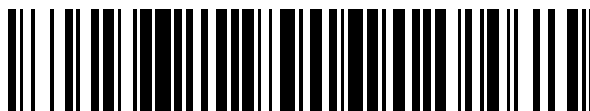


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 171**

51 Int. Cl.:  
**C07D 209/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04737029 .1**  
96 Fecha de presentación: **18.06.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1636185**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Nuevas formas cristalinas de perindopril erbumina**

30 Prioridad:  
**24.06.2003 CH 110903**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.06.2012**

73 Titular/es:  
**Les Laboratoires Servier  
35, rue de Verdun  
92284 Suresnes Cedex , FR**

72 Inventor/es:  
**STRÄSSLER, Christoph;  
LELLEK, Vit y  
FÄSSLER, Roger**

74 Agente/Representante:  
**Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 382 171 T3

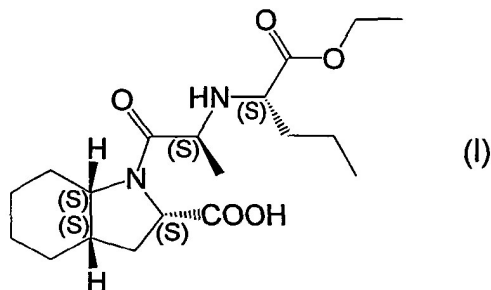
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevas formas cristalinas de perindopril erbumina

5 La presente invención describe dos nuevas formas cristalinas de perindopril erbumina.

El perindopril es el ácido ((2S, 3aS, 7aS)-1-[2(1-etoxicarbonil-(S)-butilamino)-(S)-propionil]-octahidroindol-2-carboxílico) con la siguiente fórmula (I):



10

La perindopril erbumina es la sal tert-butilamino de perindopril.

15

El perindopril actúa como inhibidor de ACE (ACE = Enzima Convertidora de Angiotensina) y se utiliza en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, especialmente para el tratamiento de hipertensión e insuficiencia cardíaca.

20

En los documentos EP 49658, US 4508729, EP 308341 y US 4914214, así como en EP 1256590 y WO 01/58868 se describen síntesis de perindopril.

25

En los documentos WO 01/87835, WO 01/87836 y WO 01/83439 se describen cristalizaciones de perindopril erbumina, a partir de acetato de etilo (WO 01/87835), de diclorometano o acetato de etilo (WO 01/87836) y de cloroformo (WO 01/83439) y las formas cristalinas conseguidas de este modo  $\alpha$  (WO 01/87835,  $\beta$  (WO 01/87836) y  $\gamma$  (WO 01/83439).

30

Se ha descubierto ahora que mediante la cristalización de perindopril erbumina de cualquier forma cristalina se puede conseguir, a partir de tert-butilmetileter, el cual contiene 0,9-2,5% v/v de agua, o bien por transformación de la forma cristalina  $\alpha$  o  $\beta$  de perindopril erbumina en tert-butilmetileter, el cual contiene 0,9-2,5% v/v de agua, según las condiciones precisas, se pueden conseguir otras dos formas cristalinas  $\delta$  y  $\epsilon$ . Estas nuevas formas cristalinas  $\delta$  y  $\epsilon$  se caracterizan por los siguientes datos XRD (ver las siguientes tablas 1 y 2).

35

La presente invención se refiere en especial a un procedimiento para la fabricación de perindopril erbumina de forma cristalina  $\delta$ , caracterizado porque se consigue perindopril erbumina de una forma cristalina deseada a partir de tert-butilmetileter que contiene 0,9-1,4 % (v/v) de agua, o bien 1,5-2,5% (v/v) de agua, de manera que

40

- la perindopril erbumina de una forma cristalina deseada a partir de tert-butilmetileter, que contiene 1,5-2,5% (v/v) de agua, se cristaliza a 30-45°C y el residuo conseguido después de la eliminación de agua se somete a agitación, como mínimo, 15 horas a 30-45°C, o bien

- la perindopril erbumina de las formas cristalinas  $\alpha$  ó  $\beta$  en tert-butilmetileter, que contiene 0,9-1,4% (v/v) de agua, a 33-38°C con introducción de la forma cristalina  $\delta$  es sometida a agitación, de manera que la forma cristalina  $\delta$  de perindopril erbumina presenta los siguientes datos XRD indicados en la siguiente tabla 1 (medidos en un difractómetro de polvo con radiación CuK $\alpha$ ):

45

Tabla 1:

Ángulo 2 theta (°)	Separación retícula d (Å)	Intensidad relativa I/I <sub>max</sub> (%)
5,27	16,79	2
8,93	9,93	100

(continuación)

Ángulo 2 theta (°)	Separación retícula d (Å)	Intensidad relativa I/I <sub>max</sub> (%)
9,75	9,10	32
10,65	8,34	10
11,63	6,10	25
14,97	5,97	39
15,27	5,85	48
15,95	5,61	53
16,41	5,46	24
17,27	5,19	18
17,87	5,02	15
18,63	4,83	13
19,99	4,51	29
20,37	4,43	26
21,31	4,24	57
21,83	4,15	37
22,49	4,03	26
23,15	3,92	19
23,65	3,84	29
23,99	3,79	16
24,71	3,69	15
25,33	3,60	15
25,75	3,55	15
26,43	3,46	21
26,77	3,42	18
28,19	3,26	24

Nota: A causa de efectos de textura, las intensidades pueden variar en cierta medida.

5

**Tabla 2:** Datos XRD de perindopril erbumina, forma cristalina  $\epsilon$  (las intensidades relativas han sido tomadas mediante un diagrama de polvo con radiación de  $\text{CuK}\alpha$ )

Ángulo 2 theta (°)	separación retícula d (Å)	intensidad relativa I/I <sub>max</sub> (%)
5,28	16,75	2
8,43	10,52	22
8,87	10,00	100
9,45	9,39	92
10,01	8,87	20
13,58	6,57	6
14,21	6,28	14

(continuación)

Ángulo 2 theta (°)	separación retícula d (Å)	intensidad relativa I/I <sub>max</sub> (%)
14,79	6,04	61
15,31	5,84	53
15,84	5,65	49
16,43	5,45	13
16,84	5,32	13
17,65	5,09	18
18,65	4,82	11
19,87	4,54	29
21,21	4,26	49
21,79	4,15	55
22,79	3,98	27
23,52	3,86	30
24,25	3,75	25
25,83	3,54	23
26,55	3,45	25
27,25	3,37	15
28,11	3,27	27

Nota: A causa de efectos de textura, las intensidades pueden variar en cierta medida.

5

La forma cristalina  $\epsilon$  se consigue en la cristalización de perindopril erbumina de una forma cristalina deseada, a partir de tert-butilmetileter (MTBE), que contiene 1,5-2,5% v/v de agua a una temperatura de 30-45°C, preferentemente 34-45°C; esta cristalización tiene lugar de manera ventajosa bajo agitación. Si a continuación se elimina el agua, preferentemente por destilación azeotrópica, preferentemente a 35-37°C y se agita adicionalmente durante un mínimo de 15 horas a 30-45°C, preferentemente 35-37°C, la forma cristalina  $\epsilon$  se transforma en la forma cristalina  $\delta$ .

10

Además, las formas cristalinas ya conocidas  $\alpha$  y  $\beta$  de perindopril erbumina se pueden transformar por agitación en tert-butilmetileter (MTBE) que contiene 0,9-1,4% v/v, preferentemente 1,0-1,1% v/v de agua, a 33-38°C, preferentemente 35-37°C, e inoculación con la forma cristalina  $\delta$  en la forma cristalina  $\delta$ .

15

En tert-butilmetileter (MTBE) que contiene 0,9-1,4% v/v, preferentemente 1,0-1,1% v/v, de agua, se pueden transformar a 28-35°C, preferentemente 31-33°C, las formas ya conocidas  $\alpha$  y  $\beta$  por inoculación con la forma cristalina  $\epsilon$  en la forma cristalina  $\epsilon$ .

20

Estas transformaciones se pueden llevar a cabo también sin inoculación, no obstante, no se puede predecir en la zona límite con seguridad si se consiguen la forma  $\delta$ , la forma  $\epsilon$  o mezclas de estas formas.

25

La transformación de las formas cristalinas  $\alpha$  y  $\beta$  en la forma cristalina  $\epsilon$  se puede llevar a cabo también a 35-38°C en tert-butilmetileter (MTBE) que contiene 1,5-2,0% v/v de agua.

30

Ambas formas cristalinas  $\delta$  y  $\epsilon$  de perindopril erbumina se pueden utilizar como sustancias terapéuticas y conjuntamente con un material portador farmacéuticamente aceptable, se pueden preparar en forma de medicamento. Este medicamento puede ser utilizado para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, en especial para el tratamiento de hipertensión y de insuficiencia cardíaca.

Los materiales portadores farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos son conocidos de manera general y habituales para los expertos.

Puesto que las distintas formas de un material farmacéutico, tal como por ejemplo, nuevas formas cristalinas

35

presentan habitualmente diferentes biodisponibilidades, capacidades de disolución y velocidades de disolución, pueden ser de gran ayuda para los pacientes, puesto que posiblemente posibilitan la disminución de la dosis o aumentan los intervalos de la dosis y, de esta manera, reducen los costes de los medicamentos.

5 Los siguientes ejemplos ayudarán a aclarar la presente invención.

Los espectros XRD han sido medidos con un difractómetro de polvo Philips ADP1700 con una emisión Cu de  $K_{\alpha 1} = 0,15406$  nm y  $K_{\alpha 2} = 0,15444$  nm y una tensión de 40 kV.

10 Ejemplo 1: Forma cristalina  $\epsilon$  de perindopril erbumina

Se suspendieron 5,00 g de perindopril erbumina en 50 ml de MTBE y se añadieron a 0,95 ml de agua. La suspensión se calentó con agitación a 48°C, con lo que se constituyó una solución transparente. La solución fue enfriada en agitación a 41°C. Se inoculó, a esta temperatura después de lo cual empezó la cristalización. Durante 30 minutos se agitó a 40-41°C, y a continuación se enfrió durante 1 hora a 34°C. El residuo resultante fue separado por filtrado y lavado con 10 ml de MTBE. Después de secado se consiguieron 1,85 g de perindopril erbumina de la forma cristalina  $\epsilon$ .

20 Ejemplo 2: Forma cristalina  $\delta$  de la perindopril erbumina

Se suspendieron 11,09 g de perindopril erbumina en 130 ml de MTBE y se añadieron a 2 ml de agua. La suspensión conseguida fue calentada con agitación a 51°C, de manera que se constituyó una solución transparente. Esta solución fue enfriada con agitación, durante 120 minutos a 35°C. A 44°C fue inoculada, después de lo cual empezó la cristalización. A 35-37°C se separaron por destilación a presión reducida durante 45 minutos 50 ml de MTBE. También se eliminó el aceótropo en agua. A continuación, se facilitaron nuevamente 50 ml de MTBE y se separaron nuevamente por destilación a 35-37°C 50 ml de MTBE a presión reducida durante 60 minutos. A 35-37°C se continúa la agitación durante 15 h y a continuación el residuo conseguido se separó por filtrado y fue lavado con 10 ml de MTBE. Después del secado se consiguieron 8,42 g de perindopril erbumina de forma cristalina  $\delta$ .

30 Ejemplo 3: Transformación de la forma cristalina  $\alpha$  en forma cristalina  $\delta$

8,50 g de perindopril erbumina de forma cristalina  $\alpha$  fueron suspendidos en 85 ml de MTBE y calentados a 35-37°C, con agitación. Además, se suministraron 0,85 ml de agua, seguido de 0,17 g de cristales de inoculación de forma cristalina  $\delta$ . La suspensión conseguida fue sometida a agitación durante 23 h a 35-37°C y, a continuación, el residuo fue separado por filtrado. Después del secado se consiguieron 7,00 g de la forma cristalina  $\delta$ .

Ejemplo 4: Transformación de la forma cristalina  $\alpha$  en la forma cristalina  $\epsilon$

40 21,66 g de perindopril erbumina de forma cristalina  $\alpha$  fueron suspendidos en 216 ml de MTBE y calentados con agitación a 33-35°C. A ello se facilitaron 2,16 ml de agua y la suspensión conseguida fue sometida a agitación 14 h a 33-35°C. Después de filtrado y secado del residuo se consiguieron 18,68 g de la forma cristalina  $\epsilon$ .

Ejemplo 5: Transformación de la forma cristalina  $\beta$  en la forma cristalina  $\delta$

45 4,00 g de perindopril erbumina de la forma cristalina  $\beta$  fueron suspendidos en 40 ml de MTBE y añadidos a 0,36 ml de agua. La suspensión conseguida fue calentada a 35-37°C y sometida a agitación 20 h a 35-37°C. Después del filtrado y secado del residuo se consiguió la forma cristalina  $\delta$ .

Ejemplo 6: Transformación de la forma cristalina  $\alpha$  en la forma cristalina  $\epsilon$

50 7,55 g de perindopril erbumina de la forma cristalina  $\alpha$  fueron suspendidos en 75 ml de MTBE y se calentaron con agitación a 35-37°C. Se facilitaron 1,32 ml de agua y la suspensión conseguida fue sometida a agitación durante 20h a 35-37°C. Después de filtrado y secado del residuo se consiguieron 2,31 g de la forma cristalina  $\epsilon$ .

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de perindopril erbumina de forma cristalina  $\delta$ , **caracterizado porque**, se cristaliza perindopril erbumina de forma cristalina deseada, a partir de tert-butilmetileter, que contiene 0,9-2,5% (v/v) de agua, de manera que,

- Se cristaliza perindopril erbumina de la forma cristalina deseada, a partir de tert-butilmetileter, que contiene 1,5-2,5% (v/v) de agua, a 30-45°C y el residuo conseguido después de la eliminación de agua es sometido a agitación durante un mínimo de 15 h a 30-45°C, o bien

- Perindopril erbumina de forma cristalina  $\alpha$  ó  $\beta$  en tert-butilmetileter, que contiene 0,9-1,4% (v/v) de agua es sometida a agitación a 33-38°C con inoculación de forma cristalina  $\delta$ , de manera que la forma cristalina  $\delta$  de perindopril erbumina presenta los siguientes datos XRD (medidos con un difractor de polvo con irradiación  $\text{CuK}\alpha$ ):

Ángulo 2 theta (°)	Separación retícula d(Å)	Intensidad relativa I/I <sub>max</sub> (%)
5,27	16,79	2
8,93	9,93	100
9,75	9,10	32
10,65	8,34	10
14,63	6,10	25
14,97	5,97	39
15,27	5,85	48
15,95	5,61	53
16,41	5,46	24
17,27	5,19	18
17,87	5,02	15
18,63	4,83	13
19,99	4,51	29
20,37	4,43	26
21,31	4,24	57
21,83	4,15	37
22,49	4,03	26
23,15	3,92	19
23,65	3,84	29
23,99	3,79	16
24,71	3,69	15
25,33	3,60	15
25,75	3,55	15
26,43	3,46	21
26,77	3,42	18
28,19	3,26	24

2. Procedimiento para la fabricación de un medicamento que contiene la forma cristalina  $\delta$  de perindopril erbumina, de manera que la perindopril erbumina de forma cristalina deseada es cristalizada a partir de tert-butilmetiléter, que contiene 0,9-2,5% (v/v) de agua, de manera que

- se cristaliza perindopril erbumina de cualquier forma cristalina a partir de tert-butilmetiléter, que contiene 1,5-2,5% (v/v) de agua, a 30-45°C y el residuo conseguido después de la eliminación de agua es sometido a agitación durante

un mínimo de 15 horas a 30-45°C, o bien

- la perindopril erbumina de forma cristalina  $\alpha$  o  $\beta$  en tert-butilmetiléter, que contiene 0,9-1,4% (v/v) de agua es sometida a agitación a 33-38°C con inoculación de forma cristalina  $\delta$ , de manera que la forma cristalina  $\delta$  de perindopril erbumina presenta los siguientes datos XRD (medidos en un difractómetro de polvo con radiación de  $\text{CuK}\alpha$ ):

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Ángulo 2 theta (°)	Separación retícula d(Å)	Intensidad relativa I/I <sub>max</sub> (%)
5,27	16,79	2
8,93	9,93	100
9,75	9,10	32
10,65	8,34	10
14,63	6,10	25
14,97	5,97	39
15,27	5,85	48
15,95	5,61	53
16,41	5,46	24
17,27	5,19	18
17,87	5,02	15
18,63	4,83	13
19,99	4,51	29
20,37	4,43	26
21,31	4,24	57
21,83	4,15	37
22,49	4,03	26
23,15	3,92	19
23,65	3,84	29
23,99	3,79	16
24,71	3,69	15
25,33	3,60	15
25,75	3,55	15
26,43	3,46	21
26,77	3,42	18
28,19	3,26	24

3. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el medicamento es utilizado para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

55

4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que las enfermedades cardiovasculares son hipertensión e insuficiencia cardíaca.