



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0708278-9 A2**

(22) Data de Depósito: 26/02/2007
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 209/42 2006.01
A61K 31/403 2006.01

(54) Título: **FORMA CRISTALINA ALFA DO SAL ARGININA DO PERINDOPRIL, O RESPECTIVO PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM**

(57) Resumo: FORMA CRISTALINA ALFA DO SAL ARGININA DO PERINDOPRIL, O RESPECTIVO PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM. A presente invenção refere-se a uma forma cristalina a do composto de fórmula (I), caracterizada por seu diagrama de difração X sobre pó. Medicamentos.

(30) Prioridade Unionista: 28/02/2006 FR 06 01748

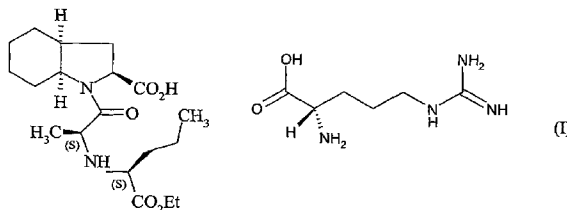
(73) Titular(es): Les Laboratoires Servier

(72) Inventor(es): Gérard Coquerel, Jean-Claude Souvie, Löic Lefebvre, Pascale Authouart

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007000335 de 26/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/099217 de 07/09/2007



mos de higroscopicidade, de processabilidade do pó, de filtrabilidade do sólido, de moagem, de retenção de solvente.

A obtenção de uma forma cristalina bem-definida permite responder a esse caderno de encargos.

5 A patente EP 1 354 873 descreve o sal da arginina do perindopril. Todavia, esse documento não determina as condições de obtenção desse sal sob uma forma cristalina bem-definida.

A requerente descobriu que o sal de arginina do perindopril podia ser obtido sob uma forma cristalina bem-definida, apresentando dessa
10 forma características interessantes de filtragem, de secagem e de facilidade de formulação.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se à forma cristalina α do composto de fórmula (I), caracterizada pelo fato de apresentar os seguintes picos de difração RX sobre pó, medidos sobre um difractômetro
15 com anticatodo de cobre e expressos em termos de ângulo 2-teta($^{\circ}$): 4,5, 7,9 e 13,5.

De forma preferencial, a presente invenção refere-se à forma cristalina α do composto de fórmula (I), caracterizada pelo fato de apresentar os seguintes picos de difração RX sobre pó, medidos sobre um difractômetro
20 com anticatodo de cobre e expressos em termos de ângulo 2-teta($^{\circ}$): 4,5, 7,9 e 13,5, 17,5 e 20,6.

De forma ainda mais preferencial, a presente invenção refere-se à forma cristalina α do composto de fórmula (I), caracterizada pelo fato de apresentar o seguinte diagrama de difração X sobre pó, medido sobre um
25 difractômetro (anticatodo de cobre) e expresso em termos de distância inter-reticular d, de ângulo Bragg 2 teta, de intensidade e de intensidade relativa (expressa em percentagem em relação à linha a mais intensa):

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

A invenção se estende também ao processo de preparação da forma cristalina α do composto de fórmula (I), no qual o perindopril é colocado em solução na água com a L-arginina, depois um solvente apolar e um solvente polar são acrescentados, e os cristais obtidos são filtrados, lavados, depois secos.

Dentre os solventes apolares, podem-se citar, a título de exemplo, o metilciclohexano, o ciclohexano e o tolueno.

Dentre os solventes polares, podem-se citar, a título de exemplo, o sulfóxido de dimetila, a N,N-dimetilformamida, a N,N-dimetilacetamida e a N-metil-2-pirrolidiona.

Os cristais assim obtidos se apresentam sob uma forma compacta, constituída de bastões.

Segundo um modo de realização da invenção, o perindopril é

colocado em uma solução em água com a L-arginina, depois o metilciclohexano e o sulfóxido de dimetila são acrescentados, e os cristais obtidos são filtrados, lavados, depois secos.

5 A invenção se estende também às composições farmacêuticas contendo como princípio ativo a forma cristalina α do composto de fórmula (I) com um ou vários excipientes inertes, não tóxicos e apropriados. Dentre as composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, poderão ser citadas mais particularmente aquelas que são convenientes para a administração oral, parenteral (intravenosa ou subcutânea), nasal, os comprimidos 10 simples ou drageificados, os comprimidos sublinguais, as cápsulas, os tabletes, os supositórios, os cremes, as pomadas, os géis dérmicos, os preparados injetáveis, as suspensões ingeríveis.

A posologia útil é adaptável, segundo a natureza e o rigor da afecção, a via de administração, assim como a idade e o peso do paciente. 15 Essa posologia varia de 1 a 500 mg por dia em uma ou várias ingestões.

As composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, podem também conter um diurético, como a indapamida.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção.

O espectro de difração X sobre pó foi medido com as seguintes 20 condições experimentais:

Difratrômetro Siemens D5005; detector de cintilações;

Anticatodo cobre, voltagem 40KV, intensidade 30mA;

Montagem $\theta - \theta$, amostra fixa;

Temperatura: ambiente;

25 Domínio de medidas: 3° a 30° ;

Incrementação entre cada medida: $0,04^\circ$;

Tempo de medida por passo: 4s;

Fendas fixas: 1,6 mm

Filtro $K\beta$ (Ni);

30 Sem referência interna;

Procedimento de zero com as fendas Siemens;

Dados experimentais tratados com o programa EVA (versão

9.0).

Exemplo 1: Forma cristalina α do sal de arginina do perindopril

Em um reator são introduzidos, à temperatura ambiente e sob agitação, 1,5 kg de água, 328 g de perindopril e 155 g de L-arginina. Quando uma solução límpida é obtida, 630 g de metilciclohexano são acrescentados, depois 4,7 kg de sulfóxido de dimetila são adicionados lentamente. O meio é, em seguida, deixado sob agitação até que a temperatura da mistura heterogênea se estabilize em torno de 20,0 °C, depois a mistura é filtrada, e o sólido obtido é lavado e seco.

Os cristais assim obtidos se apresentam sob uma forma compacta, constituída de bastões.

O teor em água do produto obtido é de aproximadamente 3,2%, o que corresponde a um monohidrato.

Diagrama de difração X sobre pó:

O perfil de difração dos raios X do pó (ângulos de difração) da forma α do sal de arginina de perindopril é dado pelas linhas significativas unidas na tabela a seguir, com a intensidade e a intensidade relativa (expressa em percentagem em relação à linha mais intensa).

Ângulo 2 teta (°)	Distância inter-reticular d (Å)	Intensidade	Intensidade relativa (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0

Ângulo 2 teta (°)	Distância inter-reticular d (Å)	Intensidade	Intensidade relativa (%)
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

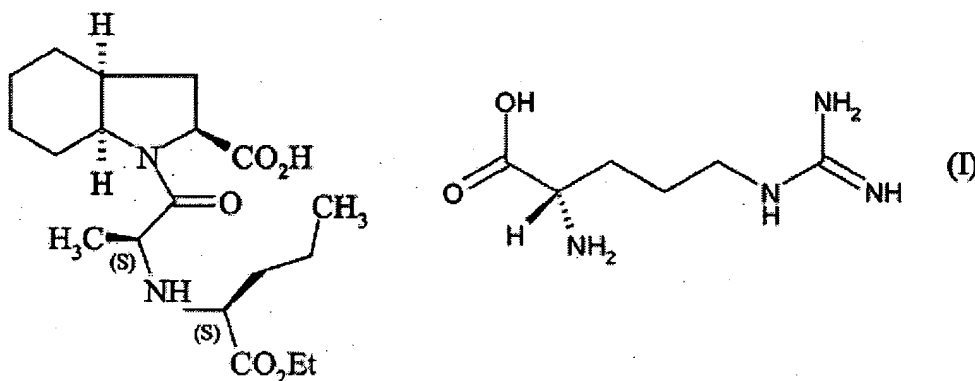
Exemplo 2: Composição Farmacêutica

Fórmula de preparação para 1000 comprimidos dosados em 4 mg:

5	Composto do exemplo 1.....	4 g
	Hidroxi propil celulose.....	2 g
	Amido de trigo.....	10 g
	Lactose.....	100 g
	Estearato de magnésio.....	3 g
	Talco.....	3 g

REIVINDICAÇÕES

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



5 caracterizada pelo fato de apresentar os seguintes picos de difração RX sobre pó, medidos sobre um difractômetro de anticatodo de cobre e expressos em termos de ângulo de Bragg 2-teta(°): 4,5, 7,9 e 13,5.

10 2. Forma cristalina α do composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de apresentar os seguintes picos de difração RX sobre pó, medidos sobre um difractômetro de anticatodo de cobre e expressos em termos de ângulo de Bragg 2-teta(°): 4,5, 7,9 e 13,5, 17,5 e 20,6.

15 3. Forma cristalina α do composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de apresentar o seguinte diagrama de difração X sobre pó, medido sobre um difractômetro (anticatodo de cobre) e expresso em termos de distâncias inter-reticulares d, de ângulo Bragg 2 teta, de intensidade e de intensidade relativa (expressa em percentagem em relação à linha mais intensa):

Ângulo 2 teta (°)	Distância inter-reticular d (Å)	Intensidade	Intensidade relativa (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9

Ângulo 2 teta (°)	Distância inter-reticular d (Å)	Intensidade	Intensidade relativa (%)
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

4. Processo de preparação da forma cristalina α do composto de fórmula (I), como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o perindopril é colocado em solução na água com a L-arginina, depois um solvente apolar e um solvente polar são acrescentados, e os cristais obtidos são filtrados, lavados, depois secos.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, em que o solvente apolar é assim escolhido dentre o metilciclohexano, o ciclohexano e o tolueno.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 ou 5, em que o solvente polar é escolhido dentre o sulfóxido de dimetila, a N,N-dimetilformamida, a N,N-dimetilacetamida e a N-metil-2-pirrolidiona.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 4, em que o solvente apolar é o metilciclohexano e o solvente polar é o sulfóxido de dimetila.

8. Composição farmacêutica contendo como princípio ativo o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em combinação com um ou vários veículos inertes, não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8,

caracterizada pelo fato de conter também um diurético.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de o diurético ser a indapamida.

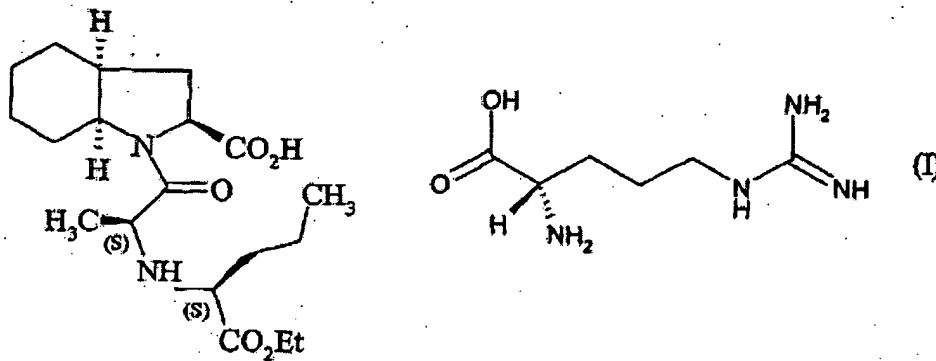
5 11. Utilização do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para a fabricação de medicamentos úteis como inibidor da enzima de conversão da angiotensina I.

12. Utilização do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para a fabricação de medicamentos úteis no tratamento das doenças cardiovasculares.

RESUMO

Patente de Invenção: "FORMA CRISTALINA ALFA DO SAL ARGININA DO PERINDOPRIL, O RESPECTIVO PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM".

5 A presente invenção refere-se a uma forma cristalina α do composto de fórmula (I),



caracterizada por seu diagrama de difração X sobre pó. Medicamentos.