

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 843**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**C07D 223/16** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012 PCT/EP2012/068615**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13064307**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012 E 12766056 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2773620**

54 Título: **Forma IV de clorhidrato de ivabradina**

30 Prioridad:

**04.11.2011 EP 11382339**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.10.2017**

73 Titular/es:

**URQUIMA S.A. (100.0%)  
Poligon Industrial Riera de Caldes,  
Avinguda Cami Riera, 51-57  
08184 Palau-solità i Plegamans, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**PROHENS LOPEZ, RAFEL;  
PUIGJANER VALLET, CRISTINA;  
BARBAS CAÑERO, RAFAEL;  
DEL RÍO PERICACHO, JOSÉ LUÍS y  
MARTÍ VIA, JOSEP**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 562 843 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

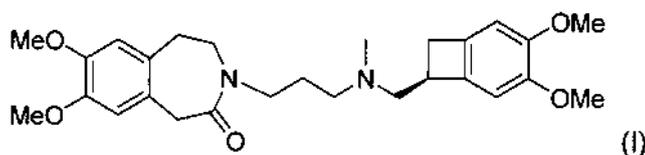
Forma IV de clorhidrato de ivabradina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la forma IV de clorhidrato de ivabradina, un proceso para su preparación, su uso como principio terapéuticamente activo, y a composiciones farmacéuticas que la contienen.

10 **Antecedentes de la invención**

La ivabradina, (+)-3-[3-[N-[4,5-dimetoxibenzociclobutan-1(S)-ilmetil]-N-metilamino]propil]-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona, se representa mediante la fórmula estructural (I):



La ivabradina, y las sales de adición de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, y más especialmente su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas de gran valor, especialmente propiedades bradicárdicas, haciendo estos compuestos útiles en el tratamiento o la prevención de diversas situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como angina de pecho, infarto de miocardio y alteraciones del ritmo cardíaco asociadas, y también en diversas dolencias que implican alteraciones del ritmo cardíaco, especialmente las alteraciones del ritmo supraventricular, y en la insuficiencia cardíaca.

La ivabradina está actualmente comercializada con el nombre comercial Corlentor® y Procolaran® para el tratamiento de angina de pecho crónica estable en pacientes con arteriopatía coronaria con ritmo sinusal normal.

La preparación y el uso terapéutico de la ivabradina y las sales de adición de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, y más especialmente su clorhidrato, se han descrito en la memoria descriptiva de la patente europea EP0534859.

El documento EP0534859 describe un proceso de síntesis de ivabradina y la sal de clorhidrato de la misma. Se divulga un producto recristalizado en acetonitrilo con su punto de fusión Pf: 135-140 °C.

El documento EP1589005 divulga la forma cristalina  $\alpha$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

El documento EP1695965 divulga la forma cristalina  $\beta$ , una forma tetrahidrato de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

El documento EP1695710 divulga la forma cristalina  $\beta$ d de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

El documento EP1707562 divulga la forma cristalina  $\gamma$ , una forma monohidrato de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

El documento EP1695709 divulga la forma cristalina  $\gamma$ d de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

El documento EP1775288 divulga la forma cristalina  $\delta$ , una forma hidratada de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

El documento EP1775287 describe la forma cristalina  $\delta$ d de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

El documento WO2008/125006 divulga una forma cristalina de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

El documento CN101768117 divulga una forma cristalina de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

El documento CN101805289 divulga la forma cristalina  $\omega$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por PXRD, y un proceso para su preparación.

5 El documento WO2011/098582 divulga tres formas cristalinas de clorhidrato de ivabradina, caracterizadas por PXRD, y un proceso para su preparación.

Los documentos W02008/146308, CN101463008, CN101597261 y CN102050784 divulgan la forma amorfa de clorhidrato de ivabradina y un proceso para su preparación.

10 El comportamiento polimórfico de los fármacos puede ser de crucial importancia en farmacia y farmacología. El polimorfismo es la capacidad de una sustancia de cristalizar en diferentes modificaciones cristalinas, teniendo cada una de ellas la misma estructura química pero diferentes disposiciones o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas presentadas por los polimorfos afectan a los parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad en el almacenamiento, la compresibilidad y la densidad (importante en la formulación y fabricación de productos), y las velocidades de disolución (un factor importante en la determinación de la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden producir cambios en la reactividad química o cambios mecánicos, o ambos. Por ejemplo, una forma de dosificación procedente de un polimorfo puede decolorar con mayor rapidez de un compuesto a otro con un polimorfo diferente. O los comprimidos podrían desmenuzarse en el almacenamiento ya que un polimorfo favorecido cinéticamente se convierte de manera espontánea en una forma polimórfica termodinámicamente más estable. Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden producir falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento: por ejemplo, un polimorfo puede ser más propenso a formar solvatos o puede ser difícil de filtrar y extraer por lavado las impurezas.

25 La propiedad más importante del estado sólido de una sustancia farmacéutica es su velocidad de disolución en fluido acuoso. La velocidad de disolución de un principio activo en el jugo gástrico de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas ya que impone un límite superior en la velocidad a la que un principio activo administrado por vía oral alcanza el torrente sanguíneo. La forma de estado sólido polimórfica de un compuesto también puede afectar a su comportamiento en la compactación y su estabilidad en el almacenamiento.

30 En estas características físicas prácticas influyen la conformación y orientación de las moléculas en la celda unitaria, que define una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente respecto al material amorfo (u) otra forma polimórfica.

35 El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéuticamente útil ofrece una nueva oportunidad para mejorar las características de eficacia de un producto farmacéutico. Esto amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigida u otra característica deseada.

40 Por lo general, la forma polimórfica más estable es la preferida en una formulación comercializada, ya que cualquier otro polimorfo es metaestable y, por lo tanto, puede transformarse en la forma más estable. No tener en cuenta el polimorfo más estable puede producir el fracaso de un producto comercializado debido a la transformación de fase durante el almacenamiento. Un polimorfo estable de aparición tardía puede tener un gran impacto sobre los plazos de desarrollo. Aunque las formas metaestables pueden sobrevivir años si tiene que superarse una barrera de energía de activación considerable en la transición del estado metaestable al estado estable, esta barrera de energía de activación puede reducirse mediante la humedad, catalizadores, impurezas, excipientes o temperatura y la transformación en la forma estable se produce de manera espontánea. Las semillas de la forma estable también pueden acelerar las transformaciones. Por lo tanto, el uso de una modificación termodinámicamente inestable en la producción de comprimidos a veces es la razón por la que tienen lugar los cambios no deseados en tales formulaciones después de un tiempo de almacenamiento. Por lo tanto, hay necesidad de una forma polimórfica termodinámicamente estable de clorhidrato de ivabradina y los métodos de su preparación.

55 Se puede usar un método descrito por Haleblan y McCrone para determinar el polimorfo más estable a temperatura ambiente. Este método utiliza el hecho de que el polimorfo más estable será también el menos soluble a una temperatura y presión determinadas. Si los cristales de ambos polimorfos están presentes en una solución saturada, la forma más estable crecerá a expensas de la menos estable. Este método se denomina transformación de fase en solución o transformación mediada por disolvente.

60 Por lo tanto, hay una demanda de formas puras y cristalinas alternativas de clorhidrato de ivabradina que sean adecuadas para su uso en la industria farmacéutica y, en particular, que permitan una fácil producción de preparaciones de ivabradina en forma sólida cumpliendo estrictos estándares farmacéuticos, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, polvos, etc., para la administración oral.

65 Para preparar composiciones farmacéuticas que contienen la forma IV de clorhidrato de ivabradina para su administración a mamíferos de acuerdo con exigentes requisitos de registro sanitario de los EE.UU. y las autoridades internacionales de registro sanitario, por ejemplo, los requisitos de buenas prácticas de fabricación ("GMP") de la FDA,

hay una necesidad de producir la forma IV de clorhidrato de ivabradina como una forma tan pura como sea posible, especialmente una forma con propiedades físicas constantes.

### Resumen de la invención

5

Los solicitantes han descubierto ahora que la sustancia de fármaco clorhidrato de ivabradina existe en una forma polimórfica termodinámicamente estable en determinadas condiciones experimentales de aislamiento o purificación (forma IV de clorhidrato de ivabradina). Esta forma cristalina es estable y fácil de manipular. Las características físicas mejoradas de dicha forma cristalina en comparación con el clorhidrato de ivabradina descrito en el estado de la

10

técnica, implican una mayor capacidad de fabricación y el suministro de un compuesto adecuado para su uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas.

Los solicitantes han descubierto que el clorhidrato de ivabradina existe como un polimorfo termodinámicamente menos estable o una mezcla de polimorfos. Tal mezcla podría conducir a la producción de un producto de forma IV de clorhidrato de ivabradina que existiría como una mezcla variable de composición variable (es decir, cantidades porcentuales variables de los polimorfos), con propiedades físicas variables, una situación inaceptable en vista de los estrictos requisitos de GMP.

15

20

Los solicitantes sorprendente e inesperadamente han obtenido una novedosa forma cristalina termodinámicamente estable y pura de clorhidrato de ivabradina (forma IV de clorhidrato de ivabradina), que tiene propiedades físicas constantes.

25

La forma IV de clorhidrato de ivabradina de la presente invención se obtiene con altos rendimientos y riqueza elevada. Además, las condiciones de secado usadas no afectan a la estabilidad del proceso, su proceso de preparación es consistentemente reproducible y robusto, y, por tanto, fácilmente industrializable. Además, los disolventes usados durante el proceso de obtención, tales como el tolueno pueden retirarse sin observar cambios en la forma cristalina resultante (forma IV) u otras propiedades.

30

Además, los solicitantes han descubierto que la forma IV de clorhidrato de ivabradina muestra un perfil de disolución adecuado. La forma IV de clorhidrato de ivabradina es particularmente adecuada para obtener comprimidos de liberación inmediata. Estos comprimidos se pueden preparar mediante procesos conocidos y convencionales, incluyendo la compresión directa, granulación en seco y/o granulación en húmedo. El proceso de granulación en húmedo se lleva a cabo usando disolventes orgánicos, acetona o alcoholes (tales como etanol, metanol y alcohol isopropílico) o la combinación de los mismos.

35

Además, estos comprimidos pueden estar recubiertos por diferentes excipientes convencionales. Los agentes de recubrimiento usados habitualmente son derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC), derivados de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) tales como Eudragit®, alcohol polivinílico (PVA) y derivados de alcohol polivinílico.

40

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a la forma IV de clorhidrato de ivabradina.

45

En otra realización, la invención se refiere a la forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, con una difracción de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos 2 theta ( $\pm 0,2$ ): 8,74, 15,55, 17,17, 19,89 y 24,29, en la que la difracción de rayos X se mide usando radiación CuK $\alpha$ .

50

En otra realización, la invención se refiere a la forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, con una difracción de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos 2 theta ( $\pm 0,2$ ): 8,11, 8,74, 15,55, 17,17, 19,18, 19,89, 21,82, 22,49, 24,29 y 24,53, en la que la difracción de rayos X se mide usando radiación CuK $\alpha$ .

55

En otra realización, la invención se refiere a la forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, con una difracción de polvo de rayos X esencialmente como se representa en la Figura 1.

60

En otra realización, la invención se refiere a la forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, con un termograma de calorimetría diferencial de barrido que muestra un pico endotérmico de 153 °C a 157 °C.

En otra realización, la invención se refiere a la forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, con un termograma de calorimetría diferencial de barrido esencialmente como se representa en la Figura 2.

65

En otra realización, la invención se refiere a la forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, con un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 600  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 10 a 100  $\mu\text{m}$ , determinado por difracción láser usando un instrumento de difracción láser Malvern Mastersizer 2000.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la forma de clorhidrato de ivabradina, que es esencialmente la forma cristalina que se ha divulgado anteriormente.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la forma IV de clorhidrato de ivabradina según la definición anterior, que comprende la etapa de:

a) suspender clorhidrato de ivabradina en un sistema de disolvente, en la que el sistema de disolvente comprende tolueno, etanol, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos.

10 En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, en el que el sistema de disolvente comprende al menos dos disolventes.

15 En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, donde el sistema de disolvente comprende tolueno y un segundo disolvente seleccionado de etanol, acetona y acetato de etilo.

20 En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, en el que la temperatura de la etapa (a) es inferior a 60 °C, preferentemente entre 10 °C y 60 °C, preferentemente es inferior a 40 °C, más preferentemente de 10 °C a 30 °C e incluso más preferentemente de 20 °C a 25 °C.

25 En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, en el que el tiempo de reacción para realizar la etapa (a) es inferior a 48 h, preferentemente inferior a 24 h.

30 En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, en el que la proporción en la etapa (a) de litros del sistema de disolvente frente a kilogramos de forma IV de clorhidrato de ivabradina es de 5 a 50, preferentemente de 8 a 12.

35 En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, en el que el sistema de disolvente en la etapa (a) es esencialmente tolueno.

En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, que comprende además, después de llevar a cabo la etapa (a), la etapa de:

b) aislar la forma IV de clorhidrato de ivabradina.

40 En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, que comprende además, después de llevar a cabo la etapa b, la etapa de:

c) secar la forma IV de clorhidrato de ivabradina aislada a presión de vacío, preferentemente a una presión de 25 mm Hg a, pero sin incluir, 760 mm Hg, y más preferentemente de 50 mm Hg a 200 mm Hg y a una temperatura entre 45 °C y 70 °C.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de:

a) suspender clorhidrato de ivabradina en un sistema de disolvente, en la que el sistema de disolvente comprende tolueno, etanol, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos;

b) aislar la forma IV de clorhidrato de ivabradina, y

c) secar la forma IV de clorhidrato de ivabradina aislada a presión de vacío, preferentemente a una presión de 25 mm Hg a, pero sin incluir, 760 mm Hg, y más preferentemente de 50 mm Hg a 200 mm Hg y a una temperatura entre 45 °C y 70 °C.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de:

i) agitar una solución de base libre de ivabradina en un sistema de disolvente, en la que el sistema de disolvente comprende tolueno, etanol, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos;

60 ii) mantener la solución a una temperatura inferior a 60 °C, preferentemente entre 10 °C y 60 °C, más preferentemente inferior a 40 °C; y más preferentemente entre 10 °C y 40 °C;

iii) añadir una solución de ácido clorhídrico para obtener clorhidrato de ivabradina;

iv) sembrar con la forma IV de clorhidrato de ivabradina;

v) aislar la forma IV de clorhidrato de ivabradina; y

65 vi) secar la forma IV de clorhidrato de ivabradina aislada a presión de vacío, preferentemente a una presión de 25 mm Hg a, pero sin incluir, 760 mm Hg, y más preferentemente de 50 mm Hg a 200 mm Hg y a una temperatura

entre 45 °C y 70 °C.

En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, en el que el sistema de disolvente de la etapa (i), es tolueno.

5 En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, en el que la solución de ácido clorhídrico de la etapa (iii), es una solución de ácido clorhídrico en etanol.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de:

i') agitar una solución de base libre de ivabradina en un sistema de disolvente, en la que el sistema de disolvente comprende tolueno, etanol, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos;

15 ii') mantener la solución a una temperatura inferior a 60 °C, preferentemente entre 10 °C y 60 °C, más preferentemente inferior a 40 °C; y más preferentemente entre 10 °C y 40 °C;

iii') sembrar con la forma IV de clorhidrato de ivabradina;

iv') añadir una solución de ácido clorhídrico para obtener clorhidrato de ivabradina;

20 v') aislar la forma IV de clorhidrato de ivabradina; y

vi') secar la forma IV de clorhidrato de ivabradina aislada a presión de vacío, preferentemente a una presión de 25 mm Hg a, pero sin incluir, 760 mm Hg, y más preferentemente de 50 mm Hg a 200 mm Hg y a una temperatura entre 45 °C y 70 °C.

25 En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, en el que el sistema de disolvente de la etapa (i') es tolueno.

En otra realización, la invención se refiere al proceso tal como se ha definido anteriormente, en el que la solución de ácido clorhídrico de la etapa (iv') es una solución de ácido clorhídrico en etanol.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 En otra realización, la invención se refiere a la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, para la administración oral.

En otra realización, la invención se refiere a la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, en forma de comprimidos.

40 En otra realización, la invención se refiere a la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, en forma de comprimidos recubiertos con película.

45 En otra realización, la invención se refiere a los agentes de recubrimiento, preferentemente estos agentes son derivados de celulosa, más preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC), derivados de poli(metacrilato de metilo) (PMMA), más preferentemente Eudragit®, alcohol polivinílico (PVA) y derivados de alcohol polivinílico.

En otra realización, la invención se refiere a la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, que contiene de 5 a 9 mg de forma IV de clorhidrato de ivabradina.

50 En otra realización, la invención se refiere a un comprimido recubierto con película que contiene aproximadamente 5 mg de ivabradina en forma de base libre (equivalente a 5,390 mg de forma IV de clorhidrato de ivabradina).

55 En otra realización, la invención se refiere a un comprimido recubierto con película que contiene aproximadamente 7,5 mg de ivabradina como base libre (equivalente a 8,085 mg de forma IV de clorhidrato de ivabradina).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, caracterizado por que se usan técnicas de compresión directa, de granulación en seco y/o de granulación en húmedo.

60 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso de granulación en húmedo caracterizado por que dicho procedimiento comprende el uso de disolventes orgánicos, preferentemente acetona o alcoholes (tales como etanol, metanol o alcohol isopropílico) o la combinación de los mismos.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la forma IV de clorhidrato de ivabradina tal como se ha definido anteriormente o la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, para su uso en terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la forma IV de clorhidrato ivabradina tal como se ha definido anteriormente o la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de la bradicardia, isquemia miocárdica, alteraciones del ritmo supraventricular, angina de pecho crónica estable en adultos con arteriopatía coronaria con ritmo sinusal normal, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y alteraciones del ritmo cardíaco asociadas.

En las definiciones anteriores, el término "al vacío" se refiere a las condiciones en las que la presión del aire (gas) que rodea al sustrato ha sido reducida por debajo de la presión atmosférica. Preferentemente, al vacío se refiere a una presión de 25 mm Hg a 760 mm Hg (con la condición de que 760 mm Hg no está incluido), y más preferentemente de 50 mm Hg a 200 mm Hg.

### Descripción detallada de la invención

Una realización de la invención abarca una forma polimórfica termodinámicamente estable del clorhidrato de ivabradina. Esta forma puede caracterizarse por un diagrama de difracción de rayos X, medido con una fuente de rayos X de cobre, que presenta los siguientes picos característicos (grados 2 theta) a aproximadamente:

Ángulo [ $^{\circ}2\theta$ ]	Intensidad relativa [%]
8,11	11,59
8,74	9,73
15,55	100,00
17,17	85,38
19,18	78,06
19,89	54,44
21,82	54,91
22,49	64,80
24,29	53,84
24,53	56,00

y, además, por un pico endotérmico de aproximadamente 155 °C medido por calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La invención también abarca un proceso para preparar la forma cristalina reivindicada del clorhidrato de ivabradina, que comprende la etapa de suspender el clorhidrato de ivabradina en un disolvente para la suspensión seleccionado de tolueno, etanol, cetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos. El tolueno es el disolvente preferido para la suspensión y se puede usar solo o con un segundo disolvente seleccionado de etanol, acetona y acetato de etilo.

La presente invención también divulga un proceso para preparar la forma cristalina reivindicada del clorhidrato de ivabradina, que comprende además la etapa de secado del clorhidrato de ivabradina aislado, después de la etapa de formación de suspensión, a una presión inferior a 760 mm Hg y la temperatura es de aproximadamente 65 °C.

Los procesos para preparar la forma cristalina reivindicada del clorhidrato de ivabradina divulgados en la presente invención, opcionalmente, pueden incluir la etapa de sembrado con la novedosa forma cristalina del clorhidrato de ivabradina divulgada en la presente invención.

Los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron por medio de un calorímetro Mettler-Toledo DSC-822e. Condiciones experimentales: crisoles de aluminio de 40  $\mu$ l de volumen, atmósfera de nitrógeno seco con 50 ml/min de caudal, velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El calorímetro se calibró con indio de 99,99 % de pureza. Según el instrumento podría obtenerse un termograma diferente. La presente invención se caracteriza por los valores de termograma expuestos en el presente documento obtenidos usando este instrumento de DSC del mismo modo que valores de termograma equivalentes obtenidos usando otros tipos de instrumentos de DSC.

Los análisis termogravimétricos (TGA) se llevaron a cabo en una termobalanza Mettler-Toledo TGA-851e. Condiciones experimentales: crisoles de aluminio de 70 ml de volumen, atmósfera de nitrógeno seco con 50 ml/min de caudal, velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

Análisis por difracción de polvo de rayos X (PXRD) de la forma IV de clorhidrato de ivabradina: Las muestras en polvo se intercalaron entre películas de poliéster de 20 micrómetros de espesor y se analizaron en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert PRO MPD  $\theta/\theta$  de 240 milímetros de radio, en una configuración de haz convergente con un espejo focalizador y una geometría de transmisión plana de la muestra, con las siguientes condiciones experimentales: radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ); potencia de trabajo: 45 kV and 40 mA; apertura del haz incidente definiendo una altura de haz de 0,4 milímetros; haz incidente y difractado 0,02 radianes apertura Soller; detector PIXcel: longitud activa = 3.347  $\text{\AA}^{\circ}$ ; 2  $\theta/\theta$  barridos de 2 a 40  $^{\circ}2\theta$  con un tamaño por etapa de 0,026  $^{\circ}2\theta$  y un tiempo de medida de 75 segundos

por etapa.

5 El término "aproximadamente" usado en el contexto de la presente invención se refiere al  $\pm 10\%$  de la cantidad especificada. Para el fin de la presente invención, para los patrones de difracción de rayos X, dependiendo de la calibración, muestra o instrumentación, los picos en  $2q$  pueden desplazarse  $\pm 0,2$  grados (error). En una realización, todos los picos en un patrón de difracción de rayos X se desplazan  $+0,2$  grados o hasta  $-0,2$  grados. Un patrón de difracción de rayos-X o picos dentro de ese error se consideran lo mismo o substancialmente similares.

10 Los espectros de IR por transformada de Fourier - Reflectancia total atenuada (FT-IR-ATR) se registraron en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum One/100 FT-IR con un accesorio de muestras de reflectancia total atenuada universal (ATR) (SPECTRUM100 con UATR1BOUNCE). La muestra se coloca en la placa de ATR y la medición se realiza en un intervalo de  $650-4.000\text{ cm}^{-1}$ . La expresión "IR o espectro/espectros IR" cuando se usan en el contexto se refieren a los espectros registrados en las condiciones mencionadas anteriormente.

15 El término "MIBK" cuando se usa en el contexto de la presente invención se refiere a metil isobutil cetona.

El término "MEK" cuando se usa en el contexto de la presente invención se refiere metil etil cetona.

20 Para el fin de la invención, cualquier intervalo dado incluye tanto los límites superiores como inferiores del intervalo.

Los siguientes dibujos y ejemplos ilustran el alcance de la invención.

### Breve descripción de las figuras

25 La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X de la novedosa forma cristalina del clorhidrato de ivabradina.  
La Figura 2 muestra un termograma de DSC de la novedosa forma cristalina del clorhidrato de ivabradina.  
La Figura 3 muestra un IR de la novedosa forma cristalina del clorhidrato de ivabradina.  
La Figura 4 muestra un análisis TGA de la novedosa forma cristalina del clorhidrato de ivabradina.

### 30 Ejemplos

Ejemplo de preparación 1.

Clorhidrato de ivabradina cristalino.

35 Se obtuvo clorhidrato de ivabradina cristalino según el proceso descrito en la patente EP0534859.

Ejemplo de preparación 2.

Forma  $\alpha$  de clorhidrato de ivabradina.

40 Se obtuvo la forma  $\alpha$  de clorhidrato de ivabradina según el proceso descrito en la patente EP1589005.

Ejemplo de preparación 3.

Forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina.

45 Se obtuvo la forma  $\delta$  según el proceso descrito en la patente EP1956005.

Ejemplo de preparación 4.

Forma  $\delta d$  de clorhidrato de ivabradina.

50 Se obtuvo la forma  $\delta d$  según el proceso descrito en la patente EP1775287.

Ejemplo de preparación 5.

Ivabradina.

55 Se obtuvo Ivabradina según el proceso descrito en la patente EP0534859.

Ejemplo 1.

60 Forma IV de clorhidrato de ivabradina.

65 Se suspendieron 15,0 g de clorhidrato de ivabradina cristalino del ejemplo de preparación 1 con un valor de Karl Fischer del 1,6 % con 750 ml de tolueno a una temperatura de  $20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 4 días. El producto sólido se aisló y se secó al vacío a una temperatura de  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El producto cristalino obtenido se caracterizó por PXRD confirmando su estructura (pureza por HPLC: 99,8 %, rendimiento: 86 %).

Ejemplos 2-7.

Forma IV de clorhidrato de ivabradina.

- 5 Los ejemplos 2 al 7 se llevaron a cabo según el proceso descrito en el Ejemplo 1. En todos los casos, la obtención de la forma IV se confirmó por PXRD.

Ejemplo	ivabradina HCl (g)	Disolvente (ml)	Rendimiento (%)
2	0,5	tolueno/acetona (10:1) (25)	91
3	0,5	tolueno/acetato de etilo (10:1) (25)	87
4	0,5	acetato de etilo/etanol (9:1) (5)	70
5	0,5	acetato de isopropilo (25)	96
6	0,5	tolueno (5)	88
7	0,5	tolueno/etanol (9:1) (5)	64

Ejemplo 8.

10

Forma IV de clorhidrato de ivabradina.

- 15 Se suspendieron 15,0 g de clorhidrato de ivabradina con 750 ml de tolueno a T: 20-25 °C durante 1 día. El producto sólido se aisló y se secó al vacío a una temperatura de 45 °C. El producto cristalino obtenido se caracterizó por PXRD confirmando su estructura (rendimiento: 85 %).

Ejemplo 9.

20

Forma IV de clorhidrato de ivabradina.

- 25 Se agitaron 0.5 g de clorhidrato de ivabradina con 25 ml de acetato de etilo a una temperatura de 20-25 °C. Después del sembrado con el producto obtenido en el Ejemplo 1, la suspensión se dejó en suspensión durante 4 días. El producto sólido se aisló y se secó al vacío a una temperatura de 45 °C. El producto cristalino obtenido se caracterizó por PXRD confirmando su estructura (rendimiento: 88 %).

25

Ejemplos 10-20.

Forma IV de clorhidrato de ivabradina.

- 30 Se suspendió HCl de ivabradina, preparado según su ejemplo de preparación, en el disolvente a temperatura ambiente. La suspensión se dejó en suspensión a una temperatura de 20-25 °C. El sólido se filtró, se secó al vacío y se analizó por PXRD.

Ejemplo	Polimorfo	Peso (mg)	Disolvente (ml)	Suspensión (días)	Resultado PXRD
10	Forma $\alpha$	10,0	MiBK (1,5)	3	Forma IV
11	Forma $\alpha$	10,5	MiBK (1,5)	2	Forma IV
12	Forma $\alpha$	10,6	tolueno (1,5)	2	Forma IV
13	Forma $\alpha + \delta d$	10,5	MEK (1,5)	2	Forma IV
14	Forma $\delta$	21,5	heptano (1,0)	4	Forma IV
15	Forma $\delta$	20,6	MiBK (1,0)	4	Forma IV
16	Forma $\delta$	20,0	tolueno (1,0)	4	Forma IV
17	Forma $\delta$	20,4	etanol/acetato de etilo (1:9) (1,0)	4	Forma IV
18	Forma $\delta$	20,5	etanol/n-pentano (1:9) (1,0)	4	Forma IV
19	Forma $\delta d$	20,1	tolueno (1,0)	4	Forma IV
20	Forma $\delta + \delta d$	20,2	tolueno (1,0)	4	Forma IV

35 Ejemplo 21.

Forma IV de clorhidrato de ivabradina.

11,2 mg de forma  $\alpha$  de HCl de ivabradina y 10,0 mg de la forma IV preparada según el Ejemplo 1 se suspendieron en

MiBK a temperatura ambiente. La suspensión se dejó en suspensión durante 3 días a una temperatura de 20-25 °C. El sólido se filtró, se secó al vacío. El análisis por PXRD confirmó que el clorhidrato de ivabradina cristalino aislado lo era en su nueva forma cristalina.

5 Ejemplos 22-24.

Forma IV de clorhidrato de ivabradina.

10 Los Ejemplos 22 al 24 se llevaron a cabo según el proceso descrito en el Ejemplo 21. En todos los casos, la obtención de la novedosa forma cristalina se confirmó por PXRD.

Ejemplo	Forma α (mg)	Forma IV (mg)	Disolvente (mL)	Suspensión (días)	Resultado de PXRD
22	10,6	10,5	MiBK (1,5)	2	Forma IV
23	10,0	10,6	tolueno (1,5)	2	Forma IV
24	11,0	10,5	MEK (1,5)	2	Forma IV

Ejemplo 25.

15 Forma IV de clorhidrato de ivabradina.

Una solución compuesta por 6,9 g de ivabradina en 90 ml de tolueno se agitó manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 40 °C. Se añadieron 16 ml de una solución de ácido clorhídrico en etanol 1,75 M. Se sembró la solución con el producto obtenido en el Ejemplo 1. Se promovió el crecimiento de los cristales mediante agitación durante 20 horas manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 40 °C. El producto sólido formado se aisló y se secó al vacío a una temperatura de 65 °C.

25 El producto cristalino obtenido se caracterizó por PXRD confirmando su estructura (pureza por HPLC: 99,17 %, rendimiento: 68 %).

Ejemplo 26.

Comprimidos de la forma IV de clorhidrato de ivabradina.

30 Los comprimidos de la forma IV de clorhidrato de ivabradina se prepararon usando los ingredientes desglosados en la siguiente tabla.

Componentes	%
Clorhidrato de ivabradina	5,39
Almidón de maíz	15,00
Maltodextrina	5,00
Sílice coloidal anhidra	1,00
Lactosa monohidrato	73,11
Estearato de magnesio	0,50

35 Se mezclaron todos los componentes, excepto el estearato de magnesio y la sílice coloidal anhidra. Finalmente, se añadieron el estearato de magnesio y la sílice coloidal anhidra y se mezclaron. La mezcla se comprimió en una máquina de formación de comprimidos excéntrica. Se confirmó la ausencia de cualquier transformación de la forma IV cristalina de clorhidrato de ivabradina.

Ejemplo 27.

40 Comprimidos de la forma IV de clorhidrato de ivabradina recubiertos con película.

Se hicieron comprimidos con las proporciones indicadas de los ingredientes mencionados en la siguiente tabla.

Componentes	%
Clorhidrato de ivabradina	5,39
Almidón de maíz	10,00
Maltodextrina	10,00
Sílice coloidal anhidra	1,00
Lactosa monohidrato	72,61
Estearato de magnesio	1,00

## ES 2 562 843 T3

Componentes	%
Etanol anhidro*	—
Excipiente de recubrimiento	3,00

\*el etanol se evapora durante el proceso de secado

5 Se mezclaron todos los componentes, excepto el estearato de magnesio y la sílice coloidal anhidra, y se granularon usando etanol como disolvente de granulación. Después, se llevó a cabo una calibración en húmedo de los gránulos formados. Los gránulos obtenidos se secaron, seguido de una calibración en seco de los gránulos. A continuación, se añadieron la sílice coloidal anhidra y el estearato de magnesio y se mezclaron. El granulado lubricado se comprimió en una máquina de formación de comprimidos excéntrica.

10 Finalmente, los comprimidos se recubrieron usando agentes de recubrimiento convencionales hasta un aumento de peso de aproximadamente el 3 %.

Se confirmó la ausencia de cualquier transformación de la forma IV cristalina de clorhidrato de ivabradina.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma IV de clorhidrato de ivabradina con una difracción de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos de grados 2 theta ( $\pm 0,2$ ): 8,74, 15,55, 17,17, 19,89 y 24,29, en la que la difracción de rayos X se mide usando una radiación CuK $\alpha$ .
- 10 2. Forma IV de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, con una difracción de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos de grados 2 theta ( $\pm 0,2$ ): 8,11, 8,74, 15,55, 17,17, 19,18, 19,89, 21,82, 22,49, 24,29 y 24,53, en la que la difracción de rayos X se mide usando una radiación CuK $\alpha$ .
- 15 3. Forma IV de clorhidrato de ivabradina según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, con una difracción de polvo de rayos X esencialmente tal como se representa en la Figura 1.
4. Forma IV de clorhidrato de ivabradina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que muestra un pico endotérmico de 153 °C a 157 °C.
- 20 5. Forma IV de clorhidrato de ivabradina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido esencialmente tal como se representa en la Figura 2.
- 25 6. Un proceso para preparar la forma IV de clorhidrato de ivabradina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la etapa de:
- a) suspender clorhidrato de ivabradina en un sistema de disolvente, en la que el sistema de disolvente comprende tolueno, etanol, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos.
7. El proceso según la reivindicación 6, en el que el sistema de disolvente de la etapa (a) comprende tolueno y un segundo disolvente seleccionado de etanol, acetona y acetato de etilo o es tolueno.
- 30 8. El proceso según la reivindicación 6, en el que la temperatura de la etapa (a) es inferior a 60 °C, preferentemente entre 10 °C y 60 °C, más preferentemente entre 10 °C y 30 °C, e incluso más preferentemente entre 20 °C y 25 °C.
- 35 9. Una composición farmacéutica que comprende la forma IV de clorhidrato de ivabradina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 para administración oral, y preferentemente en forma de un comprimido recubierto con película.
- 45 11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en la que dicha composición contiene de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 9 mg de forma IV de clorhidrato de ivabradina, y preferentemente aproximadamente 5,390 mg de forma IV de clorhidrato de ivabradina o aproximadamente 8,085 de forma IV de clorhidrato de ivabradina.
- 50 12. Un proceso para la fabricación de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado por que dicho proceso comprende el uso de técnicas de compresión directa, granulación en seco y/o granulación en húmedo.
13. El proceso, según la reivindicación 12, caracterizado por que el proceso de granulación en húmedo comprende el uso de disolventes orgánicos, preferentemente acetona, alcoholes o la combinación de los mismos.
- 55 14. Forma IV de clorhidrato de ivabradina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 9 a 11, para su uso en terapia.
15. Forma IV de clorhidrato de ivabradina según las reivindicaciones 1 a 5 o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 9 a 11, para su uso en el tratamiento de bradicardia, isquemia miocárdica, alteraciones del ritmo supraventricular, angina de pecho crónica estable en adultos con arteriopatía coronaria con ritmo sinusal normal, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y alteraciones del ritmo cardíaco asociadas.

Figura 1

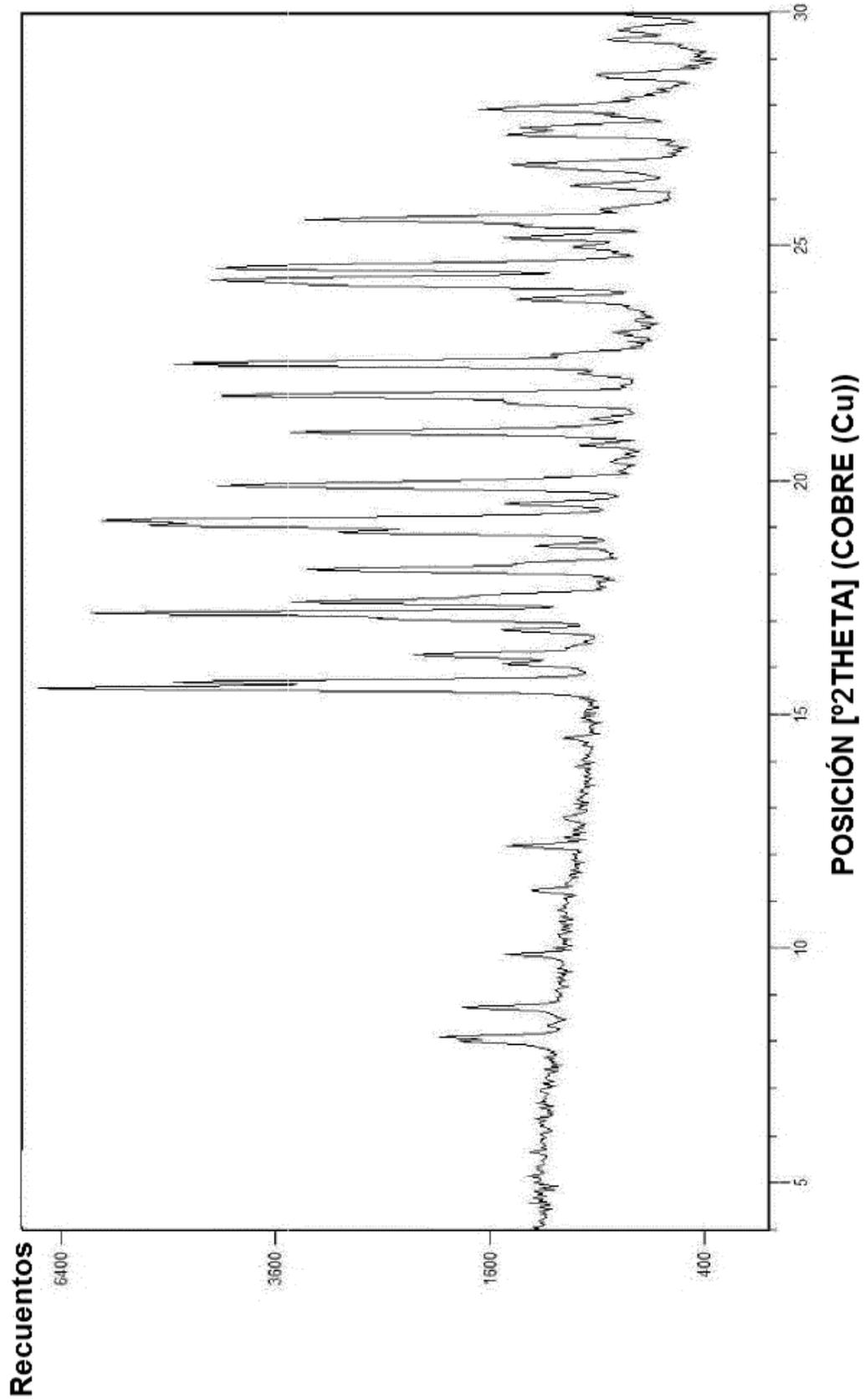


Figura 2

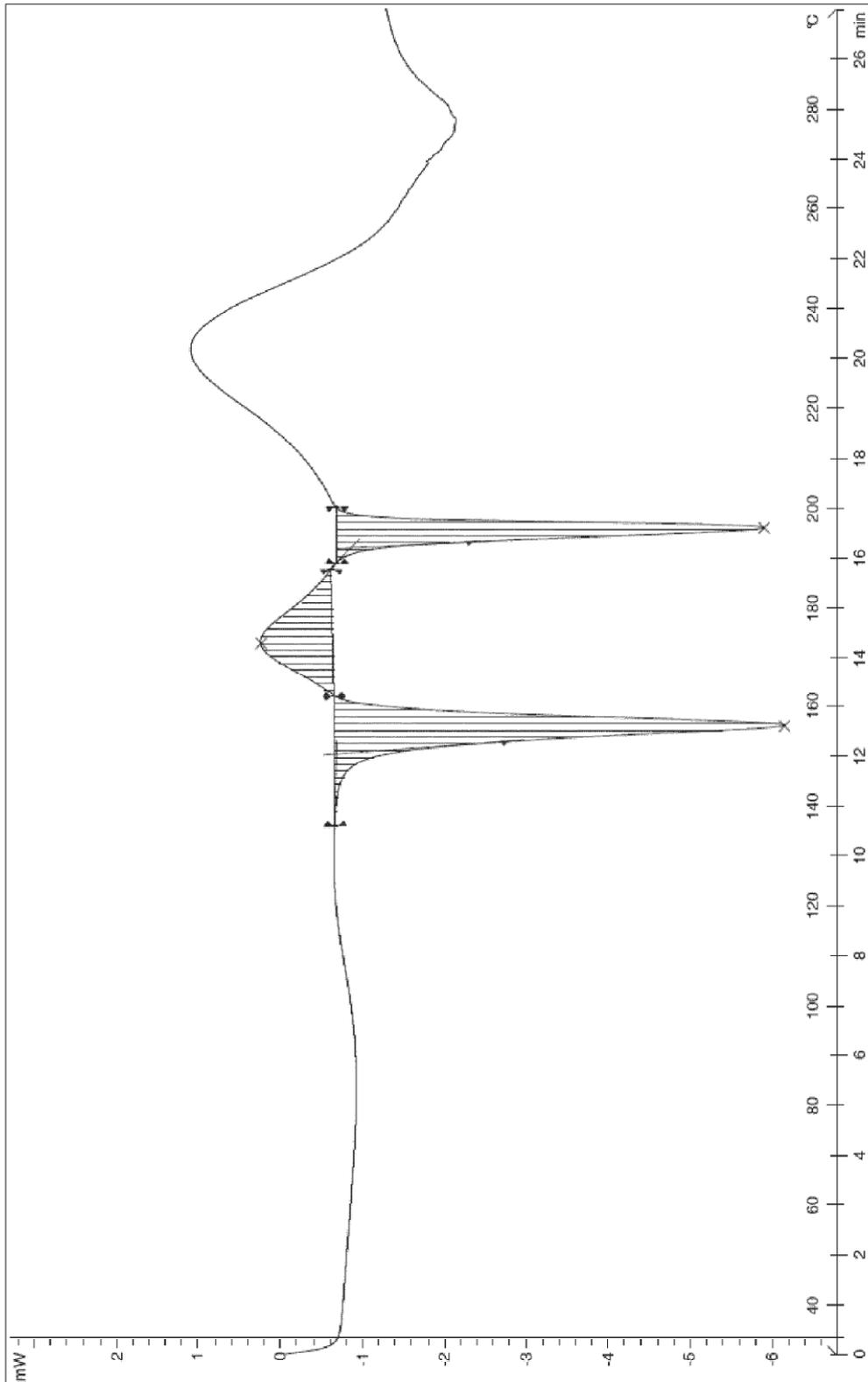


Figura 3

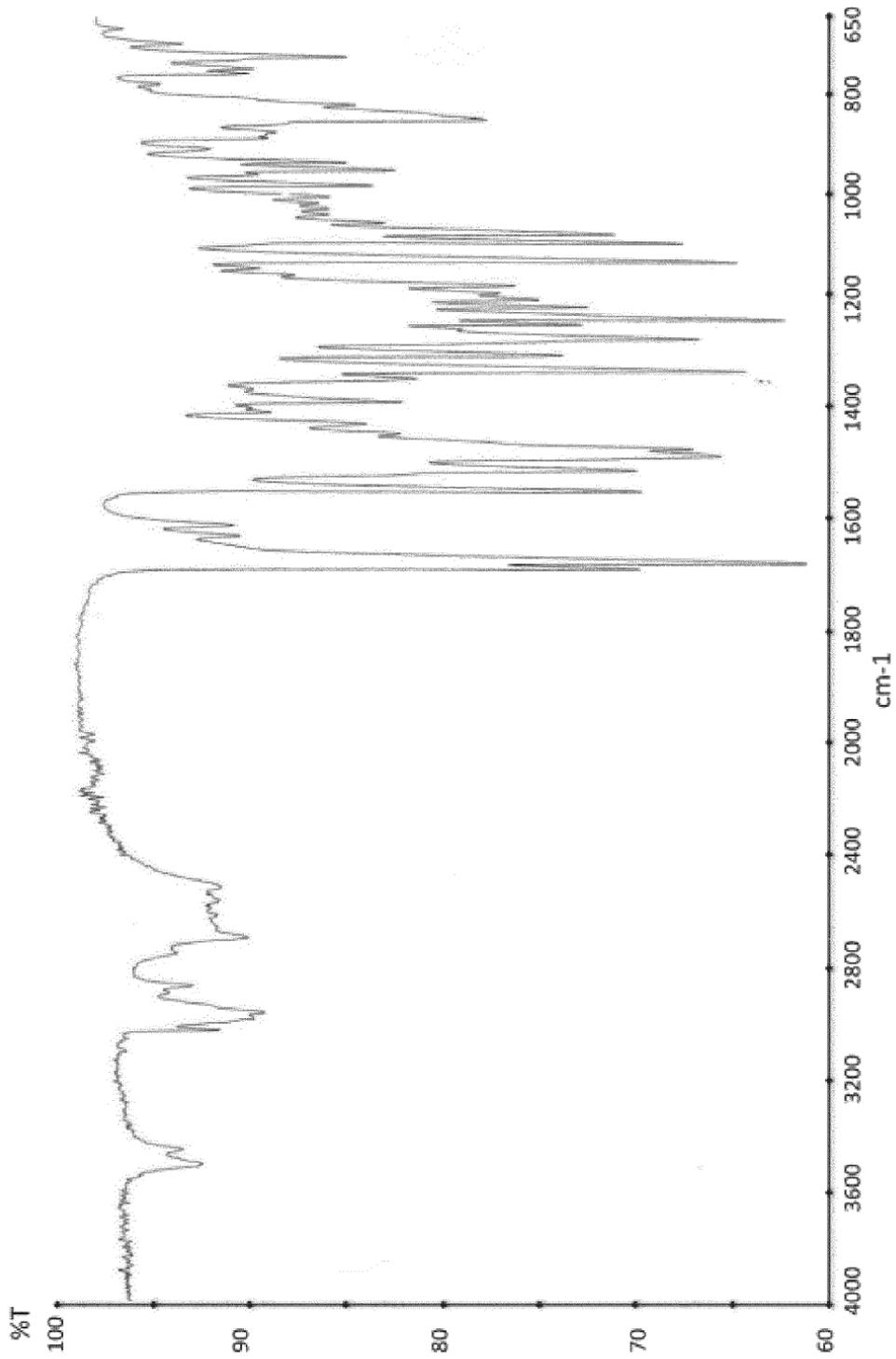


Figura 4

