (graus)	Distância inter-recticular (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

2. Processo de preparação da forma cristalina β do cloridrato de ivabradina, **caracterizado por se aquecer** uma mistura de cloridrato de ivabradina com água ou uma mistura de cloridrato de ivabradina, isopropanol e água até à dissolução completa, se arrefecer em seguida progressivamente até à cristalização completa, e se recolherem os cristais formados.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por a solução do cloridrato de ivabradina sofrer uma sementeira durante o passo de arrefecimento.**

4. Composição farmacêutica contendo a título de princípio activo a forma cristalina β do cloridrato de ivabradina de acordo com a reivindicação 1, em combinação

com um ou mais veículos inertes, não tóxicos e aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

5. Utilização da forma cristalina β do cloridrato de ivabradina de acordo com a reivindicação 1, para o fabrico de medicamentos úteis como bradicardisantes.

6. Utilização da forma cristalina β do cloridrato de ivabradina de acordo com a reivindicação 1, para o fabrico de medicamentos úteis para o tratamento ou a prevenção de diversas situações clínicas de isquémia do miocárdio, tais como a angina de peito, o enfarte do miocárdio e as perturbações do ritmos associadas, bem como nas diversas patologias que incluam perturbações do ritmo, nomeadamente supra-ventriculares, e na insuficiência cardíaca.

Lisboa, 29 de Setembro de 2008