



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86595

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 223/00

A61K 31/55

A61P 9/00

A61P 9/10 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГАММА-КРИСТАЛІЧНА ФОРМА ГІДРОХЛОРИДУ ІВАБРАДИНУ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇЇ МІСТИТЬ

1

2

(21) a200602126

(22) 27.02.2006

(24) 12.05.2009

(31) 05.01989

(32) 28.02.2005

(33) FR

(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.

(72) ОРВАТ СТЕФАН, ОГЮСТ МАРІ-НОЕЛЬ,
ДАМ'ЄН ЖЕРАР

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ

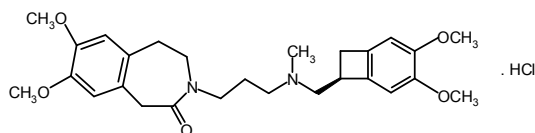
(56) EP 0 534 859 A1, 31.03.93

SU 1160935 A, 07.06.85

US 4 584 293 B1, 22.04.1986

US 4 737 495 B1, 12.04.1988

WO 03/061662 A1, 31.07.2003

(57) 1. γ -Кристалічна форма гідрохлориду івабрадину формули (I):

(I)

яка відрізняється тим, що має наступну порошкову рентгеноструктурну дифракційну діаграму, виміряну з використанням дифрактометра PANalytical X'Pert Pro разом з детектором X'Celerator і виражену в одиницях положення променя (брегівський кут 2 тета, який виражається в градусах), висоти променя (вираженої в імпульсах), області променя (вираженої в імпульсах x градуси), ширини променя в напіввисоті ("FWHM", вираженої в градусах) і міжплощинної відстані d (вираженої в Å):

Промінь №	Кут 2 тета (градуси)	Висота (імп.)	Область(імп. x градуси)	FWHM (градуси)	Міжплощинна відстань (Å)
1	4,2	1456	144	0,1004	20,762
2	6,9	125	99	0,8029	12,880
3	8,4	182	18	0,1004	10,503
4	10,7	240	32	0,1338	8,249
5	11,3	74	15	0,2007	7,858
6	12,0	644	64	0,1004	7,392
7	12,5	1476	219	0,1506	7,060
8	13,4	2691	400	0,1506	6,612
9	14,5	541	80	0,1506	6,119
10	14,8	104	17	0,1673	5,981
11	15,9	815	67	0,0836	5,559
12	16,3	501	74	0,1506	5,419
13	17,0	1168	154	0,1338	5,210
14	17,9	430	43	0,1004	4,962
15	19,0	667	121	0,184	4,672

(13) C2

(11) 86595

(19) UA

16	19,8	527	104	0,2007	4,483
17	20,2	726	144	0,2007	4,392
18	20,5	282	28	0,1004	4,323
19	21,1	2255	260	0,1171	4,208
20	21,4	694	68	0,1004	4,147
21	21,6	744	86	0,1171	4,111
22	22,3	175	35	0,2007	3,987
23	23,5	310	61	0,2007	3,784
24	24,2	1635	270	0,1673	3,683
25	24,5	1335	220	0,1673	3,625
26	24,9	523	95	0,184	3,568
27	25,5	657	130	0,2007	3,485
28	26,0	933	154	0,1673	3,431
29	26,4	1549	230	0,1506	3,380
30	26,8	419	83	0,2007	3,323
31	27,3	350	69	0,2007	3,267
32	28,0	1108	146	0,1338	3,186
33	29,1	144	19	0,1338	3,066

2. Спосіб одержання γ -кристалічної форми гідрохлориду івабрадину, який **відрізняється** тим, що суміш гідрохлориду івабрадину і 2-етоксіетанолу або суміш гідрохлориду івабрадину, 2-етоксіетанолу і води, або суміш гідрохлориду івабрадину, етанолу і води нагрівають доти, доки не буде завершено розчинення, і потім поступово охолоджують до завершення кристалізації, і одержаний продукт збирають фільтруванням.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що розчин гідрохлориду івабрадину затравлюють під час стадії охолодження.

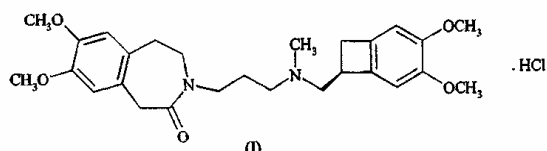
4. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт γ -кристалічну форму гідрохлориду івабрадину, вказану в п. 1, у поєднанні з

одним або більше прийнятними, інертними, нетоксичними носіями.

5. Застосування γ -кристалічної форми гідрохлориду івабрадину, вказаної в п. 1, у виробництві ліків, що застосовуються як агенти проти брадикардії.

6. Застосування γ -кристалічної форми гідрохлориду івабрадину, вказаної в п. 1, у виробництві ліків, які застосовуються у лікуванні або попередженні різних клінічних ситуацій ішемії міокарду, таких як стенокардія, інфаркт міокарду і пов'язані порушення ритму, а також у різних патологіях, які приводять до порушень ритму, особливо суправентрикулярних порушень ритму, і при паралічі серця.

Даний винахід відноситься до нової γ -кристалічної форми гідрохлориду L івабрадину формули (I), способу її одержання і фармацевтичних композицій, які її містять.



Івабрадин і його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, і більш конкретно його гідрохлорид, володіють дуже цінними фармакологічними і терапевтичними властивостями, особливо брадикардичними властивостями, що робить ці сполуки корисними у лікуванні або запобіганні різних клінічних ситуацій ішемії міокарду, таких як

стенокардія, інфаркт міокарду і пов'язані порушення ритму, а також в різних патологіях, які приводять до порушень ритму, особливо суправентрикулярних порушень ритму, і в паралічі серця.

Одержання і терапевтичне застосування івабрадину і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою, і більш конкретно його гідрохлориду, були розкриті в описі Європейського патенту EP 0 534 859.

Беручи до уваги фармацевтичне значення цієї сполуки, найбільш важливим було одержати її з відмінною чистотою. Також було важливим спромогтись синтезувати її за допомогою способу, який може бути легко відтворений у промисловому масштабі, особливо у формі, яка дозволяє швидке фільтрування і сушіння. Нарешті, така форма повинна бути відмінно відтворюваною, легко складатись у композиції і бути достатньо стійкою, щоб

дозволити її зберігання протягом тривалих періодів без особливих вимог щодо температури, освітлення або рівня кисню.

Опис патенту EP 0 534 859 розкриває спосіб синтезу івабрадину і його гідрохлориду. Однак, цей документ не конкретизує умови для одержання івабрадину у формі, яка проявляє такі характеристики відтворюваним чином.

Заявник в даний момент виявив, що конкретна сіль івабрадину, гідрохлорид, може бути одержана у кристалічній формі, яка добре визначається і проявляє цінні властивості відносно стабільності і здатності до обробки.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до γ -кристалічної форми гідрохлориду івабрадину, яка характеризується наступною порошковою рентгеноструктурною дифракційною діаграмою, вимірюваною з використанням дифрактометра PANalytical X'Pert Pro разом з детектором X'Celerator і вираженою в одиницях положення променя (брегівський кут 2 тета, який виражається в градусах), висоти променя (вираженої в імпульсах), області променя (вираженої в імпульсах x градусах), ширини променя в напіввисоті ("FWHM", вираженої в градусах) і міжплощинної відстані d (вираженої в Å):

Промінь №	Кут 2 тета (градуси)	Висота (імп.)	Область (імп. x градуси)	FWHM (градуси)	Міжплощинна відстань (Å)
1	4,2	1456	144	0,1004	20,762
2	6,9	125	99	0,8029	12,880
3	8,4	182	18	0,1004	10,503
4	10,7	240	32	0,1338	8,249
5	п,з	74	15	0,2007	7,858
6	12,0	644	64	0,1004	7,392
7	12,5	1476	219	0,1506	7,060
8	13,4	2691	400	0,1506	6,612
9	14,5	541	80	0,1506	6,119
10	14,8	104	17	0,1673	5,981
11	15,9	815	67	0,0836	5,559
12	16,3	501	74	0,1506	5,419
13	17,0	1168	154	0,1338	5,210
14	17,9	430	43	0,1004	4,962
15	19,0	667	121	0,184	4,672
16	19,8	527	104	0,2007	4,483
17	20,2	726	144	0,2007	4,392
18	20,5	282	28	0,1004	4,323
19	21,1	2255	260	0,1171	4,208
20	21,4	694	68	0,1004	4,147
21	21,6	744	86	0,1171	4,111
22	22,3	175	35	0,2007	3,987
23	23,5	310	61	0,2007	3,784
24	24,2	1635	270	0,1673	3,683
25	24,5	1335	220	0,1673	3,625
26	24,9	523	95	0,184	3,568
27	25,5	657	130	0,2007	3,485
28	26,0	933	154	0,1673	3,431
29	26,4	1549	230	0,1506	3,380
30	26,8	419	83	0,2007	3,323
31	27,3	350	69	0,2007	3,267
32	28,0	1108	146	0,1338	3,186
33	29,1	144	19	0,1338	3,066

Винахід відноситься також до способу одержання γ -кристалічної форми гідрохлориду івабрадину, який відрізняється тим, що суміш гідрохлориду івабрадину і 2-етоксіетанолу, суміш гідрохлориду івабрадину, 2-етоксіетанолу і води або суміш гідрохлориду івабрадину, етанолу і води нагрівають доти, доки не буде завершено розчинення, і потім поступово охолоджують до завершення кристалізації, і одержаний продукт збирають фільтруванням.

- У способі кристалізації відповідно до даного винаходу можливо використовувати гідрохлорид

івабрадину, одержаний будь-яким способом, наприклад, гідрохлорид івабрадину, одержаний відповідно до способу одержання, розкритого в описі патенту EP 0 534 859.

- Розчин переважно може бути затравлений під час стадії охолодження. Винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт γ -кристалічну форму гідрохлориду івабрадину разом з одним або більше прийнятним, інертним, нетоксичним ексципієнтом. Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конк-

ретно ті, які придатні для орального, парентерального (внутрішньовенного або підшкірного) або назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, желатинові капсули, коржики, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі, ін'єктовані препарати, придатні для пиття суспензії.

Корисне дозування може змінюватись в залежності від природи і тяжкості захворювання, шляху введення і віку і ваги пацієнта. Таке дозування змінюється від 1 до 500мг на день за одне або більше введень.

Наступні Приклади ілюструють винахід.

Рентгеноструктурний порошковий дифракційний спектр був виміряний за наступних експериментальних умов:

- дифрактометр PANalytical X'Pert Pro, детектор X'Celerator, термостат,
- напруга 45 кВ, сила струму 40 мА,
- розміщення θ - θ ,
- нікелевий фільтр (K β),
- щілина Soler падаючого променя і дифрагованого променя: 0,04 рад,
- фіксований кут щілини дивергенції: 1/8°,
- маска: 10мм,
- протирозсіювальна щілина: 1/4°,
- діапазон вимірювання: безперервний від 3° до 30°, з приростом 0,017°,

- час вимірювання на етап: 19,7сек.,
- загальний час: 4хв. 32сек.,
- швидкість вимірювання: 0,108°/сек.,
- температура вимірювання: температура навколишнього середовища.

Приклад 1: γ -Кристалічна форма гідрохлориду івабрадину 40мл 2-етоксіетанолу підігрівують до 80°C, і потім додають порціями 8,4г гідрохлориду івабрадину, одержаного відповідно до способу, який розкрито в описі до патенту EP 0 534 859, з перемішуванням, і суміш нагрівають при 80°C до того, поки не завершиться розчинення. Після повернення до температури навколишнього середовища, розчин зберігають протягом 8 днів, і потім одержані кристали збирають фільтруванням і промивають циклогексаном.

Вміст води одержаних кристалів, визначений кулонометрією, складає 3,5%, що відповідає моногідрату.

Рентгеноструктурна порошкова дифракційна діаграма:

Рентгеноструктурний порошковий дифракційний профіль (кути дифракції) γ -форми гідрохлориду івабрадину має вигляд суттєвих променів, які розглядаються в наступній таблиці:

Промінь №	Кут 2 тета (градуси)	Висота (імп.)	Область (імп. x градуси)	FWHM (градуси)	Міжплощинна відстань (Å)
1	4,2	1456	144	0,1004	20,762
2	6,9	125	99	0,8029	12,880
3	8,4	182	18	0,1004	10,503
4	10,7	240	32	0,1338	8,249
5	11,3	74	15	0,2007	7,858
6	12,0	644	64	0,1004	7,392
7	12,5	1476	219	0,1506	7,060
8	13,4	2691	400	0,1506	6,612
9	14,5	541	80	0,1506	6,119
10	14,8	104	17	0,1673	5,981
11	15,9	815	67	0,0836	5,559
12	16,3	501	74	0,1506	5,419
13	17,0	1168	154	0,1338	5,210
14	17,9	430	43	0,1004	4,962
15	19,0	667	121	0,184	4,672
16	19,8	527	104	0,2007	4,483
17	20,2	726	144	0,2007	4,392
18	20,5	282	28	0,1004	4,323
19	21,1	2255	260	0,1171	4,208
20	21,4	694	68	0,1004	4,147
21	21,6	744	86	0,1171	4,111
22	22,3	175	35	0,2007	3,987
23	23,5	310	61	0,2007	3,784
24	24,2	1635	270	0,1673	3,683
25	24,5	1335	220	0,1673	3,625
26	24,9	523	95	0,184	3,568
27	25,5	657	130	0,2007	3,485
28	26,0	933	154	0,1673	3,431
29	26,4	1549	230	0,1506	3,380
30	26,8	419	83	0,2007	3,323
31	27,3	350	69	0,2007	3,267
32	28,0	1108	146	0,1338	3,186
33	29,1	144	19	0,1338	3,066

Приклад 2: Фармацевтична композиція

Формула для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить 5мг основи івабрадину:

Сполука Прикладу 1	5,39г
Маїсовий крохмаль	20г
Безводний колоїдний кремнезем	0,2г
Маніт	63,91г
Полівінілпіролідон	10г
Стеарат магнію	0,5г