

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 871**

51 Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013** **E 13150296 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013** **EP 2612850**

54 Título: **Forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen**

30 Prioridad:

05.01.2012 FR 1200033

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.01.2014

73 Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR

72 Inventor/es:

LINOL, JULIE;
LAURENT, STÉPHANE;
GRENIER, ARNAUD y
MATHIEU, SÉBASTIEN

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

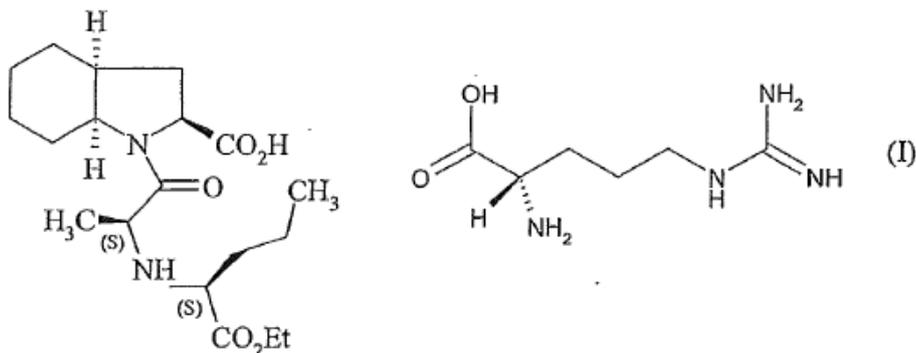
ES 2 439 871 T3

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

Forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen

La presente invención se refiere a la forma cristalina delta de la sal de L-arginina de perindopril de fórmula (I):



- 5 a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que la contienen.
- El perindopril, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, y más particularmente su sal de arginina, tienen propiedades farmacológicas interesantes.
- 10 Su propiedad principal es inhibir la enzima de conversión de la angiotensina I (o quininasa II), lo que por una parte permite impedir la transformación del decapeptido angiotensina I en el octapeptido angiotensina II (vasoconstrictor) y, por otra parte, prevenir la degradación de la bradiquinina (vasodilatador) a un péptido inactivo.
- Estas dos acciones contribuyen a los efectos beneficiosos del perindopril en las enfermedades cardiovasculares, más particularmente en la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad coronaria estable.
- En la patente europea EP 0 049 658 se describe el perindopril, su preparación y su utilización terapéutica.
- 15 En la patente europea EP 1 354 873 se describe por primera vez la sal de arginina de perindopril.
- En las patentes europeas EP 1 989 182 y EP 2 016 051 se describen las formas cristalinas alfa y beta de la sal de arginina de perindopril.
- En la solicitud de patente WO 2009/157018 se describe la forma cristalina gamma de la sal de arginina de perindopril.
- 20 En la patente SI 23001 se describe un procedimiento de obtención de perindopril arginina.
- Teniendo en cuenta el interés farmacéutico del perindopril arginina, era primordial obtenerlo con una excelente estabilidad.
- Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina delta del compuesto de fórmula (I).
- 25 La forma cristalina delta del perindopril arginina según la invención se puede caracterizar mediante su difractograma RX según la figura 1 y/o mediante su espectro RMN en sólido de la figura 3.
- En ausencia de excipientes e impurezas, la forma cristalina delta del perindopril arginina según la invención se puede caracterizar mediante el siguiente diagrama de difracción X en polvo, medido en difractómetro de anticátodo de cobre y expresado en términos de distancia interreticular d , ángulo de Bragg 2θ e intensidad relativa, expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa:

| Ángulo 2θ (°) | Distancia interreticular d [Å] | Intensidad relativa [%] |
|----------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 4,34 | 20,37 | 66,2 |
| 5,57 | 15,86 | 5,2 |
| 11,04 | 8,02 | 57,5 |
| 11,15 | 7,94 | 47,5 |

| Ángulo 2 theta (°) | Distancia interreticular d[Å] | Intensidad relativa [%] |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 11,87 | 7,454 | 35,0 |
| 12,47 | 7,09 | 17,9 |
| 13,21 | 6,70 | 33,6 |
| 14,06 | 6,30 | 6,6 |
| 14,64 | 6,05 | 31,8 |
| 16,03 | 5,53 | 17,5 |
| 17,11 | 5,18 | 5,6 |
| 18,27 | 4,85 | 4,1 |
| 19,23 | 4,61 | 100 |
| 19,44 | 4,57 | 17,8 |
| 20,04 | 4,43 | 13,6 |
| 21,11 | 4,21 | 3,7 |
| 21,93 | 4,05 | 23,0 |
| 22,20 | 4,00 | 16,9 |
| 22,61 | 3,93 | 21,2 |
| 23,21 | 3,83 | 4,5 |
| 24,30 | 3,66 | 2,3 |
| 25,09 | 3,55 | 9,4 |
| 25,95 | 3,43 | 1,7 |
| 29,54 | 3,02 | 4,2 |

Se considera que cada línea tiene una precisión de $\pm 0,2^\circ$ en 2-theta.

Las intensidades relativas se dan a título indicativo.

El espectro de difracción X en polvo se mide bajo las siguientes condiciones experimentales:

- 5
 - Difractómetro Panalytical X'Pert Pro.
 - Detector X'Celerator.
 - Anticátodo de cobre, tensión 40 KV, intensidad 30 mA.
 - Montaje en transmisión; muestra fija.
 - Temperatura: ambiente.
- 10
 - Campo de medición: 3° a 40° .
 - Incremento entre cada medición: $0,017^\circ$.
 - Tiempo de medición por paso: 49 s.
 - Sin referencia interna.
 - Datos experimentales tratados con el *software* X'Pert Highscore (versión 2.2a).

En presencia de impurezas o excipientes, en particular en presencia de lactosa, determinados picos de difracción RX de la forma delta del perindopril arginina según la invención pueden estar enmascarados.

5 En este caso, dependiendo de la naturaleza de los excipientes o impurezas, la forma cristalina delta del perindopril arginina según la invención podrá estar caracterizada por los siguientes picos de difracción RX en polvo, medidos en difractómetro de anticátodo de cobre y expresados en términos de ángulo 2-theta (°): 4,3, 11,0, 11,1, 13,2, 14,6, 16,0 y 21,9; o 4,3, 11,0, 11,1, 11,9, 13,2, 14,6, 19,2, 21,9 y 22,6; o 4,3, 11,0, 11,1, 11,9, 12,5, 13,2, 14,6, 16,0, 19,2, 19,4, 21,9, 22,2 y 22,6.

La forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril también ha sido caracterizada mediante espectroscopia RMN en estado sólido.

10 El espectro ¹³C-RMN en estado sólido se registra a temperatura ambiente con ayuda de un espectrómetro Bruker SB Avance con una sonda de tipo 4 mm CP/MAS SB VTN bajo las siguientes condiciones:

- Frecuencia: 125,76 MHz.
- Anchura espectral: 40 kHz.
- Velocidad de rotación de la muestra en ángulo mágico (Magic Angle Spinning Rate): 10 kHz.

15 - Secuencia de impulsión CP (Cross Polarization) con desacoplamiento SPINAL64 (potencia de desacoplamiento de 80 kHz).

- Plazo de repeticiones: 10 s.
- Tiempo de adquisición: 47 ms.
- Tiempo de contacto: 4 ms.

20 - Número de barridos: 4096.

Antes de una transformación de Fourier se aplica un ensanchamiento de las líneas de 5 Hz.

El espectro así obtenido está referido con respecto a una muestra de adamantano (pico de alta frecuencia del adamantano fijado a 38,48 ppm).

Los picos observados se reúnen en la siguiente tabla (expresados en ppm ± 0,2 ppm):

25

| Pico nº | Desplazamiento químico (ppm) | Pico nº | Desplazamiento químico (ppm) |
|---------|------------------------------|---------|------------------------------|
| 1 | 181,2 | 10 | 38,4 |
| 2 | 180,5 | 11 | 15,6 |
| 3 | 180,1 | 12 | 15,2 |
| 4 | 174,0 | 13 | 15,0 |
| 5 | 173,7 | 14 | 14,5 |
| 6 | 172,7 | | |
| 7 | 172,0 | | |
| 8 | 39,3 | | |
| 9 | 38,8 | | |

30 La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de la forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril, por cristalización o recristalización de la sal de arginina de perindopril en una mezcla binaria de acetonitrilo, acetato de etilo o metil terc-butil éter y de sulfóxido de dimetilo o en una mezcla ternaria de acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo y tolueno, a una temperatura superior a 20°C.

En caso de un procedimiento por cristalización, la sal de arginina de perindopril se puede obtener a partir de otra sal de perindopril, por ejemplo la sal de terc-butilamina, que se somete a reacción con un ácido para obtener el perindopril en forma de ácido libre, el cual se salifica con arginina en una mezcla binaria de acetonitrilo, acetato de

etilo o metil terc-butil éter y sulfóxido de dimetilo o en una mezcla ternaria de acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo y tolueno.

En caso de un procedimiento por recristalización, la sal de arginina de perindopril utilizada como materia prima puede estar en forma anhidra o en forma hidratada, en forma amorfa o en cualquier tipo de forma cristalina.

- 5 Cuando se utiliza una mezcla binaria de acetonitrilo, acetato de etilo o metil terc-butil éter y sulfóxido de dimetilo, la proporción acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo/sulfóxido de dimetilo o metil terc-butil éter/sulfóxido de dimetilo oscila preferentemente entre 90/10 m/m y 10/90 m/m, ambos inclusive.

La temperatura del medio durante la cristalización o recristalización oscila preferentemente entre 25°C y 80°C, ambos inclusive, en particular entre 60°C y 80°C, ambos inclusive.

- 10 Ventajosamente, la mezcla se puede sembrar durante la etapa de enfriamiento (modo "con siembra").

Cuando la mezcla no se siembra (modo "sin siembra"), el tiempo de puesta en contacto con la mezcla de disolventes preferiblemente es superior a 6 horas.

- 15 La invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina delta del compuesto de fórmula (I) junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden citar, más en particular, aquellas que son adecuadas para la administración vía oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, grageas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles.

La composición farmacéutica en forma de comprimido se prepara preferentemente por compresión directa.

- 20 La posología útil se adapta en función de la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración y la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 1 a 20 mg al día, en una o varias tomas, preferentemente de 2,5 a 10 mg, en una toma al día.

- 25 Las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden incluir uno o más principios activos adicionales, seleccionados entre diuréticos, como indapamida, antagonistas del calcio, como amlodipino, o inhibidores de la corriente I_f, como ivabradina.

Cuando las composiciones farmacéuticas según la invención también contienen indapamida, la cantidad de indapamida oscila preferentemente entre 0,625 y 2,5 mg, ambos inclusive.

Cuando las composiciones farmacéuticas según la invención también contienen amlodipino, la cantidad de amlodipino oscila preferentemente entre 5 y 10 mg, ambos inclusive.

- 30 Cuando las composiciones farmacéuticas según la invención también contienen ivabradina, la cantidad de ivabradina oscila preferentemente entre 5 y 30 mg, ambos inclusive.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

En los siguientes ejemplos 1 a 4, la sal de arginina de perindopril utilizada como materia prima contenía aproximadamente entre el 3 y el 4% de agua.

- 35 Figura 1: Difractograma de la forma delta de perindopril arginina.
 Figura 2: Diagrama de fase de la forma delta de perindopril arginina en una mezcla binaria acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo.
 Figura 3: Espectro RMN del sólido de la forma delta de perindopril arginina.

Abreviaturas:

- 40 CPMAS *Cross Polarization Magic Angle Spinning* (rotación de ángulo mágico de polarización cruzada)
 DMSO Sulfóxido de dimetilo
 m/m Relación expresada en masa/masa
 RMN Resonancia magnética nuclear

Ejemplo 1:

- 45 **Forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril (mezcla binaria acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo 25/75 m/m, modo sin siembra)**

En un reactor se introducen 55,32 g de la sal de arginina de perindopril, 297,50 g de sulfóxido de dimetilo y 94,49 g de acetonitrilo.

- 5 El medio se calienta bajo agitación a 70°C durante 7 horas y luego se enfría a 40°C a razón de 1°C/min. Después de 30 minutos a 40°C, la mezcla se filtra a través de una frita de vidrio. La torta se lava con acetato de etilo y se seca una noche a 50°C en una estufa ventilada, para obtener la forma cristalina delta de perindopril arginina con un rendimiento del 54%.

Ejemplo 2:

Forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril (mezcla binaria acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo 25/75 m/m, modo con siembra)

- 10 En el reactor se introducen 52,2 g de la sal de arginina de perindopril, 216 g de sulfóxido de dimetilo y 76 g de acetonitrilo.

El medio se calienta bajo agitación a 70°C. A esta temperatura de 70°C, se añaden 0,52 g de la forma delta de perindopril arginina para sembrar la cristalización.

- 15 El medio se calienta a 70°C durante 5 horas (hasta estabilización de la curva de turbidez) y luego se enfría a 40°C a razón de 0,5°C/min. Después de 30 minutos a 40°C, la mezcla se filtra en una célula de Inox 1L con un medio filtrante (diámetro = 5 cm, umbral de filtración = 20 micras).

La torta se lava con acetato de etilo y se seca una noche a 50°C en una estufa ventilada.

De este modo se obtiene la forma cristalina delta de perindopril arginina con un rendimiento del 72% (descontando la siembra).

- 20 **Ejemplo 3:**

Forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril (mezcla binaria acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo 10/90, modo con siembra)

En un reactor de 2 l se introducen 280 g de sal de arginina de perindopril, 950 g de sulfóxido de dimetilo y 97 g de acetonitrilo.

- 25 La suspensión se calienta a 80°C. Se observa un paso a solución. El medio se mantiene a 80°C durante 5 minutos y después se enfría a 70°C a una velocidad de 0,5°C/min. Una vez que la temperatura del medio alcanza 70°C, se añade acetonitrilo (197 g, tiempo de colada = 20 minutos). Al final de la adición, el medio permanece claro. La solución se siembra con 6 g de la forma delta de perindopril arginina. Durante 45 minutos se aplica una temperatura constante de 70°C.

- 30 La suspensión se enfría a 25°C a una velocidad de 0,5°C/minuto. El tiempo de contacto a 25°C es de 4 horas antes de la filtración en una célula de 2 l. La torta se lava con acetato de etilo y se seca una noche a 50°C en estufa ventilada. De este modo se obtiene la forma cristalina delta de perindopril arginina con un rendimiento del 91% (descontando la siembra).

Ejemplo 4:

- 35 **Forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril (mezcla binaria acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo 10/90 m/m, modo a 25°C)**

En un reactor y bajo agitación mecánica se introducen 25 g de sal de arginina de perindopril y 90 g de la mezcla binaria acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo 10/90 (m/m). Después de 72 horas de contacto a 25°C bajo agitación se completa la transición a la forma delta.

- 40 Después, el medio de reacción se filtra para conducir al aislamiento de la forma cristalina delta de perindopril arginina con un rendimiento del 79%.

Ejemplo 5:

Forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril a partir de perindopril (ácido libre) en una mezcla binaria acetonitrilo/DMSO 25/75

- 45 En una mezcla de acetonitrilo (20 g, $d = 0,787$) y DMSO (61 g, $d = 1,100$) se suspende perindopril (12,5 g, 1 eq.) y L-arginina (5,32 g, 0,9 eq.). El medio de reacción se calienta a 50°C durante una noche. A continuación, el producto se aísla mediante filtración a través de una frita. La torta se lava y se seca.

De este modo se obtiene la forma cristalina delta de perindopril arginina con un rendimiento de un 79% con respecto al perindopril.

Ejemplo 6:**Forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril (mezcla binaria de acetato de etilo/sulfóxido de dimetilo 70/30, modo con siembra)**

5 En un reactor de 0,5 l se introducen 15 g de perindopril arginina y 43,6 g de DMSO. La concentración de perindopril arginina en el medio es del 25,6% (porcentaje en masa). El medio se calienta a aproximadamente 70°C y después se añaden 102 g de acetato de etilo a lo largo de 20 minutos (relación acetato de etilo/DMSO: 70/30 m/m).

El medio se siembra a 70°C con 0,3 g de forma cristalina delta. Después de la siembra, el medio se mantiene bajo agitación a 70°C durante 2 horas. A continuación se aplica un enfriamiento a 20°C a una velocidad de 0,2°C/minuto, seguido de un tiempo de contacto de 16 horas.

10 El aislamiento del producto tiene lugar en una célula a través de medio filtrante (porosidad 0,41 µm). El sólido se lava una vez con una mezcla de acetato de etilo/DMSO y dos veces con acetato de etilo y se seca en una estufa de vacío a 50°C.

De este modo se obtiene la forma cristalina delta de perindopril arginina con un rendimiento del 93% (descontando la siembra).

15 Ejemplo 7: Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 5 mg:

| | |
|-------------------------------------|-------|
| Forma delta de perindopril arginina | 5 g |
| Hidroxiopropilcelulosa | 2 g |
| Almidón de trigo | 10 g |
| Lactosa | 100 g |
| Estearato de magnesio | 3 g |
| Talco | 3 g |

Ejemplo 8: Composición farmacéutica

Comprimido con una dosis de 10 mg de perindopril arginina terminado a 100 mg:

| | |
|-------------------------------------|---------|
| Forma delta de perindopril arginina | 10 g |
| Lactosa monohidrato | 64,2 mg |
| Celulosa microcristalina | 25 mg |
| Estearato de magnesio | 0,5 mg |
| Sílice coloidal anhidra | 0,3 mg |

20 Ejemplo 9: Estabilidad térmica

La estabilidad térmica de la forma delta a 110°C en matraz abierto se compara con la de las formas del estado anterior de la técnica. Los resultados son los siguientes:

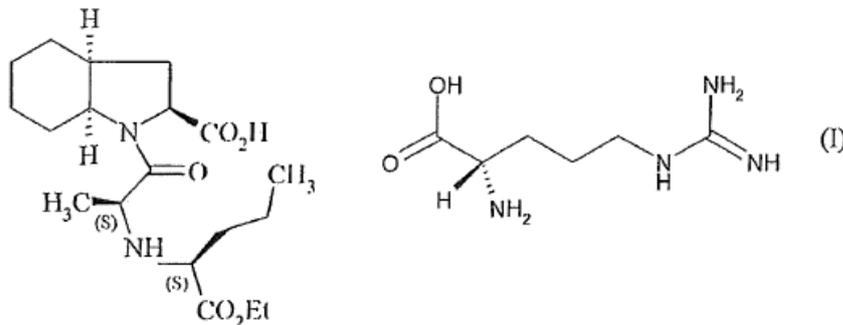
| Forma cristalina | Condiciones | Pureza HPLC (%) |
|-------------------------------------|--------------|-----------------|
| Forma α según EP 1 989 182 | t = 0 | 99,8 |
| | 76 h a 110°C | 98,8 |
| Forma β según EP 2 016 051 | t = 0 | 99,6 |
| | 76 h a 110°C | 98,3 |
| Forma γ según WO 2009/157018 | t = 0 | 99,7 |
| | 76 h a 110°C | 93,4 |

| Forma cristalina | Condiciones | Pureza HPLC (%) |
|--|---------------------|------------------------|
| Forma amorfa | t = 0 | 99,3 |
| | 76 h a 110°C | 91,0 |
| Forma obtenida según el proc. de SI 23001 | t = 0 | 99,1 |
| | 76 h a 110°C | 86,9 |
| Forma δ según la presente invención | t = 0 | 99,7 |
| | 76 h a 110°C | 99,5 |

Estos resultados muestran que la forma cristalina delta de la sal de arginina de perindopril tiene una estabilidad térmica mejor que la de otras formas conocidas.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina delta de la sal de L-arginina de perindopril, de fórmula (I):



- 5 caracterizada por los siguientes picos de difracción RX en polvo, medidos en un difractómetro de anticátodo de cobre y expresados en términos de ángulo de Bragg 2 theta (°): 4,3, 11,0, 11,1, 13,2, 14,6, 16,0 y 21,9.
2. Forma cristalina delta del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizada por los siguientes picos de difracción RX en polvo, medidos en un difractómetro de anticátodo de cobre y expresados en términos de ángulo de Bragg 2 theta (°): 4,3, 11,0, 11,1, 11,9, 12,5, 13,2, 14,6, 16,0, 19,2, 19,4, 20,0, 21,9, 22,2 y 22,6.
- 10
3. Forma cristalina delta del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizada por el siguiente diagrama de difracción X en polvo, medido en un difractómetro de anticátodo de cobre y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa, expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa:

| Ángulo 2 theta (°) | Distancia interreticular d[Å] | Intensidad relativa [%] |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 4,34 | 20,37 | 66,2 |
| 5,57 | 15,86 | 5,2 |
| 11,04 | 8,02 | 57,5 |
| 11,15 | 7,94 | 47,5 |
| 11,87 | 7,454 | 35,0 |
| 12,47 | 7,09 | 17,9 |
| 13,21 | 6,70 | 33,6 |
| 14,06 | 6,30 | 6,6 |
| 14,64 | 6,05 | 31,8 |
| 16,03 | 5,53 | 17,5 |
| 17,11 | 5,18 | 5,6 |
| 18,27 | 4,85 | 4,1 |
| 19,23 | 4,61 | 100 |
| 19,44 | 4,57 | 17,8 |
| 20,04 | 4,43 | 13,6 |
| 21,11 | 4,21 | 3,7 |
| 21,93 | 4,05 | 23,0 |

| Ángulo 2 theta (°) | Distancia interreticular d[Å] | Intensidad relativa [%] |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 22,20 | 4,00 | 16,9 |
| 22,61 | 3,93 | 21,2 |
| 23,21 | 3,83 | 4,5 |
| 24,30 | 3,66 | 2,3 |
| 25,09 | 3,55 | 9,4 |
| 25,95 | 3,43 | 1,7 |
| 29,54 | 3,02 | 4,2 |

4. Forma cristalina delta del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizada por un espectro RMN en estado sólido ¹³C-CPMAS que presenta los siguientes picos, expresados en ppm:

| Pico nº | Desplazamiento químico (ppm) | Pico nº | Desplazamiento químico (ppm) |
|---------|---------------------------------|---------|---------------------------------|
| 1 | 181,2 | 10 | 38,4 |
| 2 | 180,5 | 11 | 15,6 |
| 3 | 180,1 | 12 | 15,2 |
| 4 | 174,0 | 13 | 15,0 |
| 5 | 173,7 | 14 | 14,5 |
| 6 | 172,7 | | |
| 7 | 172,0 | | |
| 8 | 39,3 | | |
| 9 | 38,8 | | |

- 5 5. Procedimiento de preparación de la forma cristalina delta del compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, por cristalización o recristalización en una mezcla binaria de acetonitrilo, acetato de etilo o metil terc-butil éter y sulfóxido de dimetilo o en una mezcla ternaria de acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo y tolueno, a una temperatura superior a 20°C.
- 10 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la mezcla binaria de acetonitrilo, acetato de etilo o metil terc-butil éter y sulfóxido de dimetilo presenta una proporción acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo/sulfóxido de dimetilo o metil terc-butil éter/sulfóxido de dimetilo que oscila entre 90/10 m/m y 10/90 m/m.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado porque la temperatura del medio oscila entre 25°C y 80°C, ambos inclusive.
- 15 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el medio se calienta a una temperatura de 60 a 80°C.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado porque el medio se siembra con la forma cristalina delta.
- 20 10. Composición farmacéutica que contiene como principio activo el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o más vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque además contiene un diurético, un antagonista del calcio o un inhibidor de la corriente I_f.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque el diurético es indapamida.
- 5 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque el antagonista del calcio es amlodipino.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque el inhibidor de la corriente I_f es ivabradina.
15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
- 10 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización en el tratamiento de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria estable.

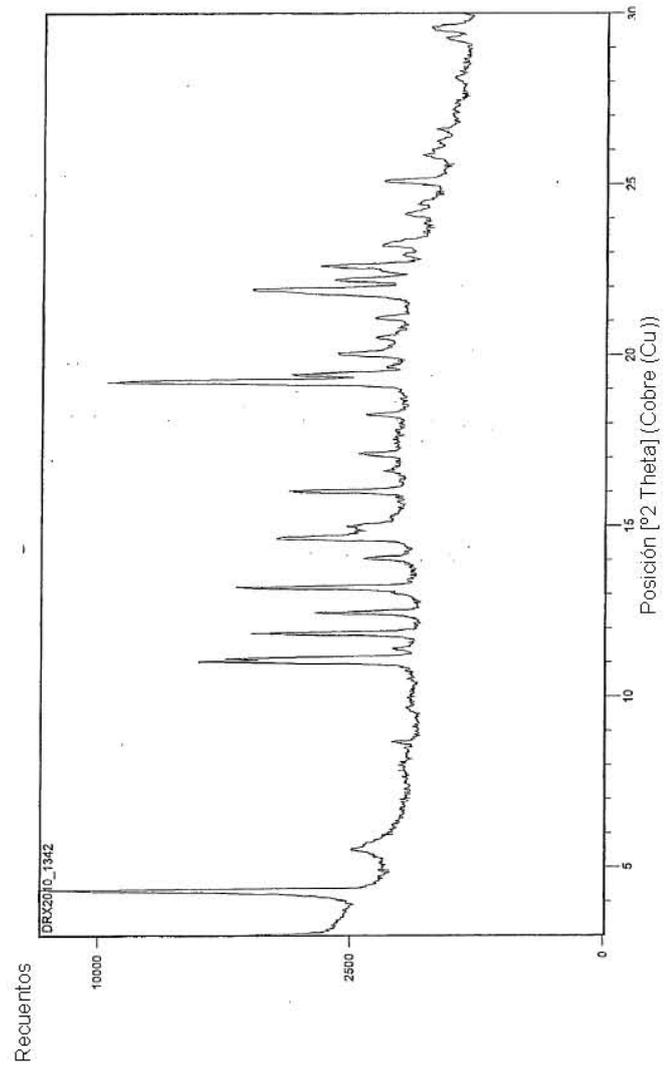


Figura 1: Difractograma RX de la forma delta de perindopril arginina

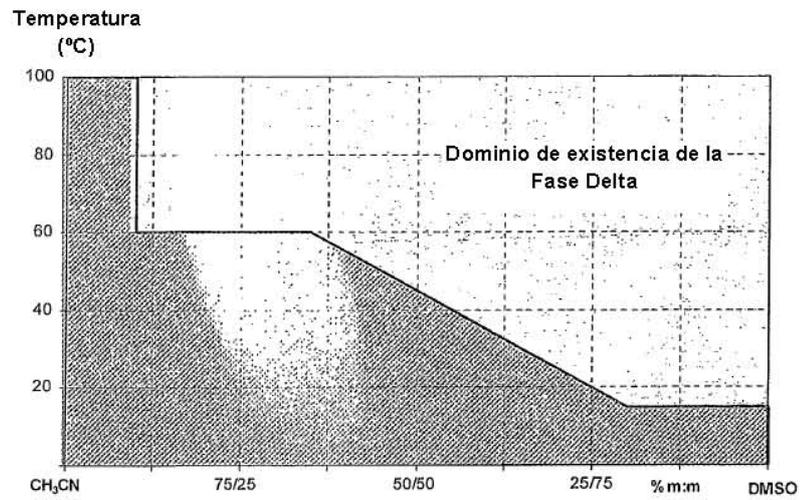


Figura 2: Diagrama de fase simplificado de la forma delta de perindopril arginina en una mezcla binaria acetonitrilo/sulfóxido de dimetilo.

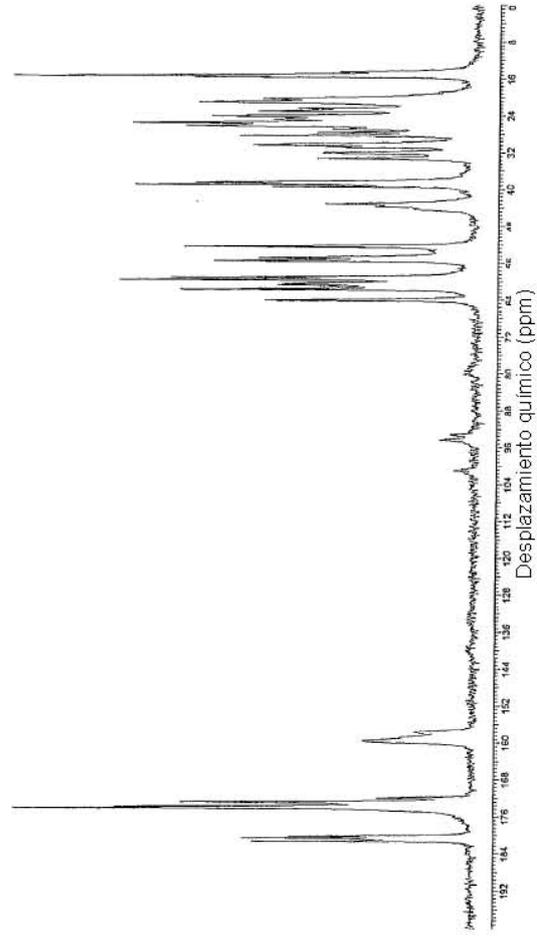


Figura 3: Espectro ^{13}C -CPMAS a 10 kHz de la forma delta de perindopril arginina