

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30277 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 209/42; A61K 31/404**

(43) Date de publication :
02.03.2009

(21) N° Dépôt :
31233

(22) Date de Dépôt :
11.09.2008

(30) Données de Priorité :
28.02.2006 FR 0601747

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2007/000334 26.02.2007

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

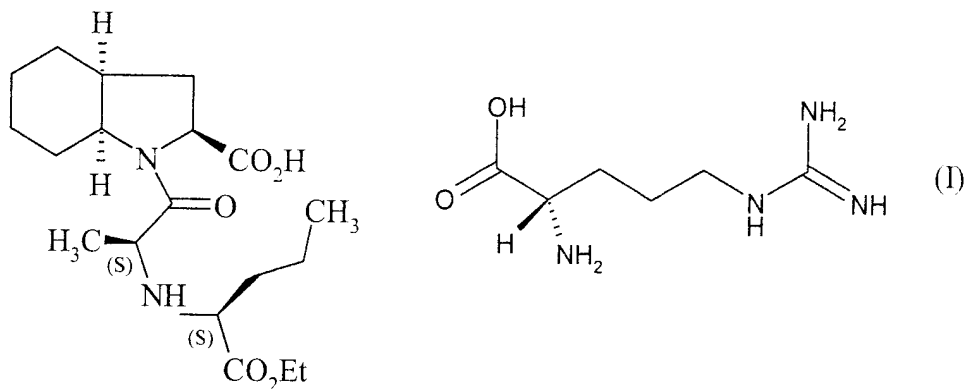
(72) Inventeur(s) :
**COQUEREL, Gérard ; LEFEBVRE, Loïc ; SOUVIE, Jean-Claude ; AUTHOUART,
Pascale**

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **FORME CRISTALLINE β DU SEL D'ARGININE DU PERINDOPRIL, SON
PROCEDE DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI
LA CONTIENNENT**

(57) Abrégé : **FORME CRISTALLINE (beta) DU SEL D'ARGININE DU PERINDOPRIL, SON
PROCEDE DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA
CONTIENNENT** Forme cristalline (beta) du composé de formule (I) : caractérisée par son
diagramme de diffraction X sur poudre. Médicaments.

La présente invention concerne la forme cristalline β 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 intéressantes de filtration, de séchage et de facilité de formulation.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline β 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 ($^{\circ}$) : 4,3, 19,1 et 21,6.

De façon préférentielle, la présente invention concerne la forme cristalline β 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 ($^{\circ}$) : 4,3, 11,1, 12,2, 16,2, 19,1 19,6 et 21,6.

De façon encore plus préférentielle, la présente invention concerne la forme cristalline β 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 (%)
4,29	20,58	2314	100,0
9,73	9,088	257	11,1
11,083	7,977	735	31,8
11,400	7,756	452	19,5
12,237	7,227	762	32,9
13,050	6,778	657	28,4
14,604	6,061	619	26,8
15,039	5,886	436	18,8
16,188	5,471	1025	44,3

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
19,168	4,627	1820	78,6
19,622	4,521	1016	43,9
21,666	4,098	1352	58,4
22,892	3,882	430	18,6
23,399	3,799	394	17,0
24,197	3,675	232	10,0
26,024	3,421	298	12,9
29,490	3,026	291	12,6

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline β du composé de formule (I), dans lequel le sel de (L)-arginine du perindopril est chauffé au reflux du toluène ou de l'acétonitrile, puis les cristaux obtenus sont filtrés à chaud et séchés.

- 5 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline β 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
10 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
15 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 ;

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

Température : ambiante ;

Domaine de mesures : 3° à 30° ;

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

Temps de mesure par pas : 4s ;

10 Fentes fixes : 1,6mm ;

Filtre $K\beta$ (Ni) ;

Pas de référence interne ;

Procédure de zéro avec les fentes Siemens ;

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

15 **EXEMPLE 1 : Forme cristalline β du sel d'arginine du perindopril**

Dans un réacteur sont introduits sous agitation 100 g de sel de (L)-arginine du perindopril et 5 l d'acétonitrile. Le mélange est ensuite porté au reflux sous agitation. Le solide, initialement en suspension, se solubilise totalement, puis précipite à chaud après quelques minutes. Après 1h d'agitation à reflux, les cristaux obtenus sont filtrés à une température de
20 80°C . Les cristaux obtenus sont séchés, pour conduire au produit du titre sous forme anhydre.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme β du sel d'arginine du perindopril est donné par les raies significatives rassemblées dans le
25 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 (%)
4,29	20,58	2314	100,0
9,73	9,088	257	11,1
11,083	7,977	735	31,8
11,400	7,756	452	19,5
12,237	7,227	762	32,9
13,050	6,778	657	28,4
14,604	6,061	619	26,8
15,039	5,886	436	18,8
16,188	5,471	1025	44,3
19,168	4,627	1820	78,6
19,622	4,521	1016	43,9
21,666	4,098	1352	58,4
22,892	3,882	430	18,6
23,399	3,799	394	17,0
24,197	3,675	232	10,0
26,024	3,421	298	12,9
29,490	3,026	291	12,6

EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

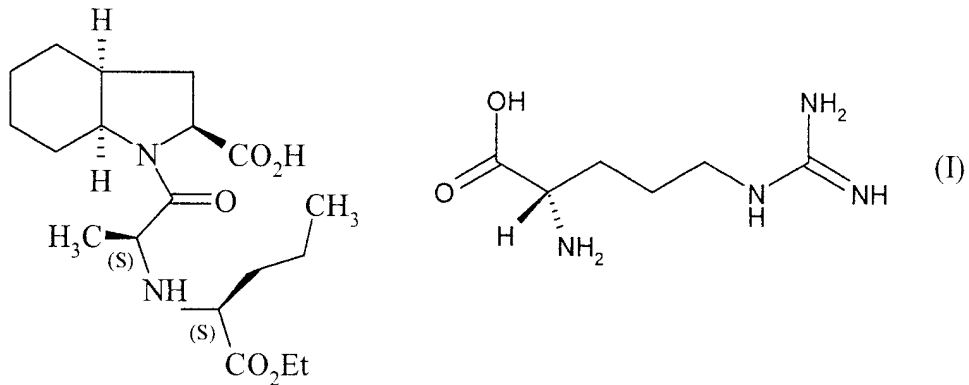
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 4 mg :

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

2

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline β du sel de L-arginine du perindopril, de formule (I) :



5 caractérisée par les pics de diffraction RX sur poudre suivants, mesurés sur un diffractomètre à anticathode de cuivre et exprimés en termes d'angle de Bragg 2-thêta (°) : 4,3, 19,1 et 21,6.

10 2. Forme cristalline β du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisée par les pics de diffraction RX sur poudre suivants, mesurés sur un diffractomètre à anticathode de cuivre et exprimés en termes d'angle de Bragg 2-thêta (°) : 4,3, 11,1, 12,2, 16,2, 19,1 19,6 et 21,6.

15 3. Forme cristalline β du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires 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 (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
4,29	20,58	2314	100,0
9,73	9,088	257	11,1

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
11,083	7,977	735	31,8
11,400	7,756	452	19,5
12,237	7,227	762	32,9
13,050	6,778	657	28,4
14,604	6,061	619	26,8
15,039	5,886	436	18,8
16,188	5,471	1025	44,3
19,168	4,627	1820	78,6
19,622	4,521	1016	43,9
21,666	4,098	1352	58,4
22,892	3,882	430	18,6
23,399	3,799	394	17,0
24,197	3,675	232	10,0
26,024	3,421	298	12,9
29,490	3,026	291	12,6

4. Procédé de préparation de la forme cristalline β du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le sel de (L)-arginine du perindopril est chauffé au reflux du toluène ou de l'acétonitrile, puis les cristaux obtenus sont filtrés à chaud et séchés.
5. 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.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.

8. 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.
 9. Utilisation du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.
- 5

