(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 552 653**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2009** **E 09769810 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2318365**

(54) Título: **Formas polimórficas novedosas de (L)-arginina de perindoprilo y proceso para la preparación de las mismas**

(30) Prioridad:

24.06.2008 IN CH15352008

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2015

(73) Titular/es:

MYLAN LABORATORIES LIMITED (100.0%)
Plot No. 564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills
Hyderabad, 500033 Andhra Pradesh, IN

(72) Inventor/es:

JETTI, RAMAKOTESWARA RAO;
RAVAL, CHETAN KANAIYALAL;
AGGI, RAMIREDDY BOMMAREDDY y
DATTA, DEBASHISH

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 552 653 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

Formas polimórficas novedosas de (L)-arginina de perindoprilo y proceso para la preparación de las mismas

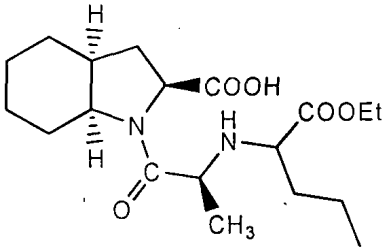
Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de patente India No. 1535/CHE/2008 presentada en Junio 24, 2008, cuyos contenidos se incorporan mediante referencia en su totalidad.

Campo de la invención

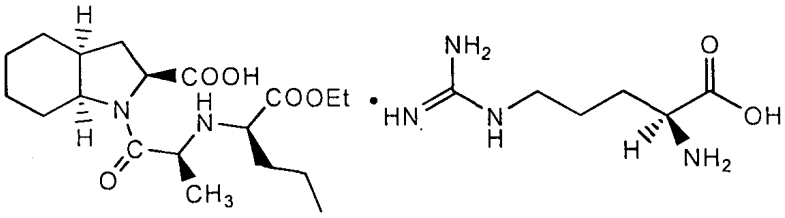
La presente invención proporciona la forma polimórfica gamma (γ) novedosa de (L)- Arginina de Perindoprilo y la forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo. La presente invención también proporciona procesos novedosos para la preparación de la forma polimórfica gamma (γ) de (L)- Arginina de Perindoprilo y la forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Antecedentes de la invención

Se utilizan inhibidores de la enzima que convierte Angiotensina (ACE) para tratar presión sanguínea alta y algunos tipos de falla cardiaca. El Perindoprilo, ácido (2S)-2-[(1S)-1-carbetoxibutilamino]-1-oxopropil- (2S, 3aS, 7aS)-perhidroindol-2-carboxílico de la fórmula (I), es un inhibidor potencial (ACE). La sal de Perindopril erbumina se comercializa bajo la marca ACEON®.



I



II

Las patentes US 4,508,729 y EP 004965881 han descrito Perindoprilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que comprende mineral orgánico, base o ácido tal como la sal de sodio o la sal de maleato. Esta patente también describe la estabilidad de las sales de maleato y sodio de Perindoprilo. En el curso de estudios de estabilidad hacia temperatura y humedad, se encuentra que la sal de sodio no es adecuada para elaborar la formulación debido a que se convierte inmediatamente en crudo en contacto con la atmósfera. Con respecto a la sal de maleato, se degrada rápidamente bajo condiciones (aproximadamente 25 a 30% del producto degradado en 8 días a 50° C).

La patente Estadounidense 4,914,214 describe un proceso para la preparación de Perindoprilo y su sal de tert-butilamina (Perindopril erbumina). La sal de tert-butilamina ha exhibido la mejor estabilidad comparado con las otras sales estudiaras hasta el momento. Pero, en vista de la fragilidad intrínseca de Perindoprilo, la sal de tert-butilamina no ha sido capaz de proporcionar una solución completa a los problemas de estabilidad del producto hacía calor y humedad. De hecho, para comercializar comprimidos de la sal Perindopril tert-butilamina en determinados países, se encuentra que es esencial empaque adicional. Más aún, incluso para países de clima templado, la inestabilidad del producto ha hecho imposible obtener una vida útil de más de 2 años para los comprimidos. Finalmente, para comercializar los comprimidos, estos se han comercializado "almacenados a una temperatura de menos de o igual a 30 grados".

De acuerdo con la técnica anterior, la sal de Perindropil tert-butilamina se almacena en un empaque especial y requiere condiciones de almacenamiento apropiados, por lo que se convierte en un asunto costoso. Sin embargo, se presenta una necesidad de desarrollar una nueva sal, que tiene buena estabilidad a diferentes temperaturas y condiciones de humedad.

Se estudiaron numerosas sales y, como se indicó aquí anteriormente, las sales utilizadas habitualmente en el sector farmacéutico probado para ser inestable. De otra parte, y en forma sorprendente, se ha encontrado que la sal de

Arginina de Perindoprilo, a pesar de ser nueva, tiene muchas ventajas inesperadas sobre todas las otras sales estudiadas hasta el momento, especialmente, sobre la sal tert-butilamina de Perindoprilo.

La Arginina de Perindoprilo representada por la fórmula (II), sus hidratos, composición farmacéutica y un método de tratamiento primero se describe en el documento US 6,696,481. Esta patente también describe que la sal Arginina de Perindoprilo es una alternado de la sal tert-butilamina que tiene propiedades superiores en términos de estabilidad hacia el calor y humedad.

La patente US '481 no describe los detalles experimentales para la preparación de los hidratos de la sal Arginina de Perindoprilo. Dichos hidratos no se caracterizan por el contenido de humedad, el patrón DSC y PXRD. Además de esto, dicha patente reivindica la sal de Arginina de Perindoprilo y los hidratos de la misma.

El documento WO 2007099216 reivindica la forma polimórfica beta (β) cristalina de la sal (L)-Arginina de Perindoprilo y proceso para la preparación de la misma.

El documento WO 2007099217 reivindica la forma cristalina alfa (α) de la sal (L)-Arginina de Perindoprilo y proceso para la preparación de la misma.

Las solicitudes de patente WO '216 y WO '217 proporcionan valores de 2θ, d- espaciado y se describe la tabla de intensidad para la Forma α y Forma β pero no el patrón PXRD. Estas solicitudes proporcionan adicionalmente detalles experimentales suficientes en cada caso al describir solo un único ejemplo (ejemplo - 1) para la preparación de la Forma α y la Forma β.

De acuerdo con la traducción inglesa WO '217, en el Ejemplo 1, se prepara la Forma α cristalina al disolver una relación molar 1:1 de Perindoprilo y (L)-Arginina en agua hasta temperatura ambiente bajo agitación, seguido por agregar el metilciclohexano y luego dimetilsulfóxido. La solución se enfría a 20°C y se mantiene bajo agitación. El sólido obtenido se filtra, se lava y se seca. La reproducción del Ejemplo 1 de WO'217 en nuestros laboratorios proporciona la Forma α inconsistentemente (índice de éxito 10%) con picos característicos como se describe en la solicitud WO '217 (Figura 3). Estimulamos adicionalmente el patrón PXRD de la Forma α de los datos de la bibliografía (tabla WO '217 PXRD) que es similar a nuestro patrón experimental PXRD (Figura 4). El contenido de agua de la Forma experimental α está en el rango de 3-4% que confirma adicionalmente que la forma α es un hidrato, preferiblemente monohidrato.

De acuerdo con la traducción inglesa WO '216, Ejemplo 1, la Forma cristalina β se prepara al disolver la sal de (L)-Arginina de Perindoprilo en acetonitrilo hasta temperatura de reflujo. Después de 1 hora de agitación bajo reflujo, los cristales obtenidos se filtran a una temperatura de 80° C. Los cristales obtenidos se secan, lo que conduce a la Forma β en forma anhidra. Sin embargo, la reproducción del Ejemplo 1 del documento W0'216 en nuestros laboratorios nunca obtiene la Forma β. También intentamos diversas otras variaciones de proceso para la preparación de la Forma β tal como partir de relaciones molares 1:1 de Perindoprilo y (L)-Arginina o de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo utilizando diferentes combinaciones de solvente a diferentes temperaturas pero fallamos en reproducir la Forma β.

De acuerdo con el documento WO '216 la Forma cristalina β es una forma anhidra lo que nos impulsa a buscar diversas otras técnicas de proceso para retirar la humedad de la Forma α (monohidrato) tal como destilación azeotrópica y/o mediante secado. Pero incluso después de reducir el contenido de humedad por debajo de 1% (Tabla -2) fallamos en obtener la Forma β. A partir de esto parece que el proceso de la solicitud WO'216 no es adecuado para la preparación de la forma β o la forma polimórfica β en una forma elusiva.

En vista de los problemas anteriormente, subsiste una necesidad no cumplida de una forma estable de (L)- Arginina de Perindoprilo que se puede preparar mediante un proceso eficiente, económico y reproducible, particularmente preparación a gran escala. Adicionalmente debe ser adecuado para manipular y tener excelente estabilidad física y química hacia el calor y humedad en diferentes condiciones.

Las formas amorfas de un API se caracterizan mediante la reducción de cantidades de orden de rango grande en el estado sólido y puede disfrutar de propiedades mejoradas con respecto a las Formas cristalinas del sólido. También es relevante el grado de carácter amorfo. La cristalinidad y amorficidad son propiedades continuas y un sólido particular puede tener un grado de cristalinidad que varía de 0% (completamente amorfo) a 100% (completamente cristalino). La base estructural para pérdidas de cristalinidad puede surgir de “descristalización” progresiva a través del sólido o a través del crecimiento de regiones amorfas dentro de la matriz cristalina (Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry, R. Hilfiker (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, Chapter 10, pp. 259-285, 2006). Se observa que no se caracterizan satisfactoriamente formas amorfas de -(L)- Arginina de Perindoprilo.

Objetivo de la invención:

El objeto principal de la presente invención es proporcionar la forma polimórfica novedosa gamma (γ) de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar la forma (γ) de (L)- Arginina de Perindoprilo que tiene el grado de cristalinidad por debajo de 60%.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar el proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica novedosa gamma (γ) de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma polimórfica γ termodinámicamente más estable de (L)- Arginina de Perindoprilo que tiene estabilidad física y química mejorada hacía calor y humedad, que la técnica anterior.

Resumen de la invención:

En un aspecto de la presente invención se relaciona con la forma polimórfica novedosa y estable de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo designada como la Forma gamma (γ).

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo y se muestra en la figura 1.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a aproximadamente 4.21, 7.87, 13.19, 14.12, 17.60, 20.15 ± 0.2 grados 2-Theta.

En todavía otro aspecto de la presente invención es proporcionar la forma (γ) de (L)- Arginina de Perindoprilo que tiene el grado de cristalinidad por debajo de 60%.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma polimórfica termodinámicamente más estable gamma (γ) de (L)- Arginina de Perindoprilo que tiene estabilidad física y química mejorada hacía calor y humedad, cuando se compara con la técnica anterior.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica novedosa gamma (γ) de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) disolver Perindopril en agua o el solvente orgánico adecuado b) agregar (L)-Arginina c) retirar el solvente y d) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) disolver (L)- Arginina de Perindoprilo en el solvente orgánico adecuado b) agregar el antisolvente adecuado y c) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) suspender ácido libre de Perindoprilo y Arginina en el solvente orgánico adecuado a temperatura ambiente b) calentar la mezcla de reacción hasta temperatura de reflujo seguido por destilación azeotrópica c) agregar el antisolvente adecuado y d) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) suspender el ácido libre Perindoprilo y Arginina en el solvente orgánico adecuado b) calentar la masa de reacción hasta temperatura de reflujo para obtener la solución clara c) enfriar la masa de reacción d) agregar el antisolvente adecuado y e) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) disolver ácido libre de Perindoprilo y arginina en agua hasta temperatura ambiente b) agregar el primer solvente c) enfriar la solución resultante de la etapa b) luego agregar el segundo solvente y d) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) disolver ácido libre de Perindoprilo en el solvente orgánico adecuado o mezcla de solvente orgánico b) agregar solución de arginina al disolver arginina en agua y c) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) suspender Arginina de Perindoprilo en

solventes apropiados b) agitar la suspensión resultante de la etapa a) a diferentes temperaturas y c) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo al exponer la Forma α o amorfa de sal (L)- Arginina de Perindoprilo a una humedad relativa (RH) de más de 90 % durante varias horas (tabla - 2), que indica que la Forma α y la forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo son metaestables.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con estabilidad higroscópica de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo. Los estudios higroscópicos muestran que no existe aumento sustancial en el contenido de humedad de la Forma γ cuando se almacena en diferentes humedades relativas para un periodo de 1 a 3 meses que sugiere que la Forma γ es estable a la humedad.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con la conversión de polimorfos metaestables de (L)- Arginina de Perindoprilo tal como la forma completamente amorfa y la Forma α en la forma polimórfica estable γ de (L)- Arginina de Perindoprilo. El proceso comprende las etapas de suspender la forma completamente amorfa o la Forma α de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo en un solvente o mezcla de solventes y agitación a temperatura ambiente durante varias horas, y luego aislar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En todavía otro aspecto, la presente invención se relaciona con perfil de estabilidad, solubilidad y almacenamiento de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

La forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo, que se muestra en la figura 2 y por una temperatura de transición vítrea (Tg) a 95.84°C en DSC, que se muestra en la figura 3.

Breve descripción de los dibujos:

La Figura 1 es el diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

La Figura 2 es el diagrama de difracción de rayos X en polvo de (L)- Arginina de Perindoprilo amorfa.

La Figura 3 es el termograma DSC modulado de (L)- Arginina de Perindoprilo amorfa.

La Figura 4 es el diagrama de la Forma α de difracción de rayos X en polvo de (L)- Arginina de Perindoprilo (como en el ejemplo 1 del documento WO'217).

La Figura 5 es la superposición del diagrama de difracción de rayos X en polvo experimental y simulado de la Forma α (L)- Arginina de Perindoprilo.

La Figura 6 es imágenes SEM s de A) la Forma α, B) Amorfa y C) la Forma γ. de sal (L)- Arginina de Perindoprilo.

Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

Se llevan a cabo mediciones PXRD utilizando el difractómetro de polvo PANalytical, X'Pert PRO equipado con goniómetro de configuración θ/θ y detector X'Celerator. El tubo de rayos X ánodo Cu se opera a 40kV y 30mA. Los experimentos se realizan sobre el rango 2θ de tamaño de etapa 2.0°-50.0°, 0.030° y tiempo de etapa 50 segundos.

Karl-Fisher

Se determina el contenido de agua en titulador Metrohm Karl-Fisher (Modelo: 794 Basic Titrino) utilizando una única solución libre de piridina (Merck, Mumbai) con masa de muestra entre 450 mg a 550 mg.

Transición vítrea DSC

La temperatura de transición vítrea (Tg) de la (L)- Arginina de Perindoprilo amorfa se mide en TA Q1000 de TA instruments con el software DSC modulado. Las muestras se calientan de 40 a 180°C al índice de calentamiento 5.0° C/min con amplitud de modulación ±0.5°C, el periodo de modulación 80 seg y nitrógeno purgando a un índice de flujo de 50ml/min. Se utilizan bandejas de aluminio estándar cubiertas por tapas con cinco orificios.

Microscopía de luz polarizante (PLM)

La Microscopía de Luz Polarizante (DFC-280, Mikroscope Leica DMEP, Alemania) se utiliza para determinar si las muestras contienen birefringencia. Ellos examinan utilizando una magnificación de 40 veces.

Microscopia de electrones de exploración (SEM)

Las muestras se montan en una banda de cinta de carbono de doble lado y bombardeo iónico cubierto con una capa delgada de platino bajo vacío antes de análisis. Se realiza SEM en JEOL, JSM 6380 instrument utilizando un voltaje de aceleración de rayos 2 kV.

Descripción detallada de la invención:

La presente invención se relaciona con una forma polimórfica novedosa de sal de (L)- Arginina de Perindoprilo designada como la Forma gamma (γ). La invención se relaciona adicionalmente con procesos novedosos para la preparación de la forma polimórfica novedosa γ. La presente invención también proporciona la forma (γ) de (L)- Arginina de Perindoprilo que tiene un grado de cristalinidad por debajo de 60% con estabilidad mejorada con respecto a calor y humedad.

Dicha forma se caracteriza por su patrón de Difracción de rayos X en polvo, calorimetría de exploración diferencial (DSC), microscopía polarizante (PLM), microscopía de electrones de exploración (SEM) y/o mediante el método de Karl-Fisher (KF).

En una realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a aproximadamente 4.21, 7.87, 13.19, 14.12, 17.60, 20.15 ± 0.2 grados 2-theta, que se muestra en la figura 1.

La presente invención proporciona la forma (γ) de (L)- Arginina de Perindoprilo que tiene el grado de cristalinidad por debajo de 60%, que tiene estabilidad mejorada a calor y humedad. De acuerdo con la presente invención, la forma (γ) obtenida de (L)- Arginina de Perindoprilo se somete a estabilidad acelerada a 40° C y humedad relativa (RH) 75%. Se encuentra que la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo es químicamente y físicamente muy estable. No existe aumento sustancial en el contenido de humedad que se observa. El patrón PXRJJ permanece igual como inicialmente y no se observa degradación en HPLC.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) disolver ácido libre de Perindoprilo en agua b) agregar (L)-Arginina c) retirar el solvente y d) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En una de las realizaciones de la presente invención, se disuelve ácido libre de Perindoprilo en agua para obtener la solución clara a temperatura ambiente. Se agrega (L)-Arginina a la solución y se mantiene durante 15 a 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se retira al utilizar técnicas tales como destilación de vacío, secado por congelamiento y secado por rociado para obtener la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) disolver (L)- Arginina de Perindoprilo en el solvente orgánico adecuado a temperatura ambiente b) agregar el antisolvente adecuado y c) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En una de las realizaciones de la presente invención, se disuelve (L)- Arginina de Perindoprilo en un solvente seleccionado de alcohol tal como metanol, solvente éter tal como 1,4-dioxano, solventes polares tales como piridina, N-metil pirrolidona a temperatura ambiente. Se agrega antisolvente a la solución clara anterior a temperatura ambiente seguido por agitación para obtener la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo. El anti-solvente utilizado para la precipitación se selecciona de solvente éster tal como acetato de etilo, solvente de cetona tal como acetona, solvente éter tal como isopropil éter o mezclas de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) suspender Perindoprilo y (L)-Arginina en el solvente orgánico adecuado a temperatura ambiente b) calentar la masa de reacción hasta temperatura de reflujo seguido por destilación azeotrópica c) agregar el antisolvente adecuado d) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)-Arginina de Perindoprilo.

En una de las realizaciones de la presente invención, se suspende (L)- Arginina de Perindoprilo en un solvente orgánico adecuado seleccionado de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, tetrahidrofurano, dicloroformo, dicloroetano o mezclas de los mismos. La suspensión resultante se calienta hasta temperatura de reflujo (70 a 115° C) para retirar el agua mediante destilación azeotrópica. El antisolvente se agrega hasta temperatura de reflujo, seguido por enfriamiento de la solución resultante a temperatura ambiente. El antisolvente utilizado se selecciona de acetato de etilo o acetonitrilo o mezclas de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) suspender ácido libre de Perindoprilo y Arginina en el solvente orgánico adecuado b) calentar la masa de reacción hasta temperatura de reflujo para obtener la solución clara c) enfriar la masa de reacción d) agregar el antisolvente adecuado y e) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En una de las realizaciones de la presente invención, se suspende ácido libre de Perindoprilo y Arginina en un solvente orgánico adecuado seleccionado de alcohol tal como metanol. La suspensión resultante se calienta hasta temperatura de reflujo (50 a 70° C) para dar la solución clara, que se enfría de 0 a 10° C. El antisolvente utilizado para la precipitación se selecciona de éter tal como t-butil metil éter, diisopropil éter, dietil éter o mezclas de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) disolver ácido libre de Perindoprilo y (L)-Arginina en agua hasta temperatura ambiente b) agregar el primer solvente c) enfriar la solución resultante de la etapa b) luego agregar el segundo solvente y d) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En una de las realizaciones de la presente invención, ácido libre de Perindoprilo y (L)-Arginina se disuelve en agua a temperatura de 20 a 35° C para obtener la solución clara. Se agrega el primer solvente a la misma temperatura y se selecciona de hidrocarburo alifático tal como ciclohexano, hexano, hidrocarburo aromático tal como tolueno o mezclas de los mismos. La mezcla resultante se enfría de 10 a 20° C; el segundo solvente se agrega de 10 a 20° C. El segundo solvente se selecciona de un solvente polar tal como N-metil pirrolidona, el solvente aprótico polar es N, N-dimetil formamida, N, N-dimetilacetamida o mezclas de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) disolver ácido libre de Perindoprilo en el solvente orgánico adecuado b) agregar (L)-Solución de arginina al disolver (L)-Arginina en agua y c) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En una de las realizaciones de la presente invención, se disuelve ácido de Perindoprilo en solvente adecuado se selecciona de mezcla de agua y solvente orgánico. El solvente orgánico se selecciona de alcohol tal como etanol, cetona tales como acetona, éter tal como 1, 4-dioxano. Se disuelve (L)-Arginina en agua para obtener la solución que se agrega a la solución anterior seguido por agitación y filtración para dar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso novedoso para la preparación de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) suspender Arginina de Perindoprilo en solventes adecuados b) agitar la suspensión resultante de la etapa a) a diferentes temperaturas y c) aislar la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En una realización de la presente invención, se selecciona la forma polimórfica (L)- Arginina de Perindoprilo de (L)-Arginina de Perindoprilo alfa (α), la forma polimórfica γ (L)- Arginina de Perindoprilo o la forma amorfa (L)- Arginina de Perindoprilo. Se suspende Arginina de Perindoprilo en un solvente seleccionado de hidrocarburos alifáticos tales como n-heptano, hidrocarburo aromático tal como tolueno, nitrilo tal como acetonitrilo o mezclas de los mismos. La suspensión resultante se agita a temperatura 20 a 115° C seguido por filtración para dar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso novedoso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo al exponer la Forma α o la forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo a una humedad relativa (RH > 90 %) durante varias horas que indica que la Forma α y la forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo son metaestables.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una estabilidad higroscópica de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo. Los estudios higroscópicos muestran que no existe aumento sustancial en el contenido de humedad para la Forma γ cuando se almacena en diferente humedad relativa durante un periodo de 1 a 3 meses que sugiere que la Forma γ es estable a la humedad.

En todavía otra realización, la presente invención se relaciona con el perfil de estabilidad, solubilidad y almacenamiento de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo como se define aquí brevemente.

La (L)- Arginina de Perindoprilo amorfa tiene un patrón PXRD como se muestra en la figura 2. La forma amorfa de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo se caracteriza adicionalmente por una temperatura de transición vítrea (Tg) a 95.84°C en MDSC, que se muestra en la figura 3.

El proceso para la preparación de la forma amorfa de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de a) disolver la Forma γ de (L)- Arginina de Perindoprilo polimórfica en un solvente orgánico adecuado b) retirar el solvente mediante destilación c) aislar la forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Por ejemplo la forma polimórfica (γ) (L)- Arginina de Perindoprilo se disuelve en solvente seleccionado de alcohol tal como metanol para obtener la solución clara. El solvente se retira mediante destilación con o sin reducción de la presión para dar la forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Alternativamente, la forma amorfa de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo se obtiene al a) suspender (L)- Arginina de Perindoprilo en un solvente o mezcla de solventes b) calentar la masa de reacción hasta temperatura de reflujo seguido por enfriar a temperatura ambiente c) retirar el solvente y d) aislar la forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo.

En otro método, se suspende (L)- Arginina de Perindoprilo en un solvente o mezcla de solvente seleccionado de alcoholes tales como metanol, etanol, solventes clorados tales como diclorometano, dicloroetano o mezcla de solventes con agua. La suspensión resultante se calienta hasta temperatura de reflujo para obtener la solución clara, que se enfría a temperatura ambiente. El solvente se retira mediante destilación o secado por rociado para dar la forma completamente amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Estabilidad de estado sólido

La estabilidad de estado sólido de la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo se determina al almacenar aproximadamente 3.0 g de la muestra a condicione de tensión aceleradas (40°C/75% de humedad relativa) dura 15 días, 1 mes y 2 meses. Las muestras se prueban mediante PXRD, titulador Karl-Fisher y HPLC para pureza final y productos de degradación. Los resultados se dan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Condiciones	PXRD	m/c (%)	Pureza (%)
Inicial	Forma γ	3.8	99.1
Después de 15 días	Igual que al inicio	4.2	99.2
Después de 1 mes	Igual que al inicio	4.4	99.2
Después de 2	Igual que al inicio	5.0	99.1

Se encontró que la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo es químicamente y físicamente muy estable. No se observa aumento sustancial en el contenido de humedad. El patrón PXRD permanece igual que al inicio y no se observa degradación en HPLC.

Estabilidad física

La estabilidad física de la forma amorfa, la Forma γ pero la Forma α de la bibliografía de (L)- Arginina de Perindoprilo se determina al almacenar aproximadamente 3.0 g de la muestra a) a 50°C, b) a 70°C, c) a 100°C y d) a 90% de Humedad Relativa (RH). Las muestras se prueban mediante el titulador PXRD y Karl-Fisher después de 15 horas y 72 horas. No se observa cambio en la Forma γ bajo condiciones de secado y humedad pero la Forma α y la forma amorfa de la bibliografía se convierten a la Forma γ en humedad. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Condiciones	Entrada	Periodo	Resultados
Secado	Forma α a 70° C	3 días	Forma α
	Forma α a 100° C	7 días	
	Forma γ a 70° C	3 días	Forma γ
	Forma γ a 100° C	7 días	
	Amorfo a 25° C	3 hrs	Forma γ
Humedad (RH>90%)	Forma α	15 hrs	Forma γ
	Forma γ	15 hrs	
	Amorfa	3 hrs	

Cinéticas de transformación

Las transformaciones de polimorfo mediado por solvente son un método efectivo para medir la estabilidad física para los polimorfos metaestables y termodinámicamente estables [1]. Este estudio se lleva a cabo mediante la suspensión de 1 g de la Forma γ y la Forma α de la bibliografía de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo en diferentes solventes a 25 a 30° C durante varias horas. Las muestras de sólido luego se caracterizan por PXRD (ejemplo 11, Tabla 6). No se observa la conversión discernible de la Forma o disociación en heptano para la forma polimorfa pero la Forma α se convierte a la Forma γ mientras se agita en tolueno o acetonitrilo durante más de 15hrs a temperatura ambiente (Ejemplo 10, Tabla 7).

Las observaciones mencionadas anteriormente indican que la forma polimórfica novedosa γ de (L)- Arginina de Perindoprilo es termodinámicamente más estable que (L)- Arginina de Perindoprilo amorfo y la Forma α.

Índice de cristalinidad

El índice de cristalinidad se mide cuantitativamente del difractómetro de rayos X en polvo al comparar el área de los picos cristalinos (AC) en el área por debajo del pico amorfo con forma de halo. Sin embargo (AC + AA) es igual a la intensidad de dispersión total. La cristalinidad se representa por la fórmula: CI = AC* 100/ (AC + AA). Se estima CI considerando el error de ±5%, debido a fluctuación inicial. Medimos el CI de la Forma γ novedosa preparada utilizando diferentes métodos. Los resultados se muestran en la Tabla 3 adelante.

Tabla 3

S.No.	Método	Polimorfo	Índice de Cristalinidad (%)
1	Secado por congelamiento	Forma γ	14
			15
			15
2	Antisolvente		13
			15
			26
			45

A partir de la tabla anterior se observa que la cristalinidad de la Forma γ está en el rango de 10 a 60%, preferiblemente entre 10 a 45%.

Microscopía de luz polarizante (PLM)

El PLM es una herramienta muy efectiva y se puede utilizar para diferenciar entre sustancias amorfas y cristalinas. De manera general se observan los efectos de birrefringencia solo en sistemas cristalinos e incluso se puede detectar una pequeña cantidad de cristalinidad mediante PLM.

Los tres polimorfos diferentes de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo, la Forma α de la bibliografía y la Forma γ novedosa y la forma amorfa se analizan mediante PLM. La Forma γ muestra áreas pequeñas de birrefringencia que indica que la Forma γ puede existir en un estado sustancialmente amorfo con cristalinidad residual. Esto también está soportado por los datos de índice de cristalinidad (CI) de análisis PXRD.

Microscopía de electrones de exploración (SEM)

Se utiliza SEM para obtener más información acerca de la superficie y la morfología de tres polimorfos diferentes de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo (Figura 6). Las muestras de la Forma α muestran partículas irregulares del tipo granular con superficie áspera. La forma amorfa muestra partículas de diferentes tamaños con una superficie lisa, más en línea con la apariencia esperada de las partículas orgánicas amorfas. La Forma γ tienen naturaleza de partícula similar como amorfa sin embargo en algunas regiones pequeñas se observan aglomerados en la superficie lisa. Esto además sugiere que puede existir la Forma γ en un estado sustancialmente amorfo con trazas de cristalinidad residual.

Análisis térmico

La Forma α y la Forma γ de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo tienen una fusión muy amplia que está en el rango de 128-136°C. Es muy difícil distinguir estas dos formas mediante su punto de fusión. Se ha estudiado la forma amorfa de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo mediante calorimetría de exploración diferencial de temperatura modulada (MDSC) para la determinación de la temperatura de transición vítrea (Tg). Se lleva a cabo el experimento MTDSC para separar el endotermo de relajación no inverso y de transición vítrea inverso. La respuesta MDSC de la forma amorfa de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo muestra flujo de calor reversible como se muestra en la figura 2 con temperatura de transición vítrea (Tg) a 95.84°C.

Sección experimental:

Ejemplo 1: Proceso para la preparación de (L)- Arginina de Perindoprilo amorfa

15g de la Forma γ de (L)- Arginina de Perindoprilo se disuelve en metanol (100ml) a temperatura ambiente. La solución se filtra a través de lecho hyflow para retirar los particulados no disueltos. La solución resultante se destila completamente bajo vacío a 50°C hasta que es polvo libre. El sólido obtenido se identifica como Arginina de Perindoprilo amorfa.

Ejemplo 2: la preparación de (L)- Arginina de Perindoprilo amorfa

15g de Perindoprilo se suspende en metanol (105 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se agrega (L)-Arginina (7.1g) y se calienta hasta reflujo para obtener la solución clara. La solución resultante se filtra a través de lecho hyflow para retirar cualquier particulado no disuelto. El filtrado se enfría a temperatura ambiente y se somete a secado por rociado para dar (L)- Arginina de Perindoprilo amorfa.

Ejemplo 3: Preparación de (L)- Arginina de Perindoprilo amorfa

Se suspende 10g de Perindoprilo en una mezcla 1:1 de metanol y agua (5;5 v/v) de diclorometano (250 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se agrega (L)-Arginina (7.1g) y se calienta hasta reflujo para obtener la solución clara. La solución resultante se filtra a través de lecho Hyflow para retirar cualquier particulado no disuelto. El filtrado luego se enfría a temperatura ambiente y se somete a secado por rociado para dar (L)- Arginina de Perindoprilo amorfa.

Ejemplo 4: Proceso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de 10g de ácido libre de Perindoprilo se disuelve en agua (100 ml) y se agrega (L)-Arginina (4.7) y se agita durante 15 minutos para obtener la solución clara. La solución resultante se filtra a través de lecho Hyflow para retirar el particulado no disuelto. La solución clara resultante se somete a secado por congelamiento. El sólido obtenido se identifica como la forma γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Ejemplo 5: Proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de 10g de ácido libre de Perindoprilo se disuelve en agua (100ml) a temperatura ambiente. A esta solución se agrega (L)-Arginina (4.7g) y la solución resultante se somete a secado por rociado utilizando el secador de mini-rociado Buchi (Modelo: B-290). El sólido obtenido se identifica como la forma γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Ejemplo 6: Proceso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo

Se suspenden 5g de ácido libre de Perindoprilo y (L)-Arginina (2.3g) en tolueno (25 ml) a temperatura ambiente. La masa de reacción luego se pone en reflujo azeotrópicamente durante 60 minutos para obtener la solución clara. A esta solución clara se agrega acetonitrilo (250 ml) y se agita durante 60 minutos de 75 a 80°C. El sólido resultante se filtra y se lava con acetonitrilo (20 ml). El producto obtenido se identifica como la Forma γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Ejemplo 7: Proceso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo

Se suspende 5g de ácido libre de Perindoprilo y (L)-Arginina (2.3g) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente. La masa de reacción luego se pone en reflujo para obtener la solución clara y se agita durante 60 minutos de 60 a 70°C. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente y luego se enfría de 0 a 5°C. A esta solución se agrega IPE (1.0 lit) y luego se mantiene durante 1 hora de 0 a 5°C. El sólido obtenido se seca durante 15 horas bajo vacío a 50° C.

Ejemplo 8: Proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo

Se disuelven 2g de ácido libre puro de Perindoprilo y (L)-Arginina (0.9 g) en 10ml de agua de 25 a 30° C. A esta solución clara se agregan los solventes indicados en los volúmenes indicados de 25 a 30° C y se agita durante 30 minutos. La solución resultante se enfría de 15 a 20° C y se agrega lentamente un antisolvente indicado en los volúmenes indicados. La masa de reacción resultante se agita durante 1 hora de 15 a 20° C. El sólido se filtra y se lava con 5 ml de los solventes indicados. El sólido húmedo se seca de 50 a 55°C bajo vacío durante 12 horas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 4.

Tabla 4

Proceso	Entrada	Solventes	Resultado
Antisolvente	Agua de Perindropril + (L)-Arginina	CyH/DMF	Forma γ
		CyH/NMP	Forma γ
		+ Tolueno/DMF	Forma γ
		Tolueno/DMA	Forma γ
		Tolueno/NMP	Forma γ

Ejemplo 9: Proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo

Se disuelve 5g de ácido libre de Perindoprilo en solventes apropiados (10 ml) a temperatura ambiente y se agrega a esto solución de (L)-Arginina (2.3g) en agua (6 ml) y se agita durante 2 horas. Los resultados obtenidos se representan en la Tabla 5.

Tabla 5

Solventes	Relación de volumen	Resultado
Acetona/agua	2:1	Forma γ
Etanol/agua	2:1	Forma γ
1,4 Dioxano/agua	2:1	Forma γ

Ejemplo 10: Proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo

Se suspende 1g de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo en solventes apropiados a diferentes temperaturas y se agita durante 12 horas para proporcionar la Forma γ de (L)- Arginina de Perindoprilo. Los resultados obtenidos se exhiben en la Tabla 6.

Tabla 6

Entrada	Solvente	Volumen	Temp. (° C)	Resultado
Forma α	ACN	5	25-30	Forma γ
	ACN	5	70-80	Forma γ
	Tolueno	5	25-30	Forma γ
	n-heptano	5	25-30	Forma γ
Forma γ	ACN	10	80	Forma γ
	Tolueno	10	110	Forma γ
	n-heptano	10	60-80	Forma γ
Amorfo	ACN	10	25-30	Forma γ

Ejemplo 11: Proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo

Se suspende 1g de la sal (L)- Arginina de Perindoprilo en solventes apropiados a diferentes temperaturas y se somete a diversas técnicas de cristalización para proporcionar la Forma γ Arginina de Perindoprilo . Los resultados obtenidos se exhiben en la Tabla 7.

Tabla 7

Entrada	Proceso	Solventes	Relación de volumen	Temp (°C)	Resultado
Forma γ	Antisolvente	MeOH/EtOAc	1:10	25-30	Forma γ
		MeOH/Acetona	1:10	25-30	Forma γ
		1,4- Dioxano/IPE	1:10	25-30	Forma γ
		Piridina/IPE	1:10	25-30	Forma γ
		NMP/IPE	1:10	25-30	Forma γ
Forma α	Destilación azeotrópica	Tolueno/EtOAc	1:10	80-110	Forma γ
		Tolueno/ACN	1:5	80-100	Forma γ
		Tolueno/ACN	2:5	80-100	Forma γ

Ejemplo 12: Proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo

Se expone 10g de la sal amorfa Arginina de Perindoprilo a la humedad (RH>90%) durante 3 hrs. El sólido aislado se identifica como forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Ejemplo 13: Proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo

Se disuelve 6g de la sal amorfa Arginina de Perindoprilo en tolueno (100ml) y se agita durante 10 minutos. La masa de reacción luego se pone en reflujo azeotrópicamente durante 60 minutos. A esta solución, se agrega acetonitrilo (300 ml) hasta temperatura de reflujo y se mantiene durante 60 minutos. El sólido resultante se filtra y se seca a 50°C bajo vacío. El producto obtenido se identifica como la Forma γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

Ejemplo 14: Proceso para la preparación de Arginina de Perindoprilo la Forma α (Como la traducción Inglesa del ejemplo 1 del documento WO07099217A1)

Se disuelve 1g de ácido libre puro de Perindoprilo en 4.5ml de agua de 25 a 30°C. A esto se agrega 0.47g de (L)- Arginina y se agita durante 10 min para obtener la solución clara de 25 a 30° C. A esto se agrega metilciclohexano (2.5ml) y se agita durante 30 minutos de 25 a 30° C. Se agrega lentamente DMSO (13ml) a temperatura ambiente. El sólido inmediatamente se precipita, se continúa la agitación durante 30 minutos. El sólido se filtra y se seca de 50 a 55°C bajo vacío durante 12 horas.

Ejemplo 15: Proceso para la preparación de la Forma α Arginina de Perindoprilo

Se disuelve 5g de ácido libre de Perindoprilo en 25 ml de agua de 25 a 30° C. A esto se agrega (L)- Arginina (2.3g) y se agita durante 10 minutos para obtener la solución clara de 25 a 30° C. La masa de reacción se enfría de 15 a 20° C. A esta mezcla de solución fría de 12 ml de ciclohexano y 75 ml de dimetilacetamida se agregan lentamente de 15 a 20° C. El sólido se precipita inmediatamente, se continúa la agitación durante 1 hora de 15 a 20° C. El sólido se filtra y se lava con 5 ml de ciclohexano. El sólido húmedo se seca de 50 a 55°C bajo vacío durante 12 horas.

Reivindicaciones

1. Forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos.

2. Forma polimórfica γ de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un grado de cristalinidad por debajo de 60%.

3. Un proceso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo que comprende las etapas de:

a) disolver ácido libre de Perindoprilo en agua,
b) agregar L- Arginina,
c) retirar el solvente y
d) aislar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

4. Un proceso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

a) disolver L- Arginina Perindoprilo en un solvente,
b) agregar antisolvente,
c) aislar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

5. Un proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

a) suspender ácido libre de Perindoprilo y L- Arginina en un solvente
b) calentar la masa de reacción hasta temperatura de reflujo,
c) agregar anti-solvente y
d) aislar forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

4. Un proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

a) disolver Perindopril L-Arginina en un solvente,
b) agregar antisolvente
c) aislar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

5. Un proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

a) suspender ácido libre de Perindoprilo en un solvente,
b) calentar la masa de reacción hasta temperatura de reflujo
c) agregar antisolvente y
d) aislar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

6. Un proceso para la preparación de forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de

a) disolver ácido libre de Perindoprilo y (L)-Arginina en agua,
b) agregar el primer solvente
c) enfriar la mezcla de reacción,
d) agregar el segundo solvente y
e) aislar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

7. Un proceso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

a) disolver el ácido libre de Perindoprilo en mezcla de solventes,
b) agregar la solución de (L)-Arginina en agua y
c) aislar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

8. Un proceso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

a) suspender (L)- Arginina de Perindoprilo en un solvente,

b) agitar la suspensión de la etapa (a) entre 20 a 115°C y
c) aislar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el solvente se selecciona de hidrocarburos tales como tolueno, pentano, n-heptano, ciclohexano, n-hexano, o nitrilos tales como acetonitrilo o mezclas de los mismos.

10. Un proceso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de

a) suspender (L)- Arginina de Perindoprilo en un solvente,
b) destilar la suspensión de la etapa (a) azeotrópicamente a una temperatura de aproximadamente 80-110°C
c) agregar el antisolvente y
d) aislar la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el solvente es tolueno.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el antisolvente es acetonitrilo.

13. Un proceso para la preparación de la forma polimórfica γ de (L)- Arginina de Perindoprilo de la reivindicación 1 al exponer la forma amorfa de (L)- Arginina de Perindoprilo a una humedad relativa de aproximadamente 90% durante varias horas.

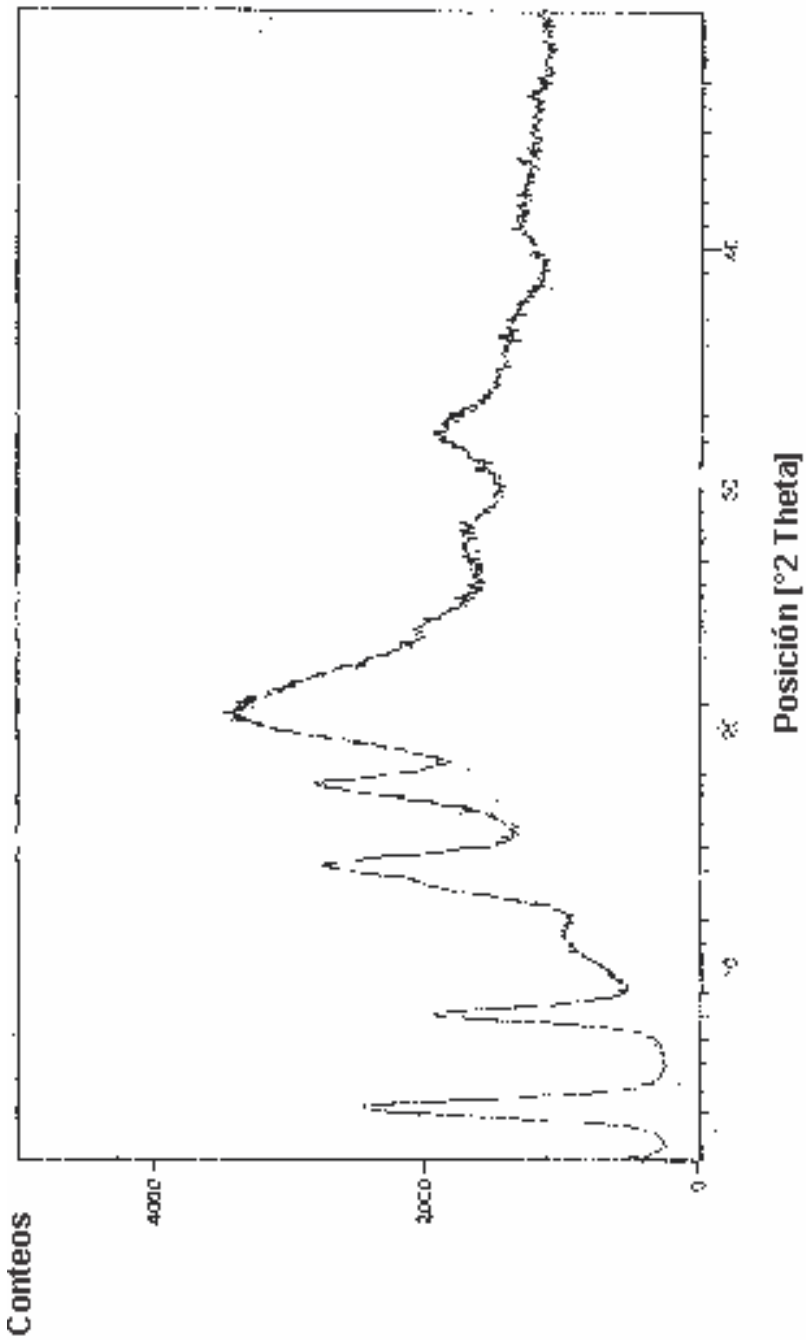


Figura 1

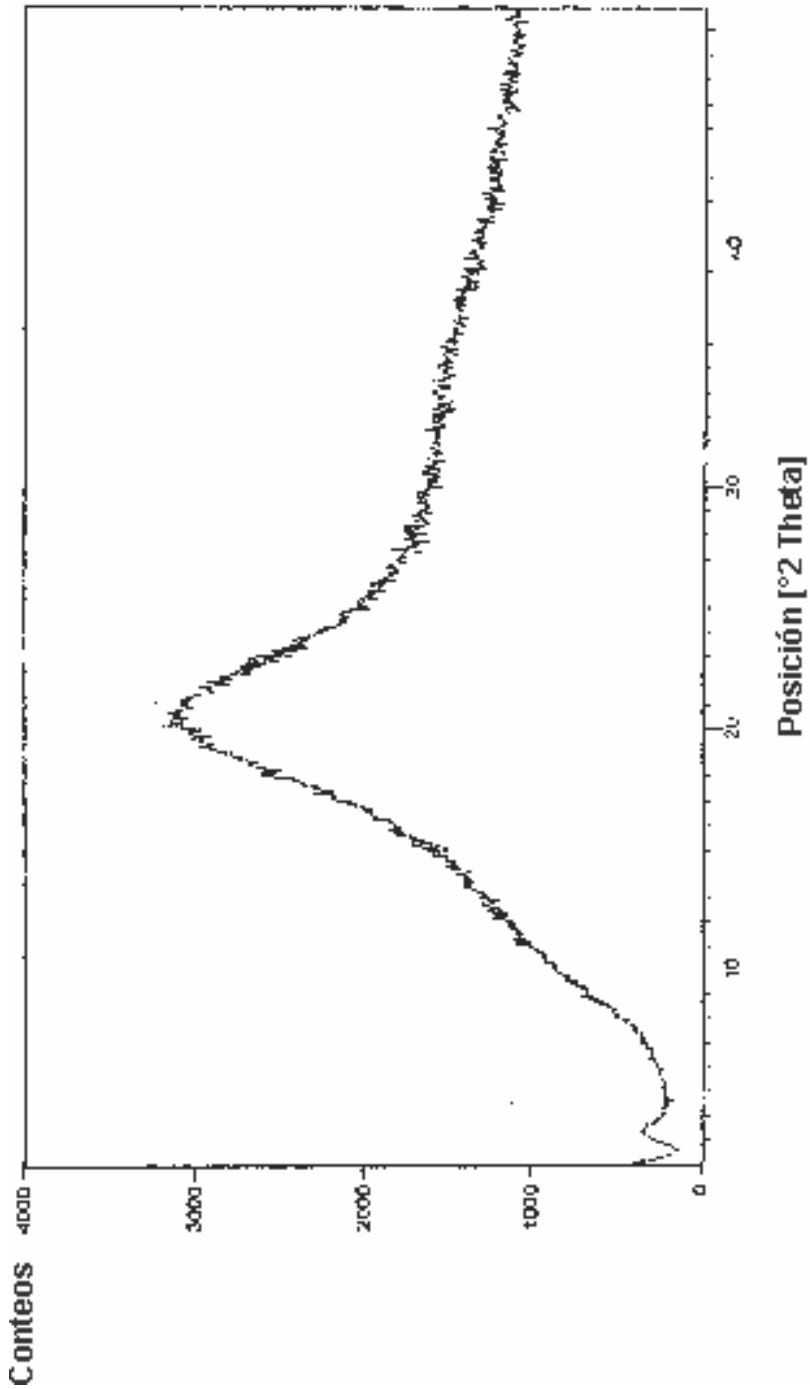


Figura 2

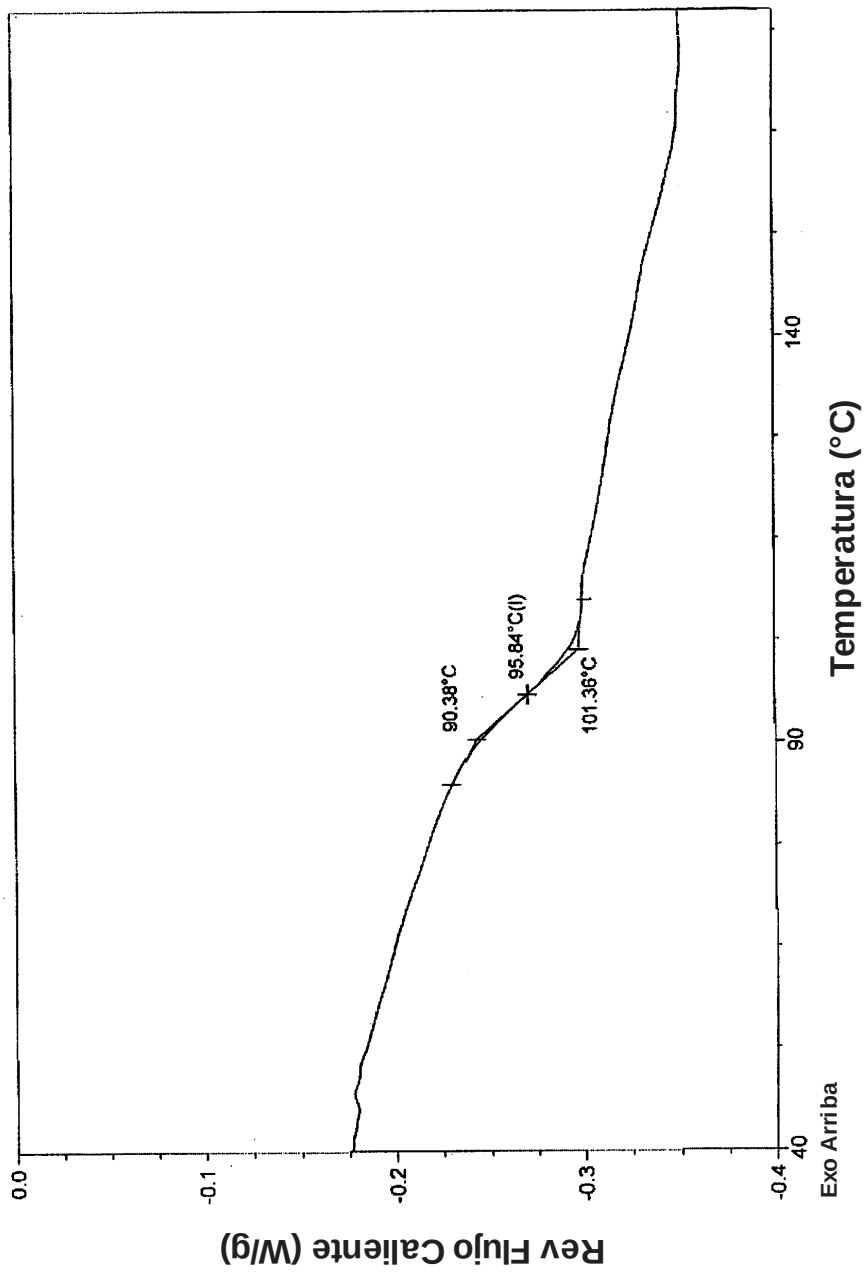

0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
Rev Flujo Caliente (W/g)
40
90
140
Exo Arriba
Temperatura (°C)
90.38°C
95.84°C(I)
101.36°C

Figura 3

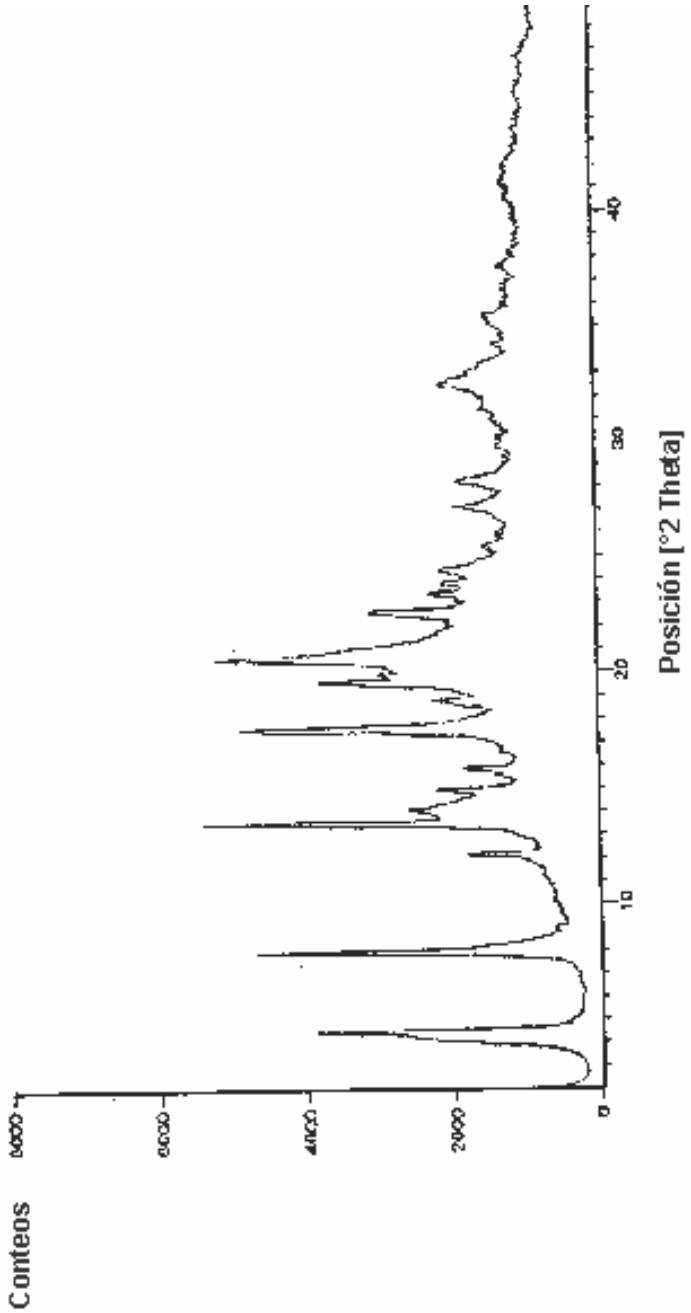


Figura 4

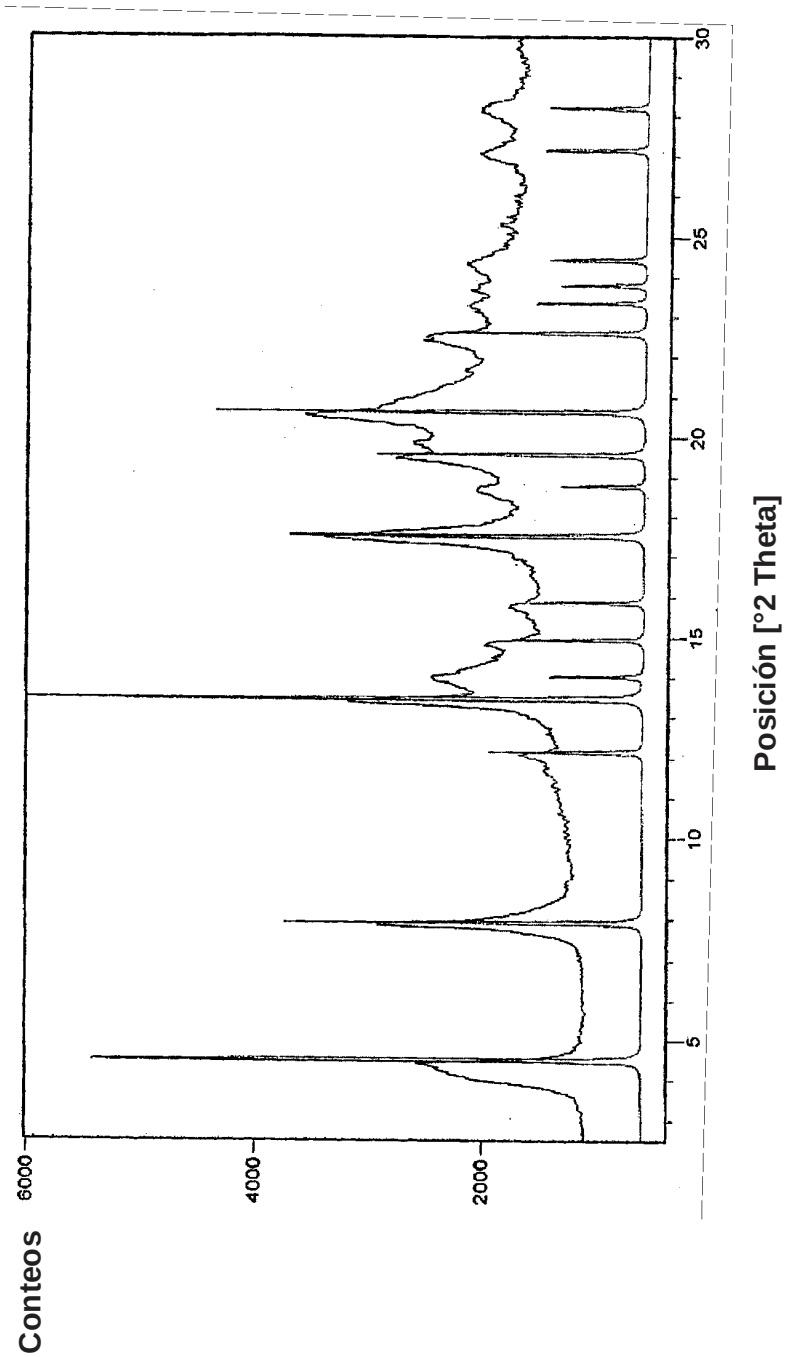


Figura 5

Figura 6