

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2014-478

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



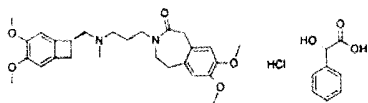
ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.07.2014**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.09.2015**
(Věstník č. 37/2015)

- (71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10- Dolní Měcholupy, CZ
- (72) Původce:
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Veronika Sládková, Jindřichův Hradec, CZ
Eliška Skořepová, Praha 8, CZ
Gregor Sedmak, 1291 Skofljica, SI
- (74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

- (54) Název přihlášky vynálezu:
**Pevná forma Ivabradin hydrochloridu a
(R)-mandlové kyseliny a její farmaceutická
kompozice**

- (57) Anotace:
Předložené řešení se týká nové pevné formy ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny vzorce II, v molárním poměru 1:1. Způsob přípravy uvedeného kokryystalu spočívá ve smíchání nebo mletí jednotlivých složek v přítomnosti rozpouštědla. Dalším předmětem předloženého řešení je polymorfně stálá farmaceutická kompozice a granulát, jenž obsahuje kokryystal a farmaceuticky přijatelný excipient.



(II)

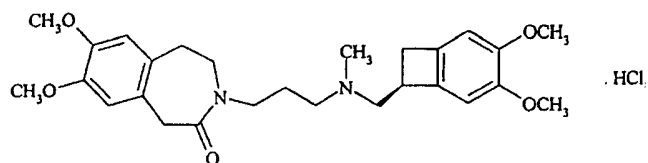
Pevná forma Ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny a její farmaceutická kompozice

Oblast techniky

Vynález se týká nové pevné formy ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny, způsobů její přípravy a fyzikálně stálé farmaceutické kompozice obsahující tuto pevnou formu.

Dosavadní stav techniky

Ivabradin, 3-[3-({[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino)propyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-2-on hydrochlorid, reprezentovaný chemickým vzorcem (I),



(I)

se v léčivých přípravcích (originální přípravek Procorolan 5 mg; 7,5 mg) vyskytuje ve formě hydrochloridu. Je představitelem nově konstituované skupiny, označované jako inhibitory sinusového uzlu čili bradiny. Mechanismus působení ivabradinu spočívá v inhibici spontánní depolarizace buněk sinusového uzlu blokadou specifického kaliového kanálu *I_f*. Ivabradin účinně snižuje srdeční frekvenci a následně spotřebu kyslíku myokardem. Indikací ivabradinu je symptomatická léčba anginy pectoris.

Příprava a terapeutické použití ivabradinu a jeho solí, především hydrochloridu, jsou popsány v patentu EP 0 534 859.

U ivabradinu hydrochloridu je známa řada polymorfních forem. Servier popsal následující polymorfy: alpha (EP 1 589 005), beta (EP 1 695 965), beta-d (EP 1 695 710), gama (EP 1 707 562), gama-d (EP 1 695 709), delta a delta d (WO2007042656 a WO2007042657). Později byly popsány další polymorfy ivabradin hydrochloridu: forma I (WO2008065681), forma IV (WO2013064307) a formy Z, X a K v WO2011098582. V patentové přihlášce WO2008146308 je popsána amorfni forma.

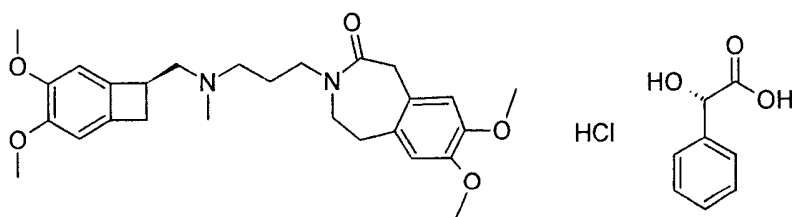
Ze solí ivabradinu byl popsán oxalát v WO2008/146308 a sulfát v WO2010081342.

Kokrystaly jsou stechiometrické multimomentní sloučeniny složené ze dvou a více molekulárních nebo iontových sloučenin, které jsou za pokojové teploty v pevném stavu. Farmaceutické kokrystaly se nejčastěji skládají z molekuly aktivní sloučeniny a kokrystalizačního partnera (neaktivní molekuly). Kokrystalizační partner musí splňovat podmínku farmaceutické akceptovatelnosti. Kokrystaly jsou ve farmacii intenzivně studovány, neboť představují další početnou skupinu pevných forem vedle polymorfů, hydrátů, solvátů a solí. Kokrystaly vykazují odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti, například rozpustnost nebo rozpouštěcí rychlost související přímo s biodostupností léčivé látky. Kokrystaly ivabradinu, popř. ivabradin hydrochloridu, nebyly dosud v literatuře popsány.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou způsoby přípravy kokrystalu ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny (ICIRM), jeho charakterizace a příprava farmaceutické kompozice obsahující tento kokrystal. Připravený kokrystal vykazuje vysokou fyzikální stabilitu, a tak se ukazuje vhodnou pevnou formou ivabradin hydrochloridu použitelnou ve farmaceutické kompozici.

Kokrystal ivabradin hydrochloridu s (*R*)-mandlovou kyselinou v molárním poměru 1:1 reprezentovaný chemickým vzorcem II:



(II),

přičemž uvedený kokrystal vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 6,9; 11,5; 15,6; 17,0; 17,7; 20,6; $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta, při použití záření CuK_α $\lambda = 0,1542$ nm, mřížkové parametry $a = 0,754$ nm, $b = 0,863$ nm, $c = 5,1506$ nm, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ a v DSC záznamu hlavní onset teploty při 132°C .

Kokrystal se připravuje smícháním ivabradin hydrochloridu, (*R*)-mandlové kyseliny a rozpouštědla. Další možností přípravy je mletí ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny.

Dalším provedením vynálezu je polymorfně stálá farmaceutická kompozice obsahující kokrystal ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny.

Dalším provedením vynálezu je také granulát skládající se z kokrystalu ivabradin HCl a (*R*)-mandlové kyseliny a alespoň jednoho farmaceuticky přijatelného excipientu, přičemž jsou navzájem v těsném kontaktu („intimate contact“).

Objasnění výkresů
Popis obrázků

Obrázek 1. RTG práškový záznam kokrystalu ICIRM.

Obrázek 2. RTG práškový záznam kokrystalu ICIRM (horní záznam). Difraktogramy výchozí formy ivabradin hydrochloridu (forma II, uprostřed) a kyseliny (*R*)-mandlové (dole) jsou také uvedeny.

Obrázek 3. ssNMR spektrum kokrystalu ICIRM (DOLE. Srovnání se spektry obou vstupních komponent: nahoře (*R*) mandlová kyselina, uprostřed forma II ivabradin hydrochlorid.

Obrázek 4. Porovnání teoretického (dole) a experimentálního (horní záznam) RTG práškového záznamu.

Obrázek 5. DSC záznam kokrystalu ICIRM.

Obrázek 6. Ramanovo spektrum kokrystalu ICIRM.

Obrázek 7. Infračervené spektrum kokrystalu ICIRM.

Obrázek 8. DVS křivka kokrystalu ICIRM.

Příklady uskutečnění
Podrobný popis vynálezu

Předmětem vynálezu je nová pevná forma ivabradin hydrochloridu, jeho kokrystalu s (*R*)-mandlovou kyselinou s fyzikálně-chemickými vlastnostmi vhodnými pro použití ve farmacii.

Vynález popisuje způsoby přípravy kokrystalu ivabradin hydrochloridu s (*R*)-mandlovou kyselinou: (i) suspedování směsi ivabradin hydrochloridu a *R*-mandlové kyseliny v malém množství rozpouštědla a následné míchání suspenze v třepačce, (ii) hnětení směsi ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny v kulovém mlýnku za přítomnosti několika kapek

rozpouštědla, (iii) pomalé chlazení zahorka nasyceného roztoku obsahujícího ivabradin hydrochlorid a kyselinu (*R*)-mandlovou. Další možností přípravy může být (iv) sprejové sušení roztoku ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny v ethanolu.

Takto připravený kokrystal ivabradin hydrochloridu s (*R*)-mandlovou kyselinou, který nebyl dosud v literatuře popsán, byl charakterizován následujícími analytickými metodami: RTG prášková difrakce (XRPD), difrakce na monokrystalu (SXRD), Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC), Ramanova spektroskopie, IČ spektroskopie, NMR spektroskopie a dynamická sorpce par (DVS).

Krystalová forma kokrystalu ICIRM podle tohoto vynálezu je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 1. Tabulka 1 zahrnuje reflexe, jejichž hodnoty relativní intenzity jsou vyšší než 2 procenta. Charakteristické difrakční píky kokrystalu ICIRM podle tohoto vynálezu jsou: 6,9; 11,5; 15,6; 17,0; 17,7; 20,6; $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na obrázku 1. Obrázek 2 znázorňuje RTG práškový záznam kokrystalu ICIRM a práškové záznamy komponent, ze kterých byl kokrystal připraven: formu II ivabradin hydrochloridu (prostřední difraktogram) a (*R*)-mandlovou kyselinu (spodní difraktogram). Je patrné, že difraktogram kokrystalu se liší od difraktogramů výchozích komponent. Horní difraktogram tak odpovídá zcela nové fázi – kokrystalu. Pevnofázová NMR spektra potvrdila pozorování z RTG práškové difrakce: spektrum kokrystalu se odlišuje od spekter výchozích komponent (Obrázek 3).

Tabulka 1.

Pozice ($^\circ 2$ Theta)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) = 0,1 nm	Rel. Intenzita (%)
3,46	25,530	4,6
6,87	12,873	9,9
11,46	7,721	17,8
11,78	7,510	15,3
12,72	6,957	2,9
13,51	6,555	2,2
14,45	6,131	2,3
15,58	5,681	22,2
16,36	5,417	5,1

Pozice (°2 Theta)	Mezirovinná vzdálenost d (Å) = 0,1 nm	Rel. Intenzita (%)
16,98	5,222	84,4
17,72	5,006	100,0
18,63	4,763	20,6
19,34	4,590	5,5
19,63	4,523	5,5
20,58	4,315	35,1
20,81	4,268	10,7
21,18	4,195	4,7
21,48	4,137	5,5
22,20	4,005	15,7
22,98	3,870	18,2
23,40	3,802	15,2
23,63	3,765	17,9
24,21	3,677	48,3
24,63	3,615	11,3
25,78	3,456	14,9
26,04	3,422	7,3
26,56	3,356	11,4
26,96	3,307	5,7
27,38	3,257	5,4
28,29	3,155	4,6
28,68	3,112	3,4
29,95	2,984	4,4
30,39	2,941	2,6
31,28	2,860	4,9
32,42	2,761	2,6
33,31	2,690	5,6
33,88	2,646	2,5
34,83	2,577	2,7
35,37	2,538	2,7

Stechiometrie kokrystalu byla zjištěna NMR spektroskopii. Bylo určeno, že stechiometrický poměr v kokrystalu je 1:1, na jednu molekulu ivabradin hydrochloridu připadá jedna molekula (*R*)-mandlové kyseliny.

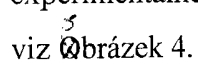
Krystalová struktura kokrystalu ICIRM byla stanovena pomocí rentgenové difrakce na monokrystalu. Použitý čirý bezbarvý krystal byl získán krystalizací chlazením z roztoku ivabradin hydrochlorid a (*R*)-mandlové kyseliny v etanolu.

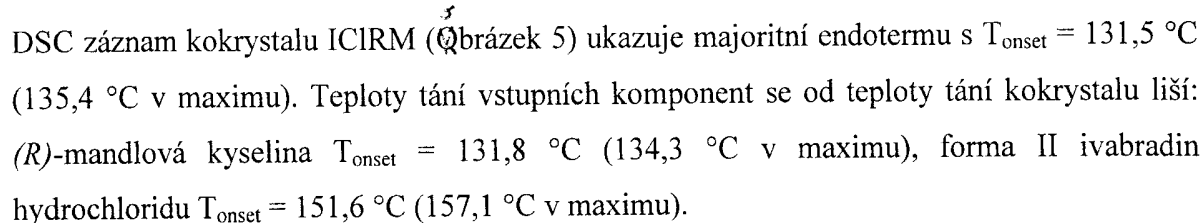
Struktura byla vyřešena přímými metodami (program SIR92) a upřesněna v programu CRYSTALS 14.40b. Všechny nevodíkové atomy byly upřesněny s termálními kmity. Struktura neobsahovala žádné stopy disorderu nebo přítomnosti solventu.

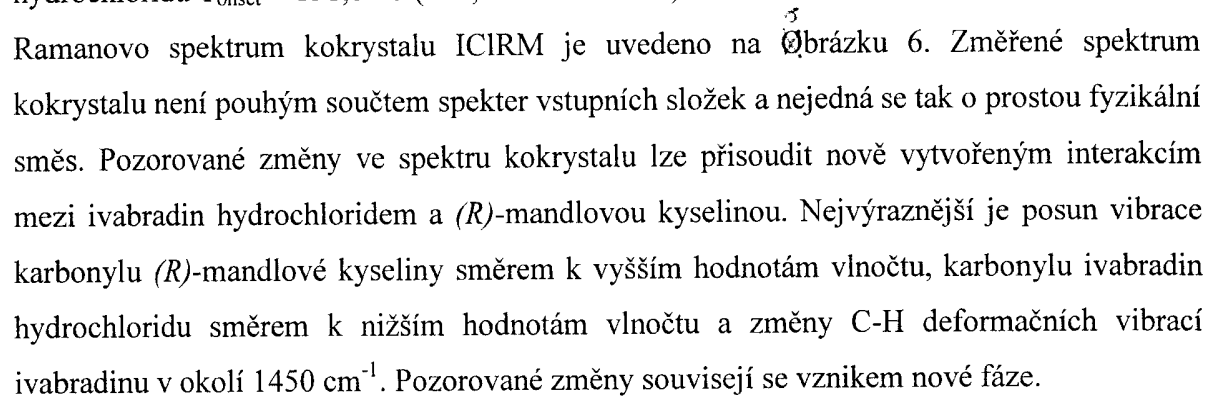
Tabulka 2 shrnuje krystalografická data kokrystalu ICIRM.

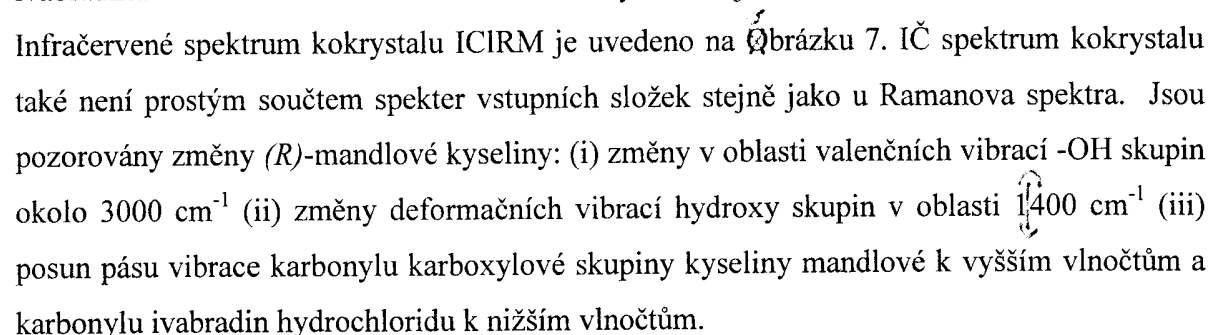
Tabulka 2

Systém	Ortorombický
Grupa symetrie	$P2_12_12_1$
a (Å)	7,5398(2)
b (Å)	8,6296(2)
c (Å)	51.5013(13)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Objem (Å ³)	3350,96(15)
Z	4
D vyp. (g/ml)	1,303
Počet reflexí	11567
Počet reflexí s $I > 2 \sigma$ (I)	5472
R ($I > 2 \sigma$ (I))	0,0449

Z difrakce na monokrystalu byl získán teoretický práškový záznam, který byl porovnán s experimentálně získaným RTG práškovým záznamem. Bylo dosaženo shody obou záznamů, viz .

DSC záznam kokryystalu ICIRM () ukazuje majoritní endotermu s $T_{\text{onset}} = 131,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ($135,4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ v maximu). Teploty tání vstupních komponent se od teploty tání kokryystalu liší: (*R*)-mandlová kyselina $T_{\text{onset}} = 131,8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ($134,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ v maximu), forma II ivabradin hydrochloridu $T_{\text{onset}} = 151,6 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ($157,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ v maximu).

Ramanovo spektrum kokryystalu ICIRM je uvedeno na . Změřené spektrum kokryystalu není pouhým součtem spekter vstupních složek a nejedná se tak o prostou fyzikální směs. Pozorované změny ve spektru kokryystalu lze přisoudit nově vytvořeným interakcím mezi ivabradin hydrochloridem a (*R*)-mandlovou kyselinou. Nejvýraznější je posun vibrace karbonylu (*R*)-mandlové kyseliny směrem k vyšším hodnotám vlnočtu, karbonylu ivabradin hydrochloridu směrem k nižším hodnotám vlnočtu a změny C-H deformačních vibrací ivabradinu v okolí 1450 cm^{-1} . Pozorované změny souvisejí se vznikem nové fáze.

Infračervené spektrum kokryystalu ICIRM je uvedeno na . IČ spektrum kokryystalu také není prostým součtem spekter vstupních složek stejně jako u Ramanova spektra. Jsou pozorovány změny (*R*)-mandlové kyseliny: (i) změny v oblasti valenčních vibrací -OH skupin okolo 3000 cm^{-1} (ii) změny deformačních vibrací hydroxy skupin v oblasti 1400 cm^{-1} (iii) posun pásu vibrace karbonylu karboxylové skupiny kyseliny mandlové k vyšším vlnočtům a karbonylu ivabradin hydrochloridu k nižším vlnočtům.

Dále se mění intenzita vibrace funkční skupiny N-H^+ hydrochloridu při 2500 cm^{-1} , což odpovídá nově vzniklé interakci mezi ivabradin hydrochloridem a kyselinou (*R*)-mandlovou.

ICIRM byl dále charakterizován dynamickou soprcí par. Vzorek byl zatížen dvěma cykly $0 \div 90 \div 0 \%$ relativní vlhkosti (RH). Při 90% RH vzorek zvýšil hmotnost o 1,1% z důvodu sorpce vody. Při následné desorbci byla veškerá nasorbovaná voda ztracena. Celý proces se ukazuje být reverzibilní. První cyklus je identický s druhým cyklem. Kokryystal ICIRM je slabě hygroskopický.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutická kompozice obsahující zmíněný kokryystal a alespoň jednu farmaceuticky akceptovatelnou látku. Kompozice může být připravena buď s využitím připraveného kokryystalu běžnými farmaceutickými procesy (suchá granulace, vlhká granulace, přímé tabletování), nebo může kokryystal vznikat in-situ v průběhu procesu přípravy kompozice některým z výše popsaných postupů. V případě in-situ přípravy kokryystalu, je výsledný produkt ve formě granulátu skládajícího se z kokryystalu a alespoň jedné farmaceuticky akceptovatelné látky, které jsou v těsném kontaktu („intimate contact“).

Příklady

Příklad 1

Příprava kokryystalu ivabradin hydrochlorid kyselina (*R*)-mandlová

3-[3-({[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-

yl]methyl}(methyl)amino)propyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-2-on

hydrochlorid (ivabradin hydrochlorid) byl vždy navážen v množství 50 mg (0,1 mmol) do HPLC vialky a byl smíchán s ekvimolárním množstvím kyseliny (*R*)-mandlové. Směs byla suspendována v 0,5 ml rozpouštědla. Rozpouštědla byla zvolena ze skupiny C1-C4 alkoholů (přednostně etanol a metanol), esterů (přednostně ethylacetát), ketonů (přednostně aceton), éterů (přednostně dioxan) a dimethylsulfoxid. Vialky byly umístěny do HLC třepačky a třepány při 500 ot/min. při laboratorní teplotě po dobu 3 dnů. Výsledný krystalický produkt byl izolován filtrací, sušen při laboratorní teplotě a dále popsán jako kokryystal ivabradin hydrochlorid kyselina (*R*)-mandlová. V krystalickém produktu byla detekována příměs výchozí formy II ivabradin hydrochloridu.

Příklad 2

Příprava kokryystalu ivabradin hydrochlorid kyselina (*R*)-mandlová

3-[3-({[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-

yl]methyl}(methyl)amino)propyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-2-on

hydrochlorid (ivabradin hydrochlorid) v množství 100 mg (0,2 mmol) byl smíchán s 30 mg (0,2 mmol) kyseliny (*R*)-mandlové. Směs byla umístěna do kulového mlýnku, zakápnuta dvěma kapkami rozpouštědla a byla jemně mleta po dobu 30 minut. Rozpouštědla byla zvolena ze skupiny C1-C4 alkoholů (přednostně etanol a metanol), esterů (přednostně ethylacetát), ketonů (přednostně aceton), éterů (přednostně dioxan) a dimethylsulfoxid. Výsledný produkt byl identifikován jako kokryystal ivabradin hydrochlorid kyselina (*R*)-mandlová. V krystalickém produktu byly detekovány příměsí výchozích složek: formy II ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny.

Příklad 3

Příprava kokryystalu ivabradin hydrochlorid kyselina (*R*)-mandlová

3-[3-({[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-

yl]methyl}(methyl)amino)propyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-2-on

hydrochlorid (ivabradin hydrochlorid) v množství 100 mg (0,2 mmol) byl smíchán s 30 mg

(0,2 mmol) kyseliny (*R*)-mandlové a zahorka rozpuštěn ve 2 ml etanolu. Za pozvolného chlazení roztoku na laboratorní teplotu se během 72 h vyloučil krystalický produkt, kokrystal ivabradin hydrochlorid kyselina (*R*)-mandlová.

Experimentální část

RTG prášková difrakce

Difraktogramy byly získány na práškovém difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda = 0,1542$ nm (1,542 Å)), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ při setrvání na reflexi 0,5 s, měření probíhalo na plochém vzorku o ploše/tloušťce 10/0,5 mm. Pro korekci primárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky, 10 mm maska a 1/4° fixní protirozptylová clonka. Ozářená plocha vzorku je 10 mm, byly užity programovatelné divergenční clonky. Pro korekci sekundárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky a 5,0 mm protirozptylová clonka.

Kapalinové NMR

Ke zjištění stechiometrie kokrystalu

Instrumentace: Bruker Avance 250 nebo 500 MHz; rozpouštědlo: DMSO; metoda: ¹H NMR spektrum (repetition delay 10s).

Pevnofázové ssNMR

Ke studiu polymorfie

Instrumentace: Bruker Avance 400 MHz WB; metoda: ¹³C CP/MAS, 4 mm sonda, 13 kHz spinning.

Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC)

Záznamy byly měřeny na přístroji DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla mezi 2,7 - 3,9 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit, je složen ze stabilizace vzorku po dobu 1 minuty při teplotě 20 °C a poté z ohřevu do 220 °C s rychlostí 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N₂ o průtoku 20 ml/min.

Ramanova spektroskopie

Vzorky byly měřeny ve skleněných HPLC vialkách na spektrometru FT-Raman RFS100/S, s germaniovým detektorem (Bruker Optics, Germany), při vlnové délce Nd:YAG laseru 1064 nm, v rozsahu měření od 4000 do -2000 cm^{-1} , se spektrálním rozlišením $4,0\text{ cm}^{-1}$. Data byla získána při počtu akumulací spektra: 64. Ke zpracování spekter byl použit software OMNIC.

Infračervená spektroskopie

ATR (ZnSe – single reflection) infračervená spektra práškových vzorků byla změřena infračerveným spektrometrem (Nicolet Nexus, Thermo, USA) vybaveným DTGS detektorem KBr, v rozsahu měření $600\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ a se spektrálním rozlišením $2,0\text{ cm}^{-1}$. Data byla získána při počtu akumulací spektra: 12. Ke zpracování spekter byl použit software OMNIC 6.2.

Dynamická sorpce par (DVS)

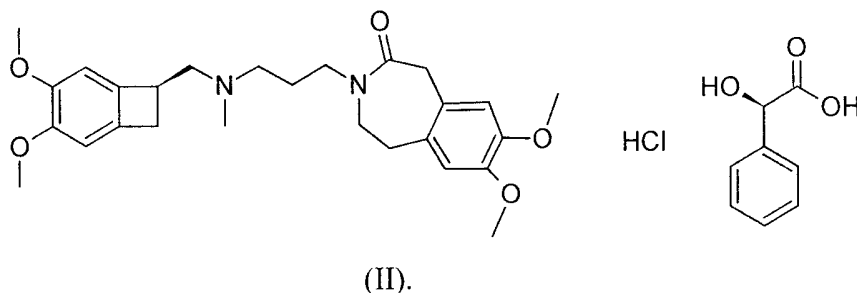
Záznamy dynamické sorpce par (DVS) byly naměřeny na přístroji DVS Advantage 1 od firmy Surface measurement systems. Navážka vzorku do křemenné mističky byla mezi $19,22\text{ mg}$ a teplota v přístroji byla $25,6\text{ }^{\circ}\text{C}$. Měřicí program, který byl použit: vzorek byl zatížen dvěma cykly, které mají průběh od relativní vlhkosti 0% po 90% (sorpce) a poté od 90% do 0% RH (desorpce). Tento průběh byl v druhém cyklu zopakován. Jako nosný plyn byl použit $4,0\text{ N}_2$ o průtoku 200 sccm .

Difrakce na monokrystalu

Analýza byla provedena za teploty 120 K za použití difraktometru Xcalibur, Atlas, Gemini ultra se zrcadlovým monochromátorem a CCD detektorem zářením $\text{Cu K}\alpha$ s vlnovou délkou $0,15418\text{ nm}$. Kolekce a redukce dat byla provedena programem CrysAlisPro, Agilent Technologies, verze 1.171.36.28. Empirická korekce na absorpci byla provedena škálovacím algoritmem SCALE3 ABSPACK.

Patentové nároky

1. Kokrystal Ivabradin HCl s (*R*)-mandlovou kyselinou v molárním poměru 1:1 reprezentovaný chemickým vzorcem II:



2. Kokrystal ivabradin hydrochloridu s (*R*)-mandlovou kyselinou podle nároku 1 vykazuje charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 6,9; 11,5; 15,6; 17,0; 17,7; 20,6; 24,2° ± 0,2° 2-theta, při použití záření CuK α λ = 0,1542 nm.
3. Kokrystal ivabradin hydrochloridu s (*R*)-mandlovou kyselinou podle nároku 1 vykazuje následující mřížkové parametry a = 0,754 nm, b = 0,863 nm, c = 51,50 nm, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$.
4. Kokrystal ivabradin hydrochloridu s (*R*)-mandlovou kyselinou podle nároku 1 vykazuje v DSC záznamu hlavní onset teploty okolo 132 °C.
5. Způsob přípravy kokrystalu ivabradin hydrochloridu s (*R*)-mandlovou kyselinou definovaný v nárocích 1 až 3, vyznačující se tím, že zahrnuje smíchání ivabradin HCl, (*R*)-mandlové kyseliny a rozpouštědla nebo mletí ivabradin hydrochloridu a (*R*)-mandlové kyseliny za přítomnosti rozpouštědla.
6. Polymorfně stálá farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje kokrystal ivabradin HCl a (*R*)-mandlové kyseliny definovaný v nárocích 1 až 3.
7. Granulát pro výrobu tablet, vyznačující se tím, že se skládá z kokrystalu ivabradin HCl s (*R*)-mandlovou kyselinou definovaného v nárocích 1 až 3 a alespoň jednoho farmaceuticky přijatelného excipientu.

hse

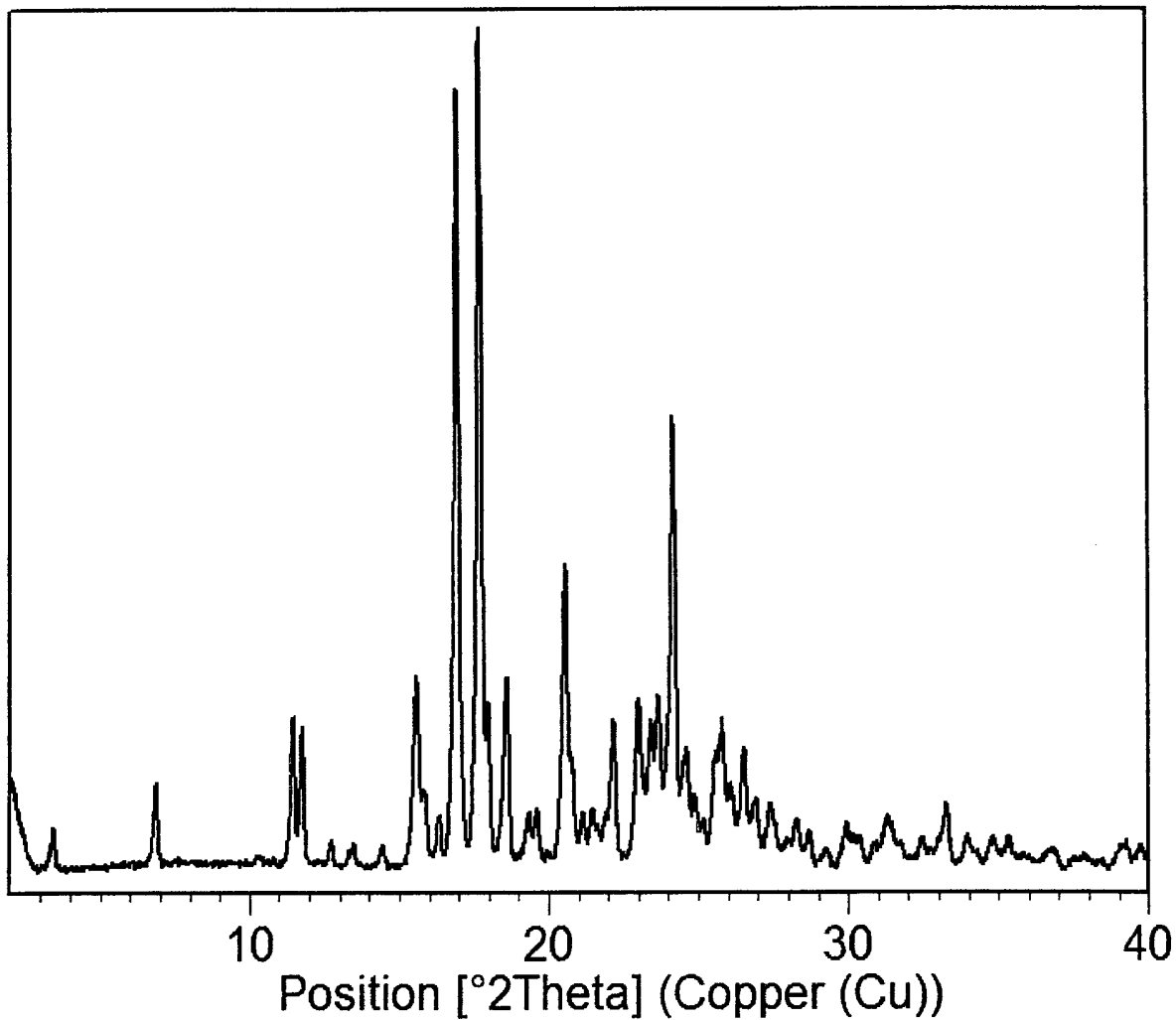
05.10.11

PV 2014-478

PV 2014-478

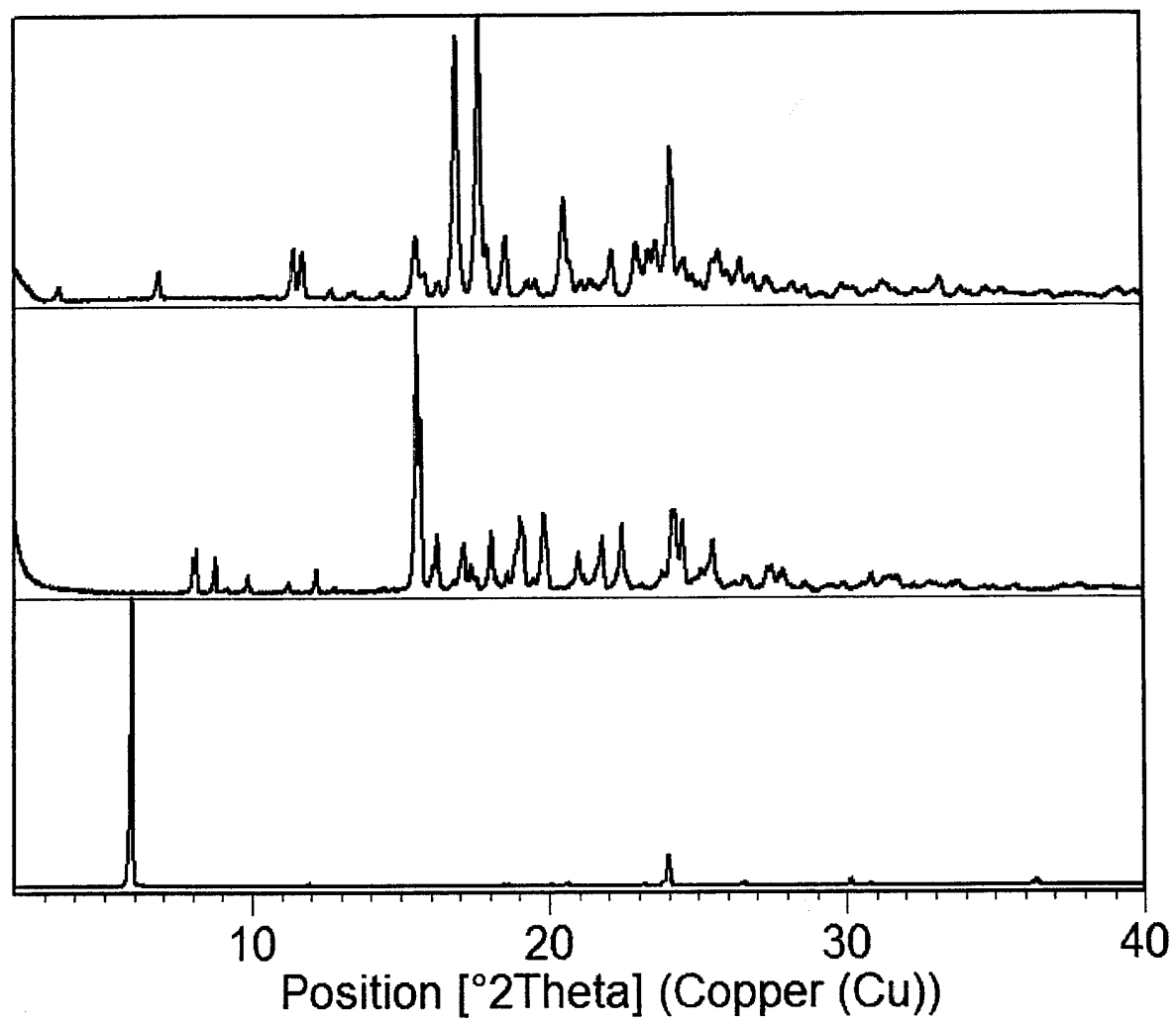
OBRÁZKY

1/8



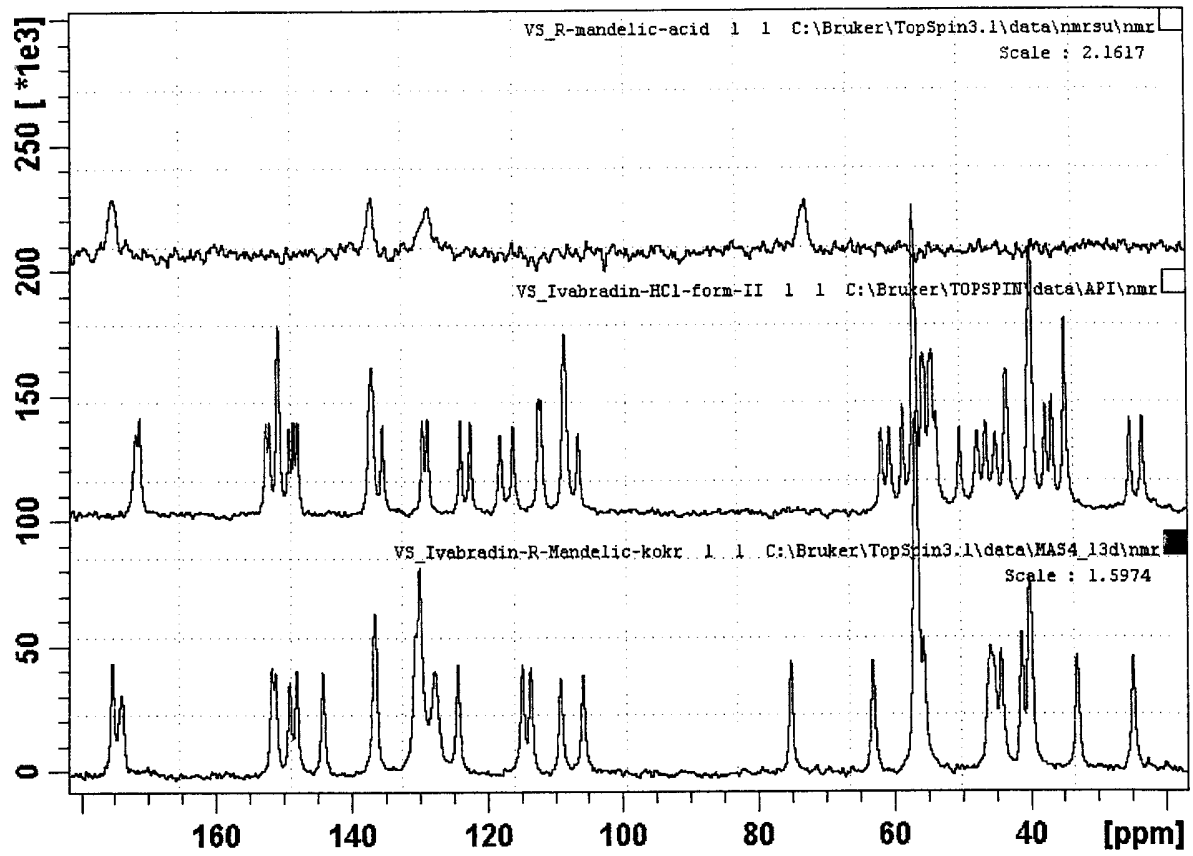
Obrázek 1

2/8



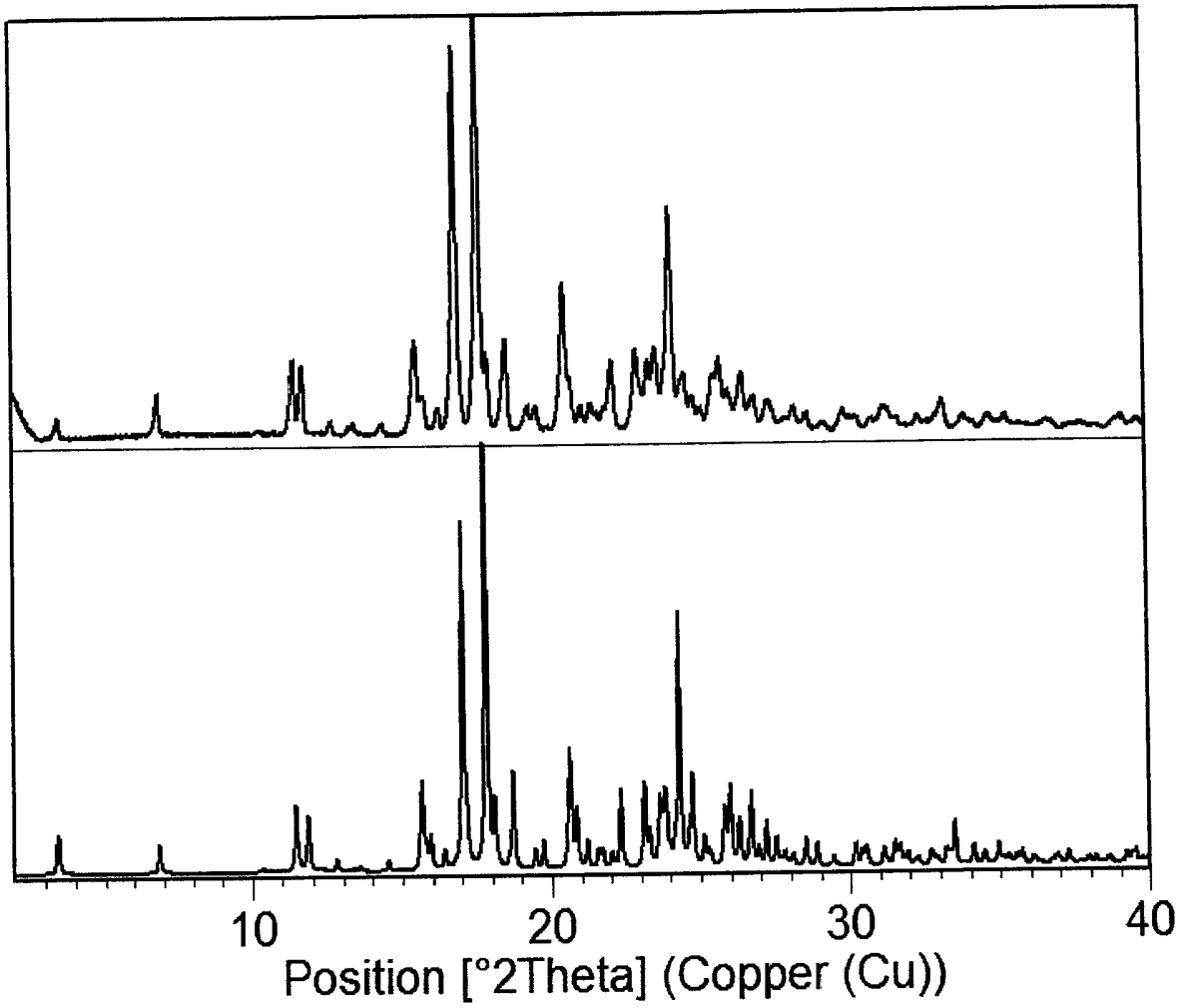
Obrázek 2

3/8



Obrázek 3

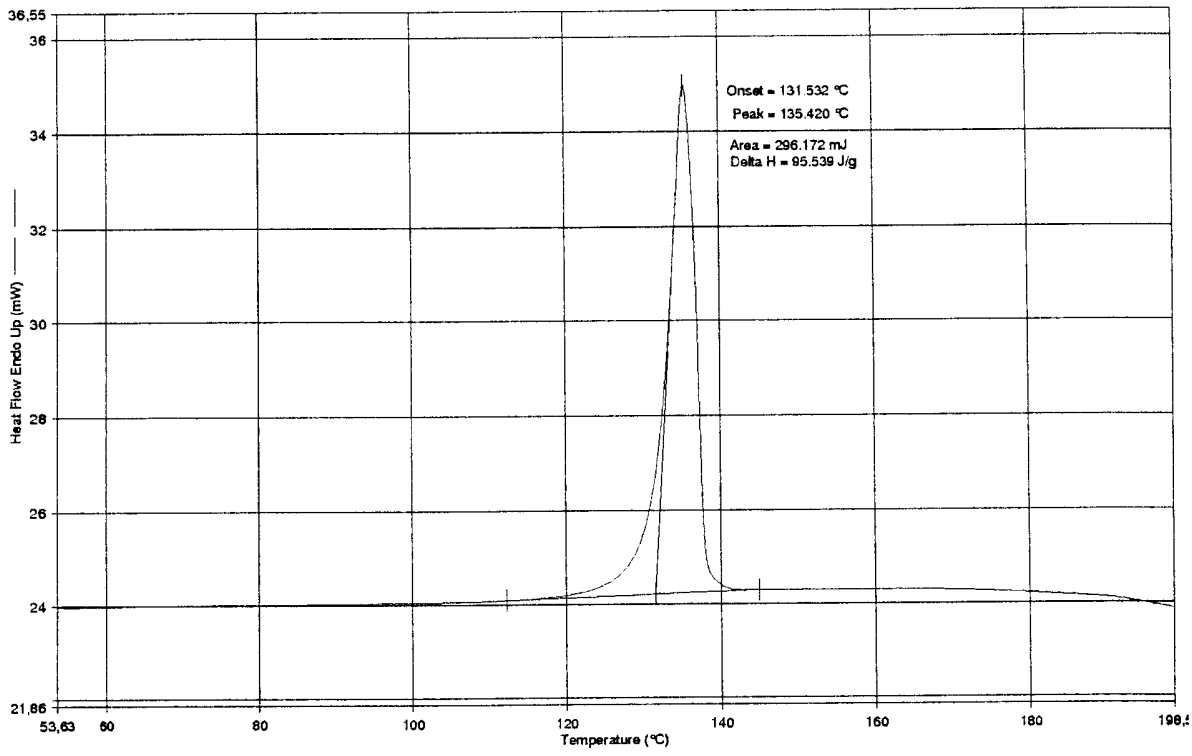
4/8



Obrázek 4

5/8

Filename: C:\Program ...\ivabradin - r-mandelic_1.dcd
Operator ID: LK
Sample ID: IVA HCl r-mandelic acid
Sample Weight: 3.100 mg
Comment: ohřev do 200°C

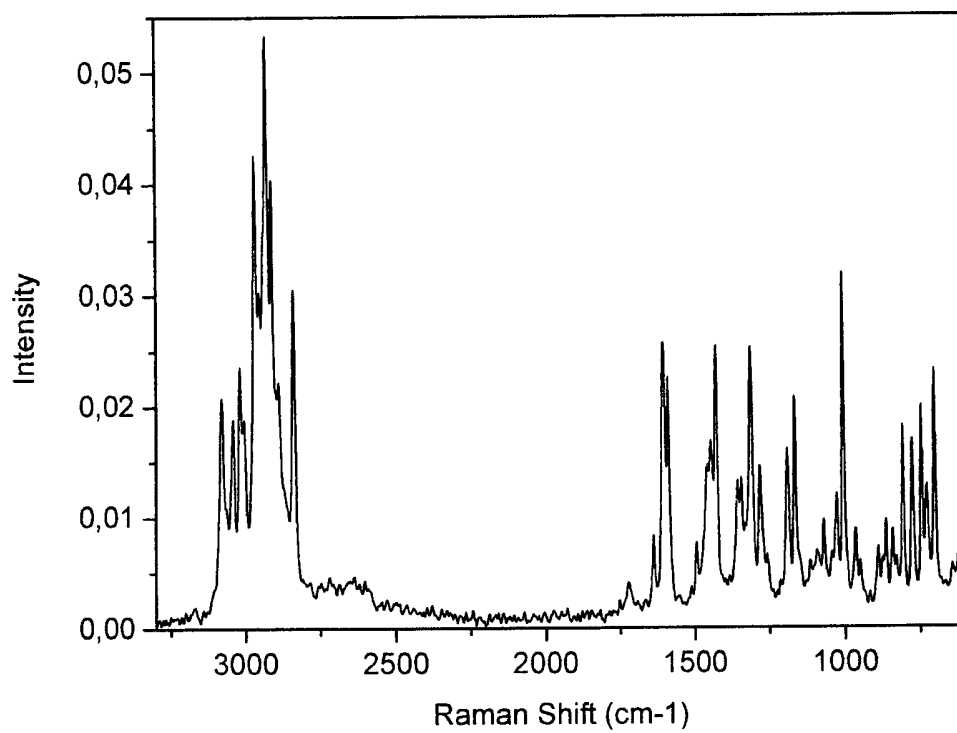


27.11.2013 10:48:33

1) Hold for 1.0 min at 50.00°C 2) Heat from 50.00°C to 200.00°C at 10.00°C/min

Obrázek 5

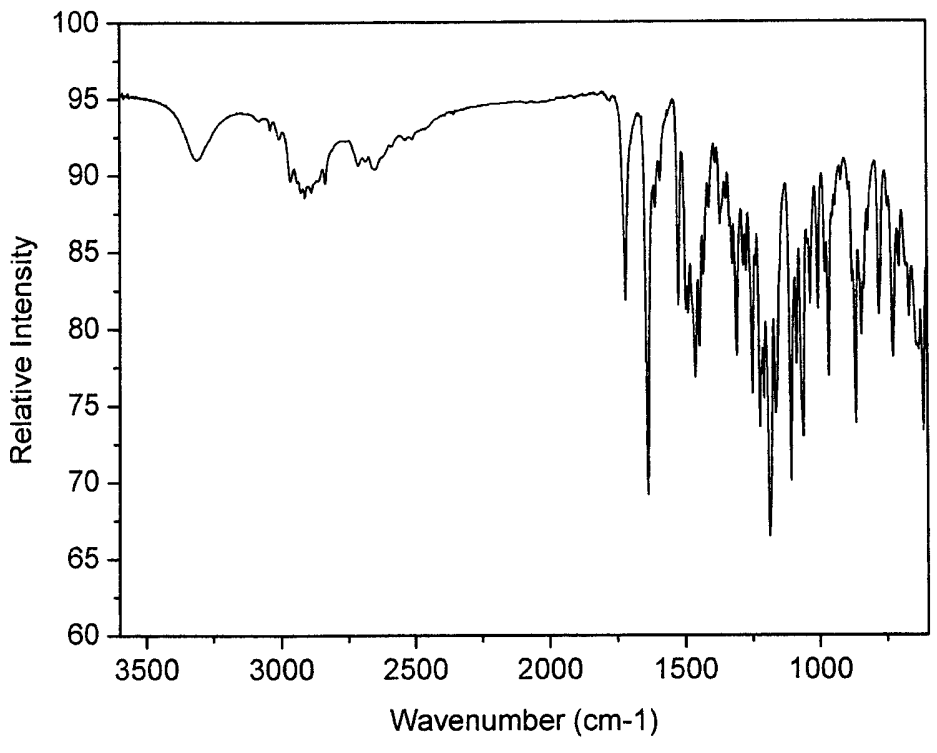
6/8



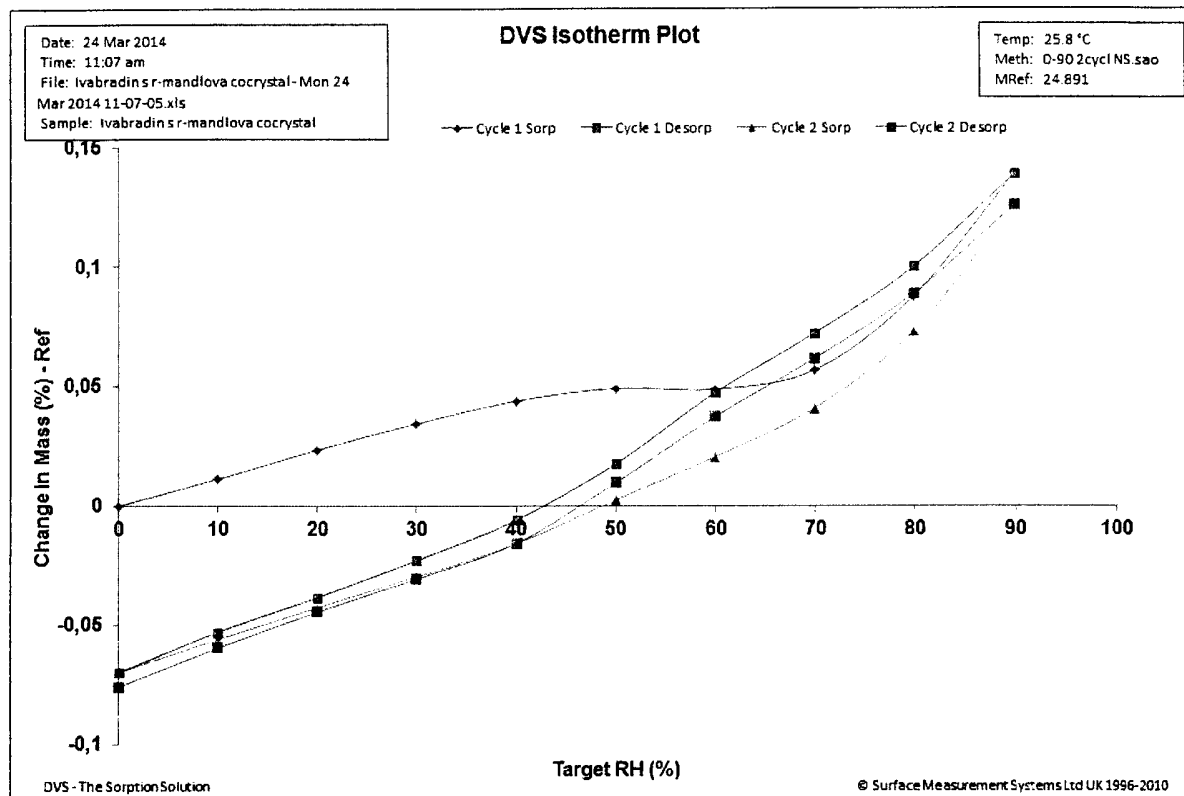
Obrázek 6

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

7/8



Obrázek 7.



Obrázek 8