

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 982**

51 Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2007** **E 07731039 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 1989182**

54 Título: **Forma cristalina de la sal de arginina de perindopril, procedimiento para repararla y composiciones farmacéuticas que la incluyen**

30 Prioridad:

28.02.2006 FR 0601748

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

COQUEREL, GÉRARD;
LEFEBVRE, LOÏC;
SOUVIE, JEAN-CLAUDE y
AUTHOUART, PASCALE

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

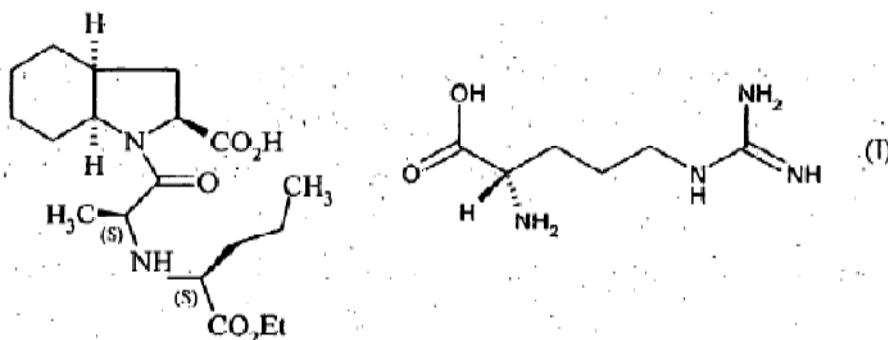
ES 2 581 982 T3

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

Descripción

Forma cristalina de la sal de arginina de perindopril, procedimiento para prepararla y composiciones farmacéuticas que la incluyen

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



a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que la contienen.

- 10 El perindopril y sus sales farmacéuticamente aceptables, y más particularmente su sal de arginina, poseen interesantes propiedades farmacológicas.

Su principal propiedad es la de inhibir la enzima de conversión de la angiotensina I (o quinasa II), lo que permite por una parte impedir la transformación del decapeptido angiotensina I en el octapeptido angiotensina II (vasoconstrictor) y, por otra, prevenir la degradación de la bradiquinina (vasodilatador) en un péptido inactivo.

Estas dos acciones contribuyen a los efectos beneficiosos del perindopril en las enfermedades cardiovasculares, en particular la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca.

- 20 En la patente europea EP 0 049 658 se describe el perindopril, su preparación y su utilización terapéutica.

En la patente europea EP 1 354 873 se describe la sal de arginina de perindopril.

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era primordial obtenerlo con una excelente estabilidad, principalmente en términos de

higroscopicidad, procesabilidad del polvo, filtrabilidad del sólido, trituración, retención de disolvente.

La obtención de una forma cristalina bien definida permite satisfacer estos requisitos.

- 5 La patente EP 1 354 873 describe la sal de arginina de perindopril. Sin embargo, este documento no precisa las condiciones de obtención de esta sal en una forma cristalina bien definida.

- La solicitante ha descubierto actualmente que la sal de arginina de perindopril se puede obtener en una forma cristalina bien definida que, por tanto, presenta
10 características interesantes de filtración, secado y facilidad de formulación.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina α del compuesto de fórmula (I), caracterizada por los siguientes picos de difracción de rayos X en polvo, medidos en un difractómetro de anticátodo de cobre y filtro $K\beta$ (Ni) y expresados en términos de ángulo 2-theta ($^\circ$): 4,5, 7,9 y 13,5.

- 15 Preferentemente, la presente invención se refiere a la forma cristalina α del compuesto de fórmula (I), caracterizada por los siguientes picos de difracción de rayos X en polvo, medidos en un difractómetro de anticátodo de cobre y filtro $K\beta$ (Ni) y expresados en términos de ángulo 2-theta ($^\circ$): 4,5, 7,9, 13,5, 17,5 y 20,6.

- De forma especialmente preferente, la presente invención se refiere a la forma
20 cristalina α del compuesto de fórmula (I), caracterizada por el siguiente diagrama de difracción X en polvo, medido en un difractómetro (anticátodo de cobre y filtro $K\beta$ (Ni)) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2-theta, intensidad e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la raya más intensa):

Ángulo 2 theta ($^\circ$)	Distancia interreticular d (Å)	Intensidad	Intensidad relativa (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1

Ángulo 2 theta (°)	Distancia interreticular d (Å)	Intensidad	Intensidad relativa (%)
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

- La invención incluye igualmente el procedimiento de preparación de la forma cristalina α del compuesto de fórmula (I), donde el perindopril se disuelve en agua con L-arginina, después se añade un disolvente apolar y un disolvente polar y los
- 5 cristales obtenidos se filtran, se lavan y después se secan.

Entre los disolventes apolares se pueden mencionar, a modo de ejemplo, metilciclohexano, ciclohexano y tolueno.

Entre los disolventes polares se pueden mencionar, a modo de ejemplo, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidinona.

- 10 Los cristales así obtenidos se presentan en una forma compacta, formada por varillas.

Según una forma de realización de la invención, el perindopril se disuelve en agua con L-arginina, después se añade metilciclohexano y sulfóxido de dimetilo y los cristales obtenidos se filtran, se lavan y después se secan.

- 15 La invención también incluye las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina α del compuesto de fórmula (I) junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más particularmente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o
- 20 subcutánea) o nasal, comprimidos simples o en grageas, comprimidos

sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles.

La posología útil se puede adaptar en función de la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración y la edad y el peso del paciente. Esta posología
5 varía entre 1 y 500 mg al día, en una o varias tomas.

Las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden contener un diurético, como indapamida.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

El espectro de difracción X en polvo se ha medido con las siguientes condiciones
10 experimentales:

Difractómetro Siemens D5005; detector de centelleo.

Anticátodo de cobre, tensión 40 KV, intensidad 30 mA.

Montaje $\theta - \theta$, muestra fija.

Temperatura: ambiente.

15 Campo de medidas: 3° a 30° .

Incremento entre cada medida: $0,04^\circ$.

Tiempo de medición por paso: 4 s.

Ranuras fijas: 1,6 mm.

Filtro $K\beta$ (Ni).

20 Paso de referencia interna.

Procedimiento de cero con las ranuras Siemens.

Datos experimentales procesados con el *software* EVA (versión 9.0).

Ejemplo 1: Forma cristalina α de la sal de arginina de perindopril

En un reactor se introducen, a temperatura ambiente y bajo agitación, 1,5 kg de
25 agua, 328 g de perindopril y 155 g de L-arginina. Cuando se obtiene una solución transparente primero se añaden 630 g de metilciclohexano y después se añaden lentamente 4,7 kg de sulfóxido de dimetilo. A continuación, el medio se deja bajo agitación hasta que la temperatura de la mezcla heterogénea se estabiliza alrededor de $20,0^\circ\text{C}$, después se filtra la mezcla y el sólido obtenido se lava y se
30 seca.

Los cristales así obtenidos se presentan en una forma compacta, formada por varillas. El contenido de agua del producto obtenido es de aproximadamente un 3,2%, lo que corresponde a un monohidrato.

Diagrama de difracción X en polvo:

El perfil de difracción de rayos X en polvo (ángulos de difracción) de la forma α de la sal de arginina de perindopril está definido por las líneas significativas recopiladas en la siguiente tabla, con la intensidad y la intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa).

Ángulo 2 theta (°)	Distancia interreticular d (Å)	Intensidad	Intensidad relativa (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

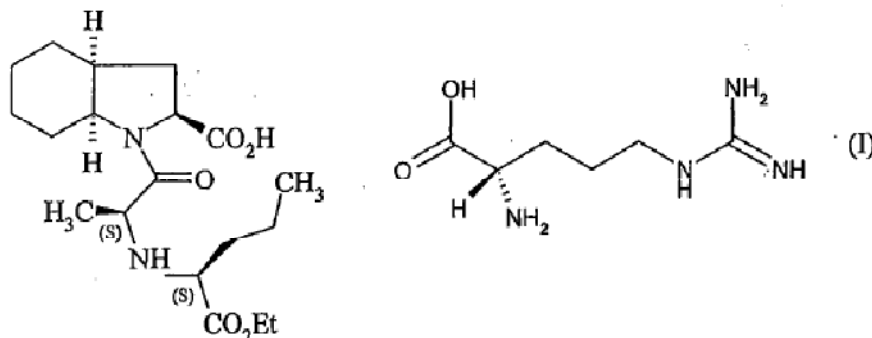
Ejemplo 2: Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 4 mg:

Compuesto del ejemplo 1	4 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g
Almidón de trigo	10 g
Lactosa	100 g
Estearato de magnesio	3 g
Talco	3 g

Reivindicaciones

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



5 caracterizada por los siguientes picos de difracción de rayos X en polvo, medidos en un difractómetro de anticátodo de cobre y filtro $K\beta$ (Ni) y expresados en términos de ángulo de Bragg 2-theta ($^\circ$): 4,5, 7,9 y 13,5.

2. Forma cristalina α del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizada por los siguientes picos de difracción de rayos X en polvo, medidos en un difractómetro de anticátodo de cobre y filtro $K\beta$ (Ni) y expresados en términos de ángulo de Bragg 2-theta ($^\circ$): 4,5, 7,9, 13,5, 17,5 y 20,6.

3. Forma cristalina α del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizada por el siguiente diagrama de difracción X en polvo, medido en un difractómetro (anticátodo de cobre y filtro $K\beta$ (Ni)) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2-theta, intensidad e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

Ángulo 2 theta ($^\circ$)	Distancia interreticular d (Å)	Intensidad	Intensidad relativa (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8

Ángulo 2 theta (°)	Distancia interreticular d (Å)	Intensidad	Intensidad relativa (%)
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

4. Procedimiento de preparación de la forma cristalina α del compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el perindopril se disuelve en agua con L-arginina, después se añaden un disolvente apolar y un disolvente polar y los cristales obtenidos se filtran, se lavan y después se secan.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el disolvente apolar se selecciona entre metilciclohexano, ciclohexano y tolueno.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, caracterizado porque el disolvente polar se selecciona entre sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidinona.
7. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el disolvente polar es metilciclohexano y el disolvente polar es sulfóxido de dimetilo.
8. Composición farmacéutica que contiene como principio activo el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con uno o más vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque también contiene un diurético.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque el diurético es indapamida.

11. Utilización del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la producción de medicamentos útiles como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I.
12. Utilización del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la producción de medicamentos útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

5