



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 238 022**

51 Int. Cl.:
C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04757623 .6**
86 Fecha de presentación : **17.03.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1511739**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2005**

54 Título: **Poliformos de valsartán.**

30 Prioridad: **17.03.2003 US 455286 P**
28.05.2003 US 473640 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.
5 Basel Street, P.O. Box 3190
Petah Tiqva 49131, IL

72 Inventor/es: **Rukhman, Igor;**
Flyaks, Evgeni;
Koltai, Tamas y
Aronhime, Judith

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 238 022 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

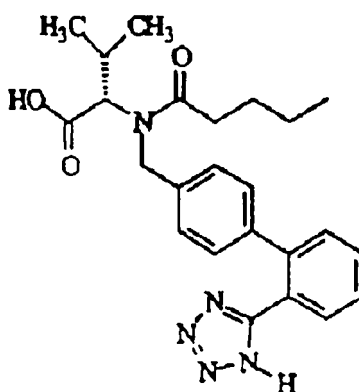
Poliformos de valsartán.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la química del estado sólido de valsartán.

10 **Antecedentes de la invención**

El valsartán, también conocido como (S)-N-(1-Carboxi-2-metilprop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1 H-tetrazol-5-il) bifenil-4-ilmetil]-amina, tiene la estructura siguiente:



Fórmula	$C_{24}H_{29}N_5O_3$
Masa Molecular	435,52
Masa Exacta	435,227040
Composición	C 66,19% H 6,71% N 16,08% O 11,02
Rango de fusión	105-110 °C

y se comercializa como ácido libre con el nombre de DIOVAN. El DIOVAN se receta como comprimidos orales en dosis de 40 mg, 80 mg, 160 mg y 320 mg de valsartán.

El valsartán y/o sus intermedios se describen en varias referencias incluyendo: U.S. Pat. Nos. 5.399.578, 5.965.592, 5.260.325, 6.271.375, WO 02/006253, WO 01/082858, WO 99/67231, WO 97/30036, Peter Bühlmayer, *et. al.*, Bioorgan. & Med. Chem. Let., 4(1) 29-34 (1994), Th. Moenius, *et. al.*, J. Labelled Cpd. Radiopharm., 43(13) 1245-1252 (2000), and Qingzhong Jia, *et. al.*, Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 32(9) 385-387 (2001), las cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

El valsartán es un antagonista de la angiotensina II activo por vía oral que actúa sobre los receptores subtipo AT1. El valsartán se receta para el tratamiento de la hipertensión. La patente U.S. Pat. No.6.395.728 está dirigida al uso de valsartán para el tratamiento de la diabetes relacionada con la hipertensión. Las patentes U.S. Nos. 6.465.502 y 6.485.745 están dirigidas al tratamiento del cáncer de pulmón con valsartán. La patente U.S. Pat. No. 6.294.197 está dirigida a formas sólidas de dosificación oral de valsartán. Estas patentes se incorporan en el presente documento por referencia.

La presente invención se refiere a las propiedades físicas en estado sólido de valsartán. Estas propiedades se pueden ver afectadas controlando las condiciones en las que el valsartán se obtiene en estado sólido. Las propiedades físicas en estado sólido incluyen, por ejemplo, la fluidez del sólido triturado. La fluidez afecta a la facilidad en el que el material se manipula durante su procesamiento en un producto farmacéutico. Cuando las partículas del producto en polvo no fluyen fácilmente entre ellas, un especialista en formulaciones lo debe tener en cuenta al desarrollar una formulación en comprimidos o cápsulas, en la cual pueda necesitar el uso de deslizantes tales como dióxido de sílice coloidal, talco, almidón o fosfato de calcio tribásico.

Otra propiedad importante de un compuesto farmacéutico en estado sólido es su velocidad de disolución en un fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el estómago de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas ya que esto impone un límite superior en la velocidad a la que un ingrediente activo administrado oralmente puede alcanzar la corriente sanguínea del paciente. La velocidad de disolución también se considera en la formulación de jarabes, elixires y otros medicamentos líquidos. La forma sólida de un medicamento puede afectar también a su comportamiento en la compactación y estabilidad de almacenamiento.

ES 2 238 022 T3

Estas características físicas prácticas están influenciadas por la conformación y la orientación de las moléculas en la celda unidad, la cual define una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica puede dar origen a un comportamiento térmico diferente que el del material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas como punto de fusión por capilaridad, análisis termogravimétrico (ATG) y calorimetría diferencial de barrido (DSC) y se puede utilizar para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular puede dar origen a propiedades espectroscópicas distintas que se pueden detectar mediante cristalografía de rayos X en polvo, espectroscopia RMN ¹³C en estado sólido y espectroscopia infrarroja.

La patente U.S. Pat. No 5.399.578, incorporada en el presente documento por referencia, en el ejemplo 16, obtiene valsartán y describe: “intervalo de fusión 105-115 (a partir de acetato de etilo)”.

En el Merck Index (12ª edición, p. 1691, valsartán n. 10051) el valsartán se describe como “cristales a partir de éter diisopropílico, pf. 116-117°C”. El Merck Index puede enumerar el producto del ejemplo 37 de EP 0 443 983, el cual está en alemán. El producto no está caracterizado de otra manera por el Merck Index.

En la página 1249 del J. of Labeled compounds and radiopharmaceuticals 2000, 43, 1245-1252 (síntesis de [¹⁴C₂] valsartán 2), hay una descripción de la preparación de valsartán por cristalización a partir de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano. La repetición de este procedimiento dió lugar a una muestra con el difractograma de Rayos X representado en la Figura 1 (difractograma inferior). El difractograma de la Figura 1 muestra una difracción de rayos X difusa, la cual indica la presencia de un material amorfo.

La WO 02/06253 describe también la forma amorfa de valsartán: “El difractograma de rayos X consiste esencialmente en una difracción de rayos X muy ancha y difusa; por lo tanto el ácido libre se caracteriza como casi amorfo bajo rayos X. El punto de fusión relacionado con la entalpía de fusión medida de 12 kJ/mol [aproximadamente 28 J/g] confirma inequívocamente la existencia de una considerable disposición residual en las partículas o dominios estructurales en el ácido libre de valsartán. Hay una necesidad de p.ej. formas cristalinas de valsartán más estables”. La WO 02/06253 procede a describir formas cristalinas de sales de valsartán.

Hay una necesidad en la técnica de valsartán cristalino en forma de ácido libre. Hay también una necesidad en la técnica de valsartán puramente amorfo, el cual no experimente “una considerable disposición residual en las partículas o dominios estructurales”. Hay también una necesidad en la técnica de procedimientos adicionales para la preparación de la forma amorfa.

Breve descripción de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán que comprende las etapas de precipitar valsartán amorfo a partir de una solución de valsartán en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metil t-butil éter y acetona y recuperar la forma amorfa de valsartán.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán que comprende las etapas de precipitación de valsartán a partir de una mezcla de agua y disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en etanol, DMF, acetona y mezclas de ellos y recuperar la forma amorfa de valsartán.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán que comprende las etapas de preparar una solución de valsartán en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano, etanol, isopropanol, éter dietílico y metanol y eliminar el disolvente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán que comprende las etapas de suspender valsartán en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en agua e hidrocarburos saturados C₅ a C₁₂ para obtener valsartán amorfo y recuperar el valsartán amorfo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán que comprende las etapas de acidificar una solución acuosa básica de valsartán, donde la acidificación tiene como resultado la precipitación de valsartán amorfo; y recuperar el valsartán amorfo precipitado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán que comprende las etapas de calentar valsartán en éter diisopropílico para obtener valsartán amorfo y recuperar el valsartán amorfo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar valsartán amorfo que comprende la etapa de calentar una forma cristalina de valsartán Forma III.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma amorfa de valsartán, en donde la forma amorfa tiene un termograma de DSC que carece de un punto de fusión por encima de aproximadamente 1 J/g.

En otro aspecto, la presente invención proporciona valsartán cristalino (Forma III) con un difractograma de XRPD con máximos a 5,1, 10,1, 15,3 18.6 ±0,2 grados 2-theta, el cual se puede preparar mediante un procedimiento para

ES 2 238 022 T3

preparar valsartán cristalino que comprende las etapas de cristalizar valsartán cristalino a partir de una solución de valsartán en acetato de t-butilo y recuperar el valsartán cristalino.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar valsartán amorfo que comprende las etapas de preparar una solución de valsartán en acetato de etilo, enfriar la solución, recuperar el sólido de la solución de acetato de etilo y secar el sólido para obtener valsartán amorfo.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar valsartán amorfo que comprende las etapas de poner en contacto una forma cristalina de valsartán con una atmósfera de vapor de hexano para obtener una transformación cristalina, y recuperar la forma cristalina transformada.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende valsartán en estado sólido con un termograma que carece de un punto de fusión por encima de aproximadamente 1 J/g, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un método para tratar la hipertensión en un mamífero mediante la administración de la composición farmacéutica.

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a valsartán en estado sólido, que tiene un patrón de XRPD con un difractograma visible de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 grados dos theta aproximadamente y un termograma de DSC con al menos un único punto de fusión, en donde la forma cristalina contiene aproximadamente entre aproximadamente un 15% y aproximadamente un 65% de valsartán cristalino relativo a la forma amorfa. Preferiblemente, el porcentaje del área está entre aproximadamente un 40% y aproximadamente un 65% aproximadamente, más preferiblemente entre aproximadamente un 50% y aproximadamente un 60%. En otro aspecto, se proporciona valsartán en estado sólido que contiene al menos aproximadamente un 15% de valsartán cristalino, más preferiblemente al menos aproximadamente un 30%, relativo a la forma amorfa.

25

Breve descripción de las figuras

30 La figura 1 son los tres difractogramas de rayos X en polvo ("XRPD") de valsartán esencialmente amorfo.

La figura 2 es el difractograma en polvo de rayos X de valsartán puramente amorfo.

La figura 3 es el termograma de DSC de valsartán puramente amorfo.

35 La figura 4 es el difractograma en polvo de rayos X de la Forma I de valsartán.

La figura 5 es el difractograma en polvo de rayos X de la Forma II de valsartán.

40 La figura 6 es el difractograma en polvo de rayos X de la Forma III de valsartán.

La figura 7 es el difractograma en polvo de rayos X de la Forma IV de valsartán.

La figura 8 es el difractograma en polvo de rayos X de la Forma VI de valsartán.

45 La figura 9 es el difractograma en polvo de rayos X de la Forma VII de valsartán.

La figura 10 es el difractograma en polvo de rayos X de la Forma VIII de valsartán.

50 La figura 11 es el difractograma de la Forma IX de valsartán.

La figura 12 es un cálculo de la cristalinidad de la Forma I como porcentaje de área.

La figura 13 es un cálculo de la cristalinidad de la Forma II como porcentaje de área.

55 La figura 14 es un cálculo de la cristalinidad de la Forma III como porcentaje de área.

La figura 15 es un cálculo de la cristalinidad de la Forma IV como porcentaje de área.

60 La figura 16 es un cálculo de la cristalinidad de la Forma VI como porcentaje de área.

La figura 17 es un cálculo de la cristalinidad de la Forma VII como porcentaje de área.

La figura 18 es un cálculo de la cristalinidad de la Forma VIII como porcentaje de área.

65 La figura 19 es un cálculo de la cristalinidad de la Forma IX como porcentaje de área.

La figura 20 es un difractograma en polvo de rayos X de la Forma X del valsartán.

ES 2 238 022 T3

La figura 21 es un difractograma en polvo de rayos X de la Forma XI del valsartán.

La figura 22 es un difractograma en polvo de rayos X de la Forma XIII del valsartán.

5 La figura 23 es un difractograma en polvo de rayos X de la Forma I del valsartán.

La figura 24 es un difractograma en polvo de rayos X de valsartán esencialmente amorfo.

10 Descripción detallada de la invención

Tal como se usa aquí, el término secado se refiere a la eliminación de disolvente a través de la aplicación de calor, preferiblemente llevada a cabo bajo presión ambiente o reducida.

15 Tal como se usa aquí, el término bajo presión reducida se refiere a presión por debajo de una atmósfera, más preferiblemente por debajo de 100 mmHg.

Tal como se usa aquí, el término precipitación se refiere a la formación de una suspensión de partículas sólidas pequeñas en una mezcla.

20 Tal como se usa aquí, el término cristalización se refiere a un procedimiento para formar cristales a partir de un líquido o un gas.

25 Tal como se usa aquí, un anti-disolvente es un líquido que cuando se añade a una solución de X en el disolvente, induce a la precipitación de X. La precipitación de X se induce por el anti-disolvente cuando la adición del anti-disolvente causa que X precipite a partir de la disolución más rápidamente o en más extensión que si X precipita a partir de una solución que contenga una concentración igual de X en el mismo disolvente cuando la solución se mantiene bajo las mismas condiciones durante el mismo periodo de tiempo pero sin añadir el anti-disolvente. La precipitación se puede percibir visualmente como un enturbiamiento de la solución o formación de partículas distintas de X suspendidas en la solución o depositadas en la parte inferior del recipiente que contiene la solución.

30 Tal como se usa aquí, el término hidrocarburo saturado de C₅ a C₁₂ se refiere a un hidrocarburo lineal/ramificado y/o cíclico/acíclico. Preferiblemente los hidrocarburos son ciclohexano, cicloheptano, ciclohexano, n-heptano o n-hexano, siendo preferidos n-hexano y n-heptano. Los términos hexano y heptano usados a partir de ahora se refieren a n-hexano y n-heptano.

40 Tal como se usa aquí, el término hidrocarburo aromático de C₅ a C₁₂ se refiere a hidrocarburos sustituidos y no sustituidos que tengan un grupo fenilo como esqueleto. Hidrocarburos preferidos incluyen benceno, xileno y tolueno, siendo el tolueno el más preferido.

Tal como se usa aquí, el término "trituration" se refiere a una mezcla heterogénea de valsartán en un disolvente, en donde no tiene lugar una disolución completa.

45 La presente invención se refiere a distintas formas cristalinas de valsartán, denominadas Forma I, II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XIII. El valsartán cristalino se caracteriza por tener un máximo intenso en el intervalo de 5-7 grados 2-theta, y máximos de difracción visibles en el intervalo de 8-30 grados 2-theta. Además, el máximo de difracción intenso en el intervalo 5-7 grados 2-theta tiene una área a media altura de aproximadamente de 1,0 grados, más preferiblemente de aproximadamente 0,5, más preferiblemente de aproximadamente 0,3 grados.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a la forma cristalina de valsartán III. La Forma III de valsartán se caracteriza por un difractograma con máximos a 5,1, 10,1, 15,3, 18,6 ±0,2 grados 2-theta. En la tabla I se enumeran los máximos XRPD adicionales.

55 La Forma III de valsartán se obtiene por cristalización a partir del acetato de t-butilo. Se prepara una disolución de valsartán en acetato de t-butilo. Se puede enfriar la disolución para inducir la cristalización. Preferiblemente la disolución se enfría a temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 20°C, más preferiblemente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C. Los cristales resultantes se pueden recuperar por técnicas ya conocidas en la técnica, como la filtración, centrifugación, decantación, etc.

60 Los máximos de difracción de las diferentes formas de valsartán libre de ácido se resumen en la tabla siguiente. Los números en negrita representan los máximos más característicos de cada forma.

65

ES 2 238 022 T3

TABLA I

	Forma I*	Forma II*	Forma III	Forma IV*	Forma VI*	Forma VII*	Forma VIII	Forma IX*
5	55,4	5,8	5,1	6,2	5,5	5,2	5,7	6,3
	9,8	12,7	10,1	10,7	10,0	9,5	7,0	9,9
10	10,6	14,0	15,3	12,3	10,8	10,4	9,6	10,9
	13,0	16,1	18,6	13,0	12,3	11,6	11,5	14,0
	14,0	17,6		13,8	13,3	12,7	13,6	17,9
15	14,5	20,8		14,5	14,3	13,8	17,1 1	18,9
	14,9	22,5		15,7	15,1	14,2	18,0	20,4 (ancho)
	16,3	24,2		16,3	17,7	14,8	19,3	
20	17,1	25,5		18,5	19,3	15,2	20,7	
	18,4	26,5		19,0	20,0	15,9	22,2	
	19,5			20,0	21,1	16,6	23,2	
25	20,7			20,5	22,3	18,0	23,9	
	22,1			23,5	23,4	18,6		
	23,4			24,8	24,0	20,1		
30	24,11					20,8		
						22,1 1		
						22,8		
35						23,2		
						23,6		
						24,4		
40						24,8		
						26,1		
						26,7		
45						28,3		
	* ejemplos comparativos.							

La cristalinidad de las diferentes formas de valsartán, calculadas según la función cristalinidad (por el cálculo de la relación entre el área de los máximos cristalinos en el gráfico y el área de todo el gráfico) es la siguiente:

- 50 Forma I - ~62% (Preferiblemente de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 70%)
- Forma II - ~63% (Preferiblemente de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 70%)
- 55 Forma III - ~35% (Preferiblemente de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 45%)
- Forma IV - ~48% (Preferiblemente de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60%)
- 60 Forma VI - ~40% (Preferiblemente de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 50%)
- Forma VII - ~42% (Preferiblemente de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 50%)
- Forma VIII - ~17% (Preferiblemente de aproximadamente un 10-15% a aproximadamente un 25%)
- 65 Forma XI - ~29% (Preferiblemente de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 40%)

Siendo el resto amorfos.

ES 2 238 022 T3

El índice de cristalinidad se mide cuantitativamente a partir del difractograma de polvo de rayos X mediante comparación del área de los máximos cristalinos (A_C) con el área difusa del máximo amorfo (A_A). Por lo tanto, ($A_C + A_A$) es igual a la intensidad total dispersada. El índice de cristalinidad se representa por la fórmula $CI = A_C \cdot 100 / (A_C + A_A)$. CI se estima a $\pm 5\%$, debido a la fluctuación de la línea de base.

5

En otro aspecto, la presente invención proporciona la obtención de valsartán amorfo por precipitación en disolventes orgánicos tales como acetona, éter metil t-butílico, una mezcla de agua y etanol, una mezcla de agua y DMF y una mezcla de agua y acetona.

10

Se prepara una solución de valsartán con los disolventes de arriba. La disolución se puede enfriar para inducir la cristalización. Preferiblemente la disolución se enfría temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 20°C , más preferiblemente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C . El precipitado resultante se puede recuperar entonces por técnicas ya conocidas en la técnica, tales como filtración, centrifugación, decantación, etc.

15

El agua se utiliza como anti-disolvente en las mezclas de arriba para precipitar valsartán, ya que el valsartán es sustancialmente insoluble en agua. Preferiblemente, el agua se añade poco a poco a una disolución preparada de valsartán en el disolvente, más preferiblemente con agitación vigorosa. Un experto en la materia puede apreciar que el disolvente y el anti-disolvente se pueden combinar de diferente manera, y el orden exacto de la adición del disolvente al anti-disolvente no produce ninguna diferencia en el resultado final. La cristalización a partir de una mezcla binaria también es posible.

20

Alternativamente, el valsartán amorfo se puede preparar por eliminación del disolvente a partir de la disolución de valsartán en un disolvente orgánico. Los disolventes utilizados son preferiblemente THF, dioxano, etanol, isopropanol, éter dietílico y metanol. Se prepara una disolución de valsartán en los disolventes de arriba, seguido por una eliminación del disolvente. Preferiblemente, la eliminación se lleva a cabo por evaporación. La evaporación/secado se puede llevar a cabo bajo presión ambiente o reducida. Preferiblemente la evaporación/secado se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C , más preferiblemente en combinación con una presión inferior a aproximadamente 30 mm Hg. Dependiendo de las condiciones, pueden ser suficientes unas cuantas horas de secado, p.ej. de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas.

30

En una realización preferida, primero se elimina el exceso de disolvente por evaporación a presión reducida, seguido de un secado a temperatura elevada.

35

En otra realización, la forma amorfa se prepara por precipitación a partir de una disolución acuosa ácida. Se prepara una solución de valsartán en una solución acuosa básica. La disolución acuosa básica puede ser una de un metal alcalino o un metal alcalino térreo como NaOH, KOH o carbonato de potasio. Preferiblemente el pH de la solución es superior a aproximadamente 10, más preferiblemente de aproximadamente 12. Después se añade un ácido para disminuir el pH, teniendo lugar la precipitación. Preferiblemente, el pH resultante es de aproximadamente 2 a aproximadamente 5. El pH se puede ajustar utilizando disoluciones ácidas de ácidos inorgánicos tales como HCl, ácido sulfúrico, ácido fórmico y ácido acético.

40

La forma amorfa de valsartán se puede preparar también calentando una mezcla de valsartán en éter diisopropílico seguido de un secado. La mezcla se calienta preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. Después de calentar, se obtiene un material pegajoso el cual se debe secar, como se describe arriba, para obtener la deseada forma amorfa. El secado se puede llevar a cabo bajo presión ambiente o presión reducida. Preferiblemente, el secado se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C , más preferiblemente en combinación con una presión menor de aproximadamente 30 mm Hg. Dependiendo de las condiciones, pueden ser suficientes unas cuantas horas de secado, p.ej. de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas.

50

En otra realización, el valsartán amorfo se obtiene a partir de una mezcla, tal como por suspensión en un disolvente. Se suspende el valsartán en un hidrocarburo de C_5 a C_{12} como heptano o ciclohexano, o en agua o mezclas de los mismos. La suspensión se puede calentar a la temperatura deseada dependiendo del disolvente (preferiblemente de aproximadamente 35°C a aproximadamente 55°C para el agua, y de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C para heptano y ciclohexano). Se puede recuperar un sólido en su forma amorfa por técnicas ya conocidas en la técnica, tal como filtración, centrifugación, decantación, etc. Antes de la recuperación, la suspensión se puede enfriar. Preferiblemente la suspensión se enfría a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 20°C , más preferiblemente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C aproximadamente.

60

El valsartán amorfo se puede preparar también por contacto de una forma cristalina de valsartán con una atmósfera de vapor de hexano para obtener una transformación cristalina. Dos semanas de contacto a temperatura ambiente es suficiente para la transformación, si bien también puede ser suficiente menos tiempo.

65

La forma amorfa también se puede preparar mediante secado de varias formas cristalinas de valsartán. El secado de la Forma III produce la forma amorfa. El secado se puede llevar a cabo bajo presión ambiente o reducida. Preferiblemente, el secado se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C , más preferiblemente en combinación con una presión inferior a aproximadamente 30 mm Hg. Dependiendo de las condi-

ciones, pueden ser suficientes unas cuantas horas de secado, p.ej. de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas.

5 Dependiendo del procedimiento que se utilice, el material amorfo puede estar sustancialmente libre de impurezas cristalinas, o contener cantidades sustanciales de impurezas cristalinas.

10 El material amorfo que contiene cantidades sustanciales de material cristalino como impurezas se refiere aquí como “valsartán esencialmente amorfo”. Como se ilustra en la Figura 1, la presencia de impurezas cristalinas no proporciona un máximo difuso típico de la forma amorfa que está sustancialmente libre de material cristalino. Si la cantidad de impurezas cristalinas es baja, es posible que los cristales no se detecten por DRX, pero la presencia de cristales aún y en bajas cantidades da lugar a un pico en el termograma de DSC.

15 El material amorfo que está sustancialmente libre de forma cristalina se refiere aquí como “valsartán puramente amorfo”. La Figura 2 ilustra un DRX de esta forma, donde el máximo difuso ilustra la ausencia sustancial de estructura cristalina. Los máximos y los mínimos no aparecen en las regiones características de la forma cristalina. Adicionalmente, el “valsartán puramente amorfo” tiene un termograma de DSC tal como se representa sustancialmente en la Fig. 3. El termograma de DSC carece de picos endotérmicos, como aquellos por encima de aproximadamente 1 J/g, preferiblemente aquellos por encima de aproximadamente 0,5 J/g, en la región de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C.

20 Los ejemplos ilustran los procedimientos tanto para obtener “valsartán esencialmente amorfo” como “valsartán puramente amorfo”.

25 Algunos procedimientos de la presente invención incluyen cristalizaciones a partir de un determinado disolvente. Un experto en la materia podría apreciar que las condiciones referentes a la cristalización se pueden modificar sin afectar a la forma del polimorfo obtenido. Por ejemplo, cuando se mezcla valsartán en un disolvente para formar una solución, se puede necesitar calentar la mezcla para disolver completamente el material de partida. Si al calentar no se clarifica la mezcla, la mezcla se puede diluir o filtrar. Para filtrar, la mezcla caliente se puede pasar a través de papel, fibra de vidrio o otro material de membrana, o un agente clarificante como la celita. Dependiendo del equipamiento utilizado y de la concentración y de la temperatura de la solución, se puede necesitar que el aparato de filtración se caliente previamente para impedir una cristalización prematura.

30 Las condiciones se pueden cambiar para inducir la precipitación. Una forma preferida para inducir la precipitación es reducir la solubilidad del disolvente. La solubilidad del disolvente se puede reducir, por ejemplo, enfriando el disolvente.

35 En una realización, se añade un anti-disolvente a la solución para reducir la solubilidad de un compuesto determinado en la misma, teniendo como resultado la precipitación. Otra forma de acelerar la cristalización es mediante sembrado con un cristal del producto o rascando con una varilla de vidrio la superficie interior del recipiente de cristalización. Otras veces la cristalización puede ocurrir espontáneamente sin ser inducida. La presente invención abarca las dos realizaciones donde la cristalización de una forma particular de valsartán ocurre espontáneamente o se induce/acelera, a menos que esta inducción sea crítica.

40 El material de partida utilizado en los procedimientos de la presente invención puede ser cualquier forma cristalina o amorfa de valsartán, incluyendo cualquier solvato e hidrato. Con procedimientos en los que el valsartán está en disolución, la forma del material de partida es de mínima relevancia ya que cualquier estructura en estado sólido se disuelve en solución. El material de partida puede afectar a veces, con los procedimientos de suspensión y secado, como un experto en la materia apreciaría.

45 Formulaciones farmacéuticas de la presente invención contienen valsartán cristalino, tal como uno de los aquí descritos, o valsartán puramente amorfo, opcionalmente en una mezcla con otra(s) forma(s) de valsartán. El valsartán preparado por los procedimientos de la presente invención es ideal para la formulación farmacéutica. En adición al ingrediente(s) activo(s), las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener uno o más ingredientes. Los excipientes se añaden a la composición con varios propósitos.

50 Los diluyentes incrementan la masa de una formulación farmacéutica, y pueden hacer que una forma de administración farmacéutica que contenga la composición resulte más fácil de manipular por paciente o el asistente sanitario. Los diluyentes para composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (p.ej. Avicel®), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato cálcico dibásico dihidratado, fosfato cálcico tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (p.ej. Eudragit®), cloruro potásico, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y talco.

55 Las composiciones farmacéuticas que se compactan en forma de administración, tal como un comprimido, pueden incluir excipientes cuya función incluye ayudar al ingrediente activo a unirse con otros excipientes después de la compresión. Aglutinantes para composiciones farmacéuticas incluyen acacia, ácido algínico, carbómeros (p.ej. carbopoll), carboximetilcelulosa de sodio, dextrina, etil celulosa, gelatina, goma de guar, aceite hidrogenado vegetal, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (p.ej. Klucel®), hidroxipropilcelulosa (p.ej. Methocel®), glucosa líquida, silicato de

ES 2 238 022 T3

magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona (p.ej. Kollidon[®], Plasdone[®]), almidón pregelatinizado, alginato de sodio y almidón.

5 La velocidad de disolución de un sólido compactado de una composición farmacéutica en el estómago del paciente se puede incrementar por la adición de un desintegrante de la composición. Desintegrantes incluyen ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (p.ej. Ac-Di-Sol[®], Primellose[®]), dióxido de sílice coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (p.ej. Kollidon[®], Plasdone[®]), goma de guar, silicato de magnesio y aluminio, metil celulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato de almidón sódico (p.ej. Explotab[®]) y almidón.

10 Pueden añadirse deslizantes para mejorar la fluidización de una composición sólida no compactada y para mejorar la exactitud de la dosis. Los excipientes que pueden tener función como aglutinantes incluyen dióxido de sílice coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato cálcico tribásico.

15 Cuando una forma de administración como un comprimido se prepara por compactación de una composición en polvo, la composición está sometida a presión de un punzón y una matriz. Algunos excipientes e ingredientes activos tienen tendencia a adherirse a las superficies del punzón y la matriz, lo cual puede hacer que el producto tenga marcas y otras irregularidades superficiales. Se puede añadir un lubricante a la composición para reducir la adhesión y facilitar la liberación del producto de la matriz. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, 20 monoestearato glicérico, palmitoestearato glicérico, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, laureato sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc.

25 Los saborizantes y potenciadores del sabor hacen la forma de administración más agradable al paciente. Saborizantes y potenciadores del sabor para productos farmacéuticos comunes que se pueden incluir en la composición de la presente invención incluyen maltol, vainillina, etil vainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol y ácido tartárico.

30 Se pueden colorear también composiciones sólidas y líquidas utilizando cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su apariencia y/o facilitar al paciente la identificación del producto y el nivel de la dosis.

En las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, el valsartán y cualquier otro excipiente sólido se disuelven o suspenden en un líquido portador como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

35 La composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar uniformemente por toda la composición un ingrediente activo u otro excipiente que no es soluble en el portador líquido. Los agentes emulsionantes que pueden ser útiles en composiciones líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, gelatina, de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, chondrus, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetosteárfilico y alcohol cetílico.

40 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención pueden contener también un agente potenciador de la viscosidad para mejorar la sensación del producto en la boca y/o cubrir el revestimiento del tracto gastrointestinal. Tales agentes incluyen acacia, bentonita algínica ácida, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetosteárfilico, metilcelulosa, etilcelulosa, maltodextrina, polivinil alcohol, povidona, carbonato de polipropileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, glicosilato de sodio y almidón, almidón tragacanto y goma de xantana.

50 Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como sorbitol, sacarina, sacarina sádica, azúcar invertido para mejorar el sabor.

55 Se pueden añadir, a niveles seguros para la ingestión, conservantes y agentes quelantes tales como alcohol, benzoato de sodio, tolueno hidroxibutilado, hidroxianisol butilado y ácido etilendiamina tetraacético para mejorar las propiedades de almacenaje.

60 De acuerdo con la presente invención, una composición líquida puede contener también un tampón como ácido guacónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, guconato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio o acetato de sodio. La selección de excipientes y las cantidades utilizadas se pueden determinar fácilmente por el científico galénico basado en la experiencia y en la consideración de los procedimientos estándares y trabajos de referencia en el campo.

65 Las composiciones sólidas de la presente invención incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosis incluyen dosis adecuadas para la administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), inhalante y oftálmica. Aunque la administración más aceptable en cualquier caso dependerá de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, la vía más preferida de la presente invención es oral. Las dosis se pueden presentar y preparar en forma de dosis unitarias y siguiendo cualquier de los métodos ya conocidos en la técnica farmacéutica.

ES 2 238 022 T3

Las formas de administración incluyen dosis sólidas como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, sobres, grageas y pastillas para chupar, así como jarabes líquidos, suspensiones y elixires.

5 La forma de administración de la presente invención puede ser una cápsula que contenga la composición, preferiblemente un sólido en polvo o granulado de la invención, dentro de una cubierta dura o blanda. La cubierta se puede hacer a partir de gelatina y, opcionalmente puede contener un plastificante como glicerina y sorbitol, y un agente opacificante o colorante.

10 El ingrediente activo y excipiente se pueden formular en composiciones y dosis de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

15 Una composición para comprimidos o relleno de cápsulas se puede preparar por granulación húmeda. En la granulación húmeda, algunos o todos los ingredientes activos y excipientes en polvo se combinan y después se mezclan en presencia de un líquido, típicamente agua, que causa que el polvo se agrupe en gránulos. El granulado se tamiza y/o tritura, se seca y después se tramiza y/o tritura al tamaño de partícula deseado. Después el granulado se puede comprimir, o se pueden añadir otros excipientes antes de comprimir, tales como un deslizando y/o un lubricante.

20 Una composición para comprimidos se puede preparar por mezclado en seco. Por ejemplo, la composición mezclada de los ingredientes activos y excipientes se pueden compactar en una preforma o en una lámina y después desmenuzar en gránulos compactados. Los gránulos compactados se pueden posteriormente comprimir para formar un comprimido.

25 Como alternativa a la granulación seca, una composición mezclada se puede comprimir directamente en una forma de dosificación compacta a partir del uso de diferentes técnicas de compresión. Una compresión directa produce un comprimido sin gránulos más uniforme. Los excipientes que son particularmente más apropiados para la compresión directa incluyen celulosa microcristalina, lactosa secada por pulverización, fosfato dicálcico dihidratado y sílice coloidal. El uso apropiado de estos y otros excipientes en la compresión directa es conocido por aquellos expertos en la técnica de formación de comprimidos por compresión directa.

30 El relleno de la cápsula de la presente invención puede comprender cualquiera de las mezclas y granulados arriba mencionados que se han descrito con referencia a la compresión, no obstante, no están sujetos a la etapa final de formación del comprimido.

35 Las composiciones sólidas de la presente invención incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosis incluyen dosis apropiadas para la administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), inhalación y oftálmica. La ruta más preferida de esta invención es la oral, aunque la ruta más apropiada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar. Las dosis se pueden presentar convenientemente en formas de administración unitarias y preparar por cualquiera de los métodos ya conocidos en la técnica farmacéutica.

40 El ingrediente activo y los excipientes se pueden formular en composiciones y formas de administración de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. La forma de administración sólida referida en las U.S. Pat. Nos. 6.485.745 y 6.395.728 se pueden utilizar como orientación. Las dosis y la formulación del DIOVAN se pueden utilizar también como orientación. Preferiblemente la dosis es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1280 mg, más preferiblemente de aproximadamente 20 mg a 640 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 320 mg.

50 El ingrediente activo farmacéutico para la composición farmacéutica de la presente invención se prepara preferiblemente por obtención de un sólido a partir de acetato de etilo seguido de un secado para obtener la forma amorfa. Preferiblemente el sólido se obtiene por calentamiento de valsartán en acetato de etilo para obtener una solución, se siembra la solución, preferiblemente con la Forma I de valsartán, y se enfría la solución a temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 20°C. Después de recuperar el sólido por ejemplo por filtración, el sólido se seca para obtener la forma amorfa.

55 El sólido húmedo se puede secar por ejemplo por calentamiento en un horno de vacío, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C, bajo presión menor de aproximadamente 100 mm Hg. El proceso se puede parar cuando se consigue un LOD del 2%. Adicionalmente también es posible tratar el sólido después del secado con una atmósfera de hidrógeno fluidizada, particularmente cuando tiene un gran LOD, como aproximadamente un 6%, o con un lecho fluidizado bajo varias condiciones.

60

Instrumentos

65 Los datos de difracción de rayos X se obtuvieron utilizando un método conocido en la técnica utilizando un difractómetro de rayos X sobre polvo cristalino SCINTAG modelo X'TRA equipado con un detector de estado sólido. Se utilizó radiación de cobre de 1,5418 Å. Un portamuestras circular de aluminio con una placa circular de referencia cero de cuarzo, con una cavidad de 25(diámetro)*0,5(profundidad) mm.

ES 2 238 022 T3

Los análisis DSC se realizaron utilizando una Mettler 821 Stare. El peso de las muestras es aproximadamente 5 mg., las muestras se escanearon a la velocidad de 10°C/min de 30°C hasta 200°C. El horno se purgó constantemente con nitrógeno gas a velocidad del caudal de 40 ml/min. Se utilizaron navetas de aluminio estándares de 40 ml cubiertas con tapas con tres agujeros.

5

Ejemplos

Valsartán puramente amorfo

10 Ejemplo 1

A partir de acetato de t-Butilo

15 Se disolvieron 2 g de valsartán en 15 mL de t-BuOAc reflujo, resultando una solución. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación lenta, se enfrió a 0°C y se dejó reposar durante 2 h. El precipitado se filtró y se retuvo 10 minutos en el filtro. El análisis por Rayos-X mostró que esta muestra había cristalizado en la Forma III. La muestra se secó a 50°C/10 mmHg durante 2 horas, y un análisis por Rayos-X mostró que la muestra seca era puramente amorfa, y no se detectó ningún pico endotérmico por DSC.

20

Ejemplo 2

A partir de metil t-butil éter

25 Se disolvieron 5 g de valsartán en 20 mL de MTBE a reflujo, la solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación lenta, después se enfrió a 0°C y se dejó reposar durante 3 h. El precipitado se filtró, se dejó 10 min en el filtro y se secó a 50°C/10 mmHg durante 2 h. El análisis por Rayos X mostró que esta muestra era puramente amorfa, y no se detectaron picos endotérmicos por DSC.

30

Ejemplo 3

A partir de éter diisopropílico

35 2 g de valsartán en 35 mL de *i*-Pr₂O se mantuvieron a reflujo durante 1 h y la mayor parte de valsartán formó un residuo pegajoso. El disolvente se decantó y se secó el residuo a 50°C/10 mmHg durante 2 h. El análisis por Rayos X mostró que esta muestra es puramente amorfa, y no se detectaron picos endotérmicos por DSC.

40 Ejemplo 4

A partir de la mezcla Etanol-Agua

45 Se disolvieron 2 g de valsartán en 10 mL de EtOH y se añadieron lentamente 20 mL de H₂O con agitación vigorosa. La mezcla se enfrió a 0°C y se dejó reposar hasta la completa precipitación de valsartán como una masa blanca pegajosa. El disolvente se decantó y se secó el residuo a 60°C/10 mmHg durante 3 horas. Los análisis por Rayos X mostraron que esta muestra era puramente amorfa, y no se detectaron picos endotérmicos por DSC.

50 Ejemplo 5

A partir de la mezcla dimetilformamida-agua

55 Se disolvieron 2 g de valsartán en 10 mL de DMF y se añadieron lentamente 20 mL de H₂O con agitación vigorosa. La mezcla se enfrió a 0°C y se dejó reposar hasta que precipitó todo el valsartán como una masa blanca pegajosa. El disolvente se decantó y se secó el residuo a 60°C/10 mmHg durante 6 h. El análisis por rayos X mostró que esta muestra era puramente amorfa, y no se detectaron picos endotérmicos por DSC.

60 Ejemplo 6

A partir de la mezcla Acetona-Agua

65 Se disolvieron 2 g de valsartán en 10 mL de acetona y se añadieron 20 mL de agua con agitación vigorosa. La mezcla se enfrió a 0°C y se dejó reposar hasta que todo el valsartán precipitó como una masa blanca pegajosa. El disolvente se decantó y se secó el residuo a 60°C/10 mmHg durante 3 horas. El análisis por Rayos X mostró que esta muestra era puramente amorfa, y no se detectaron picos endotérmicos por DSC.

ES 2 238 022 T3

Ejemplo 7

A partir de Agua

- 5 Se suspendieron 2 g de valsartán en 20 mL de H₂O y se agitó a 45°C durante 1 hora. La suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación lenta, después se enfrió a 0°C y se dejó reposar durante 2 horas. El precipitado se filtró y se dejó 10 minutos en el filtro. Los análisis por Rayos X mostraron que la muestra seca era puramente amorfa.

10

Ejemplo 8

A partir de Tetrahidrofurano

- 15 Se disolvieron 5 g de valsartán en 5 mL de THF a reflujo. No se observó cristalización bajo enfriamiento. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la muestra se secó a 50°C/10 mmHg durante 2 horas. El análisis Rayos X mostró que esta muestra era puramente amorfa. El termograma de DSC de la muestra no mostró ningún pico endotérmico.

20

Ejemplo 9

A partir de dioxano

- 25 Se disolvieron 5 g de valsartán en 5 ml de dioxano mediante calentamiento. No se observó cristalización bajo enfriamiento. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y la muestra se secó a 50°C/ 10 mmHg durante 4 h. El análisis por Rayos X mostró que esta muestra es puramente amorfa. El termograma de DSC de la muestra no mostró ningún pico endotérmico.

30

Ejemplo 10

A partir de Etanol

- 35 Se disolvieron 5 g de valsartán en 5 mL de EtOH con calentamiento. No se observó cristalización bajo enfriamiento. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y la muestra se secó a 50°C/10 mmHg durante 3 h. El análisis por Rayos X mostró que esta muestra era puramente amorfa. El termograma de DSC de la muestra no mostró ningún pico endotérmico.

40

Ejemplo 11

A partir de Isopropanol

- 45 Se disolvieron 5 g de valsartán en 5 mL de i-PrOH con calentamiento. No se observó cristalización bajo enfriamiento. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y la muestra se secó a 50°C/10 mmHg durante 2 horas. El análisis por rayos X mostró que esta muestra era puramente amorfa.

Ejemplo 12

A partir de Éter dietílico

- 55 Se disolvieron 3 g de valsartán en 5 mL de Et₂O; el disolvente se evaporó bajo presión reducida y la muestra se secó a 50°C/10 mmHg durante 2 h. Esta muestra también mostró por rayos X que era amorfa.

Ejemplo 13

A partir de Ácido-base en agua

- 65 Se disolvieron 3 g de valsartán en una solución de NaOH en agua (pH ~ 12), y la solución resultante se acidificó con HCl acuoso 3N hasta pH 2. El precipitado se recuperó por filtración por succión, se presionó y se mantuvo durante 20 minutos. El análisis por rayos X mostró que esta muestra era amorfa. La muestra se secó a 50°C/10 mmHg durante 4 horas; esta muestra también mostró por rayos X que era amorfa.

ES 2 238 022 T3

Ejemplo 42

Preparación de crudo de valsartán

5 En un reactor de 460 litros equipado con un agitador mecánico, condensador y termómetro se cargó a temperatura ambiente bajo agitación con valsartán tritilo (30 Kg), acetona (120 L), agua (31 L) y una mezcla acuosa de H₂SO₄ al 66% (8,4 Kg). Después se calentó la suspensión a 35°C-40°C y se agitó a una velocidad de 80-100 rpm durante aproximadamente 6 horas hasta el final de la reacción (seguimiento por TLC). Se añadió agua (38 L) a la solución y después la solución se enfrió a 22±5°C y se basificó con una mezcla acuosa de NaOH al 47% (14,4 Kg) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 35°C. Al final de la adición, la temperatura era de 30°C y el pH era de 12-13. Después se calentó la camisa del reactor a 45°C y la acetona de la mezcla de reacción se destiló bajo vacío (menos de 150 mm Hg). Al final de la destilación se enfrió la camisa a 30°C, se añadió agua (30 L) y EtOAc (66 L). Las dos fases se agitaron durante 30 minutos, y se detuvo la agitación durante aproximadamente 25 minutos. Se separaron las fases. La fase acuosa así obtenida se devolvió al reactor y se añadió EtOAc (33 L) y se agitó durante 30 minutos, después se paró la agitación durante 30 minutos y se llevó a cabo la separación de las dos fases. La fase acuosa se devolvió al reactor y se acidificó con una mezcla acuosa de H₂SO₄ al 66% (8,4 Kg) hasta conseguir un pH entre 2 y 3 mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. Seguidamente se añadió EtOAc (150 L) y se agitó durante 30 minutos, después se paró la agitación durante 30 minutos, y se llevó a cabo la separación de fases y la fase acuosa se descartó. La camisa del reactor se calentó a 45°C y la fase orgánica se destiló bajo vacío (menos de 150 mm Hg). Después se añadió EtOAc (90 L) y se destiló en las mismas condiciones que antes.

La destilación dio lugar a un residuo sólido en el reactor. Después se paró el vacío y se añadió EtOAc (110 L) mientras el reactor se calentó a 50°C hasta obtener una solución casi transparente. La calefacción continuó durante 1 hora mientras se llevaba a cabo un reciclado con filtración. Después la solución transparente se enfrió a 33-38°C y se sembró con 15 g de valsartán. Al final de la adición se mantuvo la agitación durante 0,5 horas a 33-38°C, después se enfrió durante 2 horas hasta 23-25°C y se mantuvo durante 0,5 horas a esta temperatura y bajo agitación. Después, la suspensión se enfrió durante 2 horas hasta 0-2°C y se mantuvo durante 0,5 horas a esta temperatura y bajo agitación. La suspensión se filtró entonces con centrífuga, se lavó con EtOAc (15 L) para obtener 30,3 Kg de un material húmedo.

30 Los Ejemplos se han proporcionado con finalidad ilustrativa, y no se pretende que sean una limitación de la presente invención. Los ejemplos no incluyen descripciones detalladas de los métodos convencionales. Dichos métodos son ya conocidos por aquellos expertos en la materia y están descritos en numerosas publicaciones. Se pueden utilizar como guía Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Volume 95. Todas las referencias mencionadas en el presente documento se incorporan en su totalidad.

35 La anotaciones de las diversas formas polimórficas entre paréntesis en las reivindicaciones son sólo por motivos de referencia, y no pretenden limitar la reivindicación.

40 **Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

45 **Documentos de patentes citados en la descripción**

- US 5399578 A [0003] [0008]
- W09730036 A [0003]
- 50 • US 5965592 A [0003]
- US 6395728 B [0004] [0082]
- US 5260325 A [0003]
- US 6465502 B [0004]
- US 6271375 B [0003]
- US 6485745 B [0004] [0082]
- 55 • WO 02006253 A [0003]
- US 6294197 B [0004]
- WO 01082858 A [0003]
- EP 0443983 A [0009]
- 60 • WO 9967231 A [0003] [0011]
- WO 0206253 A [0011]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- PETER BÜHLMAYER. *Bioorgan. & Med. Chem. Let.*, 1994, vol. 4 (1), 29-34 [0003]
- 65 • TH. MOENIUS. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, 2000, vol. 43 (13), 1245-1252 [0003]

ES 2 238 022 T3

- **QINGZHONG JIA.** *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi*, 2001, vol. 32 (9), 385-387 [0003]

- Merk Index, (10051), 1691 [0009]

5 • *J. of Labeled compounds and radiopharmaceuticals*, 2000, vol. 43, 1245-1252 [0010]

10

15

20

25

30

35

40

45

50

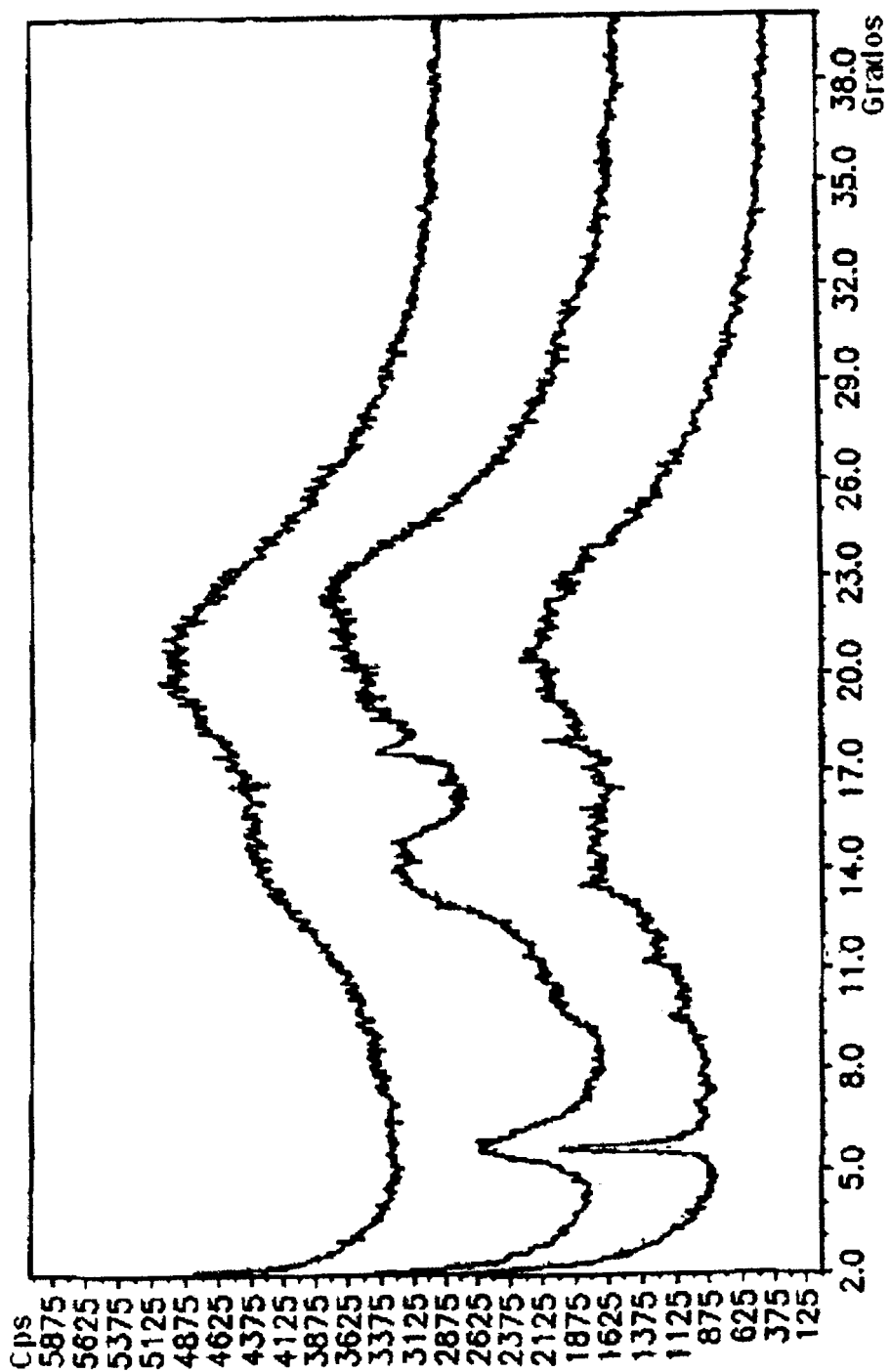
55

60

65

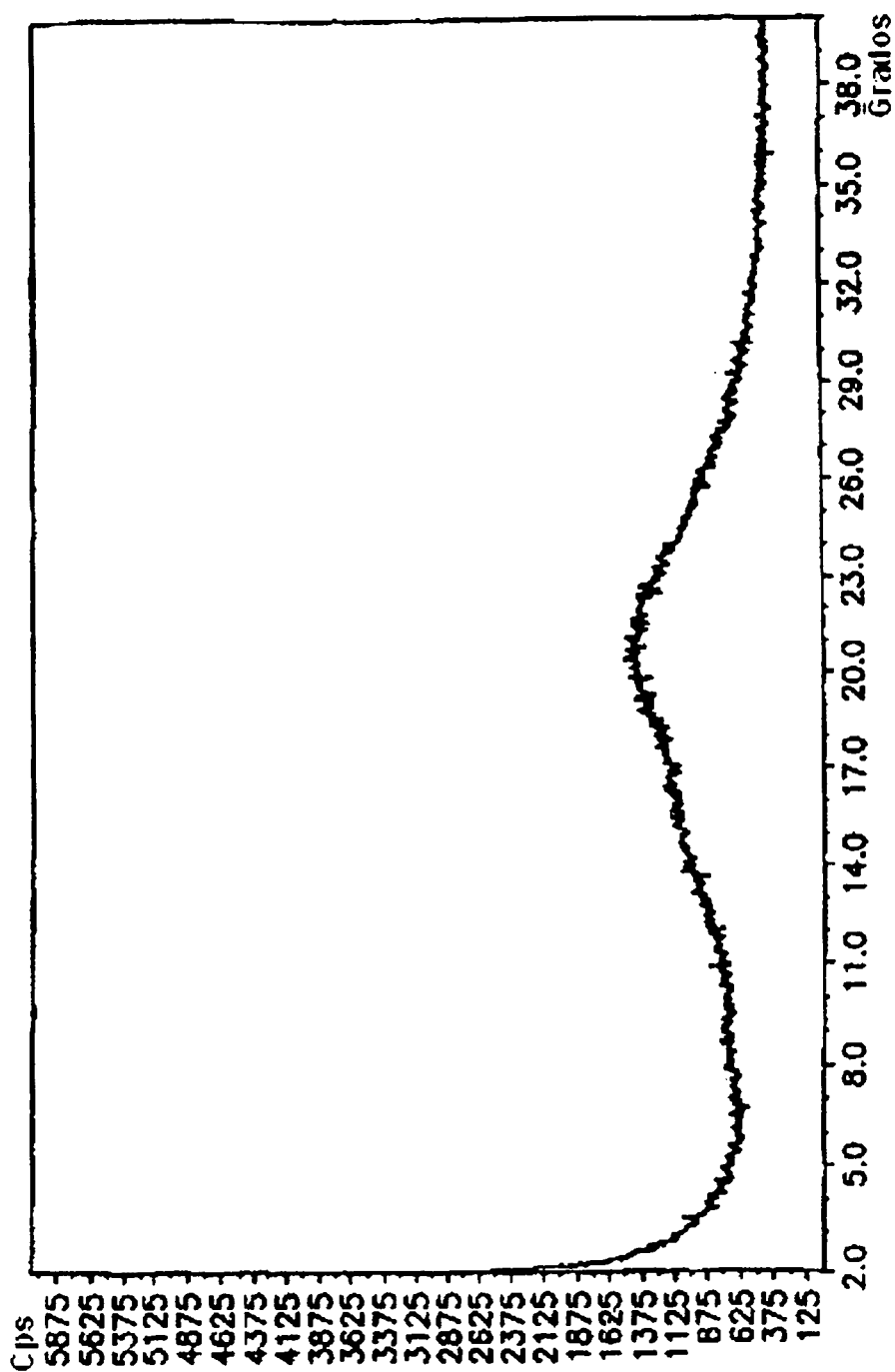
REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán, donde la forma amorfa tiene un termograma de DSC que carece de un punto de fusión por encima de aproximadamente 1 J/g, que comprende las etapas de:
- a) precipitar valsartán amorfo a partir de una solución de valsartán en metil t-butil éter, y
 - b) recuperar la forma amorfa de valsartán.
- 10 2. Procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán, donde la forma amorfa tiene un termograma de DSC que carece de un punto de fusión por encima de aproximadamente 1 J/g, que comprende las etapas de:
- a) precipitar valsartán amorfo a partir de una mezcla de agua y un disolvente seleccionado entre el grupo que
15 consiste en etanol, DMF, acetona y mezclas de los mismos; y
 - b) recuperar la forma amorfa de valsartán.
- 20 3. El procedimiento de la reivindicación 2, donde la precipitación se lleva a cabo por combinación de agua como anti-disolvente con la solución de valsartán en el disolvente.
4. Procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán, donde la forma amorfa tiene un termograma de DSC que carece de un punto de fusión por encima de aproximadamente 1 J/g, que comprende las etapas de:
- a) preparar una disolución de valsartán en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahi-
25 drofurano, dioxano, etanol, isopropanol y dietil éter; y
 - b) eliminar el disolvente.
- 30 5. El procedimiento de la reivindicación 4, donde la eliminación se lleva a cabo por evaporación.
6. Procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán, donde la forma amorfa tiene un termograma de DSC que carece de un punto de fusión por encima de aproximadamente 1 J/g, que comprende las etapas de:
- a) suspender valsartán en agua para obtener valsartán amorfo; y
35 b) recuperar el valsartán amorfo.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, donde la etapa de suspensión incluye calentamiento.
- 40 8. Procedimiento para preparar la forma amorfa de valsartán, donde la forma amorfa tiene un termograma de DSC que carece de un punto de fusión por encima de aproximadamente 1 J/g, que comprende las etapas de:
- a) acidificar una solución acuosa básica de valsartán, donde la acidificación tiene como resultado la precipita-
45 ción de valsartán amorfo; y
 - b) recuperar el valsartán amorfo precipitado.
- 50 9. El procedimiento de la reivindicación 8, donde la acidificación tiene como resultado un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 5.
10. Procedimiento para preparar la forma amorfa valsartán, donde la forma amorfa tiene un termograma de DSC que carece de un punto de fusión por encima de aproximadamente 1 J/g, que comprende las etapas de:
- a) calentar valsartán en diisopropil éter para obtener valsartán amorfo; y
55 b) recuperar el valsartán amorfo.
- 60 11. Procedimiento para preparar valsartán amorfo, donde la forma amorfa tiene un termograma de DSC que carece de un punto de fusión por encima de aproximadamente 1 J/g, que comprende la etapa de calentar una forma cristalina de valsartán de Forma III.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, donde la Forma III de valsartán se prepara por cristalización a partir de acetato de n- o t-butilo.
- 65



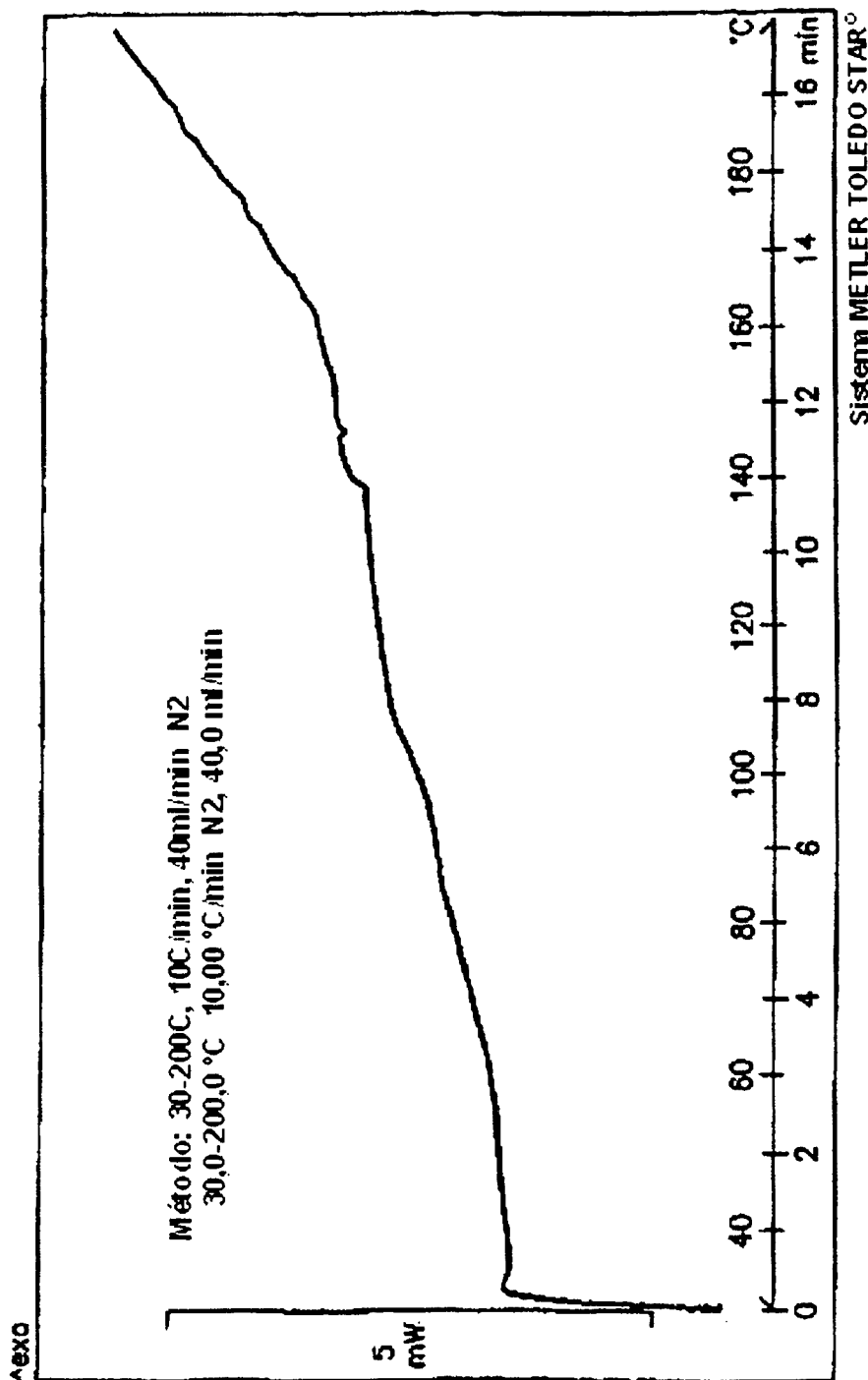
Difracción de Rayos X del Valsartán esencialmente amorfo

Fig. 1



Difracción de Rayos X del Valsartán puramente amorfo

Fig. 2



Curva DSC del Valsartán puramente amorfo

Fig. 3

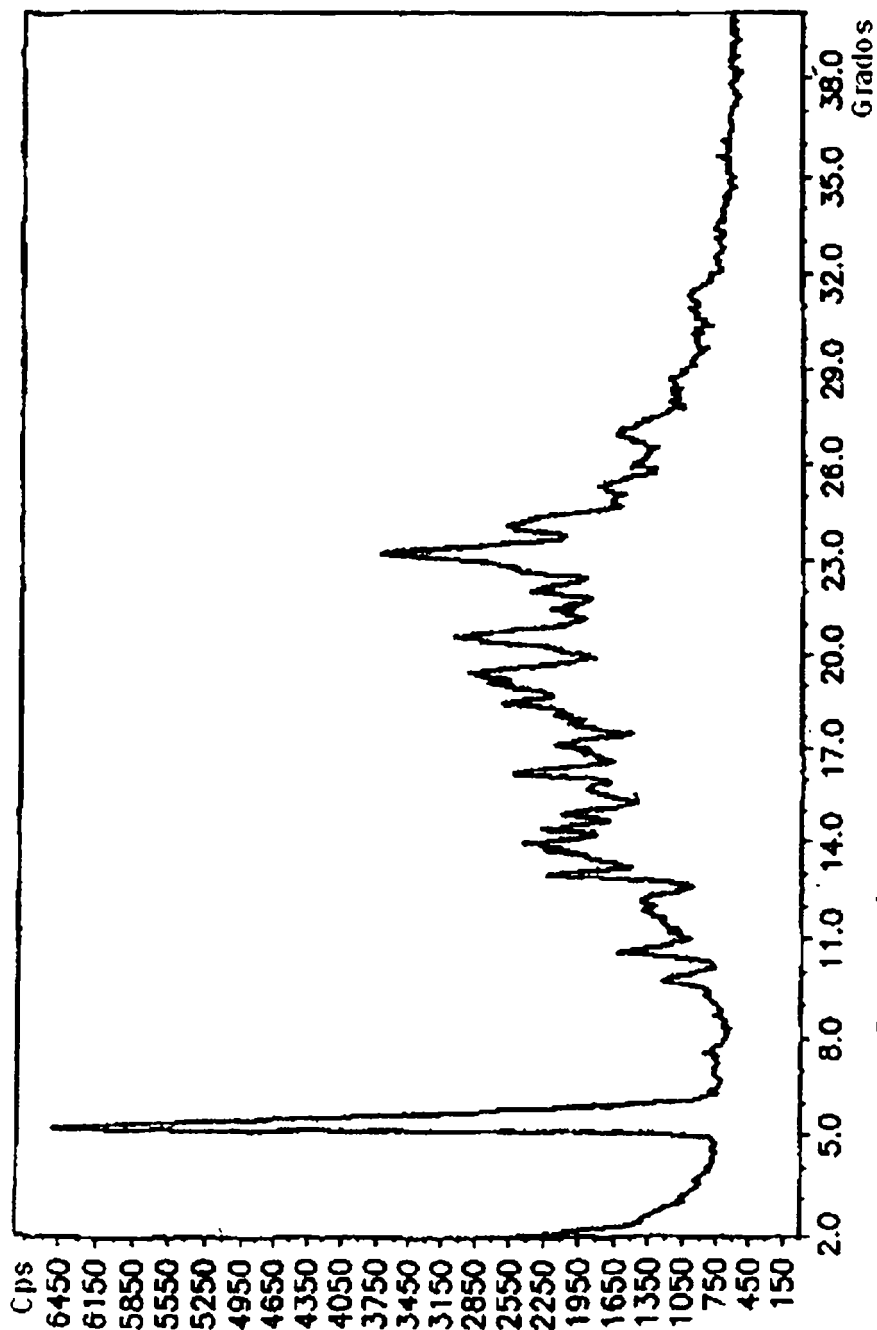


Fig. 4

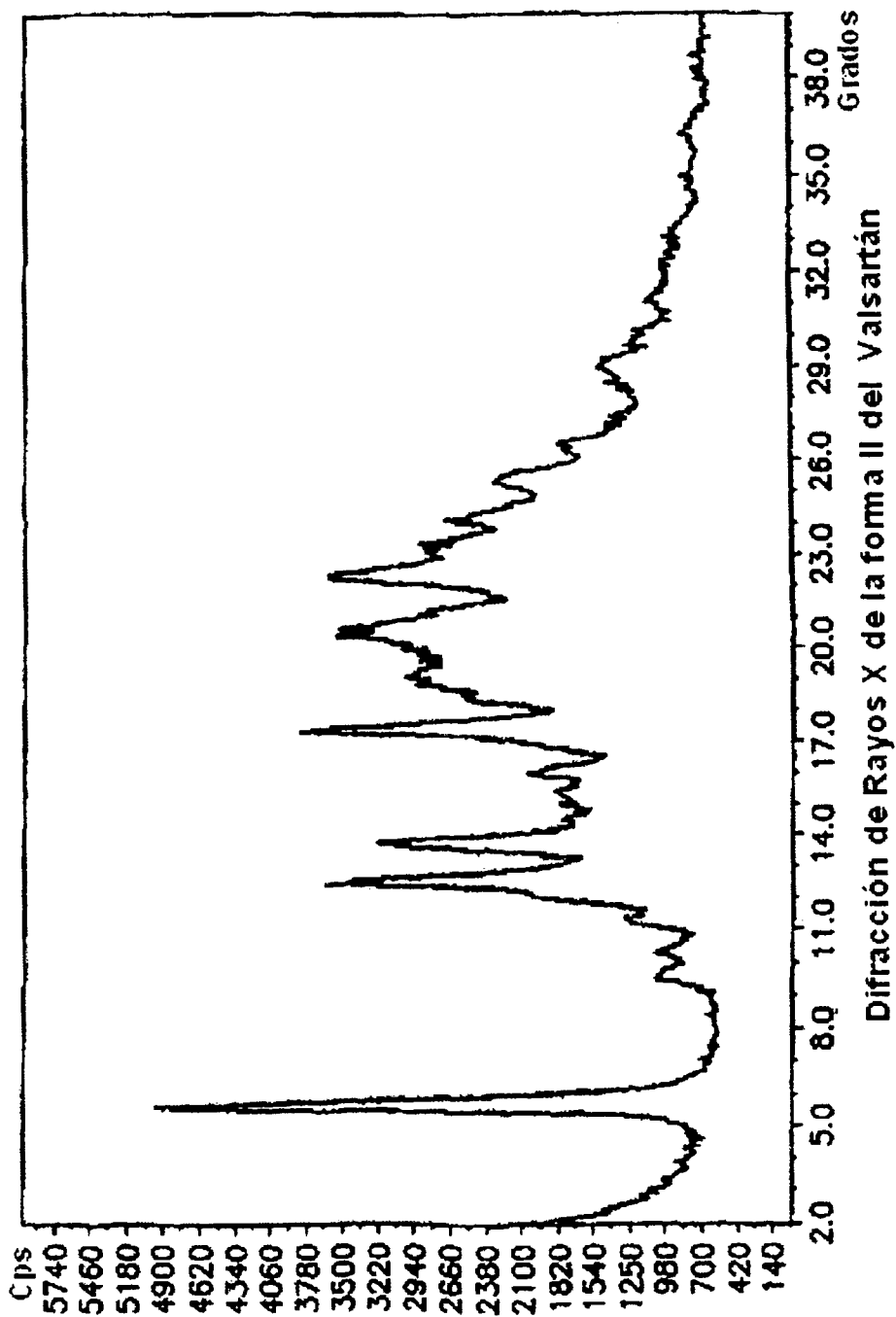


Fig. 5

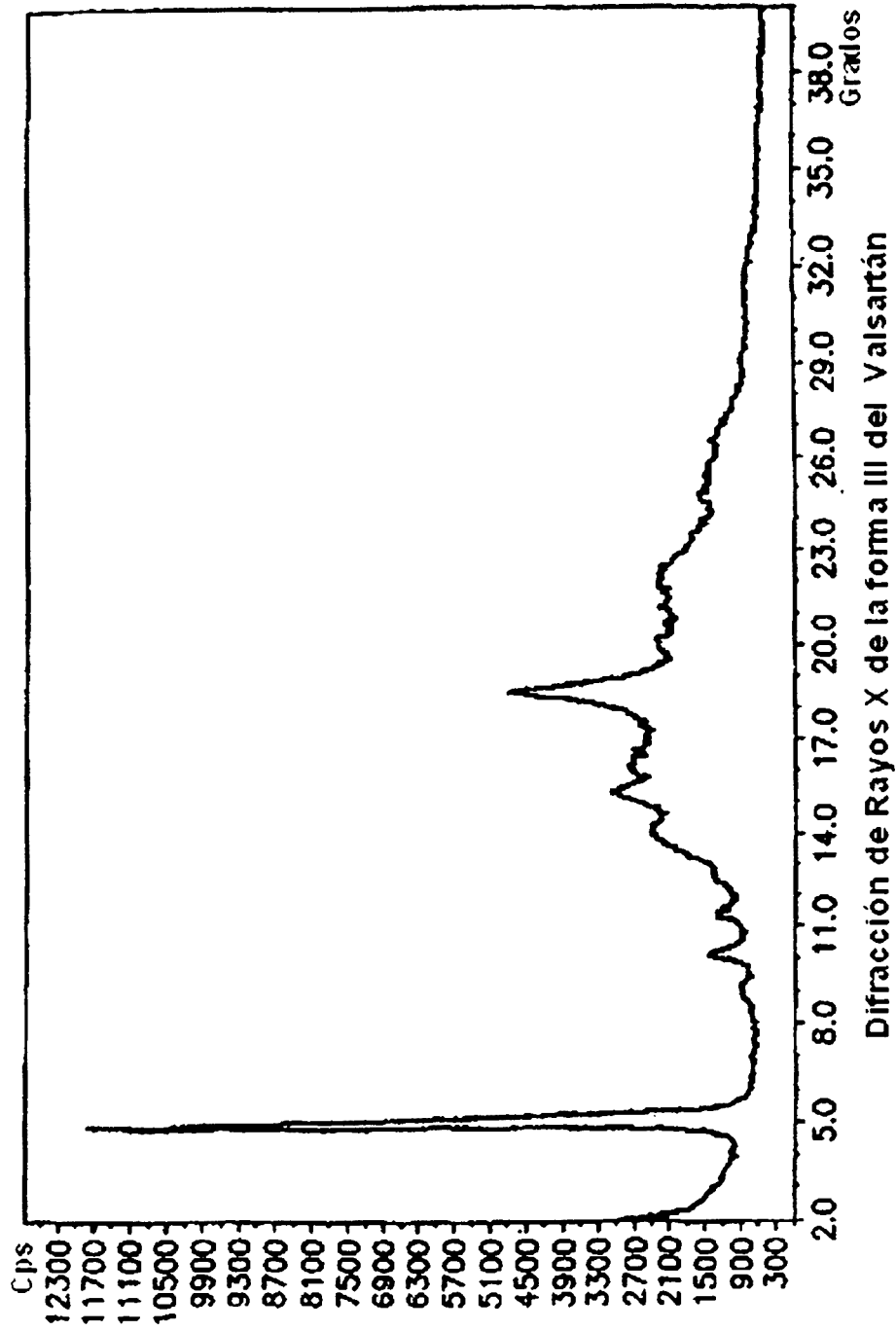
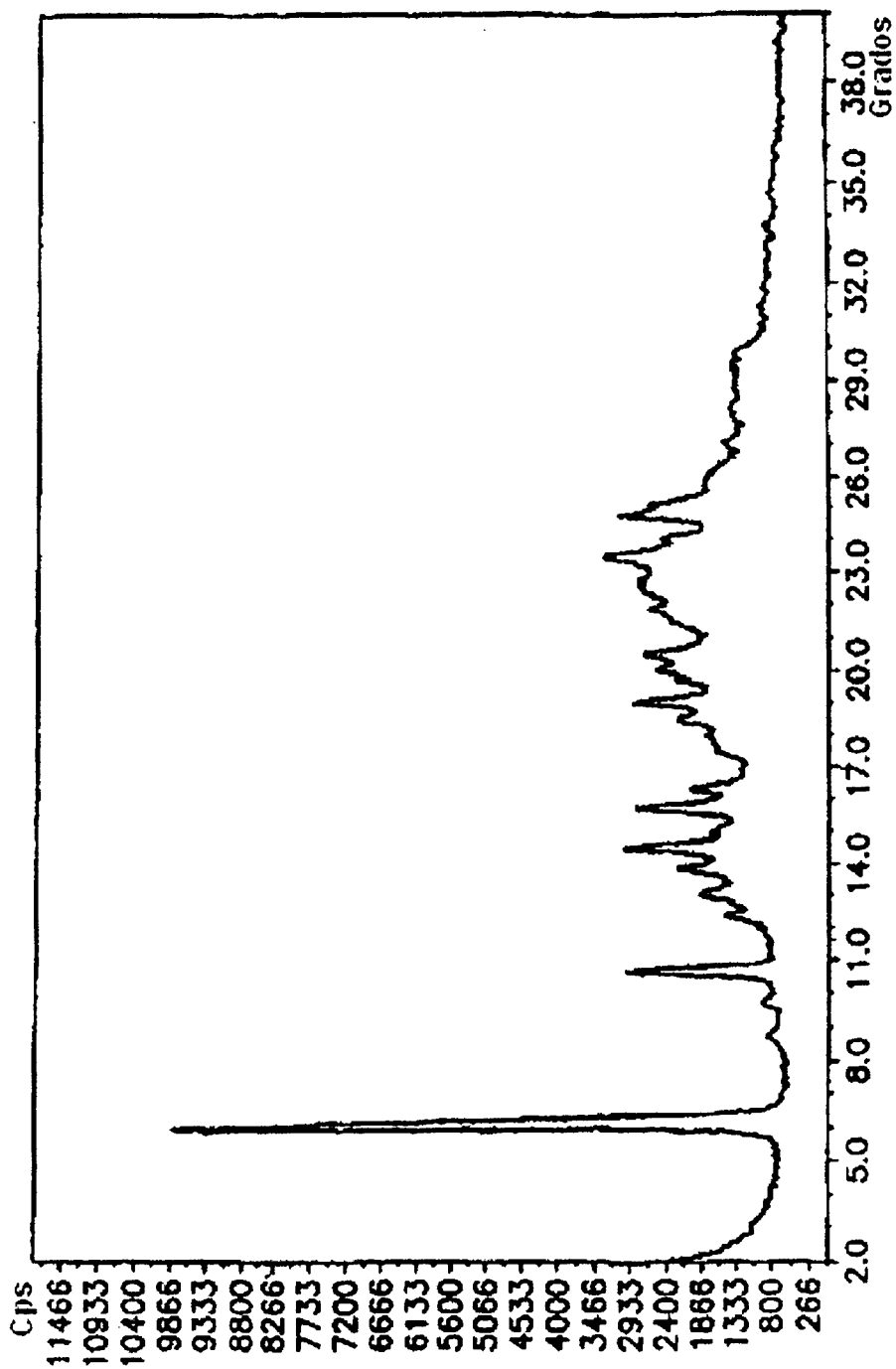


Fig. 6



Difracción de Rayos X de la forma IV del Valsartán

Fig. 7

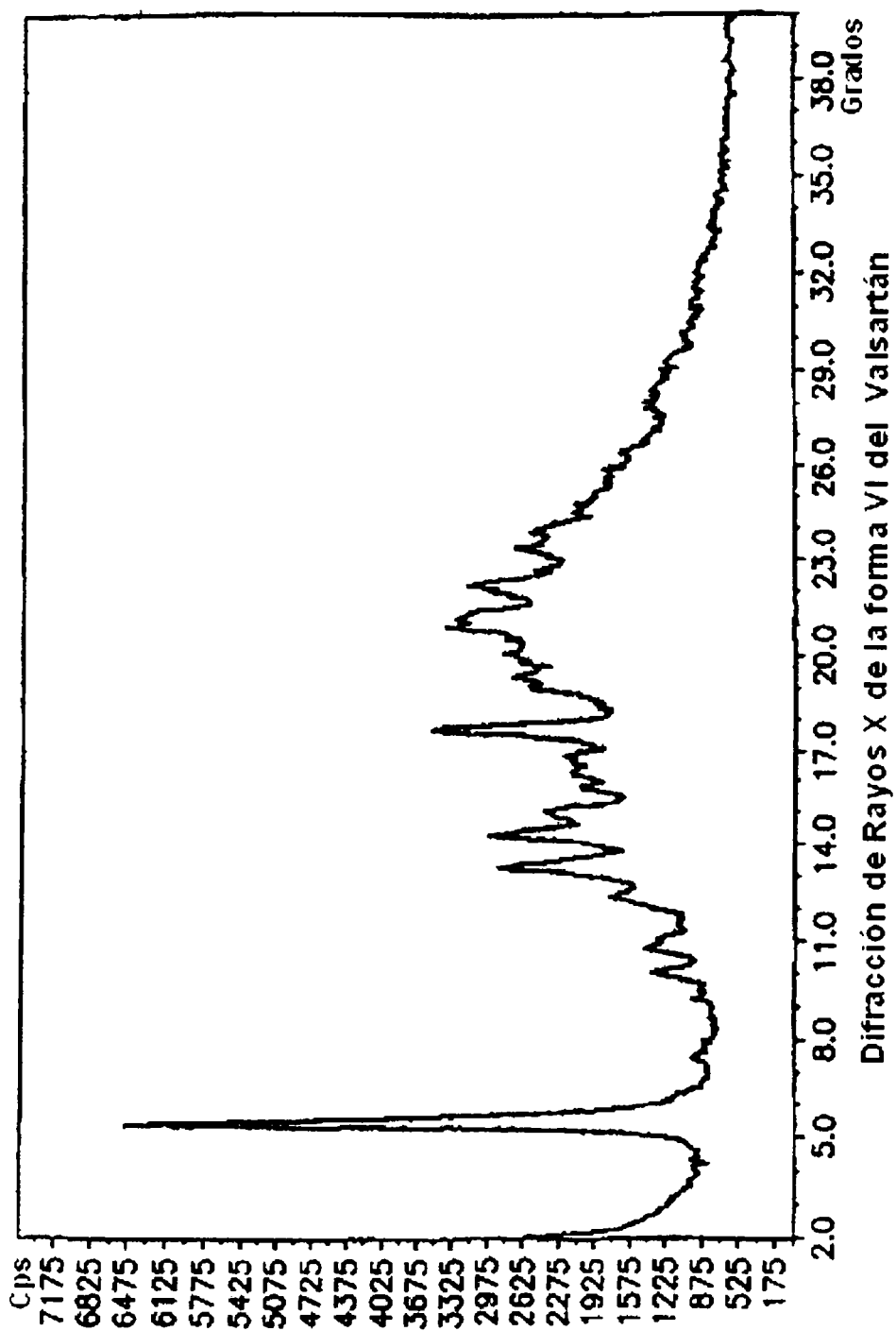


Fig. 8

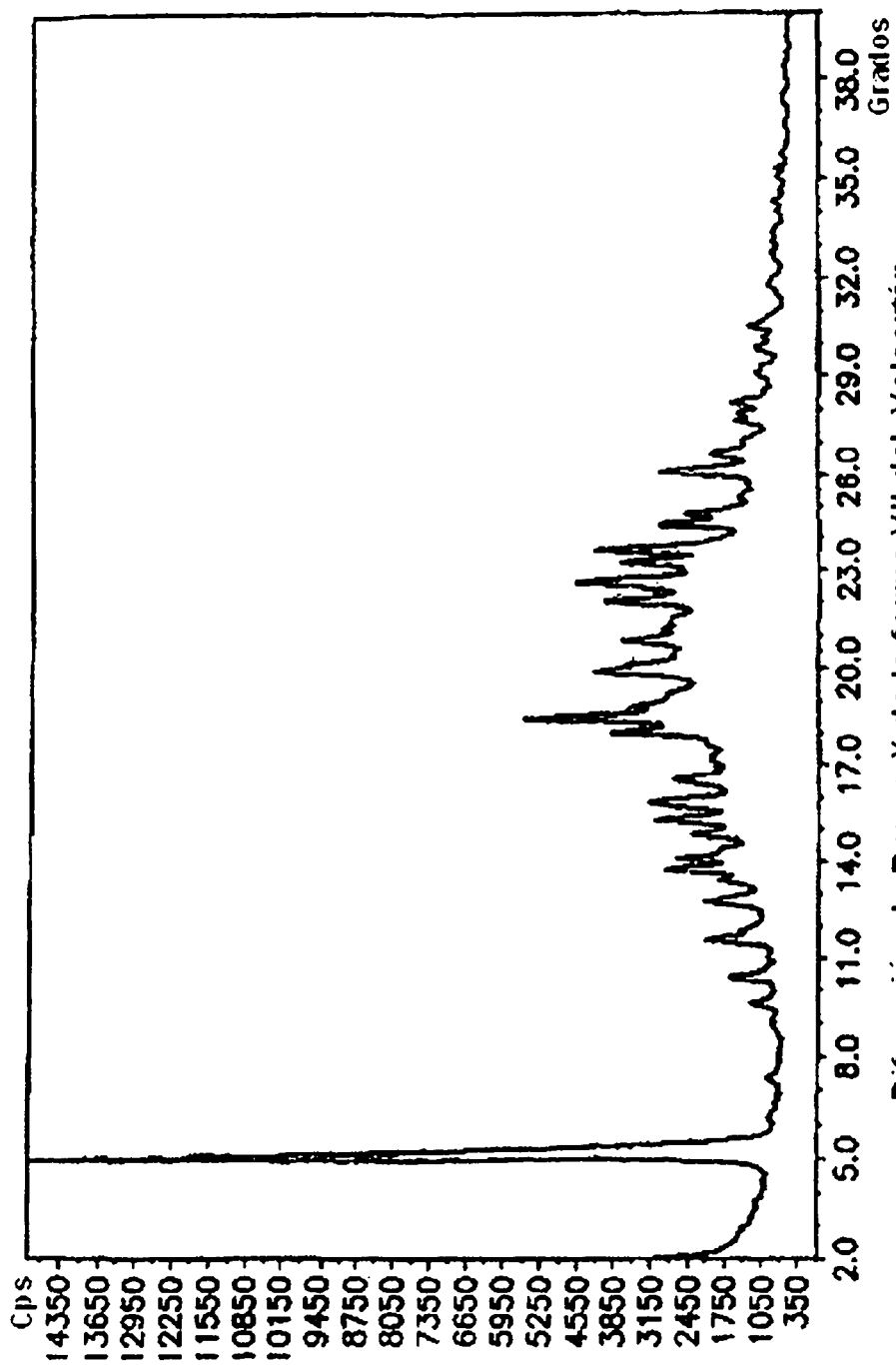


Fig. 9

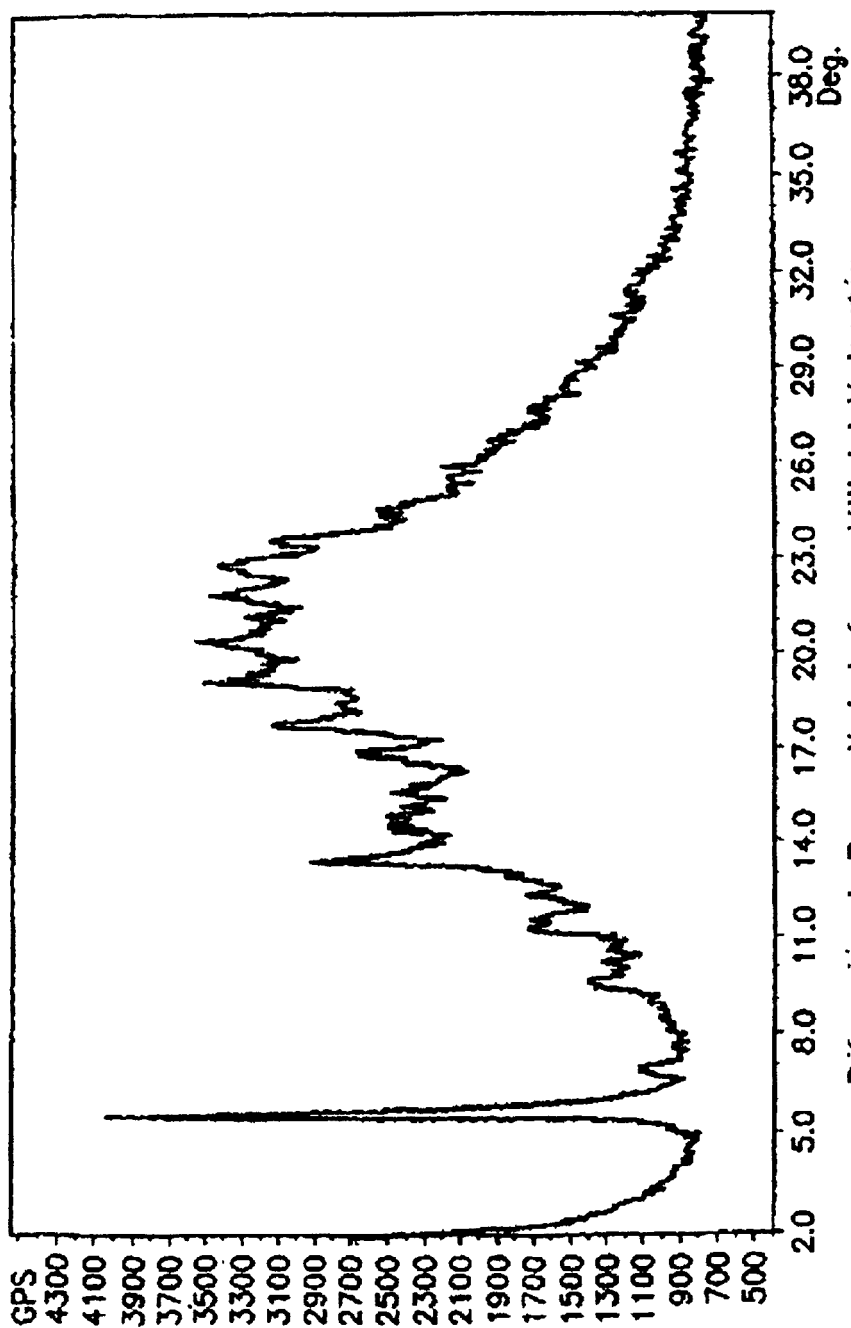


Fig. 10

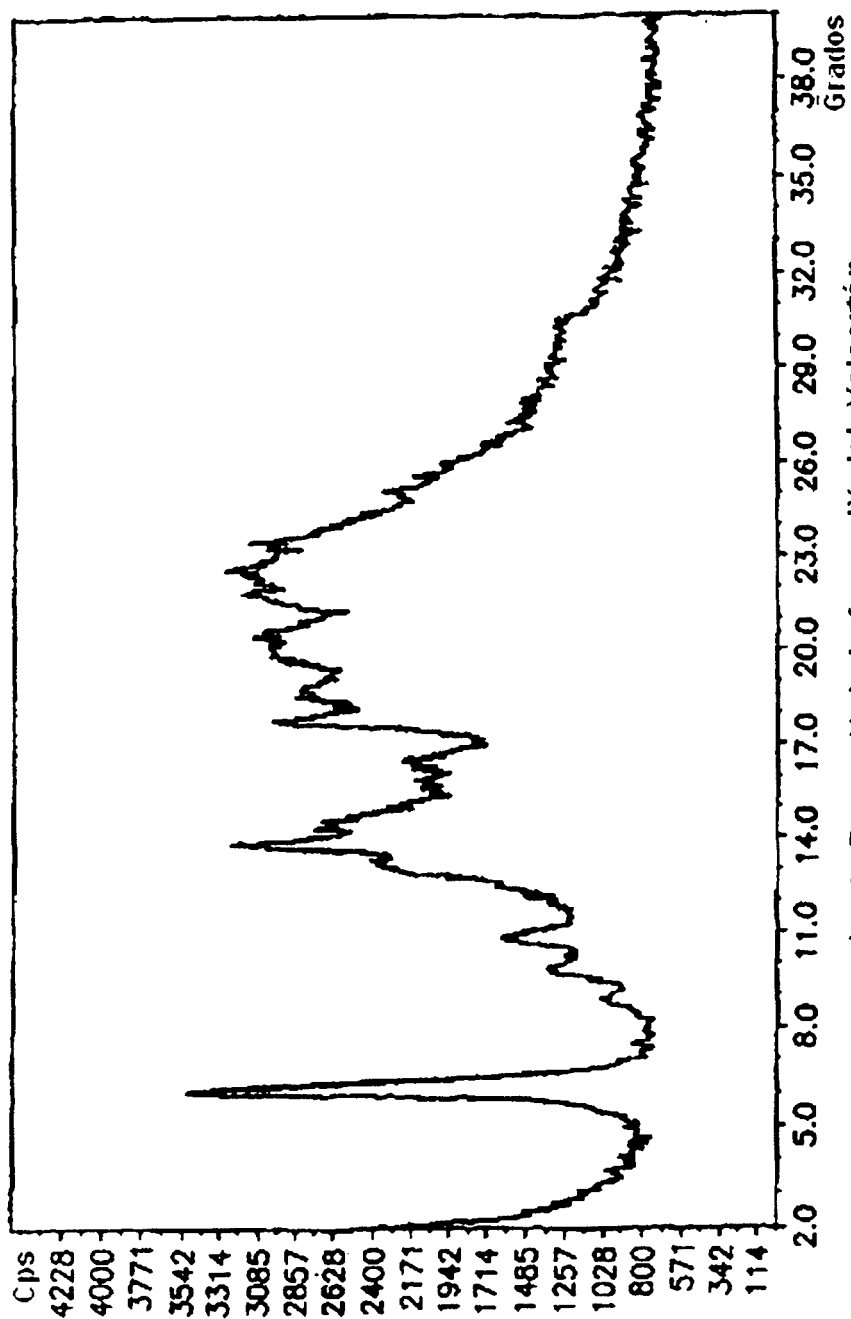


Fig. 11

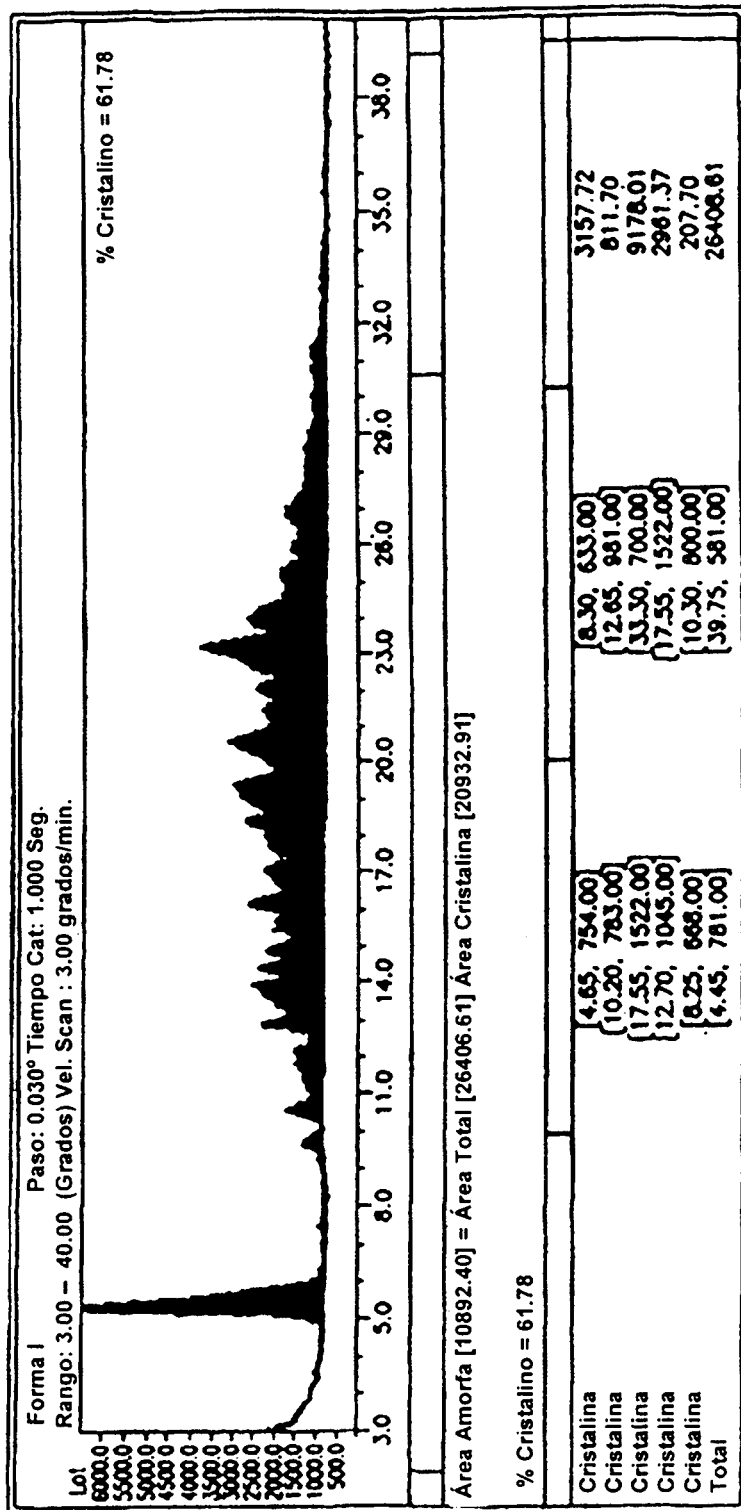


Fig. 12

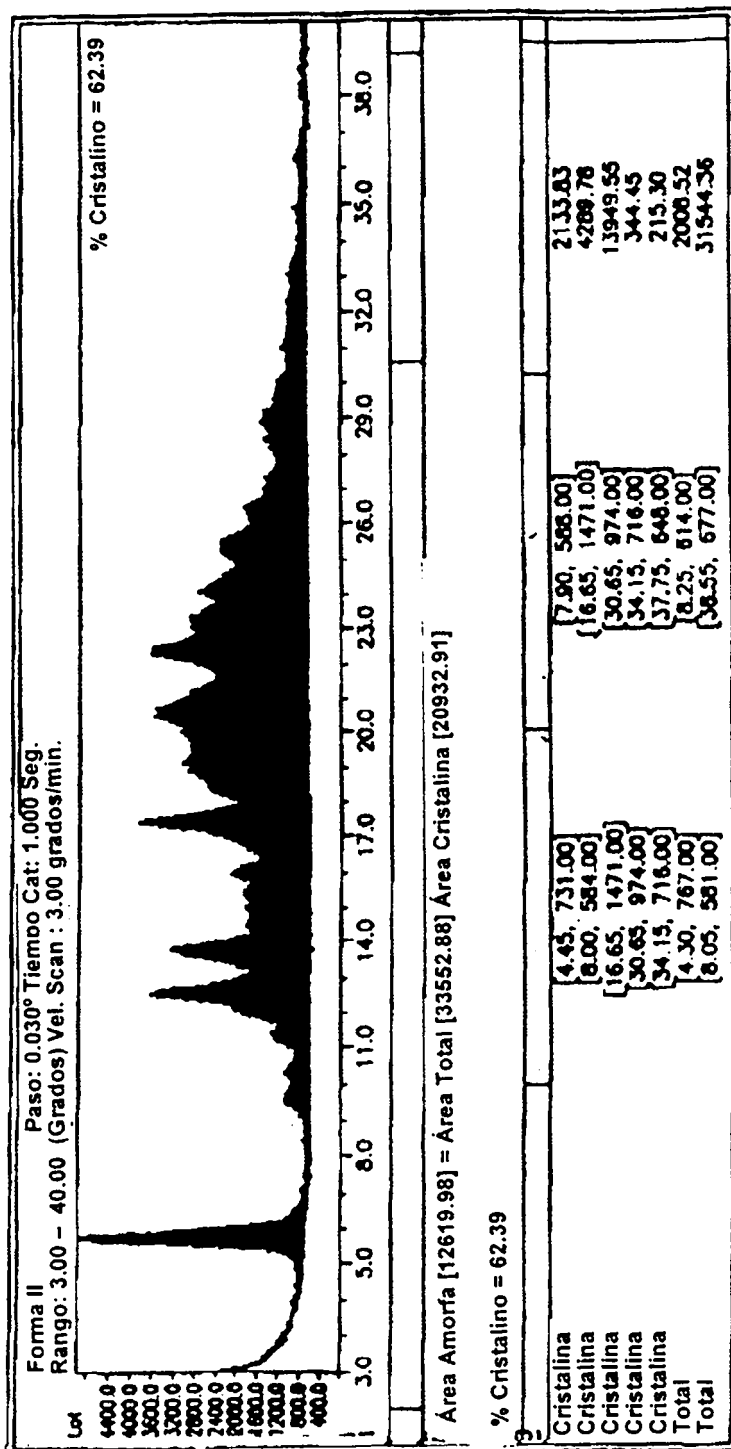


Fig. 13

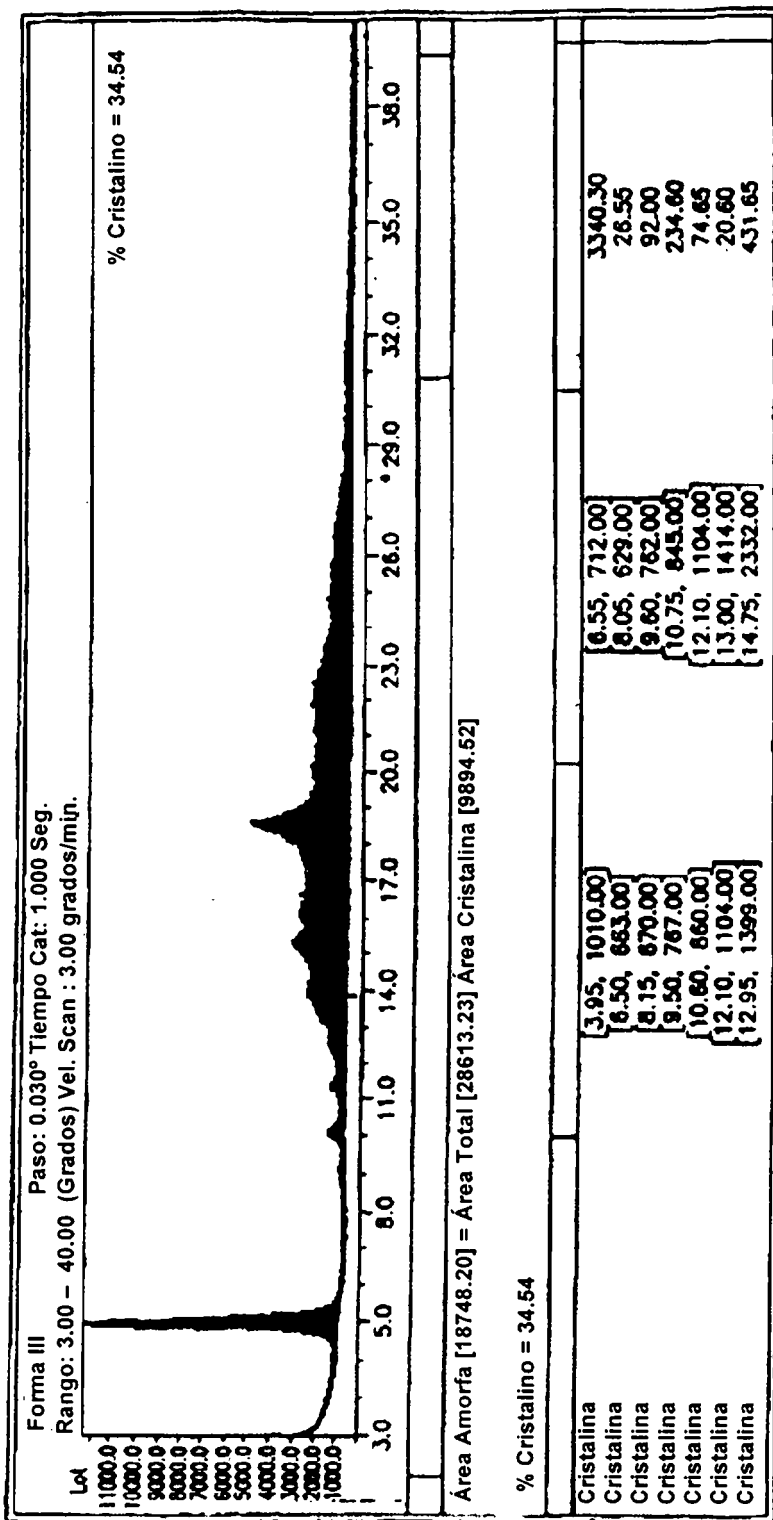


Fig. 14

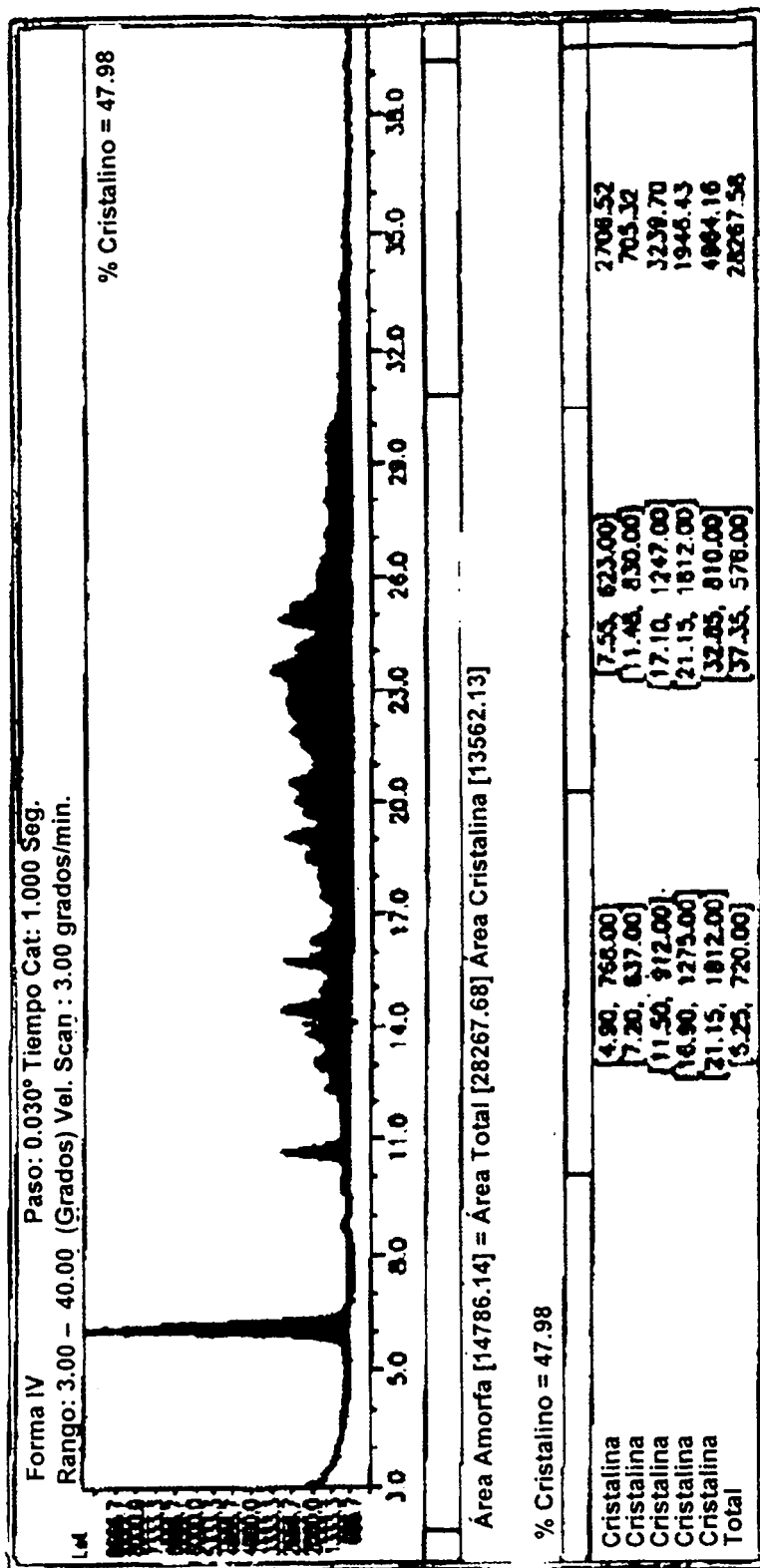


Fig. 15

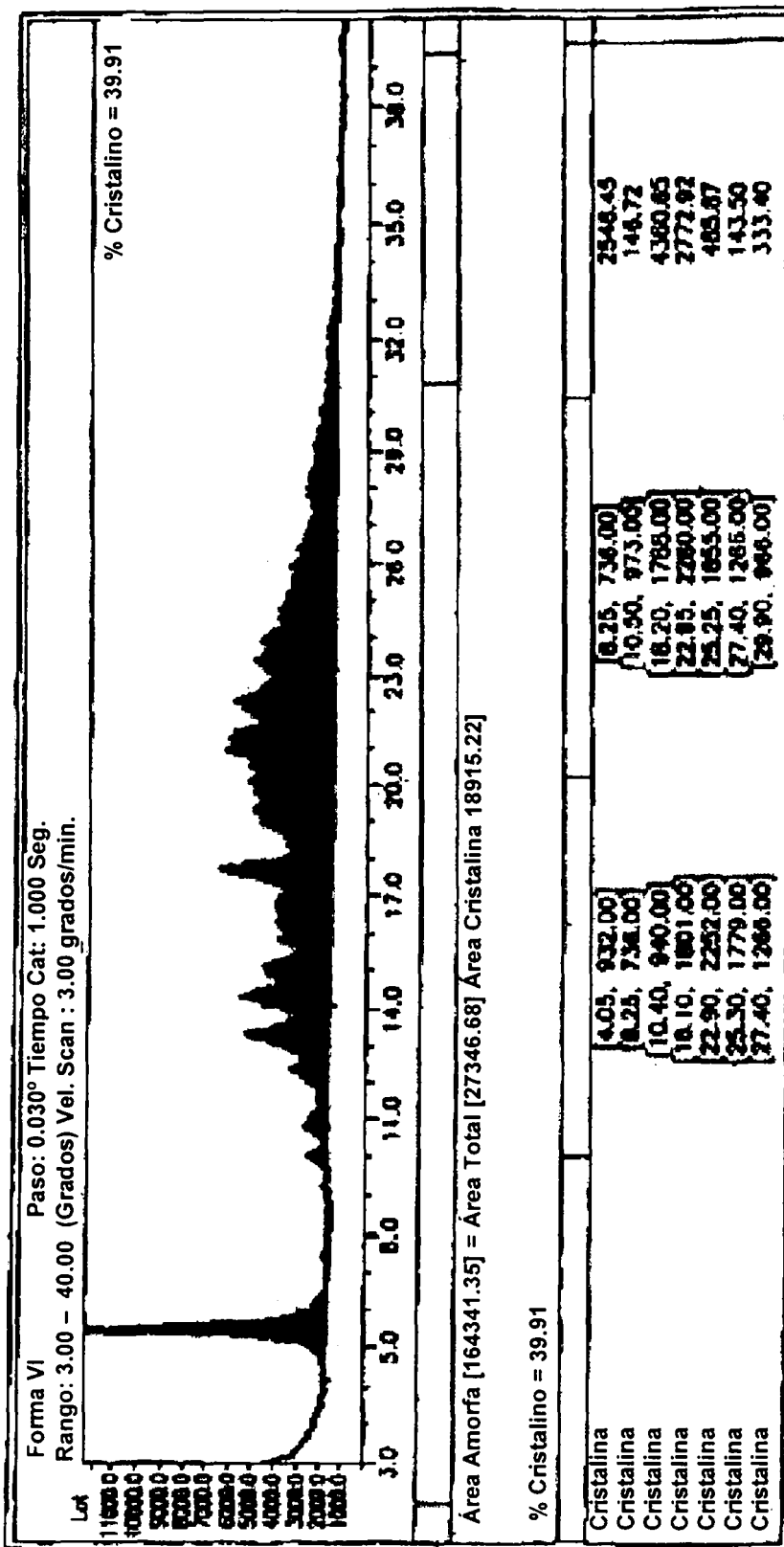


Fig. 16

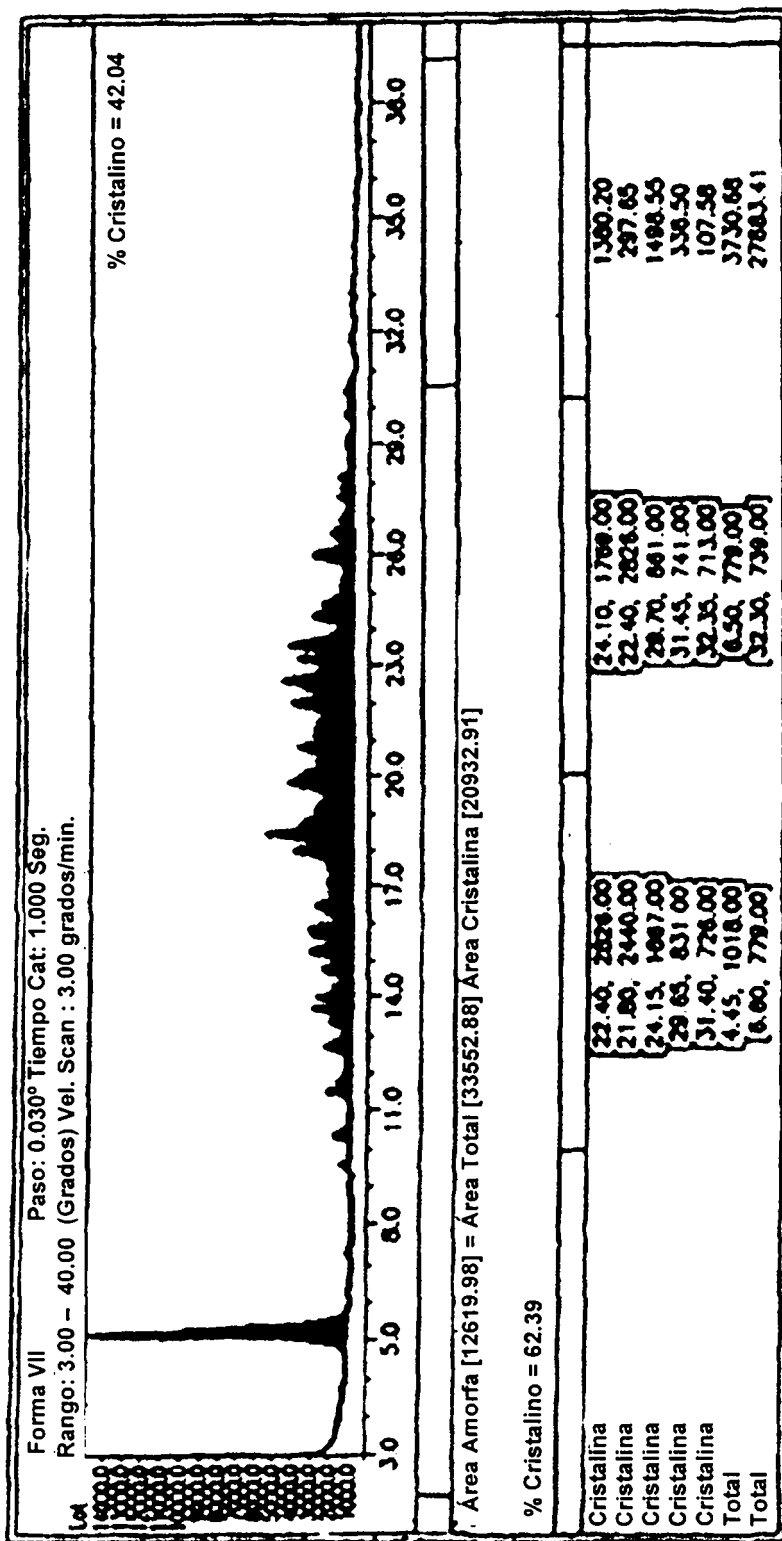


Fig. 17

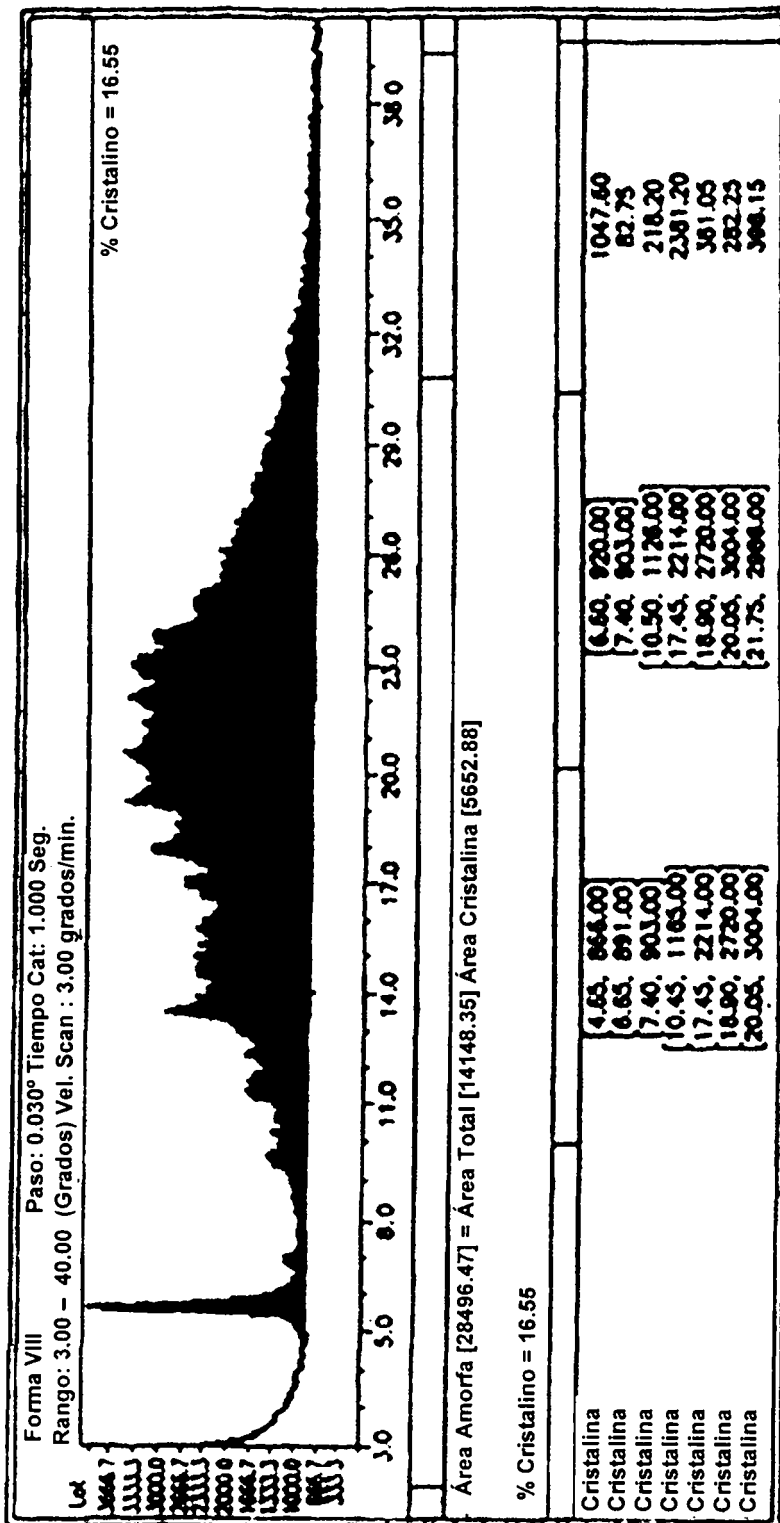


Fig. 18

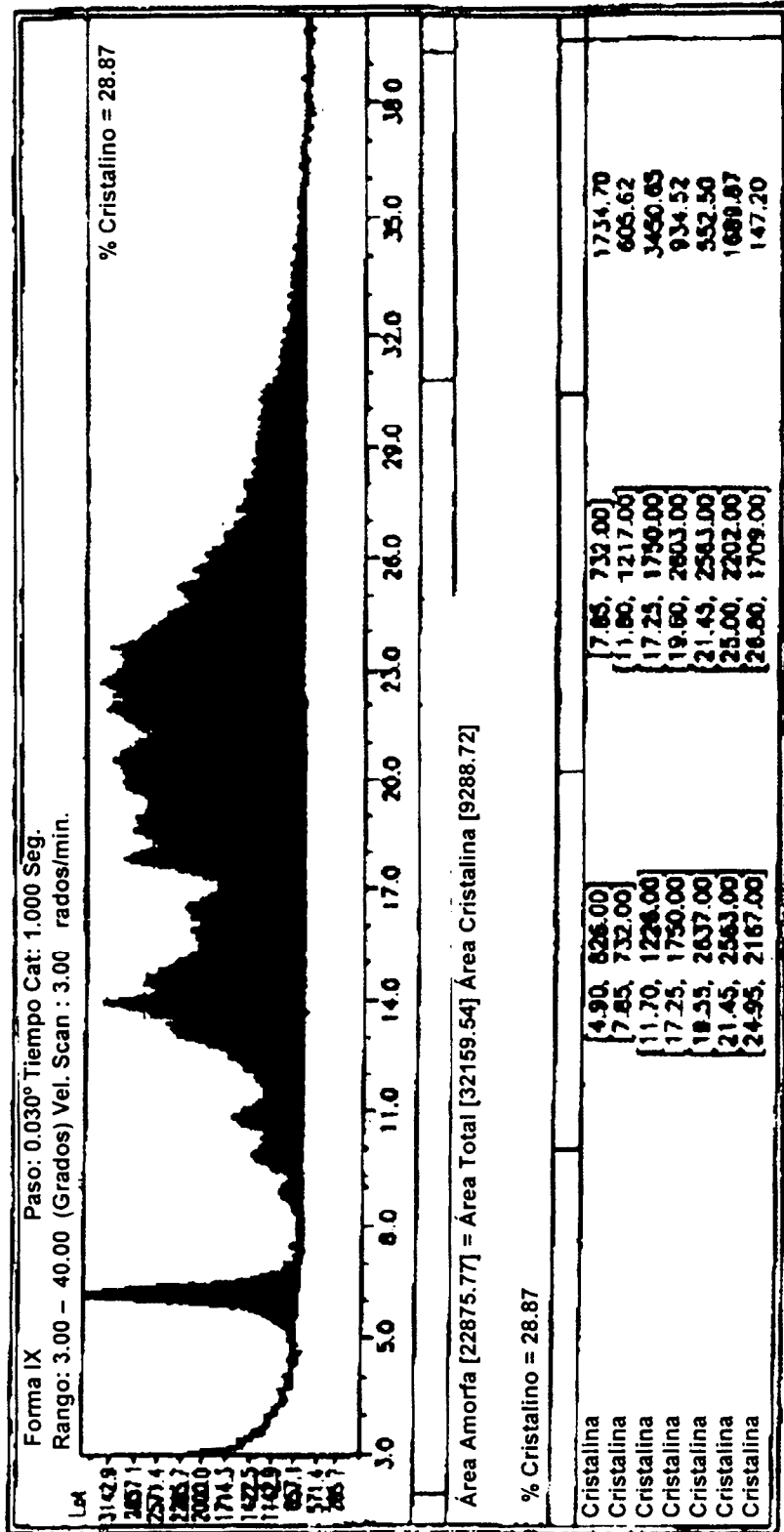


Fig. 19

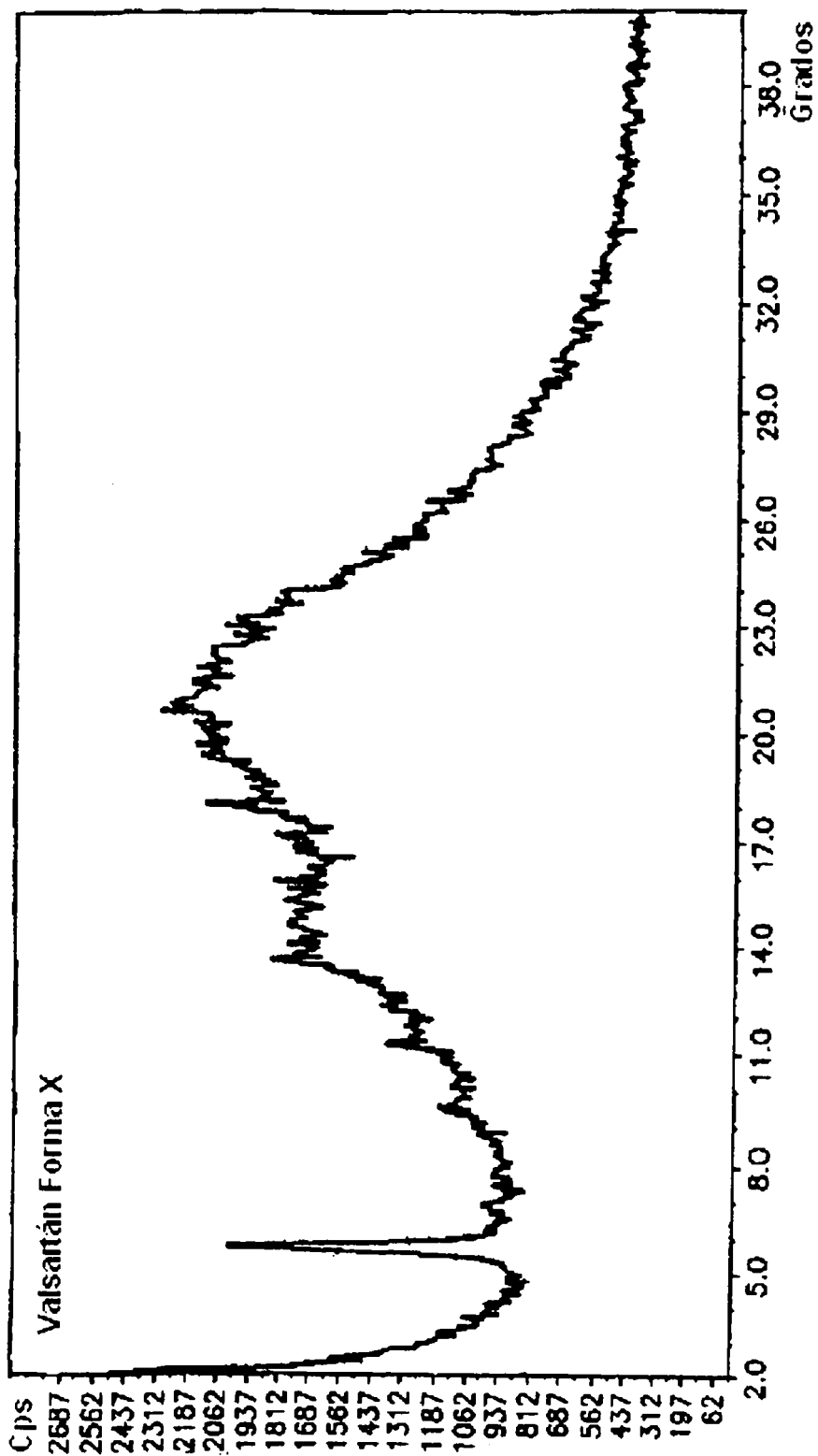


Fig. 20

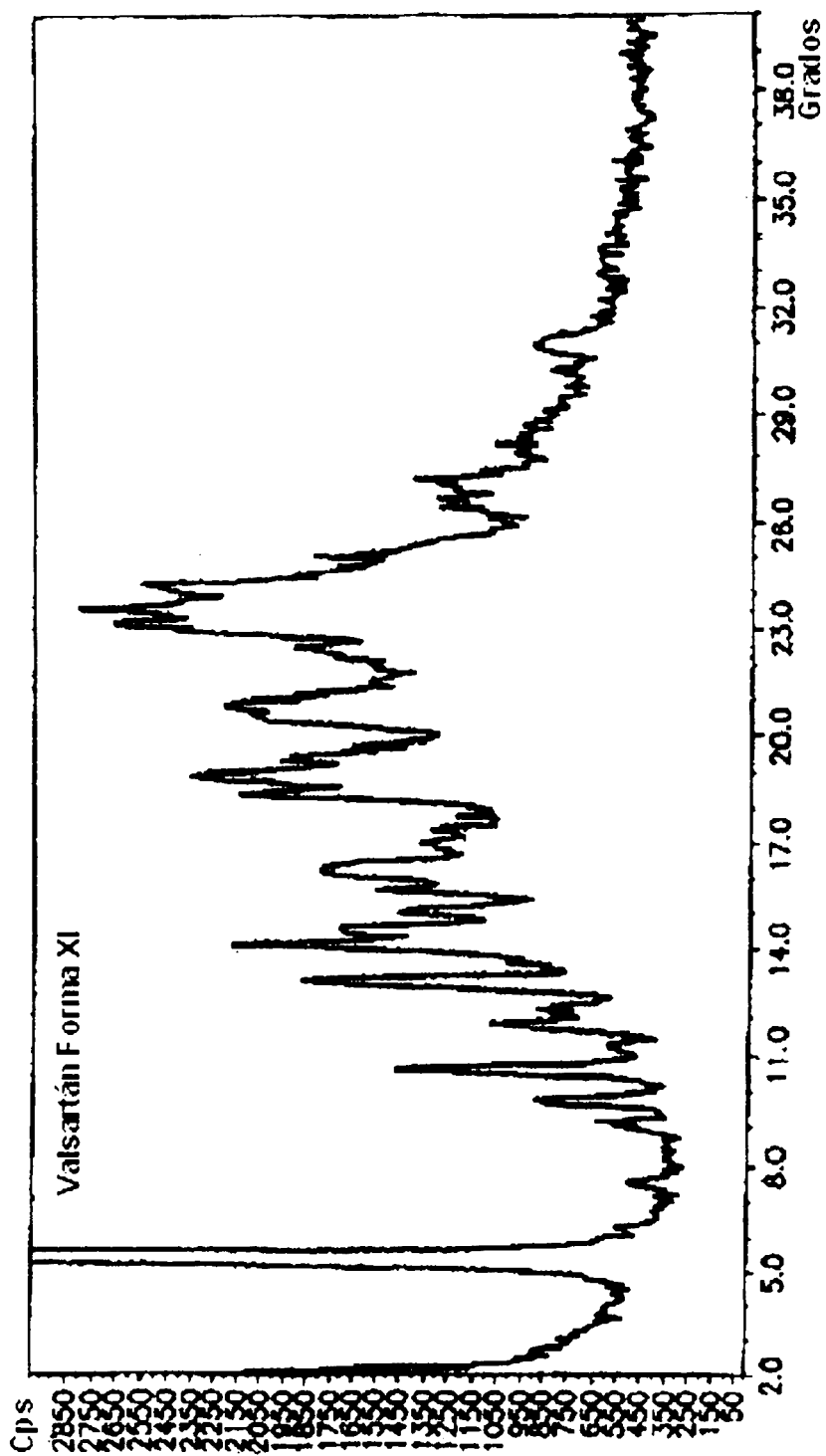


Fig. 21

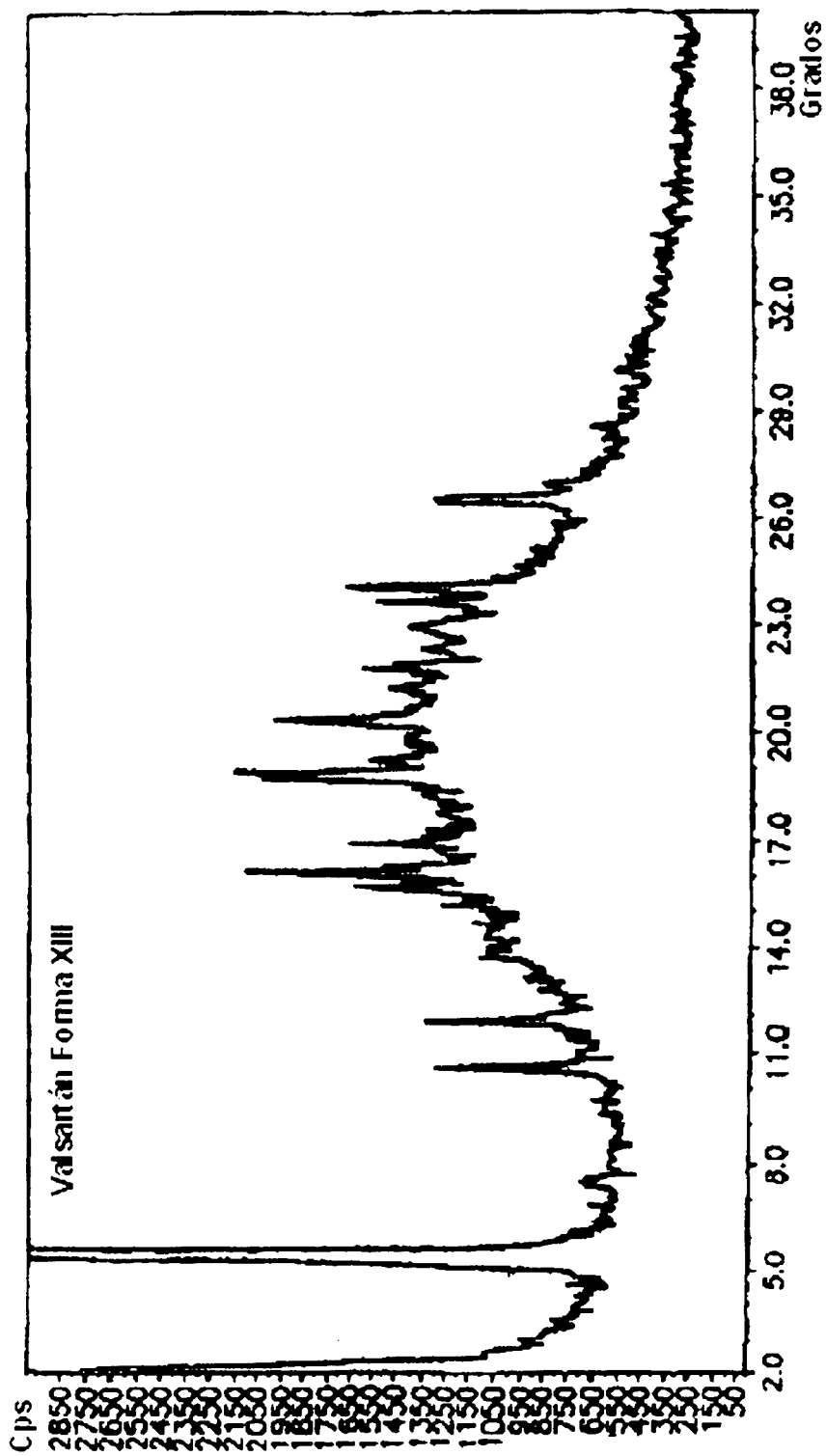


Fig. 22

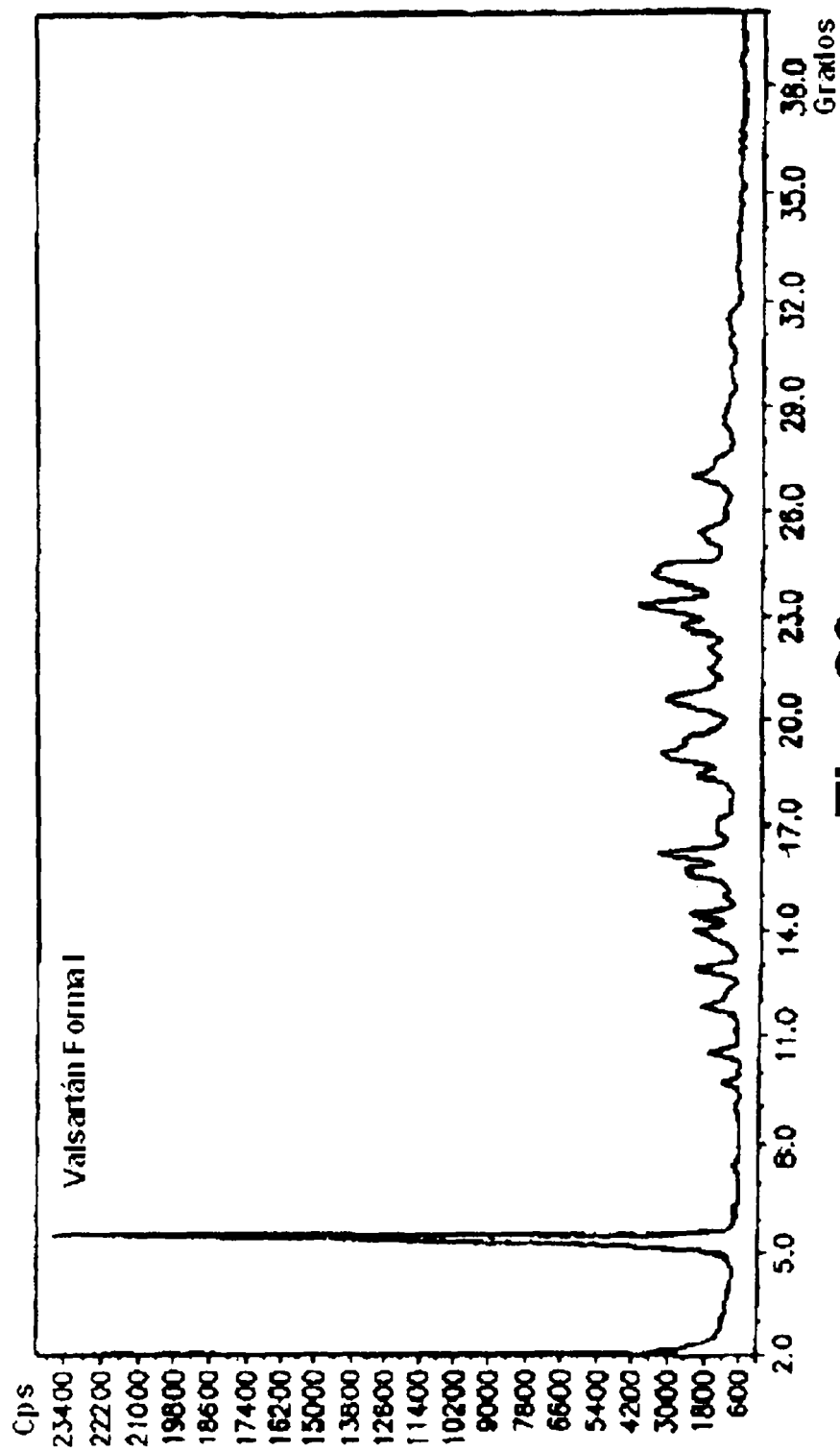


Fig. 23

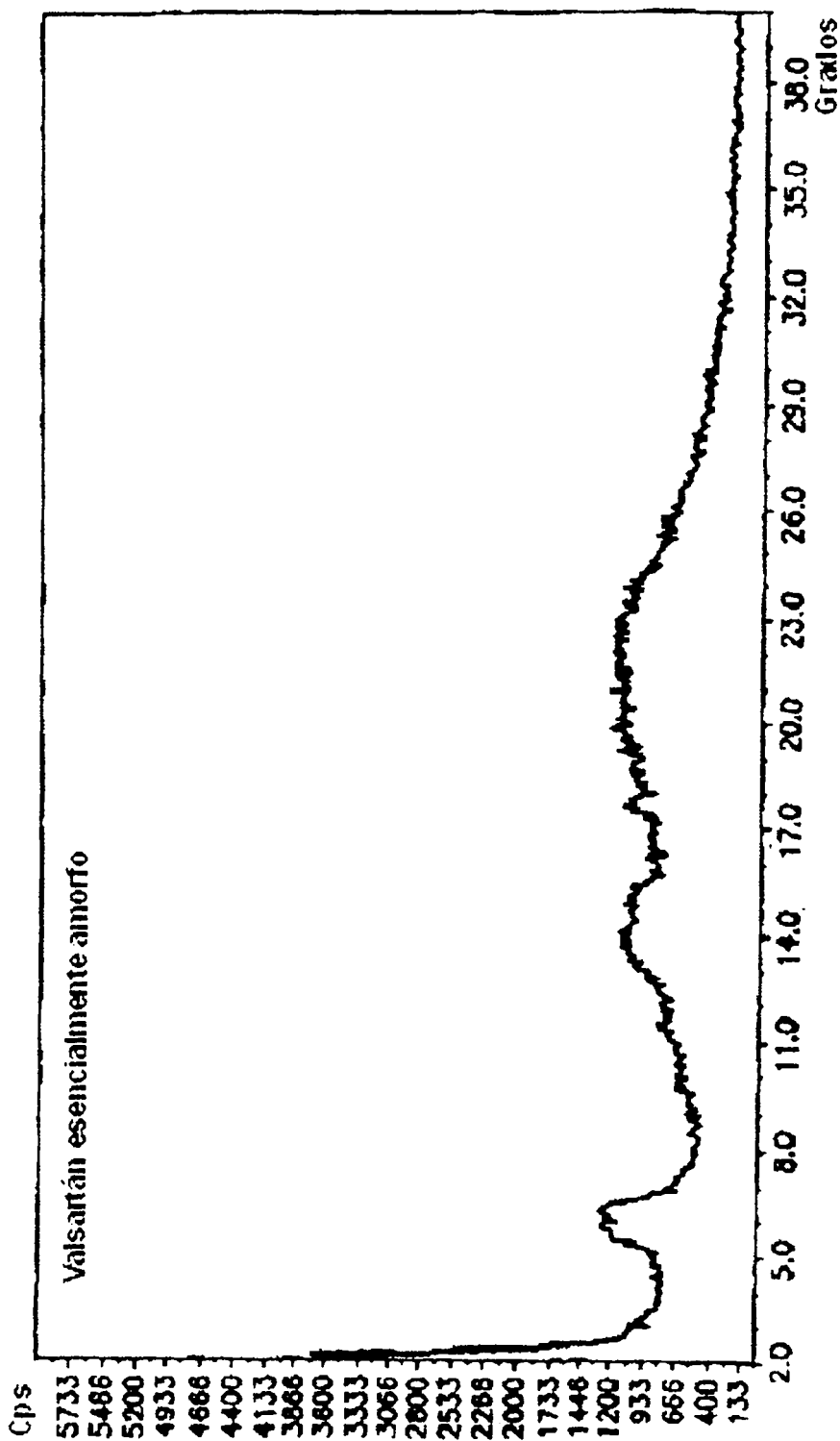


Fig. 24