

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 948**

51 Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2015 PCT/US2015/064432**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16049663**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2015 E 15843405 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3229799**

54 Título: **Formas cristalinas de complejo supramolecular trisódico que comprende valsartán y AHU-377 y procedimientos de las mismas**

30 Prioridad:

08.12.2014 US 201462089225 P

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

01.04.2019

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD. (50.0%)
B4-101, Biobay, 218 Xinghu Street, Suzhou
Industrial Park
Suzhou, 215123, CN y
SUZHOU PENGXU PHARMATECH CO., LTD.
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHEN, MINHUA;
ZHANG, YANFENG;
YANG, CHAOHUI;
ZHANG, XIAOYU;
LI, JIAOYANG;
WANG, PENG y
LI, PIXU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 706 948 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de complejo supramolecular trisódico que comprende valsartán y AHU-377 y procedimientos de las mismas

Referencia a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad a tenor de 35 U.S.C. § 119 (e) a la solicitud provisional n.º 62/089.225, presentada el 8 de diciembre de 2014.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a la nueva forma cristalina II de complejos supramoleculares trisódicos que comprenden valsartán y AHU-377, y a composiciones farmacéuticas, procedimientos de preparación y composiciones para usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema clínico importante y en aumento que se asocia con una morbilidad y mortalidad importantes. Es la principal causa de ingreso hospitalario en personas mayores de 65 años.

- 15 A medida que la población vive más tiempo, aumenta la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares, y a medida que aumenta la supervivencia después de un infarto agudo de miocardio (IM), el número de pacientes que viven con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se está expandiendo. Por ejemplo, Los factores de riesgo, tal como la hipertensión, son comorbilidades pronósticas frecuentes en la IC crónica. En paralelo, se ha producido un aumento concomitante en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD). Solo en Estados Unidos, La insuficiencia cardíaca (IC) afecta a 5,7 millones de estadounidenses, con más de 650.000 nuevos casos diagnosticados anualmente, con tasas de hospitalización crecientes.

- 20 La insuficiencia cardíaca sigue siendo una alta necesidad médica no satisfecha con una tasa de mortalidad anual de aproximadamente un 20 %. Las reducciones en la mortalidad y la morbilidad cardiovascular se han logrado mediante los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA)) y bloqueadores beta (3) en la IC. Si bien las tasas de supervivencia han mejorado para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HF-REF) en las últimas décadas, debido al uso más generalizado de medicamentos que bloquean el RAAS y mejora la atención aguda, las tasas de mortalidad residual siguen siendo altas. Para los pacientes con IC con fracción de eyección conservada (HF-PEF), ninguna terapia ha demostrado ser eficaz para reducir la morbilidad y la mortalidad.
- 25 En general, los beneficios terapéuticos del bloqueo del RAAS con inhibidores de la ECA y/o BRA siguen siendo limitados, posiblemente a causa del escape de angiotensina II debido a una inhibición incompleta de la ECA o la angiotensina II originada por vías alternativas no relacionadas con la ECA, y por otros mecanismos neurohormonales y otros que contribuyen a la enfermedad cardíaca y a los resultados.

- 30 Un complejo supramolecular que comprende valsartán, que es un BRA, y AHU-377 (Sacubitril), que es un inhibidor de la neprilisina, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos con el nombre comercial Entresto para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. El documento WO 2009/061713 describe una forma de dosificación oral sólida para este complejo supramolecular de BRA y AHU-377, que se llama LCZ696. En el documento US 2014/0329872 se desvelan nuevos fármacos candidatos que contienen algunos compuestos del complejo supramolecular. En la publicación de RUILOPE, LM y col., (The Lancet, 375, 10 de abril de 2010, pág. 1255-1266) el efecto de LCZ696 como inhibidor de acción doble del receptor de angiotensina II y neprilisina se describe en un estudio comparándolo con el efecto del bloqueador del receptor de angiotensina II y valsartán solo o AHU377 solo. El valsartán bloquea el tipo 1 del receptor de angiotensina II (AT1). Este receptor se encuentra tanto en las células del músculo liso vascular como en las células de la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal que son responsables de la secreción de aldosterona. En ausencia de bloqueo de AT1, la angiotensina causa tanto la vasoconstricción directa como la secreción suprarrenal de aldosterona, la aldosterona actúa entonces sobre las células tubulares distales del riñón para estimular la reabsorción de sodio que expande el volumen de líquido extracelular (LEC). Por lo tanto, el bloqueo de (AT1) causa vasodilatación y reducción del volumen de LEC.

- 35 AHU-377 es un profármaco que se activa al sacubitrilato (LBQ657) por des-etilación a través de las esterasas. AHU-377 inhibe la enzima neprilisina, una endopeptidasa neutra que degrada péptidos vasoactivos, incluyendo los péptidos natriuréticos, bradiquinina y adrenomedulina. Por lo tanto, AHU-377 aumenta los niveles de estos péptidos, causando vasodilatación y reducción del volumen del LEC a través de la excreción de sodio.

- 40 Entresto es un medicamento de primera clase (un inhibidor de la neprilisina del receptor de angiotensina o ARNI) y tiene un modo de acción único que se cree que reduce la tensión en el corazón con insuficiencia. Aprovecha las defensas naturales del cuerpo contra la insuficiencia cardíaca, actuando simultáneamente para mejorar los niveles de los péptidos natriuréticos y otros péptidos vasoactivos endógenos, al tiempo que también inhibe el sistema renina-

angiotensina-aldosterona (RAAS).

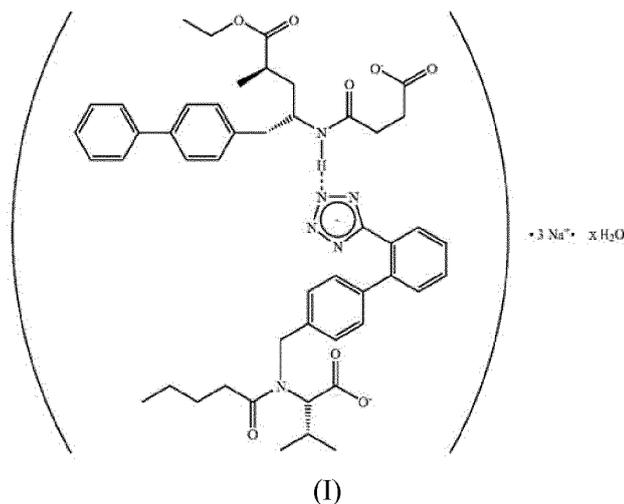
Además, efectos de cristalinidad de los fármacos, entre otras propiedades físicas y mecánicas, su solubilidad, la tasa de disolución, la dureza, la compresibilidad y el punto de fusión. Debido a que estas propiedades pueden, a su vez, afectar a la fabricación de un medicamento y su utilidad, existe una necesidad en las técnicas químicas y terapéuticas de identificar las formas cristalinas de los fármacos y formas de producción reproducibles.

Aunque se ha informado que una forma cristalina del complejo supramolecular que comprende valsartán y AHU-377 existe como una forma de hemipentahidrato trisódico en el documento US8877938B2 (la "forma de patente"), existen nuevas formas cristalinas del complejo supramolecular que comprende valsartán y AHU-377, en particular, polimorfos estables con actividades farmacológicas superiores adecuadas para la formulación y procedimientos prácticos para prepararlas siguen siendo una gran necesidad.

Sumario de la invención

Existen diferentes formas cristalinas de complejo supramolecular que comprenden valsartán y AHU-377 que tienen propiedades fisicoquímicas deseadas, por ejemplo, menos higroscópicas y/o mejor fluidez, lo que los hace más adecuados para su uso en formas de dosificación para lograr la biodisponibilidad y los efectos terapéuticos deseados. Las formas cristalinas desveladas en el presente documento también pueden prepararse convenientemente a un bajo coste.

Estos complejos supramoleculares son [3- ((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butil-carbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hidratos, que tienen una estructura de fórmula general I:



en la que x es un número en el intervalo de 0,5-4,0.

Una forma cristalina de [3- ((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butil-carbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hidrato se designa como Forma I.

La presente invención proporciona una forma cristalina de [3- ((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butil-carbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hidrato designado como Forma II.

Los complejos supramoleculares pueden ser otra forma cristalina de [3- ((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butil-carbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hidrato designado como Forma III.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de la Forma cristalina II.

En otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo supramolecular de valsartán y AHU-377 de la Forma cristalina II, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una Forma II cristalina para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o afección seleccionada de hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, infarto de miocardio, aterosclerosis, angina, insuficiencia renal, angina de pecho,

diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y afecciones de insuficiencia renal, el procedimiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo supramolecular de valsartán y AHU-377 de la forma cristalina II, o una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina II.

- 5 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de la Forma cristalina II de los complejos supramoleculares de valsartán y AHU-377, o a una composición que comprende la Forma cristalina II, en la fabricación de un medicamento para tratar o retrasar la progresión o aparición de una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad del receptor de angiotensina 1 (AT1) y la neprilisina (NEP).

10 Otros aspectos y realizaciones de la presente invención se ilustrarán adicionalmente en la siguiente descripción y ejemplos.

Breve descripción de los dibujos

- La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina I obtenido del ejemplo 1
- 15 La figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina I obtenido del ejemplo 2
- La figura 3 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina I obtenido del ejemplo 2
- La figura 4 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina I obtenido del ejemplo 2
- 20 La figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina I obtenido del ejemplo 3
- La figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina I obtenido del ejemplo 4
- 25 La figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina II obtenida del ejemplo 6
- La figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina II obtenida del ejemplo 7
- La figura 9 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma II cristalina obtenido del ejemplo 7
- 30 La figura 10 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma cristalina II obtenido del ejemplo 7
- La figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina II obtenida del ejemplo 8
- 35 La figura 12 muestra la imagen de microscopia de luz polarizada (PLM) de la forma cristalina II obtenida del ejemplo 8
- La figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina II obtenida del ejemplo 9
- La figura 14 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina II obtenida del ejemplo 10
- 40 La figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina III obtenida del ejemplo 12
- La figura 16 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma cristalina III obtenido del ejemplo 12
- 45 La figura 17 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma cristalina III obtenido del ejemplo 12
- La figura 18 muestra la comparación DVS de la Forma I y la forma de la patente en el documento US8877938B2
- La figura 19 muestra la comparación DVS de la Forma II y la forma de la patente en el documento US8877938B2

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención se basa en un descubrimiento sorprendente de que un complejo supramolecular que comprende valsartán y AHU-377 podría existir en varias nuevas formas cristalinas que tienen propiedades fisicoquímicas superiores en comparación con la forma de la patente.

55 El complejo supramolecular de [3- ((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butil-carbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hidrato puede tener la Forma II cristalina en una realización, la forma cristalina a la que se hace referencia a continuación se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuK α : $5,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $4,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

La forma cristalina I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuK α : $12,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $16,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

- La forma cristalina I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuK α : $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$.
- La forma cristalina I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de 2θ medidos con radiación CuK α : $4,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$.
- La forma cristalina I tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 1.
- La Forma cristalina I tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial que muestra dos picos endotérmicos con temperaturas de inicio de aproximadamente 70°C - 100°C y aproximadamente 125°C - 130°C , respectivamente.
- La Forma cristalina I tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente como se muestra en la figura 3, que exhibe dos picos endotérmicos con temperaturas de inicio de aproximadamente $78,8^\circ\text{C}$ y aproximadamente $128,6^\circ\text{C}$.
- La forma cristalina I puede ser un hidrato con cada molécula que contiene de 2,5 a 4,0 moléculas de H_2O (x es igual a 2,5 a 4,0 en la fórmula I). También, la forma cristalina I puede ser un hidrato con cada molécula que contiene de 3,0 a 4,0 moléculas de H_2O (x es igual a 3,0 a 4,0 en la fórmula I).
- Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina I de complejo supramolecular, puede seleccionarse a partir de los procesos que se describen a continuación:
- 1) disolver valsartán, AHU-377 e hidróxido de sodio en una o más alquil cetonas para formar una solución; agitar la mezcla a temperatura ambiente hasta que precipite la Forma cristalina I; o
 - 2) agitar la forma cristalina II (véase más adelante) en uno o más hidrocarburos aromáticos en un intervalo de temperatura de aproximadamente 40°C a 80°C , preferentemente aproximadamente 50°C .
- En algunas realizaciones, dichas alquil cetonas se seleccionan de acetona, metiletil cetona, metilisobutil cetona, y similares, y, preferentemente, acetona.
- En algunas realizaciones, dichos hidrocarburos aromáticos se seleccionan de tolueno, etilbenceno, cumeno, y similares, y, preferentemente, cumeno.
- En algunas realizaciones, la relación molar de valsartán a AHU-377 está en el intervalo de 1,2 a 0,8.
- En algunas realizaciones, la relación molar de hidróxido de sodio a valsartán está en el intervalo de 2,0 a 4,0, preferentemente de aproximadamente 3,0.
- La presente invención proporciona el complejo supramolecular de [3- ((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butiril-carbamoi) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hidrato en la Forma cristalina II.
- En una realización, la forma cristalina II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de 2θ medidos con radiación CuK α : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $5,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$.
- En otra realización, la forma cristalina II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuK α : $5,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $5,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$.
- En otra realización, la forma cristalina II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuK α : $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
- En otra realización, la forma cristalina II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de 2θ medidos con radiación CuK α : $4,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $5,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $5,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $5,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
- En otra realización, la forma cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 7.
- En otra realización, la Forma cristalina II tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial que muestra dos picos endotérmicos con temperaturas de inicio de aproximadamente 70°C - 100°C y aproximadamente 110°C - 130°C , respectivamente.
- En una realización preferida, la Forma cristalina II tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente como se muestra en la figura 9, que exhibe dos picos endotérmicos con temperaturas de inicio de aproximadamente $84,0^\circ\text{C}$ y aproximadamente $123,7^\circ\text{C}$.
- Si bien no pretende ser limitante, la Forma II cristalina puede ser un hidrato con cada molécula que contiene 2,5 a 4,0 moléculas de H_2O (x es igual a de 2,5 a 4,0 en la fórmula I). Más preferente, la Forma II cristalina puede ser un hidrato con cada molécula que contiene de 3,0 a 4,0 moléculas de H_2O (x es igual a 3,0 a 4,0 en la fórmula I).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la forma cristalina II del complejo supramolecular, seleccionado de entre los procedimientos descritos a continuación:

1) disolver el [3-((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butil-carbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentahidrato en uno o más alcoholes para formar una solución, añadir uno o más hidrocarburos aromáticos a la solución y agitar la mezcla a temperatura ambiente hasta que los sólidos (Forma II) precipiten; o

2) disolver el [3-(1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]hemipentahidrato en uno o dos disolventes seleccionados del grupo que consiste en alcoholes e hidrocarburos aromáticos para formar una solución; y evaporar el (los) disolvente(s) a temperatura ambiente hasta que los sólidos (Forma II) precipiten.

En algunas realizaciones, dichos alcoholes se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, butanol, y similares, y, preferentemente, metanol.

En algunas realizaciones, dichos hidrocarburos aromáticos se seleccionan del grupo que consiste en tolueno, etilbenceno, cumeno, y similares, y, preferentemente, tolueno.

El complejo supramolecular de [3-(1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]hemihidrato puede tener forma cristalina III.

La forma cristalina III a la que se hace referencia se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuK α : $17,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $18,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

La forma cristalina III se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuK α : $4,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $15,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

La forma cristalina III se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuK α : $19,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $16,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. La forma cristalina III se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de 2θ medidos con radiación CuK α : $4,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

La forma cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 15.

La Forma cristalina III tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial que muestra un pico endotérmico con un temperatura de inicio de aproximadamente 130°C - 140°C .

La Forma cristalina III tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente como se muestra en la figura 16, que exhibe un pico endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente $136,4^{\circ}\text{C}$.

La Forma II también puede ser un hidrato con cada molécula que contiene de 0,5 a 2 moléculas de H₂O (x es igual a 0,5 a 2,0 en la fórmula I). La Forma III cristalina también puede ser un hidrato con cada molécula que contiene 0,5 moléculas de H₂O (x es igual a 0,5 en la fórmula I). Se describe un procedimiento para la preparación de la forma cristalina III de complejo supramolecular, que comprende la etapa de calentar la Forma I a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100°C a aproximadamente 140°C , preferentemente aproximadamente 120°C .

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo supramolecular de [3- ((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butil-carbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hidrato en la forma II cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La forma II cristalina del complejo supramolecular que comprende valsartán y AHU-377, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, de la presente invención se puede formular adicionalmente como: formas de dosificación orales sólidas, tales como, pero sin limitaciones, polvos, gránulos, pellas, comprimidos y cápsulas; formas de dosificación orales líquidas, tales como, pero sin limitaciones, jarabes, suspensiones, dispersiones, emulsiones; y preparaciones inyectables, tales como, pero sin limitaciones, soluciones, dispersiones, y composiciones liofilizadas. Las formulaciones pueden estar en formas de liberación inmediata, liberación retardada o liberación modificada. Además, las composiciones de liberación inmediata pueden ser convencionales, dispersables, masticables, de disolución en boca o preparaciones de fusión rápida; y las composiciones de liberación modificada pueden comprender composiciones hidrófilas o hidrófobas, o combinaciones de hidrófilas e hidrófobas, liberan sustancias a velocidad controlada para formar una matriz o depósito, o una combinación de matriz y depósito. Las composiciones pueden prepararse usando técnicas tales como mezcla directa, granulación en seca, granulación en húmeda, y extrusión y esferonización. Las composiciones pueden presentarse como sin recubrimiento, recubiertas con película, recubiertas con azúcar, recubiertas con polvo, con recubrimiento entérico o con recubrimiento de liberación modificada.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina II y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención se refiere a una Forma cristalina II para su uso en un procedimiento para tratar a un paciente que sufre hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, infarto de miocardio, aterosclerosis, angina, insuficiencia renal, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y/o afecciones de insuficiencia renal, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo supramolecular de valsartán y AHU-377 de la forma cristalina II o una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina II.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del complejo supramolecular de la forma II en la fabricación de un medicamento para tratar o retrasar la progresión o el inicio de una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad del receptor de angiotensina 1 (AT1) y la neprilisina (NEP).

15 La enfermedad o trastorno relacionado con la actividad del receptor de angiotensina 1 (AT1) y la neprilisina (NEP) incluyen, pero sin limitaciones, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas; estenosis y regurgitación mitral, miocardiopatías, hipertensión y cardiopatías pulmonares. En una realización, las disrritmias cardíacas comprenden fibrilación auricular, fibrilación auricular de nueva aparición y fibrilación auricular recurrente. En una realización, la insuficiencia cardíaca comprende insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HF-REF) e
20 insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HF-PEF). En particular, la insuficiencia cardíaca comprende insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HF-PEF) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HF-REF).

25 En una realización, el mamífero sufre hipertensión o insuficiencia cardíaca o es propenso a padecer hipertensión y/o insuficiencia cardíaca. En una realización, dichos pacientes que padecen insuficiencia cardíaca son pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HF-PEF) o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HF-REF). En una realización, dichos pacientes que padecen insuficiencia cardíaca son pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HF-PEF).

En otra realización, el mamífero sufre hipertensión.

En otra realización, el mamífero tiene cardiomegalia.

30 En otra realización, el mamífero tiene aterosclerosis.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica sólida que comprende una dosis unitaria de la Forma cristalina cristalina II de [3-((1S, 3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]hidrato y uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en cargas, disgregantes, deslizantes y lubricantes.

35 En una realización, dicha carga es celulosa microcristalina y/o hidroxipropilcelulosa; dicho disgregante es crospovidona; dicho deslizante es dióxido de silicio coloidal; y dicho lubricante es talco o estearato de magnesio.

En otra realización, la formulación farmacéutica sólida es un comprimido o cápsula.

40 En otra realización, la formulación farmacéutica sólida para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, infarto de miocardio, aterosclerosis, angina, insuficiencia renal, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y afecciones de insuficiencia renal.

45 La Forma cristalina II puede incluir las mejoras/ventajas sobre las Formas cristalinas existentes desveladas en el documento US8877938B2 (la "forma de patente"), tales como propiedades fisicoquímicas superiores, que pueden facilitar los procesos de formulación y fabricación y mejorar la absorción y/o biodisponibilidad.

En particular, La forma II es menos higroscópica cuando se expone a niveles de humedad que van desde 50 % de HR a 60 % de HR a 25 °C en comparación con la forma de patente; y la Forma II exhibe mejor fluidez que la forma de patente.

50 **Definiciones**

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, a menos que explícitamente se indique lo contrario.

Los términos en la presente invención, si no se definen específicamente, tome sus significados habituales como entenderán los expertos en la técnica.

Los términos "alcohol", "disolvente alcohólico" o similares, se refieren a alcohol de alquilo C₁-C₆, preferentemente, alcohol de alquilo C₁-C₄, por ejemplo, en algunas realizaciones, preferentemente, metanol, etanol, isopropanol o similares.

5 Los términos "cetona", "alquil cetona" o similares, se refieren a C₃-C₇ alcanona, que tienen una fórmula RCOR', en la que R y R' son cada uno de forma independiente alquilo C₁-C₄, por ejemplo, en algunas realizaciones, preferentemente, acetona, butanona, 2-pentanona, 3-pentanona, metil isobutilcetona (MIBK) o similares.

El término "hidrocarburo aromático" o similares, se refiere a benceno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos metilo o etilo, por ejemplo, en algunas realizaciones, preferentemente, tolueno, 1,2-xileno, 1,4-xileno, 1,3-xileno, cumeno, etilbenceno o similares.

10 El término "complejo supramolecular" pretende describir una interacción entre los dos agentes farmacéuticamente activos, los cationes y cualquier otra entidad presente, tal como un disolvente, en particular agua, por medio de enlaces no covalentes, intermoleculares entre ellos. Esta interacción conduce a una asociación de las especies presentes en el complejo supramolecular que distingue este complejo sobre una mezcla física de la especie. El complejo supramolecular muestra propiedades, tal como el punto de fusión, espectro IR, etc. que son diferentes de una mezcla física de la especie.

15 El término "tratamiento" se refiere a la manipulación y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, dolencia o trastorno.

20 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un fármaco o un agente terapéutico que provocará la respuesta biológica y/o médica deseada de un tejido, sistema o un animal (incluido el hombre) que está buscando un investigador o clínico.

El término "mamífero" incluye, pero sin limitación, seres humanos, perros, gatos, caballos, cerdos, vacas, monos, conejos y ratones. Los mamíferos preferidos son seres humanos.

25 El término "administrar" significa aplicar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o composición del mismo, a un sujeto en necesidad de tratamiento. La administración de la composición de la presente invención con el fin de practicar los presentes procedimientos de terapia se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos en la composición a un sujeto que necesita dicho tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se determina a través del uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad efectiva de un compuesto individual la determina, en el análisis final, por el médico a cargo del caso, pero depende de factores, tales como la enfermedad exacta que se va a tratar, la gravedad de la enfermedad y otras enfermedades o afecciones que sufre el paciente, la vía de administración escogida, otros fármacos y tratamientos que el paciente pueda requerir concomitantemente, y otros factores a juicio del médico.

30 La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que, dentro del ámbito del buen criterio médico, son adecuados para el contacto con los tejidos de los mamíferos, especialmente seres humanos, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas compatibles con una proporción razonable de riesgo/beneficio.

35 Cuando el término "aproximadamente" se aplica a un parámetro, tal como la cantidad, la temperatura, el tiempo, o similar, indica que el parámetro generalmente puede variar en $\pm 10\%$, preferentemente dentro de $\pm 5\%$ y, más preferentemente, dentro de $\pm 2\%$. Sin embargo, en el caso de una temperatura de fusión o de inicio de una forma cristalina, medida en un termograma de DSC, el término "aproximadamente" puede indicar que la temperatura de fusión o de inicio generalmente puede variar dentro de $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, independientemente del valor absoluto de la temperatura de fusión o de inicio, como lo entenderá un experto en la materia. Como entenderá un experto en la materia, cuando un parámetro no es crítico, a menudo se da un número solo con fines ilustrativos, en lugar de ser limitante.

40 El término "un" "uno/una", o el/la", tal como se utiliza en el presente documento, representa formas tanto en singular como en plural. En general, cuando se utiliza una forma en singular o en plural de un sustantivo, denota las formas tanto en singular como en plural del sustantivo.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran más ciertos aspectos de la presente invención.

50 **Ejemplos**

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

La XRPD se realizó con Panalytical Empyrean XRPD en un soporte de cristal único de Si. La posición 2 θ se calibró con el patrón de polvo de Si Panalytical 640. Los detalles del procedimiento de XRPD utilizado en los experimentos se enumeran a continuación.

Parámetros	Configuraciones/Valores (Modo de reflexión)
Longitud de onda de los rayos x	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha 1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1,544426
Configuración del tubo de rayos X	Relación de intensidad $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$: 0,50 45 kV, 40 mA
Hendidura de divergencia	Automático
Modo de barrido	Continuo

5 Los expertos en la técnica de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada por, por ejemplo, granos de más de 30 micrómetros de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias que pueden afectar al análisis de las muestras. El experto en la materia también se dará cuenta de que la posición de los reflejos puede verse afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractor y la calibración a cero del difractor. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto.

10 Cuando un patrón XRPD de una forma de cristal se describe como que comprende ciertos picos o valores "representativos" o "característicos", se refieren a picos más prominentes, o a un subconjunto de los mismos, en el patrón de XRPD. Normalmente, los "picos característicos" se definen como un subconjunto de picos representativos (prominentes) utilizados para diferenciar una forma o polimorfo cristalino o de otra forma o polimorfo cristalino. Los picos característicos pueden determinarse evaluando qué picos representativos, en caso de haberlos, están presentes en un polimorfo cristalino de un compuesto pero no en todos los demás polimorfos cristalinos conocidos de ese compuesto. Sin embargo, no todos los polimorfos cristalinos de un compuesto tendrían necesariamente al menos un pico característico. Como un experto en la técnica entendería, en determinadas situaciones, el patrón de difracción general se debe usar para determinar si existe una forma de cristal como se describe o reivindica.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Instrumento analítico: TA Instruments Q2000 DSC.
Velocidad de calentamiento: 5 °C por minuto.
Gas de purga: nitrógeno

20 Análisis termogravimétrico (TGA)

Instrumento analítico: TA Instruments Q5000 TGA.
Velocidad de calentamiento: 10 °C por minuto.
Gas de purga: nitrógeno.

25 Ejemplo de referencia 1: Preparación del complejo supramolecular que comprende valsartán y AHU-377, forma cristalina I

En 0,2 ml de cumeno se suspendieron aproximadamente 10 mg de la Forma II (véase el Ejemplo 6). Se agitó a 50 °C durante aproximadamente 6 días. El sólido se aisló y se obtuvo la Forma I, que se analizó mediante XRPD. Los datos de XRPD obtenidos en este ejemplo se enumeran en la Tabla 1. El patrón de XRPD del complejo obtenido de este ejemplo se muestra en la figura 1.

30

Tabla 1

Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
5,1	17,5	100,0
4,1	21,6	71,1
4,9	18,1	61,6
5,6	15,9	40,7
12,5	7,1	20,6
5,7	15,6	20,3
16,9	5,2	17,0
14,9	5,9	15,5
5,3	16,8	13,5
17,7	5,0	12,7
18,1	4,9	10,3

(continuación)

Pos.[°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
15,3	5,8	9,8
20,0	4,4	9,6
15,1	5,9	9,1
6,0	14,8	8,7
18,7	4,7	7,9
22,9	3,9	6,7
23,4	3,8	6,2
9,8	9,0	6,1
18,5	4,8	5,8
14,1	6,3	5,6
16,0	5,5	5,6
20,9	4,3	5,6
13,3	6,6	5,5
13,5	6,5	5,3
21,7	4,1	5,3
19,7	4,5	5,3

Ejemplo de referencia 2. Preparación del complejo supramolecular que comprende valsartán y AHU-377, forma cristalina I

5 En 0,5 ml de acetona se disolvieron 104,1 mg de AHU-377 y 107,6 mg de valsartán y 29,4 mg de hidróxido de sodio. La solución se sometió a ultrasonidos y se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos precipitaron. Se añadieron de nuevo 2,5 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se aisló y se obtuvo la Forma I, que se analizó mediante XRPD, DSC y TGA. Los datos de XRPD obtenidos en este ejemplo se enumeran en la Tabla 2.

El patrón de XRPD, el termograma de DSC, el termograma de TGA del complejo obtenido de este ejemplo se muestran en las figuras 2 -4, respectivamente.

10 El termograma de TGA del complejo obtenido de este ejemplo exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 6,7 % cuando se calienta hasta 150 °C.

Tabla 2

Pos.[°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
4,2	21,1	25,2
5,0	17,9	100,0
5,1	17,2	77,2
5,4	16,5	50,6
8,6	10,3	4,6
9,9	9,0	7,2
10,7	8,3	1,3
12,6	7,1	5,7
13,2	6,7	3,4
13,6	6,5	5,8
14,9	5,9	20,4
15,4	5,8	8,6
16,1	5,5	3,8
17,0	5,2	12,4
17,7	5,0	10,1
17,9	5,0	15,4
19,5	4,6	2,8
19,8	4,5	7,9

(continuación)

Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
20,2	4,4	5,2
20,8	4,3	3,5
21,3	4,2	3,6
21,7	4,1	5,5
22,8	3,9	8,9
23,1	3,9	8,5
23,6	3,8	5,1

Ejemplo de referencia 3: Preparación del complejo supramolecular que comprende valsartán y AHU-377, forma cristalina I

5 A 1,0 ml de cumeno se suspendieron 204,7 mg de la Forma II y se agitó a 50 °C durante aproximadamente 2 días. El sólido se aisló y se obtuvo la Forma I, que se analizó mediante XRPD y TGA. El patrón de XRPD del complejo obtenido de este ejemplo se muestra en la figura 5.

El termograma de TGA del complejo obtenido de este ejemplo exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 5,7 % cuando se calienta hasta 160 °C.

Ejemplo de referencia 4: Preparación del complejo supramolecular que comprende valsartán y AHU-377, forma cristalina I

- 10 1) Se cargaron 6,0 g de complejo supramolecular que comprende valsartán y la Forma II cristalina de AHU-377 en un reactor y se cargaron 40 ml de cumeno para dispersar los sólidos;
 2) Se agitó la suspensión a 50 °C durante 5 días y se enfrió a TA;
 3) Se filtró el lote y se secó la torta a 40 °C al vacío para obtener la Forma I. (Rendimiento: 5,9 g)

15 El patrón de XRPD del complejo obtenido de este ejemplo se muestra en la figura 6. El termograma de TGA del complejo obtenido a partir de este ejemplo mostró una pérdida de peso de aproximadamente 5,7 % cuando se calentó hasta 168 °C. El análisis de KF mostró un contenido de agua del 6,4 %.

Ejemplo de referencia 5 Determinación de la relación molar del complejo supramolecular que comprende valsartán y AHU-377, forma cristalina I

20 La relación molar de complejo supramolecular que comprende valsartán y la Forma I cristalina de AHU-377 se determinó mediante análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y análisis de cromatografía iónica de una solución del complejo supramolecular de AHU-377. El resultado que se muestra en la Tabla 3 muestra que la relación molar de AHU-377:valsartán:Na⁺ en el complejo supramolecular es 1:1:3.

Tabla 3

Compuesto	Complejo supramolecular de AHU-377
Concentración de AHU-377 (mmol/l)	1,89
Concentración de valsartán (mmol/l)	1,94
Contenido de Na ⁺ (mmol/l)	5,73
Proporción molar (AHU-377:valsartán:Na ⁺)	1:1:3

Ejemplo 6. Preparación del complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina II de AHU-377

25 A 11,0 ml de metanol/tolueno (1/10; v/v) se disolvieron 66,7 mg de [3-((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butylcarbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-il-metil}amino)butirato]hemipentahidrato en un vial de vidrio. Se filtró la solución a través de un filtro de 0,45 µm y se colocó a temperatura ambiente (TA) para una evaporación lenta con un parafilm perforado. El sólido se aisló y se obtuvo un complejo supramolecular que comprendía valsartán y la Forma cristalina II de AHU-377, que se analizó mediante XRPD y TGA. El patrón de XRPD del complejo obtenido de este ejemplo se muestra en la figura 7. Los datos de XRPD obtenidos en este ejemplo se enumeran en la Tabla 4.

30 El termograma de TGA del complejo obtenido de este ejemplo exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 6,3 % cuando se calienta hasta 150 °C.

35

Tabla 4

Pos.[°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
4,3	20,7	100,0
5,0	17,7	34,7
5,5	16,2	28,5
5,8	15,3	33,1
10,0	8,9	6,6
10,9	8,1	11,1
11,5	7,7	9,5
12,8	6,9	66,4
13,8	6,4	7,9
14,6	6,1	18,6
15,9	5,6	11,0
16,5	5,4	17,3
17,3	5,1	16,0
18,5	4,8	21,0
18,9	4,7	28,2
20,1	4,4	17,3
21,8	4,1	15,2
23,2	3,8	15,2

Ejemplo 7. Preparación del complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina II de AHU-377

5 A 0,2 ml de metanol se añadieron 9,9 mg de [3-((1S, 3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentahidrato. Se calentó la suspensión en una placa de etapa caliente a 80 °C durante aproximadamente 2 horas, se filtró y se recogió el sobrenadante caliente. El sobrenadante caliente a 80 °C se equilibró durante aproximadamente 2 horas, a continuación se añadieron 2,0 ml de tolueno al sobrenadante caliente gota a gota, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se colocó para evaporación con la tapa abierta a temperatura ambiente. Se recogió el sólido y se obtuvo la Forma II cristalina, que se analizó mediante XRPD, DSC y TGA.

El patrón de XRPD, el termograma de DSC, el termograma de TGA del complejo obtenido de este ejemplo se muestran en las figuras 8 -10, respectivamente. Los datos de XRPD obtenidos para este ejemplo se enumeran en la Tabla 5.

15 El termograma de TGA del complejo obtenido de este ejemplo exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 6,3 % cuando se calienta hasta 160 °C.

Tabla 5

2theta	Espaciado d	% de intensidad
12,8	6,9	100,0
4,2	20,9	81,7
4,9	18,0	49,6
12,4	7,1	44,1
5,4	16,4	40,9
5,7	15,6	38,7
18,9	4,7	23,9
20,1	4,4	17,2
18,4	4,8	15,9
14,5	6,1	12,4
20,8	4,3	11,3
23,1	3,9	10,1
21,8	4,1	10,0
17,2	5,2	9,9

(continuación)

2theta	Espaciado d	% de intensidad
14,9	6,0	9,8
16,5	5,4	9,4
10,8	8,2	9,0
25,1	3,6	7,8
19,4	4,6	7,3
22,3	4,0	6,8
9,9	9,0	5,2

Ejemplo 8: Preparación escalada de complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina II de AHU-377

- 1) Se cargaron 21,25 g de AHU-377 y 23,20 g de valsartán en un reactor y se cargó 1 l de tolueno para dispersar los sólidos;
 - 5 2) Se alimentaron 45,56 g de solución de hidróxido de sodio al 13.49% (p/p) en metanol (6,15 g de hidróxido de sodio se disolvieron en 50 ml de metanol) durante 1 hora;
 - 3) Se concentró la solución a temperatura ambiente bajo vacío;
 - 4) Se detuvo la concentración y se repusieron 230 ml de tolueno hasta el volumen total inicial;
 - 10 5) Se dispersaron 5,0 g de semillas de la Forma II en 50 ml de tolueno y se añadió la suspensión a la solución anterior para formar un lecho de siembra;
 - 6) Se mezclaron 3,33 ml de agua pura con 500 ml de acetato de etilo y se introdujo la solución mezclada en el lecho de siembra durante 1 hora;
 - 7) Se envejeció a temperatura ambiente durante 3 horas;
 - 8) Se filtró el lote y se secó la torta a 40 °C al vacío. (Rendimiento: 52,3 g)
- 15 El patrón de XRPD del complejo obtenido de este ejemplo se muestra en la figura 11. En la Figura 12 se muestra una imagen de PLM (microscopía óptica polarizada) de la muestra.

El termograma de TGA del complejo obtenido a partir de este ejemplo mostró una pérdida de peso de aproximadamente 6,7 % cuando se calentó hasta 150 °C. El resultado de KF exhibió un contenido de agua de 6,3 %.

Ejemplo 9: Preparación escalada de complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina II de AHU-377

- 1) Se cargaron 21,25 g de AHU-377 y 23,20 g de valsartán en un reactor y se cargó 1 l de tolueno para dispersar los sólidos;
- 2) Se alimentaron 45,57 g de solución de hidróxido de sodio al 13.49% (p/p) en metanol (6,15 g de hidróxido de sodio se disolvieron en 50 ml de metanol) durante 1 hora;
- 25 3) Se concentró la solución a temperatura ambiente bajo vacío;
- 4) Se detuvo la concentración y se repusieron 300 ml de tolueno hasta el volumen total inicial;
- 5) Se dispersaron 5,0 g de semillas de la Forma II en 50 ml de tolueno y se añadió la suspensión a la solución anterior para formar un lecho de siembra;
- 30 6) Se mezclaron 3,33 ml de agua pura con 500 ml de acetato de etilo y se introdujo la solución mezclada en el lecho de siembra durante 1 hora;
- 7) Se envejeció a temperatura ambiente durante 3 horas;
- 8) Se filtró el lote y se secó la torta a 40 °C al vacío. (Rendimiento: 54,1 g)

35 El patrón de XRPD del complejo obtenido de este ejemplo se muestra en la figura 13. El termograma de TGA del complejo obtenido de este ejemplo exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 8,1 % cuando se calienta hasta 150 °C.

Ejemplo 10: Preparación escalada de complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina II de AHU-377

- 1) Se cargaron 2,16 g de AHU-377 y 2,33 g de valsartán en un reactor y se cargaron 50 ml de tolueno para dispersar los sólidos;
- 40 2) Solución de hidróxido de sodio preparada en metanol (se disolvieron 627 mg de hidróxido de sodio en 4 ml de metanol);
- 3) Se añadió la solución de hidróxido de sodio al reactor;
- 4) Se filtró la solución y se diluyó con 50 ml de tolueno;
- 5) Se concentró la solución a temperatura ambiente al vacío, se concentró con protección de N₂;
- 45 6) Se detuvo la concentración y se recogió el sólido después de aproximadamente 18 horas;
- 7) Se secó la torta a 40 °C bajo vacío (Rendimiento: 4,70 g).

El patrón de XRPD del complejo obtenido de este ejemplo se muestra en la figura 14.

El termograma de TGA del complejo obtenido a partir de este ejemplo exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 7,13 % cuando se calienta hasta 146 °C. El resultado de Karl Fischer demuestra que su contenido de agua es de 7,18 %.

5 Ejemplo 11. Determinación de la relación molar del complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina II de AHU-377

10 La relación molar del complejo supramolecular que comprende valsartán y la Forma cristalina II de AHU-377 se determinó mediante análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y análisis de cromatografía iónica de una solución del complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina II de AHU-377. El resultado que se muestra en la Tabla 6 muestra la relación molar de AHU-377: valsartán: Na en el complejo supramolecular es 1:1:3.

Tabla 6

Compuesto	Complejo supramolecular de AHU-377
Concentración de AHU-377 (mmol/l)	2,00
Concentración de valsartán (mmol/l)	2,08
Contenido de Na ⁺ (mmol/l)	6,10
Proporción molar (AHU-377:valsartán:Na ⁺)	1:1:3

Ejemplo de referencia 12. Preparación del complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina III de AHU-377

15 Se calentaron 10 mg del complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma I cristalina de AHU-377 a 120 °C y se obtuvo la Forma III, que se caracterizó por la XRPD.

El patrón de XRPD, el termograma de DSC, el termograma de TGA del complejo obtenido de este ejemplo se muestran en las figuras 15 -17, respectivamente. Los datos de XRPD se enumeran en la Tabla 7.

20 El termograma de TGA del complejo obtenido de este ejemplo exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 1,2 % cuando se calienta hasta 140 °C.

Tabla 7

Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
4,1	21,4	100,0
5,1	17,3	12,3
8,2	10,7	14,4
12,4	7,2	44,5
14,0	6,3	7,0
15,3	5,8	15,4
16,5	5,4	7,7
17,2	5,2	19,7
18,4	4,8	18,9
18,7	4,8	17,4
19,6	4,5	15,4
20,7	4,3	10,6
21,5	4,1	13,1
22,8	3,9	11,2
23,5	3,8	10,2
25,0	3,6	14,7
27,5	3,3	5,4
22,5	4,0	5,8
22,8	3,9	8,9
25,1	3,6	5,5

Ejemplo de referencia 13. Comparación de DVS de la forma I y la forma de patente en el documento US8877938B2

5 Para obtener una isoterma de adsorción de agua, se colocó una muestra de polimorfo de la Forma I en una microbalanza en una cámara ambiental sellada y posteriormente se expuso a diferentes niveles de humedad que iban del 0 % de HR o del 20 % de HR al 60 % de HR, en incrementos del 10 % de HR. En cada nivel de humedad, se dejó equilibrar el polimorfo hasta que la muestra experimentó un dm/dt menor que 0,02 % en peso. Se registró la masa de equilibrio a cada nivel de humedad y, junto con el peso de la muestra seca, se utilizó para generar una gráfica de cambio de peso frente a la humedad relativa.

10 La figura 18 muestra las isotermas de adsorción de agua (a 25 °C) para la Forma I y la forma de patente indicada en el documento US8877938B2. La forma I exhibe una menor absorción de humedad cuando se expone a niveles de humedad que van desde 20 % de HR a 60 % de HR a 25 °C en comparación con la forma de patente indicada en el documento US8877938B2.

Ejemplo 14. Comparación de DVS de la forma II y la forma de patente en el documento US8877938B2

15 Para obtener una isoterma de adsorción de agua, una muestra de polimorfo de la Forma II se colocó en una microbalanza en una cámara ambiental sellada y, posteriormente, se expuso a diferentes niveles de humedad que van desde 0 % de HR o 20 % de HR hasta 60 % de HR, en incrementos del 10 % de HR. En cada nivel de humedad, se dejó equilibrar el polimorfo hasta que la muestra experimentó un dm/dt menor que 0,02 % en peso. Se registró la masa de equilibrio a cada nivel de humedad y, junto con el peso de la muestra seca, se utilizó para generar una gráfica de cambio de peso frente a la humedad relativa.

20 La figura 19 muestra las isotermas de adsorción de agua (a 25 °C) para la Forma II y la forma de patente indicadas en el documento US8877938B2. La Forma II exhibe una menor absorción de humedad cuando se expone a niveles de humedad que van desde 50 % de HR a 60 % de HR a 25 °C en comparación con la forma de patente indicada en el documento US8877938B2.

Ejemplo 15. Evaluación de la fluidez de la forma II y la forma de patente en el documento US8877938B2

25 Las sustancias farmacológicas de la Forma II y la forma de patente en el documento US8877938B2 se evaluaron para determinar la fluidez siguiendo USP <1174> por el índice de compresibilidad. El índice de compresibilidad se calculó con la siguiente fórmula después de probar la densidad aparente y de compactación. Los resultados se enumeran en la Tabla 9.

Índice de compresibilidad (%) = $(\text{Densidad de compactación} - \text{Densidad aparente}) / \text{Densidad de compactación} * 100 \%$

30 Tabla 9

Forma	Densidad aparente (g/ml)	Densidad de compactación (g/ml)	Índice de compresibilidad (%)	Promedio (%)	Fluidez
Forma de patente en el documento US8877938B2	0,243	0,343	29	29	Mala
	0,245	0,346	29		
	0,244	0,338	28		
	0,240	0,347	31		
	0,239	0,331	28		
Forma II	0,197	0,251	22	22	Pasable
	0,229	0,297	23		
	0,258	0,337	23		

El índice de compresibilidad de la forma de patente en el documento US8877938B2 es del 29 %, la fluidez es mala y el índice de compresibilidad de la Forma II es del 22 %, la fluidez es pasable. Los resultados indican que la fluidez de la Forma II es mejor que la de la forma de patente en el documento US8877938B2.

35 **Ejemplo 16. Estabilidad de la forma cristalina de la sustancia farmacológica en diferentes temperaturas y condiciones de humedad**

1. Forma II colocada en plato abierto

La sustancia farmacéutica de la Forma II se sometió a diferentes niveles de humedad relativa a 40 °C (± 2 °C), las muestras se extrajeron y se evaluaron para determinar la forma de cristal después de un período de tiempo específico, los resultados se resumen en la Tabla 10.

40

Tabla 10

HR	11 %	32 %	50 %
Periodo de almacenamiento	1 mes	1 mes	1 mes
Forma	II	II	II

La sustancia farmacológica de la Forma II se sometió a diferentes temperaturas a una HR del 32 % (± 5 %), las muestras se extrajeron y se evaluaron para determinar la forma de cristal después de un período de tiempo específico, los resultados se resumen en la Tabla 11.

5

Tabla 11

Temperatura	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C
Periodo de almacenamiento	1 mes	1 mes	2 semanas	2 semanas
Forma	II	II	II	II

2. Forma II empaquetada con polietileno (PE)

La sustancia farmacológica de la Forma II se empaquetó con PE para evaluar la estabilidad. El resultado de la estabilidad acelerada (40 °C, HR al 7 5%) indica que la forma cristalina se mantuvo estable después de un mes.

3. Forma II almacenada en vial de vidrio

10 La sustancia farmacológica de la Forma II se almacenó en un vial de vidrio sellado en condiciones ambientales durante 9 meses. El resultado indica que la forma cristalina se mantuvo estable después de 9 meses.

Ejemplo de referencia 17 Formulación de complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina I de AHU-377

15 La formulación cualitativa y cuantitativa de liberación inmediata AHU-377 y Valsartán/Comprimidos, 97 mg/103 mg, se presenta en la siguiente tabla. Todos los componentes utilizados se enumeran con el peso, el porcentaje y la función de cada componente individual.

Tabla 12

Composición de comprimidos de AHU-377 y valsartán, 97 mg/103 mg			
Ingrediente	mg/unidad	% (p/p)	Función
Componentes intragranulares			
Complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina I de AHU-377	228,34*1	57,09	Activo granel a
Celulosa microcristalina	89,66	22,41	Carga
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	40,00	10,00	Carga
Crospovidona	12,00	3,00	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal	2,00	0,50	Deslizante
Talco	4,00	1,00	Lubricante
Estearato de magnesio	4,00	1,00	Lubricante
Componentes extragranulares			
Crospovidona	12,00	3,00	Disgregante
Talco	4,00	1,00	Lubricante
Estearato de magnesio	4,00	1,00	Lubricante
Total	400,0	100,0	
* 1 Equivalente a 97 mg de AHU-377 y 103 mg de valsartán			

La formulación se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 20
- 1) Se mezclaron todos los componentes intragranulares, se pasaron a través del tamiz con la dimensión de apertura adecuada si es necesario;
 - 2) Se compactó la mezcla en polvo en copos;
 - 3) Se molieron los copos, se pasaron a través de mala 20;

- 4) Se añadió crospovidona extragranular y talco a la granulación en la etapa 3 y se mezcló.
- 5) Se añadió estearato de magnesio extragranular a la mezcla en la etapa 4 y se mezcló.
- 6) Se comprimió la mezcla final en la etapa 5 en núcleos de comprimidos.

Ejemplo 18. Formulación del complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina II de AHU-377

La formulación cualitativa y cuantitativa de comprimido de liberación inmediata de AHU-377 y valsartán, 97 mg/103 mg, se presenta en la Tabla 13. Todos los componentes utilizados en la fabricación se enumeran con el peso, el porcentaje y la función de cada componente individual.

Tabla 13

Composición de los comprimidos de forma II, 97 mg/103 mg			
Ingrediente	mg/unidad	% (p/p)	Función
Componentes intragranulares			
Complejo supramolecular que comprende valsartán y la forma cristalina II de AHU-377	230,50* ²	57,63	Activo a granel
Celulosa microcristalina	87,50	21,88	Carga
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	40,00	10,00	Carga
Crospovidona	12,00	3,00	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal	2,00	0,50	Deslizante
Talco	4,00	1,00	Lubricante
Estearato de magnesio	4,00	1,00	Lubricante
Componentes extragranulares			
Crospovidona	12,00	3,00	Disgregante
Talco	4,00	1,00	Lubricante
Estearato de magnesio	4,00	1,00	Lubricante
Total	400,0	100,0	
* 2 Equivalente a 97 mg de AHU-377 y 103 mg de valsartán			

10 La formulación se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

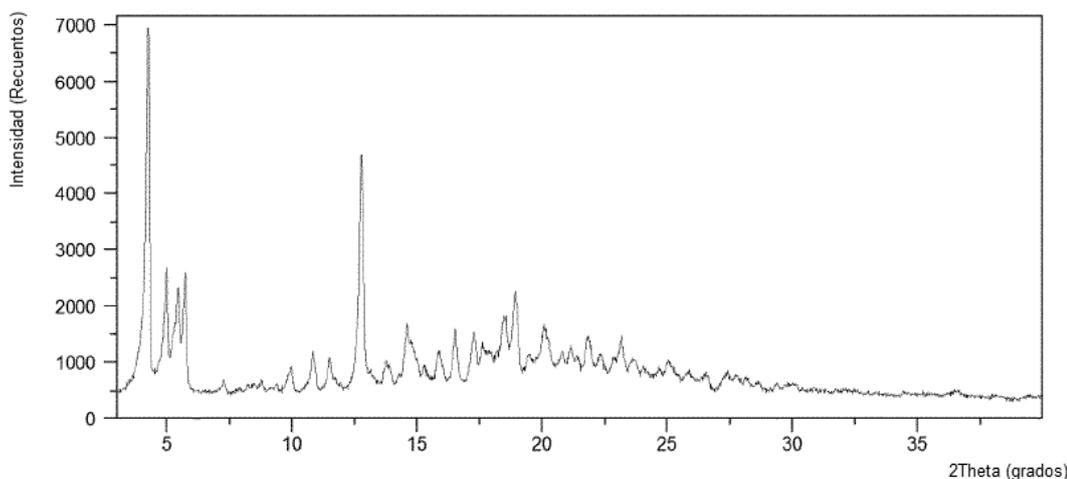
- 1) Se mezclaron todos los componentes intragranulares, se pasaron a través del tamiz con la dimensión de apertura adecuada si es necesario;
- 2) Se compactó la mezcla en polvo en copos;
- 3) Se molieron los copos, se pasaron por malla 20;
- 4) Se añadió crospovidona extragranular y talco a la granulación en la etapa 3 y se mezcló.
- 5) Se añadió estearato de magnesio extragranular a la mezcla en la etapa 4 y se mezcló.
- 6) Se comprimió la mezcla final en la etapa 5 en núcleos de comprimidos.

Los núcleos de los comprimidos preparados se empaquetaron con botellas de HDPE y se colocaron en estabilidad para evaluar la estabilidad de la forma cristalina. Los resultados de la estabilidad a largo plazo (25 °C ± 2 °C, HR al 60 % ± 5 %) indican que la forma cristalina se mantuvo estable después de tres meses y los resultados de estabilidad acelerada (40 °C ± 2 °C, HR al 75 % ± 5 %) indican que la forma cristalina se mantuvo estable después de un mes.

Los ejemplos anteriores y la descripción de las realizaciones preferidas deben tomarse como ilustración, en lugar de limitar, la presente invención como se define en las reivindicaciones. Como será fácilmente apreciado, pueden utilizarse numerosas variaciones y combinaciones de las características expuestas anteriormente sin apartarse de la presente invención como se expone en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina de [3-((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil {2"} - (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hidrato, designado como Forma II, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2θ medidos usando radiación CuKa: $4,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $14,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
2. La forma cristalina II de la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuKa: $5,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $18,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
- 10 3. La forma cristalina II de la reivindicación 1 o 2, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación CuKa: $5,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $5,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $20,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
4. La forma cristalina II de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo es el mismo que el que se muestra en la figura 7:



- 15 5. Un procedimiento de preparación de la Forma cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende cualquiera de las etapas 1) o 2) a continuación:
- 20 1) disolver el [3-((1S, 3R) -1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil) propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"}-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]hemipentahidrato en uno o más alcoholes para formar una solución, añadir uno o más hidrocarburos aromáticos a la solución y agitar la mezcla a temperatura ambiente hasta que precipite la Forma II cristalina; o
- 2) disolver el [3-(1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil]propionato trisódico-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"}(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]hemipentahidrato en uno o dos disolventes seleccionados del grupo que consiste en alcoholes e hidrocarburos aromáticos para formar una solución; y evaporar el (los) disolvente(s) a temperatura ambiente hasta que precipite la Forma II cristalina.
- 25 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicho alcohol es metanol y dicho hidrocarburo aromático es tolueno.
7. Una composición farmacéutica que comprende la Forma II cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de un paciente que padece hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, infarto de miocardio, aterosclerosis, angina, insuficiencia renal, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y/o condiciones de insuficiencia renal.
- 35 9. La forma cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular,

- remodelación vascular perjudicial, infarto de miocardio, aterosclerosis, angina, insuficiencia renal, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y afecciones de insuficiencia renal, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8.
- 5
10. La forma cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, para su uso en el tratamiento o retraso de la progresión o aparición de una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad del receptor de angiotensina 1 (AT1) y la neprilisina (NEP).
- 10
11. La forma cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 para su uso de la reivindicación 10, en la que dicha enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, infarto de miocardio, aterosclerosis, angina, insuficiencia renal, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y afecciones de insuficiencia renal.
- 15
12. Una formulación farmacéutica sólida que comprende una dosis unitaria de la Forma cristalina II de [3 - ((1S, 3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil) propionato trisódico-(S) -3'-metilo-2'-(pentanoil{2 "- (tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hidrato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en cargas, disgregantes, deslizantes y lubricantes.
- 20
13. La formulación farmacéutica sólida de la reivindicación 12, en la que dicha carga es celulosa microcristalina y/o hidroxipropilcelulosa; dicho disgregante es crospovidona; dicho deslizante es dióxido de silicio coloidal; y dicho lubricante es talco o estearato de magnesio.
14. La formulación farmacéutica sólida de la reivindicación 12 o 13, que es un comprimido o cápsula.
- 25
15. La formulación farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía hipertrófica, cardiomiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular, remodelación vascular perjudicial, infarto de miocardio, aterosclerosis, angina, insuficiencia renal, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y afecciones de insuficiencia renal.
- 30

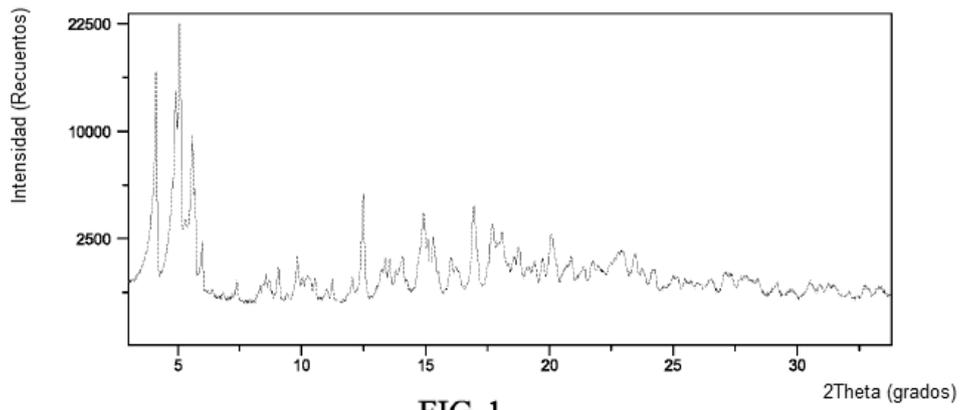


FIG 1

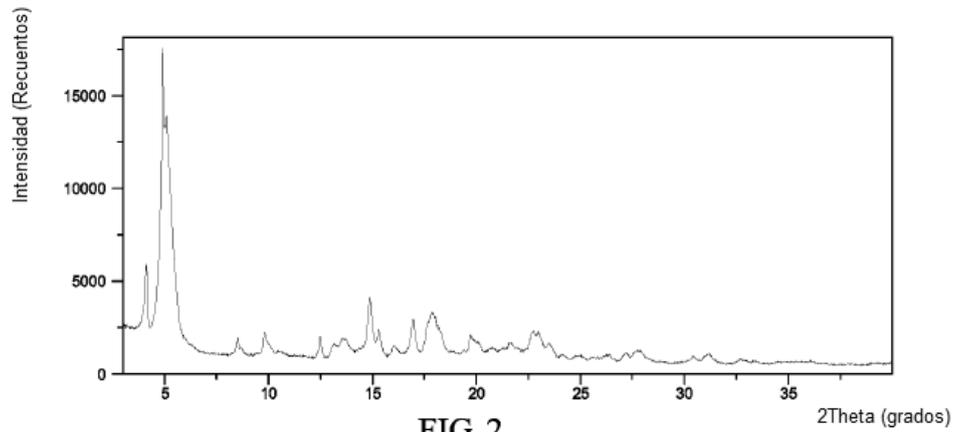


FIG 2

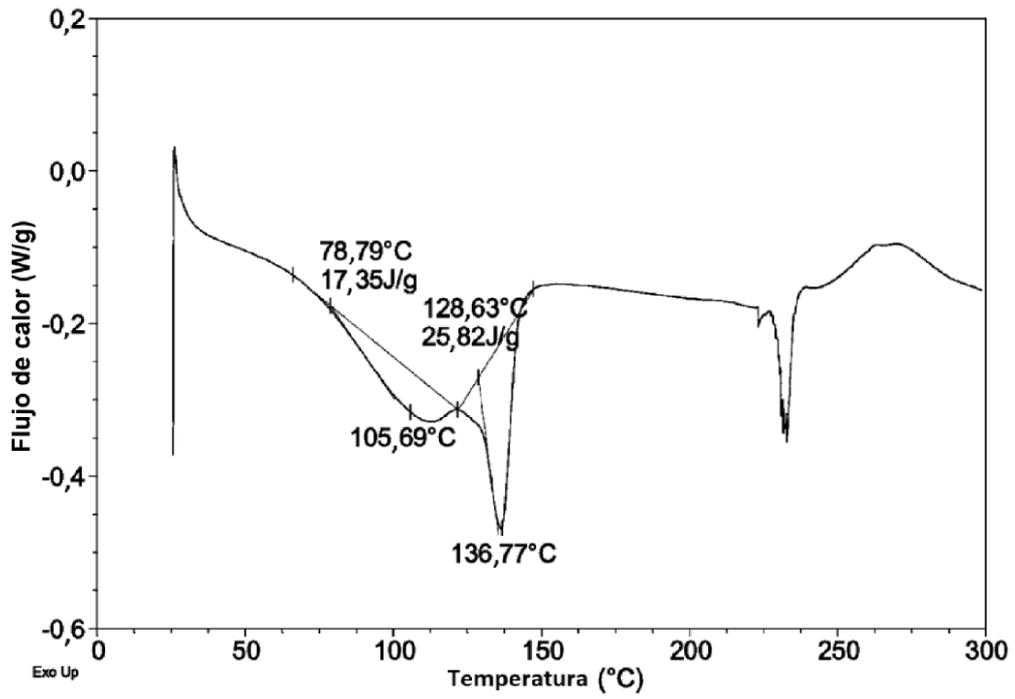


FIG. 3

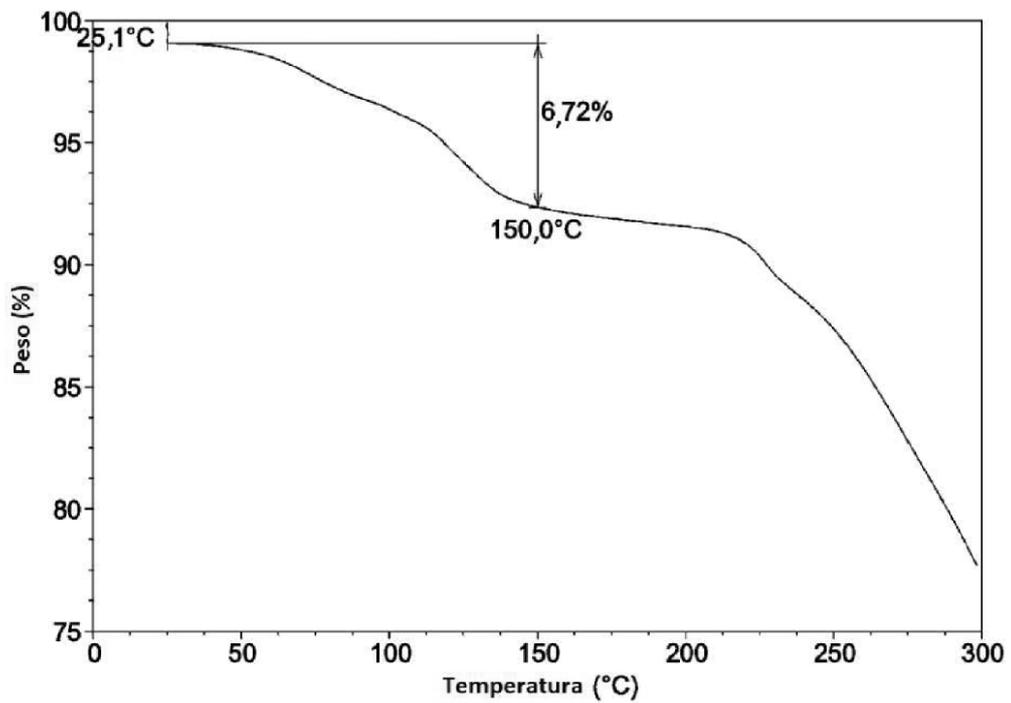


FIG. 4

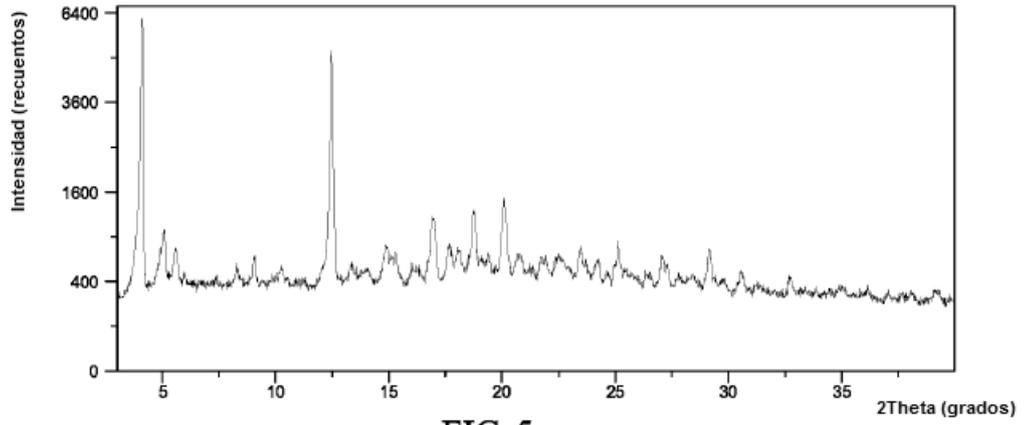


FIG. 5

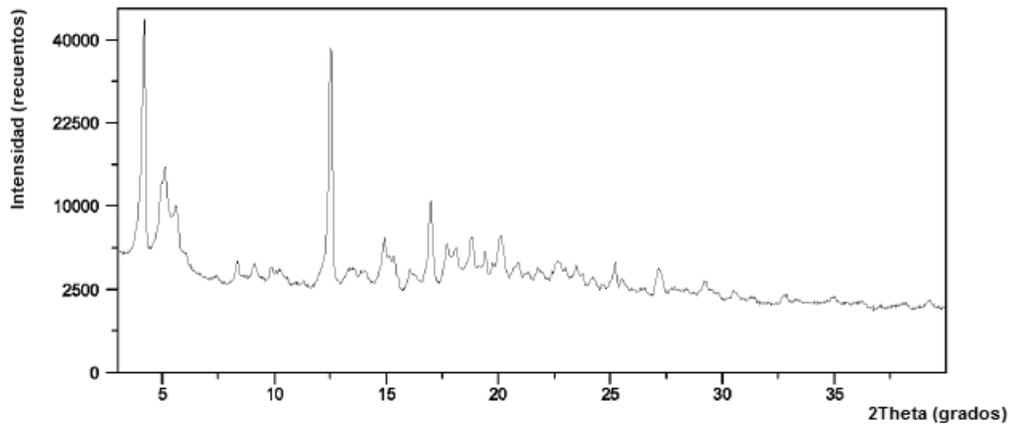


FIG. 6

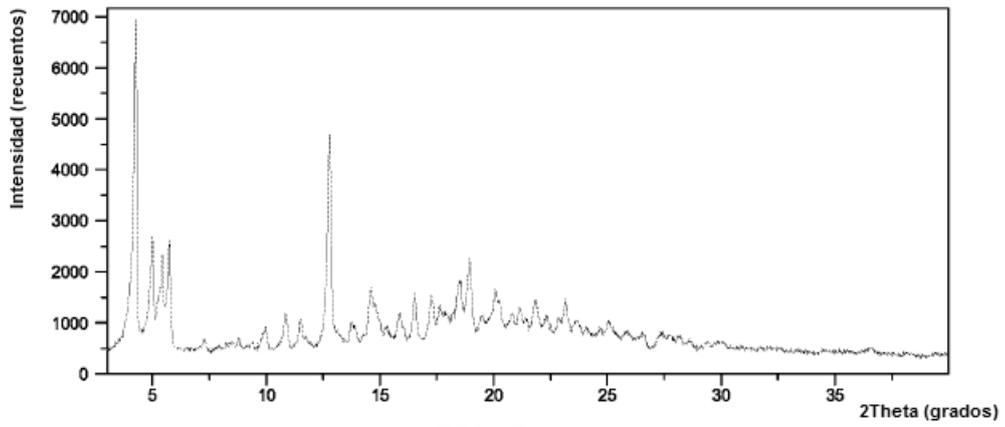


FIG. 7

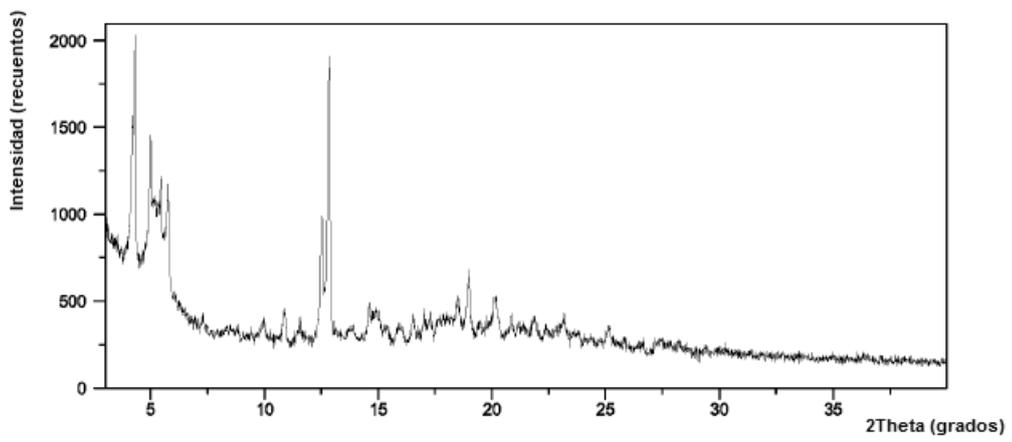


FIG. 8

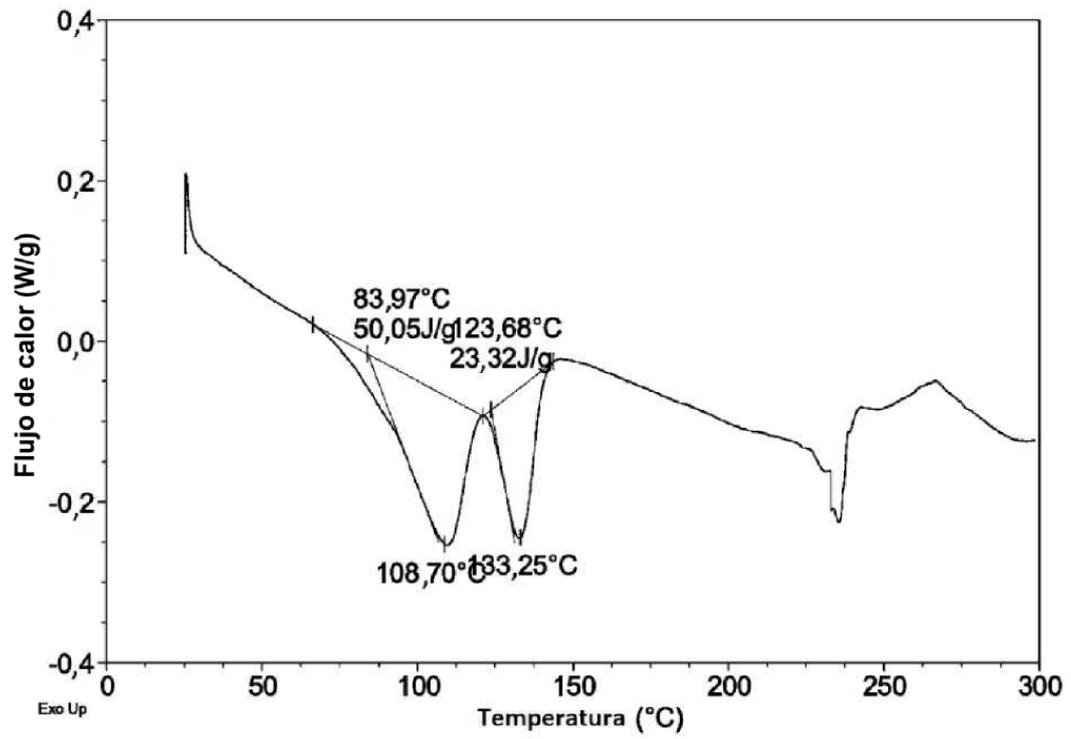


FIG. 9

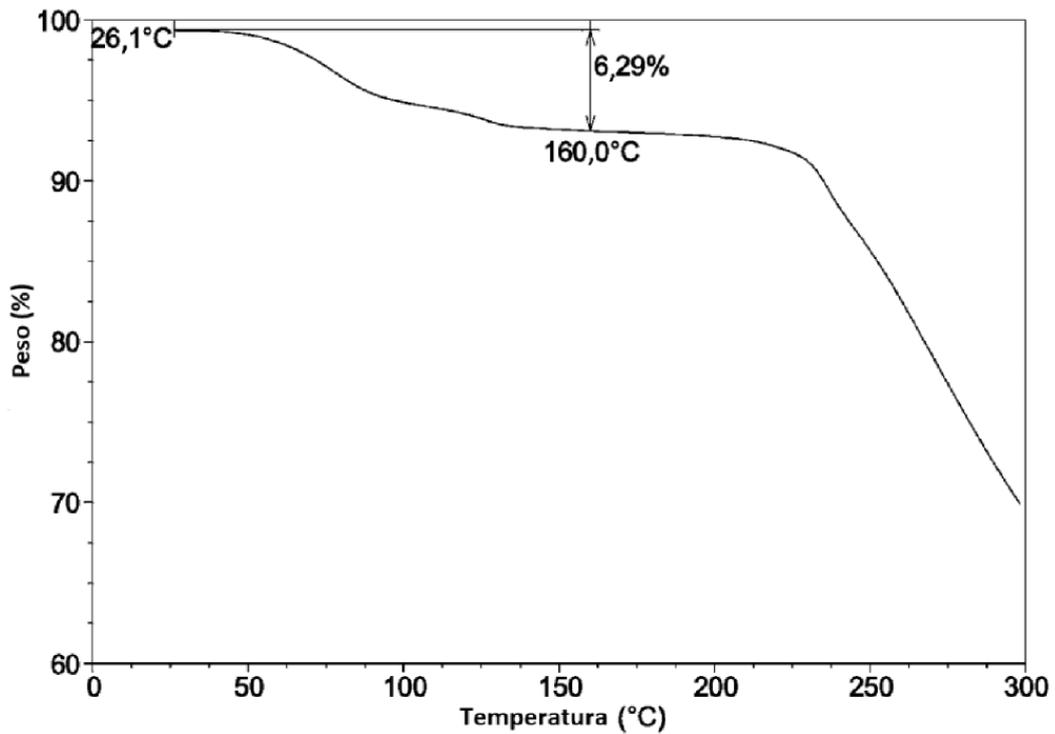


FIG. 10

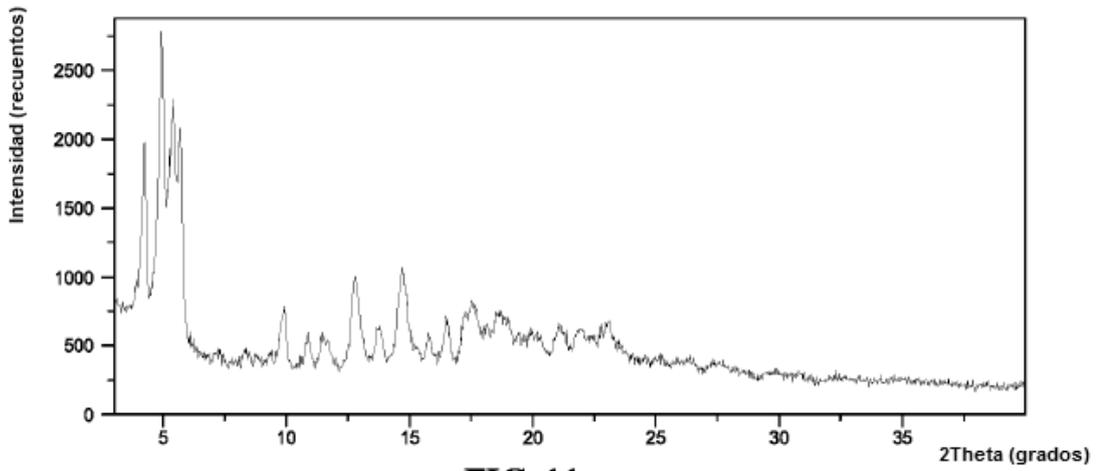


FIG. 11

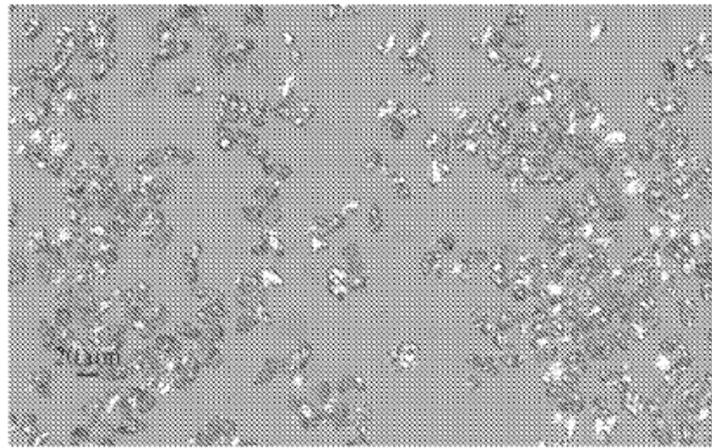


FIG. 12

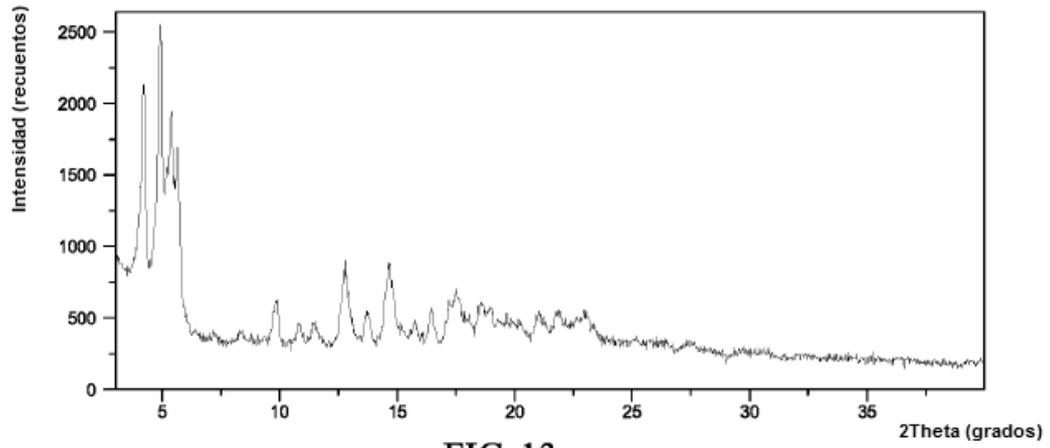


FIG. 13

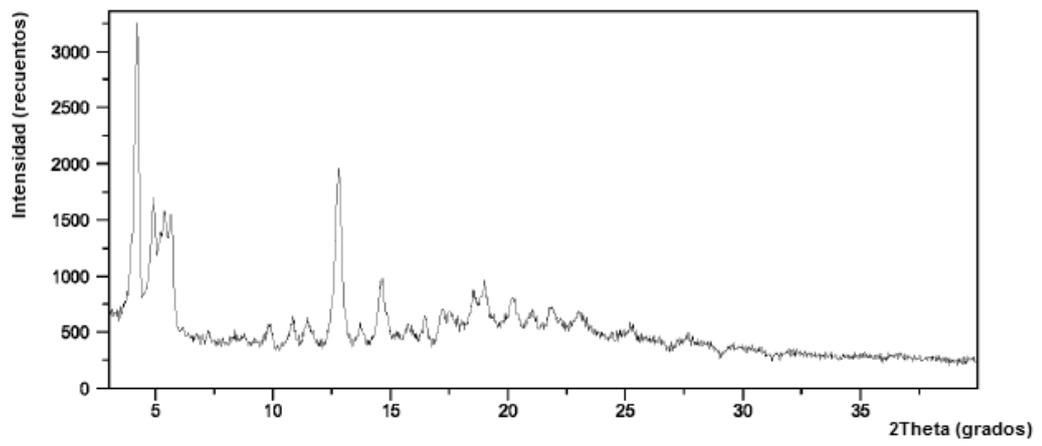


FIG. 14

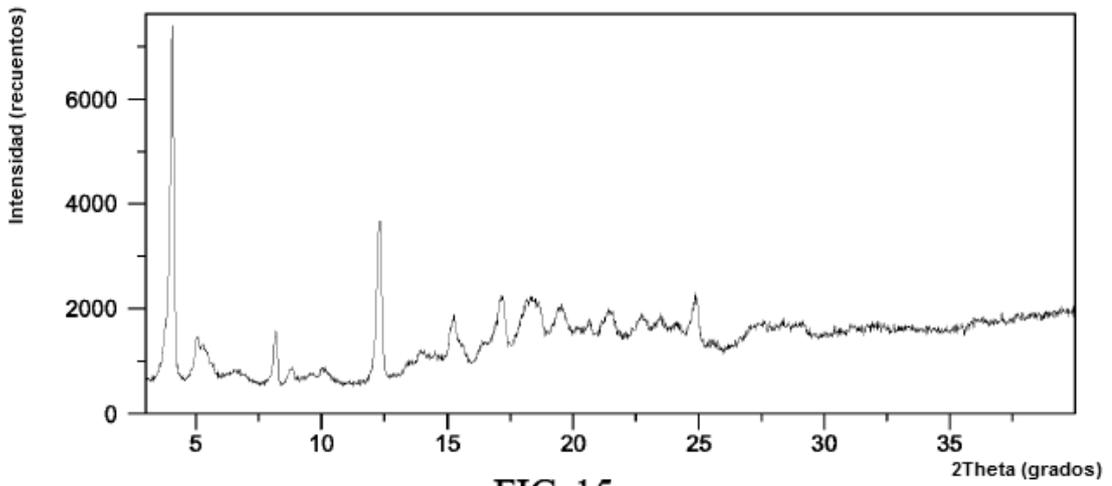


FIG. 15

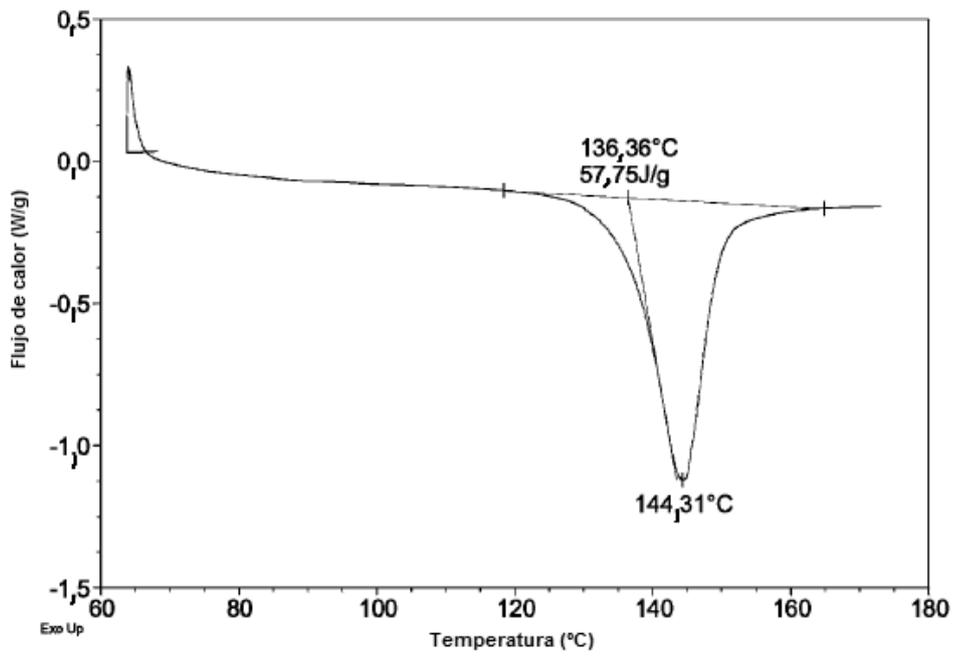


FIG. 16

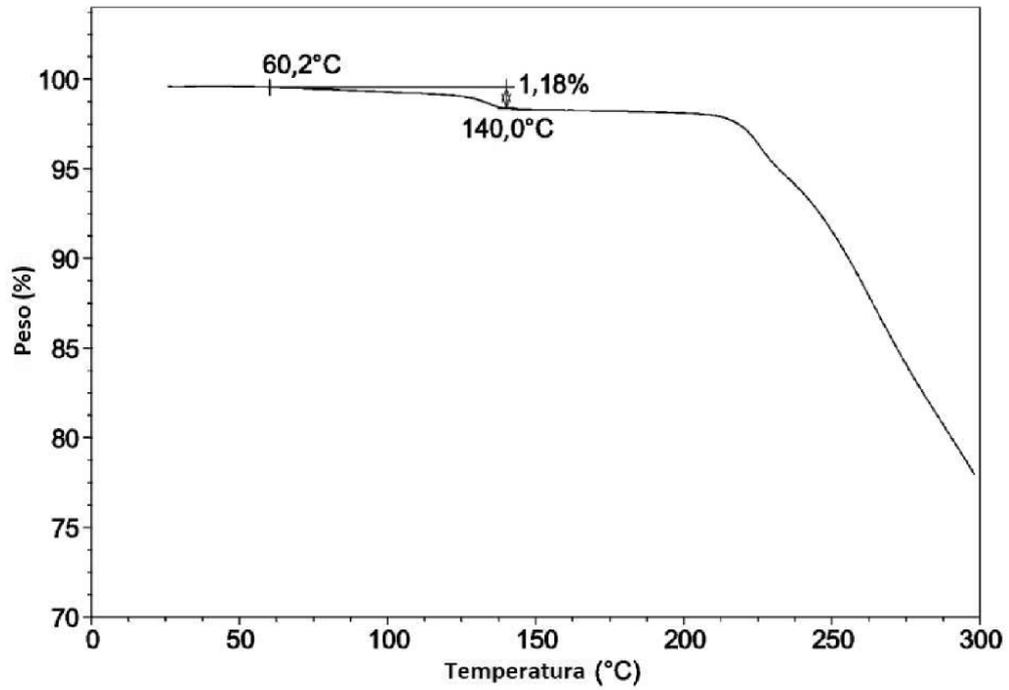


FIG. 17

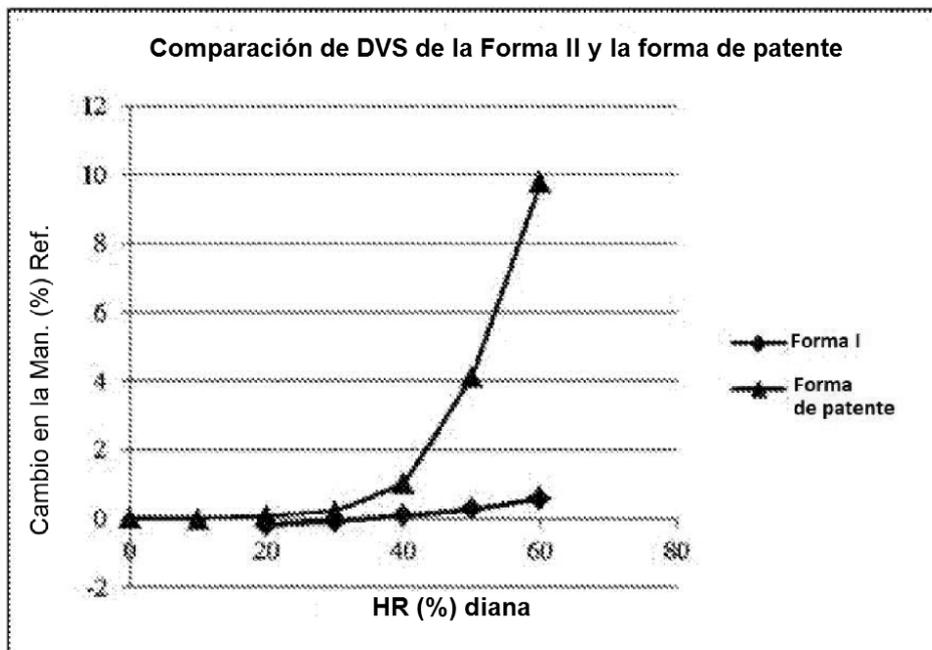


FIG. 18

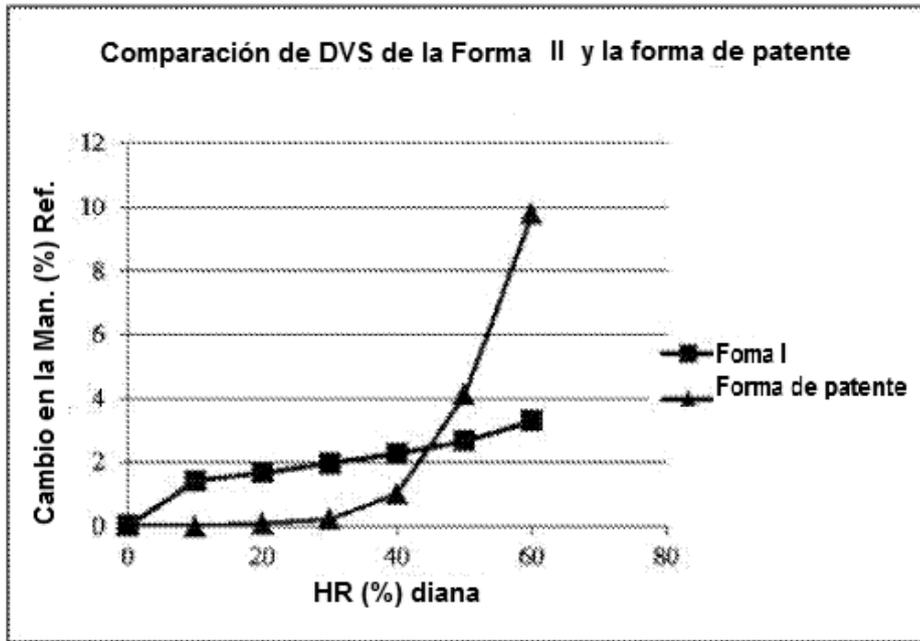


FIG. 19