

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 502**

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: **30.06.2006 E 06744359 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 1899297**

54 Título: **Zofenopril calcio en forma de polimorfo C**

30 Prioridad:

01.07.2005 IN MU07802005

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

19.02.2016

73 Titular/es:

**GENERICS [UK] LIMITED (100.0%)
Building 4, Trident Place, Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire AL10 9UL, GB**

72 Inventor/es:

**GORE, VINAYAK G.;
PEHERE, ASHOK D.;
GAIKWAD, AVINASH C. y
VIJAYKAR, PRIYESH S.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 560 502 T3

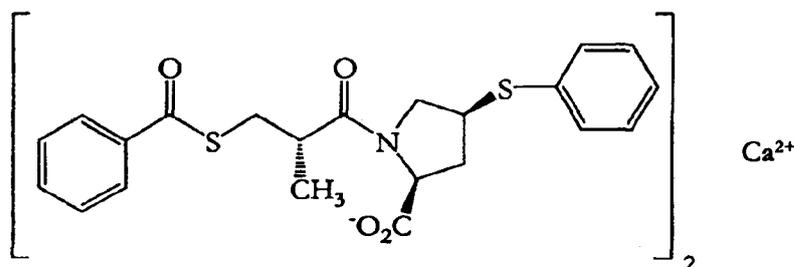
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Zofenopril calcio en forma de polimorfo C

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato de fórmula (I), conocido químicamente como (4S)-1-[(2S)-3-(benzoiltio)-2-metilpropionil]-4-(feniltio)-L-prolina, sal de calcio.



Fórmula (I)

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de la nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato y su uso en preparaciones farmacéuticas.

Antecedentes de la técnica

10 El zofenopril es un inhibidor de ACE sulfhidrílico activo por vía oral no peptídico con acción de larga duración, que está aprobado para el tratamiento de la hipertensión.

La patente de EE.UU. 6.515.012 y la patente de EE.UU. 6.521.760 discuten la técnica anterior descrita en la patente de EE.UU. 4.316.906 y describen que el método para la preparación de zofenopril calcio descrito en la patente de EE.UU. 4.316.906 comprende las siguientes etapas:

15 (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 la adición de hidróxido de sodio 5N, acidificación posterior con HCl, extracción con acetato de isobutilo y concentración de los extractos, lavando con solución salina, para dar (4S)-1-[(2S)-3-(benzoiltio)-2-metilpropionil]-4-(feniltio)-L-prolina;

20 (b) tratamiento del material resinoso de la etapa 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 2N para precipitar la sal de calcio deseada, lavar el producto resultante profusamente con agua, secar a vacío a una temperatura comparativamente alta para dar la sal de calcio deseada como un polvo seco con un punto de fusión de aproximadamente 250°C;

25 (d) alternativamente se disuelve la (4S)-1-[(2S)-3-(benzoiltio)-2-metilpropionil]-4-(feniltio)-L-prolina en etanol y se trata con el mismo volumen de una suspensión acuosa que contiene un equivalente de CaO; después de retirar el etanol y lavar posteriormente con agua, la suspensión acuosa se liofiliza para obtener la sal de calcio con un punto de fusión de 235-237°C.

30 Según la patente de EE.UU. 6.515.012 y la patente de EE.UU. 6.521.760, la síntesis descrita en la patente de EE.UU. 4.316.906 (citada anteriormente en los puntos a, b y c) da principalmente el polimorfo A, pero también polimorfo B en porcentajes muy variables y nunca por debajo de 20%. Además, la síntesis alternativa descrita (citada en el punto d) proporciona un producto parcialmente amorfo con características muy variables, en el que el polimorfo A, cuando está presente, está en concentraciones mucho más bajas que las obtenidas en el procedimiento precedente.

35 La patente de EE.UU. 6.515.012 y la patente de EE.UU. 6.521.760 describen ambas un procedimiento para la preparación de polimorfo A sustancialmente puro de zofenopril calcio que comprende las siguientes etapas:

(a) reacción de cloruro de ácido (S)(-)-3-(benzoiltio)-2-metil-propanoico y cis-4-(feniltio)-L-prolina en agua a un pH que oscila de 9,0-9,5 y recuperación de zofenopril en la forma ácida,

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

5 La síntesis descrita en las patentes de EE.UU. mencionadas anteriormente para la preparación del polimorfo A tiene los siguientes inconvenientes:

- La reacción se lleva a cabo a una temperatura relativamente alta (80-85°C), a la que la interconversión de los polimorfos es posible.
- Se puede obtener polimorfo A sustancialmente puro a partir del procedimiento anterior, pero la posibilidad de trazas de polimorfo B no puede ser descartada.

10

Las patentes de EE.UU. mencionadas anteriormente también describen un procedimiento para la preparación de polimorfo B que comprende las siguientes etapas:

15

(a) Se rocía una solución de sal de potasio de zofenopril (0,27M) en agua templada (55°C), mientras se añade una 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 en suspensión se calienta a 85°C durante 12-14 horas para obtener la conversión completa a 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 a vacío.

20

Ambos, polimorfo A y polimorfo B, son formas anhidras de zofenopril calcio.

Los presentes inventores han desarrollado un procedimiento para la preparación de una nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato, que da una nueva forma cristalina de zofenopril en condiciones de temperatura relativamente más suaves, impidiendo de este modo la interconversión de polimorfos. El nuevo polimorfo de zofenopril calcio se llama polimorfo C, y es una forma monohidrato de zofenopril calcio.

25

La nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato de la presente invención se puede usar en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos, cápsulas, etc.

Objetos de la invención

El primer objeto de la presente invención es una nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato, forma de polimorfo C, que exhibe el patrón de XRD característico bosquejado en la Tabla 1.

30

Un segundo objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de la nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato.

Un tercer objeto de la presente invención es una preparación farmacéutica que contiene la nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato.

35

Un cuarto objeto de la presente invención es un método para reducir la presión sanguínea, o tratar o prevenir la hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto de miocardio agudo, fallo cardiaco o fallo cardiaco crónico, que comprende administrar una cantidad eficaz de la nueva forma cristalina de zofenopril calcio a un paciente necesitado del mismo.

40

Un quinto objeto de la presente invención es un uso de la nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato para la fabricación de un inhibidor de ACE, o un medicamento para reducir la presión sanguínea, o un medicamento para tratar o prevenir la hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto de miocardio agudo, fallo cardiaco o fallo cardiaco crónico.

Compendio de la invención

Un primer aspecto de la presente invención proporciona zofenopril calcio monohidrato.

45

El primer aspecto de la presente invención proporciona además zofenopril calcio monohidrato en forma de polimorfo C.

El primer aspecto de la presente invención proporciona además zofenopril calcio monohidrato en forma cristalina que tiene entre otros los siguientes picos de XRD característicos: 4,9, 8,1, 9,1, 9,9, 14,5, 16,0, 17,5, 18,5, 19,0, 20,0, 20,5, 21,5, 22,3, 23,9 y $24,5 \pm 0,2$ grados 2θ , o zofenopril calcio en forma cristalina que tiene entre otros los siguientes picos de XRD característicos: 5,1, 8,2, 9,2, 10,0, 14,5, 16,1, 17,5, 18,5, 19,1, 20,1, 20,5, 21,5, 22,4, 24,1 y

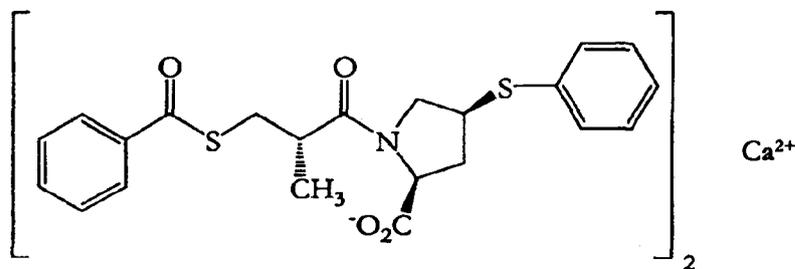
24,6 ± 0,2 grados 2θ.

Se encontró que el polimorfo de zofenopril calcio monohidrato de la presente invención es particularmente adecuado para la preparación de formas de dosificación. El polimorfo mostró excelente compresibilidad y otros rasgos necesarios para la preparación de formas de dosificación (p.ej. comprimidos). El polimorfo también mostró excelente estabilidad, sin que se detectaran cambios en la forma polimórfica después de la molienda y perforación de comprimidos.

Preferiblemente el polimorfo de zofenopril calcio monohidrato de la presente invención comprende menos que 10% de zofenopril calcio en otras formas polimórficas, preferiblemente menos que 5%, más preferiblemente menos que 2%, incluso preferiblemente menos que 1%. Preferiblemente el zofenopril calcio comprende menos que 3% de otras impurezas, más preferiblemente menos que 1%, incluso más preferiblemente menos que 0,5%.

El zofenopril calcio se puede usar como medicamento, por ejemplo, como inhibidor de ACE, para reducir la presión sanguínea, o para tratar o prevenir la hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto de miocardio agudo, fallo cardiaco o fallo cardiaco crónico.

Por tanto, según el primer aspecto de la presente invención, se proporciona una nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato, forma de polimorfo C, representada por la fórmula (I) y que exhibe un patrón de XRD característico como se muestra en la Tabla 1.



Fórmula (I)

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar zofenopril calcio monohidrato de la presente invención, que comprende las etapas de:

- (a) añadir una solución acuosa de una sal de calcio a una solución acuosa de una sal de zofenopril, y
- (b) separar el zofenopril calcio precipitado de las aguas madres.

Preferiblemente la sal de zofenopril es una sal metálica de zofenopril. Más preferiblemente la sal de zofenopril es zofenopril potasio, sodio, litio, calcio, magnesio o aluminio. Incluso más preferiblemente, la sal de zofenopril es zofenopril potasio.

Preferiblemente la sal de calcio es fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, óxido, hidróxido, carbonato, nitrato, sulfato o acetato de calcio. Más preferiblemente la sal de calcio es fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro u óxido. Incluso más preferiblemente la sal de calcio es cloruro de calcio.

Preferiblemente la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 60°C, preferiblemente a una temperatura de 25 a 60°C. En una realización, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de 30 a 60°C, preferiblemente de 40 a 60°C, preferiblemente de 50 a 60°C, preferiblemente de 55 a 60°C. En otra realización, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 30°C.

Preferiblemente la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de hasta 60°C durante 2 a 30 horas entre las etapas (a) y (b). En una realización, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 55 a 60°C durante 2 a 4 horas entre las etapas (a) y (b). En otra realización, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 25 a 30°C durante 20 a 30 horas entre las etapas (a) y (b).

Preferiblemente la mezcla de reacción se agita mientras es mantenida durante 2 a 30 horas entre las etapas (a) y (b).

En una realización, la precipitación de zofenopril calcio es facilitada mediante siembra con cristales. Sin embargo, es preferible no sembrar con cristales.

En la etapa (b), el zofenopril calcio monohidrato es separado preferiblemente de las aguas madres por filtración.

Preferiblemente la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 60°C, preferiblemente a una temperatura de 25 a 60°C. En una realización, la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 55 a 60°C. En otra realización, la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 30°C.

5 Preferiblemente el procedimiento comprende además la etapa de lavar el zofenopril calcio monohidrato con agua, preferiblemente hasta que el zofenopril calcio está exento de iones cloruro.

10 Preferiblemente el procedimiento comprende además la etapa de secar el zofenopril calcio monohidrato. Preferiblemente el zofenopril calcio se seca a presión reducida. Preferiblemente el zofenopril calcio se seca a una temperatura de hasta 60°C, preferiblemente a una temperatura de 40 a 60°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferiblemente el zofenopril calcio se seca hasta que el contenido de humedad cae por debajo de aproximadamente 1%, preferiblemente por debajo de aproximadamente 0,5%.

Preferiblemente la temperatura se mantiene a 60°C o menos sustancialmente durante todo el procedimiento. Para los fines de la presente invención, la temperatura se mantiene a 60°C o menos "sustancialmente durante todo el procedimiento", incluso si la temperatura sube ocasionalmente por encima de 60°C, a condición de que este aumento en temperatura no influya en la forma polimórfica del zofenopril calcio monohidrato obtenido.

15 Por tanto, según el segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende zofenopril calcio monohidrato de la presente invención. Preferiblemente la composición farmacéutica comprende además un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Preferiblemente la composición farmacéutica es adecuada para administración oral o parenteral. Preferiblemente la composición farmacéutica está en la forma de un comprimido, cápsula, jarabe, suspensión o elixir para administración oral o en la forma de una solución o suspensión estéril para administración parenteral.

25 Preferiblemente la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria que comprende zofenopril calcio en una cantidad de 1 mg a 500 mg, preferiblemente de 2 mg a 200 mg, preferiblemente de 3 mg a 100 mg, más preferiblemente de 4 mg a 60 mg. La forma de dosificación unitaria puede ser administrada una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día.

Preferiblemente la composición farmacéutica es adecuada para uso como inhibidor de ACE, para reducir la presión sanguínea, o para tratar o prevenir la hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto de miocardio agudo, fallo cardiaco o fallo cardiaco crónico.

30 Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona un método para reducir la presión sanguínea, o para tratar o prevenir la hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto de miocardio agudo, fallo cardiaco o fallo cardiaco crónico, que comprende administrar una cantidad eficaz de zofenopril calcio monohidrato de la presente invención a un paciente necesitado del mismo. Preferiblemente el paciente es un mamífero, más preferiblemente un ser humano. Preferiblemente la cantidad de zofenopril calcio monohidrato administrada es de 0,1 mg a 100 mg por kg por día, preferiblemente de 1 mg a 15 mg por kg por día.

35 Un quinto aspecto de la presente invención proporciona un uso de zofenopril calcio monohidrato de la presente invención para la fabricación de un inhibidor de ACE, un medicamento para reducir la presión sanguínea, o un medicamento para tratar o prevenir la hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto de miocardio agudo, fallo cardiaco o fallo cardiaco crónico.

40 **Descripción detallada de la invención**

La nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato de la presente invención se puede preparar por el siguiente procedimiento:

45 (a) A una solución acuosa de sal de potasio de zofenopril, se añade una solución acuosa de cloruro de calcio a 55-60°C y la suspensión resultante se agita durante tres horas. Después esta suspensión se filtra a 55°C y el producto se lava mediante agua hasta que está exento de iones cloruro.

(b) Los sólidos húmedos se secan a presión reducida a 50°C hasta que el contenido de humedad cae por debajo de 0,5%.

El patrón de XRD del producto así obtenido, polimorfo C, es diferente del polimorfo A y polimorfo B de zofenopril calcio reportados, como se representa en la Tabla 1.

ES 2 560 502 T3

Tabla 1 - Posición de comparación XRD [valores 2θ]

Polimorfo A (documento WO 00/07984)	Polimorfo B (documento WO 00/07984)	Nuevo Polimorfo C (preparado a 55-60°C y secado a 50°C)	Nuevo Polimorfo C (preparado a 25-30°C y secado a 25-30°C)
4,3			
	4,8		
		4,9	5,1
7,4			
		8,1	8,2
8,7			
		9,1	9,2
		9,9	10,0
10,1			
10,8			
11,7			
13,0			
		14,5	14,5
14,8			
	15,6		
16,0		16,0	16,1
17,2			
	17,5	17,5	17,5
18,2			
	18,5	18,5	18,5
19,0		19,0	19,1
	19,4		
20,0		20,0	20,1
	20,5	20,5	20,5
	21,4	21,5	21,5
21,7			
	21,8		
		22,3	22,4
	23,1		
23,5			
		23,9	24,1
24,6	24,6	24,5	24,6

La temperatura empleada en el procedimiento para la preparación de la nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato es 60°C o menos, preferiblemente de 30-60°C, preferiblemente de 55-60°C.

5 La nueva forma cristalina de zofenopril calcio monohidrato de la presente invención se puede utilizar para conseguir una reducción de la presión sanguínea formulando en composiciones tales como comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones o elixires para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral.

Se pueden incorporar excipientes adicionales conocidos convencionalmente en la técnica, tales como vehículos, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, disgregantes y lubricantes, etc.

10 Los detalles de la invención, sus objetos y ventajas se explican a continuación en mayor detalle en relación a ilustraciones ejemplares no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

15 A una solución acuosa de sal de potasio de zofenopril, se añadió una solución acuosa de cloruro de calcio a 55-60°C y la suspensión resultante se agitó durante tres horas. Después esta suspensión se filtró a 55°C y el producto se lavó mediante agua hasta que estuvo exento de iones cloruro. Los sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo de 0,5%. Se encontró que el zofenopril calcio así obtenido tenía un punto de fusión de 244-248°C y una pureza química de 99,5%, medida por HPLC. El zofenopril calcio estaba en forma de monohidrato.

Ejemplo 2

20 A una solución acuosa de sal de potasio de zofenopril, se añadió una solución acuosa de cloruro de calcio a 25-30°C. La temperatura de la reacción se mantuvo durante 24 horas. Después esta suspensión se filtró a 25°C y el producto se lavó mediante agua hasta que estuvo exento de iones cloruro. Los sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo de 0,5%. Se encontró que el zofenopril calcio así obtenido tenía un punto de fusión de 244-248°C y una pureza química de 99,7%, medida por HPLC. El zofenopril calcio estaba en forma de monohidrato.

25 Se entenderá que la presente invención ha sido descrita anteriormente a modo de ejemplo solamente. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención. Se pueden hacer diversas modificaciones y realizaciones sin apartarse del alcance de la invención, que es definida por las siguientes reivindicaciones solamente.

REIVINDICACIONES

1. Zofenopril calcio monohidrato.
2. Zofenopril calcio monohidrato según la reivindicación 1, en donde el zofenopril calcio monohidrato está en forma cristalina que tiene entre otros los siguientes picos de XRD característicos: 4,9, 8,1, 9,1, 9,9, 14,5, 16,0, 17,5, 18,5, 19,0, 20,0, 20,5, 21,5, 22,3, 23,9 y $24,5 \pm 0,2$ grados 2θ .
3. Zofenopril calcio monohidrato según la reivindicación 1, en donde el zofenopril calcio monohidrato está en forma cristalina que tiene entre otros los siguientes picos de XRD característicos: 5,1, 8,2, 9,2, 10,0, 14,5, 16,1, 17,5, 18,5, 19,1, 20,1, 20,5, 21,5, 22,4, 24,1 y $24,6 \pm 0,2$ grados 2θ .
4. Zofenopril calcio monohidrato según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes:
 - (a) en donde el zofenopril calcio monohidrato comprende menos que 10% de zofenopril calcio en otras formas polimórficas; y/o
 - (b) en donde el zofenopril calcio monohidrato comprende menos que 3% de impurezas distintas a zofenopril calcio en otras formas polimórficas; y/o
 - (c) para uso como medicamento; y/o
 - (d) para uso como inhibidor de ACE; y/o
 - (e) para reducir la presión sanguínea; y/o
 - (f) para tratar o prevenir la hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto de miocardio agudo, fallo cardiaco o fallo cardiaco crónico.
5. Un procedimiento para preparar zofenopril calcio monohidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de:
 - (a) añadir una solución acuosa de una sal de calcio a una solución acuosa de una sal de zofenopril, y
 - (b) separar el zofenopril calcio precipitado de las aguas madres.
6. Un procedimiento según la reivindicación 5:
 - (a) en donde la sal de zofenopril es una sal metálica de zofenopril; preferiblemente en donde la sal de zofenopril es zofenopril potasio, sodio, litio, calcio, magnesio o aluminio; preferiblemente en donde la sal de zofenopril es zofenopril potasio; y/o
 - (b) en donde la sal de calcio es fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, óxido, hidróxido, carbonato, nitrato, sulfato o acetato de calcio; preferiblemente en donde la sal de calcio es cloruro de calcio; y/o
 - (c) en donde la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 60°C; y/o
 - (d) en donde la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de hasta 60°C durante 2 a 30 horas entre las etapas (a) y (b); y/o
 - (e) en donde la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 55 a 60°C durante 2 a 4 horas entre las etapas (a) y (b); o en donde la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 25 a 30°C durante 20 a 30 horas entre las etapas (a) y (b); y/o
 - (f) en donde la mezcla de reacción se agita mientras es mantenida a una temperatura de hasta 60°C durante 2 a 30 horas entre las etapas (a) y (b); y/o
 - (g) en donde en la etapa (b) el zofenopril calcio es separado de las aguas madres por filtración; y/o
 - (h) en donde la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de hasta 60°C; y/o
 - (i) que comprende además la etapa de lavar el zofenopril calcio con agua; preferiblemente en donde el zofenopril calcio se lava con agua hasta que está exento de iones cloruro; y/o
 - (j) que comprende además la etapa de secar el zofenopril calcio; preferiblemente en donde el zofenopril calcio se seca hasta que el contenido de humedad cae por debajo de aproximadamente 1%, preferiblemente por debajo de aproximadamente 0,5%; y/o
 - (k) que comprende además la etapa de secar el zofenopril calcio a presión reducida; preferiblemente en donde el zofenopril calcio se seca hasta que el contenido de humedad cae por debajo de aproximadamente 1%,

preferiblemente por debajo de aproximadamente 0,5%; y/o

(l) que comprende además la etapa de secar el zofenopril calcio a una temperatura de hasta 60°C; preferiblemente en donde el zofenopril calcio se seca hasta que el contenido de humedad cae por debajo de aproximadamente 1%, preferiblemente por debajo de aproximadamente 0,5%; y/o

5 (m) en donde la temperatura es mantenida a 60°C o menos sustancialmente durante todo el procedimiento.

7. Una composición farmacéutica, que comprende zofenopril calcio monohidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7:

(a) que comprende además un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y/o

10 (b) en donde la composición es para administración oral o parenteral; y/o

(c) en donde la composición está en la forma de un comprimido, cápsula, jarabe, suspensión o elixir para administración oral o en la forma de una solución o suspensión estéril para administración parenteral; y/o

(d) en donde la composición está en forma de dosificación unitaria que comprende zofenopril calcio en una cantidad de 1 mg a 500 mg; y/o

15 (e) para uso como inhibidor de ACE; y/o

(f) para reducir la presión sanguínea; y/o

(g) para tratar o prevenir la hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto de miocardio agudo, fallo cardíaco o fallo cardíaco crónico.

9. Uso de zofenopril calcio monohidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de:

20 (a) un inhibidor de ACE; o

(b) un medicamento para reducir la presión sanguínea; o

(c) un medicamento para tratar o prevenir la hipertensión, descompensación cardiaca, infarto de miocardio, infarto de miocardio agudo, fallo cardíaco o fallo cardíaco crónico.