



(12) BREVET D'INVENTION

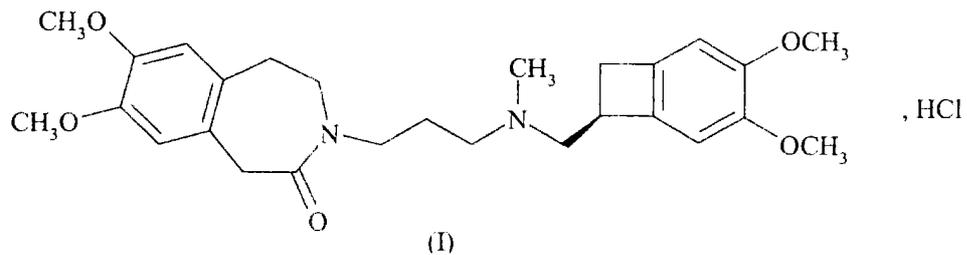
- (11) N° de publication : **MA 28131 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 031/55; C07D 223/16; A61P 009/10**
- (43) Date de publication : **01.09.2006**
-
- (21) N° Dépôt : **28792**
- (22) Date de Dépôt : **13.02.2006**
- (30) Données de Priorité : **28.02.2005 FR 05.01985**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, Place de la Défense 92415 Courbevoie Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **Auguste, Marie-Noëlle ; Horvath,Stéphane ; Damien, Gérard**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **FORME CRISTALLINE β DU CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE, SON PROCEDE DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT.**
- (57) Abrégé : 5. Utilisation de la forme cristalline (béta) du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles comme bradycardisants. 6. Utilisation de la forme cristalline (béta) du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, 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.

**FORME CRISTALLINE β DU CHLORHYDRATE DE
L'IVABRADINE, SON PROCEDE DE PREPARATION,
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
F-92415 COURBEVOIE CEDEX**

**INVENTEURS : S. HORVATH
 M-N. AUGUSTE
 G. DAMIEN**

La présente invention concerne la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I), son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.



5 L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, ont 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.

15 Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté. Il était également important de pouvoir le synthétiser selon un procédé facilement transposable à l'échelle industrielle, et notamment sous une forme permettant une filtration et un séchage rapides. Enfin, cette forme devait être parfaitement reproductible, facilement formulée et suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière ou de taux d'oxygène.

Le brevet EP 0534 859 décrit un procédé de synthèse de l'ivabradine et de son chlorhydrate. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention de l'ivabradine sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

5 La demanderesse a présentement trouvé qu'un sel particulier de l'ivabradine, le chlorhydrate, pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, et présentant des caractéristiques intéressantes de stabilité et de processabilité.

10 Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine, 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 2θ , 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) :

Raie n°	Angle 2θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine, caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et d'eau ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, d'isopropanol et d'eau jusqu'à dissolution complète, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète et on recueille les cristaux formés.

- Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le chlorhydrate de l'ivabradine obtenu par n'importe quel procédé, par exemple le chlorhydrate de l'ivabradine obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0534 859.

- 10
- La solution peut être avantageusementensemencée pendant l'étape de refroidissement.

A

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline β 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.

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

- 15 - Diffractomètre PANalytical X'Pert Pro, détecteur X'Celerator, chambre régulée en température,
- Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- Filtre nickel ($K\beta$),
- 20 - Fente de Soller sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté : 0,04 rad,
- Fentes de divergence fixe : angle $1/8^\circ$,
- Masque : 10 mm,
- Fente anti-diffusion : $1/4^\circ$,
- Mode de mesure : continu de 3° à 30° , avec une incrémentation de $0,017^\circ$,
- 25 - 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.

EXEMPLE 1 : Forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine

720 ml d'eau purifiée sont préchauffés à 50°C, puis 250 g du chlorhydrate de l'ivabradine obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0534 859 sont ajoutés par portions sous agitation, et le milieu est chauffé à 74°C jusqu'à dissolution complète. La solution limpide résultante est chauffée 2 h supplémentaires à 74°C, puis refroidie progressivement, d'abord à 40°C, puis à température ambiante. La solution est ensuite stockée à température ambiante pendant 2 jours, puis la suspension solide est étalée en une fine couche sur un plateau de cristallisation. L'eau en excès est chassée sous un léger flux d'azote.

La teneur en eau du produit obtenu, déterminée par coulométrie, est de 12,4%, ce qui correspond à un tétrahydrate.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

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

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

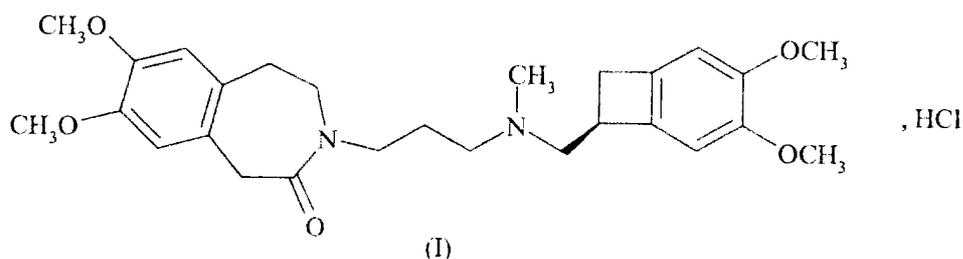
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg d'ivabradine base:

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

A

REVENDEICATIONS

1. Forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I) :



5 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) :

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
1	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502

A

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

2. Procédé de préparation de la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine, caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et d'eau d'eau ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, d'isopropanol et d'eau jusqu'à dissolution complète, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète et on recueille les cristaux formés.

5

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la solution du chlorhydrate de l'ivabradine estensemencée pendant l'étape de refroidissement.

4. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

10

5. Utilisation de la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles comme bradycardisants.

6. Utilisation de la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la
5 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.

A