



(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2007/02/26
 (87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2007/09/07
 (45) **Date de délivrance/Issue Date:** 2017/08/08
 (85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2008/08/28
 (86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2007/000334
 (87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2007/099216
 (30) **Priorité/Priority:** 2006/02/28 (FR0601747)

(51) **Cl.Int./Int.Cl. C07K 5/062** (2006.01),
A61K 31/198 (2006.01), **A61K 31/404** (2006.01),
A61K 38/05 (2006.01), **A61P 9/00** (2006.01),
C07C 273/18 (2006.01), **C07C 275/16** (2006.01)

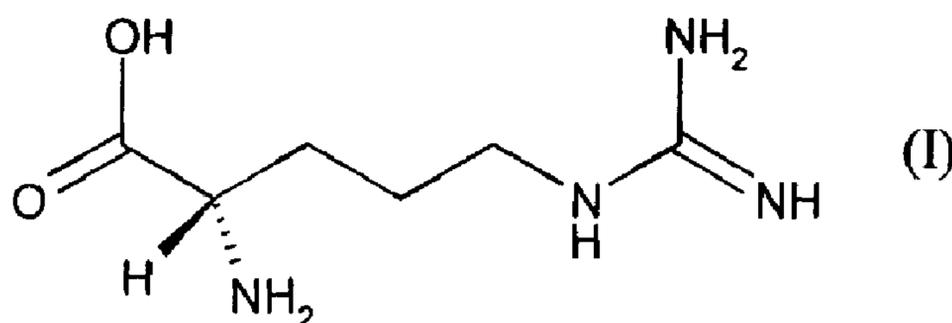
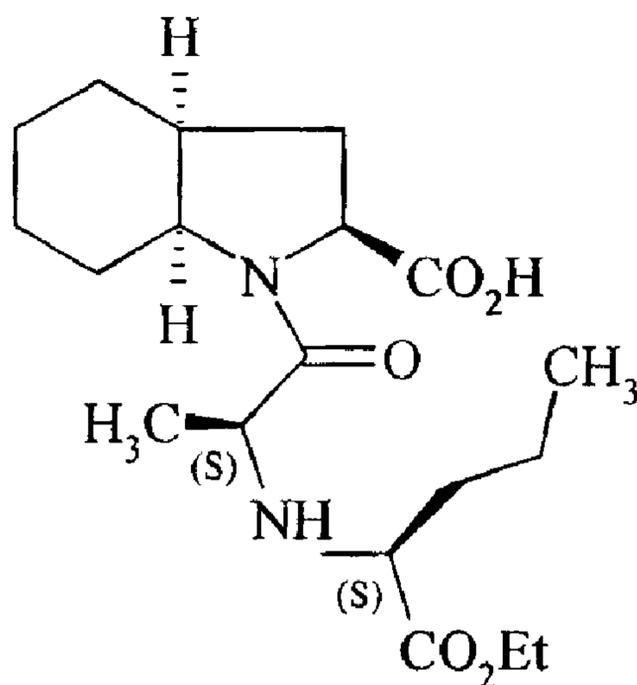
(72) **Inventeurs/Inventors:**
 COQUEREL, GERARD, FR;
 LEFEBVRE, LOIEC, FR;
 SOUVIE, JEAN-CLAUDE, FR;
 AUTHOUART, PASCALE, FR

(73) **Propriétaire/Owner:**
 LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) **Agent:** NORTON ROSE FULBRIGHT CANADA
 LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

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

(54) **Title: β CRYSTALLINE FORM OF PERINDOPRIL ARGININE SALT, METHOD FOR MAKING SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME**

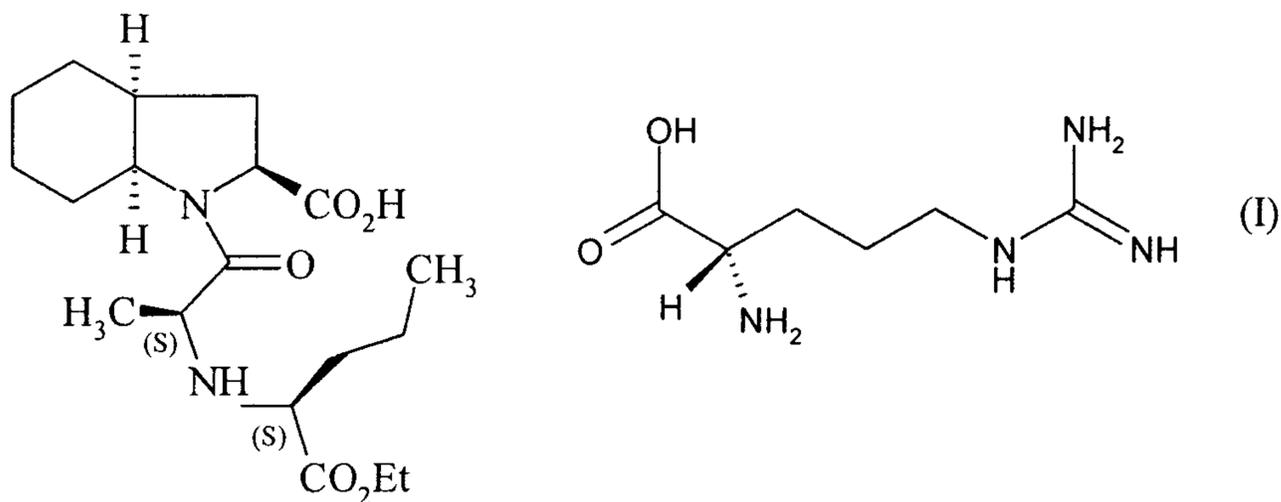


(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne la forme cristalline β du composé de formule (I) caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre, son procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que son utilisation en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. (voir formule I)

ABRÉGÉ

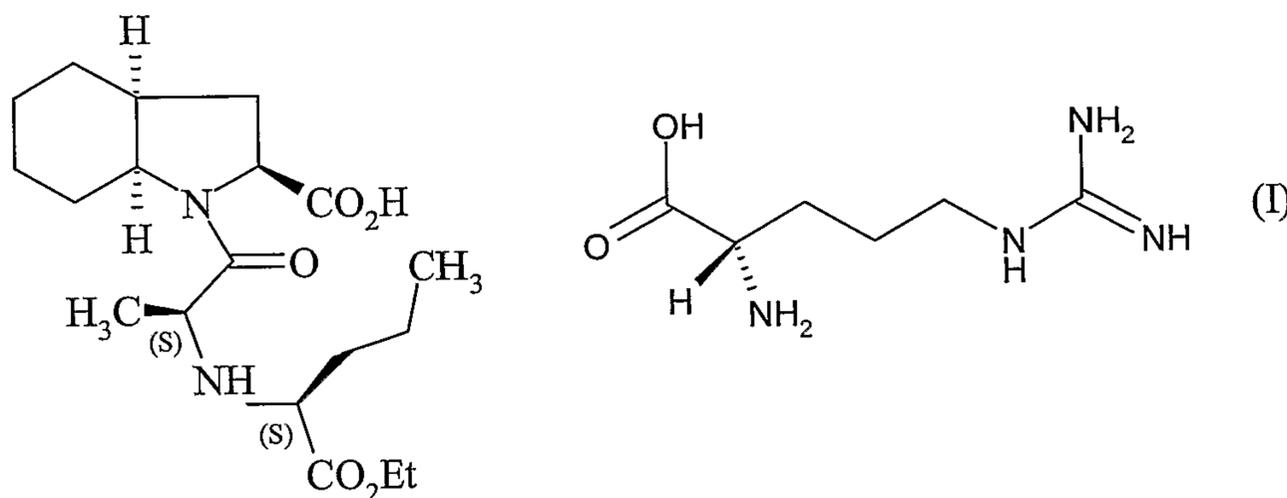
La présente invention concerne la forme cristalline β du composé de formule (I) caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre, son procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que son utilisation en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.



- 1 -

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

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



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

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel d'arginine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

10 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 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies
15 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.

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

- 2 -

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.

- 5 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.

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
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

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.

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 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.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques telles que décrites dans la présente demande destinées à inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

- 3a -

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques telles que décrites dans la présente demande destinées au traitement des maladies cardiovasculaires.

L'invention s'étend également à l'utilisation telle que décrite ci-dessus pour la fabrication de médicaments inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

L'invention s'étend également à l'utilisation telle que décrite ci-dessus pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des maladies cardiovasculaires.

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.

- 4 -

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^{MC} D5005 ; détecteur à scintillations ;

Anticathode cuivre, voltage 40KV, intensité 30mA ;

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

Température : ambiante ;

Domaine de mesures : 3° à 30° ;

Incrémentation entre chaque mesure : 0,04° ;

Temps de mesure par pas : 4s ;

Fentes fixes : 1,6mm ;

Filtre $K\beta$ (Ni) ;

Pas de référence interne ;

Procédure de zéro avec les fentes Siemens^{MC} ;

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

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 80°C. Les cristaux obtenus sont séchés, pour conduire au produit du titre sous forme anhydre.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

- 5 -

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 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

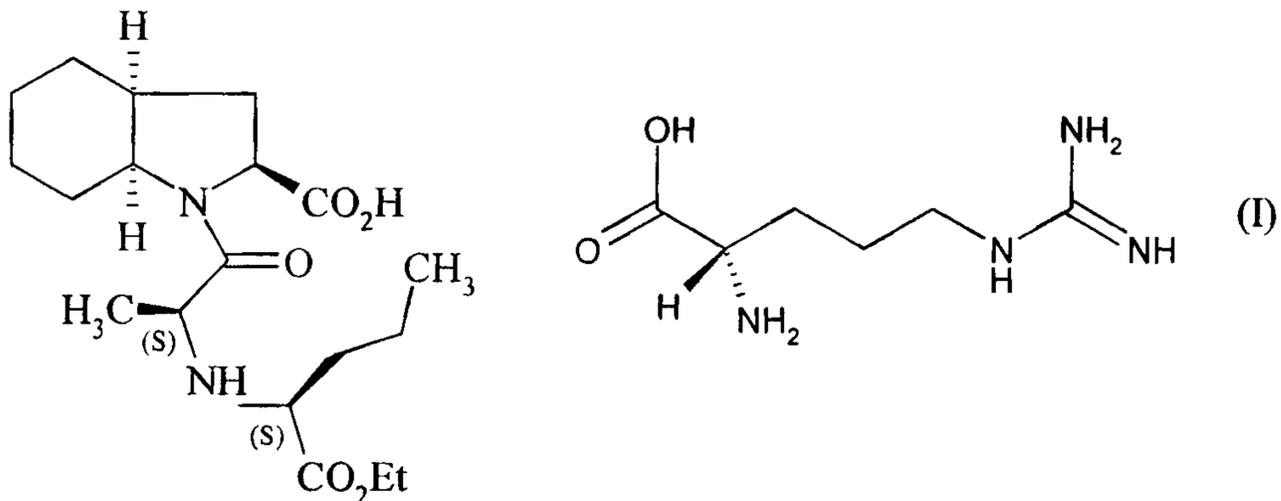
5 **EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique**

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
10	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc.....	3 g

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline β du sel de L-arginine du perindopril, 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 de Bragg 2-thêta ($^{\circ}$) : 4,3, 19,1 et 21,6.

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 ($^{\circ}$): 4,3, 11,1, 12,2, 16,2, 19,1 19,6 et 21,6.
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 ($^{\circ}$)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
4,29	20,58	2314	100,0
9,73	9,088	257	11,1

- 7 -

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) telle que définie dans 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 la forme cristalline β du composé de formule (I) telle que définie dans 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. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 5 à 7, destinée à inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.
9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 5 à 7, destinée au traitement des maladies cardiovasculaires.
10. Utilisation de la forme cristalline β du composé de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour la fabrication de médicaments inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.
11. Utilisation de la forme cristalline β du composé de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des maladies cardiovasculaires.

