

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



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

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :  
**MA 32563 B1**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 31/4439; A61P 7/02**

(43) Date de publication :  
**01.08.2011**

---

(21) N° Dépôt :  
**33616**

(22) Date de Dépôt :  
**15.02.2011**

(30) Données de Priorité :  
**19.08.2008 US 61/090,018**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2009/060592 17.08.2009**

(71) Demandeur(s) :  
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, BINGER STRASSE 173 55216  
INGELHEIM AM RHEIN (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**REILLY, Paul, A.**

(74) Mandataire :  
**MAJDOUBI SIHAM / TARIK GROUP**

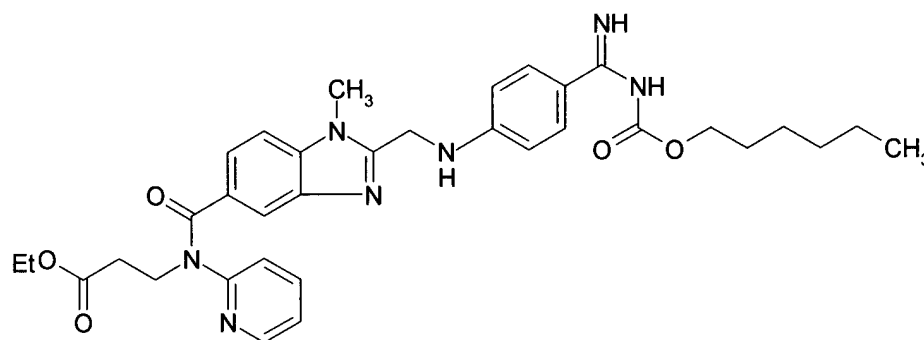
---

(54) Titre : **DABIGATRAN POUR CATHÉTÉRISME CARDIAQUE DE CHIRURGIE  
PERCUTANÉE**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE NOUVELLE UTILISATION DU DABIGATRAN ÉTÉXILATE DE FORMULE (I) ÉVENTUELLEMENT SOUS LA FORME DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES AINSI QUE DE NOUVELLES FORMULATIONS MÉDICAMENTEUSES POUVANT ÊTRE UTILISÉES À CETTE FIN.

ABRÉGÉNOUVELLE UTILISATION DU DABIGATRAN

L'invention concerne une nouvelle utilisation de l'éthexilate de dabigatran de formule I,



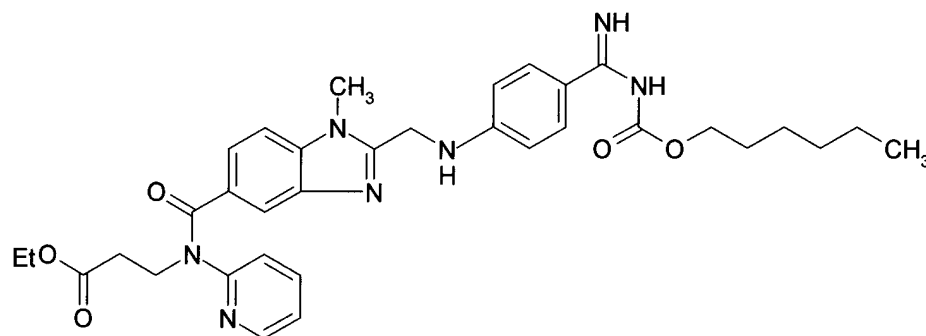
facultativement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et de nouvelles formules de médicament pouvant être utilisées à cet effet.

32563B1

01 AOUT 2011

NOUVELLE UTILISATION DU DABIGATRAN

La présente invention concerne une nouvelle utilisation de l'étxilate de dabigatran de formule I,

I

facultativement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que de nouvelles formules de médicament pouvant être utilisées à cet effet.

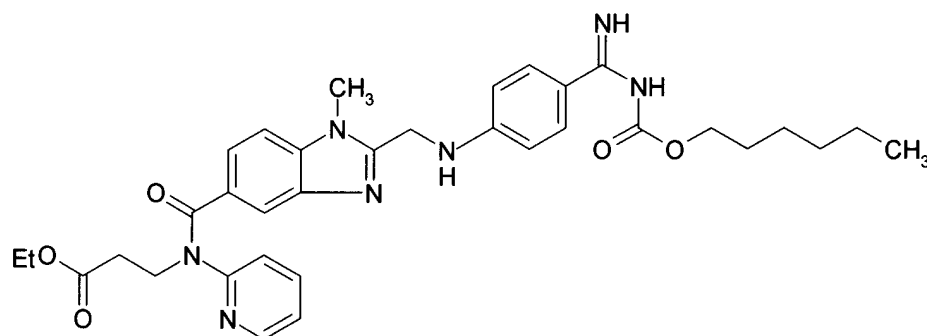
Le composé de formule I est connu dans l'art antérieur et a été décrit pour la première fois dans le document WO 98/37075. C'est un puissant inhibiteur de thrombine qui peut être utilisé, par exemple, pour la prévention des thromboses veineuses profondes post-opératoires et des accidents cérébrovasculaires, en particulier pour prévenir les accidents cérébrovasculaires chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire.

La présente invention concerne l'utilisation du composé de formule I comme médication secondaire en cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

Le cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée (PCI = percutaneous coronary intervention -

intervention coronarienne par voie percutanée) est un test effectué sur des patients présentant un risque potentiel de maladie coronarienne. Fréquemment, un symptôme tel que, par exemple, une sensation d'oppression ou une douleur dans la poitrine ou une déformation pathologique des profils de courant cardiaque (électrocardiogramme), est à la base d'un cathétérisme cardiaque. Dans cet examen, il est déterminé si les vaisseaux sanguins coronariens ont des problèmes de débit. Si de tels problèmes de débit sont mis à jour, une dilatation par ballonnet par voie percutanée ou l'implantation d'un stent au niveau de la lésion responsable peut être réalisée au cours du cathétérisme cardiaque.

La présente invention concerne l'utilisation du composé de formule I



I

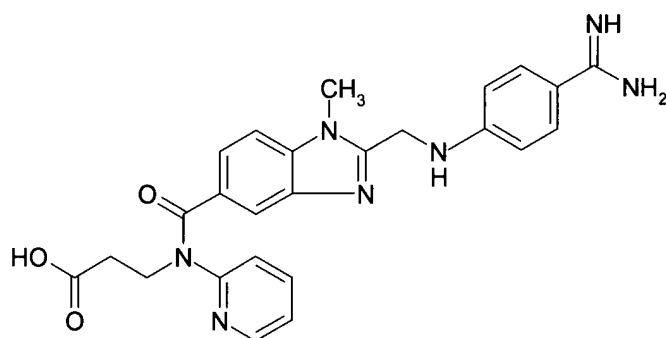
facultativement sous la forme de l'un de ses tautomères et sels pharmaceutiquement acceptables, comme médication secondaire en cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

Les sels pharmaceutiquement acceptables de l'étexilate de dabigatran comprennent les sels d'addition à un acide qui sont choisis parmi le

chlorhydrate, le bromhydrate, l'iodhydrate, l'hydro-sulfate, l'hydrophosphate, l'hydrométhanesulfonate, l'hydronitrate, l'hydromaléate, l'hydroacétate, l'hydrobenzoate, l'hydrocitrinate, l'hydrofumarate, l'hydrotartrate, l'hydrolactate, l'hydroxalate, l'hydrosuccinate, l'hydrobenzoate et l'hydro-p-toluène-sulfonate, de préférence le chlorhydrate, le bromhydrate, l'hydrosulfate, l'hydrophosphate, l'hydromaléate, l'hydrofumarate et l'hydrométhanesulfonate. Les sels d'acide chlorhydrique, d'acide méthanesulfonique, d'acide maléique, d'acide benzoïque et d'acide acétique sont particulièrement préférés. Les sels présentant une importance exceptionnelle selon la présente invention sont les sels d'acide méthanesulfonique, lesquelles sont également éventuellement désignées par mésylates dans le cadre de la présente invention.

Des sels d'addition à un acide de l'étextilate de dabigatran, en particulier le sel d'acide méthanesulfonique, sont décrits, par exemple, dans le document WO 03/074056. Les polymorphes spécifiques I et II du sel d'acide méthanesulfonique ou leurs héli-hydrates sont également connus dans l'art antérieur (document WO 2005/028468). La présente invention comprend l'utilisation des solvates et des hydrates des sels du composé de formule I.

Le principe actif du composé de formule I est appelé dabigatran et est représenté par la formule II suivante

II

L'utilisation selon l'invention comprend également l'utilisation du composé de formule II comme médication secondaire en cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

De préférence, entre 50 mg et 400 mg, et de manière particulièrement préférée de 75 mg à 350 mg du composé de formule I sont administrés par jour afin d'accomplir la médication selon l'invention. De manière particulièrement préférée, 110 mg à 300 mg, et de manière davantage préférée 150 mg à 220 mg du composé I sont administrés par jour.

Le composé de formule I est administré de préférence avec ou avant le cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée. De manière particulièrement préférée, le composé de formule I est administré avant le cathétérisme cardiaque. Par exemple, il est conseillé de débiter l'administration des doses précédemment mentionnées du composé de formule I 12 heures à 48 heures, de préférence 16 heures à 36 heures, et de manière particulièrement préférée 18 heures à 24 heures avant le cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

Le composé de formule I est administré de préférence au moyen de formules de médicament à

multiples particules, comme décrit, par exemple, dans le document WO 03/074056. La figure 1 du document WO 03/74056 représente la structure schématique des compositions pharmaceutiques préférées au moyen d'une section à travers une pastille appropriée. La région centrale en forme de boule/approximativement sphérique de cette pastille contient ou est constituée d'un acide organique pharmaceutiquement acceptable, de préférence l'acide tartrique. On trouve ensuite une couche qui sépare la partie centrale constituée d'un acide de la couche contenant la substance active, la dénommée couche isolante. La couche isolante est à son tour entourée par la couche de substance active, qui possède également une forme de coquille sphérique, qui à son tour peut être entourée d'un enrobage qui améliore la résistance à l'abrasion et la stabilité pendant le stockage des pastilles.

La préparation de ce type de formule de pastille qui est utilisé de préférence selon l'invention est caractérisée par une série d'étapes partielles. Premièrement, le cœur 1 est préparé à partir d'un acide organique pharmaceutiquement acceptable. Dans le cadre de la présente invention, l'acide tartrique est utilisé pour préparer le cœur 1. La matière de cœur 1 ainsi obtenue est ensuite convertie en dénommé cœur isolé d'acide tartrique 3 par pulvérisation sur une suspension isolante 2. Une suspension de dabigatran 4 préparée par la suite est pulvérisée sur ces cœurs enrobés 3 au moyen d'un procédé d'enrobage comprenant une ou plusieurs étapes de procédé. Les pastilles 5 de

substance active ainsi obtenue sont ensuite conditionnées dans des capsules appropriées.

La section expérimentale qui suit résume la préparation des formules de médicament qui sont utilisées de manière particulièrement préférée selon l'invention.

Exemple 1 : préparation des pastilles de départ

480 kg d'eau sont chauffées à 50 °C et 120 kg d'acacia (gomme arabique) sont ajoutés sous agitation dans un récipient de mélange classique à fond creux, équipé d'un agitateur. L'agitation est poursuivie à température constante jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Une fois qu'une solution limpide est obtenue (habituellement, après 1 à 2 heures), 600 kg d'acide tartrique sont ajoutés sous agitation. L'acide tartrique est ajouté à température constante tout en agitant. Après la fin de l'ajout, le mélange est agité pendant environ 5 à 6 heures supplémentaires.

1 000 kg d'acide tartrique sont ajoutés à une turbine d'enrobage horizontale, non perforée et tournant lentement (3 tours par minute), équipée d'une unité de pulvérisation et d'application de poudre (par exemple, Driamat 2000/2.5). Avant le début de la pulvérisation, un échantillon de l'acide est prélevé pour effectuer une analyse de criblage. L'acide en question est sous la forme de particules d'acide tartrique ayant une taille de particule située dans la plage allant de 0,4 mm à 0,6 mm.

La solution de caoutchouc acide obtenu par le procédé décrit ci-dessus est pulvérisée sur les



particules d'acide tartrique ainsi fournies. Pendant la pulvérisation, la quantité d'air fournie est ajustée à 1 000 m<sup>3</sup>/heure et à une température comprise entre 35 °C et 75 °C. La pression différentielle est de 2 mbar et la vitesse de rotation de la turbine d'enrobage est de 9 tours par minute. Les buses doivent être placées à une distance comprise entre 350 mm et 450 mm du remplissage.

La solution de caoutchouc acide est pulvérisée en alternance avec les étapes suivantes. Après la pulvérisation d'environ 4,8 kg de la solution de caoutchouc acide sur les particules d'acide tartrique ayant une taille de particule de 0,4 mm à 0,6 mm et la répartition de la solution, environ 3,2 kg de poudre d'acide tartrique sont saupoudrés sur les particules humides d'acide tartrique. La poudre d'acide tartrique en question est constituée de fines particules d'acide tartrique ayant une taille de particule inférieure à 50 microns. Au total, 800 kg de poudre d'acide tartrique sont nécessaires. Après le saupoudrage et la répartition de la poudre d'acide tartrique, la matière de pulvérisation est séchée jusqu'à ce qu'une température de produit d'environ 40 °C soit atteinte. Ceci est suivi à son tour de la pulvérisation de la solution de caoutchouc acide.

Ces cycles sont répétés jusqu'à ce que la solution de caoutchouc acide soit épuisée. Une fois que le procédé est terminé, les pastilles d'acide sont séchées dans la turbine d'enrobage à 3 tours par minute pendant 240 minutes. Pour éviter la formation d'agglomérats après la fin du séchage, un programme intermittent est

exécuté à 3 tours par minute pendant 3 minutes toutes les heures. Dans le cas présent, ceci signifie que la turbine d'enrobage tourne à 3 tours par minute pendant 3 minutes à des intervalles d'une heure puis est laissée au repos. Les pastilles d'acide sont ensuite transférées dans un appareil de séchage. Ensuite, elles sont séchées à 60 °C sur une période de 48 heures. Finalement, la répartition granulométrique est déterminée par une analyse de criblage. Une particule ayant un diamètre de 0,6 mm à 0,8 mm correspond au produit. Cette fraction doit représenter plus de 85 % de la préparation.

#### Exemple 2 : isolement des pastilles de départ

Pour préparer la suspension isolante, 666,1 (347,5) kg d'éthanol sont placés dans le récipient de mélange et l'hydroxypropylméthylcellulose (33,1 (17,3) kg) est ajoutée sous agitation à environ 600 tours/minute et dissoute. Ensuite, dans les mêmes conditions, 0,6 (0,3) kg de diméticone sont ajoutés. Peu avant l'utilisation, du talc (33,1 (17,3) kg) est ajouté, à nouveau sous agitation, et est mis en suspension.

Les pastilles d'acide (1 200 (600) kg) sont versées par l'appareil d'enrobage (par exemple, un appareil GS-Coater Mod. 600/Mod. 1200) et reçoivent par pulvérisation, dans la turbine d'enrobage rotative, la suspension isolante décrite ci-dessus dans un procédé de pulvérisation continue de plusieurs heures à un débit de pulvérisation de 32 kg/heure pour le mélange de 1 200 kg ou de 21 kg/heure pour le mélange de 600 kg.

Les pastilles sont également séchées en continu avec de l'air à une température de 70 °C au maximum.

Après que l'appareil GS Coater a été vidé, les pastilles de départ isolées sont fractionnées par criblage. La fraction de produit ayant un diamètre inférieur ou égal à 1,0 mm est stockée et utilisée par la suite.

### Exemple 3 : préparation de la suspension d'étextilate de dabigatran

26,5 kg d'hydroxypropylcellulose sont ajoutés à 720 kg d'isopropanol dans un récipient de mélange de 1 200 litres équipé d'un agitateur à hélice et le mélange est agité jusqu'à sa totale dissolution (environ 12 à 60 heures ; approximativement 500 tours/minute). Dès que la solution est limpide, 132,3 kg de méthanesulfonate d'étextilate de dabigatran (polymorphe I) sont ajoutés sous agitation (400 tours/minute) et le mélange est agité pendant 20 à 30 minutes supplémentaires. Ensuite, 21,15 kg de talc sont ajoutés à une vitesse d'agitation constante et l'agitation est poursuivie à la même vitesse pendant environ 10 à 15 minutes supplémentaires. Les étapes décrites ci-dessus sont de préférence menées sous une atmosphère d'azote.

Les amas éventuellement formés sont cassés par homogénéisation au moyen d'un agitateur ULtraTurrax (environ 60 à 200 minutes). La température de la suspension ne doit pas dépasser 30 °C tout au long de la totalité du procédé de fabrication.

La suspension est agitée jusqu'à ce tout soit prêt pour son traitement ultérieur, pour s'assurer qu'aucune sédimentation ne se produit (à environ 400 tours/minute).

Si la suspension est stockée à moins de 30 °C, elle doit être soumise au traitement ultérieur dans les 48 heures au plus. Par exemple, si la suspension est préparée et stockée à 22 °C, elle doit être soumise au traitement ultérieur dans les 60 heures.

Exemple 4 : préparation des pastilles de substance active à base d'étextilate de dabigatran

Une turbine d'enrobage horizontale équipée d'un récipient non perforé est utilisée (GS Coater Mod. 600). Contrairement au procédé en lit fluidisé, la suspension est pulvérisée sur le lit fluidisé de pastilles dans la turbine d'enrobage rotative selon le procédé de « pulvérisation par le haut ». Elle est pulvérisée par l'intermédiaire de buses de 1,4 mm de diamètre. L'air sec est passé dans le lit de pastilles par l'intermédiaire de lames d'immersion et est évacué par une ouverture se trouvant dans la paroi arrière du dispositif d'enrobage.

La turbine d'enrobage horizontale est chargée avec 320 kg de pastilles d'acide tartrique obtenues selon l'exemple 2 et le lit de pastilles est chauffé. Dès que la température du produit a atteint 43 °C, la pulvérisation commence. 900 kg de la suspension précédemment préparée selon l'exemple 3 sont pulvérisés, tout d'abord pendant 2 heures à un débit de pulvérisation de 20 kg/heure, puis de 24 kg/heure. La

suspension est constamment agitée. La température de l'air introduit est au plus de 75 °C. La quantité d'air introduite est d'environ 1 900 m<sup>3</sup>/heure.

Ensuite, les pastilles sont séchées dans la turbine d'enrobage horizontale (5 tours par minute) avec de l'air à une température d'au moins 30 °C et d'au plus 50 °C et à un débit d'air de 500 m<sup>3</sup>/heure pendant une période d'environ 1 à 2 heures.

325 kg des pastilles ainsi obtenues sont ensuite chargés une fois de plus dans une turbine d'enrobage horizontale et chauffés à 43 °C. 900 kg de la suspension précédemment préparée selon l'exemple 3 sont pulvérisés, tout d'abord pendant 2 heures à un débit de pulvérisation de 20 kg/heure, puis de 24 kg/heure. La suspension est constamment agitée. La température de l'air introduit est au plus de 75 °C. La quantité d'air introduite est d'environ 1 900 m<sup>3</sup>/heure.

Ensuite, les pastilles sont séchées dans la turbine d'enrobage horizontale (5 tours par minute) avec de l'air à une température d'au moins 30 °C et d'au plus 50 °C et à un débit d'air de 500 m<sup>3</sup>/heure pendant une période d'environ 1 à 2 heures.

Les pastilles sèches sont ensuite passées à travers un crible vibrant ayant une ouverture de maille de 1,6 mm, et stockées dans des récipients avec des agents de déshydratation jusqu'à leur utilisation dans un traitement ultérieur.

#### Exemple 5 : exemple de formules

Les exemples suivants de formules sont ensuite obtenus à partir des pastilles de substance active

obtenues selon l'exemple 4 par remplissage dans des capsules d'hydroxypropylméthylcellulose.

Ingrédient	Quantité [mg] par capsule	Quantité [mg] par capsule
Substance active I	86,48 <sup>(1)</sup>	126,83 <sup>(2)</sup>
Acacia (gomme arabique)	4,43	6,50
Acide tartrique	88,56	129,9
hydroxyméthyl- propylcellulose 2910	2,23	3,27
Diméthylpolysiloxane 350	0,04	0,06
Talc	17,16	25,16
Hydroxypropylcellulose	17,30	25,37
Capsule HPMC	60 <sup>(3)</sup>	70 <sup>(4)</sup>
Total	276,2	387,1

<sup>(1)</sup> correspond à 75 mg de base libre de substance active

<sup>(2)</sup> correspond à 110 mg de base libre de substance active

<sup>(3)</sup> le poids de la taille de la capsule est d'environ 60 mg

<sup>(4)</sup> le poids de la taille de la capsule est d'environ 70 mg

Dans un autre aspect, la présente invention concerne l'une des formules de médicaments mentionnées ci-dessus en tant que médication secondaire en cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

Dans un autre aspect, la présente invention concerne une formule de médicament contenant 60 mg à 90 mg, de préférence 70 mg à 80 mg, et de manière

particulièrement préférée environ 75 mg d'étextilate de dabigatran de formule I, en tant que médication secondaire pour cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée. Dans un autre aspect, la présente invention concerne une formule de médicament contenant 90 mg à 130 mg, de préférence 100 mg à 120 mg, de préférence 105 mg à 115 mg, et de manière particulièrement préférée environ 110 mg d'étextilate de dabigatran de formule I, en tant que médication secondaire pour cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

Dans un autre aspect, la présente invention concerne une formule de médicament contenant 60 mg à 90 mg, de préférence 70 mg à 80 mg, et de manière particulièrement préférée environ 75 mg d'étextilate de dabigatran de formule I sous la forme du polymorphe I de son méthanesulfonate, en tant que médication secondaire pour cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée. Dans un autre aspect, la présente invention concerne une formule de médicament contenant 90 mg à 130 mg, de préférence 100 mg à 120 mg, de préférence 105 mg à 115 mg, et de manière particulièrement préférée environ 110 mg d'étextilate de dabigatran de formule I sous la forme du polymorphe I de son méthanesulfonate, en tant que médication secondaire pour cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

Dans un autre aspect, la présente invention concerne une formule de médicament contenant également de l'hydroxyméthylpropylcellulose en plus de l'étextilate de dabigatran de formule I sous la forme du

polymorphe I de son méthanesulfonate, en tant que médication secondaire pour cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

Dans un autre aspect, la présente invention concerne une formule de médicament contenant également du diméthylpolysiloxane en plus de l'étextilate de dabigatran de formule I sous la forme du polymorphe I de son méthanesulfonate, en tant que médication secondaire pour cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

Dans un autre aspect, la présente invention concerne une formule de médicament contenant également, comme ingrédients, de la gomme arabique, de l'acide tartrique, de l'hydroxyméthylpropylcellulose, du diméthylpolysiloxane, du talc et de l'hydroxypropylcellulose en plus de l'étextilate de dabigatran de formule I sous la forme du polymorphe I de son méthanesulfonate, en tant que médication secondaire pour cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

Dans un autre aspect, la présente invention concerne une formule de médicament contenant exclusivement, comme ingrédients, de la gomme arabique, de l'acide tartrique, de l'hydroxyméthylpropylcellulose, du diméthylpolysiloxane, du talc et de l'hydroxypropylcellulose en plus de l'étextilate de dabigatran de formule I sous la forme du polymorphe I de son méthanesulfonate, en tant que médication secondaire pour cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.



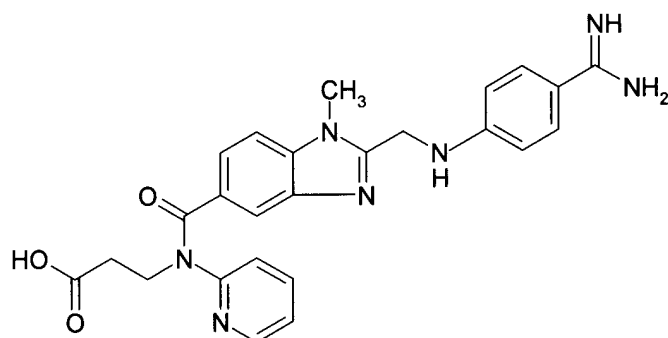
Dans un autre aspect, la présente invention concerne un procédé permettant d'effectuer un cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée, caractérisé en ce que de l'étextilate de dabigatran de formule I est utilisé, facultativement sous la forme de l'un de ses tautomères, sels pharmaceutiquement acceptables, polymorphes, solvates ou hydrates.

Dans un autre aspect, la présente invention concerne un procédé permettant d'effectuer un cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée, caractérisé en ce que de l'étextilate de dabigatran de formule I est utilisé sous la forme d'une des formules de médicaments mentionnées ci-dessus.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation ci-dessus décrits et représentés, à partir desquels on pourra prévoir d'autres modes et d'autres formes de réalisation, sans pour autant sortir du cadre de l'invention.

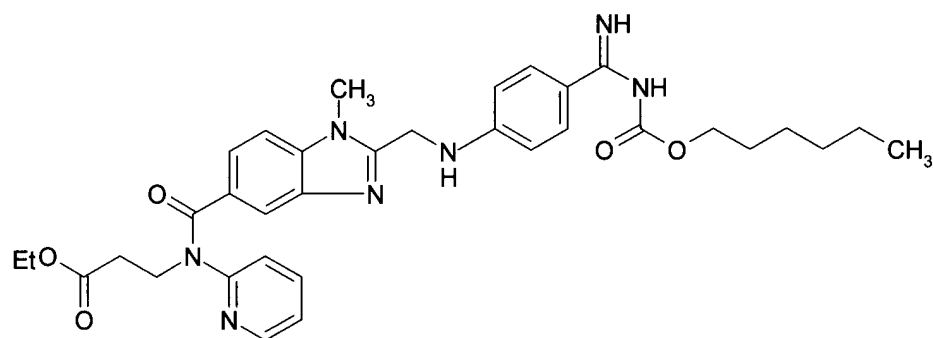
REVENdicATIONS

## 1. Utilisation d'un composé de formule II

II

facultativement sous la forme de l'un de ses tautomères, sels pharmaceutiquement acceptables ou promédicaments, pour la préparation d'un médicament destiné à une médication secondaire en cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le promédicament du composé de formule II est le composé de formule I

I

facultativement sous la forme de l'un de ses tautomères et sels pharmaceutiquement acceptables, comme médicament destiné à une médication secondaire en

cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée.

3. Utilisation selon la revendication 2, dans laquelle entre 50 mg et 400 mg, et de manière particulièrement préférée de 75 mg à 350 mg du composé de formule I sont administrés par jour.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 et 3, dans laquelle les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent les sels d'addition à un acide qui sont choisis parmi le chlorhydrate, le bromhydrate, l'iodhydrate, l'hydrosulfate, l'hydrophosphate, l'hydrométhanesulfonate, l'hydronitrate, l'hydromaléate, l'hydroacétate, l'hydrobenzoate, l'hydrocitrinate, l'hydrofumarate, l'hydrotartrate, l'hydrolactate, l'hydroxalate, l'hydrosuccinate, l'hydrobenzoate et l'hydro-p-toluènesulfonate, de préférence le chlorhydrate, le bromhydrate, l'hydrosulfate, l'hydrophosphate, l'hydromaléate, l'hydrofumarate et l'hydrométhanesulfonate. Les sels d'acide chlorhydrique, d'acide méthanesulfonique, d'acide maléique, d'acide benzoïque et d'acide acétique sont particulièrement préférés. Les sels présentant une importance exceptionnelle selon la présente invention sont les sels d'acide méthanesulfonique, lesquelles sont également éventuellement désignées par mésylates dans le cadre de la présente invention.

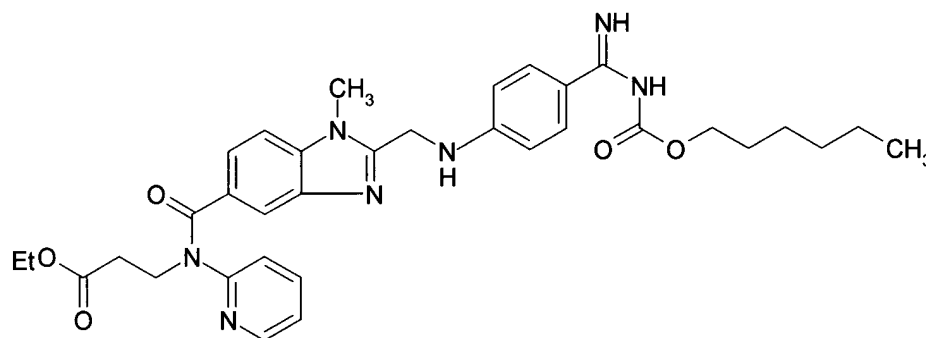
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans laquelle les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent un chlorhydrate, un bromhydrate, un hydrosulfate, un



et d'acide acétique sont particulièrement préférés. Les sels présentant une importance exceptionnelle selon la présente invention sont les sels d'acide méthanesulfonique, lesquelles sont également éventuellement désignées par mésylates dans le cadre de la présente invention.

8. Composé de formule I pour l'utilisation selon la revendication 6 ou 7, dans lequel les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent un chlorhydrate, un bromhydrate, un hydrosulfate, un hydrophosphate, un hydromaléate, un hydrofumarate et un hydrométhanesulfonate.

9. Composition pharmaceutique destinée à une médication secondaire en cathétérisme cardiaque interventionnel par voie percutanée, contenant un composé de formule I



I

facultativement sous la forme de l'un de ses tautomères et sels pharmaceutiquement acceptables.