

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 502**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)

**C07D 223/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2014 E 14160639 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2781509**

54 Título: **Nuevo polimorfo de clorhidrato de ivabradina y método para su preparación**

30 Prioridad:

**19.03.2013 IT MI20130416**

**24.04.2013 IT MI20130684**

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

**13.07.2020**

73 Titular/es:

**CHEMO RESEARCH, S.L. (100.0%)**  
**C/ Manuel Pombo Angulo 28, 3ª y 4ª planta**  
**28050 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**BARRECA, GIUSEPPE;**  
**GATTI, MARCO MARIA y**  
**VENTIMIGLIA, GIANPIERO**

74 Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

**Observaciones:**

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

**ES 2 773 502 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

Nuevo polimorfo de clorhidrato de ivabradina y método para su preparación

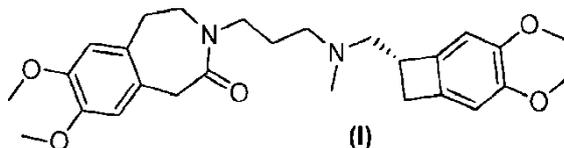
5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un nuevo polimorfo de clorhidrato de ivabradina, a un proceso para su preparación y a su uso para la preparación de composiciones farmacéuticas.

10 **Estado de la técnica**

[0002] La ivabradina (I), cuyo nombre químico es 3-[3-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil)(metil)amino)propil]-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-2-ona, es un medicamento utilizado para el tratamiento sintomático de la angina de pecho.

15



[0003] La ivabradina actúa reduciendo la frecuencia cardiaca con un mecanismo diferente al de los bloqueadores beta y al de los bloqueadores de los canales de calcio, en el tratamiento de la angina normalmente se usan dos clases de medicamentos.

20

[0004] La preparación y el uso terapéutico de ivabradina y sus sales con un ácido farmacéuticamente aceptable, en particular ácido clorhídrico, se describieron por primera vez en la patente europea EP 0534859, según la cual el clorhidrato de ivabradina se prepara tratando la base libre con ácido clorhídrico y luego cristalizando en acetonitrilo.

25

[0005] Como sabe bien el técnico experto, la forma cristalina y la morfología de la forma sólida de un compuesto farmacéutico pueden influir significativamente en sus propiedades fisicoquímicas, por ejemplo su estabilidad, grado de disolución y biodisponibilidad.

30

[0006] Algunas sustancias se conocen en una sola forma cristalina; otras, en cambio, se conocen en dos, tres o incluso más formas cristalinas. La propiedad de algunas moléculas o complejos moleculares de asumir más de una forma cristalina o permanecer amorfas, normalmente se denomina polimorfismo, y las diferentes formas de un compuesto son polimorfos definidos. En general, el polimorfismo se debe a la capacidad de las moléculas de un compuesto para cambiar sus formas o para causar diferentes interacciones intermoleculares o intramoleculares, por ejemplo enlaces de hidrógeno, que conducen a diferentes disposiciones atómicas en la red cristalina de diferentes polimorfos.

35

[0007] Los diferentes polimorfos de una sustancia poseen diferentes energías de la red cristalina, por lo que muestran diferentes propiedades físicas como forma, densidad, punto de fusión, color, estabilidad, grado de disolución o capacidad de molienda, granulación o compresión. Estas diferencias en morfología o polimorfismo también pueden tener un efecto significativo en la fluidez del sólido molido (la fluidez afecta la facilidad con la que se manipula un material durante su procesamiento en un producto farmacéutico); en la estabilidad durante el transporte y el almacenamiento de las formas unitarias de administración; en la capacidad de producir diferentes formas de administración y su aplicación; en la solubilidad en disolventes polares o no polares, próticos o apróticos, en soluciones acuosas, en jugos gástricos o suero; y finalmente en la biodisponibilidad. Desde un punto de vista físico, una vez que se ha aislado una sal de un compuesto farmacéutico, se puede caracterizar, por ejemplo, mediante el análisis de sus propiedades fisicoquímicas y/o su comportamiento térmico. El comportamiento térmico normalmente se determina en un laboratorio, utilizando calorimetría diferencial de barrido (DSC). Punto de fusión, transiciones vítreas, cristalinidad, presencia de solvatos y/o polimorfos se pueden detectar a través de sus picos endo- o exotérmicos, o por las variaciones de la línea de base en el gráfico DSC correspondiente.

40

45

[0008] En cambio, se pueden detectar las diferentes propiedades fisicoquímicas derivadas del polimorfismo, por ejemplo, por difracción de rayos X con polvo (DRXP). Solo las muestras cristalinas difractan en ángulos bien definidos, y se observan picos en diferentes ángulos dependiendo de la naturaleza de la forma cristalina; por tanto, cada forma cristalina da lugar a un patrón de difracción de polvo único.

50

[0009] Una primera forma polimórfica de clorhidrato de ivabradina, denominada  $\alpha$  (alfa), se describió por primera vez en la Patente de Estados Unidos N.º 7.176.197; según las enseñanzas de esta patente, la preparación del polimorfo requiere una cristalización a partir de una mezcla de tolueno y 1-metil-2-pirrolidiona.

55

[0010] La forma polimórfica  $\delta$  (delta) y un método para su preparación, por otro lado, se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 7.384.932; mientras que el polimorfo  $\delta\delta$  (delta-d) se desvela en la Patente de Estados Unidos

60

N.º 7.867.997.

**[0011]** De acuerdo con lo que se describe en estos documentos, la cristalización de clorhidrato de ivabradina se realiza en acetonitrilo, produciendo la forma  $\delta$  o la forma  $\delta d$ , dependiendo de las condiciones de secado adoptadas.

**[0012]** La solicitud de patente US 2009/0318417 A1 desvela la forma  $\gamma$  (gamma) de clorhidrato de ivabradina.

**[0013]** La solicitud de patente US 2010/179316 A1 desvela un proceso para la preparación de clorhidrato de ivabradina tratando la ivabradina con cloruro de hidrógeno alcohólico y la forma amorfa de clorhidrato de ivabradina.

**[0014]** Otras formas polimórficas conocidas de clorhidrato de ivabradina incluyen la forma I, descrita en la solicitud de patente internacional WO 2008/065681 y preparada tratando una solución de ivabradina en acetonitrilo con una solución saturada de HCl en isopropanol; forma  $\zeta$  (zeta griega) descrita en la solicitud de patente internacional WO 2012/025940 y preparada por cristalización de clorhidrato de ivabradina a partir de acetonitrilo; y las formas Z y X descritas en la solicitud de patente internacional WO 2011/098582, que se pueden preparar, la primera, disolviendo ivabradina en isopropanol y añadiendo una solución saturada de HCl en isopropanol, y la última secando la forma Z.

**[0015]** Acetonitrilo, así como 1-metil-2-pirrolidinona o tolueno, son disolventes de la clase 2, según la clasificación ICH. Según las disposiciones en ICH Topic Q3C (R4) Impurities: Guideline for Residual Solvents, emitido por EMEA en febrero de 2009 ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002674.pdf)) la cantidad de dichos disolventes en productos farmacéuticos debe mantenerse por debajo de valores precisos y preferentemente debe ser lo más baja posible. En consecuencia, la inclusión dentro de una forma farmacéutica de un polimorfo obtenido directamente por cristalización a partir de un disolvente (o una mezcla de disolventes) de clase 2, según la clasificación ICH, debería evitarse preferentemente.

**[0016]** En la solicitud de patente internacional WO 2013/017582 se describe un proceso mejorado para la preparación de formas polimórficas  $\delta$  y  $\delta d$  de clorhidrato de ivabradina (en donde la cantidad de acetonitrilo residual se reduce a niveles aceptables para su inclusión en una forma farmacéutica). Este proceso implica la preparación de un solvato de acetona que posteriormente se convierte en la forma  $\delta d$  mediante secado a *vacío* a una temperatura de 70 °C durante 14 horas, o en forma de  $\delta$  por tratamiento en una cámara con humedad controlada durante 72 horas. Estos procesos, siendo una mejora sobre el estado general de la técnica, no son óptimos para una aplicación industrial, porque, por ejemplo, requieren un control estricto de la humedad relativa dentro de la cámara de secado, pidiendo el uso de equipos especiales.

**[0017]** El descubrimiento de un nuevo polimorfo de un principio activo brinda la oportunidad de mejorar sus características, aumentar las posibilidades disponibles para un especialista en formulación al desarrollar una nueva forma farmacéutica, un medicamento con un perfil de liberación particular o un grado de disolución específico. La consecuencia lógica de esto es una investigación constante, en el campo de la industria farmacéutica, de nuevos polimorfos de compuestos conocidos, para mejorar sus propiedades farmacológicas no satisfactorias.

**[0018]** Basándose en estas consideraciones, la preparación de nuevas formas cristalinas de clorhidrato de ivabradina con características de estabilidad mejoradas y caracterizadas por procesos simples y ventajosos para obtenerlas, puede considerarse de notable interés en el campo farmacéutico.

## Sumario de la invención

**[0019]** Estos objetos se logran con la presente invención, que se refiere a la preparación de un nuevo polimorfo de clorhidrato de ivabradina.

**[0020]** En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una nueva forma polimórfica de clorhidrato de ivabradina, en lo sucesivo denominada  $\epsilon$  (épsilon), caracterizada por un perfil DRXP que, cuando se recoge con radiación  $K\alpha$  de cobre, comprende picos a 8,1°, 12,2°, 15,6°, 18,1°, 19,9°, 24,2° y 31,7° 2 $\theta$ . Cada valor de los ángulos 2 $\theta$  descritos en la presente solicitud y en las reivindicaciones debe entenderse con una precisión de  $\pm 0,2$  grados.

**[0021]** Además, esta forma polimórfica se caracteriza por un espectro FTIR que comprende picos a 3473, 2950, 1648, 1458 y 1305  $\text{cm}^{-1}$ .

**[0022]** En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a métodos para la preparación de la nueva forma polimórfica  $\epsilon$  descrita anteriormente.

**[0023]** Una primera realización consiste en un método para la preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina que incluye las siguientes etapas:

- a) mezclar clorhidrato de ivabradina anhidro y una cetona C4-C7 que contiene una cantidad de agua entre 0,1 y 1,5 % en peso;

- b) mantener la masa en agitación durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 50 horas a una temperatura entre -10 y 50 °C;
- c) recuperar el sólido resultante y secarlo entre 30 y 70 °C;

5 en donde en la etapa a) el clorhidrato de ivabradina anhidro se emplea en forma de uno de los polimorfos  $\alpha$  (alfa),  $\delta$  (delta),  $\delta d$  (delta-d), I,  $\zeta$  (zeta griega), X, o una mezcla de los mismos.

10 **[0024]** Dependiendo de las condiciones de funcionamiento (como se describe a continuación), el método anterior para esta realización de la presente invención puede comprender opcionalmente, entre las etapas b) y c), una etapa b') en donde la masa obtenida en la etapa b) se enfría o se deja enfriar a una temperatura entre 20 y 25 °C.

**[0025]** Una segunda realización consiste en un método para la preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina que incluye las siguientes etapas:

- 15 d) solubilizar base libre de ivabradina en una cetona C4-C7 que contiene una cantidad de agua entre 0,1 y 1,5 % en peso;
- e) tratar con cloruro de hidrógeno;
- f) mantener la masa obtenida en la etapa e) en agitación durante un periodo de tiempo comprendido entre 5 y 50 horas a una temperatura entre -10 y 50 °C;
- 20 g) recuperar el sólido resultante y secarlo entre 30 y 70 °C.

25 **[0026]** En una posible variante de esta segunda realización, entre las etapas d) y e) se realiza una etapa adicional d'), incluyendo sembrar la solución obtenida en la etapa e) con la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina; además, también en este caso, dependiendo de las condiciones de funcionamiento (como se describe a continuación), esta segunda realización puede comprender opcionalmente, entre las etapas f) y g), una etapa f) en donde la masa obtenida en la etapa f) se enfría o se deja enfriar a una temperatura entre 20 y 25 °C.

#### Breve descripción de las figuras

30 **[0027]**

La Figura 1 muestra un espectro DRXP de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina.  
 La Figura 2 muestra un espectro FTIR de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina.  
 Las Figuras 3 a 9 muestran los resultados de los ensayos DSC realizados en diferentes condiciones en muestras obtenidas según la invención.

#### Descripción detallada de la invención

40 **[0028]** Los presentes inventores han encontrado inesperadamente un método para la preparación de una nueva forma polimórfica de clorhidrato de ivabradina.

45 **[0029]** Todos los términos utilizados en esta solicitud, salvo que se especifique otra cosa, deben entenderse en su significado ordinario como se conoce en el campo técnico. Otras definiciones más específicas para ciertos términos utilizados en esta solicitud se enumeran a continuación y están destinadas a aplicarse de manera uniforme a toda la solicitud, a menos que se indique lo contrario.

**[0030]** El término "aproximadamente" incluye el intervalo de error experimental, que normalmente puede producirse al realizar una medición.

50 **[0031]** El término "masa" define la combinación de sustratos, reactivos, disolventes y productos en donde se realiza una transformación física o química.

55 **[0032]** El término "semilla" se refiere a una sustancia cristalina que se añade a una solución de la misma sustancia para inducir su cristalización. La siembra con una forma cristalina específica a menudo tiene el efecto útil de promover la cristalización de la sustancia en la misma forma cristalina de la semilla.

60 **[0033]** El término "excipiente" significa cualquier sustancia contenida en la forma farmacéutica final que no sea el principio activo y que generalmente puede no ser terapéuticamente eficaz por sí misma. Los excipientes son esenciales para la administración del principio activo, ya que permiten administrar el medicamento al sitio diana. Los excipientes se denominan comúnmente materias primas que entran en la composición de una preparación farmacéutica con el objeto de dar forma, facilitar la administración y preservar el principio activo. Adicionalmente, contribuyen a caracterizar la preparación farmacéutica desde el punto de vista de apariencia, estabilidad, perfil biofarmacéutico y aceptabilidad por parte del paciente.

65 **[0034]** La difracción de rayos X en polvo (DRXP) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) se utilizaron para caracterizar los polimorfos de clorhidrato de ivabradina obtenidos por los procesos descritos en esta solicitud.

Las mediciones de DSC, mencionadas en la descripción y en las reivindicaciones, se realizaron en una atmósfera de nitrógeno; además, el valor de los intervalos de temperatura en donde se producen los fenómenos térmicos debe considerarse con una precisión de  $\pm 0,5$  °C.

5 **[0035]** Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un nuevo polimorfo de clorhidrato de ivabradina, denominado  $\epsilon$  (épsilon), caracterizado por un perfil DRXP que, cuando se recoge con radiación  $K\alpha$  de cobre, comprende picos a  $8,1^\circ$ ,  $12,2^\circ$ ,  $15,6^\circ$ ,  $18,1^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $24,2^\circ$  y  $31,7^\circ 2\theta$ .

10 **[0036]** Además, esta forma polimórfica se caracteriza por un espectro FTIR que comprende picos a  $3473$ ,  $2950$ ,  $1648$ ,  $1458$  y  $1305$   $\text{cm}^{-1}$ .

**[0037]** El espectro de difracción de polvo y la característica del espectro FTIR de esta nueva forma se representan en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

15 **[0038]** Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a métodos para la preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina.

**[0039]** Un primer método incluye las etapas a) a c).

20 **[0040]** En la etapa a) se mezcla una forma anhidra de clorhidrato de ivabradina con una cetona C4-C7 que contiene una cantidad de agua entre 0,1 y 1,5 % en peso, preferentemente entre 0,2 y 0,8 %, por ejemplo 0,5 %, y en un intervalo de temperaturas entre  $-10$  y  $50$  °C.

25 **[0041]** Las cetonas C4-C7 adecuadas para este fin son cetonas cíclicas o acíclicas conocidas y normalmente utilizadas en el campo, tales como, por ejemplo, 4-metilpentan-2-ona (MIBK), ciclohexanona o preferentemente 3-pentanona (DEK) o 2-butanona (MEK). La cantidad de estos disolventes puede variar en un intervalo muy amplio; preferentemente, su volumen puede variar entre 4 ml y 15 ml por gramo de clorhidrato de ivabradina utilizado; incluso más preferentemente, el volumen se encuentra entre 5 ml y 10 ml por gramo de clorhidrato de ivabradina; las soluciones más concentradas conducen a una masa poco agitable, mientras que las soluciones más diluidas producen menores rendimientos y mayores impactos económicos y ambientales del proceso.

30 **[0042]** Las formas anhidras de clorhidrato de ivabradina que se pueden usar en la etapa a) incluyen, por ejemplo, polimorfos  $\alpha$  (alfa),  $\delta$  (delta),  $\delta\delta$  (delta-d),  $\zeta$  (zeta griega), X, o una mezcla de los mismos.

35 **[0043]** En la siguiente etapa b) la masa producida así se mantiene en agitación a una temperatura entre  $-10$  y  $50$  °C, preferentemente entre  $20$  y  $30$  °C, durante un periodo de tiempo entre 1 y 50 horas, preferentemente entre 2 y 25 horas. Cuando la etapa b) se realiza a temperaturas entre  $26$  y  $50$  °C, la masa obtenida en esta etapa se enfría o se deja enfriar, en una etapa b'), a una temperatura entre  $20$  y  $25$  °C, antes de proceder a la siguiente etapa c). Cuando, en cambio, la etapa b) se realiza a temperaturas entre  $-10$  y  $25$  °C, la siguiente etapa c) se realiza sin cambiar la temperatura del sistema. En la etapa c), la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina se recupera como un sólido. Esta etapa puede realizarse utilizando uno de los métodos conocidos por los expertos en la materia para la separación de un sólido cristalizado de las aguas madre, por ejemplo, mediante filtración, opcionalmente bajo presión o vacío, o por centrifugación.

45 **[0044]** El sólido obtenido así se lava posteriormente con al menos un disolvente, normalmente el mismo usado en la etapa de cristalización anterior, y secado. Tal secado se puede realizar en un intervalo de temperaturas entre  $30$  y  $70$  °C (preferentemente entre  $35$  y  $55$  °C).

50 **[0045]** Una segunda realización del método de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina que incluye las etapas d) a g).

**[0046]** En la etapa d), la base libre de ivabradina se disuelve en una cetona C4-C7 que contiene una cantidad de agua entre 0,1 y 1,5 % en peso, preferentemente entre 0,2 y 0,8 %, por ejemplo 0,5 %, y en un intervalo de temperaturas entre  $-10$  y  $50$  °C.

55 **[0047]** Las cetonas C4-C7 adecuadas para esta finalidad son las mismas que las mencionadas anteriormente en la descripción de la etapa a). La cantidad de estos disolventes puede variar en un intervalo muy amplio, preferentemente entre 3 ml y 15 ml por gramo de ivabradina usado; incluso más preferentemente, dicha cantidad está entre 5 ml y 10 ml por gramo de clorhidrato de ivabradina; las soluciones más diluidas producen menores rendimientos y mayores impactos económicos y ambientales del proceso.

60 **[0048]** La siguiente etapa e) consiste en la preparación de clorhidrato de ivabradina por tratamiento de la solución obtenida en la etapa anterior con cloruro de hidrógeno.

65 **[0049]** En la etapa f), la masa producida así se mantiene en agitación a una temperatura en el intervalo entre  $-10$  y  $50$  °C, preferentemente entre  $20$  y  $30$  °C, durante un periodo de tiempo entre 5 y 50 horas, preferentemente entre 10

y 20 horas.

5 **[0050]** Cuando la etapa f) se realiza a temperaturas entre 26 y 50 °C, la masa obtenida en esta etapa se enfría o se deja enfriar, en una etapa f), a una temperatura entre 20 y 25 °C, antes de proceder a la siguiente etapa g). Cuando, en cambio, la etapa f) se realiza a temperaturas entre -10 y 25 °C, la etapa siguiente g) se realiza sin cambiar la temperatura del sistema. La última etapa g) consiste en la recuperación del sólido y su posterior secado entre 30 y 70 °C con una de las técnicas conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo una de las descritas anteriormente para realizar la etapa c).

10 **[0051]** Una variante del proceso, objeto de la tercera realización de la presente invención, incluye una etapa adicional, d'), realizada entre las etapas d) y e), en donde se añade una semilla de clorhidrato de ivabradina en forma  $\epsilon$  a la solución producida en la etapa d), para promover la precipitación de esta forma cristalina. Preferentemente, la semilla se añade en una proporción en peso que varía entre 0,5 % y 1,0 % con respecto a la cantidad de ivabradina utilizada para formar la solución de la etapa d), y a la misma temperatura a la que se preparó la solución de la etapa d).

**[0052]** En un aspecto particularmente preferente, la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina de la presente invención contiene un porcentaje de agua que varía entre 1,5 y 2 % en peso.

20 **[0053]** La forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina de la presente invención es particularmente estable frente al estrés térmico y su preparación es particularmente reproducible. Además, se puede preparar con procesos baratos y eficaces, especialmente adecuados para producción a gran escala. Estos procesos se pueden utilizar para obtener clorhidrato de ivabradina con una pureza química determinada por HPLC superior al 99,5 %, particularmente adecuados para la preparación de formas farmacéuticas de dosificación. Esta forma de clorhidrato de ivabradina se puede usar, en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de formulaciones farmacéuticas como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, pastillas, pastillas para chupar, elixires, jarabes, soluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, lociones, pulverizaciones, tinturas, cremas, pomadas, geles, ungüentos, supositorios y dispositivos transdérmicos para administración oral, enteral, parenteral o tópica.

30 **[0054]** La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. El análisis DRXP D se realizó con un difractor APD 2000 Itai Structures operando a temperatura ambiente, utilizando como fuente de rayos X un tubo CuK $\alpha$  (40 kV, 30 mA,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ).

35 **[0055]** La adquisición se realizó en modo de exploración por pasos y en la geometría Bragg-Brentano, con pasos de 0,04° por segundo durante un intervalo de 3-40° en theta/2theta. Las muestras se molieron completamente en un mortero y se colocaron en el hueco del soporte de muestra de aluminio. Antes de realizar la medición (remotamente con el software WinAcq32), el instrumento se calibró con óxido de cinc (pureza > 99,5 %).

40 **[0056]** El contenido de agua presente en los disolventes utilizados en los procesos de la presente invención o en forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina resultante se determinó por análisis de Karl Fischer por medio de un titulador automático Mettler-Toledo DL38, utilizando Combititrant-5 como medio de valoración (1 ml corresponde a 5 mg de agua) e Hydranal Ketosolver como disolvente de valoración.

45 **[0057]** Los análisis DSC se realizaron con un calorímetro diferencial de barrido Star<sup>®</sup> de Mettler-Toledo, en crisoles de aluminio perforados, calentando la muestra de 30 a 300 °C en atmósfera de nitrógeno.

50 **[0058]** El análisis IR se realizó con un espectrómetro SPECTRUM ONE FT-IR de Perkin Elmer dispersando las muestras en un gránulo de KBr. La medición se realizó con 32 escaneos con una resolución de 4,0 cm<sup>-1</sup> en un intervalo entre 4000 y 400 cm<sup>-1</sup>.

### Ejemplo 1

Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma  $\delta$

55 **[0059]** La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (3,0 g, 5,9 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 3-pentanona (15 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 6 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y bajo presión reducida. Se obtienen así 2,4 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP como se representa en la Figura 1.

### Ejemplo 2

Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma  $\alpha$

65 **[0060]** La forma  $\alpha$  de clorhidrato de ivabradina (1,0 g, 2,0 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C,

en 3-pentanona (5 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 48 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y bajo presión reducida. Se obtienen así 810 mg de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

5

### Ejemplo 3

Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma  $\delta d$

10 [0061] La forma  $\delta d$  de clorhidrato de ivabradina (3,0 g, 5,9 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 3-pentanona (15 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 4 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y bajo presión reducida. Se obtienen así 2,3 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

15

### Ejemplo 4

Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma I

20 [0062] La forma I de clorhidrato de ivabradina (3,0 g, 5,9 mmol) (preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 de la solicitud internacional WO 2008/065681) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 3-pentanona (15 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 3 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y bajo presión reducida. Se obtienen así 2,6 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

25

### Ejemplo 5

Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma  $\zeta$  (zeta griega)

30

[0063] La forma  $\zeta$  de clorhidrato de ivabradina (3,0 g, 5,9 mmol) (preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 de la solicitud internacional WO 2012/025940) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 3-pentanona (15 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 2 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y bajo presión reducida. Se obtienen así 2,4 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

35

### Ejemplo 6

Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de ivabradina básica

40

[0064] La base libre de ivabradina (8,0 g, 17,1 mmol) se solubiliza, en agitación magnética y a 25 °C, en 2-butanona (80 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua, luego se burbujea cloruro de hidrógeno hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 1, medido con un ensayo de papel de tornasol humedecido con agua. La masa de reacción se mantiene en agitación durante 33 horas a 25 °C, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 2-butanona y se seca a 45 °C y a presión reducida. Se obtienen así 8,1 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

45

### Ejemplo 7

Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma  $\delta$

50

[0065] La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (2,0 g, 4,0 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 0 °C, en 3-pentanona (10 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 26 horas, después se filtró. El sólido obtenido así se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y a presión reducida. Se obtienen así 1,5 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

55

### Ejemplo 8

Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma  $\delta$

60

[0066] La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (2,0 g, 4,0 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 3-pentanona (20 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 3 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y bajo presión reducida. Se obtienen así 1,6 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro

65

DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

### Ejemplo 9

#### 5 Preparación de la forma $\epsilon$ de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma $\delta$

10 [0067] La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (2,0 g, 4,0 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 3-pentanona (8 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 4 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y bajo presión reducida. Se obtienen así 1,6 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

### Ejemplo 10

#### 15 Preparación de la forma $\epsilon$ de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma X

20 [0068] La forma X de clorhidrato de ivabradina (3,0 g, 5,9 mmol) (preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 de la solicitud internacional WO 2011/098582) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 3-pentanona (15 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 2 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y bajo presión reducida. Se obtienen así 2,6 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

### Ejemplo 11

#### 25 Preparación de la forma $\epsilon$ de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma $\delta$

30 [0069] La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (2,0 g, 4,0 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 2-butanona (20 ml) que contiene 1 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 6 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 2-butanona y se seca a 45 °C y a presión reducida. Se obtienen así 1,7 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

### Ejemplo 12

#### 35 Preparación de la forma $\epsilon$ de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma $\delta$

40 [0070] La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (2,0 g, 4,0 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 2-butanona (20 ml) que contiene 1,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 6 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 2-butanona y se seca a 45 °C y a presión reducida. Se obtienen así 1,6 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

### Ejemplo 13

#### 45 Preparación de la forma $\epsilon$ de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma $\delta$

50 [0071] La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (2,0 g, 4,0 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 40 °C, en 3-pentanona (10 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 3 horas, luego se enfría a 25 °C y se filtra. El sólido obtenido así se lava con 3-pentanona y se seca a 45 °C y a presión reducida. Se obtienen así 1,6 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

### Ejemplo 14

#### 55 Preparación de la forma $\epsilon$ de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma $\delta$

60 [0072] La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (2,0 g, 4,0 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 2-butanona (20 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 2 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 2-butanona y se seca a 45 °C y a presión reducida. Se obtienen así 1,7 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

### Ejemplo 15

#### 65 Preparación de la forma $\epsilon$ de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma $\delta$

5 **[0073]** La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (2,0 g, 4,0 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 4-metilpentan-2-ona (20 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 2 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 4-metilpentan-2-ona y se seca a 45 °C y a presión reducida. Se obtienen así 1,6 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

#### Ejemplo 16

10 Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma  $\delta d$

15 **[0074]** La forma  $\delta d$  de clorhidrato de ivabradina (18,4 g, 36,4 mmol) se suspende, en agitación magnética y a 25 °C, en 3-pentanona (92 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 4 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 3-pentanona y se seca a 35 °C y bajo presión reducida. Se obtienen así 16,7 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1. El sólido obtenido se analiza por DSC con rampas de calentamiento de 5, 10 y 20 °C por minuto. Los resultados de los tres ensayos se representan en las Figuras 3, 4 y 5, respectivamente.

#### 20 Ejemplo 17

Preparación de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina a partir de la forma  $\delta$

25 **[0075]** La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (41,4 g, 82,0 mmol) se añade, en agitación magnética y a 25 °C, a 2-butanona (414 ml) que contiene 0,5 % en peso de agua, en aproximadamente 5 minutos. La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 2 horas, luego el sólido obtenido se filtra, se lava con 2-butanona y se seca a 55 °C y a presión reducida. Se obtienen así 37,6 g de la forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina, caracterizada por un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1. El sólido obtenido se analiza por DSC con rampas de calentamiento de 2, 5, 10 y 20 °C por minuto. Los resultados de los cuatro ensayos se muestran en las Figuras 6, 7, 8 y 9, respectivamente.

#### Ejemplo 18

35 Análisis de la estabilidad térmica del polimorfo  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina preparado según los procesos de la invención

40 **[0076]** La forma  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina (2,0 g, 4,0 mmol), preparada, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1, se mantiene a 100 °C a *vacío* durante 12 horas. El sólido se lleva a temperatura ambiente y se somete a análisis DRXP, dando lugar a un espectro DRXP correspondiente al obtenido en el ejemplo 1.

#### Ejemplo 19 (Comparativo)

Repetición del ejemplo 10 de WO 2013/064307

45 **[0077]** La forma  $\alpha$  de clorhidrato de ivabradina (10 mg) se suspende, en agitación magnética y a 20-25 °C, en 4-metilpentan-2-ona (1,5 ml). La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 3 días, entonces el sólido obtenido se filtra y se seca a *vacío*. El sólido obtenido se analiza mediante DRXP dando un espectro coherente con la forma cristalina  $\alpha$ .

#### 50 Ejemplo 20 (Comparativo)

Repetición del ejemplo 15 de WO 2013/064307

55 **[0078]** La forma  $\delta$  de clorhidrato de ivabradina (20,6 mg) se suspende, en agitación magnética y a 20-25 °C, en 4-metilpentan-2-ona (1 ml). La masa se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 4 días, entonces el sólido obtenido se filtra y se seca a *vacío*. El sólido obtenido se analiza mediante DRXP dando un espectro coherente con la forma cristalina  $\alpha$ .

#### Comentarios a los Ejemplos

60 **[0079]** Los ejemplos 19 y 20 se realizaron para comparar los procesos de la presente invención con los descritos en la solicitud internacional WO 2013/064307 (en lo sucesivo, WO '307), publicada después de las fechas de prioridad de la presente solicitud. El documento WO '307 describe tres procedimientos diferentes para preparar una forma cristalina de clorhidrato de ivabradina, denominada en este forma IV, usando una mezcla de:

65 - clorhidrato de ivabradina en forma cristalina, tal como se obtiene siguiendo el procedimiento de EP 0534859 y

con un contenido de agua del 1,6 % en peso en una serie de disolventes que comprenden tolueno, tolueno/acetona (10:1), tolueno/acetato de etilo (10:1), acetato de etilo/etanol (9:1), acetato de isopropilo;

- clorhidrato de ivabradina cristalino en formas  $\alpha$ ,  $\alpha+\delta$ ,  $\delta$  en una serie de disolventes que comprende, entre otros, 4-metilpentan-2-ona y 2-butanona;

5 - una mezcla de formas cristalinas  $\alpha$  e IV en una serie de disolventes que comprenden 4-metilpentan-2-ona y 2-butanona.

**[0080]** Los dos últimos procesos podrían considerarse similares a los procesos descritos en la presente solicitud para la preparación de la forma cristalina  $\epsilon$ .

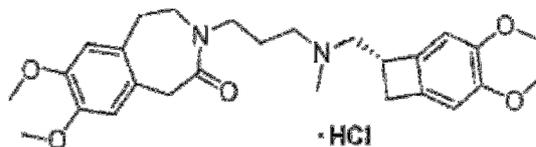
10 **[0081]** Los ejemplos comparativos 19 y 20 se realizaron repitiendo algunos de los procedimientos descritos en WO '307 que implican el uso de 4-metilpentan-2-ona o 2-butanona (cetonas C4-C7) para preparar la forma polimórfica IV, que, en opinión de los presentes inventores, puede considerarse una representación justa de todos los ejemplos que implican el uso de cetonas.

15 **[0082]** Como resultado de estos ensayos comparativos, los presentes inventores descubrieron que los procedimientos descritos en WO '307 no conducen realmente a las formas cristalinas IV (reivindicadas en WO' 307) o  $\epsilon$  de clorhidrato de ivabradina (objeto de la presente solicitud), sino más bien a la forma cristalina  $\alpha$ . Como otra observación, se observa que los procesos de WO '307 que implican el uso de cetonas no desvelan los procesos o la forma descrita en la presente solicitud, ya sea explícitamente (por ejemplo, debido a la falta del intervalo de agua en los disolventes a utilizar) o implícitamente (proporcionando la forma  $\alpha$  de clorhidrato de ivabradina).

20

## REIVINDICACIONES

1. Polimorfo  $\epsilon$  (épsilon) de clorhidrato de ivabradina, compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural:



5

**caracterizada por** un perfil DRXP que, cuando se recoge con radiación  $K\alpha$  de cobre, comprende picos a  $8,1^\circ$ ,  $12,2^\circ$ ,  $15,6^\circ$ ,  $18,1^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $24,2^\circ$  y  $31,7^\circ 2\theta$ .

- 10 2. Polimorfo  $\epsilon$  según la reivindicación 1, que contiene agua en una cantidad entre 1,5 y 2 % en peso.
3. Un método para la preparación del polimorfo  $\epsilon$  según la reivindicación 1, que incluye las siguientes etapas:
- 15 a) mezclar clorhidrato de ivabradina anhidro y una cetona C4-C7 que contiene una cantidad de agua entre 0,1 y 1,5 % en peso;  
 b) mantener en agitación la masa durante un periodo de tiempo entre 1 y 50 horas a una temperatura entre  $-10$  y  $50$   $^\circ\text{C}$ ;  
 c) recuperar el sólido resultante y secarlo entre  $30$  y  $70$   $^\circ\text{C}$ ;
- 20 en donde el clorhidrato de ivabradina anhidro está en forma de uno de los polimorfos  $\alpha$  (alfa),  $\delta$  (delta),  $\delta d$  (delta-d),  $\iota$ ,  $\zeta$  (zeta griega), X, o una mezcla de los mismos.
4. Método según la reivindicación 3, en donde la cantidad de agua contenida en dicha cetona está entre 0,2 y 0,8 % en peso.
- 25 5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en donde en la etapa a) se usan entre 4 ml y 15 ml de dicha cetona por gramo de clorhidrato de ivabradina.
6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde la etapa b) se realiza a una temperatura entre  $20$  y  $30$   $^\circ\text{C}$ .
7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde, si la etapa b) se realiza a una temperatura superior a  $26$   $^\circ\text{C}$ , se realiza una etapa adicional b') entre las etapas b) y c), en donde la masa obtenida en la etapa b) se enfría o se deja enfriar a una temperatura entre  $20$  y  $25$   $^\circ\text{C}$ .
- 35 8. Un método para la preparación del polimorfo  $\epsilon$  según la reivindicación 1, que incluye las siguientes etapas:
- d) solubilizar base libre de ivabradina en una cetona C4-C7 que contiene una cantidad de agua entre 0,1 y 1,5 % en peso;  
 40 e) tratar con cloruro de hidrógeno;  
 f) mantener en agitación la masa obtenida en la etapa e) durante un periodo de tiempo entre 5 y 50 horas a una temperatura entre  $-10$  y  $50$   $^\circ\text{C}$ ;  
 g) recuperar el sólido resultante y secarlo entre  $30$  y  $70$   $^\circ\text{C}$ .
- 45 9. Método según la reivindicación 8, en donde la cantidad de agua contenida en dicha cetona está entre 0,2 y 0,8 % en peso.
10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, en donde en la etapa d) se usan entre 3 ml y 15 ml de dicha cetona por gramo de ivabradina.
- 50 11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la etapa f) se realiza a una temperatura entre  $20$  y  $30$   $^\circ\text{C}$ .
12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde, si la etapa f) se realiza a una temperatura superior a  $26$   $^\circ\text{C}$ , una etapa adicional f) se realiza entre las etapas f) y g), en donde la masa obtenida en la etapa f) se enfría o se deja enfriar a una temperatura entre  $20$  y  $25$   $^\circ\text{C}$ .
- 55 13. Método según las reivindicaciones 3 u 8, en donde la cetona utilizada en las etapas a) o d) se selecciona entre 4-metilpentan-2-ona, ciclohexanona, 3-pentanona y 2-butanona.
- 60 14. Formulación farmacéutica que comprende un polimorfo de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1.

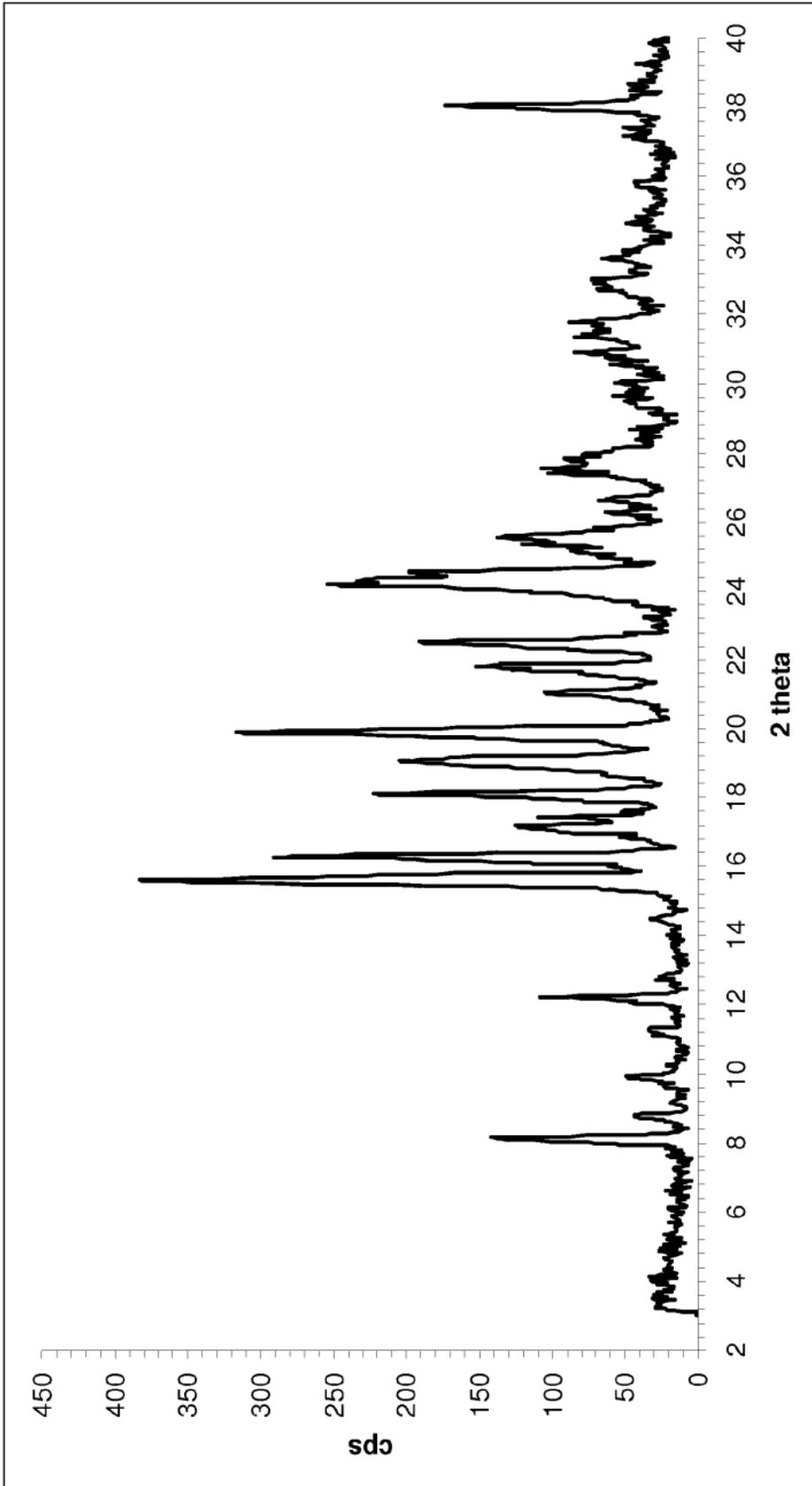


Figura 1

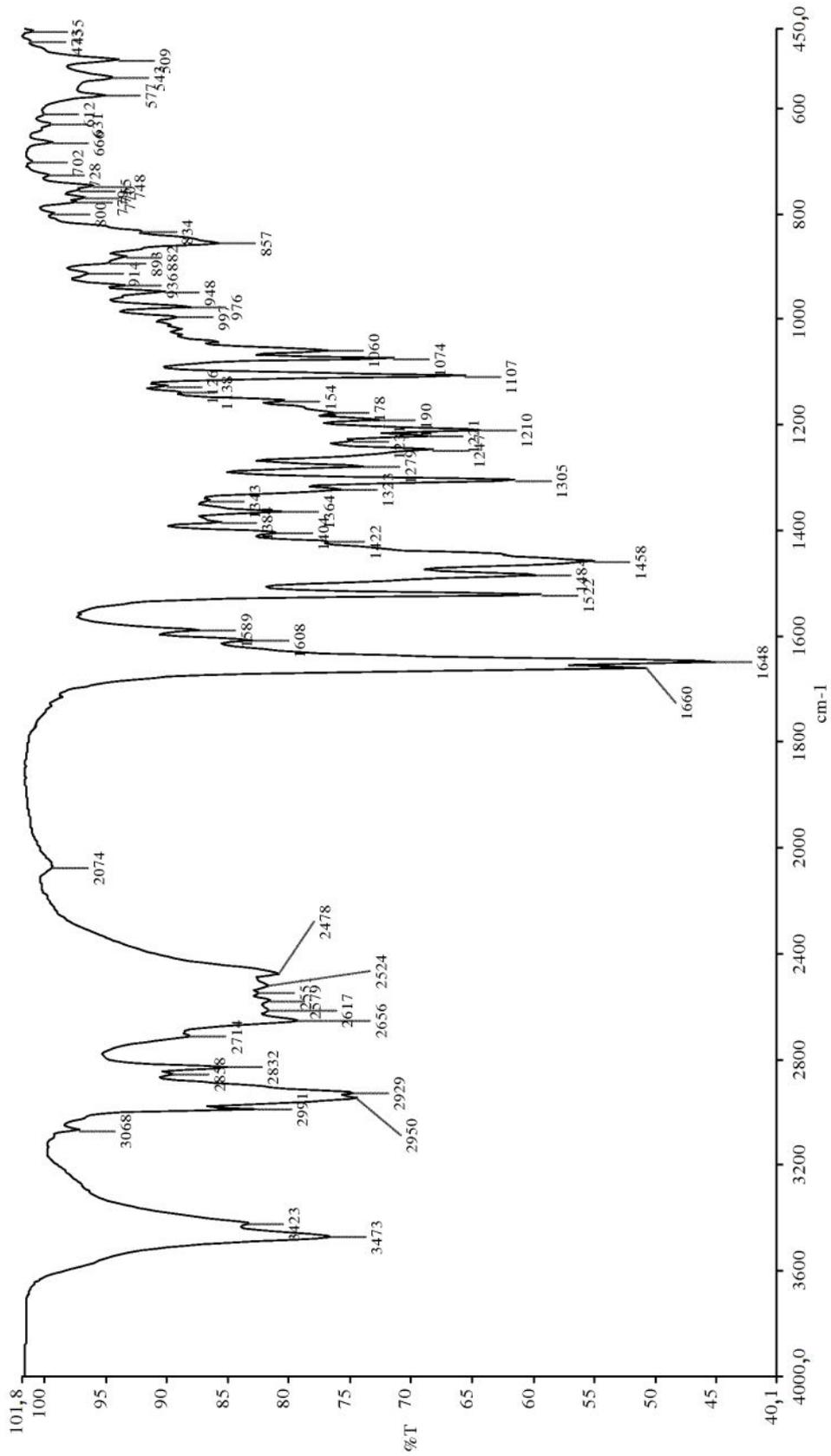


Figura 2

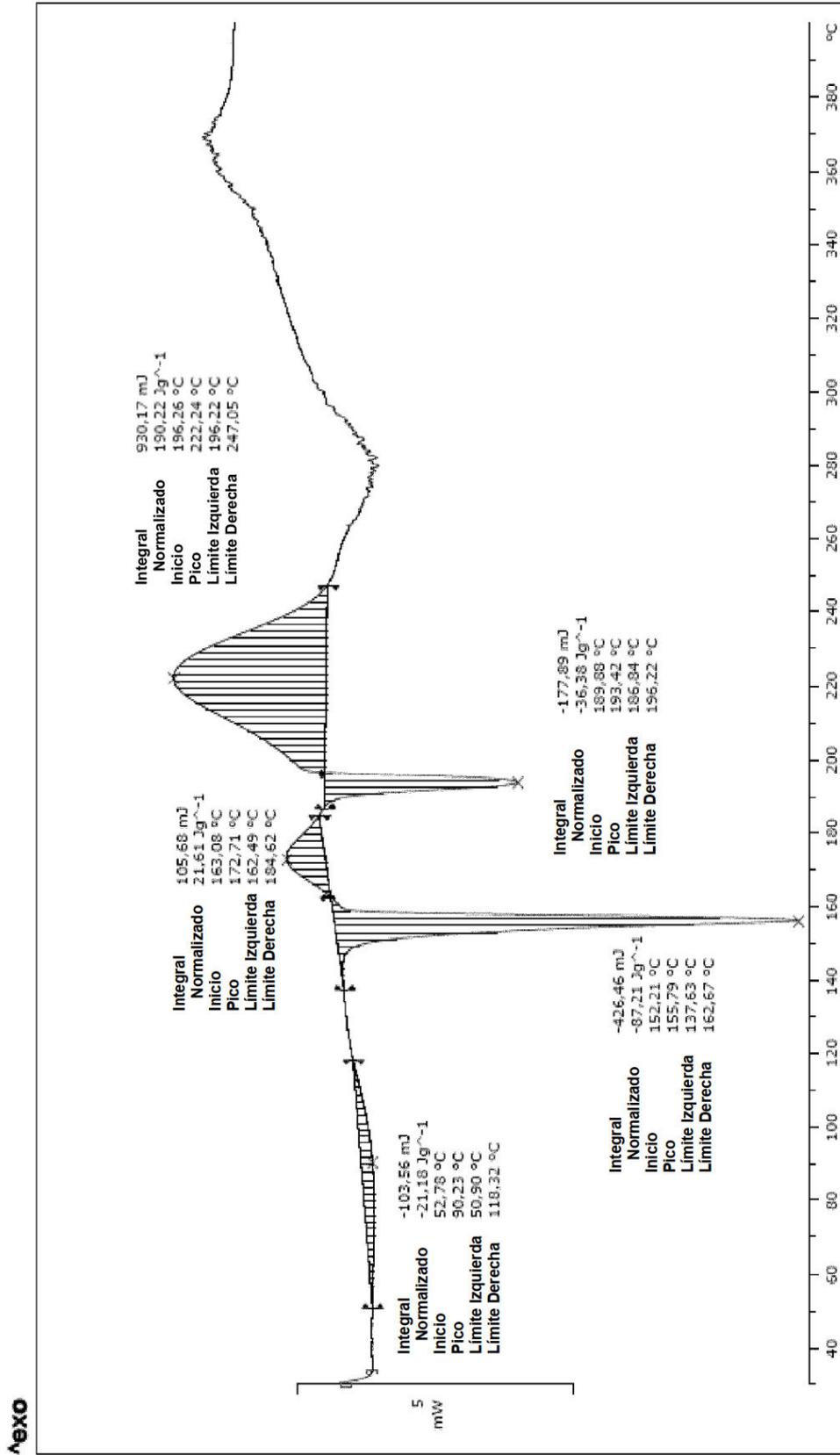


Figura 3

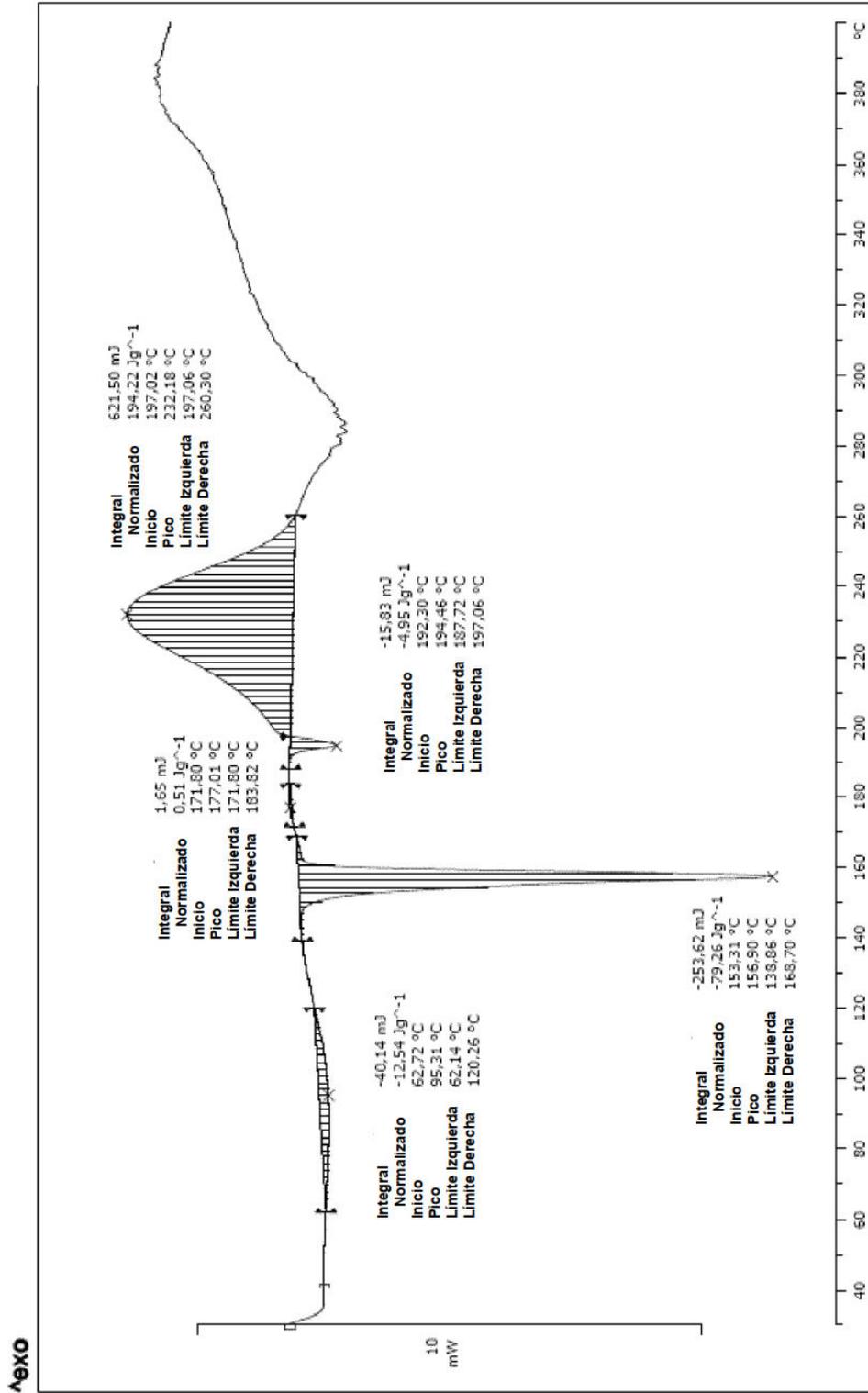


Figura 4

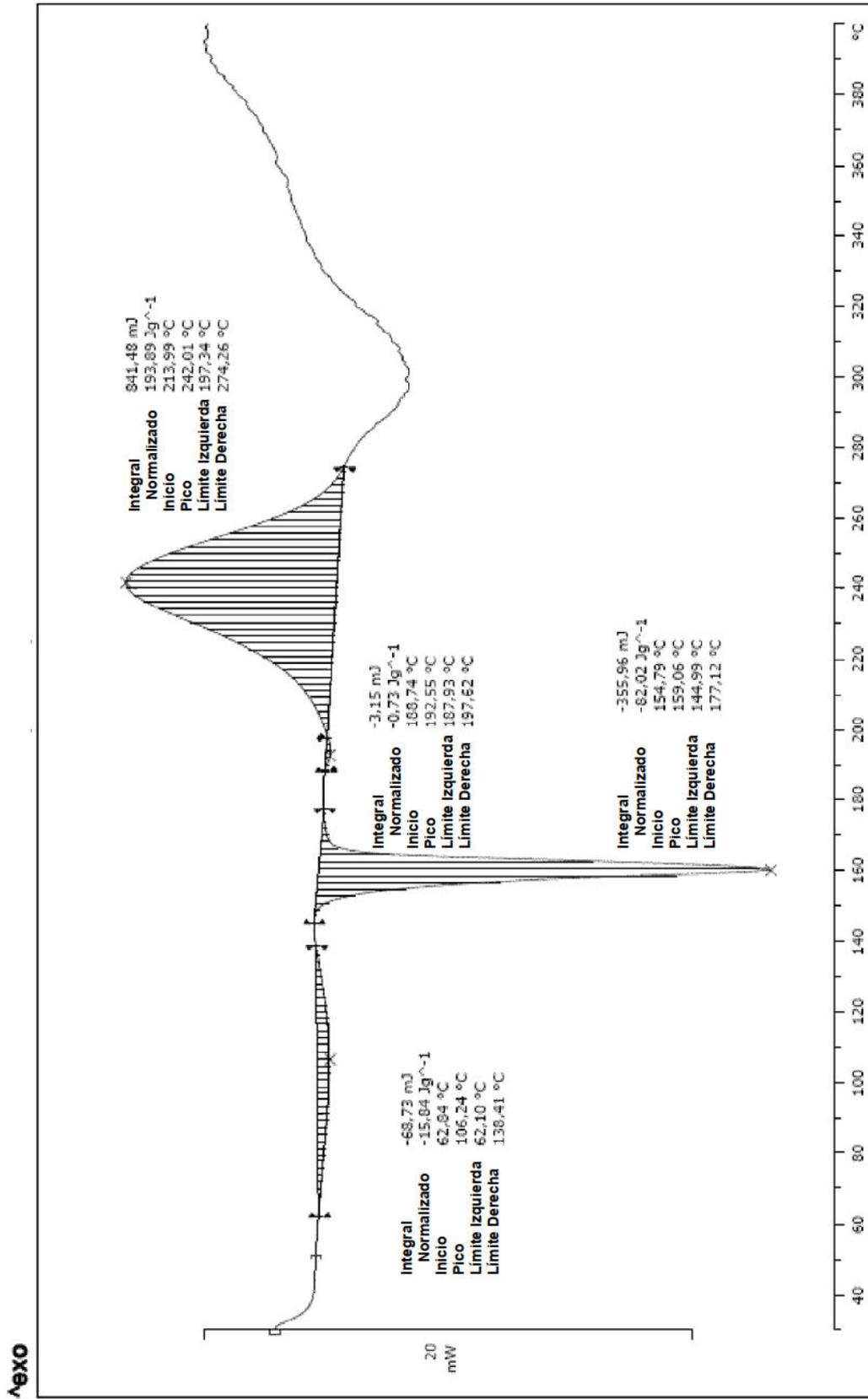


Figura 5

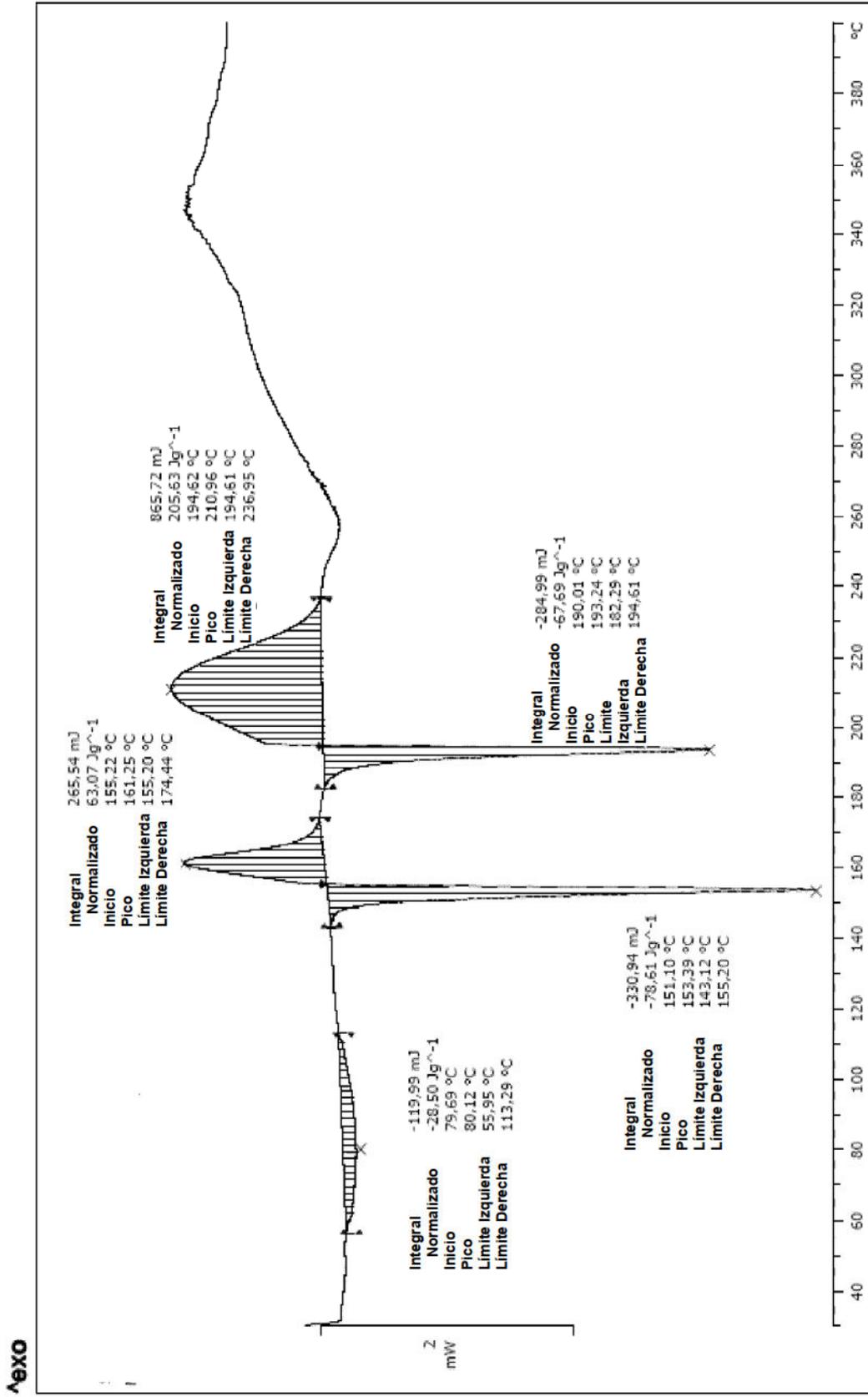


Figura 6

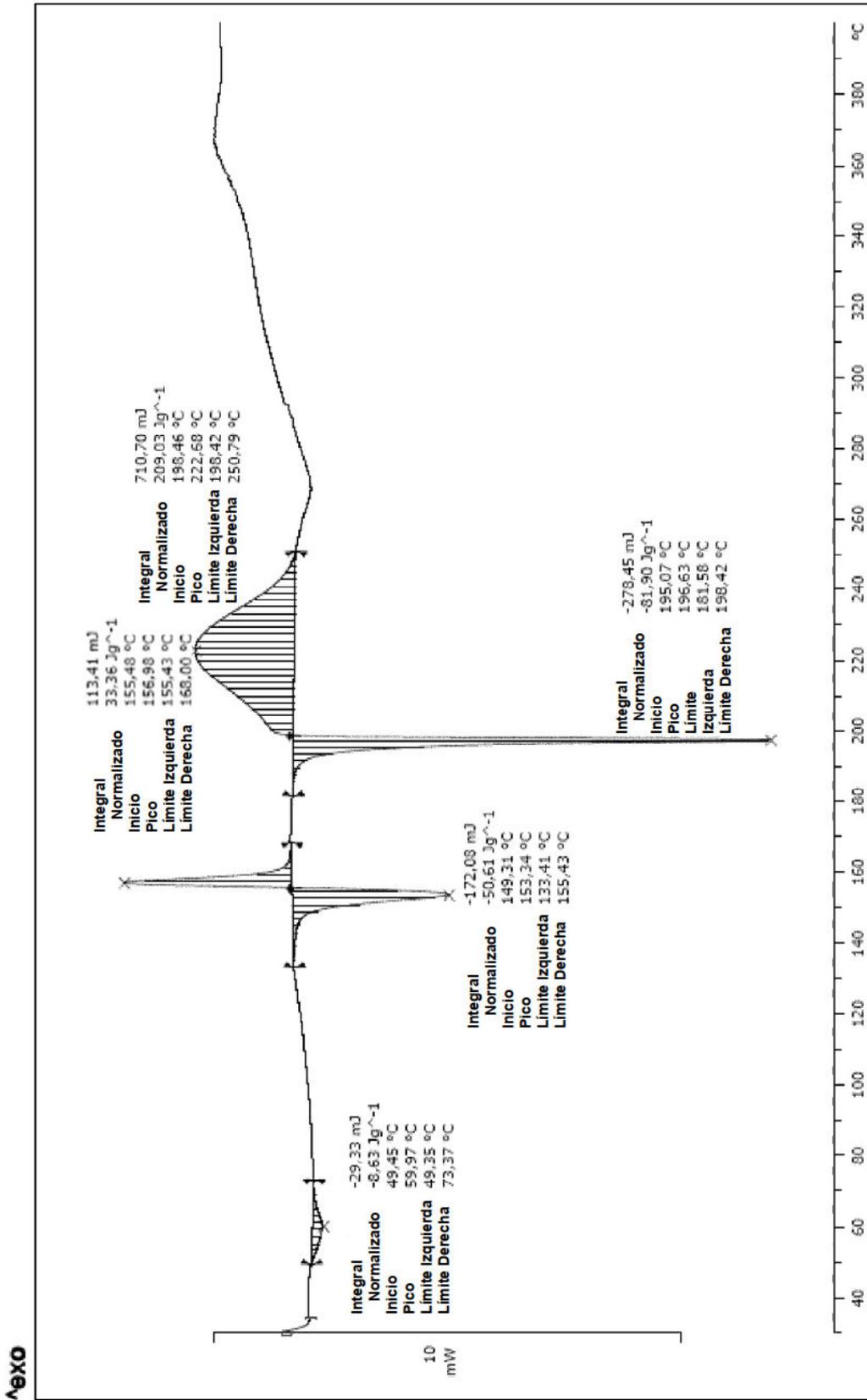


Figura 7

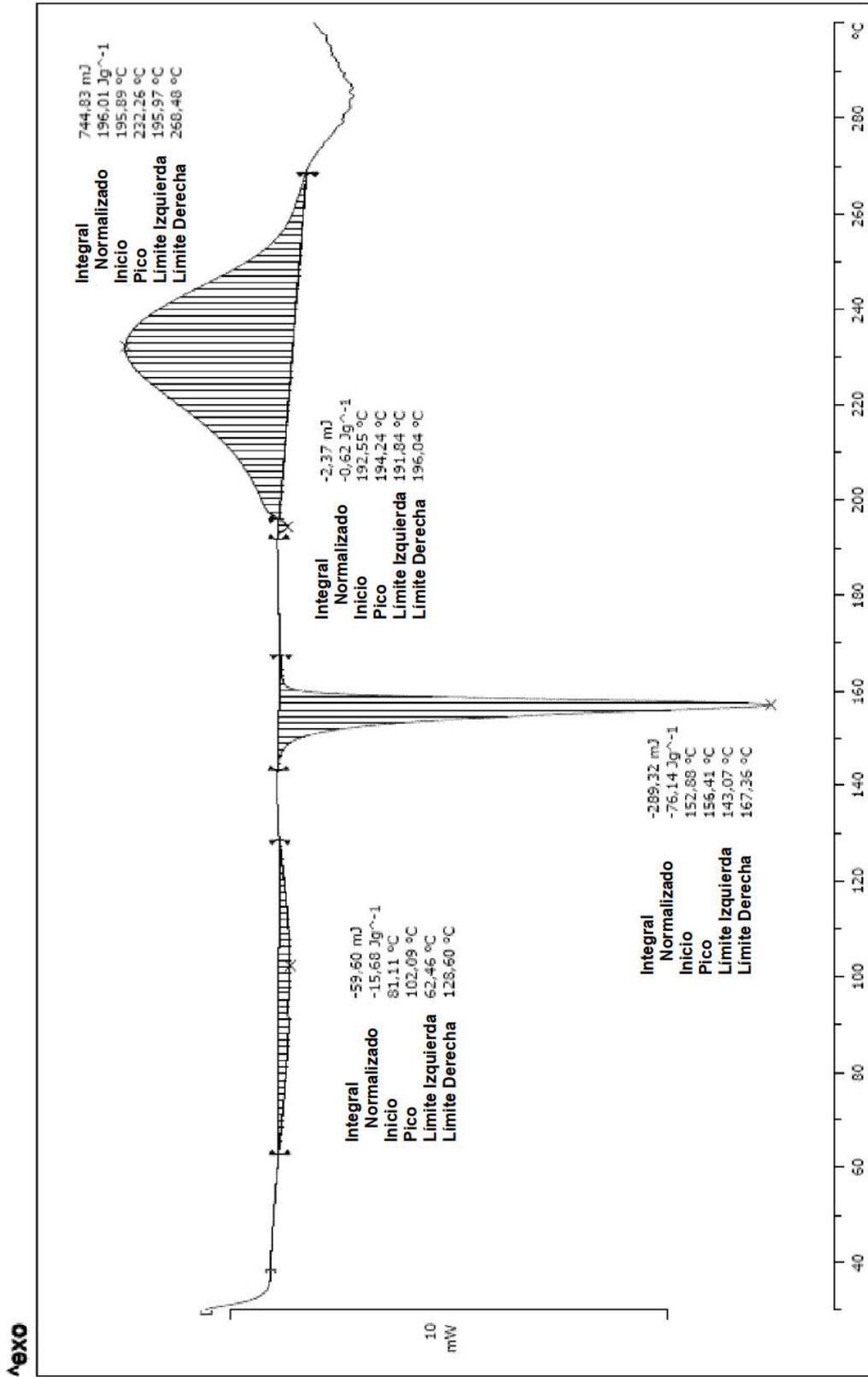


Figura 8

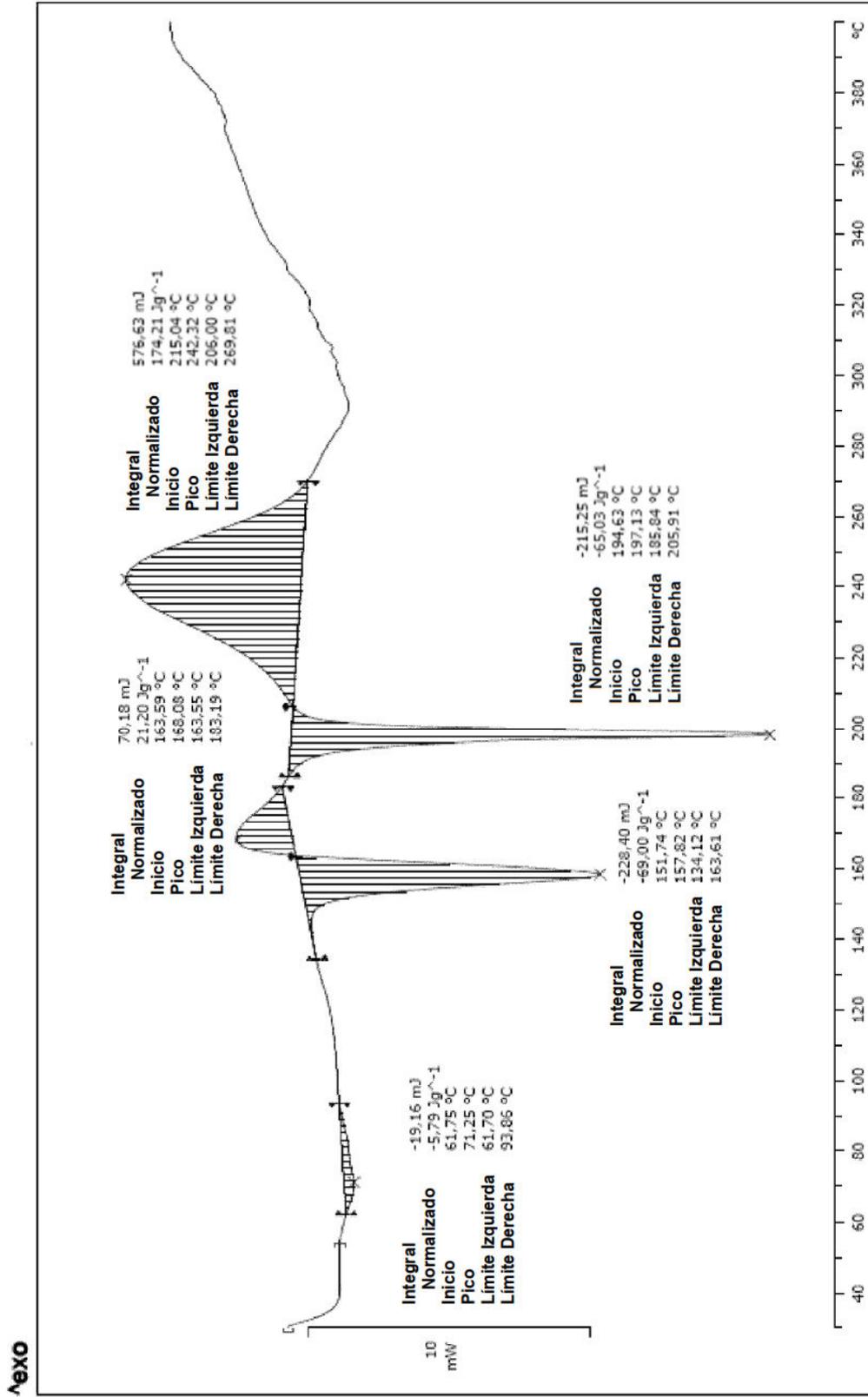


Figura 9