



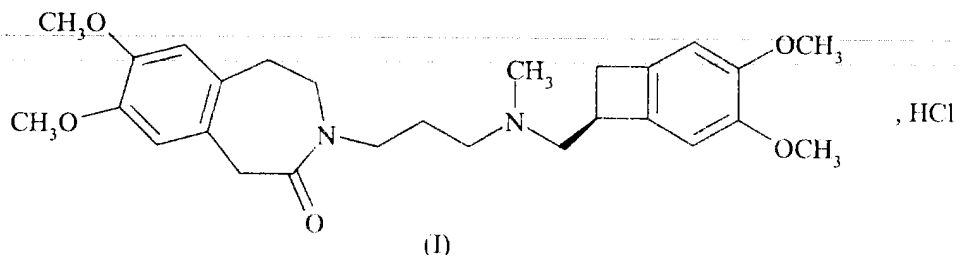
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 28132 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 031/55; C07D 223/16;
A61P 009/10**
- (43) Date de publication : **01.09.2006**
-
- (21) N° Dépôt : **28793**
- (22) Date de Dépôt : **13.02.2006**
- (30) Données de Priorité : **28.02.2005 FR 05.01990**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, Place de la Défense 92415 Courbevoie Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **Auguste, Marie-Noëlle ; Damien, Gérard ; Horvath, Stéphane**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY(TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **FORME CRISTALLINE GAMMA_d DU CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE, SON PROCEDE DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT.**
- (57) Abrégé : **FORME CRISTALLINE (gama) DU CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE, SON PROCEDE DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT** Forme cristalline (gama)_d du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I) : caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre. Médicaments.

ABREGE

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

Forme cristalline γ d du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I) :



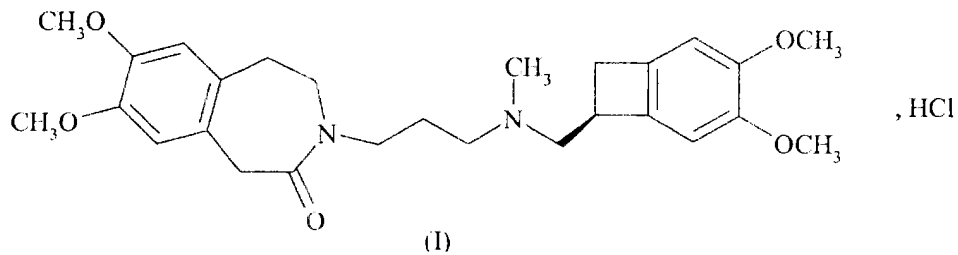
5

caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.

Médicaments.

[Handwritten signature]

La présente invention concerne la nouvelle forme cristalline γ d 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
10 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
20 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.

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.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline γ 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 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	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	26	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,069
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241

A

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline γd du chlorhydrate de l'ivabradine, caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et de 2-éthoxyéthanol, un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, de 2-éthoxyéthanol et d'eau, ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, d'éthanol et d'eau jusqu'à dissolution complète, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète, on recueille les cristaux obtenus par filtration, et on les déshydrate.

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

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

A

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 :

- Diffractomètre PANalytical X'Pert Pro, détecteur X'Celerator, chambre régulée en température,
- Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- Filtre nickel ($K\beta$),
- 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 $0,017^\circ$,
- 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 γ d du chlorhydrate de l'ivabradine

40 ml de 2-éthoxyéthanol sont préchauffés à 80°C , puis 8,4 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 80°C jusqu'à dissolution complète. Après

A

retour à température ambiante, la solution est stockée pendant 8 jours, puis les cristaux formés sont recueillis par filtration et rincés par du cyclohexane.

Le produit ainsi obtenu est déshydraté par chauffage progressif à une vitesse de 5°C/ min jusqu'à la température de 80°C.

5 *Diagramme de diffraction X sur poudre :*

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

Rate n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	26	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,069
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591

4

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

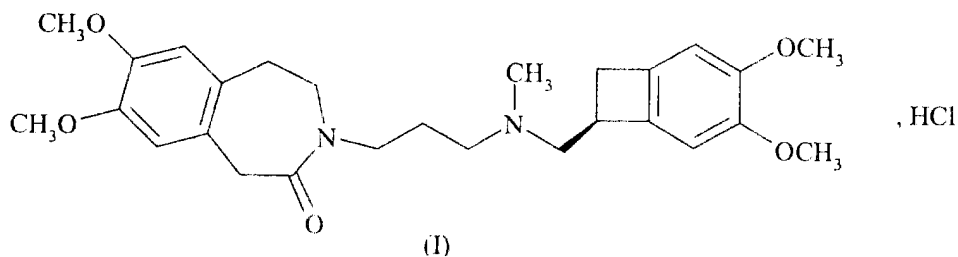
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg d'ivabradine base:

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

4

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline γ d 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	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	26	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,069
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

2. Procédé de préparation de la forme cristalline γ d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et de 2-éthoxyéthanol, un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, de 2-éthoxyéthanol et d'eau, ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, d'éthanol et d'eau jusqu'à dissolution complète, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète, on recueille les cristaux obtenus par filtration et on les déshydrate.
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 γ d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
5. Utilisation de la forme cristalline γ d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles comme bradycardisants.

A

- 5 6. Utilisation de la forme cristalline γ d 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.