

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27600 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00**

(43) Date de publication : **01.11.2005**

(21) N° Dépôt : **28114**

(22) Date de Dépôt : **18.02.2005**

(30) Données de Priorité : **13.04.2004 FR 0403830**

(71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, PLACE DE LA DEFENSE 92415 COURBEVOIE CEDEX (FR)**

(72) Inventeur(s) : **AUGUSTE, Marie-Noëlle ; HORVATH, Stéphane ; SOUVIE, Jean- Claude ; DAMIEN, Gérard ; LECOUBE, Jean-Pierre ; BRIGOT, Daniel ; LERESTIF, Jean - Michel**

(74) Mandataire : **CABINET AKSIMAN**

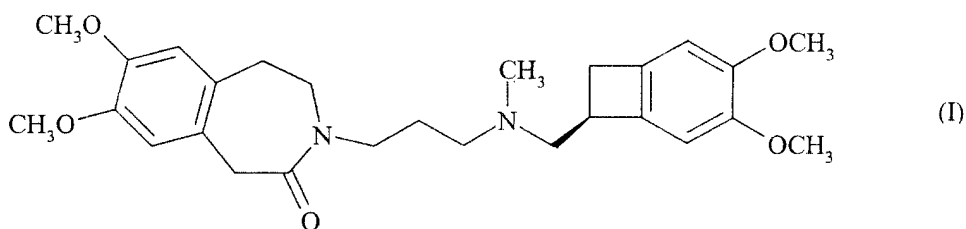
(54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**

(57) Abrégé : NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I): de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates. Forme cristalline a du chlorhydrate de l'ivabradine. Médicaments.

ABREGE

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'IVABRADINE
ET DE SES SELS D'ADDITION
A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**

5 Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) :



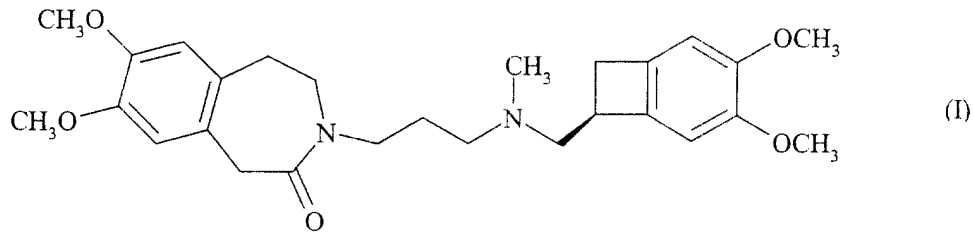
de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates.

Forme cristalline α du chlorhydrate de l'ivabradine.

Médicaments.

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 Bd. Rahal El Miskini
CASABLANCA - MAROC
Tél/Fax (010-22) 31.04.80 / 31.04.83

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle de l'ivabradine de formule (I) :



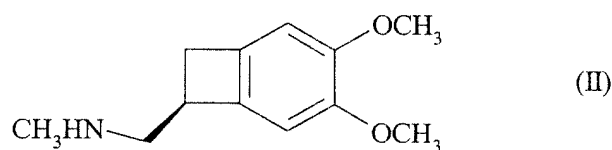
ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl](méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one,

de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates.

L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0534 859.

Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine par réaction du composé de formule (II) :



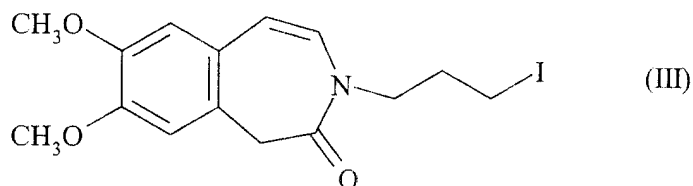
27600

01 NOV 2005

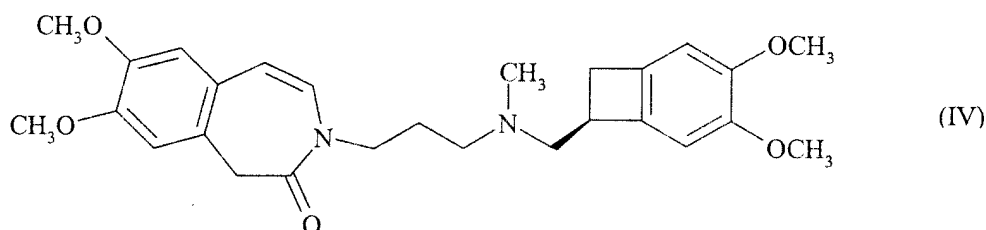
2005

CABINET AKSİMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 105 Bd. Kohat El Miskini
 CASABLANCA - MAROC
 05 22 31 05 50 / 31.04.53

avec le composé de formule (III) :



pour conduire au composé de formule (IV) :



5 dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine, qui est alors transformée en son chlorhydrate.

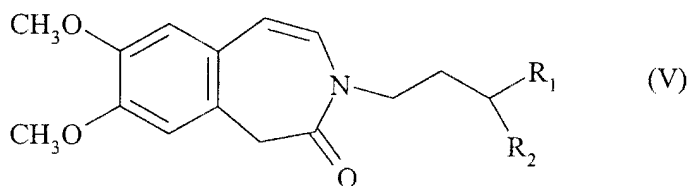
Cette méthode a l'inconvénient de ne conduire au chlorhydrate de l'ivabradine qu'avec un rendement très faible, inférieur à 17 % sur l'ensemble des 3 étapes.

10 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de l'ivabradine et de ses sels, et plus particulièrement de son chlorhydrate, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, comportant un nombre minimal d'étapes, et permettant l'obtention de l'ivabradine et de ses sels, et plus particulièrement son chlorhydrate, avec un rendement satisfaisant.

15 La Demanderesse a présentement mis au point un procédé de synthèse industrielle, permettant l'obtention des sels de l'ivabradine en une seule étape à partir d'un sel du composé de formule (II), avec un très bon rendement.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I), de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates,

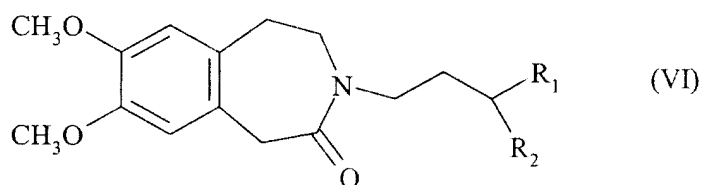
caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (V) :



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1 - C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

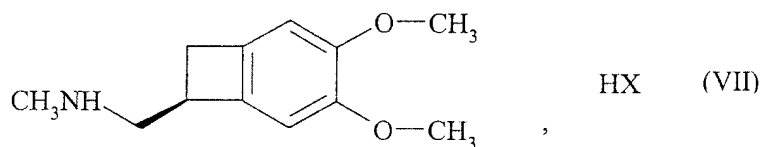
à une réaction d'hydrogénation catalytique,

10 puis que l'on soumet le composé de formule (VI) ainsi obtenu :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

à une réaction avec le composé de formule (VII) :



dans laquelle HX représente un acide pharmaceutiquement acceptable,

en présence d'hydrogène et d'un catalyseur,

pour conduire directement, après filtration du catalyseur et isolement, au sel d'addition de l'ivabradine à l'acide HX, que l'on soumet éventuellement, lorsqu'on souhaite accéder à
5 l'ivabradine libre, à l'action d'une base.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, nitrique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et
10 camphorique.

Ce procédé permet d'accéder directement aux sels d'addition de l'ivabradine, et en particulier à son chlorhydrate, en une seule étape à partir du sel correspondant de l'amine de formule (II), avec une excellente pureté et un très bon rendement.

Parmi les catalyseurs utilisables pour la réaction d'hydrogénation du composé de formule
15 (V), on peut citer à titre non limitatif le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes. Le catalyseur de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (V) est préférentiellement le palladium sur charbon.

La température de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (V) est
20 préférentiellement comprise entre 20 et 100°C, plus préférentiellement entre 40 et 80°C, encore plus préférentiellement entre 45 et 65°C.

La pression d'hydrogène lors de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (V) est préférentiellement comprise entre 1 et 220 bars, plus préférentiellement entre 1 et 100 bars, encore plus préférentiellement entre 1 et 30 bars.

La réaction d'hydrogénation du composé de formule (V) est préférentiellement effectuée dans un solvant non acide.

Parmi les solvants non acides préférés, on citera à titre non limitatif les acétates, les alcools, préférentiellement l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, le tétrahydrofurane, le toluène, le dichlorométhane et le xylène.

De façon avantageuse, le composé intermédiaire de formule (VI) n'est pas isolé, et le brut réactionnel est engagé tel quel dans la réaction d'amination réductrice.

Parmi les catalyseurs utilisables pour la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII), on peut citer à titre non limitatif le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

Le catalyseur de la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est préférentiellement le palladium sur charbon.

La température de la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est préférentiellement comprise entre 30 et 120°C, plus préférentiellement entre 40 et 100°C, encore plus préférentiellement entre 60 et 95°C.

La pression d'hydrogène lors de la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est préférentiellement comprise entre 1 et 220 bars, plus préférentiellement entre 1 et 100 bars, encore plus préférentiellement entre 10 et 60 bars.

Dans le procédé selon l'invention, les composés de formules (V) et (VI) préférentiellement utilisés sont les composés de formules (Va) et (VIa), cas particuliers des composés de formules (V) et (VI) pour lesquels R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

Les composés de formule (Va), cas particulier des composés de formules (V) pour lesquels R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane, ainsi que les composés de formule (VI), sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Le procédé préféré selon l'invention est le procédé utilisant comme intermédiaire de synthèse le composé de formule (VIIa), cas particulier des composés de formule (VII) pour lequel HX représente l'acide chlorhydrique, conduisant ainsi au chlorhydrate de l'ivabradine de formule (Ia).

Dans ce cas, le procédé selon la présente invention conduit au chlorhydrate de l'ivabradine sous une forme cristalline, la forme α , qui est bien définie, parfaitement reproductible et qui présente notamment des caractéristiques intéressantes de filtration, de séchage, de stabilité et de facilité de formulation.

Cette forme cristalline α est nouvelle et constitue un autre aspect de la présente invention.

La forme cristalline α du chlorhydrate de l'ivabradine est caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés), de hauteur de raie (exprimée en coups), de surface de raie (exprimée en coups x degrés), de largeur des raies à mi-hauteur ("FWHM", exprimée en degrés) et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 Bd. Rokni El Miskini
CAJABLANCA - MAROC
Tél/Fax: (212-22) 31.05.50 / 31.04.53

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,1	1341	177	0,1338	21,486
2	7,7	1266	146	0,1171	11,440
3	8,1	1325	197	0,1506	10,923
4	10,4	1630	161	0,1004	8,488
5	11,8	753	87	0,1171	7,473
6	12,1	292	29	0,1004	7,301
7	13,2	917	106	0,1171	6,709
8	13,8	875	130	0,1506	6,423
9	15,3	281	37	0,1338	5,790
10	16,2	816	108	0,1338	5,478
11	16,5	2784	459	0,1673	5,381
12	17,4	1308	129	0,1004	5,106
13	18,1	455	52	0,1171	4,885
14	19,4	223	37	0,1673	4,569
15	20,2	3282	487	0,1506	4,389
16	20,6	305	45	0,1506	4,310
17	21,3	550	91	0,1673	4,165
18	21,9	1266	230	0,184	4,050
19	22,4	416	41	0,1004	3,972
20	23,0	262	35	0,1338	3,861
21	23,3	184	27	0,1506	3,814
22	24,4	309	51	0,1673	3,651
23	25,0	362	72	0,2007	3,566
24	25,7	1076	142	0,1338	3,459
25	26,5	2925	579	0,2007	3,363
26	26,8	821	135	0,1673	3,325
27	27,8	488	97	0,2007	3,212
28	28,4	620	123	0,2007	3,142
29	29,2	428	56	0,1338	3,057

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline α du chlorhydrate de l'ivabradine avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

5 Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- Diffractomètre PANalytical X'Pert Pro, détecteur X'Celerator,
- Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- 10 - Filtre $K\beta$ (Ni),
- fente de soller sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté : 0,04 rad,
- angle fixe des fentes de divergence : $1/8^\circ$,
- Masque : 10 mm,
- Fente anti-diffusion : $1/4^\circ$,
- 15 - Mode de mesure : continu de 3° à 30° , avec une incrémentation de $0,017^\circ$,
- Temps de mesure par pas : 19,7 s,
- Temps total : 4 min 32 s,
- Vitesse de mesure : $0,108^\circ/s$,
- Température de mesure : ambiante.

20 **EXEMPLE 1** : **Forme cristalline alpha du chlorhydrate de 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}]{(méthyl)amino}propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one**

Dans un autoclave, charger 5,5 kg de 3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one, 27,5 l d'éthanol et 550 g de palladium sur charbon.

25 Purger à l'azote puis à l'hydrogène, chauffer à $55^\circ C$, puis hydrogéner à cette température sous une pression de 5 bars jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Ramener ensuite à température ambiante, puis décompresser l'autoclave.

Ajouter ensuite 4 kg du chlorhydrate de la (7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthylméthanamine, 11 l d'éthanol, 5,5 l d'eau et 1 kg de palladium sur charbon.

5 Purger à l'azote puis à l'hydrogène, chauffer à 85°C, puis hydrogéner à cette température sous une pression de 30 bars jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Revenir ensuite à température ambiante, purger l'autoclave, puis filtrer le mélange réactionnel, distiller les solvants puis isoler le chlorhydrate d'ivabradine par cristallisation dans un mélange toluène/1-méthyl-2-pyrrolidinone.

10 Le chlorhydrate d'ivabradine est ainsi obtenu avec un rendement de 85 % et une pureté chimique supérieure à 99 %.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme α du chlorhydrate de l'ivabradine est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant :

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,1	1341	177	0,1338	21,486
2	7,7	1266	146	0,1171	11,440
3	8,1	1325	197	0,1506	10,923
4	10,4	1630	161	0,1004	8,488
5	11,8	753	87	0,1171	7,473
6	12,1	292	29	0,1004	7,301
7	13,2	917	106	0,1171	6,709
8	13,8	875	130	0,1506	6,423
9	15,3	281	37	0,1338	5,790
10	16,2	816	108	0,1338	5,478
11	16,5	2784	459	0,1673	5,381
12	17,4	1308	129	0,1004	5,106

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
13	18,1	455	52	0,1171	4,885
14	19,4	223	37	0,1673	4,569
15	20,2	3282	487	0,1506	4,389
16	20,6	305	45	0,1506	4,310
17	21,3	550	91	0,1673	4,165
18	21,9	1266	230	0,184	4,050
19	22,4	416	41	0,1004	3,972
20	23,0	262	35	0,1338	3,861
21	23,3	184	27	0,1506	3,814
22	24,4	309	51	0,1673	3,651
23	25,0	362	72	0,2007	3,566
24	25,7	1076	142	0,1338	3,459
25	26,5	2925	579	0,2007	3,363
26	26,8	821	135	0,1673	3,325
27	27,8	488	97	0,2007	3,212
28	28,4	620	123	0,2007	3,142
29	29,2	428	56	0,1338	3,057

EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

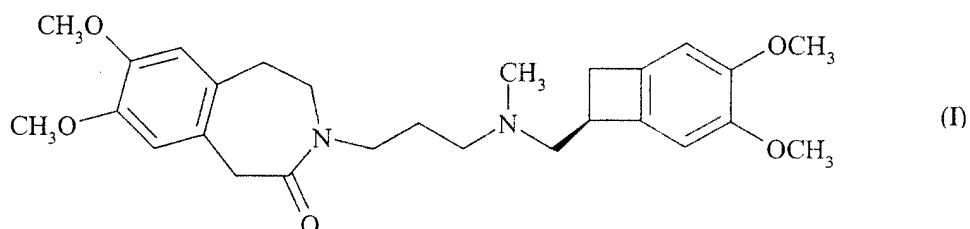
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg d'ivabradine base:

Composé de l'exemple 1	5,39 g
Amidon de maïs.....	20 g
5 Silice colloïdale anhydre	0,2 g
Mannitol	63,91 g
PVP.....	10 g
Stéarate de magnésium	0,5 g

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 105 Bd. Rahal / El Miskini
 CASABLANCA - MAROC
 Tél/Fax: (212.22) 51.05.50 / 51.04.53

REVENDICATIONS

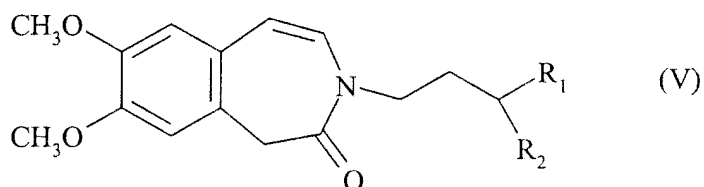
1. Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) :



5 ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl]}(méthyl)amino] propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one,

de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates,

caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (V) :

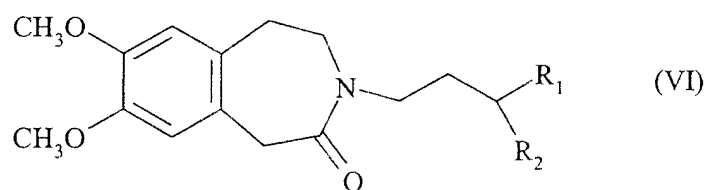


10 dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C₁-C₈) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

à une réaction d'hydrogénation catalytique,

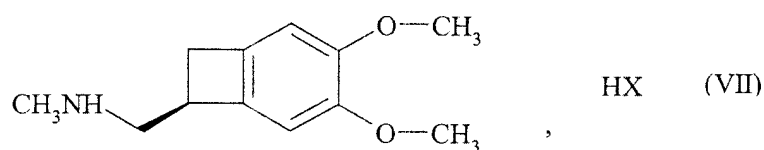
puis que l'on soumet le composé de formule (VI) ainsi obtenu :

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 105 Bd. Rahat El Miskini
 CAHILLANCA - MAROC
 Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53



dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment,

à une réaction avec le composé de formule (VII) :



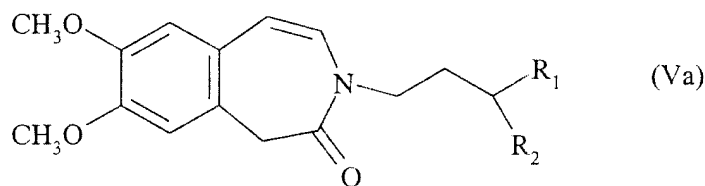
5 dans laquelle HX représente un acide pharmaceutiquement acceptable,

en présence d'hydrogène et d'un catalyseur,

pour conduire directement, après filtration du catalyseur et isolement, au sel d'addition de l'ivabradine à l'acide HX, que l'on soumet éventuellement, lorsqu'on souhaite accéder à l'ivabradine libre, à l'action d'une base.

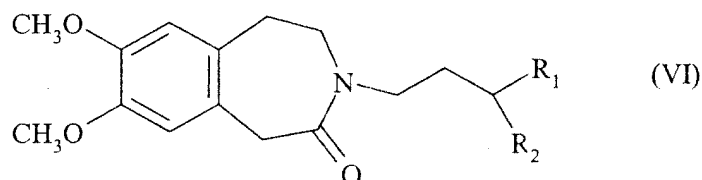
- 10
2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, dans lequel le catalyseur de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (V) est le palladium sur charbon.
 3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel la pression d'hydrogène lors de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (V) est comprise entre 1 et 220 bars.
- 15
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la température de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (V) est comprise entre 20 et 100°C.

5. Procédé de synthèse selon la revendication 4, dans lequel la température de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (V) est comprise entre 40 et 80°C.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le composé intermédiaire de formule (VI) n'est pas isolé.
- 5 7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le catalyseur de la réaction entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est le palladium sur charbon.
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel la pression d'hydrogène lors de la réaction entre le composé de formule (VI) et le
10 composé de formule (VII) est comprise entre 1 et 220 bars.
9. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel la température de la réaction entre les composés de formule (VI) et (VII) est comprise entre 30 et 120°C.
10. Procédé de synthèse selon la revendication 9, dans lequel la température de la réaction
15 entre les composés de formule (VI) et (VII) est comprise entre 40 et 100°C.
11. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il utilise les composés de formules (Va) et (VIa), cas particuliers des composés de formules (V) et (VI) pour lesquels R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.
- 20 12. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il utilise l'intermédiaire de formule (VIIa), cas particulier des composés de formule (VII) pour lequel HX représente l'acide chlorhydrique, conduisant ainsi au chlorhydrate de l'ivabradine.
13. Composé de formule (Va) :



dans laquelle R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

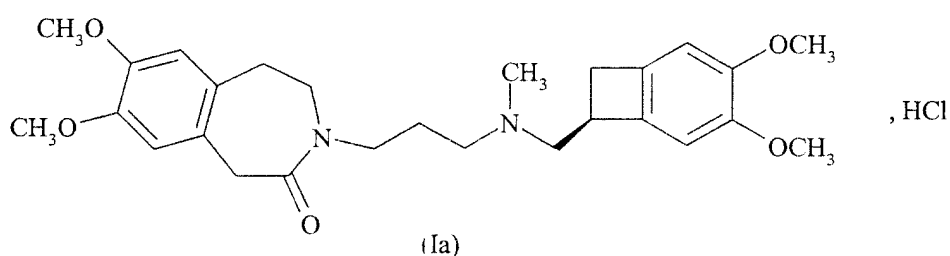
14. Composé de formule (VI) :



5

dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C₁-C₈) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

15. Forme cristalline α du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (Ia) :



10

caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ, exprimé en degrés), de hauteur de raie (exprimée en coups), de surface de raie (exprimée en coups x degrés), de largeur des raies à mi-hauteur ("FWHM", exprimée en degrés) et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

15

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,1	1341	177	0,1338	21,486
2	7,7	1266	146	0,1171	11,440
3	8,1	1325	197	0,1506	10,923
4	10,4	1630	161	0,1004	8,488
5	11,8	753	87	0,1171	7,473
6	12,1	292	29	0,1004	7,301
7	13,2	917	106	0,1171	6,709
8	13,8	875	130	0,1506	6,423
9	15,3	281	37	0,1338	5,790
10	16,2	816	108	0,1338	5,478
11	16,5	2784	459	0,1673	5,381
12	17,4	1308	129	0,1004	5,106
13	18,1	455	52	0,1171	4,885
14	19,4	223	37	0,1673	4,569
15	20,2	3282	487	0,1506	4,389
16	20,6	305	45	0,1506	4,310
17	21,3	550	91	0,1673	4,165
18	21,9	1266	230	0,184	4,050
19	22,4	416	41	0,1004	3,972
20	23,0	262	35	0,1338	3,861
21	23,3	184	27	0,1506	3,814
22	24,4	309	51	0,1673	3,651
23	25,0	362	72	0,2007	3,566
24	25,7	1076	142	0,1338	3,459
25	26,5	2925	579	0,2007	3,363
26	26,8	821	135	0,1673	3,325
27	27,8	488	97	0,2007	3,212
28	28,4	620	123	0,2007	3,142
29	29,2	428	56	0,1338	3,057

16. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline α du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 15, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

17. Utilisation de la forme cristalline α du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 15, pour la fabrication de médicaments utiles comme bradycardisants.

18. Utilisation de la forme cristalline α du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 15, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la

prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
115 Bd. Rahul El Miskini
CAJABLANCA - MAROC
Tel/Fax (212.22) 31.05.50 / 31.04.53