

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 227**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/16** (2006.01)

**A61K 31/401** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2008 E 08788654 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2173710**

54 Título: **Nueva forma cristalina**

30 Prioridad:

**10.08.2007 GB 0715626**

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

**14.01.2016**

73 Titular/es:

**GENERICS [UK] LIMITED (100.0%)  
Albany Gate Darkes Lane  
Potters Bar, Hertfordshire EN6 1AG, GB**

72 Inventor/es:

**BECKER, AXEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 556 227 T3

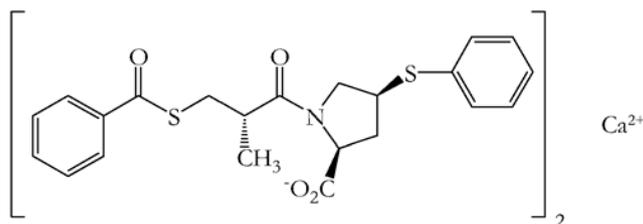
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nueva forma cristalina

## Área técnica de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina anhidra de zofenopril cálcico de fórmula (I), conocida químicamente como sal cálcica o hemi-cálcica de (4S)-1-[(2S)-3-(benzoiltio)-2-metilpropionil-4-(feniltio)-L-prolina. La presente invención se refiere además a un proceso para la preparación de la nueva forma cristalina de zofenopril cálcico, a su uso en composiciones farmacéuticas y al uso de la nueva forma cristalina y las composiciones en el tratamiento de la hipertensión y varias otras enfermedades.



Fórmula (I)

## 10 Antecedentes de la invención

Zofenopril es un inhibidor de la ACE no peptídico, que contiene sulfhidrilo, activo por vía oral, de acción prolongada, para el tratamiento de la hipertensión arterial. En la actualidad está aprobado en la forma de sal cálcica para el tratamiento de la hipertensión arterial.

- 15 Las formas del estado anterior de la técnica de zofenopril cálcico consisten en una forma monohidratada denominada forma C dada a conocer en la solicitud de patente internacional WO 2007/003963 y dos formas anhidras ambas dadas a conocer en las patentes de Estados Unidos U.S. 6,515,012 y US 6,521,760, y denominadas formas A y B.

- 20 Uno de los requisitos de un principio activo farmacéuticamente aceptable es que debe tener un perfil de disolución ventajoso que es un factor que contribuye de manera importante a la biodisponibilidad de un compuesto farmacéutico. Hay muchas rutas abiertas a los expertos para mejorar el perfil de disolución de un principio farmacéutico activo (PA) y, consiguientemente, de una composición farmacéutica que contiene el PA. Éstas incluyen reducir el tamaño de partícula del PA, agregar un surfactante a la composición o utilizar diferentes formas del compuesto como sales, solvatos o formas cristalinas que tengan un perfil de disolución ventajoso. Esta última ruta es la base de la presente solicitud. Generalmente los técnicos con experiencia esperan que las formas hidratadas de un compuesto químico tengan menores niveles de solubilidad en medios acuosos en comparación con las formas anhidras. Por lo tanto, es ventajoso proporcionar formas anhidras estables de un compuesto farmacéutico.

25 US 6,515,012 y US 6,521,760 tratan el estado anterior de la técnica divulgado en US 4,316,906 y describen el método para la preparación de zofenopril cálcico según se dio a conocer en US 4,316,906 que comprende los pasos siguientes:

- 30 (a) condensación entre cis-4-(feniltio)-L-prolina y cloruro de D-3-(benzoiltio)-2-metilpropionilo en solución acuosa manteniendo el pH a valores de 8-8.5 mediante adición de hidróxido de sodio 5 N, la acidificación posterior con HCl, la extracción con acetato de isobutilo y la concentración de los extractos, lavando con solución salina, para obtener (4S)-1-[(2S)-3-(benzoiltio)-2-metilpropinoil-4-(feniltio)-L-prolina;

- 35 (b) tratamiento del material resinoso del paso anterior en solución de isopropanol con 2-etil-hexanoato de potasio para obtener la sal de potasio correspondiente;

- (c) disolución de la sal de potasio en agua hasta una concentración de 5% y adición muy lenta, con siembra simultánea, de un ligero exceso de una solución acuosa de cloruro de calcio 2 N para precipitar la sal de calcio deseada, lavando bien el producto resultante con agua, secando al vacío a una temperatura comparativamente elevada para dar la sal de calcio deseada como un polvo seco con un punto de fusión de aproximadamente 250 °C;

- 40 (d) alternativamente se disuelve (4S)-1-[(2S)-3-(benzoiltio)-2-metilpropinoil]4-(feniltio)-L-prolina en etanol y se trata con el mismo volumen de una suspensión acuosa que contiene un equivalente de óxido de calcio; después de eliminar el etanol y lavando a continuación con éter, la suspensión acuosa se liofiliza para obtener la sal de calcio con un punto de fusión de 235-237 °C.

Según US 6,515,012 y US 6,521,760, la síntesis descrita en US 4,316,906 (citada antes en los puntos a, b y c) produce principalmente el polimorfo A, pero también el polimorfo B en porcentajes muy variables y nunca inferiores a 20%. Además, la síntesis alternativa descrita (citada en el punto d) proporciona un producto parcialmente amorfo con características muy variables, en el cual el polimorfo A, cuando está presente, lo está en concentraciones mucho menores que las obtenidas en el proceso precedente.

US 6,515,012 y US 6,521,760 ambas dan a conocer un proceso para la preparación del polimorfo A de zofenopril cálcico sustancialmente puro que comprende los pasos siguientes:

(a) reacción del cloruro del ácido S(-)-3-benzoiltio-2-metil-propanoico y cis-4-feniltio-L-prolina en agua a un pH que varía entre 9.0 y 9.5, y recuperación de zofenopril en forma ácida,

(b) salificación del zofenopril ácido con una sal de potasio en solución alcohólica y recuperación de la sal de potasio resultante,

(c) conversión de la sal de potasio en sal de calcio por adición de una solución acuosa de sal de potasio de zofenopril en una solución acuosa de cloruro de calcio a una temperatura de 70-90 °C con siembra simultánea para promover la precipitación del polimorfo A.

La síntesis que se da a conocer en las patentes de Estados Unidos mencionadas precedentemente para la preparación del polimorfo A tiene los inconvenientes siguientes:

- La reacción se lleva a cabo a una temperatura relativamente elevada (80-85 °C) a la cual es posible la interconversión de los polimorfos.
- El polimorfo A sustancialmente puro se puede obtener a partir del proceso anterior, pero no se puede descartar la posibilidad de obtener trazas del polimorfo B.

Las patentes de Estados Unidos mencionadas precedentemente también dan a conocer un proceso para la preparación del polimorfo B que comprende los pasos siguientes:

(a) Una solución de sal de potasio de zofenopril (0.27M) se asperja en agua tibia (55 °C), mientras se agrega solución de cloruro de calcio, siendo la solución tal que las cantidades totales de fármaco y cloruro de calcio son equimolares.

(b) La suspensión resultante que contiene el producto suspendido se calienta a 85 °C durante 12-14 horas para obtener la conversión completa en el polimorfo B.

(c) Después de enfriar a aproximadamente 25 °C, el producto se filtra, se lava con agua hasta que está sustancialmente exento de iones cloruro y después se seca al vacío.

Los inventores de la presente encontraron las siguientes desventajas potenciales y reales con las formas A y B del estado anterior de la técnica:

- La absorción de cantidades considerables de humedad puede provocar la reversión a la forma hidratada.
- La absorción de humedad puede producir compuestos 'pegajosos' que son un problema durante la formulación del compuesto en combinaciones farmacéuticas.
- La absorción de cantidades considerables de agua puede tener un impacto en el perfil de disolución y causar un perfil de disolución incongruente.
- La absorción de humedad puede inducir procesos de degradación no sólo del PA, sino también de los excipientes potencialmente propensos que pueden ser utilizados en el producto farmacéutico.

Por lo tanto, sería ventajoso proporcionar nuevas formas cristalinas anhidras de zofenopril cálcico que sean esencialmente no higroscópicas y puedan superar los problemas asociados a las formas del estado anterior de la técnica. También sería ventajoso proporcionar un compuesto que tenga mayor cinética de disolución y que sea higroscópicamente estable.

### Resumen de la invención

Concordantemente, en un primer aspecto de la invención se proporciona la forma cristalina D de zofenopril cálcico que tiene los picos de XRPD característicos a siete o más (preferentemente ocho o más, o nueve) de 17.7, 18.0, 18.3, 19.2, 19.5, 19.9, 20.5, 21.9 y  $23.1 \pm 0.2$  °2 $\theta$ .

En una realización, el primer aspecto de la presente invención también proporciona la forma cristalina D de zofenopril cálcico que tiene sustancialmente los picos de XRPD característicos que se muestran en la tabla 1:

Tabla 1: muestra los picos de XRPD característicos de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención

Ángulo 2-Theta	Valor d (Angstrom)	Ángulo 2-Theta	Valor d (Angstrom)
4.2	20.84	19.9	4.45
4.8	18.43	20.5	4.32
7.7	11.48	20.9	4.25
8.9	9.91	21.3	4.17
9.6	9.17	21.9	4.06
11.5	7.68	22.4	3.97
13.5	6.53	23.1	3.85
13.7	6.44	24.2	3.68
15.5	5.70	24.5	3.63
17.1	5.18	25.2	3.53
17.7	5.02	25.8	3.45
18.0	4.93	26.1	3.41
18.3	4.83	26.7	3.34
19.2	4.61	27.3	3.27
19.5	4.55	27.8	3.21

En otra realización, el primer aspecto de la presente invención también proporciona la forma cristalina D de zofenopril cálcico que tiene el patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la figura 1.

5 Aún en otra realización, el primer aspecto de la presente invención también proporciona la forma cristalina D de zofenopril cálcico que tiene un trazado de calentamiento de DSC sustancialmente como se muestra en la figura 2. Preferentemente la forma cristalina D del zofenopril cálcico se caracteriza por una DSC con un pico endotérmico a aproximadamente 275 °C.

10 En otra realización, el primer aspecto de la presente invención también proporciona la forma cristalina D de zofenopril cálcico que tiene un trazado de calentamiento de TGA sustancialmente como se muestra en la figura 3.

15 En una realización, el primer aspecto de la presente invención también proporciona la forma cristalina D de zofenopril cálcico que tiene una isoterma de sorción de vapor de agua sustancialmente como se muestra en la figura 4. Preferentemente la forma cristalina D de zofenopril cálcico se caracteriza por una isoterma de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de menos de 0.5% en peso hasta un nivel de humedad relativa de 70% de hr y/o una absorción de agua de menos de 1% en peso hasta un nivel de humedad relativa de 90% de hr.

20 En ciertas realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención, se proporciona la forma cristalina D de zofenopril cálcico donde el zofenopril cálcico contiene menos de 10% de zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas, preferentemente el zofenopril cálcico contiene menos de 5% de zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas, más preferentemente el zofenopril cálcico contiene menos de 1% de zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas, y muy preferentemente el zofenopril cálcico contiene menos del 0.1% de zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas. Por lo tanto, preferentemente la forma cristalina D de zofenopril cálcico de la presente invención tiene una pureza polimórfica de al menos 90%, preferentemente de al menos 95%, preferentemente de al menos 99%, preferentemente de al menos 99.9%, medida por XRPD o DSC.

En otras realizaciones del primer aspecto según la invención, la forma cristalina D de zofenopril cálcico contiene menos de 5% de impurezas químicas que no sean zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas, preferentemente menos de 3%, preferentemente menos de 2%, preferentemente menos de 1%. Por lo tanto, preferentemente la forma cristalina D de zofenopril cálcico de la presente invención tiene una pureza química de al menos 95%, preferentemente de al menos 97%, preferentemente de al menos 98%, preferentemente de al menos 99%, medida por HPLC.

La forma cristalina D de zofenopril cálcico del primer aspecto de la presente invención es adecuada para utilizar como un medicamento, preferentemente para utilizar como un inhibidor de la ACE, más preferentemente para utilizar en la reducción de la presión arterial o en una realización alternativa para el tratamiento o la prevención de hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca crónica.

Los inventores encontraron que la forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención tiene una serie de cualidades y ventajas sorprendentes respecto a las formas del estado anterior de la técnica. El comportamiento no higroscópico de la nueva forma anhidra resulta en un producto con un contenido de agua bajo y controlado en todo el intervalo de humedad relativa, lo que es beneficioso en términos de una serie de propiedades:

- menor potencial para la ocurrencia de hidrólisis y otros procesos de degradación inducidos por el agua.
- menor potencial para inducir la conversión fraccionada de la sal de calcio en el ácido libre debido a la presencia de agua. El ácido libre tiene generalmente menores niveles de solubilidad en comparación con una forma salina de carboxilato.
- menor potencial para la adherencia de las partículas del PA como consecuencia de la formación de puentes entre partículas por el agua.
- ser anhidra, la forma D tiene una cinética de disolución más ventajosa, dado que las formas anhidras presentan generalmente mejores niveles de solubilidad en medios acuosos en comparación con las formas hidratadas.

Además, aunque sin desear regirnos por la teoría, se espera que la forma D tenga mayor velocidad de disolución en comparación con la forma B del estado anterior de la técnica, ya que hay que superar una menor entalpía de red durante el proceso de disolución de la forma D.

El análisis termogravimétrico (TGA) de la nueva forma D anhidra reveló que no se encuentra una pérdida de peso significativa hasta temperaturas de aproximadamente 260 °C (ver Figura 3), cuando comienzan los procesos de degradación. La pérdida de peso detectada entre 25 y 105 °C, que es equivalente a la pérdida por secado (LOD), es menor de 0.5% en peso, lo que confirma que la nueva forma D anhidra no contiene cantidades significativas de solventes residuales, inclusive agua.

Por otra parte, los estudios de sorción de vapor de agua en la nueva forma D anhidra, cuyos resultados se muestran en la figura 4, mostraron que esta forma absorbe sólo pequeñas cantidades de agua en todo el intervalo de humedad relativa de 0-95% de hr. Se observaron niveles de absorción de agua en el equilibrio menores de 0.5% en peso hasta un nivel de humedad relativa de 70% de hr, lo que se puede considerar el límite superior de las condiciones de humedad ambientales. La exposición a niveles de humedad relativa elevada, superiores a 90% de hr demostró una absorción máxima de agua de aprox. 1% en peso, lo que se puede considerar todavía un contenido de agua bajo. La comparación con estudios equivalentes en la forma B del estado anterior de la técnica mostró que la forma B presenta un nivel de absorción de agua máximo significativamente mayor de aproximadamente 2.5% en peso a niveles de humedad relativa elevados. Los resultados de estos estudios de sorción de vapor de agua en la forma B del estado anterior de la técnica se muestran en la figura 5.

Además, la isoterma de sorción de vapor de agua demostró que la forma anhidra D no se reconvierte fácilmente en la forma hidratada C al ser expuesta al vapor de agua. Esto confirma nuevamente que la nueva forma D anhidra se puede considerar suficientemente estable a temperatura ambiente.

Por lo tanto, la forma cristalina D de zofenopril cálcico del primer aspecto de la presente invención es una forma cristalina anhidra, esencialmente no higroscópica, que es sustancialmente higroscópicamente estable, y se espera que tenga un perfil de disolución ventajoso en comparación con las formas del estado anterior de la técnica de zofenopril cálcico.

Un segundo aspecto proporciona un proceso para preparar la forma cristalina D de zofenopril cálcico según el primer aspecto, que consiste en secar una forma hidratada de zofenopril cálcico, preferentemente en una atmósfera inerte. En una realización particularmente preferida, la atmósfera inerte es atmósfera de flujo de nitrógeno, que en otras realizaciones preferidas tiene una velocidad de flujo de aproximadamente 500 ml/min.

En otras realizaciones, el proceso comprende secar el zofenopril cálcico hidratado preferentemente entre 40 °C y 140 °C. Preferentemente el zofenopril cálcico hidratado se seca hasta que el contenido de humedad cae por debajo

de aproximadamente 1%, más preferentemente hasta que el contenido humedad cae por debajo de aproximadamente 0.5%. El tiempo que toma que el zofenopril cálcico hidratado se seque es también una realización importante. Por lo tanto, en una realización preferida, el zofenopril cálcico hidratado se seca durante aproximadamente 120 minutos o menos, más preferentemente durante aproximadamente 60 minutos o menos, muy preferentemente durante aproximadamente 30 minutos o menos. En otras realizaciones preferidas, el zofenopril cálcico hidratado es la forma C hidratada.

En un tercer aspecto según la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que contiene la forma cristalina D de zofenopril cálcico según cualquiera de los aspectos de la invención descritos previamente. En realizaciones preferidas, la composición contiene además uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Una realización particularmente preferida, estipula que la composición es para administración oral o parenteral. Por ejemplo, las realizaciones preferidas consisten en composiciones en forma de comprimido, cápsula, jarabe, suspensión o elixir para administración oral o en una forma adecuada para preparar un jarabe, una suspensión o un elixir para administración oral. Otras realizaciones preferidas consisten en composiciones en forma de una solución o suspensión estéril para administración parenteral o en una forma adecuada para preparar una solución o suspensión estéril para administración parenteral. En otras realizaciones preferidas, la composición es una forma farmacéutica unitaria que contiene zofenopril cálcico según la invención en una cantidad entre 1 mg y 500 mg.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica para utilizar como inhibidor de la ACE, preferentemente para reducir la presión arterial o en realizaciones alternativas para el tratamiento o la prevención de hipertensión, descompensación cardíaca, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca crónica.

La forma cristalina D de zofenopril cálcico descrita en este documento se puede usar en un método para reducir la presión arterial, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según cualquier aspecto o realización mencionados precedentemente, a un paciente que la necesita.

La forma cristalina D de zofenopril cálcico descrita en este documento también se puede usar en un método de tratamiento o prevención de hipertensión, descompensación cardíaca, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca crónica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según cualquier aspecto o realización mencionados precedentemente, a un paciente que la necesita.

En realizaciones preferidas de los métodos descritos antes, el paciente es un mamífero, preferentemente un ser humano.

En otras realizaciones preferidas de los métodos descritos antes, la cantidad de la forma cristalina D de zofenopril cálcico administrada es de 0.1 mg a 100 mg por kg por día.

Un cuarto aspecto según la invención, proporciona el uso de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según cualquier aspecto mencionado precedentemente, para la fabricación de un medicamento destinado a reducir la presión arterial.

Un quinto aspecto proporciona el uso de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según cualquier aspecto mencionado precedentemente, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de hipertensión, descompensación cardíaca, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca crónica.

#### Breve descripción de las figuras adjuntas

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de polvos (XRPD) de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención.

Figura 2: Trazado de calentamiento de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención.

Figura 3: Trazado de calentamiento del análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención.

Figura 4: Isoterma de sorción de vapor de agua de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención.

Figura 5: Isoterma de sorción de vapor de agua de la forma B de zofenopril cálcico del estado anterior de la técnica.

Figura 6: Patrón de difracción de rayos X de polvos (XRPD) de la forma B de zofenopril cálcico del estado anterior de la técnica.

### Descripción detallada de la invención

Las expresiones 'forma cristalina' y 'forma polimórfica' se utilizan indistintamente en este documento.

5 Los datos de difracción de rayos X de polvos se obtuvieron por métodos conocidos en el área, empleando un difractómetro de polvos Bruker D8 Advance con detector de centelleo bajo los parámetros siguientes:

- Modo de reflectancia
- Radiación Cu K $\alpha$  (1.5406 Å)
- Intervalo de barrido: 2-30 °2 $\theta$

10 • Tamaño del paso: 0.02 °2 $\theta$

- Tiempo por paso: 6 s

Los trazados de XRPD resultantes se muestran en la figura 1 que representa la forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención y en la figura 6 que muestra la forma B del estado anterior de la técnica.

15 Los compuestos obtenidos mediante los procesos según la invención como los descritos antes y en los ejemplos siguientes, también fueron sometidos a calorimetría diferencial de barrido (DSC). El trazado resultante se muestra en la figura 2. Los datos del análisis térmico de DSC se obtuvieron usando un equipo Mettler-Toledo DSC821e bajo los parámetros siguientes:

- Perfil de temperatura: 25-300 °C a 5 °C/min
- Gas de purga de nitrógeno: 50 ml/min

20 • Recipiente de aluminio: 40  $\mu$ l, perforado antes del barrido

Los compuestos obtenidos mediante los procesos según la invención como los descritos antes y en los ejemplos siguientes, también fueron sometidos a análisis termogravimétrico (TGA). Un ejemplo de trazado de TGA se muestra en la figura 3. Se puede observar que la forma D según la invención es químicamente estable a las temperaturas del procesamiento y a las temperaturas de almacenamiento, es decir no se observa degradación por conversión a otras formas polimórficas. De hecho, los experimentos de DSC y XRPD indican que no se produce ninguna transición polimórfica de la forma cristalina D hasta temperaturas de aproximadamente 140 °C. Los datos del análisis de TGA se obtuvieron usando un equipo Mettler-Toledo TGA851e bajo los parámetros siguientes:

- Perfil de temperatura: 25-300 °C a 5 °C/min
- Gas de purga de nitrógeno: 50 ml/min

30 • Recipiente de aluminio: 40  $\mu$ l, perforado antes del barrido

La determinación de las isotermas de sorción de vapor de agua de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención y de la forma B del estado anterior de la técnica, se llevaron a cabo mediante sistemas de medición de la superficie DVS-HT. Las isotermas resultantes, como las que se muestran en la figura 4 y 5 respectivamente, se obtuvieron bajo los parámetros siguientes:

- 35
- Temperatura = 25 °C
  - Perfil de humedad: Desorción 1: 50-0% de humedad relativa (hr) en pasos de 10% Adsorción: 0-90% de hr en pasos de 10%, 95% de hr Desorción 2: 95 % de hr, 90-50% de hr en pasos de 10%
  - Tiempo de equilibrado por etapa de hr: 240 min (0% de hr), 180 min (todos otros niveles de hr)

40 Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica preparada mezclando la forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La forma cristalina D de zofenopril cálcico de la invención se puede utilizar en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por el receptor de la angiotensina tipo II en un sujeto que la necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la forma cristalina D de zofenopril cálcico según cualquiera de las realizaciones de la invención o de la composición farmacéutica descrita antes. También está incluido en la invención

45 el uso de la forma cristalina D de zofenopril cálcico, que en las realizaciones preferidas está sustancialmente exenta de otras formas de zofenopril cálcico, para la preparación de un medicamento para utilizar como inhibidor de la ACE.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen la forma cristalina D de zofenopril cálcico. Se prefiere que la forma cristalina D de zofenopril cálcico sea sustancialmente pura, pero esto no es limitante para el trabajo de la invención. La forma cristalina D de zofenopril cálcico, preparada mediante los procesos de la presente invención o de hecho por cualquier otro procedimiento concebido por los técnicos con experiencia, es ideal para la formulación de productos farmacéuticos. Además del principio o los principios activos, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener uno o más excipientes.

Los excipientes se agregan a la composición para diversos propósitos. Los diluyentes aumentan el volumen de una composición farmacéutica sólida y pueden hacer que una forma farmacéutica que contiene la composición sea más fácil de manipular por el paciente o el cuidador. Los diluyentes para las composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ej. Avicel®), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato dibásico de calcio dihidratado, fosfato tribásico de calcio, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (por ej. Eudragit®), cloruro de potasio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y talco.

Las composiciones farmacéuticas sólidas que son compactadas en una forma farmacéutica, como un comprimido, pueden contener excipientes cuya función incluye ayudar a aglutinar el principio activo y otros excipientes después de la compresión. Los aglutinantes para las composiciones farmacéuticas sólidas incluyen acacia, ácido algínico, carbómero (por ej. Carbopol®), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ej. Klucel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ej. Methocel®), glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa polimetacrilatos, povidona (por ej. Kollidon®, Plasdane®), almidón pregelatinizado, alginato de sodio y almidón.

La velocidad de disolución de una composición farmacéutica sólida compactada en el estómago del paciente, se puede aumentar mediante la adición de un desintegrante a la composición. Los desintegrantes incluyen ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (por ej. Ac-Di-Sol®, Primellose®), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (por ej. Kollidon®, Polyplasdone®), goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato de almidón sódico (por ej. Explotab®) y almidón.

Se pueden añadir deslizantes para mejorar la fluidez de una composición sólida no compactada y para mejorar la exactitud de la dosis. Los excipientes que pueden actuar como deslizantes incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato tribásico de calcio.

Cuando una forma farmacéutica como un comprimido se prepara por compactación de una composición en polvo, la composición se somete a presión desde un punzón y una matriz. Algunos excipientes y principios activos tienen tendencia a adherirse a las superficies del punzón y la matriz, lo que puede hacer que el producto tenga picaduras y otras irregularidades superficiales. Se puede añadir un lubricante a la composición para reducir la adhesión y facilitar la liberación del producto desde la matriz. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc.

Los aromatizantes y potenciadores del sabor hacen a la forma farmacéutica más agradable para el paciente. Los aromatizantes y potenciadores del sabor comunes para los productos farmacéuticos que pueden ser incluidos en la composición de la presente invención incluyen maltol, vainillina, etil vainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol y ácido tartárico.

Las composiciones sólidas y líquidas se pueden teñir con cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su aspecto y/o facilitar la identificación del producto por el paciente y la concentración de la unidad de dosificación.

En el proceso de preparación de las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, el zofenopril cálcico según la invención y cualquier otro excipiente sólido se disuelven, se disuelven parcialmente o se suspenden en un vehículo como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

Por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica líquida que contiene zofenopril cálcico, donde el proceso comprende disolver, disolver parcialmente o suspender la forma cristalina D de zofenopril cálcico según la invención en un vehículo como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener además emulsionantes para dispersar uniformemente en toda la composición un principio activo u otro excipiente que no sea soluble en el vehículo. Los emulsionantes que pueden ser útiles en las composiciones líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, carragenina, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetosteárico y alcohol cetílico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención también pueden contener un agente para aumentar la viscosidad a fin de mejorar la sensación en la boca o las cualidades organolépticas del producto y/o cubrir el revestimiento del tubo gastrointestinal. Dichos viscosantes incluyen acacia, ácido algínico, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetosteárico, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato sódico, glicolato de almidón sódico, almidón, tragacanto y goma xantana.

Se pueden añadir edulcorantes como sorbitol, sacarina, sacarina sódica, sacarosa, aspartamo, fructosa, manitol y azúcar invertido para mejorar el sabor.

Se pueden añadir conservantes y quelantes como alcohol, benzoato de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido etilendiaminotetraacético en concentraciones seguras para la ingestión a fin de mejorar la estabilidad en el almacenamiento.

Según la presente invención, una composición líquida también puede contener un tampón como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio o acetato de sodio.

La elección de los excipientes y las cantidades utilizadas pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en formulación, basándose en la experiencia y la consideración de los procedimientos estándar y los trabajos de referencia en el área.

Las composiciones sólidas de la presente invención incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosis incluyen dosis adecuadas para la administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular e intravenosa), por inhalación y oftálmica. Aunque la administración más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y la gravedad de la afección en tratamiento, la vía que más se prefiere en la presente invención es la oral. Las dosis se pueden presentar de manera conveniente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en el área farmacéutica. Las formas farmacéuticas incluyen formas farmacéuticas sólidas, como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, sobres, trociscos y pastillas, así como jarabes líquidos, suspensiones y elixires.

La forma farmacéutica de la presente invención puede ser una cápsula que contenga la composición, preferentemente una composición sólida en polvo o granulada de la invención, dentro de una cubierta dura o blanda. La cubierta puede ser de gelatina y opcionalmente contener un plastificante como glicerina y sorbitol, y un opacificante o colorante. El principio activo y los excipientes se pueden formular en composiciones y formas farmacéuticas según los métodos conocidos en el área.

Una composición para preparar comprimidos o llenar cápsulas se puede preparar por granulación húmeda. En la granulación húmeda, algo o todo el principio activo y los excipientes en polvo se mezclan y luego se mezclan aún más en presencia de un líquido, habitualmente agua, que hace que el polvo se aglutine en gránulos. El granulado se tamiza y/o se muele, se seca y después se tamiza y/o se muele hasta el tamaño de partícula deseado. El granulado se puede compactar después para formar comprimidos, o se le pueden agregar otros excipientes antes de la compresión, como un deslizante y/o un lubricante.

Una composición para comprimir se puede preparar convencionalmente por mezcla en seco. Por ejemplo, la composición mezclada de los principios activos y los excipientes se puede compactar en forma de bala o lámina y después triturar para formar gránulos compactados. A continuación los gránulos compactados se pueden comprimir para formar los comprimidos.

Como alternativa a la granulación seca, una composición mezclada se puede comprimir directamente en una forma farmacéutica compactada empleando técnicas de compresión directa. La compresión directa produce un comprimido más uniforme, sin gránulos. Los excipientes que son particularmente adecuados para preparar comprimidos mediante compresión directa, incluyen celulosa microcristalina, lactosa secada por aspersion, fosfato dicálcico dihidratado y sílice coloidal. El uso adecuado de estos y otros excipientes en la preparación de comprimidos por compresión directa, es conocido por los técnicos con experiencia y habilidad en problemas de formulación particulares de la preparación de comprimidos por compresión directa.

El relleno de una cápsula de la presente invención puede comprender cualquiera de las mezclas y los granulados mencionados precedentemente que fueron descritos con referencia a la preparación de comprimidos, sin embargo, no se someten al paso final de compresión.

Ciertos aspectos de la invención se ilustran más detalladamente mediante los ejemplos no limitantes siguientes.

### Ejemplos

Los ejemplos siguientes muestran procesos según la invención para preparar la nueva forma D anhidra de zofenopril cálcico según la invención. Comprenden el secado de la forma C hidratada de zofenopril cálcico a temperaturas elevadas y en atmósfera de nitrógeno seco.

Ejemplo 1

Aproximadamente 100 mg de zofenopril cálcico se secaron a 50 °C durante 120 minutos en una atmósfera de flujo de nitrógeno (velocidad de flujo: 500 ml/min). La muestra se acondicionó finalmente a 30 °C durante 30 minutos en atmósfera de gas nitrógeno.

5 Ejemplo 2

Aproximadamente 100 mg de zofenopril cálcico se secaron a 50 °C durante 30 minutos en una atmósfera de flujo de nitrógeno (velocidad de flujo: 500 ml/min). La muestra se acondicionó finalmente a 30 °C durante 30 minutos en atmósfera de gas nitrógeno.

Ejemplo 3

10 Aproximadamente 100 mg de zofenopril cálcico se secaron a 70 °C durante 30 minutos en una atmósfera de flujo de nitrógeno (velocidad de flujo: 500 ml/min). La muestra se acondicionó finalmente a 30 °C durante 30 minutos en atmósfera de gas nitrógeno.

Ejemplo 4

15 Aproximadamente 100 mg de zofenopril cálcico se secaron a 90 °C durante 30 minutos en una atmósfera de flujo de nitrógeno (velocidad de flujo: 500 ml/min). La muestra se acondicionó finalmente a 30 °C durante 30 minutos en atmósfera de gas nitrógeno.

Ejemplo 5

20 Aproximadamente 100 mg de zofenopril cálcico se secaron a 110 °C durante 30 minutos en una atmósfera de flujo de nitrógeno (velocidad de flujo: 500 ml/min). La muestra se acondicionó finalmente a 30 °C durante 30 minutos en atmósfera de gas nitrógeno.

25 El proceso de secado detallado en los ejemplos anteriores produce la nueva forma D anhidra de zofenopril cálcico según la invención. Todos los compuestos cristalinos resultantes de los ejemplos anteriores se caracterizaron por difracción de rayos X de polvos (XRPD) y todos comprendieron reflejos como los compilados en la tabla 1 y un patrón de difracción de XRPD como el que se muestra en la figura 1. Por lo tanto, se determinó que los compuestos preparados mediante los ejemplos 1-5 eran la misma forma cristalina y eran diferentes de las formas A, B y C del estado anterior de la técnica. Además, después las muestras se 'acondicionaron', es decir, se permitió que se equilibraran. Esto demostró que, al enfriarse, no había ninguna conversión de la forma D resultante nuevamente en la forma C hidratada ni en otra forma cristalina menos ventajosa, y otra vez es una indicación de que la forma D según la invención es estable y tiene utilidad en composiciones farmacéuticas.

## REIVINDICACIONES

1. La forma cristalina D de zofenopril cálcico que tiene picos de XRPD característicos a 7 o más de 17.7, 18.0, 18.3, 19.2, 19.5, 19.9, 20.5, 21.9 y  $23.1 \pm 0.2$  °2 $\theta$ .

2. La forma cristalina D de zofenopril cálcico de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene los picos de XRPD característico siguientes:

Ángulo 2-Theta	Valor d (Angstrom)	Ángulo 2-Theta	Valor d (Angstrom)
4.2	20.84	19.9	4.45
4.8	18.43	20.5	4.32
7.7	11.48	20.9	4.25
8.9	9.91	21.3	4.17
9.6	9.17	21.9	4.06
11.5	7.68	22.4	3.97
13.5	6.53	23.1	3.85
13.7	6.44	24.2	3.68
15.5	5.70	24.5	3.63
17.1	5.18	25.2	3.53
17.7	5.02	25.8	3.45
18.0	4.93	26.1	3.41
18.3	4.83	26.7	3.34
19.2	4.61	27.3	3.27
19.5	4.55	27.8	3.21

5

3. La forma cristalina D de zofenopril cálcico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que:

(i) el zofenopril cálcico contiene menos de 10% de zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas; y/o

10 (ii) el zofenopril cálcico contiene menos de 5% de zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas; y/o

(iii) el zofenopril cálcico contiene menos de 1% de zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas; y/o

15 (iv) el zofenopril cálcico contiene menos de 0.1% de zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas; y/o

(v) el zofenopril cálcico contiene menos de 3% de impurezas químicas que no sean zofenopril cálcico en otras formas polimórficas o amorfas.

4. La forma cristalina D de zofenopril cálcico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para:

- (i) utilizar como un medicamento; y/o
  - (ii) utilizar como un inhibidor de la ACE; y/o
  - (iii) reducir la presión arterial; y/o
  - 5 (iv) tratar o prevenir la hipertensión, la descompensación cardíaca, el infarto de miocardio, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia cardíaca crónica.
5. Un proceso para preparar la forma cristalina D de zofenopril cálcico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende secar una forma hidratada de zofenopril cálcico.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que:
- (i) la forma hidratada de zofenopril cálcico se seca en una atmósfera inerte; y/o
  - 10 (ii) la forma hidratada de zofenopril cálcico se seca en una atmósfera inerte de flujo de nitrógeno; y/o
  - (iii) la forma hidratada de zofenopril cálcico se seca en una atmósfera inerte de flujo de nitrógeno con una velocidad de flujo de aproximadamente 500 ml/min; y/o
  - (iv) la forma hidratada de zofenopril cálcico es la forma C hidratada; y/o
  - (v) la forma hidratada de zofenopril cálcico se seca a una temperatura entre 40 °C y 140 °C; y/o
  - 15 (vi) la forma hidratada de zofenopril cálcico se seca hasta que el contenido de humedad es menor de aproximadamente 1%; y/o
  - (vii) la forma hidratada de zofenopril cálcico se seca hasta que el contenido de humedad es menor de aproximadamente 0.5%; y/o
  - (viii) la forma hidratada de zofenopril cálcico se seca durante aproximadamente 120 minutos o menos; y/o
  - 20 (ix) la forma hidratada de zofenopril cálcico se seca durante aproximadamente 60 minutos o menos; y/o
  - (x) la forma hidratada de zofenopril cálcico se seca durante aproximadamente 30 minutos o menos.
7. Una composición farmacéutica que contiene la forma cristalina D de zofenopril cálcico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o preparada mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7:
- 25 (i) que contiene además uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables; y/o
  - (ii) donde la composición es para administración oral o parenteral; y/o
  - (iii) donde la composición está en forma de comprimido, cápsula, jarabe, suspensión o elixir para administración oral o en una forma adecuada para preparar un jarabe, una suspensión o un elixir para administración oral, o donde la composición está en forma de una solución o suspensión estéril para administración parenteral o en una forma adecuada para preparar una solución o suspensión estéril para administración parenteral; y/o
  - 30 (iv) donde la composición está en una forma farmacéutica unitaria que contiene la forma cristalina D de zofenopril cálcico en una cantidad entre 1 mg y 500 mg; y/o
  - (v) para usar como un inhibidor de la ACE; y/o
  - 35 (vi) para reducir la presión arterial; y/o
  - (vii) para tratar o prevenir la hipertensión, la descompensación cardíaca, el infarto de miocardio, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia cardíaca crónica.
9. El uso de la forma cristalina D de zofenopril cálcico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o el uso de la forma cristalina D de zofenopril cálcico preparada mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, o el uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, para la fabricación de un medicamento destinado a reducir la presión arterial.
- 40 10. El uso de la forma cristalina D de zofenopril cálcico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o el uso de la forma cristalina D de zofenopril cálcico preparada mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, o el uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, para la fabricación de un medicamento

destinado a tratar o prevenir la hipertensión, la descompensación cardíaca, el infarto de miocardio, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia cardíaca crónica.

11. Un uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde la cantidad de la forma cristalina D de zofenopril cálcico a administrar es entre 0.1 mg y 100 mg por kg por día.

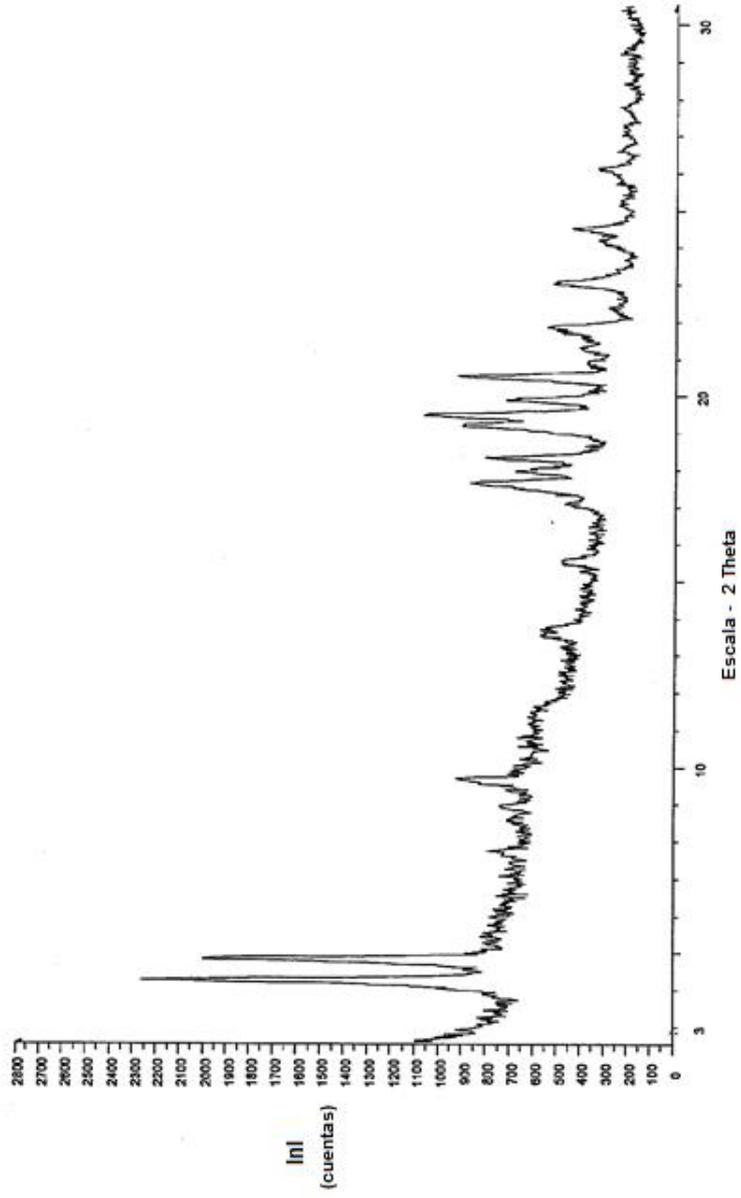


Figura 1

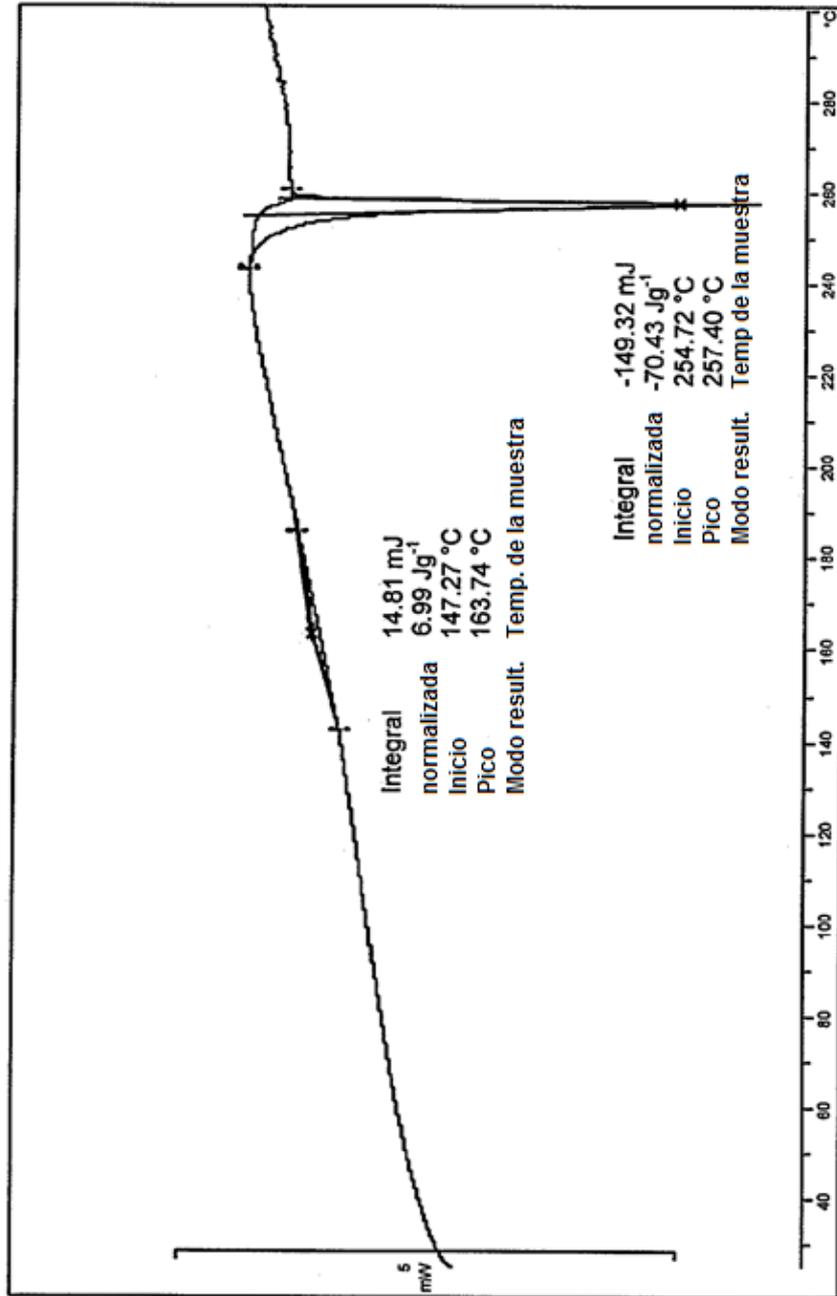


Figura 2

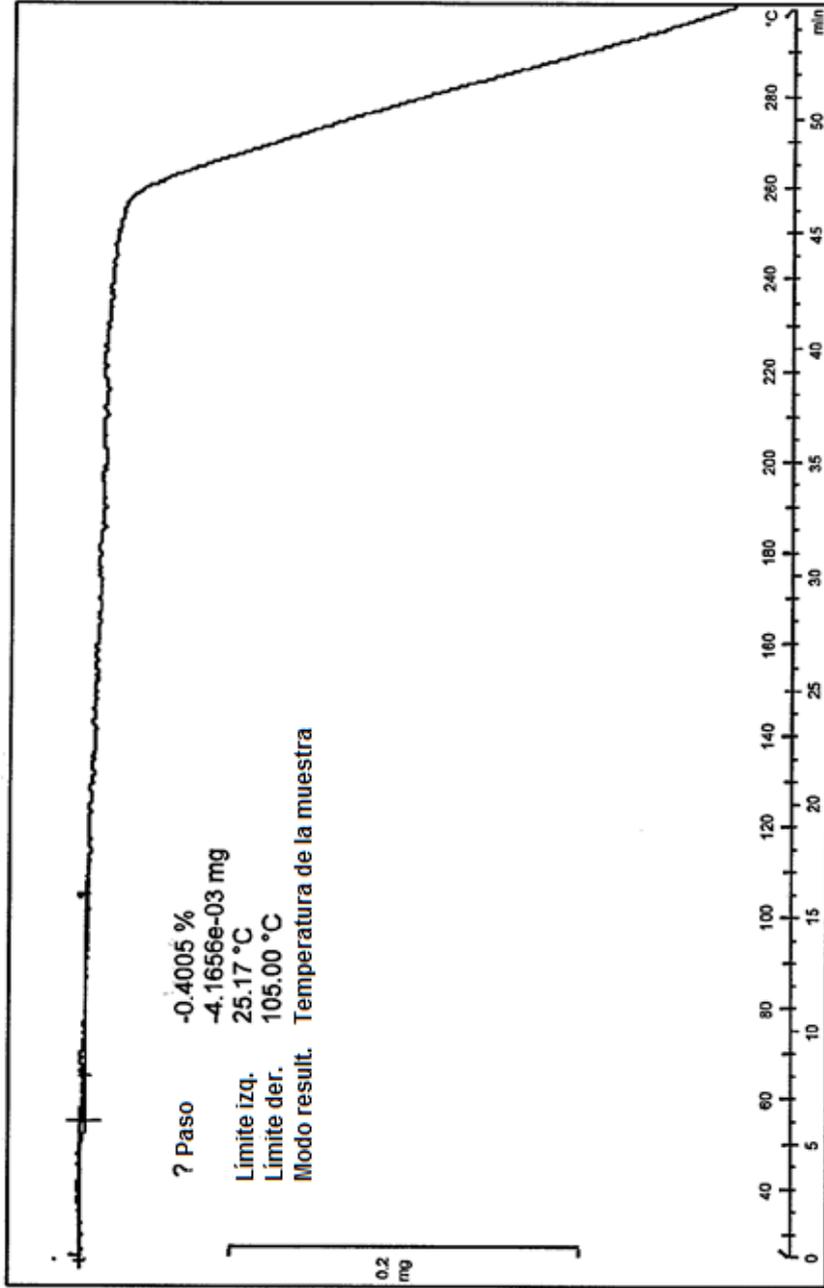


Figura 3

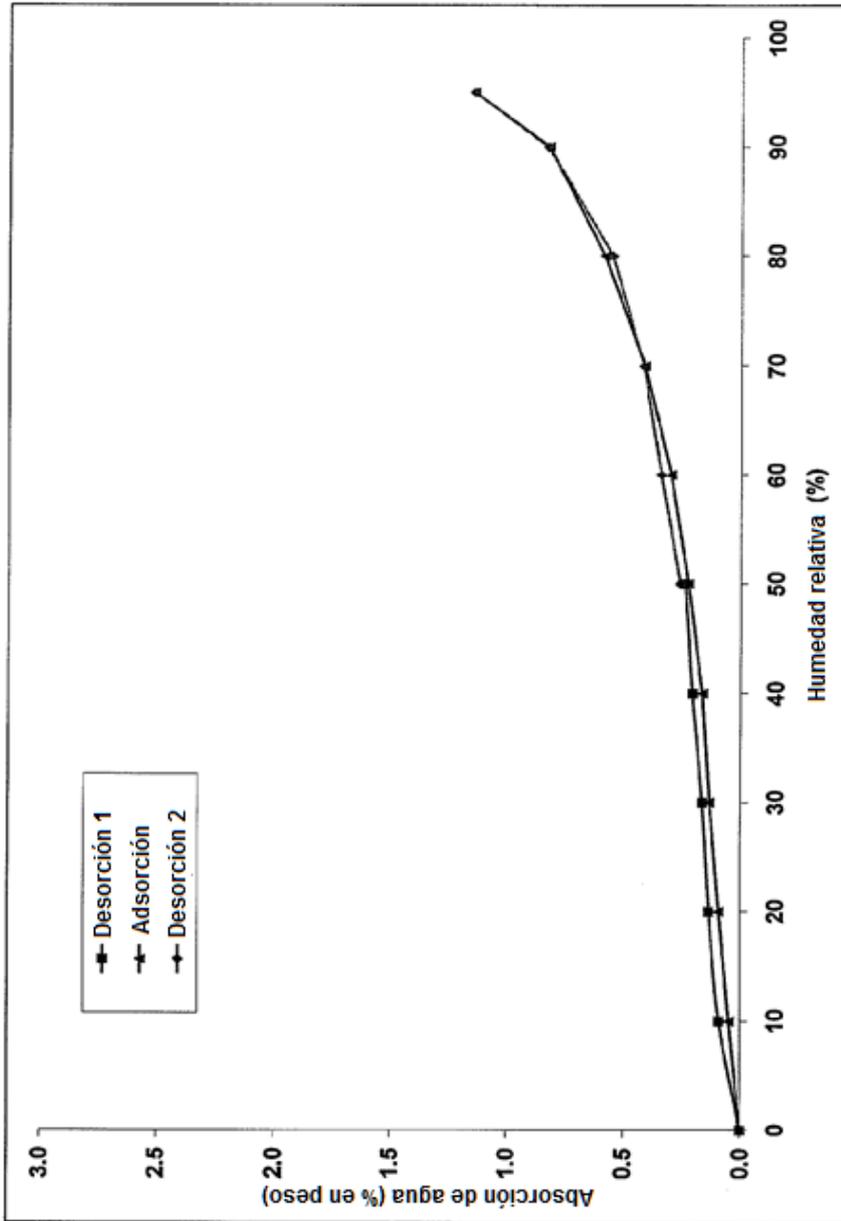


Figura 4

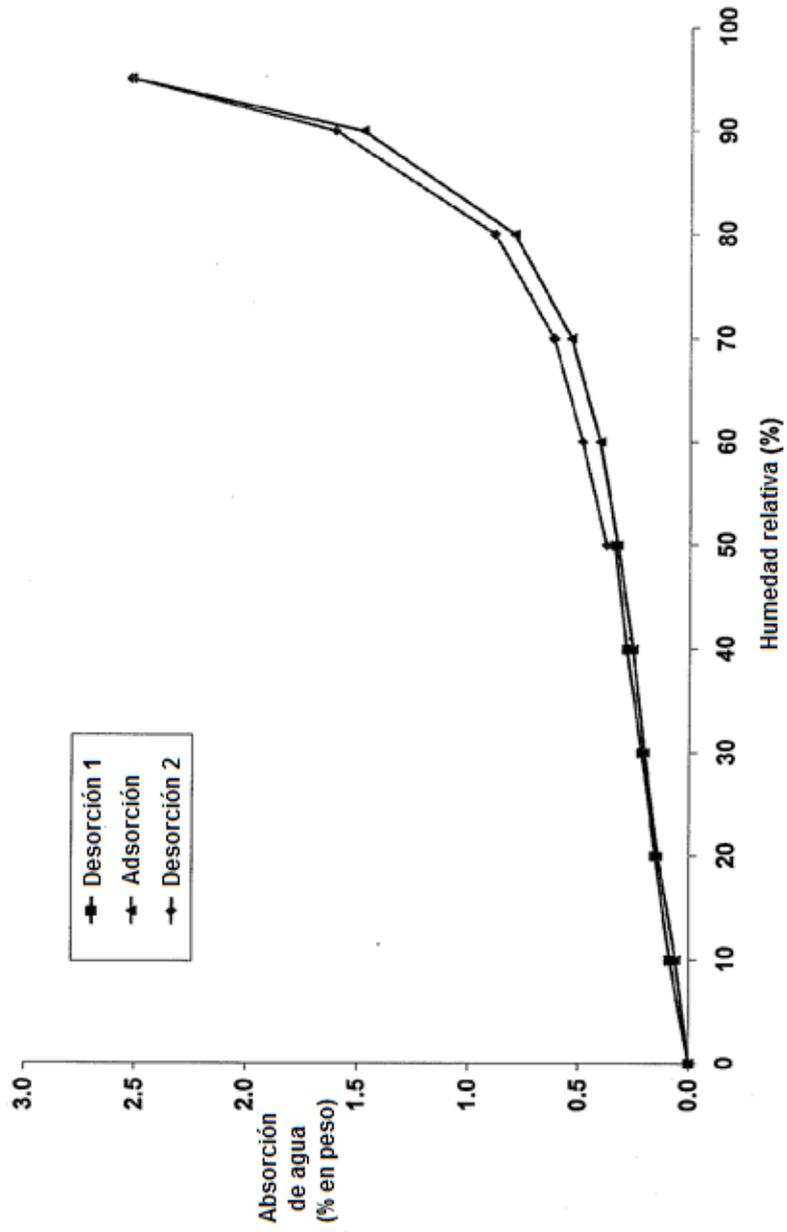


Figura 5

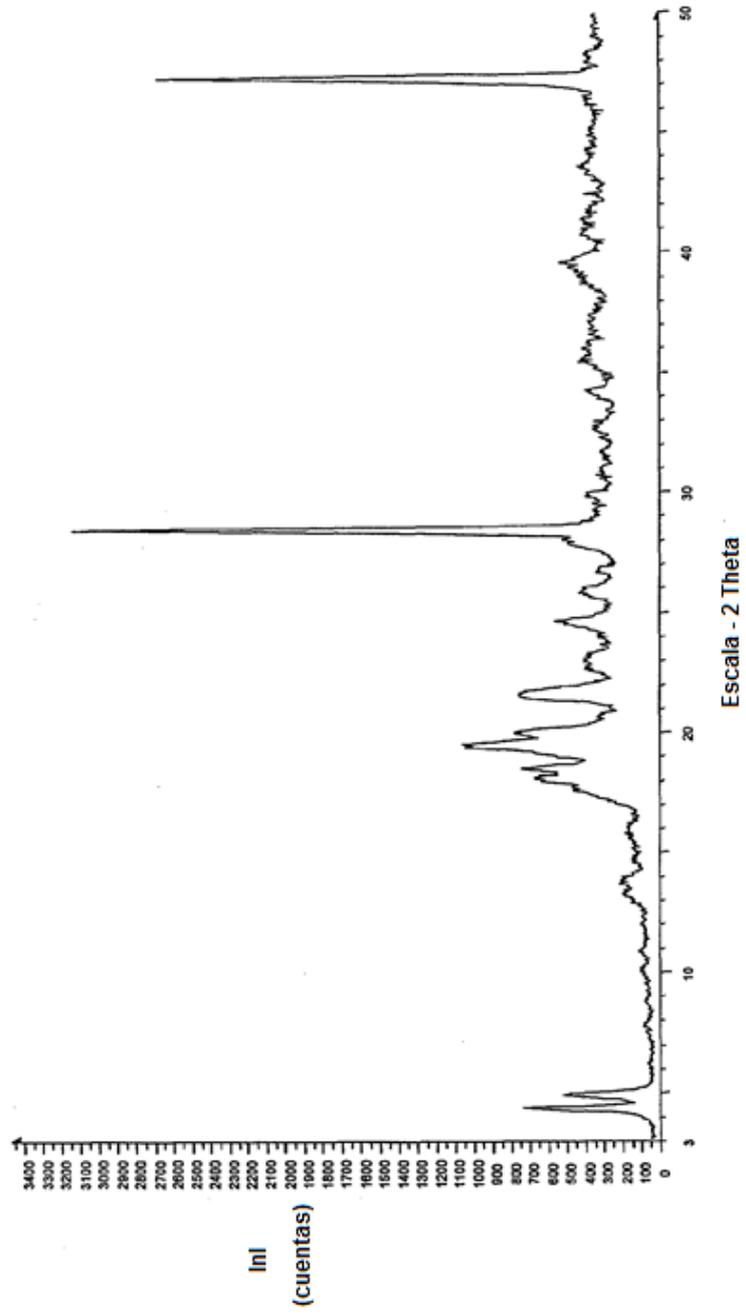


Figura 6