

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

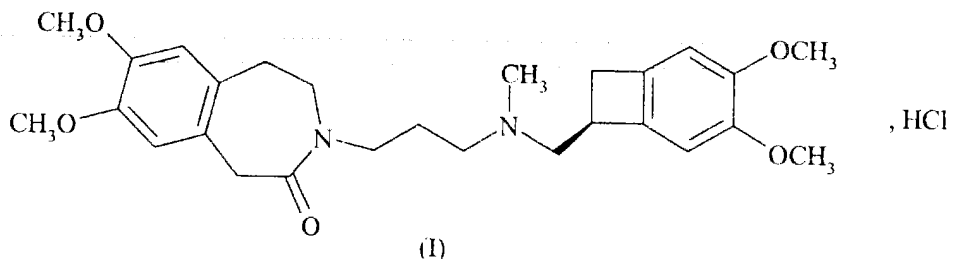
## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 28134 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 031/55; C07D 223/16;  
A61P 009/10**
- (43) Date de publication : **01.09.2006**
- 
- (21) N° Dépôt : **28795**
- (22) Date de Dépôt : **13.02.2006**
- (30) Données de Priorité : **28.02.2005 FR 05.01989**
- (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 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) du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I) : caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre. Médicaments.

**ABREGE**

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

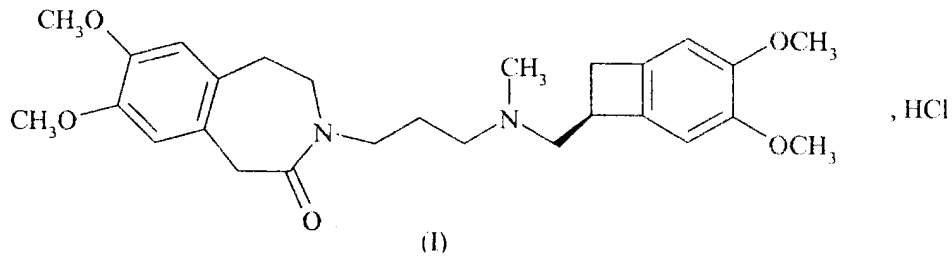
Forme cristalline  $\gamma$  du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I) :



caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.

Médicaments.

La présente invention concerne la nouvelle forme cristalline  $\gamma$  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.

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  $\gamma$  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  $\theta$ , 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 $\theta$ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (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

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
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

L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline  $\gamma$  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 et on recueille le produit par filtration.

- 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  $\gamma$  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  
5 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.

10 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,
- 15 - Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage  $\theta$ - $\theta$ ,
- Filtre nickel ( $K\beta$ ),
- Fente de Soller sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté : 0,04 rad,
- Fentes de divergence fixe : angle  $1/8^\circ$ ,
- 20 - Masque : 10 mm,
- Fente anti-diffusion :  $1/4^\circ$ ,
- Mode de mesure : continu de  $3^\circ$  à  $30^\circ$ , avec une incrémentation de  $0,017^\circ$ ,
- Temps de mesure par pas : 19,7 s,
- Temps total : 4 min 32 s,
- 25 - Vitesse de mesure :  $0,108^\circ/s$ .
- Température de mesure : ambiante.

**EXEMPLE 1 : Forme cristalline  $\gamma$  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 retour à température ambiante, la solution est stockée pendant 8 jours, puis les cristaux formés sont recueillis par filtration et rincés par du cyclohexane.

La teneur en eau des cristaux obtenus, déterminée par coulométrie, est de 3,5%, ce qui correspond à un monohydrate.

*Diagramme de diffraction X sur poudre :*

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme  $\gamma$  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	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

4

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
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

**EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique**

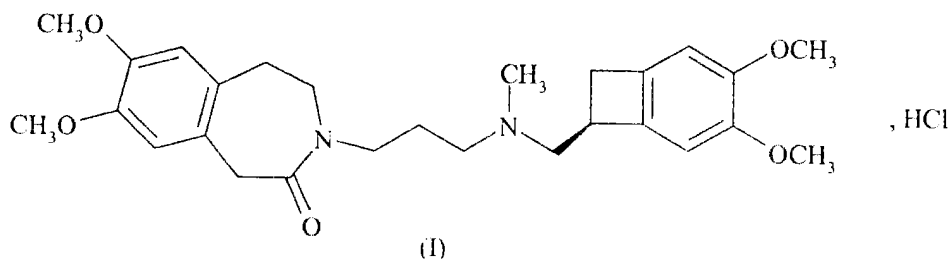
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg d'ivabradine base:

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



**REVENDEICATIONS**

1. Forme cristalline  $\gamma$  du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I) :



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  $\theta$ , 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 $\theta$ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (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

A

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
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

2. Procédé de préparation de la forme cristalline  $\gamma$  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 et on recueille le produit par filtration.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la solution du chlorhydrate de l'ivabradine estensemencée pendant l'étape de refroidissement.

A

4. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline  $\gamma$  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  $\gamma$  du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles comme bradycardisants.
6. Utilisation de la forme cristalline  $\gamma$  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.

A