

Bogotá D.C., 24 de julio de 2008

Señora Jefe

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-101550- -00006-0000

Fecha: 2008-07-24 15:46:23 Dep. 2020 NULCREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 16

Expediente No.: 06 101 550

Asunto: Alegatos en defensa de la solicitud de patente de invención Forma cristalina δ d del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER

Opositor: GYNOPHARM S.A.

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, abogado en ejercicio, domiciliado en esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, tal y como consta en el poder que obra en el expediente, por medio del presente escrito descorro el traslado del escrito de oposición presentado por el apoderado de la sociedad GYNOPHARM S.A. contra la solicitud de patente de la referencia.

1. PETICIONES

Respetuosamente solicito que se desestimen los argumentos y peticiones presentadas por el apoderado de la sociedad GYNOPHARM S.A. y en su lugar se conceda la patente a mi mandante, como quiera que no se encuentra incurso en ninguna de las causales de no patentabilidad que se encuentran consagradas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

Por lo anterior, ruego a su despacho que se sirva declarar lo siguiente:

133

Primero: Solicito que se declare infundada la oposición formulada por la sociedad GYNOPHARM S.A.

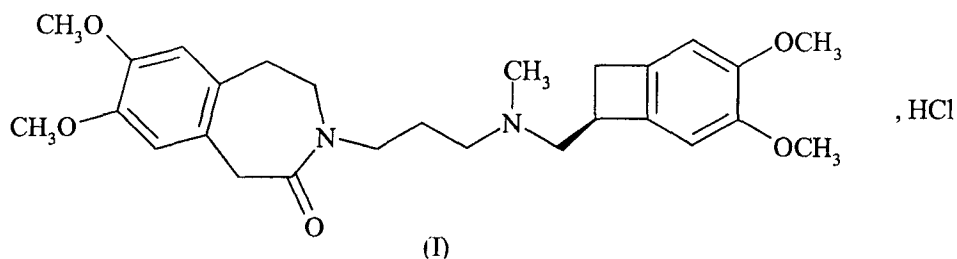
Segundo: Solicito que sea concedida la patente "Forma cristalina δ d del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que la contienen" a favor de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER.

Para que se sirva conceder la patente ruego que se atiendan los siguientes fundamentos de hecho y de derecho.

2. HECHOS

1. La sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, solicitó la patente cuyas reivindicaciones corresponden a las siguientes:

i. "Forma cristalina δ d del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que la contienen", a la cual le corresponde la fórmula (I):



Caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de superficie de línea (expresada en puntos x grados), de anchura de líneas a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å):

134

Línea nº	Angulo 2 theta (grados)	Altura (puntos)	Superficie (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia inter- reticular (Å)
1	4,1	414	41	0,1004	21,672
2	6,8	176	139	0,8029	13,078
3	8,6	1020	101	0,1004	10,305
4	9,1	323	43	0,1338	9,687
5	10,9	224	30	0,1338	8,100
6	11,7	354	47	0,1338	7,592
7	14,6	2774	458	0,1673	6,074
8	15,3	1805	328	0,184	5,800
9	16,6	986	163	0,1673	5,345
10	17,2	3821	946	0,2509	5,153
11	18,1	2290	378	0,1673	4,898
12	19,1	440	73	0,1673	4,649
13	19,6	289	38	0,1338	4,526
14	20,1	650	86	0,1338	4,408
15	20,9	887	146	0,1673	4,252
16	21,4	3112	565	0,184	4,147
17	22,1	1708	254	0,1506	4,027
18	22,5	1191	275	0,2342	3,945
19	23,4	619	102	0,1673	3,800
20	23,9	1343	222	0,1673	3,728
21	24,7	256	34	0,1338	3,604
22	25,6	309	41	0,1338	3,482
23	26,2	1899	313	0,1673	3,397
24	26,9	1588	183	0,1171	3,310
25	27,6	1357	224	0,1673	3,231
26	29,1	140	37	0,2676	3,069
27	29,5	145	29	0,2007	3,023

ii. Procedimiento de preparación de la forma cristalina δ d del clorhidrato de

135
3

acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua, se añade el clorhidrato de ivabradina, se deja enfriar la solución obtenida a temperatura ambiente y se deja a esta temperatura hasta cristalización completa, a continuación se deshidratan los cristales obtenidos.

iii. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la solución del clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de enfriamiento.

iv. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

v. Utilización de la forma cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes.

vi. Utilización de la forma cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como angina de pecho, el infarto de miocardio y las alteraciones del ritmo asociadas, así como en diferentes patologías que comprenden alteraciones del ritmo, particularmente supra-ventriculares, y en la insuficiencia cardiaca.

2. El extracto de dicha solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 584 del 31 de diciembre de 2007.

3. Ante dicha solicitud la sociedad GYNOPHARM S.A., por intermedio de apoderado formuló oposición al registro argumentando que carece de los requisitos para que se conceda la patente, citando para el efecto la patente D1:ES2067314, publicada el 16 de marzo de 1995.

136
5
6
7

4. El día 18 de febrero de 2008 se radicó el memorial solicitando el estudio de patentabilidad, cumpliendo con lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

3. MOTIVOS Y DERECHO:

3.1. La patente "Forma cristalina δ d del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que la contienen" es Novedosa.

Los argumentos del opositor para desvirtuar la novedad de la patente giran en torno a que las reivindicaciones de la patente D1: ES 2067314 corresponden a la que ahora solicita mi mandante, pero tal afirmación no es cierta, por cuanto D1 divulga el hidrociorato de ivabradine. Sin embargo, D1 en ninguna parte menciona la preparación y el aislamiento de la forma δ d del hidrociorato de ivabradine, ni divulga los parámetros de difracción de Rayos X, que es justamente en donde reviste importancia la solicitud de mi mandante, por su carácter novedoso. Por consiguiente, el objeto de la presente invención constituye una novedad frente a D1 y frente a las demás patentes en trámite o concedidas en cuanto a la forma δ d del hidrociorato de ivabradine y en lo que respecta a los parámetros de difracción de Rayos X, aspectos estos que omite mencionar el opositor.

3.2. La patente "Forma cristalina δ d del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que la contienen" si es susceptible de aplicación industrial.

Argumenta la opositora que la solicitud de patente no es susceptible de aplicación industrial en cuanto se trata de un uso o de un método, los cuales a la luz de la Decisión 486 de 2000 no son susceptibles de ser patentados, por cuanto tal prerrogativa se predica exclusivamente de los productos y los procedimientos.

Confunde la opositora la mención que se hizo en la patente respecto a la utilidad de la patente, más no que se pretenda con ello patentar un método o

procedimiento terapéutico, pues no se pretende reivindicar una dosificación o frecuencia de aplicación y si se citó en la solicitud fue a título informativo con el ánimo de establecer su aplicación industrial.

No le asiste razón a la opositor por cuanto en el presente caso no se trate de un uso, ni sobre ello se pretende reivindicación alguna, tal y como se predica de la patente el Ivabradine, y la adición de sus respectivas sales con un ácido farmacéuticamente aceptable, y más especialmente su hidrocloreuro, poseen características farmacológicas y terapéuticas muy valiosas, especialmente relacionadas con la bradicardia, haciendo que esos compuestos sean útiles para el tratamiento o la prevención de varias situaciones clínicas de isquemia del miocardio tales como angina de pecho, infarto del miocardio, disturbios rítmicos asociados, y también en varias patologías que implican disturbios rítmicos, especialmente disturbios supra-ventriculares, y en paro cardíaco, que es justamente respecto de lo cual se predica la aplicación industrial.

De manera falaz el opositor menciona que mi mandante pretende patentar un uso para "dolencias" cardiovasculares, lo cual constituye una imprecisión médica por cuanto es claro que va dirigido sólo a algunas de ellas (disturbios rítmicos, como se mencionó en el párrafo anterior), y no al universo de posibilidades de "dolencias" cardiovasculares.

La preparación y uso terapéutico del ivabradine y las sales asociadas con un ácido farmacéuticamente aceptable, y más especialmente su hidrocloreuro, han sido descritas en la especificación de la patente europea el EP O 534859.

En vista del valor farmacéutico de este compuesto, ha sido de gran importancia el obtenerlo con un excelente grado de pureza. Ha sido también importante el poder sintetizarlo por medio de un proceso que permita convertirlo fácilmente a escala industrial, especialmente de forma que se permita su rápida filtración y secado. Finalmente, el proceso debe ser perfectamente reproducible, fácilmente formulado y lo suficientemente estable para permitir su almacenamiento por largos periodos sin requerimientos particulares de niveles de temperatura, iluminación o de oxígeno, caracteres estos últimos que evidencian su aplicación industrial.

La especificación de la patente EP O 534 859 describe el proceso de síntesis para el ivabradine y su hidrocloreuro. Sin embargo, este documento no especifica las condiciones para obtener ivabradine de tal forma que exhiba estas características de una manera reproducible.

Pues bien, nuestro mandante ha encontrado que una sal particular del ivabradine, el hidrocloreuro, se puede obtener en una forma cristalina bien definida que exhibe valiosas características para su estabilidad y procesabilidad.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con la forma δ d-cristalina de hidrocloreuro de ivabradine, caracterizada por el diagrama de difracción por polvo de Rayos X, medida utilizando un difractómetro del tipo PANalytical X' Pert Pro, junto con un detector del tipo X' Celerator expresado en los términos indicados en la línea de posición (ángulo de Bragg 2 theta expresado en grados), línea de altura (expresada en conteos), línea de área (expresada en conteo x grados) línea de ancho a media altura ("FWHM", expresado en grados) y la distancia interplanar d (expresada en Å), conforme se mencionó en el cuadro que aparece en los hechos de este alegato.

La invención se relaciona también con un proceso de preparación de la forma δ d-cristalina de hidrocloreuro de ivabradine, cuyo proceso se caracteriza porque el acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua es precalentada, se le agrega hidrocloreuro de ivabradine, la solución obtenida se somete a un proceso de enfriamiento a temperatura ambiente, e igualmente es mantenido a temperatura ambiente hasta que se completa la cristalización, y los cristales formados son deshidratados.

En el proceso de cristalización de acuerdo con el invento es posible utilizar hidrocloreuro de ivabradine obtenido por cualquier proceso, por ejemplo hidrocloreuro de ivabradine obtenido por el proceso de preparación que se describe en la especificación de la patente PE O 534 859.

139
139

La invención se relaciona también con las composiciones farmacéuticas que abarcan como ingrediente activo la forma ód-cristalina de hidrocloreuro de ivabradine junto con uno o más excipientes apropiados, inertes y no tóxicos. De acuerdo con la invención, entre las composiciones farmacéuticas se pueden mencionar, más especialmente, aquellas que resulten convenientes para la administración oral, parenteral (intravenoso o subcutáneo) o nasales, mediante tabletas, grageas recubiertas, tabletas sublinguales, cápsulas, píldoras granulares tipo pellet, supositorios, cremas, ungüentos, gel de aplicación dermatológica, preparaciones inyectables y suspensiones líquidas de administración oral.

Por lo anterior se puede inferir que los argumentos del opositor no se encuentran fundamentados, sus afirmaciones son simples apreciaciones subjetivas que desconocen el nivel inventivo, la novedad y la aplicación industrial de la patente solicitada por mi mandante lo cual se acredita con la concesión que hiciera la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos Patente No. US 7,384,932 B2.

4. PRUEBAS

Solicito a su despacho que se sirva tener en cuenta la concesión que hiciera la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos Patente No. US 7,384,932 B2 a mi mandante, de lo cual apporto prueba simple en español e inglés.

5. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la Carrera 11 No. 84 – 42 (int. 9) de la ciudad de Bogotá, D.C., o en la Secretaría de su Despacho.

De la Señora Jefe,



JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

CC No. 79'875.670 de Bogotá

T. P. No. 124.953 del C. S. de la J



US007384932B2

140
140

(12) **United States Patent**
Horvath et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,384,932 B2**
(45) **Date of Patent:** **Jun. 10, 2008**

(54) **δD-CRYSTALLINE FORM OF IVABRADINE
HYDROCHLORIDE, A PROCESS FOR ITS
PREPARATION AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING IT**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	0543859	3/1993
FR	2868777	10/2005

(75) **Inventors:** **Stephane Horvath**,
La-Chapelle-Saint-Mesmin (FR);
Marie-Noelle Auguste, Orleans (FR);
Gerard Damien, Meung-sur-Loire (FR)

OTHER PUBLICATIONS

(73) **Assignee:** **Les Laboratoires Servier**, Courbevoie
Cedex (FR)

"Ivabradine Hydrochloride Antianginal HCN (LF Current)
Blocker", Drugs of the Future, pp. 652-658, 2003.
French Preliminary Search Report for FR0510354 of Jun. 26, 2006.
Ferrari, et al., *European Heart Journal Supplements*, 2005, 7
(Supplement H), H16-H21.
Fox, *European Heart Journal Supplements*, 2005, 7 (Supplement
H), H33-H36.

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

Primary Examiner—Bruck Kifle

(21) **Appl. No.:** **11/545,362**

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Hueschen and Sage

(22) **Filed:** **Oct. 10, 2006**

(57) **ABSTRACT**

(65) **Prior Publication Data**

US 2007/0082886 A1 Apr. 12, 2007

A δd-crystalline form of ivabradine hydrochloride of for-
mula (I):

(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 11, 2005 (FR) 05 10354

(51) **Int. Cl.**

C07D 223/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/212.07; 540/523**

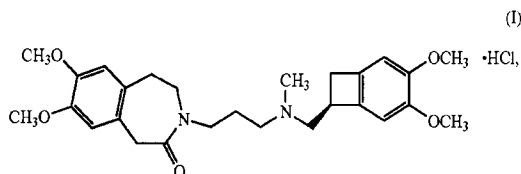
(58) **Field of Classification Search** **540/523;**
514/212.07

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,296,482 A 3/1994 Peglion et al.
2005/0228177 A1 10/2005 Lerestif et al.



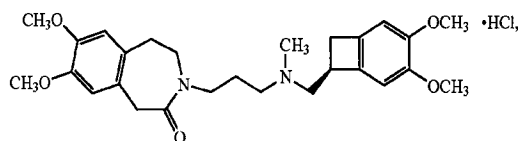
characterised by its powder X-ray diffraction data.

Medicinal products containing the same which are useful as
bradycardics.

5 Claims, No Drawings

**δD-CRYSTALLINE FORM OF IVABRADINE
HYDROCHLORIDE, A PROCESS FOR ITS
PREPARATION AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING IT**

The present invention relates to the δd-crystalline form of ivabradine hydrochloride of formula (I)



to a process for its preparation and to pharmaceutical compositions containing it.

Ivabradine, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and more especially its hydrochloride, have very valuable pharmacological and therapeutic properties, especially bradycardic properties, making those compounds useful in the treatment or prevention of various clinical situations of myocardial ischaemia such as angina pectoris, myocardial infarct and associated rhythm disturbances, and also in various pathologies involving rhythm disturbances, especially supraventricular rhythm disturbances, and in heart failure.

The preparation and therapeutic use of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and more especially its hydrochloride, have been described in the European patent specification EP 0 534 859.

In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been of prime importance to obtain it with excellent purity. It has also been important to be able to synthesise it by means of a process that can readily be converted to the industrial scale, especially in a form that allows rapid filtration and drying. Finally, that form had to be perfectly reproducible, easily formulated and sufficiently stable to allow its storage for long periods without particular requirements for temperature, light or oxygen level.

The patent specification EP 0 534 859 describes a synthesis process for ivabradine and its hydrochloride. However, that document does not specify the conditions for obtaining ivabradine in a form that exhibits those characteristics in a reproducible manner.

The Applicant has now found that a particular salt of ivabradine, the hydrochloride, can be obtained in a well defined crystalline form that exhibits valuable characteristics for stability and processability.

More specifically, the present invention relates to the δd-crystalline form of ivabradine hydrochloride, characterised by the following powder X-ray diffraction diagram, measured using a PANalytical X'Pert Pro diffractometer together with an X'Celerator detector and expressed in terms of line position (Bragg's angle 2 theta, expressed in degrees), line height (expressed in counts), line area (expressed in counts x degrees), line width at half-height ("FWHM", expressed in degrees) and interplanar distance d (expressed in Å):

Line no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
1	4.1	414	41	0.1004	21.672
2	6.8	176	139	0.8029	13.078
3	8.6	1020	101	0.1004	10.305
4	9.1	323	43	0.1338	9.687
5	10.9	224	30	0.1338	8.100
6	11.7	354	47	0.1338	7.592
7	14.6	2774	458	0.1673	6.074
8	15.3	1805	328	0.184	5.800
9	16.6	986	163	0.1673	5.345
10	17.2	3821	946	0.2509	5.153
11	18.1	2290	378	0.1673	4.898
12	19.1	440	73	0.1673	4.649
13	19.6	289	38	0.1338	4.526
14	20.1	650	86	0.1338	4.408
15	20.9	887	146	0.1673	4.252
16	21.4	3112	565	0.184	4.147
17	22.1	1708	254	0.1506	4.027
18	22.5	1191	275	0.2342	3.945
19	23.4	619	102	0.1673	3.800
20	23.9	1343	222	0.1673	3.728
21	24.7	256	34	0.1338	3.604
22	25.6	309	41	0.1338	3.482
23	26.2	1899	313	0.1673	3.397
24	26.9	1588	183	0.1171	3.310
25	27.6	1357	224	0.1673	3.231
26	29.1	140	37	0.2676	3.069
27	29.5	145	29	0.2007	3.023

The invention relates also to a process for the preparation of the δd-crystalline form of ivabradine hydrochloride, which process is characterised in that acetonitrile or a mixture of acetonitrile and water is preheated, ivabradine hydrochloride is added, the solution obtained is allowed to cool at room temperature, held at room temperature until crystallisation is complete, and the crystals formed are dehydrated.

In the crystallisation process according to the invention it is possible to use ivabradine hydrochloride obtained by any process, for example ivabradine hydrochloride obtained by the preparation process described in patent specification EP 0 534 859.

The solution may advantageously be seeded during the cooling step.

The acetonitrile or mixture of acetonitrile and water is preferably preheated to a temperature between 60° C. and reflux, more preferably between 65 and 75° C.

The dilution is preferably more than 15 ml/g, more preferably between 50 and 100 ml/g.

The dehydration is preferably performed by heating.

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the δd-crystalline form of ivabradine hydrochloride together with one or more appropriate, inert and non-toxic excipients. Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned, more especially, those that are suitable for oral, parenteral (intravenous or subcutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, sublingual tablets, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations and drinkable suspensions.

The useful dosage can be varied according to the nature and severity of the disorder, the administration route and the age and weight of the patient. The dosage varies from 1 to 500 mg per day in one or more administrations.

The Examples that follow illustrate the invention.

The X-ray powder diffraction spectrum was measured under the following experimental conditions:

PANalytical X'Pert Pro diffractometer, X'Celerator detector, temperature-regulated chamber, voltage 45 kV, intensity 40 mA, mounting θ - θ , nickel (K β) filter, incident-beam and diffracted-beam Soller slit: 0.04 rad, automatic divergence slits: irradiated length of 10 mm, mask: 10 mm, antiscatter slit: $\frac{1}{2}^\circ$, measurement mode: continuous from 3° to 30° , in increments of 0.017° , measurement time per step: 19.7 s, total time: 4 min 32 s, measurement speed: $0.108^\circ/\text{s}$.

EXAMPLE 1

 δ d-crystalline Form of Ivabradine Hydrochloride

160 ml of acetonitrile are preheated to 70°C . and then 2 g of ivabradine hydrochloride obtained according to the process described in patent specification EP 0 534 859 are added, in portions, with stirring until dissolution is complete. The solution is then stored at ambient temperature for 2 days. The crystals are removed by filtration in vacuo and are spread out onto a crystallisation plate. The crystals are then heated to a temperature of 85°C . at a rate of $10^\circ\text{C}/\text{min}$ and held at 85°C . for 4 hours.

Powder X-ray Diffraction Diagram:

The powder X-ray diffraction profile (diffraction angles) of the δ d-form of ivabradine hydrochloride is given by the significant lines collated in the following table:

Line no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
1	4.1	414	41	0.1004	21.672
2	6.8	176	139	0.8029	13.078
3	8.6	1020	101	0.1004	10.305
4	9.1	323	43	0.1338	9.687
5	10.9	224	30	0.1338	8.100
6	11.7	354	47	0.1338	7.592
7	14.6	2774	458	0.1673	6.074
8	15.3	1805	328	0.184	5.800
9	16.6	986	163	0.1673	5.345
10	17.2	3821	946	0.2509	5.153
11	18.1	2290	378	0.1673	4.898
12	19.1	440	73	0.1673	4.649
13	19.6	289	38	0.1338	4.526
14	20.1	650	86	0.1338	4.408
15	20.9	887	146	0.1673	4.252
16	21.4	3112	565	0.184	4.147
17	22.1	1708	254	0.1506	4.027
18	22.5	1191	275	0.2342	3.945
19	23.4	619	102	0.1673	3.800
20	23.9	1343	222	0.1673	3.728
21	24.7	256	34	0.1338	3.604
22	25.6	309	41	0.1338	3.482
23	26.2	1899	313	0.1673	3.397
24	26.9	1588	183	0.1171	3.310
25	27.6	1357	224	0.1673	3.231
26	29.1	140	37	0.2676	3.069
27	29.5	145	29	0.2007	3.023

EXAMPLE 2

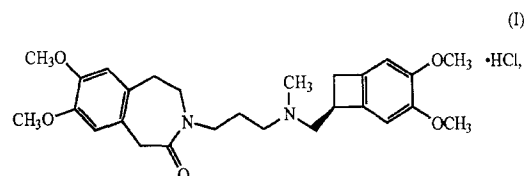
Pharmaceutical Composition

Formula for the preparation of 1000 tablets each containing 5 mg of ivabradine base:

Compound of Example 1	5.39 g
Maize starch	20 g
Anhydrous colloidal silica	0.2 g
Mannitol	63.91 g
PVP	10 g
Magnesium stearate	0.5 g

The invention claimed is:

1. A δ d-crystalline form of ivabradine hydrochloride of formula (I):



exhibiting essentially the following powder X-ray diffraction data, measured using a PANalytical X'Pert Pro diffractometer together with an X'Celerator detector and expressed in terms of line position (Bragg's angle 2 theta, expressed in degrees), line height (expressed in counts), line area (expressed in counts x degrees), line width at half-height ("FWHM", expressed in degrees) and interplanar distance d (expressed in Å):

Line no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
1	4.1	414	41	0.1004	21.672
2	6.8	176	139	0.8029	13.078
3	8.6	1020	101	0.1004	10.305
4	9.1	323	43	0.1338	9.687
5	10.9	224	30	0.1338	8.100
6	11.7	354	47	0.1338	7.592
7	14.6	2774	458	0.1673	6.074
8	15.3	1805	328	0.184	5.800
9	16.6	986	163	0.1673	5.345
10	17.2	3821	946	0.2509	5.153
11	18.1	2290	378	0.1673	4.898
12	19.1	440	73	0.1673	4.649
13	19.6	289	38	0.1338	4.526
14	20.1	650	86	0.1338	4.408
15	20.9	887	146	0.1673	4.252
16	21.4	3112	565	0.184	4.147
17	22.1	1708	254	0.1506	4.027
18	22.5	1191	275	0.2342	3.945
19	23.4	619	102	0.1673	3.800
20	23.9	1343	222	0.1673	3.728
21	24.7	256	34	0.1338	3.604
22	25.6	309	41	0.1338	3.482
23	26.2	1899	313	0.1673	3.397
24	26.9	1588	183	0.1171	3.310
25	27.6	1357	224	0.1673	3.231
26	29.1	140	37	0.2676	3.069
27	29.5	145	29	0.2007	3.023

143
10

US 7,384,932 B2

5

2. A process for the preparation of the δ d-crystalline form of ivabradine hydrochloride of claim 1, wherein acetonitrile or a mixture of acetonitrile and water is preheated, ivabradine hydrochloride is added, the solution obtained is allowed to cool at room temperature, held at room temperature until crystallization is complete, and the crystals formed are dehydrated.

3. The process of claim 2, wherein the solution of ivabradine hydrochloride is seeded during the cooling step.

4. A solid pharmaceutical composition comprising as active ingredient the δ d-crystalline form of ivabradine

6

hydrochloride of claim 1, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic carriers.

5. A method for treating a condition selected from angina pectoris, myocardial infarct and heart failure, such method comprising the step of administering to a living animal body, including a human, a therapeutically effective amount of δ d-crystalline form of ivabradine hydrochloride of claim 1.

* * * * *

(12) **Patente de Estados Unidos**
Horvath et al.

(10) **Patente No.: US 7,384,932 B2**
(45) **Fecha de la Patente: Jun. 10, 2008**

(54) **FORMA δ D-CRISTALINA DE HIDROCLORURO DE IVABRADINE, UN PROCESO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICION FARMACEUTICA QUE LO CONTIENE**

DOCUMENTOS DE PATENTE EXTRANJEROS

EP	054389	3/1993
FR	2868777	10/2005

(75) **Inventores:** **Stephane Horvath**,
La-Chapelle-Saint-Mesmin (FR);
Marie-Noelle Auguste, Orleans (FR);
Gerard Damien, Meung-sur-Loire (FR)

OTRAS PUBLICACIONES

"Hidrocloruro de Ivabradine Bloqueador Antianginoso HCN (LF Current) ", Drogas del Futuro. Pp. 652-658, 2003

Reporte de Búsqueda Preliminar Francesa para FR0510354 de Junio 26, 2006.

Ferrari, et al., *Suplementos del Diario Europeo del Corazón*, 2005, 7 (Suplemento H), H16-H21

Fox, *Suplementos del Diario Europeo del Corazón*, 2005, 7 (Suplemento H), H33-H36

Examinador Principal – Bruck Kifle

(74) **Abogado, Agente o Firma** - Hueschen & Sage

(73) **Cesionario:** **Les Laboratoires Servier**, Courbevoie Cedex (FR)

(*) **Observación:** Con sujeción a cualquier exclusión, el término de esta patente es extendido o ajustado según 35 U.S.C. 154 (b) por días.

(21) **Nº Apl.:** 11/545,362

(22) **Diligenciado:** Oct. 10, 2006

(65) **Datos Preliminares Publicados**

US 2007/0082886 A1 Abril 12, 2007

(30) **Datos de Prioridad de la Solicitud Extranjera**

Oct. 11, 2005 (FR).....05 10354

(51) **Int. Cl.**

C07D 223/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** 514/212.07; 540/523

(58) **Campo de Búsqueda de Clasificación** 540/523;
514/212.07

Para una historia completa de la búsqueda, ver archivo de la solicitud.

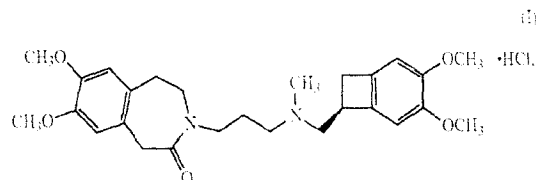
(56) **Referencias Citadas**

DOCUMENTOS DE PATENTE U.S.

5,296,482 A 3/1994 Peglion et al.
2005/0228177 A1 10/2005 Lerestif et al.

(57) **EXTRACTO**

Una forma δ d-cristalina de hidrocloruro de ivabradine de fórmula (I):



Caracterizada por la difracción de datos por polvo de Rayos X

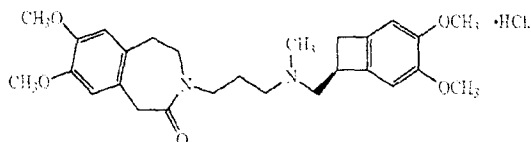
Productos medicinales que la contienen y que son útiles en el tratamiento de la bradicardia.

5 Reivindicaciones, Sin Dibujos

1

**FORMA δ D-CRISTALINA DE HIDROCLORURO DE
IVABRADINE, UN PROCESO PARA SU
PREPARACION, Y COMPOSICION FARMACEUTICA
QUE LO CONTIENE**

El presente invento se relaciona con forma δ d-cristalina de hidrocloreuro de ivabradine de fórmula (I)



a un proceso para su preparación y a una composición farmacéutica que lo contiene.

El Ivabradine, y la adición de sus respectivas sales con un ácido farmacéuticamente aceptable, y más especialmente su hidrocloreuro, poseen características farmacológicas y terapéuticas muy valiosas, especialmente relacionadas con la bradicardia, haciendo que esos compuestos sean útiles para el tratamiento o la prevención de varias situaciones clínicas de isquemia del miocardio tales como angina de pecho, infarto del miocardio, disturbios rítmicos asociados, y también en varias patologías que implican disturbios rítmicos, especialmente disturbios supra-ventriculares, y en paro cardíaco.

La preparación y uso terapéutico del ivabradine y las sales asociadas con un ácido farmacéuticamente aceptable, y más especialmente su hidrocloreuro, han sido descritas en la especificación de la patente europea el EP O 534859.

En vista del valor farmacéutico de este compuesto, ha sido de gran importancia el obtenerlo con un excelente grado de pureza. Ha sido también importante el poder sintetizarlo por medio de un proceso que permita convertirlo fácilmente a escala industrial, especialmente de forma que se permita su rápida filtración y secado. Finalmente, el proceso debe ser perfectamente reproducible, fácilmente formulado y lo suficientemente estable para permitir su almacenamiento por largos periodos sin requerimientos particulares de niveles de temperatura, iluminación o de oxígeno.

La especificación de la patente EP O 534 859 describe el proceso de síntesis para el ivabradine y su hidrocloreuro. Sin embargo, este documento no especifica las condiciones para obtener ivabradine de tal forma que exhiba estas características de una manera reproducible.

El solicitante ha encontrado que una sal particular del ivabradine, el hidrocloreuro, se puede obtener en una forma cristalina bien definida que exhibe valiosas características para su estabilidad y procesabilidad.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con la forma δ d-cristalina de hidrocloreuro de ivabradine, caracterizada por el siguiente diagrama de difracción por polvo de Rayos X, medida utilizando un

2

difractómetro del tipo PANalytical X' Pert Pro, junto con un detector del tipo X' Celerator expresado en los términos indicados en la línea de posición (ángulo de Bragg 2 theta expresado en grados), línea de altura (expresada en conteos), línea de área (expresada en conteo x grados) línea de ancho a media altura ("FWHM", expresado en grados) y la distancia interplanar d (expresada en Å):

Línea No.	Angulo 2 theta (grados)	Altura (conteos)	Area (conteos x grados)	FWHM (grados)	Distancia Interplanar (Å)
1	4.1	414	41	0.1004	21.672
2	6.8	176	139	0.8029	13.078
3	8.6	1020	101	0.1004	10.305
4	9.1	323	43	0.1338	9.687
5	10.9	224	30	0.1338	8.100
6	11.7	354	47	0.1338	7.592
7	14.6	2774	458	0.1673	6.074
8	15.3	1805	328	0.1840	5.800
9	16.6	986	163	0.1673	5.345
10	17.2	3821	946	0.2509	5.153
11	18.1	2290	378	0.1673	4.898
12	19.1	440	73	0.1673	4.649
13	19.6	289	38	0.1338	4.526
14	20.1	650	86	0.1338	4.408
15	20.9	887	146	0.1673	4.252
16	21.4	3112	565	0.1840	4.147
17	22.1	1708	254	0.1506	4.027
18	22.5	1191	275	0.2342	3.945
19	23.4	619	102	0.1673	3.800
20	23.9	1343	222	0.1673	3.728
21	24.7	256	34	0.1338	3.604
22	25.6	309	41	0.1338	3.482
23	26.2	1899	313	0.1673	3.397
24	26.9	1588	183	0.1171	3.310
25	27.6	1357	224	0.1673	3.231
26	29.1	140	37	0.2676	3.069
27	29.5	145	29	0.2007	3.023

La invención se relaciona también con un proceso de preparación de la forma δ d-cristalina de hidrocloreuro de ivabradine, cuyo proceso se caracteriza porque el acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua es precalentada, se le agrega hidrocloreuro de ivabradine, la solución obtenida se somete a un proceso de enfriamiento a temperatura ambiente, e igualmente es mantenido a temperatura ambiente hasta que se completa la cristalización, y los cristales formados son deshidratados.

En el proceso de cristalización de acuerdo con el invento es posible utilizar hidrocloreuro de ivabradine obtenido por cualquier proceso, por ejemplo hidrocloreuro de ivabradine obtenido por el proceso de preparación que se describe en la especificación de la patente PE O 534 859.

La solución puede ser ventajosamente sembrada durante la etapa de enfriamiento.

El acetonitrilo o la mezcla de acetonitrilo y agua es preferiblemente precalentada a una temperatura entre 60°C y refluída preferiblemente a una temperatura entre 65° y 75°

La dilución es preferiblemente mayor a 15 ml/g, mejor aun entre 50 y 100 ml/g.

La deshidratación es preferiblemente efectuada mediante calentamiento.

La invención se relaciona también con las composiciones farmacéuticas que abarcan como ingrediente activo la forma δ d-cristalina de hidrocloreuro de ivabradine junto con uno o más excipientes

Línea No.	Angulo 2 theta (grados)	Altura (conteos)	Area (conteos x grados)	FWHM (grados)	Distancia Interplanar (Å)
1	4.1	414	41	0.1004	21.672
2	6.8	176	139	0.8029	13.078
3	8.6	1020	101	0.1004	10.305
4	9.1	323	43	0.1338	9.687
5	10.9	224	30	0.1338	8.100
6	11.7	354	47	0.1338	7.592
7	14.6	2774	458	0.1673	6.074
8	15.3	1805	328	0.184	5.800
9	16.6	986	163	0.1673	5.345
10	17.2	3821	946	0.2509	5.153
11	18.1	2290	378	0.1673	4.898
12	19.1	440	73	0.1673	4.649
13	19.6	289	38	0.1338	4.526
14	20.1	650	86	0.1338	4.408
15	20.9	887	146	0.1673	4.252
16	21.4	3112	565	0.184	4.147
17	22.1	1708	254	0.1506	4.027
18	22.5	1191	275	0.2342	3.945
19	23.4	619	102	0.1673	3.800
20	23.9	1343	222	0.1673	3.728
21	24.7	256	34	0.1338	3.604
22	25.6	309	41	0.1338	3.482
23	26.2	1899	313	0.1673	3.397
24	26.9	1588	183	0.1171	3.310
25	27.6	1357	224	0.1673	3.231
26	29.1	140	37	0.2676	3.069
27	29.5	145	29	0.2007	3.023

2. Un proceso para la preparación de la forma δ -cristalina de clorhidrato del ivabradine de la reivindicación 1, en donde el acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y de agua es precalentada, se agrega clorhidrato del ivabradine, la solución obtenida se enfría a temperatura ambiente, se mantiene a temperatura ambiente hasta que la cristalización se complete, y los cristales formados se deshidratan.

3. El proceso de la reivindicación 2, en donde la solución del hidroclorehidrato de ivabradine se siembra durante el paso de enfriamiento.

4. Una composición farmacéutica sólida que contiene como ingrediente activo la forma δ -cristalina de clorhidrato del ivabradine de la reivindicación 1, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos.

5. Un método para tratar una condición seleccionada de la angina de pecho, del infarto del miocardio y del paro cardíaco, consistente en la administración al cuerpo de un animal vivo, incluyendo un ser humano, de una cantidad terapéutica eficaz de la forma δ -cristalina de clorhidrato del ivabradine de la reivindicación 1.

* * * * *

US 7,384,932 B2

apropiados, inertes y no tóxicos. De acuerdo con la invención, entre las composiciones farmacéuticas se pueden mencionar, más especialmente, aquellas que resulten convenientes para la administración oral, parenteral (intravenoso o subcutáneo) o nasales, mediante tabletas, grageas recubiertas, tabletas sublinguales, cápsulas, píldoras granulares tipo pellet, supositorios, cremas, ungüentos, gel de aplicación dermatológica, preparaciones inyectables y suspensiones líquidas de administración oral.

La dosis requerida puede variar de acuerdo con la naturaleza de la severidad del desorden, la vía de administración, y la edad y peso del paciente. Las dosis varían de 1 a 500 mg por día en una o varias administraciones.

3

Los ejemplos que siguen ilustran la invención.

El espectro de la difracción de un polvo de Rayos X se midió bajo las siguientes condiciones experimentales:

Difratómetro tipo PANalytical X'Pert Pro, detector tipo X'Celerator, cámara de temperatura regulada

voltaje 45kV, intensidad 40mA,

montaje θ - θ ,

filtro de níquel ($K\beta$)

abertura o rendija del rayo incidental y del rayo difractado (tipo Soller-slit): 0,04rad,

aberturas o rendijas de divergencia automática: longitud irradiada de 10mm,

máscara: 10mm

abertura anti-dispersión: $\frac{1}{2}^\circ$,

modo de medición: continuo de 3° a 30° , incrementos de $0,017^\circ$,

tiempo de medición por paso: 19,7 s,

tiempo total: 4 min 32 s

velocidad de medición: 0,108°/s

EJEMPLO 1

Forma δ d-cristalina de hidrocloreto de ivabradine

Se precalientan 160 ml de acetonitrilo a 70°C , y se agregan, en porciones, 2 g de hidrocloreto de ivabradine obtenido de acuerdo con el proceso descrito en la especificación de la solicitud de patente EP 0 534 859, agitando hasta que la disolución se complete. La solución es entonces almacenada a temperatura ambiente por 2 días. Los cristales se remueven mediante un proceso de filtración al vacío y se separan en una bandeja de cristalización. Posteriormente, los cristales se calientan a una temperatura de 85° a una tasa de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ y se mantiene a 85°C por 4 horas.

Diagrama de difracción de polvo de Rayos X:

El perfil de difracción del polvo de Rayos X (ángulos de difracción) de la forma δ d-cristalina de hidrocloreto de ivabradine es recopilado en los datos de la siguiente tabla:

Línea No.	Angulo 2 theta (grados)	Altura (conteos)	Area (conteos x grados)	FWHM (grados)	Distancia Interplanar (Å)
1	4.1	414	41	0.1004	21.672
2	6.8	176	139	0.8029	13.078
3	8.6	1020	101	0.1004	10.305
4	9.1	323	43	0.1338	9.687
5	10.9	224	30	0.1338	8.100
6	11.7	354	47	0.1338	7.592
7	14.6	2774	458	0.1673	6.074
8	15.3	1805	328	0.184	5.800
9	16.6	986	163	0.1673	5.345
10	17.2	3821	946	0.2509	5.153
11	18.1	2290	378	0.1673	4.898
12	19.1	440	73	0.1673	4.649
13	19.6	289	38	0.1338	4.526
14	20.1	650	86	0.1338	4.408
15	20.9	887	146	0.1673	4.252
16	21.4	3112	565	0.184	4.147
17	22.1	1708	254	0.1506	4.027
18	22.5	1191	275	0.2342	3.945
19	23.4	619	102	0.1673	3.800
20	23.9	1343	222	0.1673	3.728
21	24.7	256	34	0.1338	3.604
22	25.6	309	41	0.1338	3.482
23	26.2	1899	313	0.1673	3.397
24	26.9	1588	183	0.1171	3.310
25	27.6	1357	224	0.1673	3.231
26	29.1	140	37	0.2676	3.069
27	29.5	145	29	0.2007	3.023

4

EJEMPLO 2

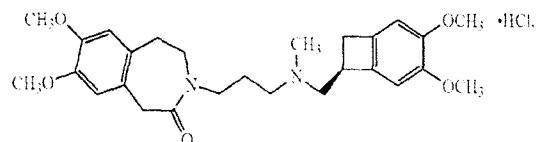
Composición Farmacéutica

Fórmula para la preparación de 1000 tabletas cada una con un contenido de 5 mg de base de ivabradine:

Compuesto del ejemplo 1	5,39 g
Almidón de maíz	20 g
Anhidro de Silica coloidal	0,2 g
Mannitol	63,91 g
PVP	10 g
Esterato de Magnesio	0,5 g

La reivindicación de la invención es:

1. Una forma δ d-cristalina de hidrocloreto de ivabradine de fórmula (I):



que muestra esencialmente los siguientes datos de difracción de polvo de Rayos-X, medido utilizando un Difratómetro tipo PANalytical X'Pert Pro, conjuntamente con un detector tipo X'Celerator, expresado en los términos de las líneas de posición (ángulo de Bragg 2 theta expresado en grados), línea de altura (expresada en conteos), línea de área (expresada en conteo x grados) línea de ancho a media altura ("FWHM", expresado en grados) y la distancia interplanar d (expresada en Å):