



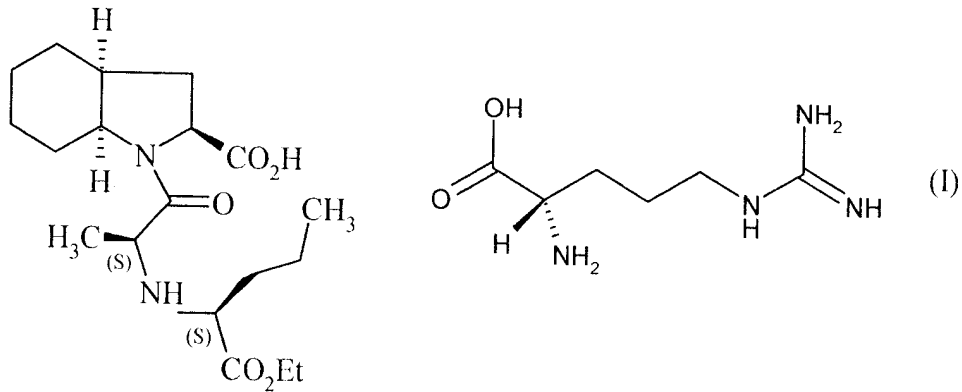
(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30276 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 209/42; A61K 31/403**
- (43) Date de publication : **02.03.2009**
-
- (21) N° Dépôt : **31232**
- (22) Date de Dépôt : **11.09.2008**
- (30) Données de Priorité : **28.02.2006 FR 06/01748**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2007/000335 26.02.2007**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, PLACE DE LA DEFENSE F-92415 COURBEVOIE CEDEX (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **COQUEREL, Gérard ; LEFEBVRE, Loïc ; SOUVIE, Jean-Claude ; AUTHOUART, Pascale**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **FORME CRISTALLINE ALPHA DU SEL D'ARGININE DU PERINDOPRIL, SON PROCEDE DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**
- (57) Abrégé : **FORME CRISTALLINE (alpha) DU SEL D'ARGININE DU PERINDOPRIL, SON PROCEDE DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT** Forme cristalline (alpha) du composé de formule (I) : caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre. Médicaments.

ABREGE

**FORME CRISTALLINE α DU SEL D'ARGININE DU PERINDOPRIL, SON
 PROCEDE DE PREPARATION,
 ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

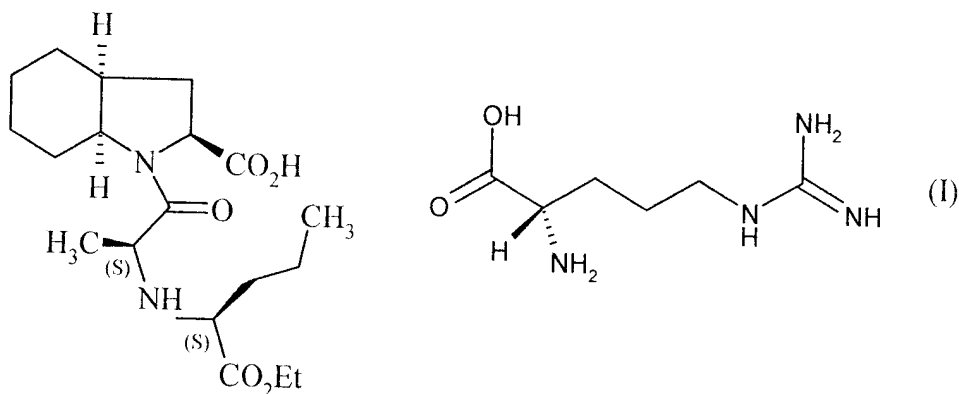
Forme cristalline α du composé de formule (I) :



caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.

Médicaments.

La présente invention concerne la forme cristalline α du sel de L-arginine du perindopril de formule (I) :



son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

- 5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel d'arginine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir
- 10 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif. Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

- 15 Le sel d'arginine du perindopril a été décrit dans le brevet européen EP 1 354 873.

Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente stabilité, principalement en termes d'hygroscopicité, de processabilité de la poudre, de filtrabilité du solide, de broyage, de rétention de solvant.

L'obtention d'une forme cristalline bien définie permet de répondre à ce cahier des charges.

Le brevet EP 1 354 873 décrit le sel d'arginine du perindopril. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention de ce sel sous une forme cristalline bien définie.

La demanderesse a présentement trouvé que le sel d'arginine du perindopril pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, présentant de ce fait des caractéristiques
5 intéressantes de filtration, de séchage et de facilité de formulation.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline α du composé de formule (I), caractérisée par les pics de diffraction RX sur poudre suivants, mesurés sur un diffractomètre à anticathode de cuivre et exprimés en termes d'angle 2-thêta ($^{\circ}$) : 4,5, 7,9 et 13,5.

10 De façon préférentielle, la présente invention concerne la forme cristalline α du composé de formule (I), caractérisée par les pics de diffraction RX sur poudre suivants, mesurés sur un diffractomètre à anticathode de cuivre et exprimés en termes d'angle 2-thêta ($^{\circ}$) : 4,5, 7,9, 13,5, 17,5 et 20,6.

De façon encore plus préférentielle, la présente invention concerne la forme cristalline α
15 du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 thêta, d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2 thêta ($^{\circ}$)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline α du composé de formule (I), dans lequel le perindopril est mis en solution dans l'eau avec de la L-arginine, puis un solvant apolaire et un solvant polaire sont ajoutés, et les cristaux obtenus sont filtrés, lavés puis séchés.

- 5 Parmi les solvants apolaires, on peut citer à titre d'exemple le méthylcyclohexane, le cyclohexane et le toluène.

Parmi les solvants polaires, on peut citer à titre d'exemple le diméthylsulfoxyde, la N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide et la N-méthyl-2-pyrrolidinone.

- 10 Les cristaux ainsi obtenus se présentent sous une forme compacte, constituée de baguettes.

Selon un mode de réalisation de l'invention, le perindopril est mis en solution dans l'eau avec de la L-arginine, puis du méthylcyclohexane et du diméthylsulfoxyde sont ajoutés, et les cristaux obtenus sont filtrés, lavés puis séchés.

- 15 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline α du composé de formule (I) 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 compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent également contenir un diurétique comme l'indapamide.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

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

Diffractomètre Siemens D5005 ; détecteur à scintillations ;

Anticathode cuivre, voltage 40KV, intensité 30mA ;

Montage $\theta - \theta$, échantillon fixe ;

Température : ambiante ;

15 Domaine de mesures : 3° à 30° ;

Incrémentation entre chaque mesure : $0,04^\circ$;

Temps de mesure par pas : 4s ;

Fentes fixes : 1,6mm ;

Filtre $K\beta$ (Ni) ;

20 Pas de référence interne ;

Procédure de zéro avec les fentes Siemens ;

Données expérimentales traitées avec le logiciel EVA (version 9.0).

EXEMPLE 1 : Forme cristalline α du sel d'arginine du perindopril

Dans un réacteur sont introduits, à température ambiante et sous agitation, 1,5 kg d'eau, 328 g de perindopril et 155 g de L-arginine. Lorsqu'une solution limpide est obtenue, 630 g de méthylcyclohexane sont ajoutés, puis 4,7 kg de diméthylsulfoxyde sont additionnés

lentement. Le milieu est ensuite laissé sous agitation jusqu'à ce que la température du mélange hétérogène se stabilise autour de 20,0°C, puis le mélange est filtré, et le solide obtenu est lavé et séché.

Les cristaux ainsi obtenus se présentent sous une forme compacte, constituée de baguettes.

- 5 La teneur en eau du produit obtenu est d'environ 3,2%, ce qui correspond à un monohydrate.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

- 10 Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme α du sel d'arginine du perindopril est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant, avec l'intensité et l'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense).

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 4 mg :

	Composé de l'exemple 1	4 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
	Amidon de blé	10 g
5	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

4. Procédé de préparation de la forme cristalline α du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le perindopril est mis en solution dans l'eau avec de la L-arginine, puis un solvant apolaire et un solvant polaire sont ajoutés, et les cristaux obtenus sont filtrés, lavés puis séchés.
5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel le solvant apolaire est choisi parmi le méthylcyclohexane, le cyclohexane et le toluène.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, dans lequel le solvant polaire est choisi parmi le diméthylsulfoxyde, la N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide et la N-méthyl-2-pyrrolidinone.
7. Procédé selon la revendication 4, dans lequel le solvant apolaire est le méthylcyclohexane et le solvant polaire est le diméthylsulfoxyde.
8. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.
- 5 11. Utilisation du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.
12. Utilisation du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

