



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0600796-1 B1



(22) Data do Depósito: 24/02/2006

(45) Data de Concessão: 19/02/2019

(54) Título: FORMA GAMA-CRISTALINA DE CLORIDRATO DE IVABRADINA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO MESMO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO O MESMO

(51) Int.Cl.: A61K 31/55; A61P 9/10.

(30) Prioridade Unionista: 28/02/2005 FR 05 01989.

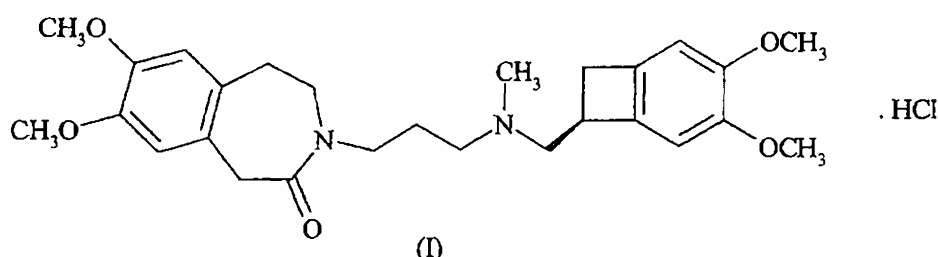
(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER.

(72) Inventor(es): STÉPHANE HORVATH; MARIE-NOËLLE AUGUSTE; GÉRARD DAMIEN.

(57) Resumo: FORMA GAMA-CRISTALINA DE CLORIDRATO DE IVABRADINA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO MESMO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO O MESMO. A presente invenção refere-se a uma forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina de fórmula (I): caracterizada por seu diagrama de difração de raios X no pó. Medicamentos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMA GAMA-CRISTALINA DE CLORIDRATO DE IVABRADINA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO MESMO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO O MESMO".

5 A presente invenção refere-se à nova forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina de fórmula (I), a um processo para preparação do mesmo e a composições farmacêuticas contendo o mesmo.



10 Ivabradina e seus sais de adição com um ácido farmacêuticamente aceitável, e mais especialmente seu cloridrato, têm propriedades farmacológicas e terapêuticas muito valiosas, especialmente propriedades bradicárdicas, que tornam esses compostos úteis no tratamento ou na prevenção de várias situações clínicas de isquemia do miocárdio tais como angina do peito, infarto do miocárdio e distúrbios de ritmo associados, e também em várias patologias que envolvem distúrbios do ritmo, especialmente distúrbio

15 do ritmo supraventriculares e falência cardíaca.

A preparação e o uso terapêutico de ivabradina e seus sais de adição com um ácido farmacêuticamente aceitável, e mais especialmente seu cloridrato, foram descritos no relatório de patente europeu EP 0534859.

20 Em vista do valor farmacêutico deste composto, tem sido de primordial importância obtê-lo com pureza excelente. Tem sido importante também poder sintetizá-lo por meio de um processo que possa ser prontamente convertido em escala industrial, especialmente em uma forma que permita rápida filtração e secagem. Finalmente, essa forma tinha que ser perfeitamente reproduzível, de fácil formulação e suficientemente estável

25 para permitir sua armazenagem durante longos períodos sem requisitos especiais de temperatura, luz ou nível de oxigênio.

O relatório de patente EP 0534859 descreve um processo de síntese para ivabradina e seus cloridratos. Entretanto, esse documento não especifica as condições para obtenção de ivabradina em uma forma que apresente aquelas características de maneira reproduzível.

5 A requerente verificou que um determinado sal de ivabradina, o cloridrato, pode ser obtido em uma forma cristalina que é bem definida e que apresenta valiosas características de estabilidade e processabilidade.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se à forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina, que é caracterizada pelo seguinte diagrama de difração de raios X no pó, medido utilizando-se um difractômetro PANalytical X'Pert Pro juntamente com um detector X'Celerator e expresso em termo de uma posição de raio (ângulo de Bragg 2 teta, expresso em graus), altura de raio (expressa em contagem), área de raio (expressa em contagem x graus), largura de raio em meia-altura ("FWHM", expressa em

10

15

Raio Nº	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (contagem)	Área (contagem x graus)	FWHM (graus)	Distância interplanar (Å)
1	4,2	1456	144	0,1004	20,762
2	6,9	125	99	0,8029	12,880
3	8,4	182	18	0,1004	10,503
4	10,7	240	32	0,1338	8,249
5	11,3	74	15	0,2007	7,858
6	12,0	644	64	0,1004	7,392
7	12,5	1476	219	0,1506	7,060
8	13,4	2691	400	0,1506	6,612
9	14,5	541	80	0,1506	6,119
10	14,8	104	17	0,1673	5,981
11	15,9	815	67	0,0836	5,559
12	16,3	501	74	0,1506	5,419
13	17,0	1168	154	0,1338	5,210
14	17,9	430	43	0,1004	4,962
15	19,0	667	121	0,184	4,672
16	19,8	527	104	0,2007	4,483

Raio N°	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (contagem)	Área (contagem x graus)	FWHM (graus)	Distância interplanar (Å)
17	20,2	726	144	0,2007	4,392
18	20,5	282	28	0,1004	4,323
19	21,1	2255	260	0,1171	4,208
20	21,4	694	68	0,1004	4,147
21	21,6	744	86	0,1171	4,111
22	22,3	175	35	0,2007	3,987
23	23,5	310	61	0,2007	3,784
24	24,2	1635	270	0,1673	3,683
25	24,5	1335	220	0,1673	3,625
26	24,9	523	95	0,184	3,568
27	25,5	657	130	0,2007	3,485
28	26,0	933	154	0,1673	3,431
29	26,4	1549	230	0,1506	3,380
30	26,8	419	83	0,2007	3,323
31	27,3	350	69	0,2007	3,267
32	28,0	1108	146	0,1338	3,186
33	29,1	144	19	0,1338	3,066

A invenção refere-se também a um processo para a preparação da forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina, em que o processo é caracterizado pelo fato de que uma mistura de cloridrato de ivabradina e 2-etoxietanol, uma mistura de cloridrato de ivabradina, 2-etoxietanol e água ou uma

5 mistura de cloridrato de ivabradina, etanol e água é aquecida até que a dissolução esteja completa e depois resfriada até a cristalização esteja completa, e o produto é coletado por filtração.

- No processo de cristalização de acordo com a invenção, é possível utilizar cloridrato de ivabradina obtido por qualquer processo, por exemplo,
- 10 cloridrato de ivabradina obtido pelo processo de preparação descrito no relatório de patente EP 0534859.
- A solução pode ser vantajosamente semeada durante a etapa de esfriamento.

A invenção refere-se também a composições farmacêuticas

compreendendo, como agente ativo, a forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina juntamente com um ou mais excipientes inertes, atóxicos apropriados. Entre as composições farmacêuticas de acordo com a invenção, podem ser mencionadas mais especialmente aquelas que são adequados para administração oral, parenteral (intravenosa ou subcutânea) ou nasal, comprimidos ou drágeas, comprimidos sublinguais, cápsulas de gelatina, pastilhas, supositórios, cremes, pomadas, géis para a pele, preparados injetáveis, suspensões bebíveis.

A dosagem útil pode ser variada de acordo com a natureza e a gravidade do distúrbio, a via de administração e a idade e o peso do paciente. A dosagem varia de 1 a 500 mg por dia em uma ou mais administrações.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção.

O espectro de difração de raios X no pó foi medido sob as seguintes condições experimentais:

- difratômetro PANalytical X'Pert Pro, detector X'Celerator, câmara regulada por temperatura,
- tensão 45 kV, intensidade 40 mA,
- montagem θ - θ ,
- filtro de níquel ($K\beta$),
- fenda Soller de feixe incidente e feixe difratado 0: 0,4 rad,
- ângulo fixo de fendas de divergência: $1/8^\circ$,
- máscara: 10 mm,
- fenda antidispersão: $1/4^\circ$,
- modo de medição: contínuo de 3° a 30° , incrementos de $0,017^\circ$,
- tempo de medição por etapa: 19,7 s,
- tempo total: 4 min 32 s,
- velocidade de medição: $0,108^\circ/\text{s}$,
- temperatura de medição: ambiente.

EXEMPLO 1: Forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina

40 ml de 2-etoxietanol são preaquecidos até 80°C , e depois 8,4 g de cloridrato de ivabradina obtido de acordo com o processo descrito no

relatório de patente EP 0534859 são adicionados em porções, com agitação, e a mistura é aquecida a 80°C até que a dissolução esteja completa. Após voltar à temperatura ambiente, a solução é armazenada durante 8 dias, e depois os cristais formados são coletados por filtração e enxaguados com

5 ciclohexano.

O teor de água dos cristais obtidos, determinado por coulometria é de 3,5%, que corresponde a um monohidrato.

Diagrama de difração de raios X no pó:

O perfil de difração de pó em raios X (ângulos de difração) da forma γ de cloridrato de ivabradina é dado pelos raios significativos conferidos na seguinte tabela:

10

Raio N°	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (contagem)	Área (contagem x graus)	FWHM (graus)	Distância interplanar (Å)
1	4,2	1456	144	0,1004	20,762
2	6,9	125	99	0,8029	12,880
3	8,4	182	18	0,1004	10,503
4	10,7	240	32	0,1338	8,249
5	11,3	74	15	0,2007	7,858
6	12,0	644	64	0,1004	7,392
7	12,5	1476	219	0,1506	7,060
8	13,4	2691	400	0,1506	6,612
9	14,5	541	80	0,1506	6,119
10	14,8	104	17	0,1673	5,981
11	15,9	815	67	0,0836	5,559
12	16,3	501	74	0,1506	5,419
13	17,0	1168	154	0,1338	5,210
14	17,9	430	43	0,1004	4,962
15	19,0	667	121	0,184	4,672
16	19,8	527	104	0,2007	4,483
17	20,2	726	144	0,2007	4,392
18	20,5	282	28	0,1004	4,323
19	21,1	2255	260	0,1171	4,208
20	21,4	694	68	0,1004	4,147

Raio Nº	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (contagem)	Área (conta- gem x graus)	FWHM (graus)	Distância in- terplanar (Å)
21	21,6	744	86	0,1171	4,111
22	22,3	175	35	0,2007	3,987
23	23,5	310	61	0,2007	3,784
24	24,2	1635	270	0,1673	3,683
25	24,5	1335	220	0,1673	3,625
26	24,9	523	95	0,184	3,568
27	25,5	657	130	0,2007	3,485
28	26,0	933	154	0,1673	3,431
29	26,4	1549	230	0,1506	3,380
30	26,8	419	83	0,2007	3,323
31	27,3	350	69	0,2007	3,267
32	28,0	1108	146	0,1338	3,186
33	29,1	144	19	0,1338	3,066

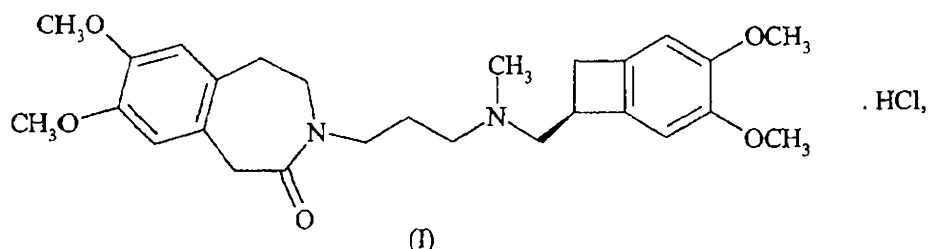
EXEMPLO 2: Composição farmacêutica

Fórmula para a preparação de 1000 comprimidos, cada um con-
tendo 5 mg de base ivabradina:

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

REIVINDICAÇÕES

1. Forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina de fórmula (I):



5 caracterizada pelo seguinte diagrama de difração de raios X no pó medido, utilizando-se um difractômetro PANalytical X'Pert Pro juntamente com um detector X'Celerator e expresso em termo de uma posição de raio (ângulo de Bragg 2 teta, expresso em graus), altura de raio (expressa em contagem), área de raio (expressa em contagem x graus), largura de raio em meia-altura ("FWHM", expressa em graus) e distância interplanar d (expressa em Å):

Raio N°	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (contagem)	Área (contagem x graus)	FWHM (graus)	Distância interplanar (Å)
1	4,2	1456	144	0,1004	20,762
2	6,9	125	99	0,8029	12,880
3	8,4	182	18	0,1004	10,503
4	10,7	240	32	0,1338	8,249
5	11,3	74	15	0,2007	7,858
6	12,0	644	64	0,1004	7,392
7	12,5	1476	219	0,1506	7,060
8	13,4	2691	400	0,1506	6,612
9	14,5	541	80	0,1506	6,119
10	14,8	104	17	0,1673	5,981
11	15,9	815	67	0,0836	5,559
12	16,3	501	74	0,1506	5,419
13	17,0	1168	154	0,1338	5,210
14	17,9	430	43	0,1004	4,962
15	19,0	667	121	0,184	4,672

Raio Nº	Ângulo 2 teta (graus)	Altura (contagem)	Área (contagem x graus)	FWHM (graus)	Distância interplanar (Å)
16	19,8	527	104	0,2007	4,483
17	20,2	726	144	0,2007	4,392
18	20,5	282	28	0,1004	4,323
19	21,1	2255	260	0,1171	4,208
20	21,4	694	68	0,1004	4,147
21	21,6	744	86	0,1171	4,111
22	22,3	175	35	0,2007	3,987
23	23,5	310	61	0,2007	3,784
24	24,2	1635	270	0,1673	3,683
25	24,5	1335	220	0,1673	3,625
26	24,9	523	95	0,184	3,568
27	25,5	657	130	0,2007	3,485
28	26,0	933	154	0,1673	3,431
29	26,4	1549	230	0,1506	3,380
30	26,8	419	83	0,2007	3,323
31	27,3	350	69	0,2007	3,267
32	28,0	1108	146	0,1338	3,186
33	29,1	144	19	0,1338	3,066

2. Processo para a preparação da forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que uma mistura de cloridrato de ivabradina e 2-etoxietanol, uma mistura de cloridrato de ivabradina, 2-etoxietanol e água, ou uma mistura de cloridrato de ivabradina, etanol e água é aquecida até que a dissolução esteja completa e depois resfriada até que a cristalização esteja completa, e o produto é coletado por filtração.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a solução de cloridrato de ivabradina é semeada durante a etapa de esfriamento.

4. Composição farmacêutica compreendendo, como ingrediente ativo, a forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina como definido na reivin-

dicação 1, em combinação com um ou mais veículos atóxicos, inertes farmacologicamente aceitáveis.

- 5 5. Uso da forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina como definido na reivindicação 1, na fabricação de medicamentos que são de uso como bradicárdicos.

35

- 10 6. Uso da forma γ -cristalina de cloridrato de ivabradina como definido na reivindicação 1, na fabricação de medicamentos que são de uso no tratamento ou na prevenção de várias situações clínicas de isquemia do miocárdio, tais como angina do peito, infarto do miocárdio e distúrbios do ritmo associados, e também em várias patologias que envolvem distúrbios do ritmo, especialmente distúrbios do ritmo supraventricular, e em falência cardíaca.