

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 413**

51 Int. Cl.:

C07C 323/66 (2006.01)

A61K 31/145 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

C07C 229/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2013 PCT/EP2013/072028**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14064077**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2013 E 13779603 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2909169**

54 Título: **Fase cristalina de (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(ácido 3-aminobutano 1-sulfónico) con L-lisina**

30 Prioridad:

22.10.2012 EP 12306307

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

09.03.2018

73 Titular/es:

**QUANTUM GENOMICS (100.0%)
Bâtiment L'Odyssee 2-12, chemin des Femmes
91300 Massy, FR**

72 Inventor/es:

**BALAVOINE, FABRICE;
SCHNEIDER, JEAN-MARIE;
COQUEREL, GÉRARD y
COVRAT, NICOLAS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 658 413 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

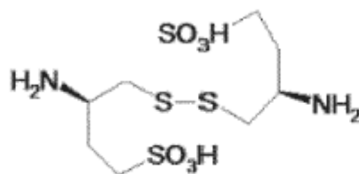
Fase cristalina de (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis(ácido 3-aminobutano 1-sulfónico) con L-lisina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva fase cristalina de (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis (ácido 3-aminobutano 1-sulfónico) (ABSD) con L-lisina y su uso, particularmente en la industria farmacéutica, y a procesos para su preparación. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos una fase cristalina de (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis (ácido 3-aminobutano 1-sulfónico) (ABSD) con L-lisina y a dicha fase cristalina y composiciones que las comprenden para uso terapéutico o profiláctico. La nueva fase cristalina de ABSD con L-lisina es anhidra y presenta una gran estabilidad térmica y una solubilidad en agua más alta que el ABSD trihidrato.

Antecedentes de la invención

15 El ABSD es un dímero del inhibidor selectivo de aminopeptidasa A (APA) ácido 3-amino 4-mercaptobutanossulfónico. Se ha demostrado que el ABSD es un agente antihipertensivo eficiente, como se describe en Bodineau et al. en Hypertension 2008 51, 1318-1325. El ABSD y su uso como agente antihipertensivo se describieron en la solicitud de patente WO 2004/007441. La fórmula del ABSD es la siguiente:



El ABSD se aisló por primera vez bajo la forma del bis-clorhidrato de su sal de sodio como se describe en WO 2004/007441. Dicho compuesto no se describe como cristalino y se describe claramente como altamente higroscópico.

20 Como se describe en la solicitud de patente internacional WO 2012/045849, el ABSD se aisló también bajo su forma no salificada como ión doble. Se encontró que este ión doble forma varios hidratos. Típicamente existe como una mezcla de formas mono, di y trihidrato. Se encontró que la relación de cada forma de hidrato dentro del ABSD en forma de ión doble era dependiente de las condiciones de almacenamiento (temperatura, presión atmosférica y humedad relativa (HR)). De hecho, la mezcla de formas hidratadas puede evolucionar hacia la fase de trihidrato en menos de dos días cuando se almacena a alrededor de 20 ° C y RH > 50%. La fase de trihidrato parece ser la fase más estable bajo condiciones ambientales. Sin embargo, su deshidratación más particularmente hacia la forma dihidratada comienza a aparecer a una temperatura inferior a 30 ° C. Esta deshidratación parcial a menudo se asocia con un efecto de hinchamiento, que puede poner en peligro la posibilidad de hacer comprimidos con ese ingrediente principio activo (también llamado aquí API, del inglés Active Principle Ingredient). Por lo tanto, la falta de estabilidad térmica, la presencia de agua y la sensibilidad a la humedad relativa en la forma de ión doble del ABSD podría ser una barrera para sus formulaciones farmacéuticas. Además, las dificultades de procesamiento y almacenamiento pueden poner en peligro el desarrollo futuro de la forma de ión doble del ABSD como API viable de composiciones farmacéuticas. Aunque la eficacia terapéutica es la principal preocupación para un agente terapéutico, las formas salinas y en estado sólido (es decir, las formas cristalinas y/o estados amorfos) de un fármaco candidato pueden ser críticas para sus propiedades farmacológicas y para su desarrollo como API viable. Para preparar composiciones farmacéuticas que contienen ABSD para la administración a mamíferos, existe la necesidad de producir este compuesto en una forma que tenga propiedades físicas que sean responsables de una formulación fiable. En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de proporcionar formas mejoradas de ABSD que tengan propiedades mejoradas, tales como solubilidad mejorada o biodisponibilidad y estabilidad frente al calor, la humedad y/o la luz. Encontrar la forma más adecuada del API para un mayor desarrollo de medicamentos puede reducir el tiempo y el coste de ese desarrollo.

En este contexto, el solicitante ha descubierto ahora que se puede obtener sorprendentemente una fase cristalina particular con propiedades muy interesantes, poniendo en contacto el ABSD con L-lisina, en particular en una estequiometría 1:2 (ABSD:L-lisina).

45 Sumario de la invención

Se aisló una nueva fase cristalina de ABSD con L-lisina. Dicha fase es anhidra y sorprendentemente presenta una gran estabilidad térmica (hasta 180 °C). Esta nueva fase tiene un color blanco y una buena filtrabilidad, y presenta una solubilidad acuosa más alta a temperatura ambiente y una higroscopia más baja que la de la forma de ión doble del ABSD. Dicha fase es una alternativa muy interesante a la forma de ión doble del ABSD para aplicaciones farmacéuticas.

Tales propiedades óptimas no se pueden obtener con otras sales de ABSD, como las sales mono y disódicas, ni de la combinación de ABSD con otros aminoácidos que no sean L-lisina.

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de ABSD con L-lisina.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma cristalina de ABSD y L-lisina, que comprende las etapas de:

a. Poner en contacto ABSD, o una de sus sales, o sus mezclas con L-lisina, en una estequiometría comprendida preferiblemente de 1:1,5 a 1: 2,5,

b. Opcionalmente desencadenar la formación de una fase cristalina, y/o opcionalmente mejorar la cristalinidad de la fase cristalina,

10 c. Aislar la fase cristalina obtenida en la etapa (a), opcionalmente etapa (b).

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de la invención, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En aún otra realización, la invención proporciona la forma cristalina de la invención para uso en el tratamiento de hipertensión y enfermedades relacionadas.

15 Breve descripción de las figuras

Figura 1: Temperatura vs. ciclos de tiempo de maduración aplicados a la suspensión del ejemplo 1a.

Figura 2: Patrón XRPD de ABSD. (L-lisina)₂ obtenido en la solución (a) y por HEM (b) en comparación con el patrón del ABSD trihidrato calculado a partir de la estructura cristalina (c) y el patrón de monohidrato de L-lisina (d).

20 Figura 3: Patrón DSC de ABSD. (L-lisina)₂. Dicho experimento se realizó desde -20 ° C hasta 180 ° C, velocidad de calentamiento = 5 K/min.

Figura 4: Patrón XRPD de la sal disódica de ABSD (a) en comparación con el patrón del ABSD trihidrato calculado a partir de la estructura cristalina (b).

Figura 5: TGA-DSC realizado en la sal disódica del ABSD desde 30 °C hasta 180 °C (velocidad de calentamiento = 5K/min).

25 Figura 6: Temperatura vs. ciclos de tiempo de maduración aplicados a la sal hidrógeno sódica del ABSD.

Figura 7: Patrón XRPD de la sal hidrógeno sódica del ABSD (a) en comparación con el patrón de sal disódica de ABSD y (b) el patrón del ABSD trihidrato calculado a partir de la estructura cristalina (c).

Figura 8: TGA-DSC realizado en sal hidrógeno sódica del ABSD desde 30 °C hasta 180 °C (velocidad de calentamiento = 5 K/min).

30 Figura 9: Patrón XRPD del L-cisteinato de ABSD aislado por evaporación lenta (a) en comparación con el L-cisteinato de ABSD aislado por filtración (b), el patrón de ABSD trihidrato calculado a partir de la estructura cristalina (c) y la L-cisteína (d).

Figura 10: TGA-DSC realizado en el L-cisteinato de ABSD desde 30 °C hasta 220 °C (Velocidad de calentamiento = 5K/min).

35 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una forma cristalina de ABSD con L-lisina como un material novedoso, en particular en forma farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un juicio médico sólido, adecuados para el contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

40 En ciertas realizaciones preferidas, la forma cristalina está en forma sustancialmente pura. El término "sustancialmente puro", según se usa en este documento, significa un compuesto que tiene una pureza mayor que aproximadamente 90% que incluye, por ejemplo, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96% , aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, y aproximadamente 100%, en peso.

El término "aproximadamente", según se usa en este documento, significa ± 1% del valor numérico.

Fase cristalina

La estructura química de la fase cristalina es más específicamente <ABSD. (L-lisina)₂>.

5 La fase cristalina presenta propiedades fisicoquímicas interesantes en vista de las aplicaciones farmacéuticas posibles para el ABSD. En particular, dicha fase es anhidra (no hay molécula de agua comprendida en la red cristalina) y presenta una gran estabilidad térmica, en particular hasta 180 °C. Esta nueva fase tiene un color blanco y una buena filtrabilidad, y presenta una solubilidad acuosa más alta a temperatura ambiente y una higroscopía más baja que las de la forma de ión doble del ABSD.

10 Dicha fase es una alternativa muy interesante e innovadora a la forma de ión doble del ABSD. Debería resolver simultáneamente los problemas de estabilidad térmica del ABSD en forma de ión doble y aumentar la solubilidad acuosa del ingrediente activo.

Caracterización

15 La forma cristalina descrita en este documento se puede identificar y/o caracterizar mediante diversas técnicas analíticas conocidas por los expertos en la técnica. Tales técnicas incluyen, pero no se limitan a, difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), isothermas de sorción de humedad y/o espectro de IR.

La forma cristalina de la invención se puede caracterizar en particular por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos enumerados en la tabla 1 a continuación, o más específicamente por su patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 2a, obtenido con un ánodo Cu K α .

Tabla 1: tabla de datos de picos de rayos X de <ABSD. (L-lisina)₂>.

Ángulo (2-Theta) °	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cuenta)	Intensidad (%)
8,8	10,04	1259	100
11,72	7,54	1165	92,6
14,66	6,04	928	73,7
16,92	5,236	299	23,7
18,84	4,706	330	26,2
19,24	4,609	1037	82,4
24,36	3,651	279	22,2
24,88	3,576	352	28
26,525	3,358	794	63,1

20 Un experto en la materia apreciará que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas y la forma o morfología de la partícula junto con la distribución del tamaño del cristal. Se debe entender además que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, por lo tanto, el orden exacto de intensidad no debe tenerse en cuenta. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es típicamente de alrededor de $\pm 0,02$ ° (en 2 theta) o menos, preferiblemente de alrededor de $\pm 0,01$ °. En consecuencia, debe entenderse que la forma cristalina de la presente invención no está limitada a una forma cristalina que proporciona un patrón de difracción de rayos X completamente idéntico al patrón de difracción de rayos X representado en la figura 2a o descrito en la tabla 1 o 2.

25

30 Cualquier forma cristalina que proporcione un patrón de difracción de rayos X sustancialmente idéntico al descrito en la figura 2a o descrito en la tabla 1 o 2 cae dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de determinar identidades sustanciales de los patrones de difracción de rayos X está dentro del alcance de un experto en la técnica.

Preparación

La forma cristalina de la invención se puede preparar por una variedad de métodos, que incluyen, por ejemplo, cristalización o recristalización desde un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una mezcla fundida, transformación en estado sólido de otra fase, cristalización desde un fluido supercrítico y secado por pulverización. Las técnicas para la cristalización o recristalización de una forma cristalina a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, siembra cristalina de una mezcla disolvente sobresaturada de la molécula y / o sal, liofilización de la mezcla de disolventes y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes.

En Solid-State Chemistry of Drugs, S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer, y J. G. Stowell, 2ª edición, SSCI, West Lafayette, Ind. (1999) se discuten cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, métodos de preparación y caracterización de cristales de drogas.

Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del (de los) disolvente(s) depende típicamente de uno o más factores, tales como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización, la presión de vapor del disolvente, la viscosidad del disolvente y la toxicidad. Se pueden emplear combinaciones de disolventes, por ejemplo, el compuesto se puede solubilizar en un primer disolvente para proporcionar una solución, seguido de la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para conseguir la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene una baja solubilidad.

En una realización particular, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una forma cristalina de ABSD y L-lisina, que comprende las siguientes etapas:

(a) Poner en contacto ABSD, o una de sus sales, o sus mezclas, con L-lisina en una estequiometría comprendida preferiblemente de 1:1,5 a 1:2,5, en particular una estequiometría de 1:2,

(b) Desencadenar opcionalmente la formación de una fase cristalina, y/o opcionalmente mejorar la cristalinidad de la fase sólida mediante uno o varios ciclos de temperatura, por ejemplo tal como el representado en la figura 1.

(c) Aislar la fase cristalina obtenida por la etapa (a) (o (b)).

La etapa (a) se puede realizar, por ejemplo, en solución, en particular se puede suspender ABSD y L-lisina en agua, o en estado sólido, preferiblemente mediante molienda de alta energía (HEM), en particular por HEM en húmedo (etanol).

La etapa (b) se puede realizar, por ejemplo, mediante la adición de un antidisolvente, tal como etanol, cuando la etapa (a) se realiza en solución. La etapa (b) también se puede realizar sembrando la solución con un cristal de la forma cristalina deseada y/o aplicando uno o varios ciclos de temperatura. En una realización, la etapa (b) se realiza mediante la adición de un antidisolvente, tal como etanol, cuando la etapa (a) se realiza en solución, o sembrando la solución con un cristal de la forma cristalina deseada y aplicando después uno o varios ciclos de temperatura. Esta última etapa está diseñada para mejorar la cristalinidad y, por lo tanto, la filtrabilidad y la pureza química del producto final.

La etapa (c) se puede realizar, por ejemplo, por evaporación del disolvente de reacción, por filtración o por centrifugación.

Cada etapa, cada parte de la etapa (por ejemplo, la primera o segunda parte de la etapa (b)), y/o cada combinación de etapas (por ejemplo, la combinación de la etapa (b) y la etapa (c)) del proceso de la invención puede realizarse una vez, o se puede repetir varias veces en el proceso de la invención, independientemente de las otras etapas o partes de la etapa.

Por ejemplo, en la etapa (b), el ciclo de temperatura se puede realizar una vez, alternativamente se puede repetir varias veces, preferiblemente entre 5 y 15 veces, en particular 10 veces. La repetición de la sucesión de las etapas (b) permite, en particular, aumentar la cristalinidad de la fase.

La forma cristalina obtenida por el proceso de la invención es un objeto adicional de la invención.

Uso farmacéutico

La forma cristalina de ABSD y L-lisina, más particularmente <ABSD. (L-lisina)₂>, de la invención, o la forma cristalina obtenida por el proceso de la invención, son para usar en un método para la prevención o tratamiento de la hipertensión y/o enfermedades relacionadas, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha forma cristalina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de la invención, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma cristalina de la invención, o la composición farmacéutica de la invención, para uso en terapia, particularmente en medicina humana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma cristalina de la invención, o la composición farmacéutica de la invención, para usar en el tratamiento de la hipertensión y/o enfermedades relacionadas.

5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de la forma cristalina de la presente invención, o la composición farmacéutica de la invención, para producir un medicamento para el tratamiento de la hipertensión y/o enfermedades relacionadas.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto para usar en un método para tratar un sujeto con presión sanguínea elevada y/o enfermedades relacionadas, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de la presente invención, o la forma cristalina obtenida por el proceso de la invención, o la composición farmacéutica de la invención.

10 La presente invención proporciona un compuesto para usar en métodos para la prevención o el tratamiento de la hipertensión y enfermedades relacionadas directa o indirectamente con la hipertensión.

De acuerdo con la invención, un sujeto puede ser un ser humano o un animal.

15 En realizaciones preferidas, las enfermedades relacionadas indirectamente o directamente con la hipertensión se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades cardíacas, el sistema vascular periférico y cerebral, el cerebro, los ojos y los riñones. En particular, las enfermedades incluyen hipertensión arterial primaria y secundaria, ictus, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, proteinuria diabética, síndrome X y glaucoma. También puede incluir más particularmente nefropatía, retinopatía y neuropatía en pacientes diabéticos hipertensos.

20 En particular, las enfermedades incluyen hipertensión primaria y secundaria, ictus, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, proteinuria, diabetes, síndrome metabólico y glaucoma.

La composición farmacéutica se puede administrar por vía oral o no oral, por ejemplo a través de la vía parenteral, intravenosa, cutánea, sublingual, nasal, rectal o mediante administración en aerosol a los pulmones.

Preferiblemente, la composición de la invención se administra por vía oral.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formulaciones, tales como gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas de gel, jarabes, emulsiones y suspensiones, y también formas usadas para la administración no oral, por ejemplo inyecciones, aerosoles o supositorios.

30 Las formas farmacéuticas se pueden preparar mediante las técnicas convencionales conocidas. La composición farmacéutica de la invención se puede preparar mezclando la forma cristalina de la invención con un soporte fisiológicamente aceptable, un excipiente, un aglutinante, un diluyente, etc. Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen ventajosamente uno o más soportes o vehículos que son farmacéuticamente aceptables. Más preferiblemente, la composición está destinada a una administración oral, el soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable es así adecuado para una administración oral. Como ejemplos, se puede hacer mención de soluciones salinas, fisiológicas, isotónicas, tamponadas, etc. compatibles con el uso farmacéutico y conocidas por los expertos en la técnica.

35 Los ejemplos se dan como ilustraciones no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la forma cristalina de la invención

a- Preparación en solución

40 Se disolvieron primero en agua $2,71 \times 10^{-3}$ mol de ABSD en forma de ión doble (anhidro). Después, se disolvieron por separado en agua $5,42 \times 10^{-3}$ mol de L-lisina. Las dos soluciones acuosas se mezclaron y luego se añadió etanol en exceso (como un antisolvente) para precipitar una fase cristalina. Se aplicaron 10 ciclos de maduración entre 20 y 50 °C a la suspensión para aumentar la cristalinidad de la fase sólida. Los ciclos de maduración se presentan en la figura 1. La forma cristalina se aisló por filtración o centrifugación.

45 b- Preparación usando molienda de alta energía (HEM)

Se sometió una mezcla física entre $2,71 \times 10^{-3}$ mol de ABSD en forma de ión doble (anhidro) y $5,42 \times 10^{-3}$ mol de L-lisina a HEM húmeda (o molienda asistida por líquido) en un molino planetario. Se usaron tarros de 80 ml en ágata con 9 bolas (10 mm) del mismo material. La velocidad de rotación se fijó en 400 rpm para el soporte planetario y -400 rpm para los satélites (en modo inverso). La duración de la molienda se fijó en 1200 minutos, se descompuso en 50 60 ciclos de 15 minutos de molienda seguidos de 5 minutos de descanso.

Ejemplo 2: caracterización de la forma cristalina de la invención

a- Patrón de difracción de rayos X

La figura 2 presenta el patrón de XRPD de <ABSD. (L-lisina)₂> obtenido en la solución (a) y por HEM (b) según el ejemplo 1, en comparación con el patrón de ABSD trihidrato (c) y el patrón de monohidrato de L-lisina (d). Una comparación visual de estos patrones muestra claramente que tanto en solución como a través de HEM se aisló una nueva fase. La siguiente tabla 2 describe la lista de los picos XRPD correspondientes al espectro de la figura 2a.

5

Tabla 2

Ángulo (2-Theta) °	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cuenta)	Intensidad (%)
8,80	10,04	1259	100
11,72	7,54	1165	92,6
14,66	6,036	928	73,7
16,92	5,236	299	23,7
17,24	5,139	197	15,7
17,64	5,024	361	28,7
18,27	4,850	376	29,8
18,84	4,706	330	26,2
19,24	4,608	1037	82,4
19,76	4,489	802	63,7
20,39	4,351	546	43,4
21,04	4,218	378	30
23,52	3,779	210	16,7
24,28	3,662	262	20,8
24,36	3,650	279	22,2
24,88	3,575	352	28
25,04	3,553	314	24,9
25,24	3,525	377	29,9
25,52	3,487	217	17,2
26,53	3,357	794	63,1
27,64	3,224	284	22,6
28,76	3,102	205	16,3
28,88	3,089	239	19

Ángulo (2-Theta) °	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cuenta)	Intensidad (%)
28,96	3,080	249	19,8

b- Calorimetría diferencial de barrido

5 La fase aislada, llamada "L-lisinato de ABSD ", se analizó mediante DSC (figura 3). Este análisis no reveló ningún fenómeno térmico hasta 180 °C. Dicho resultado muestra una buena estabilidad térmica de la forma cristalina del <ABSD. (L-lisina)₂> de la invención. Dichos resultados confirman además que la forma cristalina es anhidra.

c- Titulación de Karl Fischer

Una titulación de Karl Fischer es un método de titulación clásico para determinar las cantidades traza de agua en una muestra. Una titulación de Karl Fischer ha confirmado el análisis de DSC, determinando un contenido de agua de 0,06% en el interior de la muestra (es decir, una cantidad muy pequeña de agua adsorbida).

10 El L-lisinato de ABSD es, por lo tanto, un sólido anhidro, y presenta una estabilidad térmica mucho mayor que la forma de ion doble de ABSD.

d- Análisis elemental

Un análisis elemental de los siguientes elementos: azufre, oxígeno, carbono e hidrógeno confirmó que la estequiometría de esta fase fue: ABSD. (L-lisina)₂.

15 **Ejemplo 3: ejemplos comparativos**

a- Sal disódica del ABSD

La cristalización de la sal disódica del ABSD se realizó de la siguiente manera:

20 Se añadieron $2,71 \times 10^{-3}$ mol de ABSD en forma de ión doble (anhidro) a $5,42 \times 10^{-3}$ mol de NaOH y la mezcla se disolvió en 2 ml de agua. Después, se forzó la cristalización añadiendo un antisolvente (etanol) en gran exceso (30 ml). Después de la filtración, el sólido se analizó mediante XRPD. El espectro obtenido se presenta en la figura 4. Este patrón de XRPD demuestra que se ha cristalizado una nueva fase. Debería ser la sal disódica del ABSD. Se realizó un análisis de TGA-DSC (acoplado a espectrometría de masas) en esta sal para observar su comportamiento térmico y determinar su contenido de agua. El espectro correspondiente se presenta en la figura 5. Según este análisis, esta fase pierde agua entre 30 y 40 ° C.

25 Esta fase no es una alternativa interesante a la forma de ión doble porque presenta el mismo tipo de problema de estabilidad térmica.

b- Sal hidrógeno sódica del ABSD

La cristalización de la sal hidrógeno sódica del ABSD se realizó de la siguiente manera:

30 Se añadieron $2,71 \times 10^{-3}$ mol de ABSD en forma de ión doble (anhidro) a $2,71 \times 10^{-3}$ mol de NaOH (solamente se neutralizó una única función sulfónica de ABSD) y la mezcla se disolvió en una pequeña cantidad de agua (3 ml). A continuación, se forzó la cristalización añadiendo gota a gota un antisolvente (etanol) en gran exceso (30 ml). Los ciclos de maduración se aplicaron para aumentar la cristalinidad del sólido (figura 6). Después de la filtración, el sólido se analizó mediante XRPD (figura 7). Como lo demuestra este patrón de XRPD, se ha cristalizado una nueva fase, y debería ser la sal hidrógeno sódica del ABSD.

35 Se realizó un análisis TGA-DSC (acoplado a espectroscopía de masas) en esta fase (figura 8). Este análisis revela una pérdida de agua a alrededor de 35 °C.

Al igual que la sal disódica, esta fase no aparece como una alternativa interesante a la formada ión doble.

c- L-cisteinato

La cristalización de un L-cisteinato se realizó de la siguiente manera:

40 Se añadieron $2,71 \times 10^{-3}$ mol de ABSD en forma de ión doble (anhidro) a $5,42 \times 10^{-3}$ mol de L-cisteína. Esta mezcla física se puso en suspensión en 10 ml de agua. Después de 24 horas de agitación, la suspensión se filtró y el sólido se analizó mediante XRPD (figura 9). El licor madre se dejó en evaporación lenta y la fase sólida resultante de esta evaporación también se analizó mediante XRPD (figura 9). Como lo demuestra este patrón de XRPD, se ha cristalizado una nueva fase entre ABSD y la L-cisteína.

La cristalinidad del sólido obtenido por filtración parece pobre en comparación con la obtenida después de la evaporación lenta. Esta fase parece insoluble en muchos disolventes tales como: agua, cetonas, alcoholes, dimetilsulfóxido (DMSO) o cloroformo.

- 5 Se realizó un análisis de TGA-DSC acoplado a una espectroscopía de masas (MS) en esta fase (figura 10). Este análisis revela una pérdida de agua a alrededor de 74 ° C y después una degradación por fusión a alrededor de 175 ° C.

Debido a su escasa solubilidad (mucho más baja que la del ABSD en forma de ión doble), esta nueva fase en muchos disolventes no es una alternativa interesante a la forma de ión doble.

d- Otros aminoácidos

10 Cristalización en solución

- 15 Durante estos experimentos, se añadieron directamente al ABSD las moléculas de aminoácidos elegidas entre L-triptófano, L-serina, D-serina, L-cistina, D-lisina, DL-lisina y L-arginina, , de acuerdo con la estequiometría (ABSD:aminoácido): 1:1 o 1:2. Las mezclas físicas se agitaron después a temperatura ambiente o se recrystalizaron desde una solución acuosa. No se pudo obtener ninguna nueva fase cristalina con L-triptófano, L-serina, D-serina, L-cistina o D-lisina. Con DL-lisina (lisina racémica), podría existir un nuevo compuesto pero exhibe una alta higroscopicidad hasta la deliquesencia que impide cualquier uso posterior. Con L-arginina, se obtuvo un gel cualquiera que sea el proceso de cristalización. La L-arginina interactúa visiblemente con el ABSD porque la solubilidad de la mezcla en el agua parece ser superior a la del ABSD solo, lo que demuestra la formación de una nueva entidad química. Sin embargo, solo podría obtenerse una forma de gel del L-argininato (induciendo problemas críticos tales como filtrabilidad y secado).

20 HEM

Se realizaron moliendas en seco o húmedo (agua o etanol) en mezclas físicas entre la molécula del ABSD y aminoácidos elegidos entre L-triptófano, L-serina y D-serina, L-cistina, L-valina, L-arginina y L-glicina (con estequiometría 1:1 o 1:2). No se aisló ninguna fase cristalina original durante estos experimentos.

- 25 En conclusión, L-valina, L-glicina, L-triptófano, serina (L o D), D-lisina y L-cistina no permiten la formación de una fase cristalina con ABSD. La forma cristalina del DL-lisinato no se aisló. La forma cristalina del L-Argininato no se aisló.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de (3S,3S') 4,4'-disulfanodiilbis (ácido 3-aminobutano 1-sulfónico) con L-lisina ABSD.
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que la estequiometría de la forma cristalina es <ABSD. (L-lisina)₂>.
3. La forma cristalina de la reivindicación 1 o 2, en la que el patrón de difracción de rayos X de la forma cristalina comprende los siguientes picos:

Ángulo (2-Theta) °	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cuenta)	Intensidad (%)
8,8	10,04	1259	100
11,72	7,54	1165	92,6
14,66	6,04	928	73,7
16,92	5,236	299	23,7
18,84	4,706	330	26,2
19,24	4,609	1037	82,4
24,36	3,651	279	22,2
24,88	3,576	352	28
26,525	3,358	794	63,1

en donde el patrón de difracción de rayos X se obtiene con un ánodo de CuK α .

4. Un proceso para la preparación de una forma cristalina de ABSD y L-lisina, que comprende las etapas de:
- Poner en contacto ABSD, o una de sus sales, o sus mezclas, con L-lisina,
 - Opcionalmente desencadenar la formación de una fase cristalina, y/o opcionalmente mejorar la cristalinidad de la fase cristalina,
 - Aislar la fase cristalina obtenida en la etapa (b) (o (a)).
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la estequiometría ABSD: L-lisina en la etapa (a) está comprendida entre 1:1,5 y 1:2,5.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en solución.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ABSD y la L-lisina se suspenden en agua.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en estado sólido, preferiblemente mediante molienda de alta energía.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la etapa (b) se lleva a cabo mediante la adición de un antidisolvente, preferiblemente etanol.
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en el que la mejora de la cristalinidad de la etapa (b) se realiza mediante un ciclo de temperatura.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ciclo de temperatura se repite varias veces.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el ciclo de temperatura se repite entre 5 y 15 veces, preferiblemente 10 veces.
13. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

14. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para uso en el tratamiento de hipertensión y/o enfermedades relacionadas.

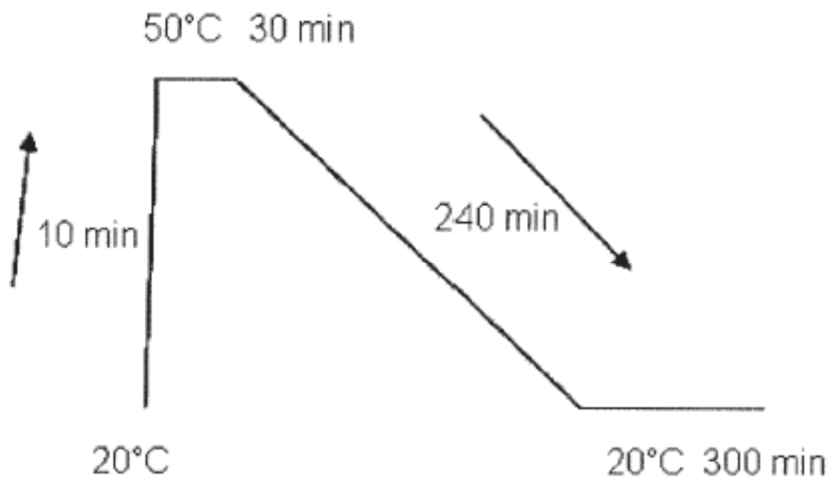


FIGURA 1

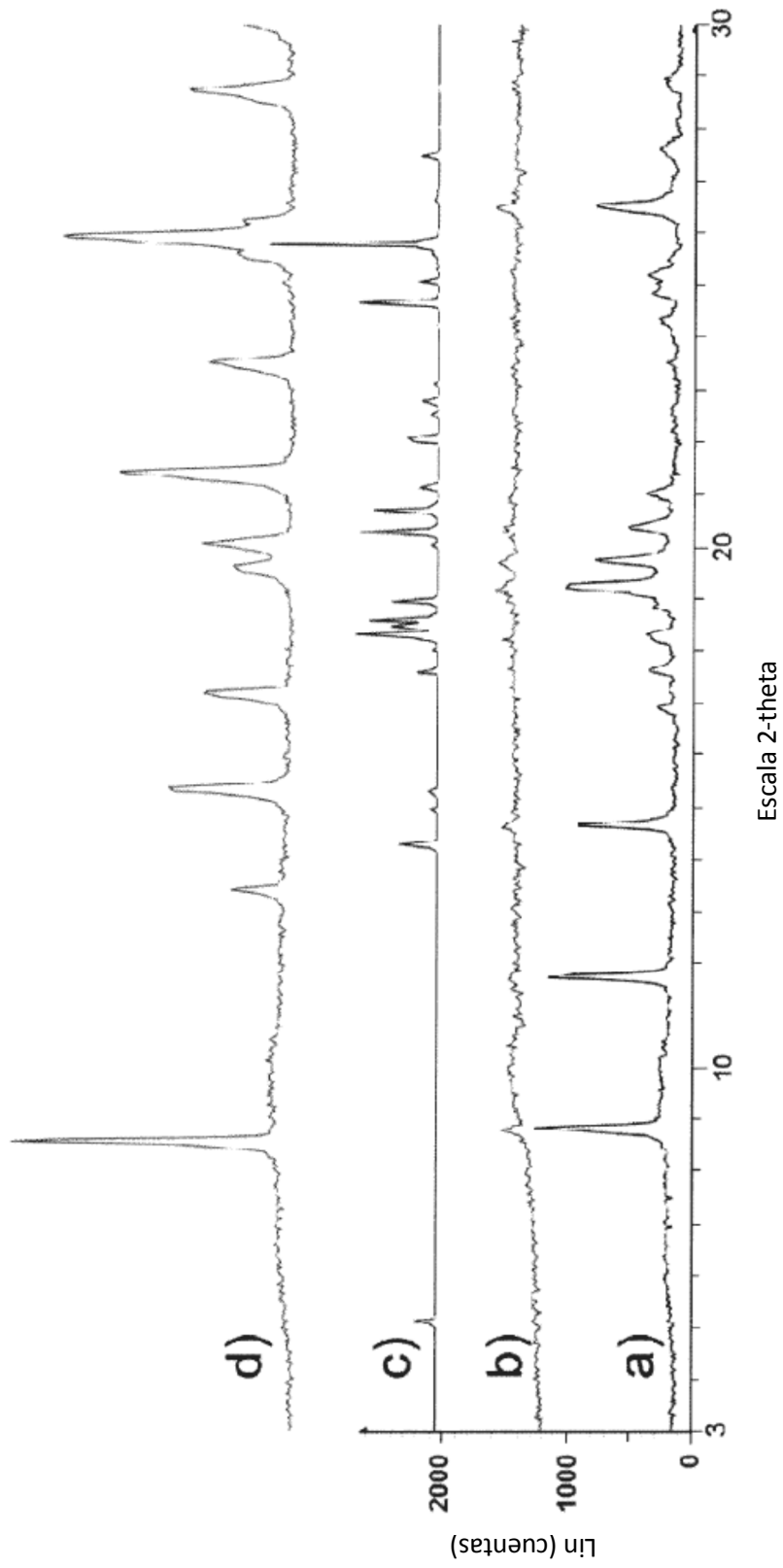


FIGURA 2

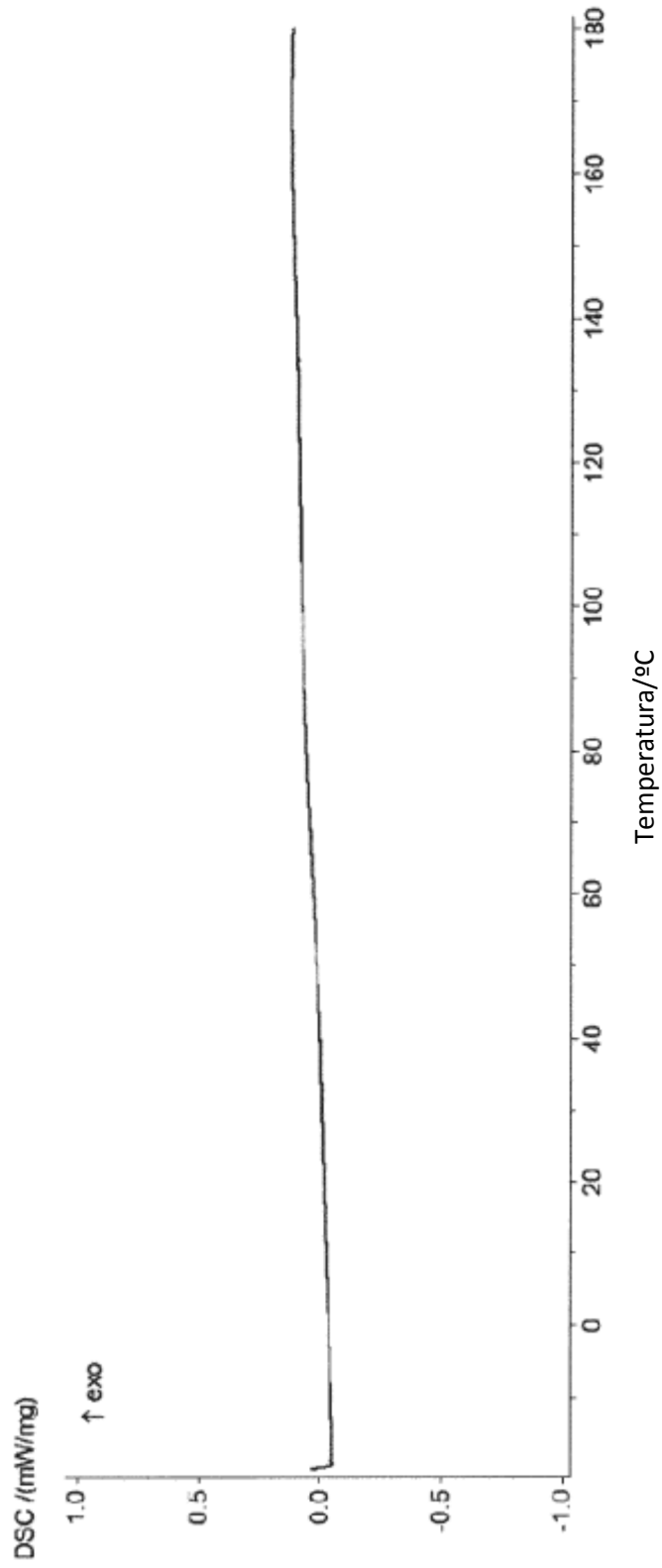


FIGURA 3

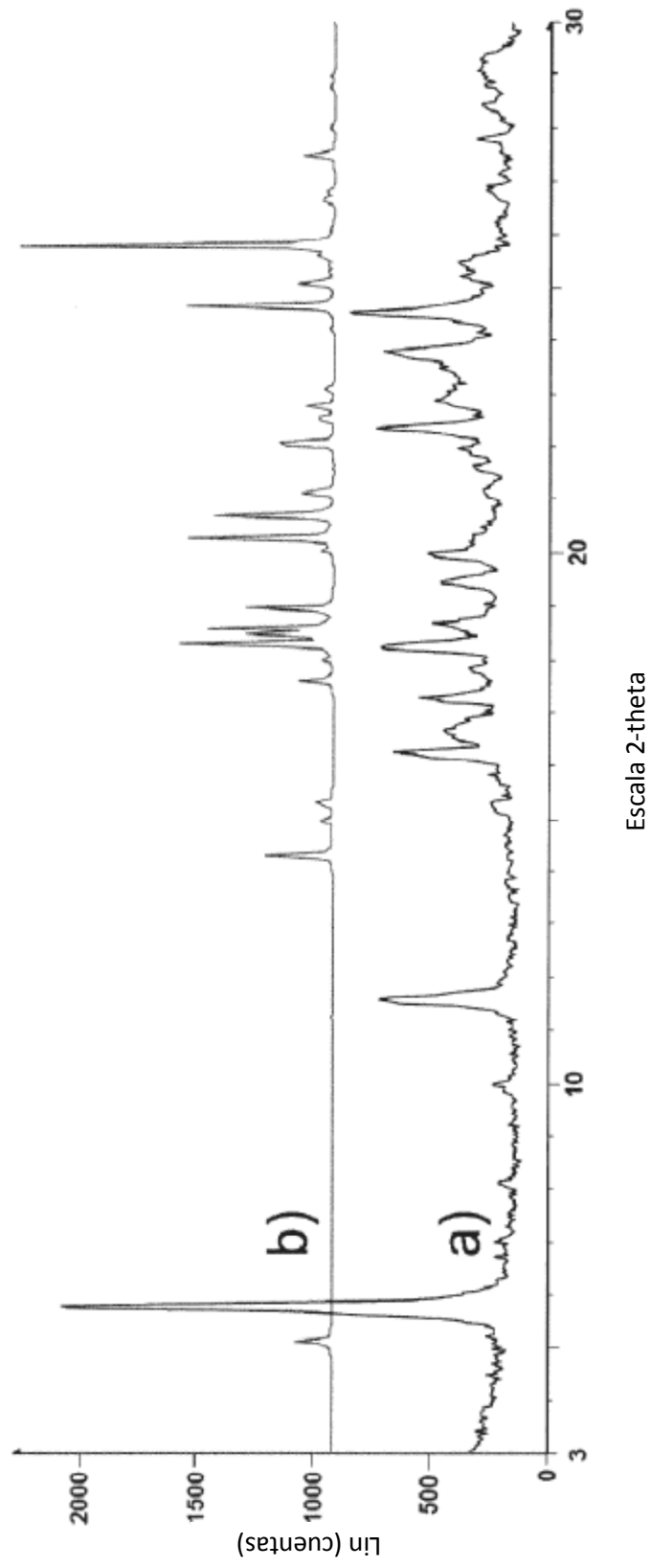


FIGURA 4

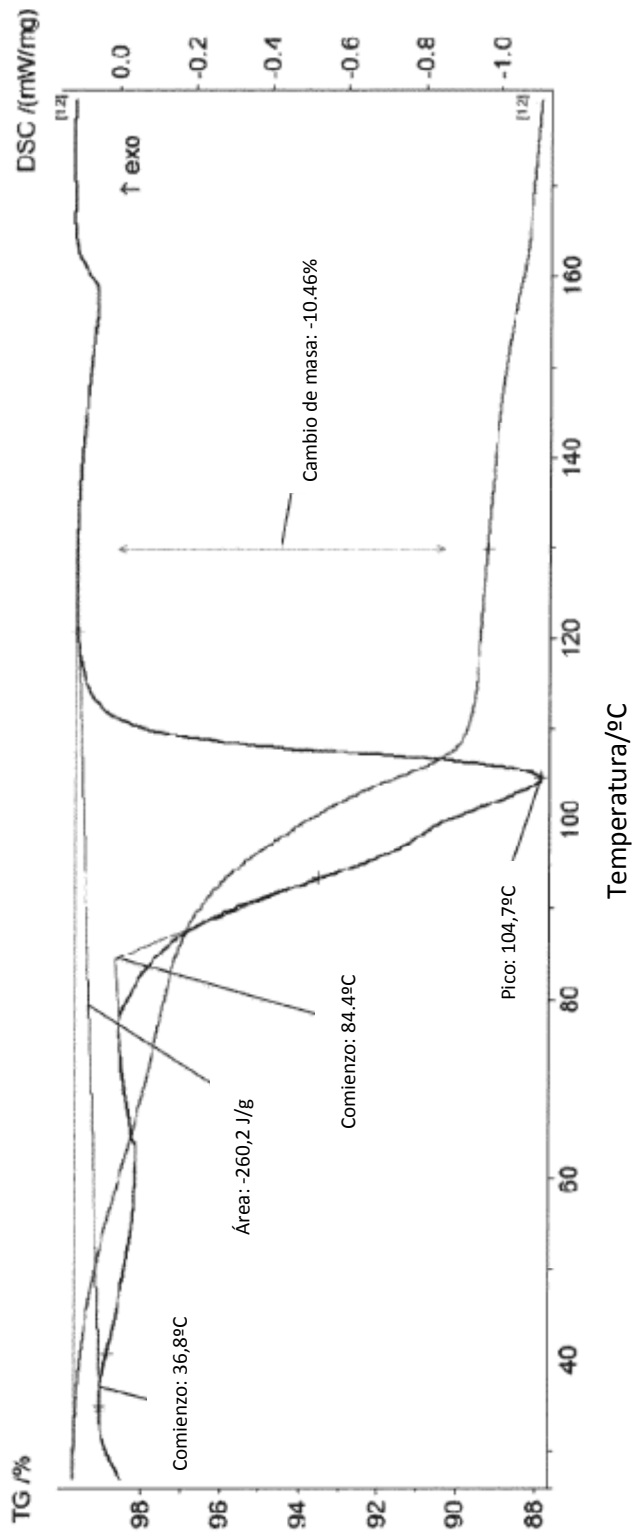


FIGURA 5

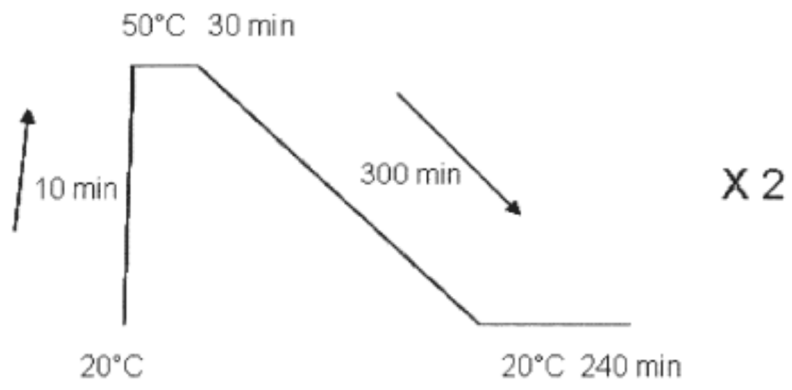


FIGURA 6

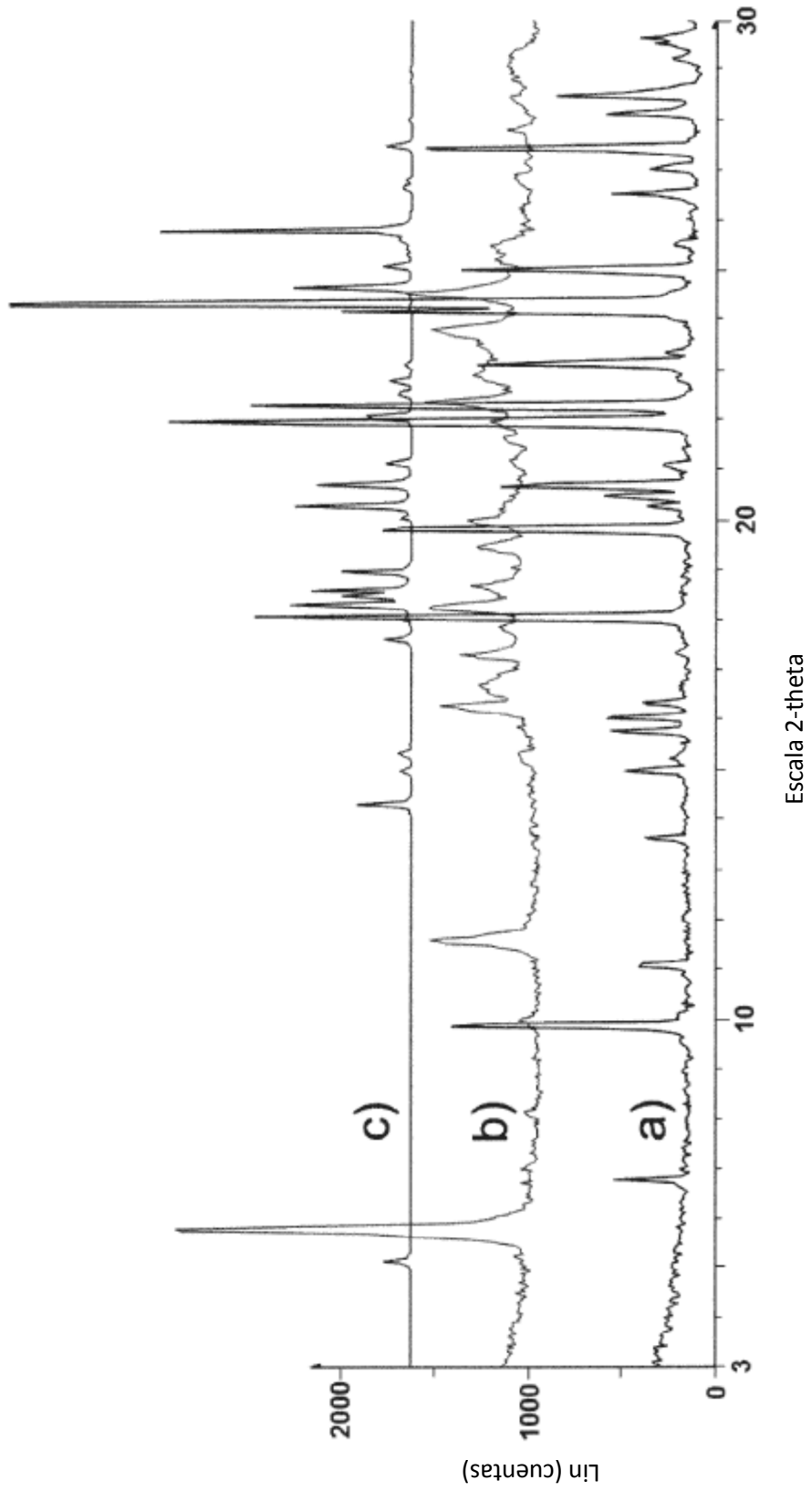


FIGURA 7

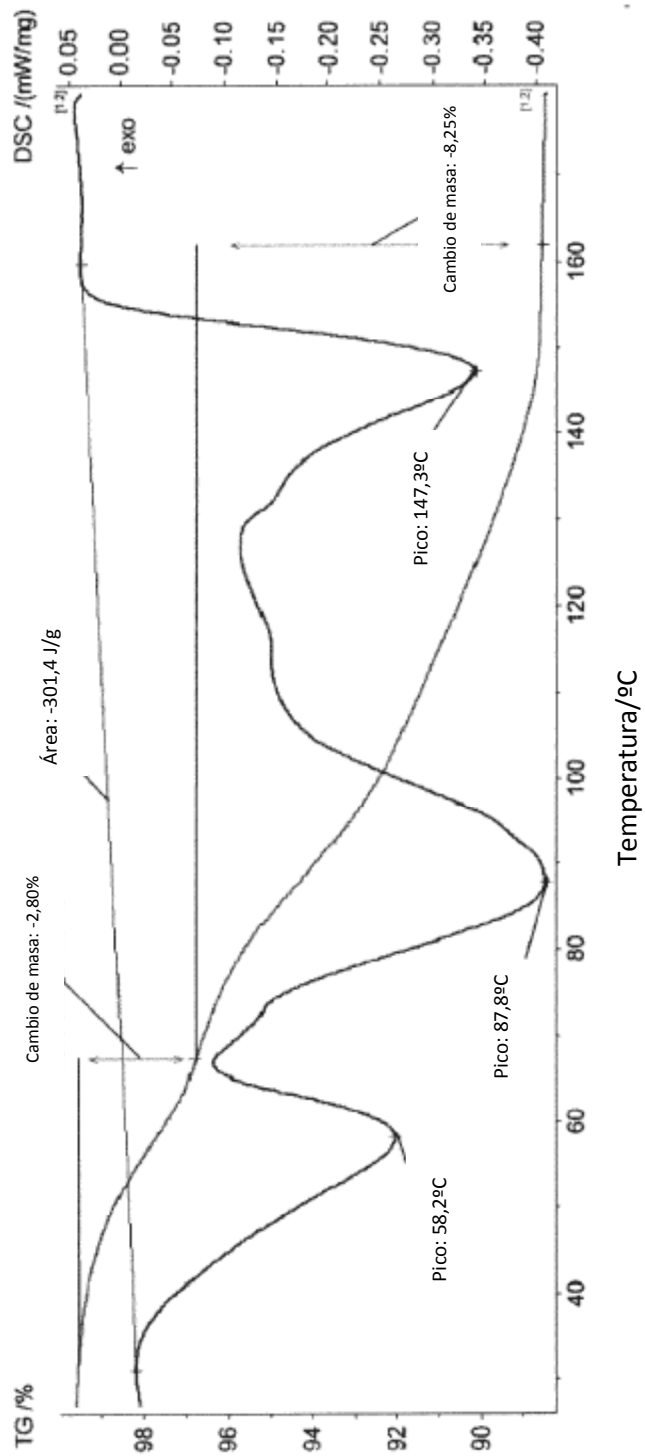


FIGURA 8

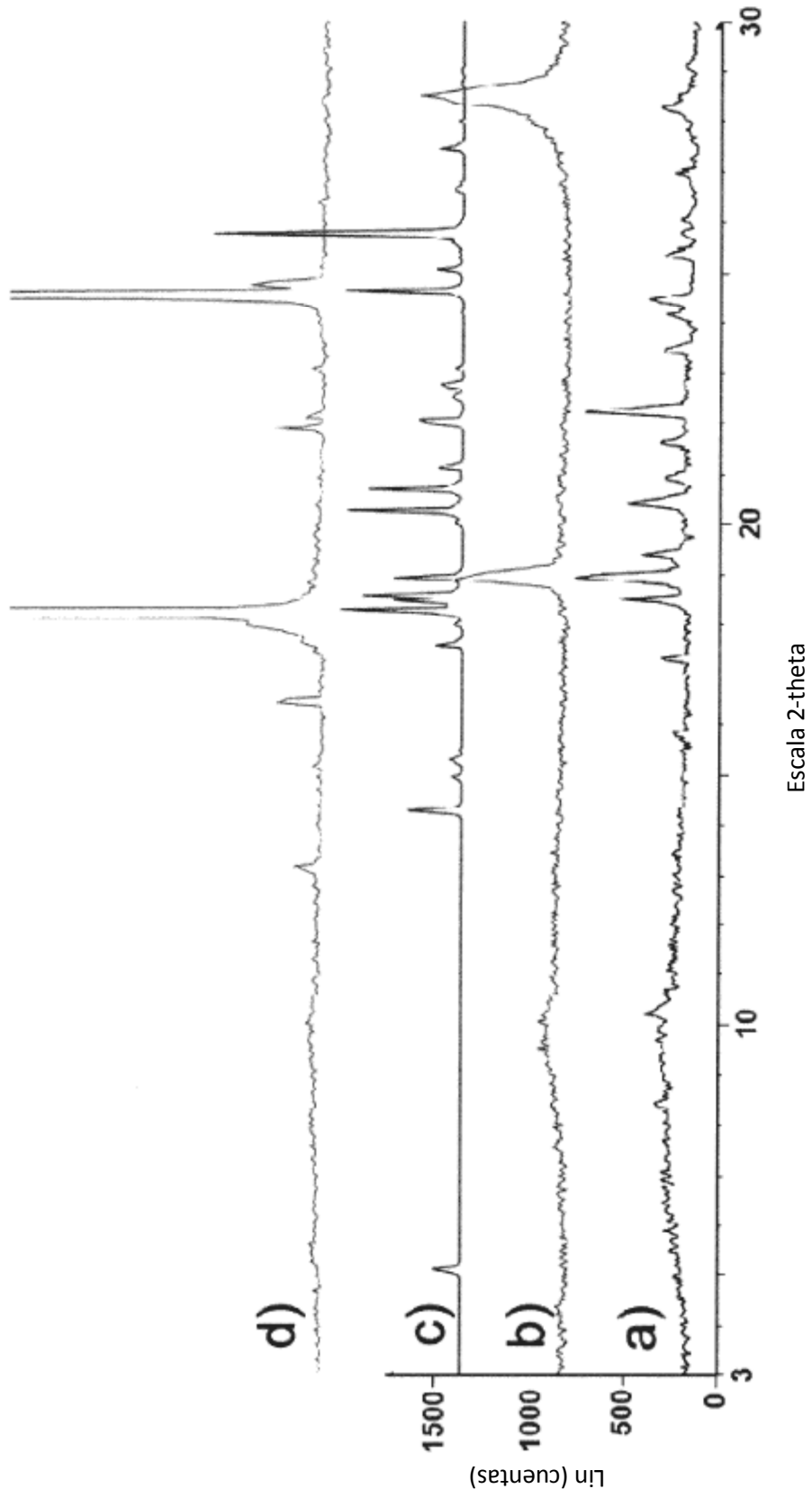


FIGURA 9

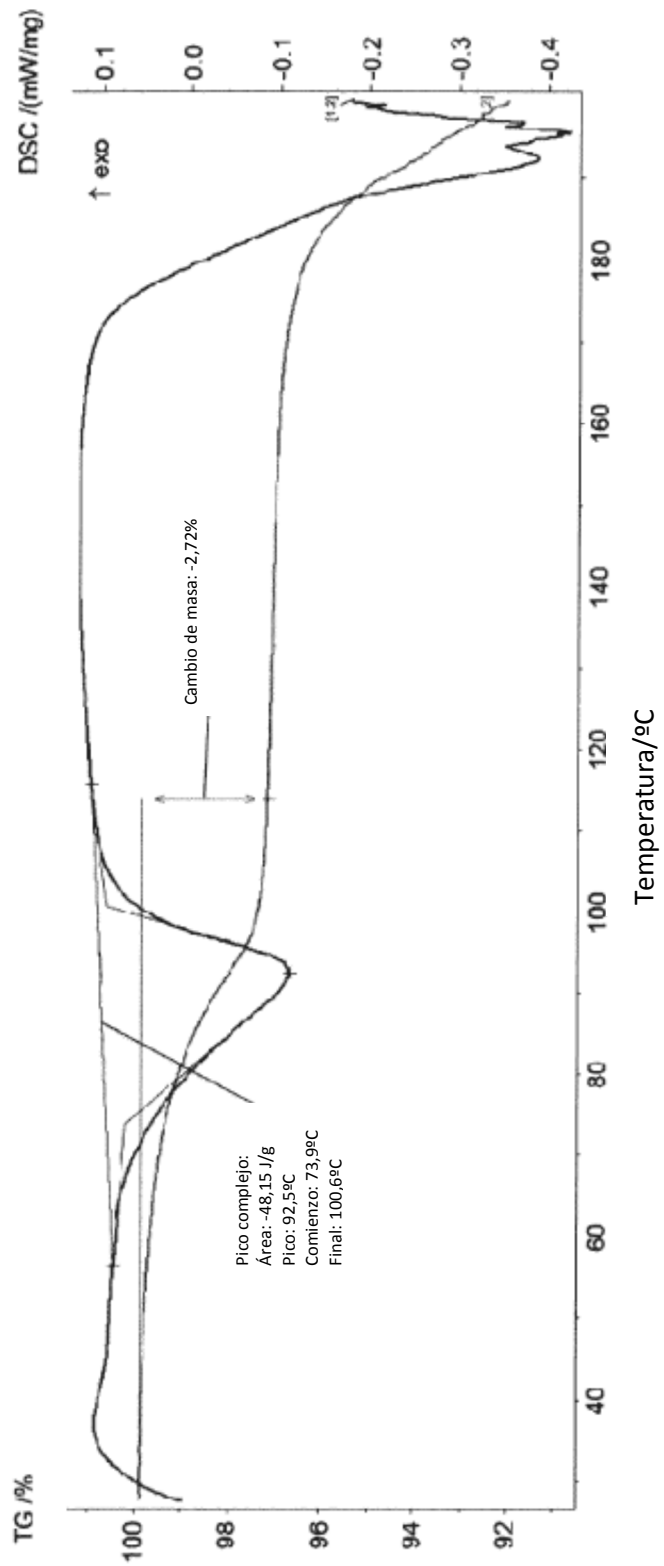


FIGURA 10