(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 463 190**

(21) Número de solicitud: 201330492

(51) Int. CI.:

A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN B1

(22) Fecha de presentación:

05.04.2013

(30) Prioridad:

11.04.2012 EP 12384004

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

27.05.2014

(88) Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:
08.10.2014

Fecha de la concesión:

10.08.2015

(45) Fecha de publicación de la concesión:

17.08.2015

(73) Titular/es:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Avenida Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona (Barcelona) ES

(72) Inventor/es:

PLATA SALAMAN, Carlos Ramon;
TESSON, Nicolas;
JIMÉNEZ GONZÁLEZ, Carmen y
VAIANA, Lea

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

(54) Título: **Formas cristalinas de sartanes tales como telmisartán con betabloqueantes**

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a formas cristalinas que comprenden telmisartán y al menos un betabloqueante, especialmente un bloqueante selectivo del receptor β_1, especialmente a sales o co-cristales de telmisartán y un betabloqueante, preferiblemente seleccionado entre bloqueantes selectivos del receptor β_1, procedimientos para la preparación de las mismas y su uso como medicamento o en formulaciones farmacéuticas, más particularmente para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio.

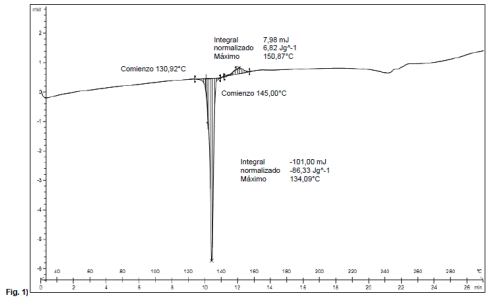


Fig. 1)

ES 2 463 190 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de sartanes tales como telmisartán con betabloqueantes

La presente invención se refiere a formas cristalinas que comprenden un sartán tal como telmisartán y al menos un betabloqueante, especialmente un bloqueante selectivo del receptor β_1, especialmente a sales o co-cristales de un sartán tal como telmisartán y un betabloqueante, preferiblemente seleccionado entre bloqueantes selectivos del receptor β_1, procedimientos para la preparación de las mismas y su uso como medicamento o en formulaciones farmacéuticas, más particularmente para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) incluyen enfermedades del corazón, enfermedades vasculares del cerebro y enfermedades de vasos sanguíneos. Las ECV son responsables de más de 17,3 millones de muertes al año y son las principales causas de muerte en el mundo (WHO, 2008; Causes of death 2008, World Health Organization, Ginebra).

El proceso patológico subyacente en ECV se conoce como aterosclerosis. La aterosclerosis es un procedimiento patológico complejo en las paredes de los vasos sanguíneos que se desarrolla a lo largo de muchos años. Consiste en depósitos de material dentro de las paredes de las arterias, de modo que, cuando crecen, estos depósitos dificultan el flujo sanguíneo; además eventualmente, la placa puede romperse, desencadenando la formación de un coágulo sanguíneo. Cuando esto se produce, aparecen síntomas cuya naturaleza depende de la ubicación de la lesión (por ejemplo accidente cerebrovascular en el cerebro, infarto de miocardio en el corazón).

La mayoría de los factores que promueven el proceso de aterosclerosis están identificados, y la hipertensión se considera un factor de riego principal para la aterosclerosis, y por tanto para las ECV.

La hipertensión es un estado altamente prevalente; globalmente el 26,4% de la población adulta tiene hipertensión, siendo una causa principal de morbimortalidad (Kearney *et al*., (2005), Lancet; 365: 217–23). La enfermedad “por sí misma” es asintomática y su identificación es habitualmente a través de examen. Si aparecen los síntomas, los efectos perjudiciales del estado ya se han establecido. La hipertensión es cuantitativamente el factor de riesgo más importante para ECV prematura, aumentando el riesgo para una variedad de ECV, incluyendo accidente cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria/infarto de

miocardio (IM), insuficiencia cardiaca (IC), y enfermedad vascular periférica, y viceversa. Por tanto, los pacientes con ECV establecida a menudo padecen hipertensión.

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo de síntomas y signos que sugieren que la eficacia del corazón como bomba se está alterando. Esto está provocado a menudo por anomalías estructurales o funcionales del corazón, siendo la hipertensión una de las principales causas. Muchos pacientes con insuficiencia cardiaca tuvieron un infarto de miocardio (IM) en el pasado.

El infarto de miocardio (IM) refleja muerte celular de miocitos cardiacos como resultado de la interrupción de suministro de sangre a una parte del corazón. El IM se debe lo más comúnmente a la oclusión de una arteria coronaria tras la ruptura de una placa aterosclerótica en la pared de una arteria conduciendo a los síntomas clásicos de IM agudo (dolor de pecho repentino, disnea, nauseas, vómitos, palpitaciones, sudor y ansiedad). La incidencia de IM aumenta con la edad; sin embargo, la incidencia real depende de factores de riesgo de predisposición. Entre ellos, se menciona la hipertensión como principal.

Aunque es posible ocasionalmente identificar una causa específica para la hipertensión en algunos pacientes, el aumento de la tensión arterial (TA) es habitualmente multifactorial, haciendo muy difícil, si no imposible, normalizar la presión interfiriendo con sólo un mecanismo de presión individual. Además, la terapia farmacológica dirigida a un componente cualquiera provoca de manera rutinaria respuestas compensatorias (contrarreguladoras) que reducen la magnitud de la respuesta, incluso si se dirigió de manera precisa al mecanismo fisiopatológico predominante. Como consecuencia, sólo se observa una reducción de la TA limitada con todos los agentes antihipertensores disponibles usados en monoterapia (Law *et al*., (2003); BMJ; 326: 1427–35). Por tanto, los ensayos clínicos han mostrado que a menudo no es posible lograr objetivos de TA con tan sólo un agente único. La agregación de datos disponibles sugiere que al menos el 75% de pacientes requerirá terapia de combinación para lograr objetivos de TA simultáneas.

En este contexto, existen seis clases principales de agentes: diuréticos, antagonistas de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), inhibidores directos de renina y betabloqueantes, cuyo mecanismo de acción afecta uno de tres mecanismos vasotensores principales mencionados anteriormente.

El sistema renina-angiotensina es importante en el control de la TA. Su bloqueo es un medio ampliamente aceptado de control de hipertensión y tratamiento de insuficiencia cardiaca. La angiotensina, que es la principal hormona efectora de este sistema, produce retención de sodio y fluido e incrementos en el tono vascular (vasoconstricción). Todos estos son mecanismos vasotensores, y por tanto la atenuación de la acción de la angiotensina darán como resultado una reducción de la TA y una mejora de la protección frente a insuficiencia cardiaca (Carson *et al*., (2001); Clin. Cardiol.; 24, 183–190).

En los últimos años, se han sintetizado numerosos antagonistas de ARA II selectivos, activos por vía oral, y se han autorizado por Autoridades Competentes para el tratamiento de hipertensión esencial, insuficiencia cardiaca y prevención cardiovascular. Antagonistas de ARA II de acción más larga tales como los sartanes irbesartán, candesartán y telmisartán pueden ser más eficaces que antagonistas de ARA II de acción más corta tales como losartán, proporcionando un mejor control de la TA durante 24 horas. Además, tienen un mejor perfil de tolerancia en comparación con otros bloqueantes del sistema de renina-angiotensina tales como inhibidores de ECA. Los antagonistas de ARA II ofrecen varios beneficios más allá de los ofrecidos por las clases más antiguas de agentes antihipertensores. Estos incluyen especificidad a nivel molecular, prácticamente ningún efecto secundario, e inversión de la remodelación que se produce en órganos diana dañados por los efectos crónicos de una TA alta.

Los betabloqueantes (o β-bloqueantes) son fármacos que bloquean la unión de norepinefrina y la epinefrina a receptores beta. La terapia con betabloqueantes desempeña un papel principal en el tratamiento de ECV. Durante décadas, se han usado ampliamente betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión y todavía se recomiendan como fármacos de primera línea en las directrices para la hipertensión. Además, tras un IM y en pacientes con IC, el tratamiento con β-bloqueantes previene un nuevo infarto, la hospitalización por insuficiencia cardiaca, y la muerte prematura (Freemantle *et al*., (1999), BMJ, 318: 1730–37; CIBIS-II, (1999), The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial, Lancet, 353: 9–13; MERIT-IC, (1999), Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive heart failure (MERIT-IC), Lancet, 353: 2001–07; Packer *et al*., (2002), Circulation, 106: 2194–99).

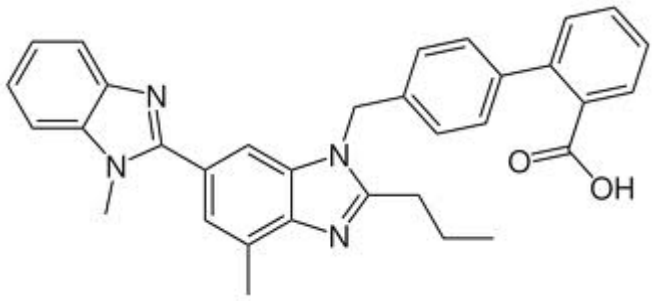
Los betabloqueantes pueden clasificarse ampliamente en (a) no selectivos, los que producen un bloqueo competitivo de receptores tanto b1- como b2-adrenérgicos y (b) aquellos con una afinidad muy superior para los receptores b1 que para los b2

habitualmente denominados b1-selectivos o cardioselectivos (en el contexto de esta invención se denominan bloqueantes selectivos del receptor β_1). Los agentes no cardioselectivos es más probable que produzcan acontecimientos adversos, por ejemplo, pueden provocar estrechamiento de las vías respiratorias ya que los receptores beta-2 se encuentran en las vías respiratorias. Metoprolol, atenolol y bisoprolol son ejemplos de betabloqueantes cardioselectivos bien conocidos o en el contexto de esta invención bloqueantes selectivos del receptor β_1.

Tal como se mencionó anteriormente, la investigación ha mostrado que la monoterapia en este campo de tratamiento con frecuencia no ha mostrado resultados suficientes. Por consiguiente, esta invención comenzó a centrarse en el uso de terapia de combinación. Se entiende que la terapia de combinación puede tener muchos beneficios. En cuanto a la eficacia, usar dos agentes complementarios en combinación (combinación de mecanismos de acción) puede posiblemente dar como resultado una terapia superior a la monoterapia con dosis alta (sólo un mecanismo de acción) si se eligen las parejas correctas. Además en cuanto a la seguridad, en lo que se refiere a los efectos secundarios, la elección apropiada de compuestos combinados proporcionará posiblemente efectos secundarios similares o reducidos con fármacos complementarios usados en combinación que con monoterapia con dosis alta. Por tanto, combinando compuestos elegidos apropiadamente en terapia de combinación, la eficacia y la seguridad irán ambas en la misma dirección. Además, los regímenes de combinación estarán asociados con un cumplimiento y adherencia al tratamiento significativamente mejores, maximizando la eficacia a largo plazo del tratamiento.

Se identificó que una parte interesante de una terapia de combinación de este tipo es el sartán telmisartán.

Telmisartán, ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimid-azol-2-il)-bencimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico



El telmisartán es un antagonista de AT1 de angiotensina y un modulador de PPARgamma que se lanzó hace más de 15 años para el tratamiento oral de la hipertensión. La angiotensina II es el principal agente vasotensor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardiaca, y reabsorción renal de sodio. El telmisartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II bloqueando selectivamente la unión de angiotensina II al receptor AT1 en muchos tejidos, tales como músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Su acción es por tanto independiente de las rutas para la síntesis de angiotensina II.

El telmisartán es prácticamente insoluble en agua purificada (<0,1 mg/ml) pero libremente soluble (>100 mg/ml) en diversos disolventes orgánicos (96% de etanol, metanol, cloruro de metileno).

A partir de sartanes tales como telmisartán, esta invención identificó betabloqueantes, especialmente bloqueantes selectivos del receptor β_1, como el otro grupo de agentes que pueden formar la otra (u otra) parte de una terapia de combinación satisfactoria, o entre los cuales pueden seleccionarse las parejas de combinación de una terapia de combinación satisfactoria con un sartán tal como telmisartán.

Actualmente la asociación de antagonistas de ARA II y betabloqueantes en una única pastilla no está disponible. Esta asociación será de interés tanto en el tratamiento de la hipertensión en sí misma como en el tratamiento de IC e IM establecidos.

La combinación de un sartán tal como telmisartán y betabloqueantes (bloqueantes selectivos del receptor β_1) ofrece mecanismos de acción complementarios para el tratamiento de la hipertensión, y será de especial relevancia en el tratamiento de la

hipertensión en indicaciones imperiosas para betabloqueantes y antagonistas de ARA II (IC, IM).

El objetivo de esta invención era proporcionar nuevos medios para mejorar las propiedades de sartanes, especialmente telmisartán, especialmente con respecto al tratamiento de la hipertensión, y será de especial relevancia en el tratamiento de la hipertensión en indicaciones imperiosas para betabloqueo y antagonismo de ARA II (insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio), proporcionando nuevas formas con capacidad farmacológica de sartanes tales como telmisartán. Mejoras/ventajas especialmente deseables de la nueva forma con capacidad farmacológica incluirán:

- mejorar las propiedades fisicoquímicas con el fin de facilitar la formulación, la fabricación o para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad
- ser más activa en comparación con el sartán tal como telmisartán
- proporcionar una forma del tal como telmisartán con un betabloqueante adicional que tiene un efecto farmacológico beneficioso en sí mismo, permitiendo por tanto una razón dosis/peso altamente eficaz del principio activo final
- permitir el uso de una dosis terapéutica inferior o bien del sartán (telmisartán) y el betabloqueante adicional o bien de ambos
- tener un efecto sinérgico mediante la combinación del sartán tal como telmisartán y el betabloqueante adicional en la misma nueva forma con capacidad farmacológica
- poder obtenerse fácilmente, ser fácil de preparar
- permitir más flexibilidad en la formulación, o facilitar su formulación,
- ser altamente soluble, permitiendo por tanto mejores velocidades de disolución, especialmente si se disuelve en un entorno fisiológico acuoso
- mejorar la estabilidad de, por ejemplo, un co-cristal en comparación con la mezcla física de la misma razón de sartán (telmisartán) : betabloqueante
- permitir nuevas vías de administración
- permitir combinar el sartán tal como telmisartán con un principio activo habitualmente no compatible químicamente en la misma formulación o incluso en contacto inmediato, sin tener que aislar el sartán tal como telmisartán
- minimizar/reducir los efectos secundarios, especialmente los efectos secundarios graves, asignados al sartán tal como telmisartán.

Este objetivo se logró proporcionando nuevas formas cristalinas de (que comprenden) un sartán (tal como telmisartán o candesartán o candesartán cilexitil) y betabloqueantes (bloqueantes selectivos del receptor β_1). Se encontró que los sartanes (tales como telmisartán o candesartán o candesartán cilexitil) podían formar co-cristales y sales con betabloqueantes activos, especialmente con bloqueantes selectivos del receptor β_1 activos. Estas nuevas formas cristalinas muestran propiedades mejoradas en comparación con los sartanes (tales como telmisartán o candesartán o candesartán cilexitil) solos.

Este objetivo clave se logró proporcionando nuevas formas cristalinas de (que comprenden) telmisartán y betabloqueantes (bloqueantes selectivos del receptor β_1). Se encontró que el telmisartán podía formar co-cristales y sales con betabloqueantes activos, especialmente con bloqueantes selectivos del receptor β_1 activos. Estas nuevas formas cristalinas muestran propiedades mejoradas en comparación con telmisartán solo.

Las propiedades fisicoquímicas se mejoran. La formulación de la asociación es incluso más fácil con un sólido para manipular y una estabilidad potenciada. La solubilidad también puede potenciarse.

Otra ventaja es que la combinación de dos principios activos en una única especie parece permitir una mejor farmacocinética/farmacodinamia (PKPD) lo que ayuda en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio.

Por tanto, la presente invención se refiere a una nueva forma cristalina que comprende un sartán (tal como telmisartán o candesartán o candesartán cilexitil) o bien como ácido libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y al menos un betabloqueante o bien en forma libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable.

En esencia, la presente invención se refiere a una nueva forma cristalina que comprende telmisartán o bien como ácido libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y al menos un betabloqueante o bien en forma libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable.

“Sartán” tal como se usa en el presente documento se define como antagonista de ARA II de acción más larga y especialmente abarca irbesartán, candesartán (o candesartán cilexitil), y telmisartán.

“Forma libre” tal como se usa en el presente documento se define como o bien un ácido libre o bien una base libre.

“Betabloqueante” tal como se usa en el presente documento se define tal como ya se expuso anteriormente y son fármacos que bloquean la unión de la norepinefrina y la epinefrina a receptores beta. Esta invención se centra principalmente en bloqueante selectivo del receptor β_1, agentes activos (betabloqueantes) que tienen una afinidad superior por el receptor β_1 que por el receptor β_2. Los bloqueantes selectivos del receptor β_1 son acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, o nebivolol.

La “forma cristalina” puede ser o bien sal o un co-cristal.

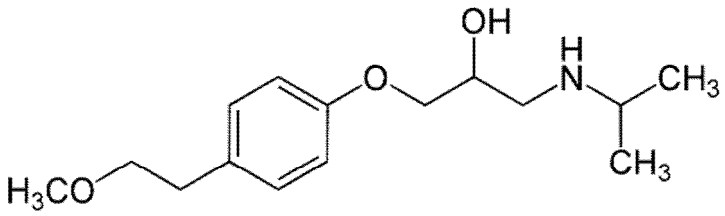
“Sal” tal como se usa en el presente documento se define como un material cristalino que comprende dos o más compuestos a temperatura ambiental (de 20 a 25ºC, preferiblemente 20ºC), de los cuales al menos dos se mantienen juntos mediante interacción iónica.

“Co-cristal” tal como se usa en el presente documento se define como un material cristalino que comprende dos o más compuestos a temperatura ambiental (de 20 a 25ºC, preferiblemente 20ºC), de los cuales al menos dos se mantienen juntos mediante interacción débil, en el que al menos uno de los compuestos (en este caso el betabloqueante) es un formador de co-cristales. La interacción débil se define como una interacción que no es ni iónica ni covalente e incluye por ejemplo: enlaces por puente de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, e interacciones $\pi-\pi$. Los co-cristales pueden incluir una o más moléculas de solvato (por ejemplo agua, alcohol o ácido) en la red cristalina. Simplemente por motivos de claridad debe enfatizarse aquí la distinción entre sal cristalina y un co-cristal. Un API unido a otro compuesto que forma una sal por medio de interacción iónica puede considerarse un “compuesto” según la invención, pero no puede considerarse como dos compuestos en sí mismo.

En la bibliografía científica hay actualmente cierta discusión sobre el uso apropiado de la palabra co-cristal (véase por ejemplo Desiraju, Cryst. Eng. Comm., 2003, 5(82), 466-467 y Dunitz, CrystEngComm, 2003, 5(91), 506). Un artículo reciente de Zaworotko (Zaworotko, Crystal Growth & Design, Vol. 7, n.º 1, 2007, 4-9) proporciona una definición de co-cristal que está en la línea de la definición facilitada anteriormente.

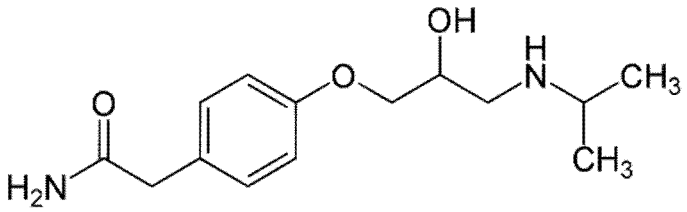
En una realización de la forma cristalina según la invención el al menos un betabloqueante es un bloqueante selectivo del receptor β_1. Preferiblemente el al menos un bloqueante selectivo del receptor β_1 se selecciona entre acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, o nebivolol, preferiblemente se selecciona entre metoprolol, atenolol, nebivolol o bisoprolol, más preferiblemente se selecciona entre metoprolol, atenolol, o bisoprolol.

Metoprolol, 1-(4-(2-metoxietil)fenoxi)-3-(isopropilamino)-propan-2-ol



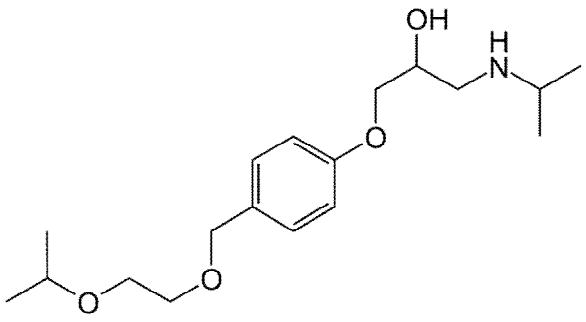
El metoprolol es un agente bloqueante de receptor adrenérgico beta1-selectivo usado en el tratamiento de diversas enfermedades del sistema cardiovascular, especialmente la hipertensión. Sin embargo, este efecto preferible no es absoluto, y a concentraciones en plasma superiores, el metoprolol también inhibe receptores adrenérgicos beta2, principalmente ubicados en la musculatura bronquial y vascular.

Atenolol, 4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]bencenoacetamida



El atenolol, lanzado por primera vez en 1975, es un agente bloqueante de receptor adrenérgico beta1-selectivo, sintético que se comercializa por AstraZeneca para el tratamiento oral de angina de pecho, arritmia, hipertensión y para su uso intravenoso como intervención temprana en el infarto de miocardio agudo. El fármaco también está disponible para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva de moderada a grave (ICC).

Hemifumarato de bisoprolol fumarato de {1-{4-[(2-isopropoxietoxi)metil]fenoxi}-3-(isopropilamino)propan-2-ol}$_2$



La actividad más prominente de fumarato de bisoprolol es un efecto cronotrópico negativo, que da como resultado una reducción de la frecuencia cardiaca en reposo y con ejercicio. Hay una disminución en el gasto cardiaco en reposo y con ejercicio con pocos cambios observados en el volumen de accidente cerebrovascular, y sólo un pequeño aumento en la presión auricular derecha, o la presión de enclavamiento capilar pulmonar en reposo o durante ejercicio. El mecanismo de acción de sus efectos antihipertensivos no se ha establecido completamente. Los factores que pueden participar incluyen antagonismo de receptores beta-adrenérgicos, inhibición de liberación de renina por los riñones y disminución de descarga simpática tónica desde los centros vasomotores en el cerebro.

En una realización adicional de la forma cristalina según la invención la forma cristalina comprende además de telmisartán y el al menos un betabloqueante un compuesto adicional seleccionado entre alcohol, ácido o agua, preferiblemente seleccionado entre etanol, isopropanol, ácido fumárico o agua; más preferiblemente seleccionado entre etanol, ácido fumárico o agua.

En una realización adicional de la forma cristalina según la invención la razón entre el sartán tal como telmisartán y el al menos un betabloqueante se elige de tal manera que en comparación con el sartán tal como telmisartán solo y/o con una mezcla de telmisartán y el al menos un betabloqueante

- se aumenta la solubilidad de la forma cristalina; y/o
- se aumenta la dosis-respuesta de la forma cristalina; y/o
- se aumenta la eficacia de la forma cristalina; y/o
- se aumenta la disolución de la forma cristalina; y/o
- se aumenta la biodisponibilidad de la forma cristalina; y/o
- se aumenta la estabilidad de la forma cristalina; y/o
- se disminuye la higroscopicidad de la forma cristalina; y/o
- se disminuye la diversidad de formas de la forma cristalina; y/o

- se modula la morfología de la forma cristalina.

En una realización de la forma cristalina según la invención la forma cristalina es una sal. Preferiblemente la sal se selecciona entre una sal de candesartán cilexitil y nebivolol, telmisartán y metoprolol, o una sal de telmisartán y atenolol, más preferiblemente la sal se selecciona entre una sal de telmisartán y metoprolol, o una sal de telmisartán y atenolol, lo más preferiblemente se selecciona entre una sal de telmisartán - metoprolol (1:1), o una sal de telmisartán - atenolol – H_2O (1:1:1).

Una realización de la forma cristalina según la invención en la que la forma cristalina es una sal se refiere a una sal de telmisartán – metoprolol (1:1)

cuyo pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 131ºC, preferiblemente a 130,9ºC, lo más preferiblemente a 130,92ºC; y/o

que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 6,84, 13,15, 20,06, 20,36, y 22,71º o a 6,8, 13,2, 20,1, 20,4, y 22,7º, preferiblemente con picos [2θ] a 6,84, 10,06, 13,15, 16,49, 18,07, 20,06, 20,36, 22,56, y 22,71º; más preferiblemente con picos [2θ] a 6,04, 6,84, 10,06, 13,15, 13,96, 14,35, 16,15, 16,49, 17,06, 17,76, 18,07, 19,00, 20,06, 20,36, 21,44, 21,65, 22,56, 22,71, 23,53, y 25,12º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 6,04, 6,84, 8,46, 10,06, 10,58, 11,74, 12,12, 13,15, 13,71, 13,96, 14,35, 14,60, 15,03, 15,38, 16,15, 16,49, 17,06, 17,76, 18,07, 19,00, 20,06, 20,36, 20,55, 21,25, 21,44, 21,65, 22,56, 22,71, 23,01, 23,53, 24,29, 24,56, 24,91, 25,12, 26,09, 26,63, 27,16, 29,28, 29,89, 30,25, 33,11, 33,72, y 38,19.

Una realización adicional de la forma cristalina según la invención en la que la forma cristalina es una sal se refiere a una sal de telmisartán – atenolol – H_2O (1:1:1)

cuyo pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 113ºC, preferiblemente a 113,1ºC, lo más preferiblemente a 113,05ºC; y/o

que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 8,45, 14,67, 17,86, y 19,66º, o a 8,5, 14,7, 17,9, y 19,7º, o a 8,45, 14,67, 15,99, 17,86, 19,66, 20,99, y 22,19º; preferiblemente con picos [2θ] a 8,45, 14,43, 14,67, 15,99, 17,02, 17,86, 19,14, 19,66, 20,99, 22,19, 25,48, y 25,66º; más preferiblemente con picos [2θ] a 8,45, 8,68, 11,95, 12,44, 14,43,

14,67, 15,48, 15,62, 15,99, 17,02, 17,86, 18,07, 19,14, 19,66, 20,56, 20,99, 22,19, 23,48, 25,48, 25,66, y 25,82,º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 8,45, 8,68, 9,34, 10,35, 10,60, 11,95, 12,44, 14,43, 14,67, 15,48, 15,62, 15,99, 17,02, 17,47, 17,86, 18,07, 18,81, 19,14, 19,66, 20,56, 20,99, 21,71, 22,19, 22,58, 23,48, 23,80, 24,11, 24,47, 24,90, 25,48, 25,66, 25,82, 26,64, 27,26, 27,89, 28,43, 29,10, 29,76, 30,69, 31,09, 32,16, 34,43, 38,49, y 38,97º; y/o

que tiene una celda unitaria monoclínica con las siguientes dimensiones:

a = 22,76 Å,

b = 9,24 Å, y

c = 22,18 Å,

con un ángulo β de 113,98º

o que tiene una celda unitaria monoclínica con las siguientes dimensiones:

a = 22,7566 Å,

b = 9,2383 Å, y

c = 22,1794 Å,

con un ángulo β de 113,980º.

En otra realización de la forma cristalina según la invención la forma cristalina es un co-cristal. Preferiblemente el co-cristal se selecciona entre un co-cristal que comprende telmisartán y atenolol o un co-cristal que comprende telmisartán y bisoprolol, más preferiblemente se selecciona entre un co-cristal de telmisartán – atenolol – EtOH (6:3:2), un co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1), o un co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (4:1:2).

Una realización de la forma cristalina según la invención en la que la forma cristalina es un co-cristal se refiere a un co-cristal de telmisartán – atenolol – EtOH (6:3:2)

cuyo pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 194ºC, preferiblemente a 194,5ºC, lo más preferiblemente a 194,49ºC; y/o

que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 6,6, 10,7, y 15,7º o a 6,64, 10,67, y 15,66º, o a 6,64, 9,75, 10,67, 15,66, 18,15, 18,49, 20,60, y 20,85º; preferiblemente con picos [2θ] a 6,64, 9,75, 10,67, 15,16, 15,66, 17,03, 18,15, 18,49, 19,29, 20,60, y 20,85º; más preferiblemente con picos [2θ] a 6,09, 6,64, 9,75, 10,67, 13,26, 13,87,

14,68, 15,16, 15,66, 17,03, 18,15, 18,49, 19,29, 20,60, 20,85, 22,64, 23,95, y 25,65º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 4,51, 6,09, 6,64, 9,75, 10,67, 11,53, 12,05, 12,66, 13,26, 13,87, 14,68, 15,16, 15,66, 17,03, 17,24, 18,15, 18,49, 19,29, 20,60, 20,85, 21,95, 22,64, 23,35, 23,95, 24,35, 24,77, 25,15, 25,65, 26,12, 26,82, 27,50, 28,60, 31,55, y 33,23º.

Una realización adicional de la forma cristalina según la invención en la que la forma cristalina es un co-cristal se refiere a un co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1)

cuyo pico endotérmico que corresponde a la transformación de co-cristales tiene un comienzo a 80ºC, preferiblemente a 80,2ºC, lo más preferiblemente a 80,17ºC; y/o

cuyo pico endotérmico que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 148ºC, preferiblemente a 147,5ºC; y/o

que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 6,2, 15,8, y 22,6º o a 6,17, 15,75, y 22,55º; preferiblemente con picos [2θ] a 6,17, 14,94, 15,75, y 22,55º; más preferiblemente con picos [2θ] a 6,17, 11,21, 14,94, 15,75, 20,10, 21,97, y 22,55º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 6,17, 7,45, 8,93, 11,21, 13,39, 14,94, 15,75, 17,24, 18,56, 19,12, 20,10, 21,97, 22,55, 25,08, y 27,09º.

Una realización adicional de la forma cristalina según la invención en la que la forma cristalina es un co-cristal se refiere a un co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (4:1:2)

cuyo pico endotérmico que corresponde a la degradación de co-cristales tiene un comienzo a 159ºC, preferiblemente a 158,7ºC, lo más preferiblemente a 158,69ºC; y/o

cuyo pico endotérmico que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 247ºC, preferiblemente a 246,9ºC, lo más preferiblemente a 246,92ºC; y/o

que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 6,2, 15,8, y 22,0º, o a 6,18, 15,79, y 21,96º; preferiblemente con picos [2θ] a 6,18, 7,47, 15,79, 20,10, 21,96, y 22,51º; más preferiblemente con picos [2θ] a 6,18, 7,47, 11,24, 13,39, 14,98, 15,79, 18,59, 19,15, 20,10, 21,96, y 22,51º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 6,18, 7,47, 8,85,

11,24, 12,13, 13,39, 14,98, 15,79, 17,22, 18,59, 19,15, 19,48, 20,10, 20,49, 21,96, 22,51, 24,37, 25,10, 27,27, y 27,62º.

Otra realización de la invención es una forma cristalina del sartán candensartán cilexetil – con nebivolol en la que la forma cristalina es una sal, preferiblemente se refiere a una sal de candensartán cilexetil – nebivolol (1:1)

cuyo pico endotérmico que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 95ºC, preferiblemente a 94,8ºC, lo más preferiblemente a 94,83ºC; y/o

que muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 10,1, y 10,5º o a 10,11, y 10,53º; preferiblemente con picos [2θ] a 10,11, 10,53, 15,97, 21,69, 23,31, y 24,28º; más preferiblemente con picos [2θ] a 10,11, 10,53, 13,62, 15,41, 15,97, 16,25, 17,34, 18,54, 20,26, 21,11, 21,69, 23,31, y 24,28º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 6,07, 8,42, 10,11, 10,53, 12,82, 13,62, 15,41, 15,97, 16,25, 16,99, 17,34, 18,54, 19,02, 19,68, 20,26, 21,11, 21,69, 22,47, 23,31, 24,28, 24,97, 26,82, 27,78, 29,05, 32,13, y 37,73º.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una forma cristalina según la invención tal como se describió anteriormente que comprende las etapas de:

(a) disolver o suspender el sartán o el telmisartán y al menos un betabloqueante en un disolvente o mezcla de disolventes,
(b) opcionalmente mezclar o agitar la disolución o suspensión,
(c) opcionalmente antes, durante o después de la etapa (b) mantener la disolución/suspensión mezclada a temperatura ambiental o superior;
(d) opcionalmente separar mediante filtración y/o lavar el sólido resultante con un disolvente, y
(e) secar el sólido opcionalmente a temperatura ambiental y/o a vacío.

“Temperatura ambiental” (también conocida como “temperatura ambiente”) se define en este caso como una temperatura entre 20 y 25ºC, que es preferiblemente de 20ºC.

En una realización preferida el disolvente orgánico usado en la etapa a) en este procedimiento se selecciona entre acetona, iBuOAc (=acetato de isobutilo), etanol, agua,

acetonitrilo, cloroformo, isopropanol, etanol, tolueno, acetato de etilo, acetona, heptano, o una mezcla de acetona y heptano.

El principio activo sartán o telmisartán que forma parte del co-cristal según la invención es un fármaco bien conocido como son los betabloqueantes comprendidos en la forma cristalina. Debido a esto, un objeto adicional de la presente invención es un medicamento que comprende al menos una forma cristalina según la invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por tanto la invención también se refiere a un medicamento que comprende al menos una forma cristalina (o bien co-cristal o bien sal) según la invención tal como se describió anteriormente.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina (o bien co-cristal o bien sal) según la invención tal como se describió anteriormente en un medio fisiológicamente aceptable. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina (o bien co-cristal o bien sal) según la invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina (o bien co-cristal o bien sal) según la invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a un medicamento o composición farmacéutica que comprende (preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz de) al menos una forma cristalina (o bien co-cristal o bien sal) según la invención tal como se describió anteriormente y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio.

En general, en la mayoría de las realizaciones en las que se usan los co-cristales según la invención (por ejemplo tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio) estas formas cristalinas se formularán en una formulación farmacéutica conveniente o un medicamento. Por consiguiente una ventaja deseable de una forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal) según la invención será mostrar propiedades y características farmacéuticas mejoradas para su uso en una formulación de este tipo, especialmente en comparación con un sartán tal como telmisartán o bien como ácido libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable solo. Por tanto, la forma cristalina según la

invención mostrará deseablemente al menos una, preferiblemente más, de las siguientes características (especialmente si se usa o es para su uso en una formulación farmacéutica conveniente o un medicamento):

- tener un tamaño de partícula muy pequeño, por ejemplo de desde 300 μm o inferior; o
- ser y/o permanecer esencialmente libre de aglomerados; o
- ser menos o no muy higroscópica; o
- ayudar en la formulación de formulaciones de liberación controlada o liberación inmediata; o
- tener una alta estabilidad química; o

si se administra a un paciente

- disminuir la variabilidad entre sujetos y dentro de un único sujeto en los niveles en sangre; o
- mostrar una buena tasa de absorción (por ejemplo aumentos de niveles en plasma o AUC); o
- mostrar una concentración en plasma máxima alta (por ejemplo C_{max}); o
- mostrar una disminución del tiempo hasta concentraciones de fármaco en plasma máximas (t_{max}); o
- mostrar cambios en la semivida del compuesto ($t_{1/2}$), en cualquier dirección en la que se dirija preferiblemente este cambio.

El medicamento o las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos incluyendo bebés, niños y adultos y pueden producirse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. El medicamento de la presente invención puede por ejemplo administrarse por vía parenteral, incluyendo inyección intramuscular, intraperitoneal o intravenosa, aplicación transmucosa o sublingual; o por vía oral, incluyendo administración como comprimidos, grageas, gránulos, cápsulas, pastillas para chupar, disoluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, pulverizaciones o como forma de polvo seco reconstituida con un medio líquido.

Normalmente, los medicamentos según la presente invención pueden contener el 1-60% en peso de una o más de las formas cristalinas (o bien co-cristal o bien sal) tal como se define en el presente documento y el 40-99% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o mediante un supositorio.

La dosificación diaria para seres humanos y animales (especialmente adultos) puede variar dependiendo de factores que se basan en la especie respectiva u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etcétera. La dosificación diaria para seres humanos está preferiblemente en el intervalo de 1 a 500 miligramos del sartán o especialmente telmisartán (o el equivalente en la forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal)) o preferiblemente de 5 a 250 miligramos del sartán o especialmente telmisartán (o el equivalente en la forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal)) o más preferiblemente de 5 a 100 o de 20 a 80 miligramos del sartán o especialmente el telmisartán (o el equivalente en la forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal)). Esto puede administrarse durante una o varias tomas al día, preferiblemente una o dos veces al día por ejemplo en una dosificación de 20, 40 ó 80 mg de telmisartán (u otro sartán) o el equivalente en la forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal).

La dosificación diaria para seres humanos está en el intervalo de 5 a 1500 mg de forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal) según la invención o de la parte respectiva del co-cristal según la invención, preferiblemente está en el intervalo de 5 a 500 miligramos, más preferiblemente en el intervalo de 10 a 300 miligramos, lo más preferiblemente en el intervalo de 20 a 200 miligramos preferiblemente para administrarse durante una o varias (preferiblemente una o dos) tomas al día.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de una forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal) según la invención tal como se describió anteriormente para el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio. Preferiblemente este uso se proporciona en forma de un medicamento o una composición farmacéutica según la invención tal como se describió anteriormente.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal) según la invención tal como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio.

La invención también se refiere a una forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal) según la invención tal como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio.

Otro objeto de la presente invención es un método de tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio proporcionando a un paciente que lo necesita una cantidad suficiente de una forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal) según la invención tal como se describió anteriormente. Preferiblemente la forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal) según la invención se proporciona en forma fisiológicamente adecuada tal como por ejemplo en forma de un medicamento o una composición farmacéutica según la invención tal como se describió anteriormente por ejemplo que comprende de 10 a 100 o de 20 a 80 miligramos del sartán o especialmente telmisartán (o el equivalente en la forma cristalina (o bien un co-cristal o bien una sal)).

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de las siguientes figuras y ejemplos. Estas ilustraciones se facilitan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la invención.

Breve descripción de las figuras:

Figura 1: Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de sal de telmisartán – metropolol (1:1).

Figura 2: Análisis termogravimétrico (TGA) de sal de telmisartán – metropolol (1:1).

Figura 3: Patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de sal de telmisartán – metropolol (1:1).

Figura 4: Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de co-cristal de telmisartán – atenolol - EtOH (6:3:2).

Figura 5: Análisis termogravimétrico (TGA) de co-cristal de telmisartán – atenolol - EtOH (6:3:2).

Figura 6: Patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de co-cristal de telmisartán – atenolol - EtOH (6:3:2).

Figura 7: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de sal de telmisartán – atenolol – H_2O (1:1:1).

Figura 8: Análisis termogravimétrico (TGA) de sal de telmisartán – atenolol – H_2O (1:1:1).

Figura 9: Patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de sal de telmisartán – atenolol – H_2O (1:1:1).

Figura 10: Estructura cristalina de sal de telmisartán – atenolol – H_2O (1:1:1).

Figura 11: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de co-cristal de telmisartán- bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1).

Figura 12: Análisis termogravimétrico (TGA) de co-cristal de telmisartán- bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1).

Figura 13: Patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de co-cristal de telmisartán-bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1).

Figura 14: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (4:2:1).

Figura 15: Análisis termogravimétrico (TGA) de co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (4:2:1).

Figura 16: Patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (4:2:1).

Figura 17: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de candensartán cilexetil – nebivolol (1:1) (sal).

Figura 18: Análisis termogravimétrico (TGA) de candensartán cilexetil – nebivolol (1:1) (sal).

Figura 19: Patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de candensartán cilexetil – nebivolol (1:1) (sal).

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Telmisartán – Metropolol (1:1) (sal)

Ejemplo 1.1: Suspensión espesa en acetona

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía metoprolol (24 mg, 0,09 mmol, 2,0 eq.) y telmisartán (25 mg, 0,048 mmol, 1 eq.), se le añadió acetona (0,1 ml). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtró el sólido con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó con acetona (0,2 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando una sal de telmisartán - metoprolol (1:1) como un sólido blanco.

Ejemplo 1.2: Suspensión espesa en iBuOAc (ampliación a escala de 750 mg)

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía metoprolol (400 mg, 1,496 mmol, 1,48 eq.) y telmisartán (520,0 mg, 1,010 mmol), se le añadió iBuOAc (1,2 ml). Se sembró la suspensión resultante con la forma obtenida en el ejemplo 1.1 y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtró el sólido con un embudo sinterizado

(porosidad 4), se lavó con AcOiBu (2 x 1,7 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando sal de telmisartán - metropolol (1:1) como un sólido blanco. (745,8 mg, rendimiento del 94%).

^{1}H-RMN

Se registraron análisis de resonancia magnética nuclear de protón en cloroformo deuterado ($CDCl_3$) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Se adquirieron espectros disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

El espectro de ^{1}H-RMN en cloroformo deuterado ($CDCl_3$) a 400 MHz muestra picos a 8,16-8,11 (m, 1H); 7,88 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,41 (dq, *J* = 1,6 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1H) 7,40-7,29 (m, 7H); 7,15 (s, 2H); 7,13-7,10 (m, 4H); 6,80-6,76 (m, 2H); 5,39 (s, 2H); 4,14 - 4,06 (m, 1H); 3,91 (dd, *J* = 5,1 Hz, *J* = 9,4 Hz, 1H); 3,83 (dd, *J* = 5,5 Hz, *J* = 9,4 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,55 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 3,34 (s, 3H); 3,09-3,03 (m, 2H); 2,96 – 2,88 (m, 2H); 2,81 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,76 - 2,70 (m, 4H); 1,96 (sx, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H) ppm.

IR

Se registraron espectros de FTIR usando un instrumento Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema divisor de haz de KBr, un láser de He-Ne de 35 mW como fuente de excitación y un detector DTGS de KBr. Se adquirieron los espectros en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}.

La muestra (gránulo de KBr) muestra un espectro de infrarrojos con transformada de Fourier con bandas de absorción a 2933,6 (m), 1612,0 (m), 1513,3 (s), 1451,3 (s), 1393,1 (s), 1322,5 (m), 1279,8 (m), 1243,4 (s), 1180,4 (m), 1159,4 (m), 1108,5 (m), 1083,6 (m), 1040,1 (m), 1005,4 (m), 966,9 (m), 947,1 (m), 920,7 (m), 849,6 (m), 829,3 (m), 765,0 (m), 743,6 (s), 712,1 (m), 657,7 (m), 549,8 (m), 531,3 (m) cm^{-1}.

DSC

Se registraron análisis de DSC con un instrumento Mettler DSC822^e. Se pesó una muestra de 1,1700 mg en un crisol de aluminio de 40 μl con una tapa perforada y se calentó, bajo nitrógeno (50 ml/min.), a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC.

El tipo de cristal novedoso de la presente invención se caracteriza porque el pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 130,92ºC (entalpía de fusión -86,33 J/g), medido mediante análisis de DSC (10ºC/min.) (véase la figura 1).

TGA

Se registraron análisis termogravimétricos en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851^e. Se pesó una muestra de 4,6956 mg en un crisol de alúmina de 70 µl con una tapa perforada y se calentó a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC, bajo nitrógeno (50 ml/min.).

El análisis TG de la forma cristalina según la invención no muestra pérdida de peso entre 30 y 170ºC (véase la figura 2).

XRPD: Patrón de difracción en polvo de rayos X

Se realizó el análisis de XRPD usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación de Cu K_α en geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector de múltiples bandas en tiempo real, monodimensional. Se registró el difractograma desde 3º hasta 40º (2θ) a una velocidad de barrido de 17,6º por minuto (véase la figura 3).

Lista de picos seleccionados (se indican sólo picos con intensidad relativa superior o igual al 1%):

2θ (º)	d (Å)	I (%)	2θ (º)	d (Å)	I (%)
6,04	14,63	13	20,55	4,32	7
6,84	12,92	29	21,25	4,18	9
8,46	10,46	2	21,44	4,14	14
10,06	8,79	21	21,65	4,10	10
10,58	8,36	8	22,56	3,94	19
11,74	7,54	2	22,71	3,92	33
12,12	7,30	7	23,01	3,86	5
13,15	6,73	41	23,53	3,78	15
13,71	6,46	4	24,29	3,66	3
13,96	6,34	15	24,56	3,62	2
14,35	6,17	10	24,91	3,57	9
14,60	6,07	3	25,12	3,55	10
15,03	5,89	9	26,09	3,42	5
15,38	5,76	4	26,63	3,35	8
16,15	5,49	14	27,16	3,28	6
16,49	5,38	19	29,28	3,05	2

17,06	5,20	11	29,89	2,99	3
17,76	4,99	12	30,25	2,95	3
18,07	4,91	21	33,11	2,71	2
19,00	4,67	11	33,72	2,66	2
20,06	4,43	100	38,19	2,36	1
20,36	4,36	26			

Ejemplo 2: Telmisartán – Atenolol - EtOH (6:3:2) (co-cristal)

Ejemplo 2.1: Suspensión espesa en etanol

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía atenolol (20 mg, 0,075 mmol) y telmisartán (40 mg, 0,075 mmol, 1 eq.), se le añadió etanol (0,5 ml). Se agitó la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Se centrifugó el sólido y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando co-cristal de telmisartán - atenolol – etanol (6:3:2) como un sólido blanco (51 mg, rendimiento del 80%).

Ejemplo 2.2: Suspensión espesa en etanol (escala de 500 mg)

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético que contenía atenolol (115 mg, 0,43 mmol) y telmisartán (399 mg, 0,77 mmol, 1,8 eq.), se le añadió etanol (2 ml). Se sembró la suspensión espesa resultante con la forma obtenida en el ejemplo 2.1 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas con sonicación periódica. Se filtró el sólido con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó con etanol (3 x 0,2 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando un co-cristal de telmisartán - atenolol – etanol (6:3:2) como un sólido blanco (448 mg, rendimiento del 79%).

^{1}H-RMN

Se registraron análisis de resonancia magnética nuclear de protón en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Se adquirieron espectros disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

^{1}H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 7,72 (s, 1H); 7,68-7,64 (m, 1H); 7,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,42 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,39-7,31 (m, 3H); 7,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1,5H); 7,24 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, 0,5H); 7,21 (dd, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,4 Hz, 0,5H); 7,15 (dd, *J* = 8,4 Hz y 2,0 Hz, 3H); 6,84 (m, 1H); 6,83-6,77 (s a, 0,5H); 5,60 (s, 2H); 4,02-3,94 (m, 1H); 3,91-3,94 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 0,66H), 3,28 (s, 2H); 2,96-2,89 (m, 2H); 2,84 (dd, *J* = 3,5 Hz, *J* = 12,1 Hz, 0,5H); 2,71 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 12,1 Hz, 0,5H); 2,63 (s, 3H); 1,83 (sx, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,02-0,98 (m, 6H).

IR

Se registraron espectros de FTIR usando un instrumento Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema divisor de haz de KBr, un láser de He-Ne de 35 mW como fuente de excitación y un detector DTGS de KBr. Se adquirieron los espectros en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}.

IR (KBr): v = 3401,5.8 (s), 3055,8 (s), 2966,1 (m), 2873,6 (s), 1683,4 (m), 1612,9 (s), 1532,2 (vs), 1511,4 (m), 1453,8 (m), 1390,7 (w), 1283,8 (s), 1245,5 (m), 1187,5 (vs), 1090,5 (vs), 1093,5 (m), 1006,1 (vs), 842,6 (vs), 743,4 (s) cm^{-1}.

DSC

Se registraron análisis de DSC con un instrumento Mettler DSC822^e. Se pesó una muestra de 2,1030 mg en un crisol de aluminio de 40 μl con una tapa perforada y se calentó, bajo nitrógeno (50 ml/min.), a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC.

El tipo de cristal novedoso de la presente invención se caracteriza porque el pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 194,49ºC (entalpía de fusión -70,51 J/g), medido mediante análisis de DSC (10ºC/min.) (véase la figura 4).

TG

Se registraron análisis termogravimétricos en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851^e. Se pesó una muestra de 3,6307 mg en un crisol de alúmina de 70 μl con una tapa perforada y se calentó a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC, bajo nitrógeno (50 ml/min.).

El análisis TG de la forma cristalina según la invención muestra pérdida de peso a temperaturas inferiores al punto de fusión según la desolvatación de etanol (véase la figura 5).

XRPD

Se realizó el análisis de XRPD usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación de Cu K_α en geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector de múltiples bandas en tiempo real, monodimensional. Se registró el difractograma desde 3º hasta 40º(2θ) a una velocidad de barrido de 17,6º por minuto (véase la figura 6).

Lista de picos seleccionados (se indican sólo picos con intensidad relativa superior o igual al 1%):

2θ (º)	d (Å)	I (%)		2θ (º)	d (Å)	I (%)
4,51	19,58	4		19,29	4,60	27
6,09	14,51	15		20,60	4,31	36
6,64	13,29	100		20,85	4,25	33
9,75	9,06	31		21,95	4,04	4
10,67	8,28	47		22,64	3,92	16
11,53	7,67	11		23,35	3,80	5
12,05	7,34	3		23,95	3,71	16
12,66	6,98	4		24,35	3,65	9
13,26	6,67	16		24,77	3,59	4
13,87	6,38	19		25,15	3,53	8
14,68	6,03	17		25,65	3,47	15
15,16	5,84	25		26,12	3,41	7
15,66	5,65	42		26,82	3,32	1
17,03	5,20	25		27,50	3,24	3
17,24	5,14	7		28,60	3,12	4
18,15	4,88	38		31,55	2,83	2
18,49	4,79	32		33,23	2,69	2

Ejemplo 3: Telmisartán – Atenolol – H_2O (1:1:1) (sal)

Ejemplo 3.1: Precipitación en H_2O de clorhidrato de atenolol y sal de sodio de telmisartán

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía clorhidrato de atenolol (12 mg, 0,04 mmol) y sal de sodio de telmisartán (20 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq.), se le añadió agua desionizada (0,5 ml). La disolución resultante comenzó a cristalizar rápidamente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se filtró el sólido con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó con agua (0,2 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando sal de telmisartán – atenolol – H_2O (1:1:1) como un sólido blanco (18 mg, rendimiento del 56%).

Ejemplo 3.2: Precipitación en H_2O de clorhidrato de atenolol y sal de sodio de telmisartán (escala de 1,8 g)

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético que contenía clorhidrato de atenolol (677 mg, 2,23 mmol) y sal de sodio de telmisartán (1,2 g, 2,23 mmol, 1,0 eq.), se le añadió agua desionizada (15 ml). Se sembró la disolución resultante con la forma obtenida en el ejemplo 3.1 antes de que comience a cristalizar y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Se filtró el sólido con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó con etanol (3 x 2 ml) y se secó a vacío a 45ºC durante 15 horas proporcionando la

forma de sal de telmisartán – atenolol — H_2O (1:1:1) como un sólido blanco (1,34 g, rendimiento del 75%).

Suspensión espesa en ACN

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía atenolol (20 mg, 0,07 mmol, 1,2 eq.) y telmisartán (32 mg, 0,06 mmol), se le añadió acetonitrilo (0,5 ml). Se sembró la suspensión espesa resultante con la forma obtenida en el ejemplo 3,1 y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtró el sólido con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó con acetonitrilo (0,2 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando una sal de atenolol – telmisartán – H_2O (1:1:1) como un sólido blanco (39 mg, rendimiento del 79%).

^{1}H-RMN

Se registraron análisis de resonancia magnética nuclear de protón en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Se adquirieron espectros disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

^{1}H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 7,73 (s, 1H); 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,60-7,51 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,44-7,31 (m, 5H); 7,29-7,19 (m, 3H); 7,18-7,12 (m, 4H); 6,67-6,82 (m, 2H); 6,80 (s, a, 1H); 5,60 (s, 2H); 3,98-3,83 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 2,96-2,67 (m, 5H); 2,63 (s, 3H); 1,83 (sx, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,04-0,97 (m, 9H).

IR

Se registraron espectros de FTIR usando un instrumento Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema divisor de haz de KBr, un láser de He-Ne de 35 mW como fuente de excitación y un detector DTGS de KBr. Se adquirieron los espectros en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}.

IR (KBr): v = 3376,3 (vs), 3159,5 (s), 3054,9 (s), 2967,7 (s), 2866,2 (2), 1670,0 (m), 1566,9 (s), 1509,0 (m), 1459,3 (m), 1385,8 (w), 1331,6 (s), 1231,8 (m), 1177,2 (vs), 770,9 (vs), 756,1 (s) cm^{-1}.

DSC

Se registraron análisis de DSC con un instrumento Mettler DSC822^e. Se pesó una muestra de 2,1950 mg en un crisol de aluminio de 40 μl con una tapa perforada y se calentó, bajo nitrógeno (50 ml/min.), a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC.

El tipo de cristal novedoso de la presente invención se caracteriza porque el pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión + deshidratación tiene un comienzo a 113,05ºC (entalpía de fusión -142,44 J/g), medido mediante análisis de DSC (10ºC/min.) (véase la figura 7).

TG

Se registraron análisis termogravimétricos en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851^e. Se pesó una muestra de 3,9957 mg en un crisol de alúmina de 70 μl con una tapa perforada y se calentó a 10ºC/min. desde 30 hasta 250ºC, bajo nitrógeno (50 ml/min.).

El análisis TG de la forma cristalina según la invención muestra pérdida de peso a temperaturas superiores al punto de fusión según la deshidratación (véase la figura 8).

XRPD

Se realizó el análisis de XRPD usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación de Cu K_α en geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector de múltiples bandas en tiempo real, monodimensional. Se registró el difractograma desde 3º hasta 40º a una velocidad de barrido de 17,6º por minuto (véase la figura 9).

Lista de picos seleccionados (se indican sólo picos con intensidad relativa superior o igual al 1%):

2θ (º)	d (Å)	I (%)	2θ (º)	d (Å)	I (%)
8,45	10,46	100	22,19	4,01	59
8,68	10,18	28	22,58	3,94	7
9,34	9,47	17	23,48	3,79	19
10,35	8,55	10	23,80	3,74	4
10,60	8,35	9	24,11	3,69	12
11,95	7,41	20	24,47	3,64	7
12,44	7,11	26	24,90	3,58	5
14,43	6,14	43	25,48	3,50	45
14,67	6,04	69	25,66	3,47	37
15,48	5,72	26	25,82	3,45	28

15,62	5,67	29	26,64	3,35	5
15,99	5,54	56	27,26	3,27	5
17,02	5,21	49	27,89	3,20	5
17,47	5,08	13	28,43	3,14	1
17,86	4,97	62	29,10	3,07	17
18,07	4,91	22	29,76	3,00	12
18,81	4,72	16	30,69	2,91	5
19,14	4,64	45	31,09	2,88	12
19,66	4,52	98	32,16	2,78	2
20,56	4,32	19	34,43	2,61	4
20,99	4,23	53	38,49	2,34	5
21,71	4,09	13	38,97	2,31	4

Difracción de rayos X de monocristal

Se ha determinado la estructura cristalina de la sal de telmisartán – atenolol – H_2O (1:1:1) a partir de los datos de difracción de rayos X de monocristal. Se obtuvo el prisma incoloro usado (0,25 × 0,19 × 0,17 mm) a partir de la evaporación de una disolución en etanol de atenolol y telmisartán (véase la figura 10).

Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	*Cc*
a (Å)	22,7566(17)
b (Å)	9,2383(7)
c (Å)	22,1794(17)
β (º)	113,980(2)
Volumen ($Å^3$)	4260,4(9)
Z	4
D calc. (Mg/m^3)	1,25
N. de refl.	14567
Refl. con I > 2σ(I)	5171
R (I > 2σ(I))	5,34

Se realizó el análisis a temperatura ambiente usando un difractómetro Bruker Smart Apex con radiación de Mo K_α monocromada con grafito equipado con un detector CCD. Se recogieron los datos usando barridos phi y omega (programa usado: SMART 5,6). No se observó disminución significativa de las intensidades patrón. Se aplicaron reducción de datos (correcciones de polarización y Lorentz) y corrección de la absorción (programa usado: SAINT 5.0).

Se resolvió la estructura con métodos directos y se llevó a cabo refinamiento de mínimos cuadrados de F_o^2 frente a todas las intensidades medidas (programa usado: SHELXTL-NT 6.1). Se refinaron todos los átomos distintos de hidrógeno con parámetros de desplazamiento anisotrópico. Se encontró que el grupo isopropilo de la molécula de atenolol está desordenado.

Datos estructurales relevantes:
Se representa el contenido en células unitarias de la estructura cristalina de esta forma en la figura 10 (se han omitido los átomos de hidrógeno por motivos de claridad; programa usado: *Mercury* 2,4, C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek y P.A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, **41**, 2008, 466-470).

Ejemplo 4: Telmisartán – Bisoprolol – Ácido fumárico (2:1:1) (co-cristal)
El telmisartán usado en los siguientes experimentos era el polimorfo A (documento US 2006/0276525 A1).

Ejemplo 4.1: Suspensión espesa en $CHCl_3$ de hemifumarato de bisoprolol y telmisartán (A):
A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía telmisartán (A) (30 mg, 0,06 mmol, 2 eq.)) y hemifumarato de bisoprolol (22 mg, 0,03 mmol, 1 eq.) se le añadió cloroformo (0,5 ml). Se agitó la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Se centrifugó el sólido y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando un co-cristal de telmisartán- bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1) como un sólido blanco (32 mg, rendimiento del 75%).

Ejemplo 4.2: Suspensión espesa en $CHCl_3$ de hemifumarato de bisoprolol y telmisartán (A):
A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía una suspensión de telmisartán (A) (106 mg, 0,20 mmol, 0,7 eq.) en cloroformo (0,85 ml) se le añadió una disolución de hemifumarato de bisoprolol (225 mg, 0,30 mmol, 1 eq.) en cloroformo (0,85 ml). Se sembró la suspensión espesa resultante con la forma obtenida en el ejemplo 4.1 y se agitó a 35ºC durante 3 horas y 30 minutos con un periodo de sonicación de 5 minutos cada hora. Entonces, se filtró el sólido con un embudo sinterizado (porosidad 4) y se secó bajo presión atmosférica a temperatura ambiente 15 horas proporcionando un co-

cristal de telmisartán- bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1) como un sólido blanco (62 mg, rendimiento del 42%).

Ejemplo 4.3: Suspensión espesa en $CHCl_3$ de hemifumarato de bisoprolol y telmisartán (A (escala de 3,4 g):

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético que contenía una suspensión de telmisartán (A) (1,1 g, 2,14 mmol, 0,7 eq.) en cloroformo (8,6 ml) se le añadió una disolución de hemifumarato de bisoprolol (2,3 g, 3,00 mmol, 1 eq.) en cloroformo (8,6 ml). Se sembró la suspensión espesa resultante con la forma obtenida en el ejemplo 4.1 y se agitó a 35ºC durante 3 horas y 30 minutos con un periodo de sonicación de 5 minutos cada hora. Entonces, se filtró el sólido con un embudo sinterizado (porosidad 4) y se secó a vacío de 500 mbar 2 horas y presión atmosférica a temperatura ambiente proporcionando la forma n.º 274 de bisoprolol – ácido fumárico – telmisartán (1:1:2) como un sólido blanco (834 mg, rendimiento del 53%).

^{1}H-RMN

Se registraron análisis de resonancia magnética nuclear de protón en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Se adquirieron espectros disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

^{1}H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 7,72 (s, 1H); 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,51 (dt, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,47 (s, 2H); 7,41 (dt, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,35-7,28 (m, 3H); 7,28-7,20 (m, 3H); 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,55 (s, 1H); 5,62 (s, 2H); 4,40 (s, 1H); 4,20-4,10 (m, 1H); 4,01-3,90 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,54 (sept., *J* = 6,4 Hz, 1H); 3,48 (s, 2H); 3,25 (quint., *J* = 6,4 Hz, 0,5H); 3,07 (dd, *J* = 12,4 Hz, *J* = 2,8 Hz, 1H); 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,63 (s, 3H); 1,82 (sx, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,25-1,15 (m, 3H); 1,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H); 1,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

IR

Se registraron espectros de FTIR usando un instrumento Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema divisor de haz de KBr, un láser de He-Ne de 35 mW como fuente de excitación y un detector DTGS de KBr. Se adquirieron los espectros en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}.

IR (KBr): v = 3411,3 (a), 3059,6 (s), 2968,7 (w), 2929,4 (m), 2870,2 (w), 2466,7 (a), 2348,8 (vs), 1693,1 (w), 1464,9 (w), 1246,2 (w), 1041,1 (s), 913,6 (s), 742,4 (w), 724,4 (s), 704,7 (s) cm^{-1}.

DSC

Se registraron análisis de DSC con un instrumento Mettler DSC822^e. Se pesó una muestra de 2,7720 mg en un crisol de aluminio de 40 μl con una tapa perforada y se calentó, bajo nitrógeno (50 ml/min.), a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC.

El tipo de cristal novedoso de la presente invención se caracteriza porque el pico endotérmico tiene un comienzo a 80,17ºC (entalpía -6,08 J/g), medido mediante análisis de DSC (10ºC/min.) (véase la figura 11). Este pico podría corresponder a la transformación de co-cristales en la forma cristalina de telmisartán y sal amorfa entre bisoprolol y ácido fumárico. Entonces, el pico endotérmico con un comienzo a 147,5ºC (entalpía -122,14 J/g) medido mediante análisis de DSC (10ºC/min.) (véase la figura 11) corresponde a la degradación química, que finalmente conduce a la fusión de telmisartán.

TG

Se registraron análisis termogravimétricos en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851^e. Se pesó una muestra de 4,9161 en un crisol de alúmina de 70 μl con una tapa perforada y se calentó a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC, bajo nitrógeno (50 ml/min.).

El análisis TG de la forma cristalina según la invención muestra pérdida de peso del 0,293% antes de la degradación química (véase la figura 12).

XRPD

Se realizó un análisis de XRPD usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación de Cu K_α en geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector de múltiples bandas en tiempo real, monodimensional. Se registró el difractograma desde 3º hasta 40º a una velocidad de barrido de 17,6º por minuto (véase la figura 13).

Lista de picos seleccionados (se indican sólo picos con intensidad relativa superior o igual al 1%):

2θ (º)	d (Å)	I (%)
6,17	14,34	74
7,45	11,86	45
8,93	9,91	13
11,21	7,89	51
13,39	6,61	36
14,94	5,93	62
15,75	5,63	100
17,24	5,14	23
18,56	4,78	40
19,12	4,64	36
20,10	4,42	51
21,97	4,05	50
22,55	3,94	74
25,08	3,55	18
27,09	3,29	11

Ejemplo 5: Telmisartán – Bisoprolol – Ácido fumárico (4:1:2) (co-cristal)

Ejemplo 5.1: Suspensión espesa en $CHCl_3$ de hemifumarato de bisoprolol y telmisartán (A):

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía telmisartán (A) (50,0 mg, 0,1 mmol, 1 eq.)) y hemifumarato de bisoprolol (75,0 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) se le añadió cloroformo (0,62 ml). Se sembró la suspensión espesa resultante con la forma obtenida en el ejemplo 4.1 y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se filtró el sólido con un embudo sinterizado (porosidad 4) y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando el co-cristal telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1) como un sólido blanco (42 mg, rendimiento del 57%).

Tras esto, se lavó el sólido con tolueno (2 x 5 volúmenes) y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando un co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (4:2:1) como un sólido blanco (31 mg, rendimiento del 47%).

Ejemplo 5.2: Suspensión espesa en $CHCl_3$ de hemifumarato de bisoprolol y telmisartán (A) (escala de 3,4 g):

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético que contenía una suspensión de telmisartán (A) (1,1 g, 2,14 mmol, 0,7 eq.) en 2,5 volúmenes de cloroformo (8,6 ml) se le añadió una disolución de hemifumarato de bisoprolol (2,3 g, 3,00 mmol, 1 eq.) en 2,5 volúmenes de cloroformo (8,6 ml). Se sembró la suspensión espesa resultante con la forma obtenida en el ejemplo 5.1 y se agitó a 35ºC durante 3 horas con un periodo de sonicación de 5 minutos cada hora. Tras esto, se añadió un volumen de cloroformo (3,5 ml) a la mezcla y se agitó 10 minutos más. Se filtró el sólido con un embudo sinterizado

(porosidad 4) y se secó a vacío de 650 mbar 2 horas y bajo presión atmosférica a temperatura ambiente proporcionando la forma bisoprolol – ácido fumárico – telmisartán (0,8:1:2) como un sólido blanco. Se lavó el sólido con tolueno (9 x 5 volúmenes) y se secó a vacío a temperatura ambiente y a 50ºC hasta proporcionar un co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (4:2:1) como un sólido blanco (600 mg, rendimiento del 43%).

^{1}H-RMN

Se registraron análisis de resonancia magnética nuclear de protón en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Se adquirieron espectros disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

^{1}H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 7,72 (s, 1H); 7,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,48(s, 1H); 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,36-7,20 (m, 5,5H); 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H); 6,57 (s, 1H); 5,62 (s, 2H); 4,40 (s, 0,5H); 4,17-4,07 (m, 0,5H); 4,01-3,91 (m, 0,5H); 3,82 (s, 3H); 3,54 (sept., *J* = 6,4 Hz, 0,5H); 3,48 (s, 1H); 3,25 (quint, *J* = 6,4 Hz, 0,25H); 3,12-3,04 (m, 0,5H); 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,63 (s, 3H); 1,82 (sx, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,26-1,15 (dd, *J* = 6,4 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1,5H); 1,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1,5H); 1,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

IR

Se registraron espectros de FTIR usando un instrumento Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema divisor de haz de KBr, un láser de He-Ne de 35 mW como fuente de excitación y un detector DTGS de KBr. Se adquirieron los espectros en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}.

IR (KBr): v = 3059,9 (vs), 2966,6 (s), 2929,3 (s), 2870,5 (s), 2459,9 (a), 1700,8 (m), 1599,6 (s), 1560,4 (s), 1465,2 (m), 1447,9 (m), 1297,8 (m), 1246,3 (w), 1129,2 (w), 1086,5 (m), 761,0 (w), 704,7 (s) cm^{-1}.

DSC

Se registraron análisis de DSC con un instrumento Mettler DSC822^e. Se pesó una muestra de 2,3340 mg en un crisol de aluminio de 40 μl con una tapa perforada y se calentó, bajo nitrógeno (50 ml/min.), a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC.

El tipo de cristal novedoso de la presente invención se caracteriza por un pico endotérmico que corresponde a una degradación química con un comienzo a 158,69ºC (entalpía -41,07 J/g) medido mediante análisis de DSC (10ºC/min.). (Véase la figura 14). Entonces, se observó otro pico endotérmico con un comienzo a 246,92ºC (entalpía -58,84 J/g) que corresponde a la fusión del telmisartán recristalizado (véase la figura 14).

TG

Se registraron análisis termogravimétricos en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851^e. Se pesó una muestra de 2,1725 mg en un crisol de alúmina de 70 µl con una tapa perforada y se calentó a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC, bajo nitrógeno (50 ml/min.).

El análisis TG de la forma cristalina según la invención muestra una pérdida de peso progresiva del 0,318% antes de la degradación química (0,5 eq., H_2O) (véase la figura 15).

XRPD

Se realizó el análisis de XRPD usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación de Cu K_α en geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector de múltiples bandas en tiempo real, monodimensional. Se registró el difractograma desde 3º hasta 40º a una velocidad de barrido de 17,6º por minuto (véase la figura 16).

Lista de picos seleccionados (se indican sólo picos con intensidad relativa superior o igual al 1%):

2θ (º)	**d (Å)**	**I (%)**
6,18	14,30	100
7,47	11,84	34
8,85	9,99	6
11,24	7,87	22
12,13	7,29	3
13,39	6,61	26
14,98	5,91	26
15,79	5,61	51
17,22	5,15	12
18,59	4,77	24
19,15	4,63	27
19,48	4,56	19
20,10	4,42	35
20,49	4,33	9

21,96	4,05	44
22,51	3,95	32
24,37	3,65	7
25,10	3,55	14
27,27	3,27	12
27,62	3,24	6

Ejemplo 6: Candensartán cilexetil – Nebivolol (1:1) (sal)

Ejemplo 6.1: Cristalización en isopropanol

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía base libre de nebivolol (20 mg, 0,05 mmol) en disolución en isopropanol (0,8 ml) a 80ºC se le añadió candesartán cilexetil (30 mg, 0,05 mmol). Se agitó la mezcla resultante hasta que se logró una disolución completa. Entonces, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó la suspensión obtenida durante 16 horas. Se filtró el sólido precipitado con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó dos veces con isopropanol y se secó a vacío a temperatura ambiente proporcionando una mezcla de solvato de candesartán cilexetil – nebivolol – isopropanol (1:1:1) y candensartán cilexetil – nebivolol (1:1) (sal) como un sólido blanco (38 mg, rendimiento del 75%).

Ejemplo 6.2: Cristalización en etanol

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético que contenía base libre de nebivolol (41 mg, 0,10 mmol) y candesartán cilexetil (61 mg, 0,10 mmol) se le añadió etanol (1 ml) antes de calentar a 45ºC. Se sembró la disolución resultante con la mezcla obtenida en el ejemplo 1 (mezcla de solvato de candesartán cilexetil – nebivolol – isopropanol (1:1:1) y candensartán cilexetil – nebivolol (1:1) (sal)), se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se agitó durante 5 horas. Se filtró el sólido precipitado con un embudo sinterizado (porosidad 4), se lavó dos veces con etanol proporcionando un solvato inestable de EtOH. Entonces, un secado a vacío a temperatura ambiente proporcionó candensartán cilexetil – nebivolol (1:1) (sal) como un sólido blanco (74 mg, rendimiento del 73%).

Ejemplo 6.3: Cristalización en etanol

A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético que contenía base libre de nebivolol (500 mg, 1,23 mmol) y candesartán cilexetil (754 mg, 1,23 mmol) se le añadió etanol (12,5 ml) antes de calentar a 45ºC. Se sembró la disolución resultante con el producto cristalino obtenido en el ejemplo 2, se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se agitó durante 5 horas. Se filtró el sólido precipitado con un embudo sinterizado (porosidad 3) proporcionando un solvato inestable de EtOH. Entonces, un secado a vacío a 60ºC

proporcionó candensartán cilexetil – nebivolol (1:1) (sal) como un sólido blanco (1,02 g, rendimiento del 81%).

^{1}H-RMN

Se registraron análisis de resonancia magnética nuclear de protón en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Se adquirieron espectros disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

^{1}H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,58-7,50 (m, 1H); 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,41-7,33 (m, 2H); 7,29-7,23 (m, 1H); 7,20 (t, J = 7,8, 1H); 7,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 6,97-6,85 (m, 4H); 6,84-6,70 (m, 5H); 5,48 (s, 2H); 4,67-4,52 (m, 3H); 4,03-3,92 (m, 2H); 3,92-3,83 (m, 2H); 3,23-3,14 (m, 1H); 3,13-3,02 (m, 2H); 3,01-2,91 (m, 1H); 2,87-2,69 (m, 4H); 2,16-2,04 (m, 1H); 1,98-1,88 (m, 1H); 1,88-1,5 (m, 6H); 1,51-1,15 (m, 12H).

IR

Se registró el espectro de FTIR usando un instrumento Thermo Nicolet Nexus 870 FT-IR, equipado con un sistema divisor de haz de KBr, un láser de He-Ne de 35 mW como fuente de excitación y un detector DTGS de KBr. Se adquirió el espectro en 32 barridos a una resolución de 4 cm^{-1}.

La muestra (gránulos de KBr) muestra un espectro de infrarrojos con transformada de Fourier con bandas de absorción a 3390 (m), 3059 (a), 2938 (m), 2861 (m), 1762 (s), 1549 (s), 1492 (s), 1215 (s), 1084 (m) cm^{-1}.

DSC

Se registraron análisis de DSC con un instrumento Mettler DSC822^e. Se pesó una muestra de 2,8160 mg en un crisol de aluminio de 40 µl con una tapa perforada y se calentó, bajo nitrógeno (50 ml/min.), a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC.

El tipo de cristal novedoso de la presente invención se caracteriza por un pico endotérmico que corresponde al punto de fusión a un comienzo de 94,83ºC (entalpía de fusión -25,15 J/g) (véase la figura 17).

TGA

Se registraron análisis termogravimétricos en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851^e. Se pesó una muestra de 4,1075 mg en un crisol de alúmina de 70 µl con

una tapa perforada y se calentó a 10ºC/min. desde 30 hasta 300ºC, bajo nitrógeno (50 ml/min.).

El análisis TG de la forma cristalina según la invención muestra una pérdida de peso a temperaturas inferiores al punto de fusión. Corresponde a pérdida de agua (1,3% en peso, 0,74 eq. H_2O) (véase la figura 18). Esta pérdida de peso empieza a T ambiente y de ese modo la cantidad de agua depende del % de HR de la atmósfera.

XRPD

Se realizó el análisis de XRPD usando un difractómetro Philips X'Pert con radiación de Cu K_α en geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector de múltiples bandas en tiempo real, monodimensional. Se registró el difractograma desde 3º hasta 50º (2θ) a una velocidad de barrido de 17,8º por minuto (véase la figura 19).

Lista de picos:

2θ (º)	d (Å)	I (%)
6,07	14,56	4
8,42	10,50	13
10,11	8,75	83
10,53	8,40	100
12,82	6,90	15
13,62	6,50	34
15,41	5,75	32
15,97	5,55	56
16,25	5,46	30
16,99	5,22	24
17,34	5,12	34
18,54	4,79	32
19,02	4,67	11
19,68	4,51	29
20,26	4,38	30
21,11	4,21	38
21,69	4,10	58
22,47	3,96	24
23,31	3,82	58
24,28	3,67	53
24,97	3,57	7
26,82	3,32	9
27,78	3,21	7
29,05	3,07	5
32,13	2,79	3
37,73	2,38	5

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina que comprende un sartán o bien como ácido libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable y al menos un betabloqueante o bien en forma libre o bien como una sal fisiológicamente aceptable.

2. Forma cristalina según la reivindicación 1, en la que el sartán es telmisartán.

3. Forma cristalina según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el al menos un betabloqueante es un bloqueante selectivo del receptor β_1, preferiblemente

   en la que el al menos un bloqueante selectivo del receptor β_1 se selecciona entre acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol o nebivolol, preferiblemente se selecciona entre metoprolol, atenolol o bisoprolol.

4. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo la forma cristalina además del sartán o telmisartán y el al menos un betabloqueante un compuesto adicional seleccionado entre alcohol, ácido o agua, preferiblemente seleccionado entre etanol, ácido fumárico o agua.

5. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, siendo la forma cristalina una sal, preferiblemente siendo la forma cristalina una sal seleccionada entre una sal de telmisartán y metoprolol, o una sal de telmisartán y atenolol, más preferiblemente siendo la forma cristalina una sal seleccionada entre una sal de telmisartán - metoprolol (1:1), o una sal de telmisartán - atenolol – H_2O (1:1:1).

6. Sal de telmisartán – metoprolol (1:1) según la reivindicación 5, caracterizada porque el pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 131ºC, preferiblemente a 130,9ºC, lo más preferiblemente a 130,92ºC; y/o

   caracterizada porque muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 6,84, 13,15, 20,06, 20,36, y 22,71º o a 6,8, 13,2, 20,1, 20,4, y 22,7º, preferiblemente con picos [2θ] a 6,84, 10,06, 13,15, 16,49, 18,07, 20,06, 20,36, 22,56, y 22,71º; más preferiblemente con picos [2θ] a 6,04, 6,84, 10,06, 13,15, 13,96, 14,35, 16,15, 16,49, 17,06, 17,76, 18,07, 19,00, 20,06, 20,36, 21,44, 21,65,

22,56, 22,71, 23,53, y 25,12º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 6,04, 6,84, 8,46, 10,06, 10,58, 11,74, 12,12, 13,15, 13,71, 13,96, 14,35, 14,60, 15,03, 15,38, 16,15, 16,49, 17,06, 17,76, 18,07, 19,00, 20,06, 20,36, 20,55, 21,25, 21,44, 21,65, 22,56, 22,71, 23,01, 23,53, 24,29, 24,56, 24,91, 25,12, 26,09, 26,63, 27,16, 29,28, 29,89, 30,25, 33,11, 33,72, y 38,19.

7. Sal de telmisartán – atenolol – H_2O (1:1:1) según la reivindicación 5, caracterizada porque el pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 113ºC, preferiblemente a 113,1ºC, lo más preferiblemente a 113,05ºC; y/o

   caracterizada porque muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 8,45, 14,67, 17,86, y 19,66º, o a 8,5, 14,7, 17,9, y 19,7º, o a 8,45, 14,67, 15,99, 17,86, 19,66, 20,99, y 22,19º; preferiblemente con picos [2θ] a 8,45, 14,43, 14,67, 15,99, 17,02, 17,86, 19,14, 19,66, 20,99, 22,19, 25,48, y 25,66º; más preferiblemente con picos [2θ] a 8,45, 8,68, 11,95, 12,44, 14,43, 14,67, 15,48, 15,62, 15,99, 17,02, 17,86, 18,07, 19,14, 19,66, 20,56, 20,99, 22,19, 23,48, 25,48, 25,66, y 25,82º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 8,45, 8,68, 9,34, 10,35, 10,60, 11,95, 12,44, 14,43, 14,67, 15,48, 15,62, 15,99, 17,02, 17,47, 17,86, 18,07, 18,81, 19,14, 19,66, 20,56, 20,99, 21,71, 22,19, 22,58, 23,48, 23,80, 24,11, 24,47, 24,90, 25,48, 25,66, 25,82, 26,64, 27,26, 27,89, 28,43, 29,10, 29,76, 30,69, 31,09, 32,16, 34,43, 38,49, y 38,97º; y/o

   caracterizada porque tiene una celda unitaria monoclínica con las siguientes dimensiones:

   a = 22,76 Å,
   b = 9,24 Å, and
   c = 22,18 Å,
   con un ángulo β de 113,98º.

8. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, siendo la forma cristalina un co-cristal; preferiblemente siendo la forma cristalina un co-cristal seleccionado entre un co-cristal que comprende telmisartán y atenolol o un co-cristal que comprende telmisartán y bisoprolol, más preferiblemente siendo la forma cristalina un co-cristal seleccionado entre un co-cristal de telmisartán – atenolol – EtOH (6:3:2), un co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1), o un co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (4:1:2).

9. Co-cristal de telmisartán – atenolol – EtOH (6:3:2) según la reivindicación 8, caracterizado porque el pico endotérmico estrecho que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 194ºC, preferiblemente a 194,5ºC, lo más preferiblemente a 194,49ºC; y/o

   caracterizado porque muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 6,6, 10,7, y 15,7º o a 6,64, 10,67, y 15,66º, o a 6,64, 9,75, 10,67, 15,66, 18,15, 18,49, 20,60, y 20,85º; preferiblemente con picos [2θ] a 6,64, 9,75, 10,67, 15,16, 15,66, 17,03, 18,15, 18,49, 19,29, 20,60, y 20,85º; más preferiblemente con picos [2θ] a 6,09, 6,64, 9,75, 10,67, 13,26, 13,87, 14,68, 15,16, 15,66, 17,03, 18,15, 18,49, 19,29, 20,60, 20,85, 22,64, 23,95, y 25,65º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 4,51, 6,09, 6,64, 9,75, 10,67, 11,53, 12,05, 12,66, 13,26, 13,87, 14,68, 15,16, 15,66, 17,03, 17,24, 18,15, 18,49, 19,29, 20,60, 20,85, 21,95, 22,64, 23,35, 23,95, 24,35, 24,77, 25,15, 25,65, 26,12, 26,82, 27,50, 28,60, 31,55, y 33,23º.

10. Co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (2:1:1) según la reivindicación 8, caracterizado porque el pico endotérmico que corresponde a la transformación de co-cristales tiene un comienzo a 80ºC, preferiblemente a 80,2ºC, lo más preferiblemente a 80,17ºC; y/o

    caracterizado porque el pico endotérmico que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 148ºC, preferiblemente a 147,5ºC; y/o

    caracterizado porque muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 6,2, 15,8, y 22,6º o a 6,17, 15,75, y 22,55º; preferiblemente con picos [2θ] a 6,17, 14,94, 15,75, y 22,55º; más preferiblemente con picos [2θ] a 6,17, 11,21, 14,94, 15,75, 20,10, 21,97, y 22,55º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 6,17, 7,45, 8,93, 11,21, 13,39, 14,94, 15,75, 17,24, 18,56, 19,12, 20,10, 21,97, 22,55, 25,08, y 27,09º.

11. Co-cristal de telmisartán – bisoprolol – ácido fumárico (4:1:2) según la reivindicación 8, caracterizado porque el pico endotérmico que corresponde a la degradación de co-cristales tiene un comienzo a 159ºC, preferiblemente a 158,7ºC, lo más preferiblemente a 158,69ºC; y/o

caracterizado porque el pico endotérmico que corresponde al punto de fusión tiene un comienzo a 247ºC, preferiblemente a 246,9ºC, lo más preferiblemente a 246,92ºC; y/o

caracterizado porque muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos [2θ] a 6,2, 15,8, y 22,0º, o a 6,18, 15,79, y 21,96º; preferiblemente con picos [2θ] a 6,18, 7,47, 15,79, 20,10, 21,96, y 22,51º; más preferiblemente con picos [2θ] a 6,18, 7,47, 11,24, 13,39, 14,98, 15,79, 18,59, 19,15, 20,10, 21,96, y 22,51º; lo más preferiblemente con picos [2θ] a 6,18, 7,47, 8,85, 11,24, 12,13, 13,39, 14,98, 15,79, 17,22, 18,59, 19,15, 19,48, 20,10, 20,49, 21,96, 22,51, 24,37, 25,10, 27,27, y 27,62º.

12. Procedimiento para la producción de una forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las etapas de:
    (a) disolver o suspender el sartán o el telmisartán y al menos un betabloqueante en un disolvente o mezcla de disolventes,
    (b) opcionalmente mezclar o agitar la disolución o suspensión,
    (c) opcionalmente antes, durante o después de la etapa (b) mantener la disolución/suspensión mezclada a temperatura ambiental o superior;
    (d) opcionalmente separar mediante filtración y/o lavar el sólido resultante con un disolvente, y
    (e) secar el sólido opcionalmente a temperatura ambiental y/o a vacío.

13. Medicamento que comprende al menos una forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio.

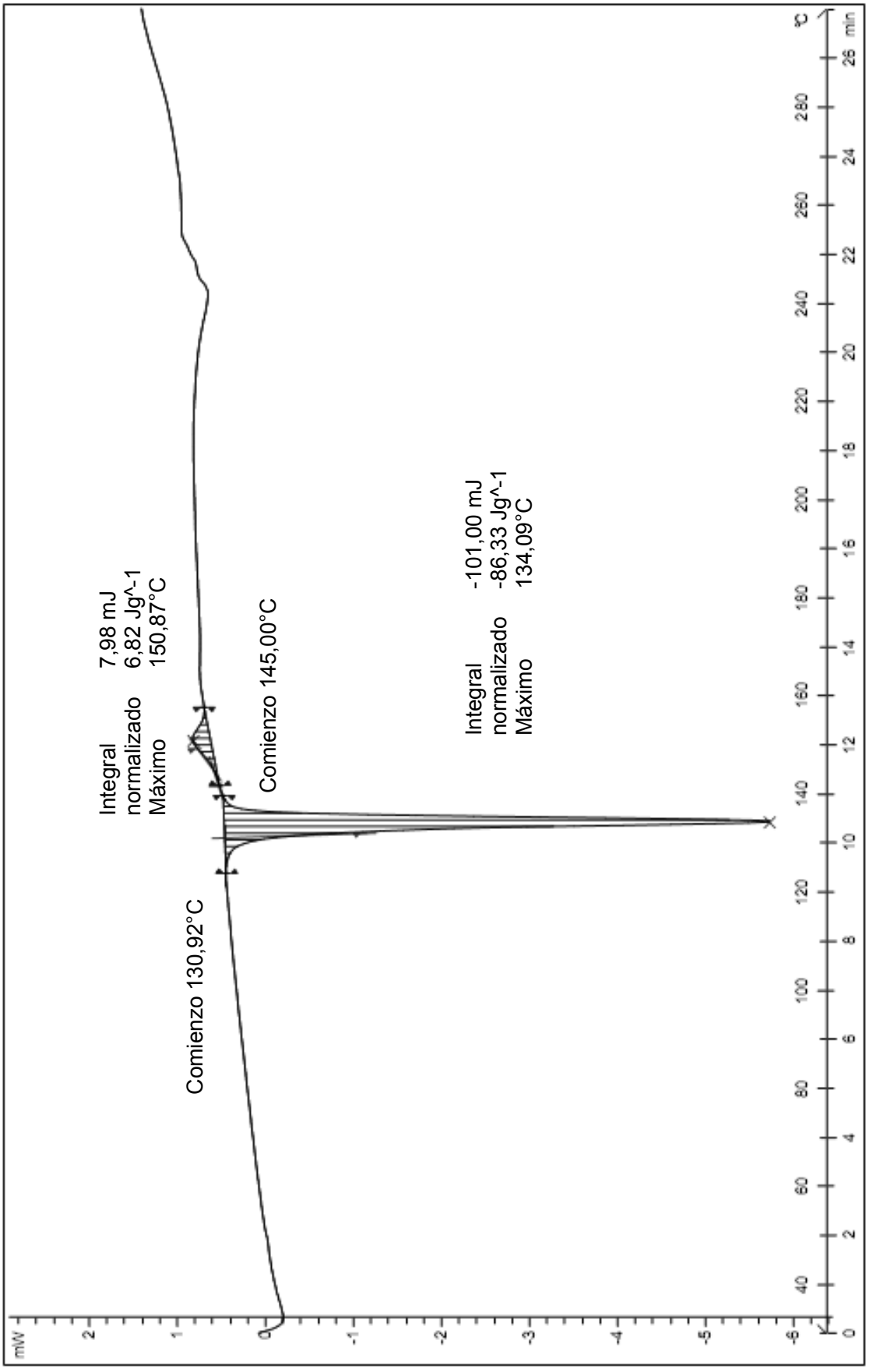

mW
°C
min
Integral 7,98 mJ
normalizado 6,82 Jg^-1
Máximo 150,87°C
Comienzo 145,00°C
Integral -101,00 mJ
normalizado -86,33 Jg^-1
Máximo 134,09°C
Comienzo 130,92°C

FIG. 1

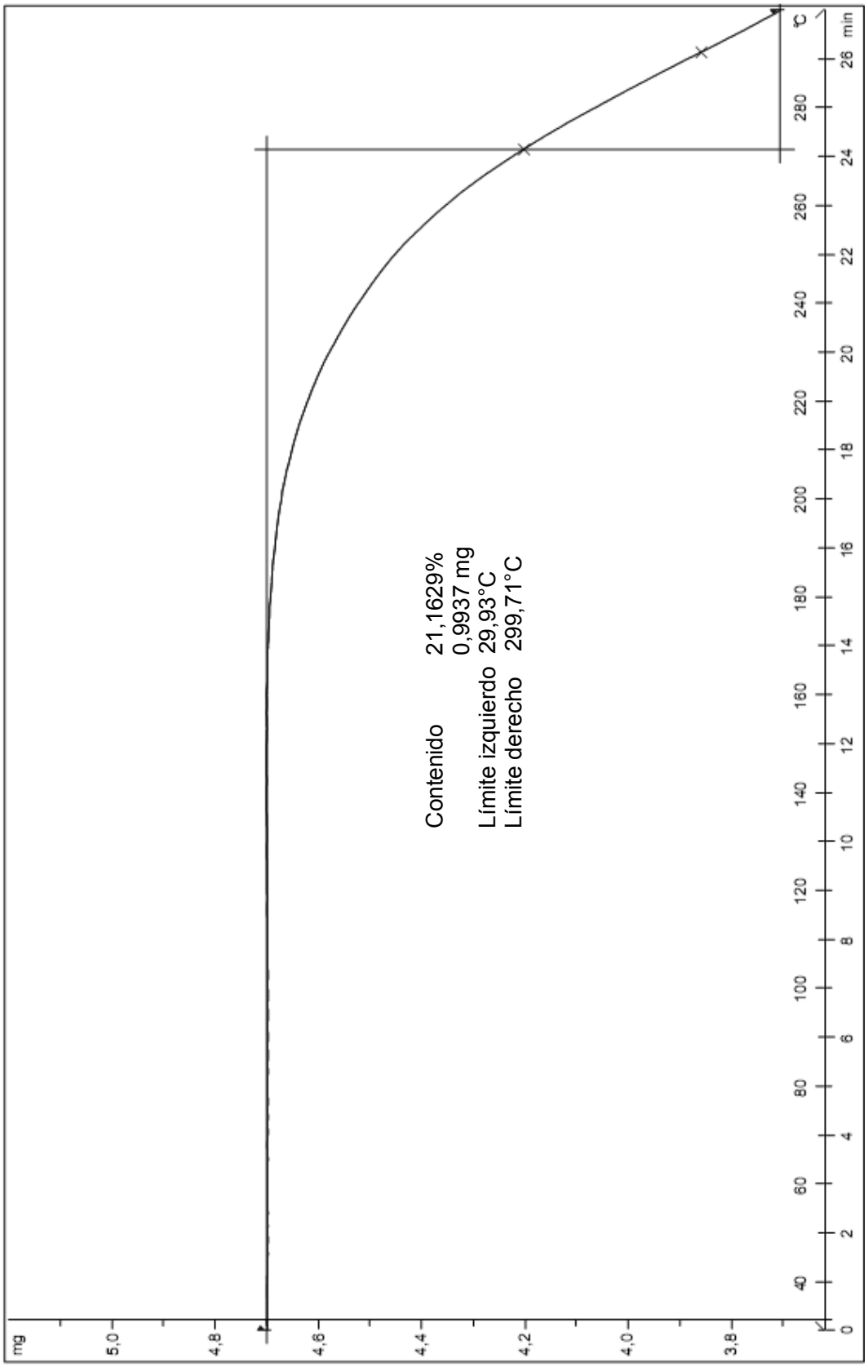

mg
5,0
4,8
4,6
4,4
4,2
4,0
3,8
°C
min
Contenido 21,1629%
0,9937 mg
Límite izquierdo 29,93°C
Límite derecho 299,71°C

FIG 2

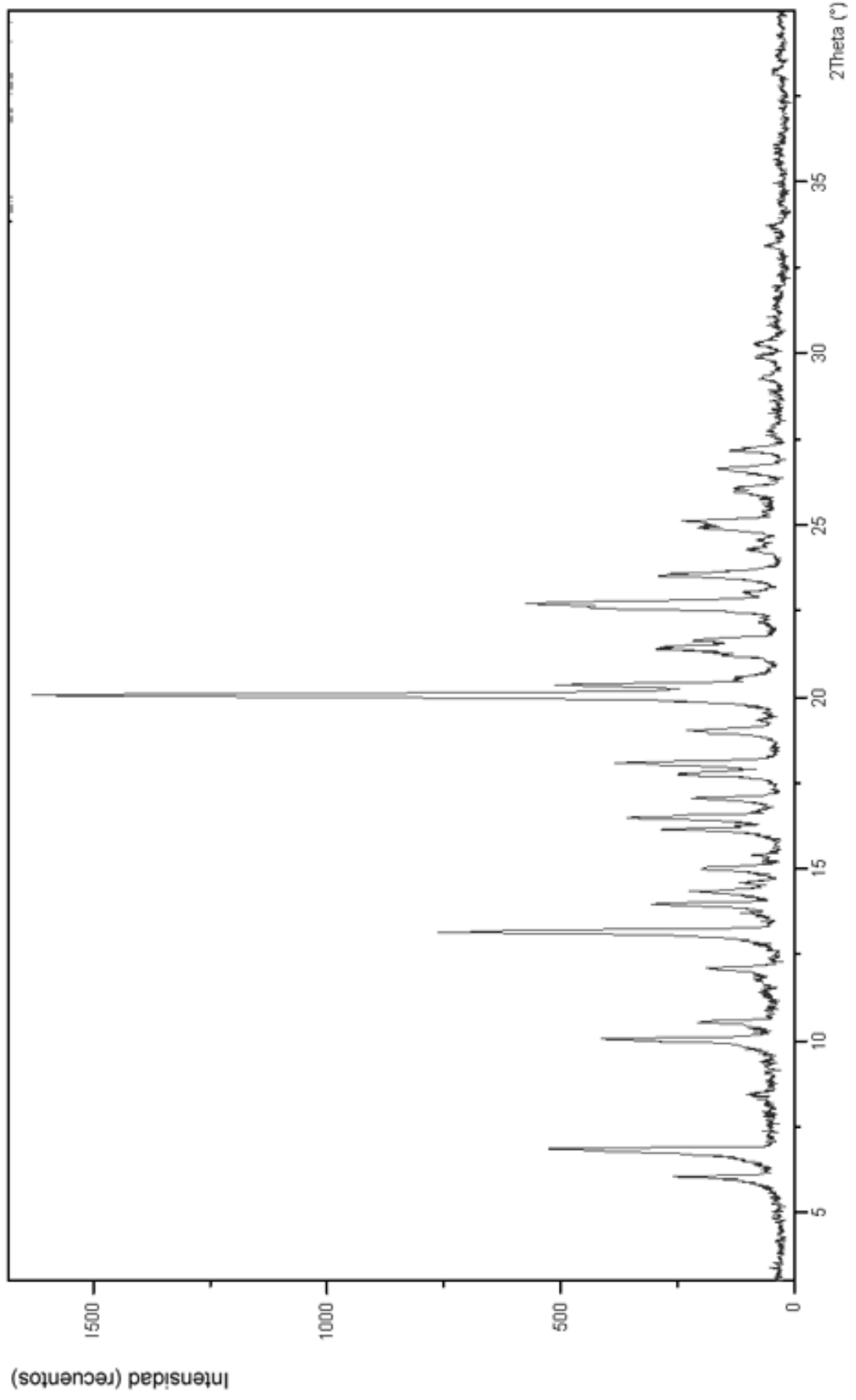

Intensidad (recuentos)
0
500
1000
1500
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

FIG 3

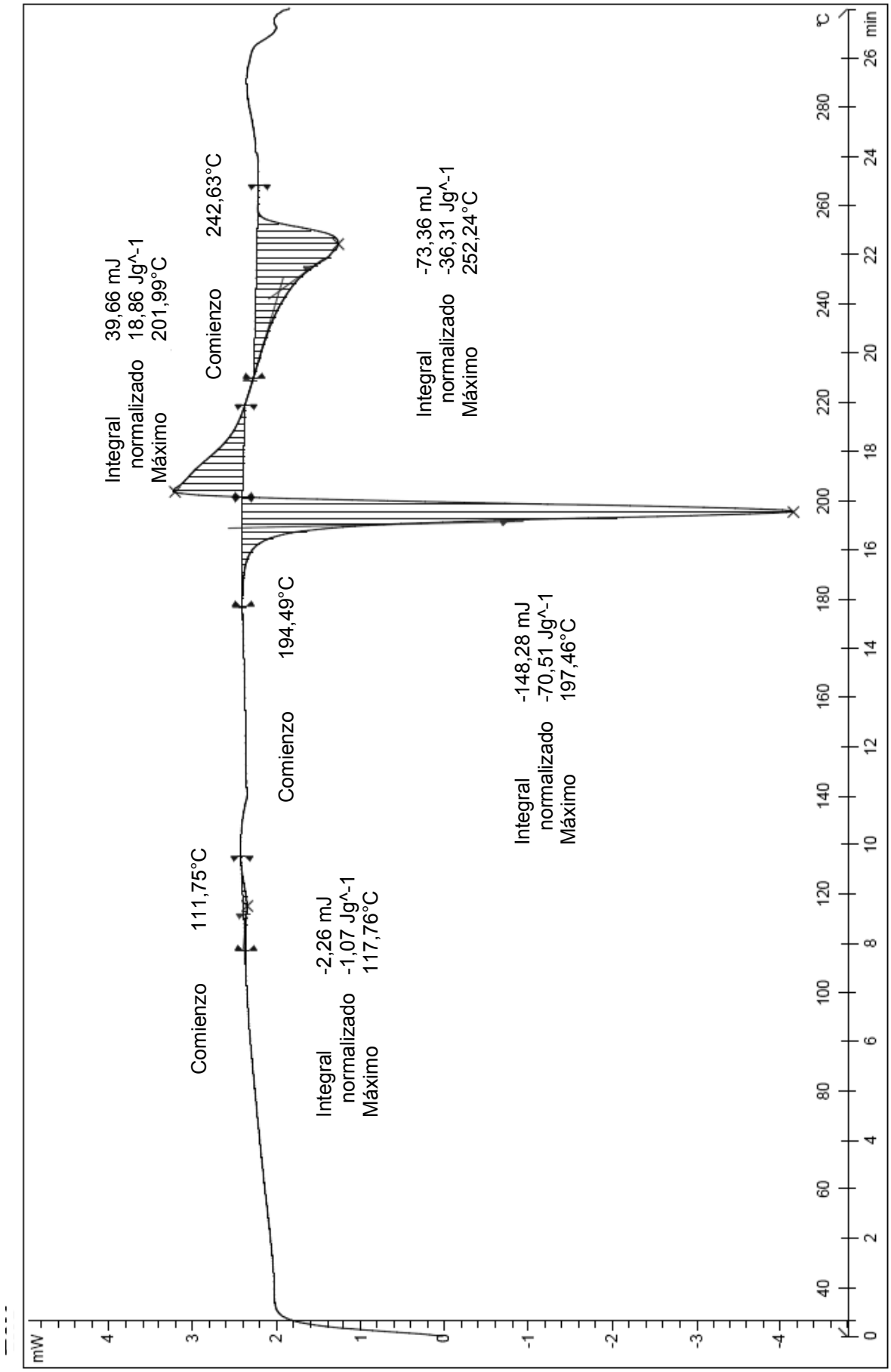

Integral 39,66 mJ
normalizado 18,86 Jg^-1
Máximo 201,99°C
Comienzo 242,63°C
Integral -73,36 mJ
normalizado -36,31 Jg^-1
Máximo 252,24°C
Comienzo 194,49°C
Integral -148,28 mJ
normalizado -70,51 Jg^-1
Máximo 197,46°C
Comienzo 111,75°C
Integral -2,26 mJ
normalizado -1,07 Jg^-1
Máximo 117,76°C
mW
°C
min

FIG 4

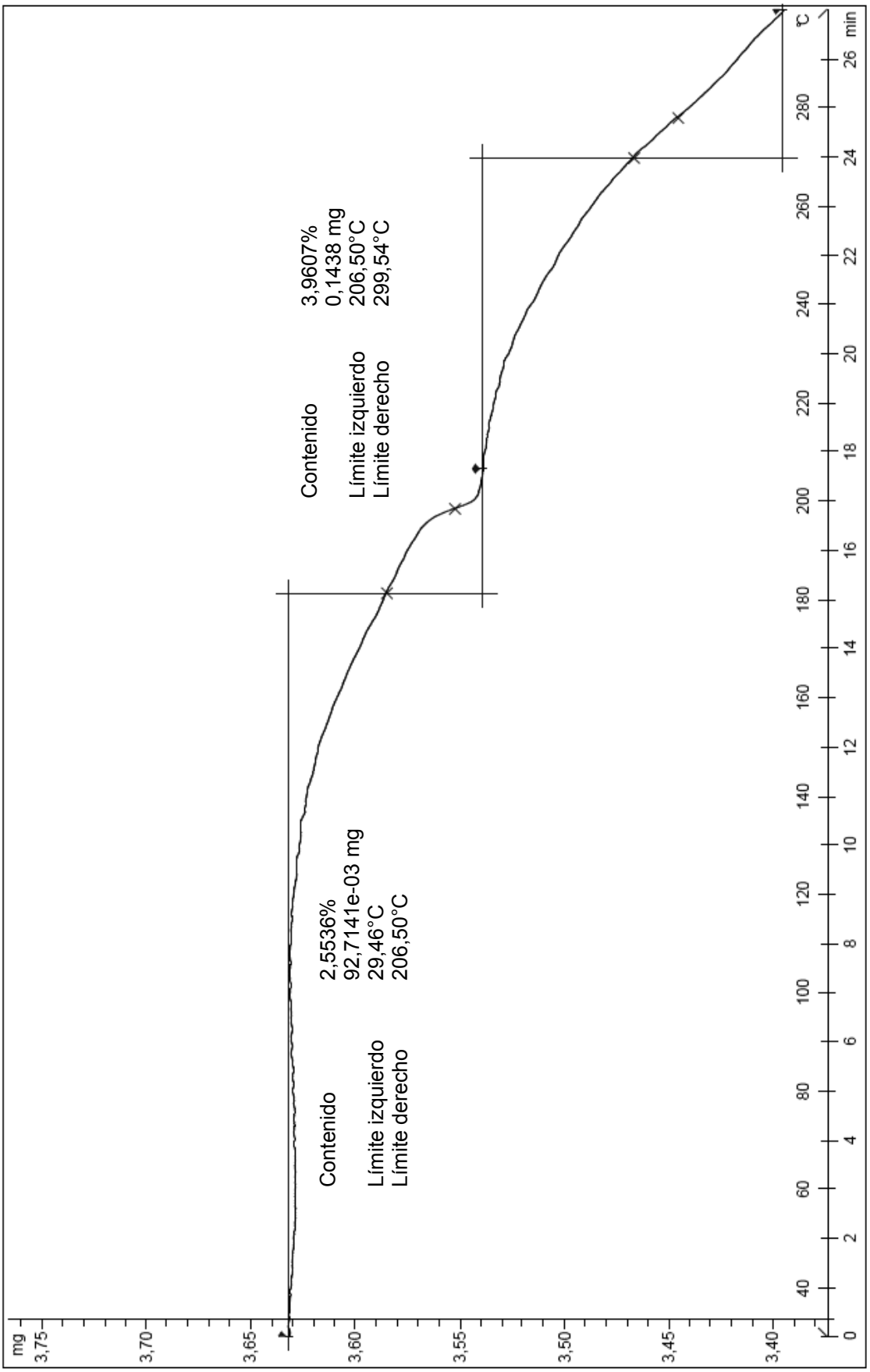

mg
3,75
3,70
3,65
3,60
3,55
3,50
3,45
3,40
°C
min
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
Contenido 2,5536%
92,7141e-03 mg
Límite izquierdo 29,46°C
Límite derecho 206,50°C
Contenido 3,9607%
0,1438 mg
Límite izquierdo 206,50°C
Límite derecho 299,54°C

FIG 5

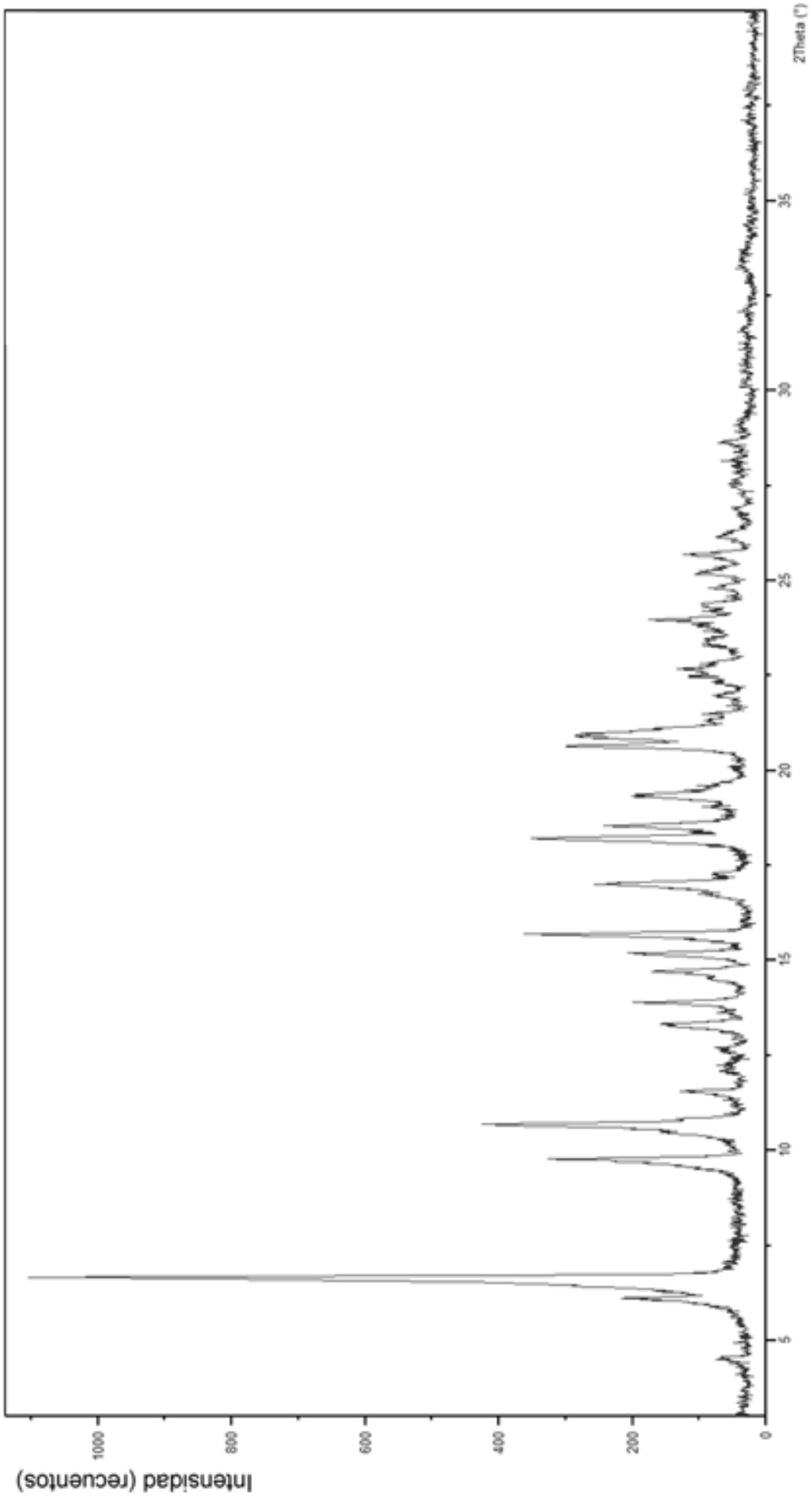

Intensidad (recuentos)
0
200
400
600
800
1000
2Theta (°)
5
10
15
20
25
30
35

FIG 6

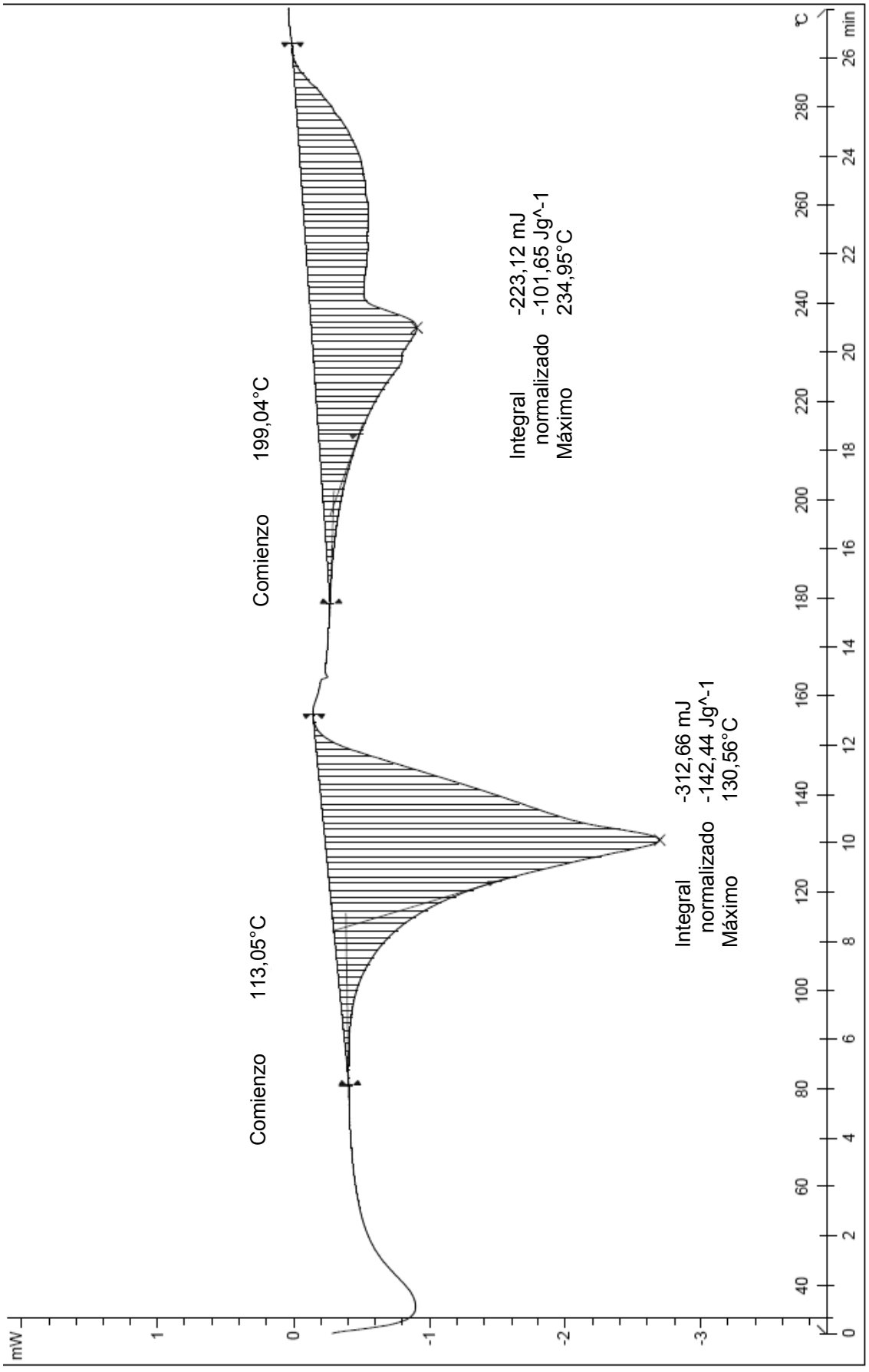

mW
1
0
-1
-2
-3
40
60
2
4
80
6
100
8
120
10
140
12
160
14
180
16
200
18
220
20
240
22
260
24
280
°C
0
26 min
Comienzo 199,04°C
Integral -223,12 mJ
normalizado -101,65 Jg^-1
Máximo 234,95°C
Comienzo 113,05°C
Integral -312,66 mJ
normalizado -142,44 Jg^-1
Máximo 130,56°C

FIG 7

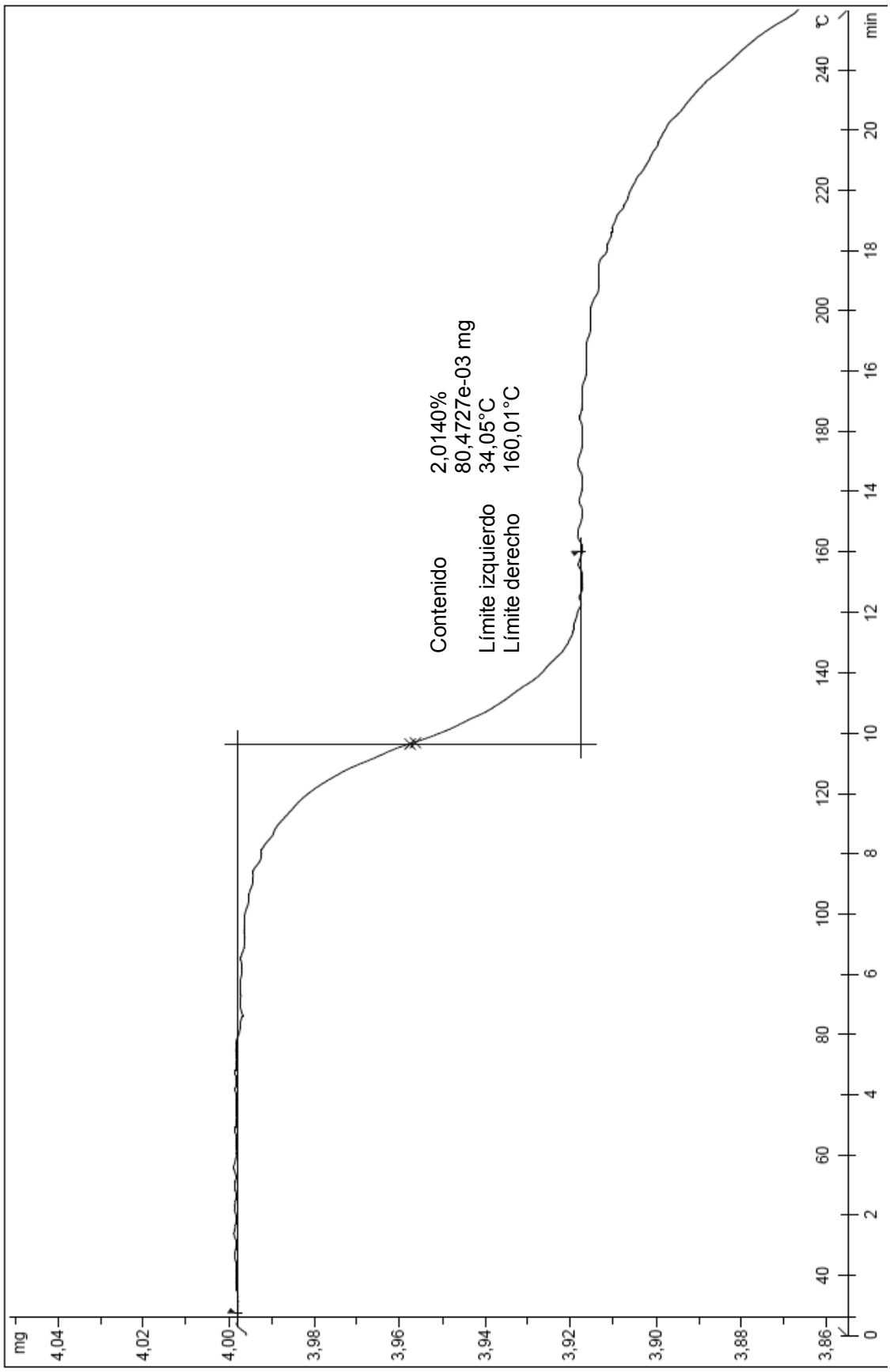

Contenido 2,0140%
80,4727e-03 mg
Límite izquierdo 34,05°C
Límite derecho 160,01°C
mg
4,04
4,02
4,00
3,98
3,96
3,94
3,92
3,90
3,88
3,86
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
min
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C

FIG 8

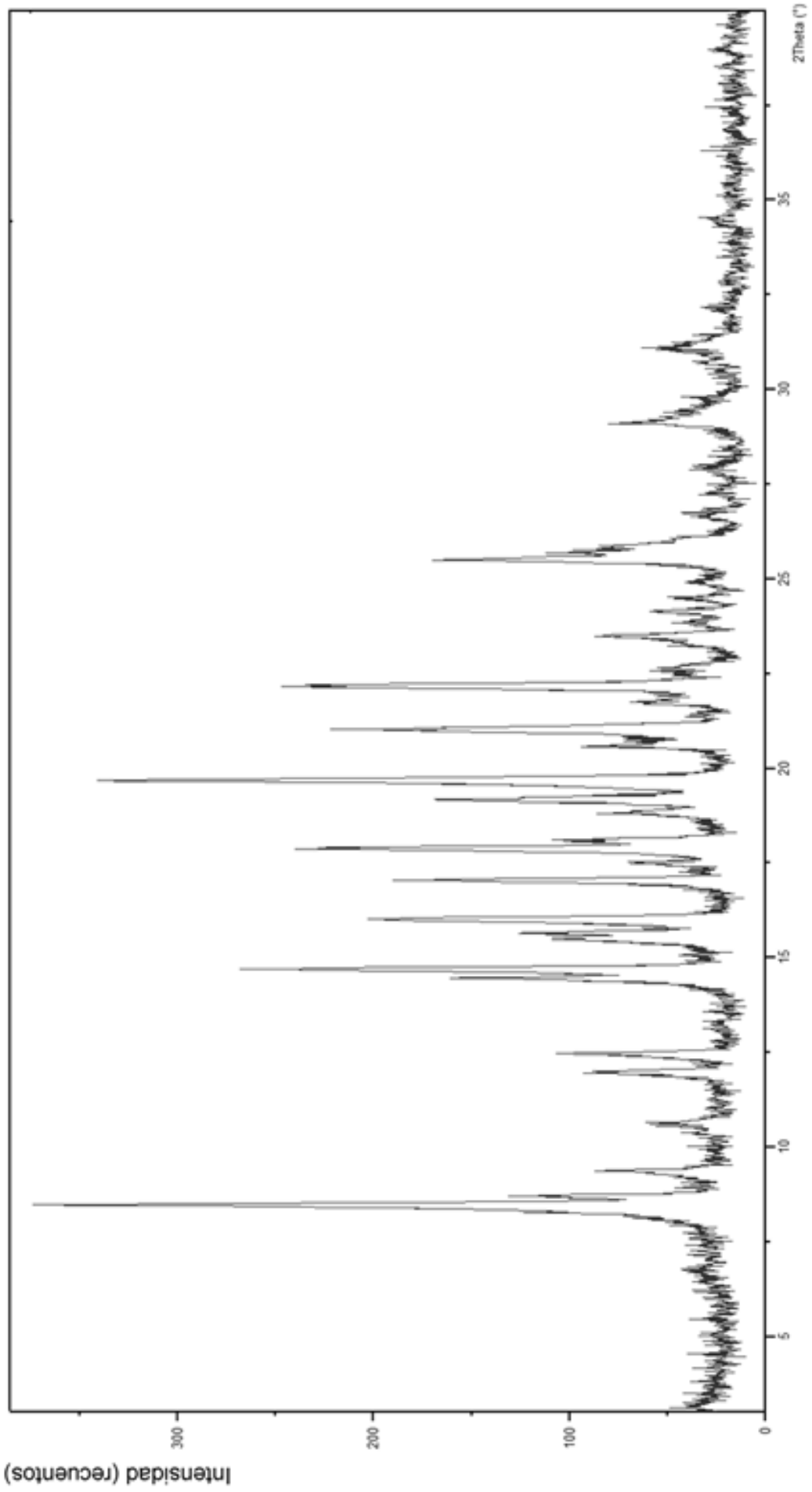


FIG 9

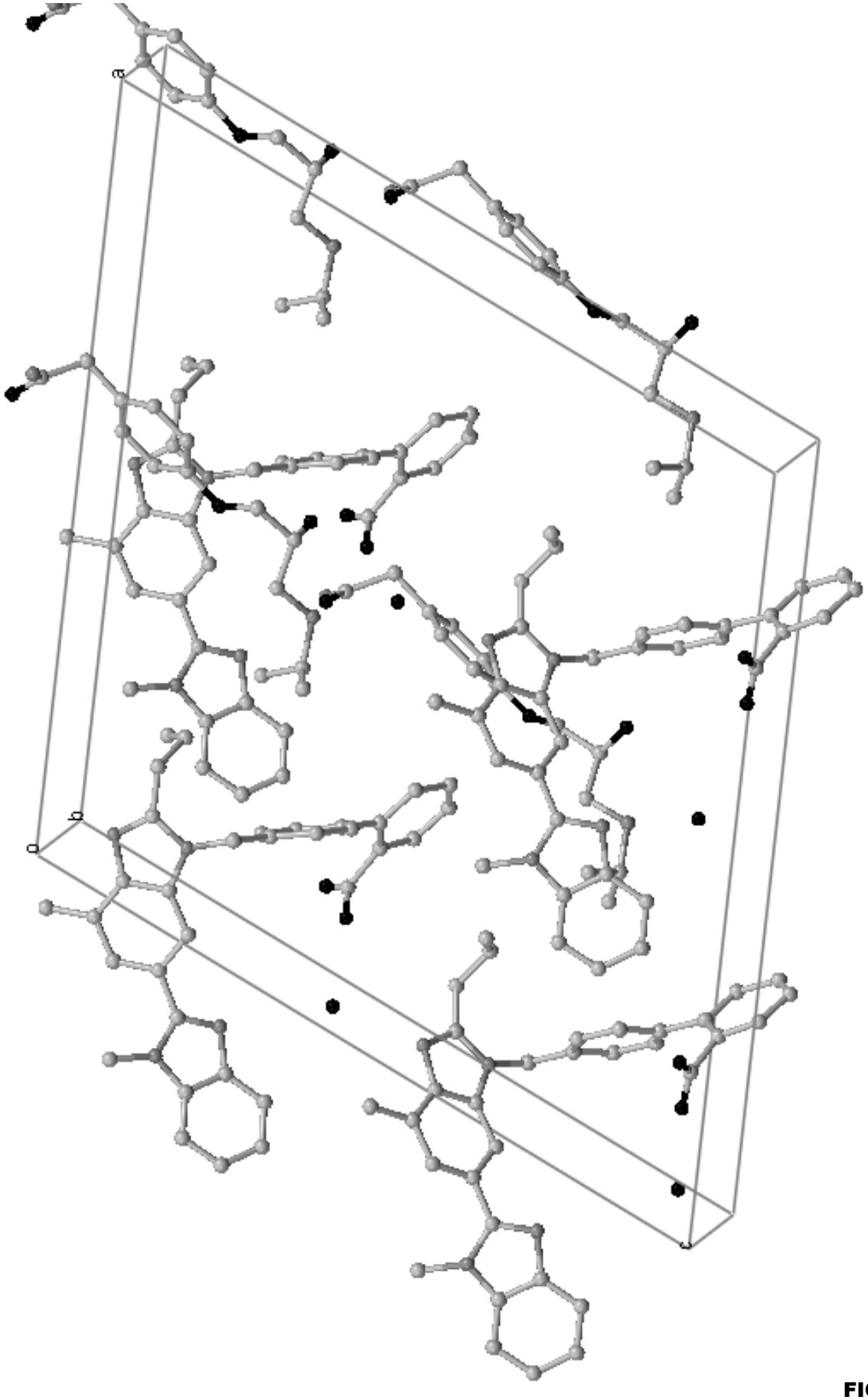


FIG 10

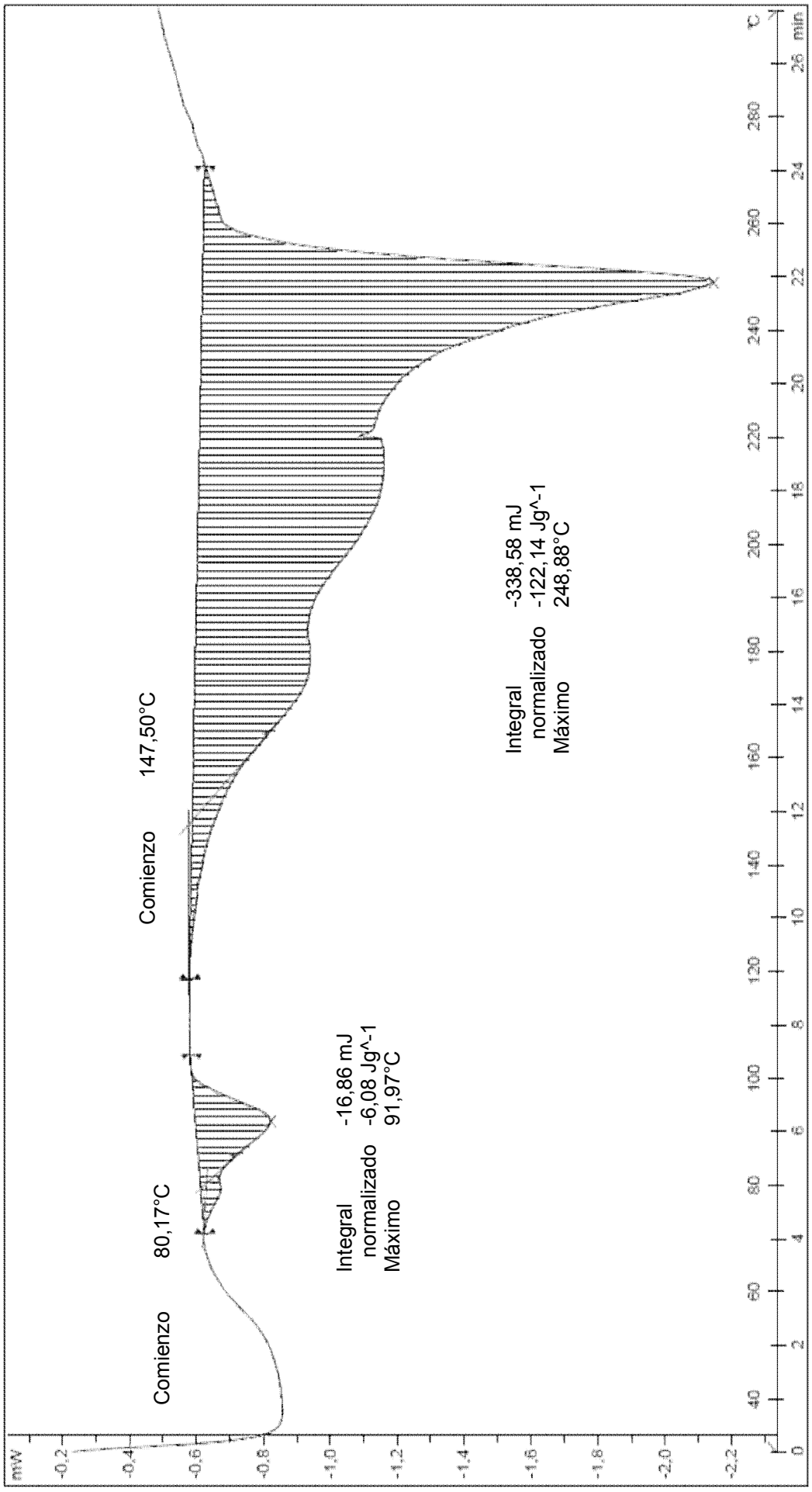

Comienzo 80,17°C
Integral -16,86 mJ
normalizado -6,08 Jg^-1
Máximo 91,97°C
Comienzo 147,50°C
Integral -338,58 mJ
normalizado -122,14 Jg^-1
Máximo 248,88°C
mW
°C
min

FIG 11

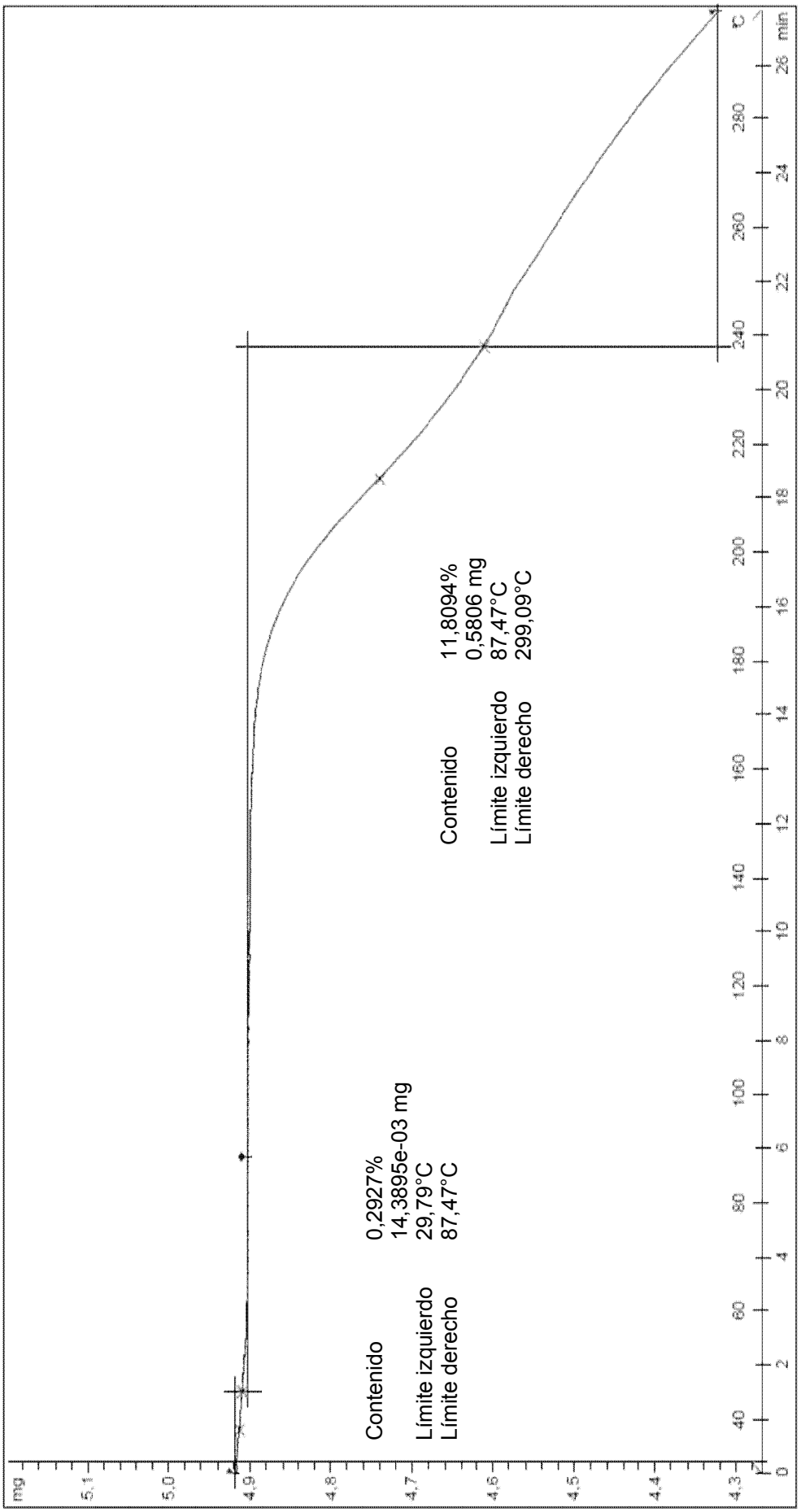

mg
5,1
5,0
4,9
4,8
4,7
4,6
4,5
4,4
4,3
°C
min
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
Contenido 0,2927%
14,3895e-03 mg
Límite izquierdo 29,79°C
Límite derecho 87,47°C
Contenido 11,8094%
0,5806 mg
Límite izquierdo 87,47°C
Límite derecho 299,09°C

FIG 12

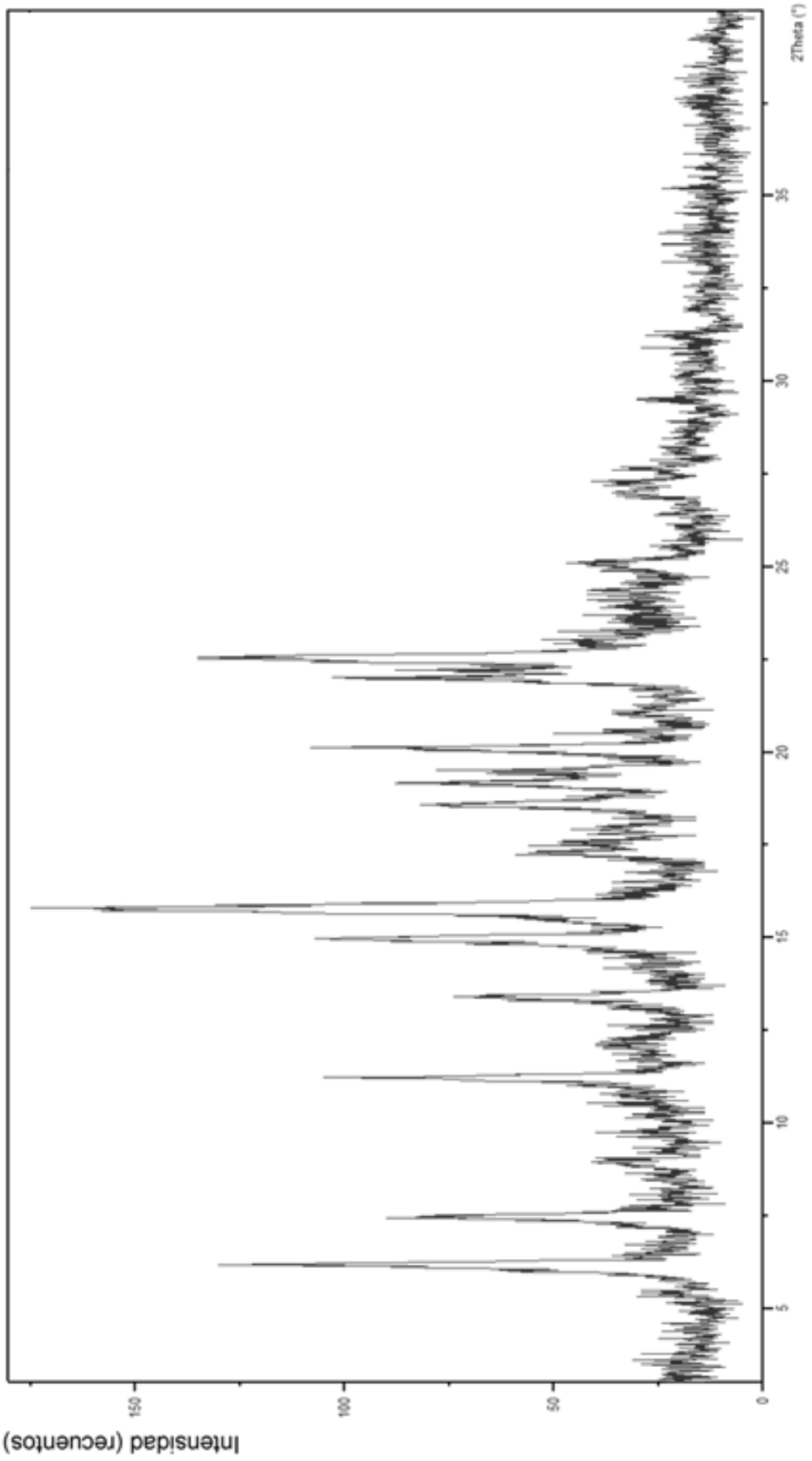


FIG 13

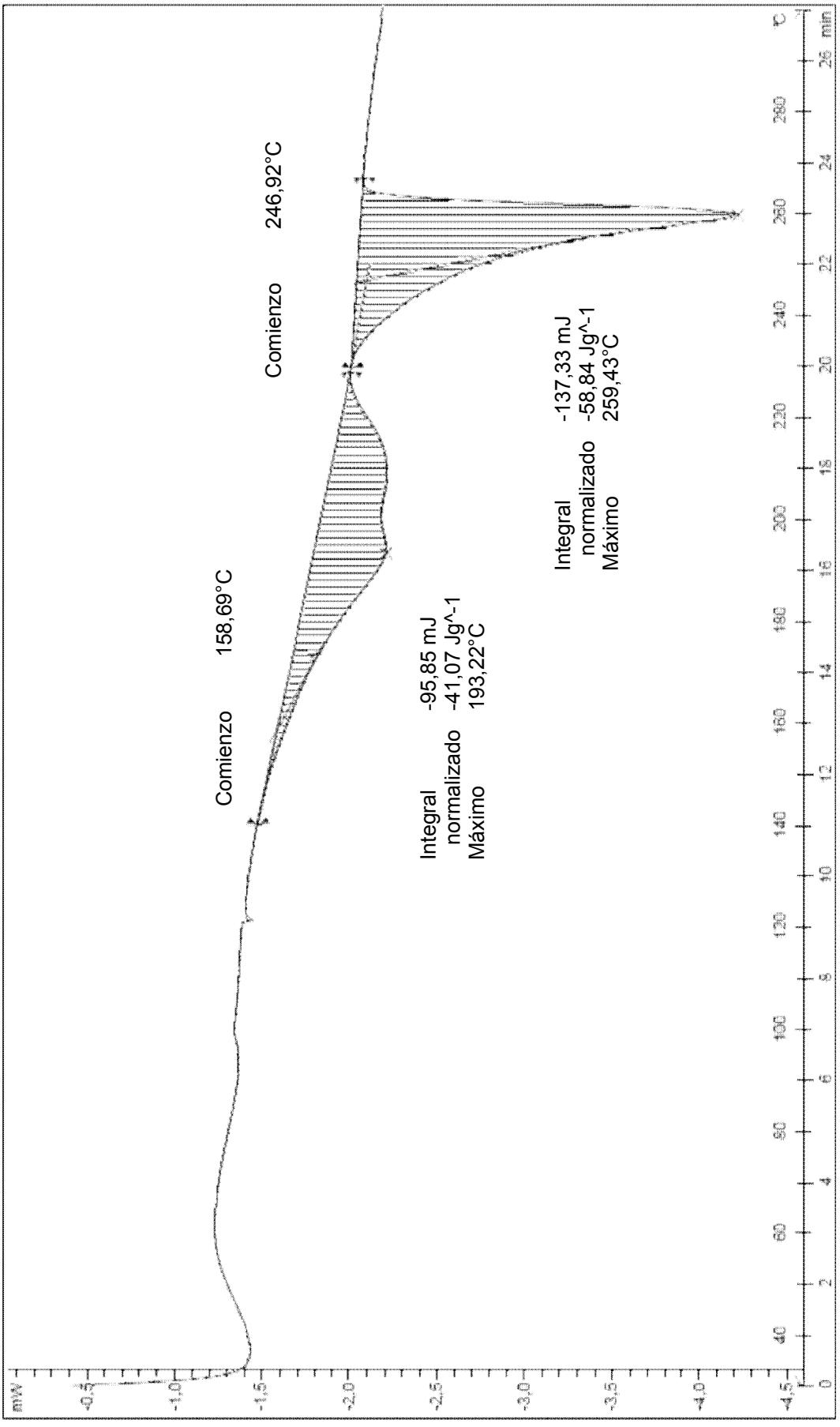

Comienzo 158,69°C
Integral -95,85 mJ
normalizado -41,07 Jg^-1
Máximo 193,22°C
Comienzo 246,92°C
Integral -137,33 mJ
normalizado -58,84 Jg^-1
Máximo 259,43°C
mW
°C
min

FIG 14

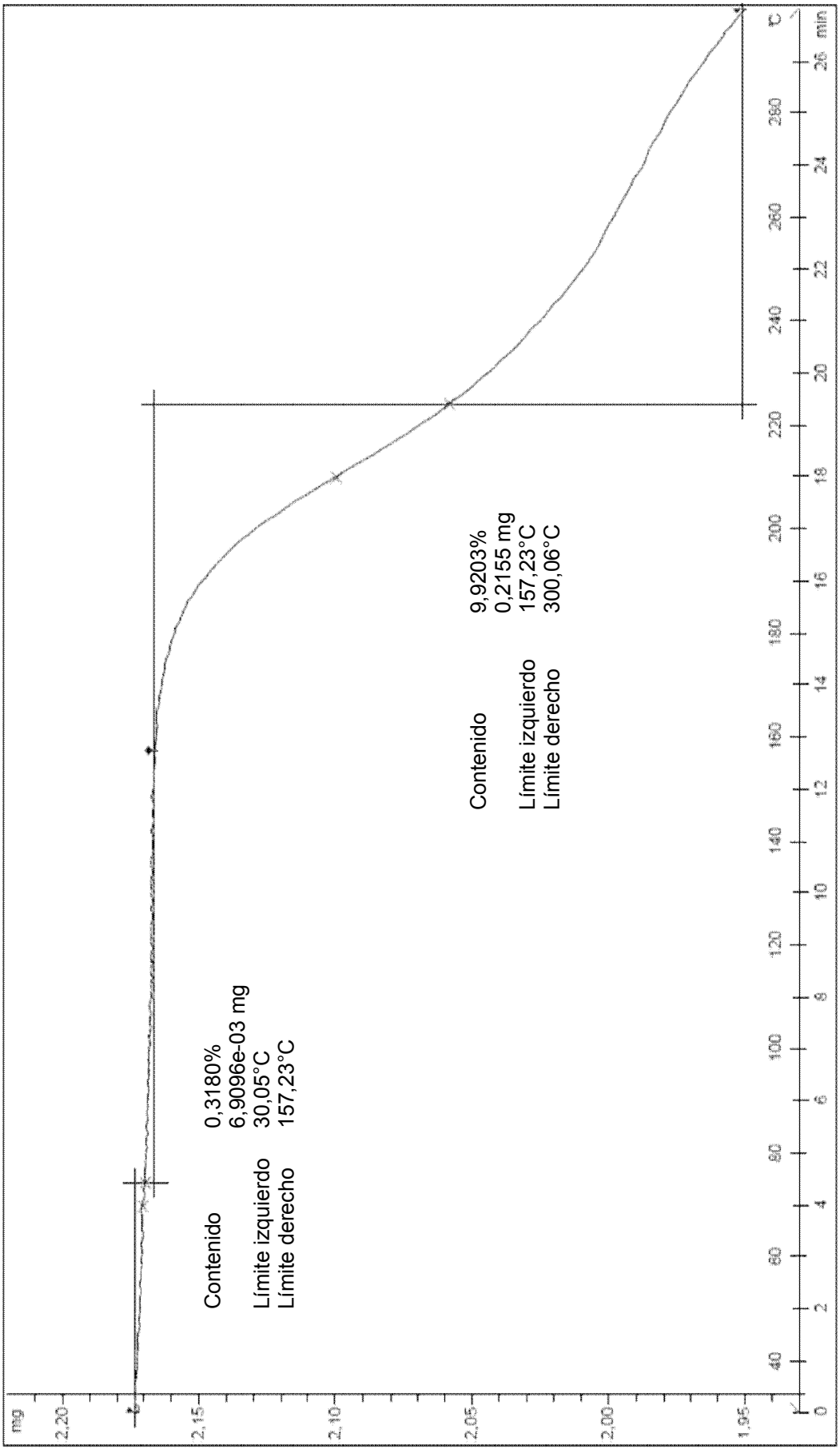

mg
2,20
2,15
2,10
2,05
2,00
1,95
°C
min
Contenido 0,3180%
6,9096e-03 mg
Límite izquierdo 30,05°C
Límite derecho 157,23°C
Contenido 9,9203%
0,2155 mg
Límite izquierdo 157,23°C
Límite derecho 300,06°C

FIG 15

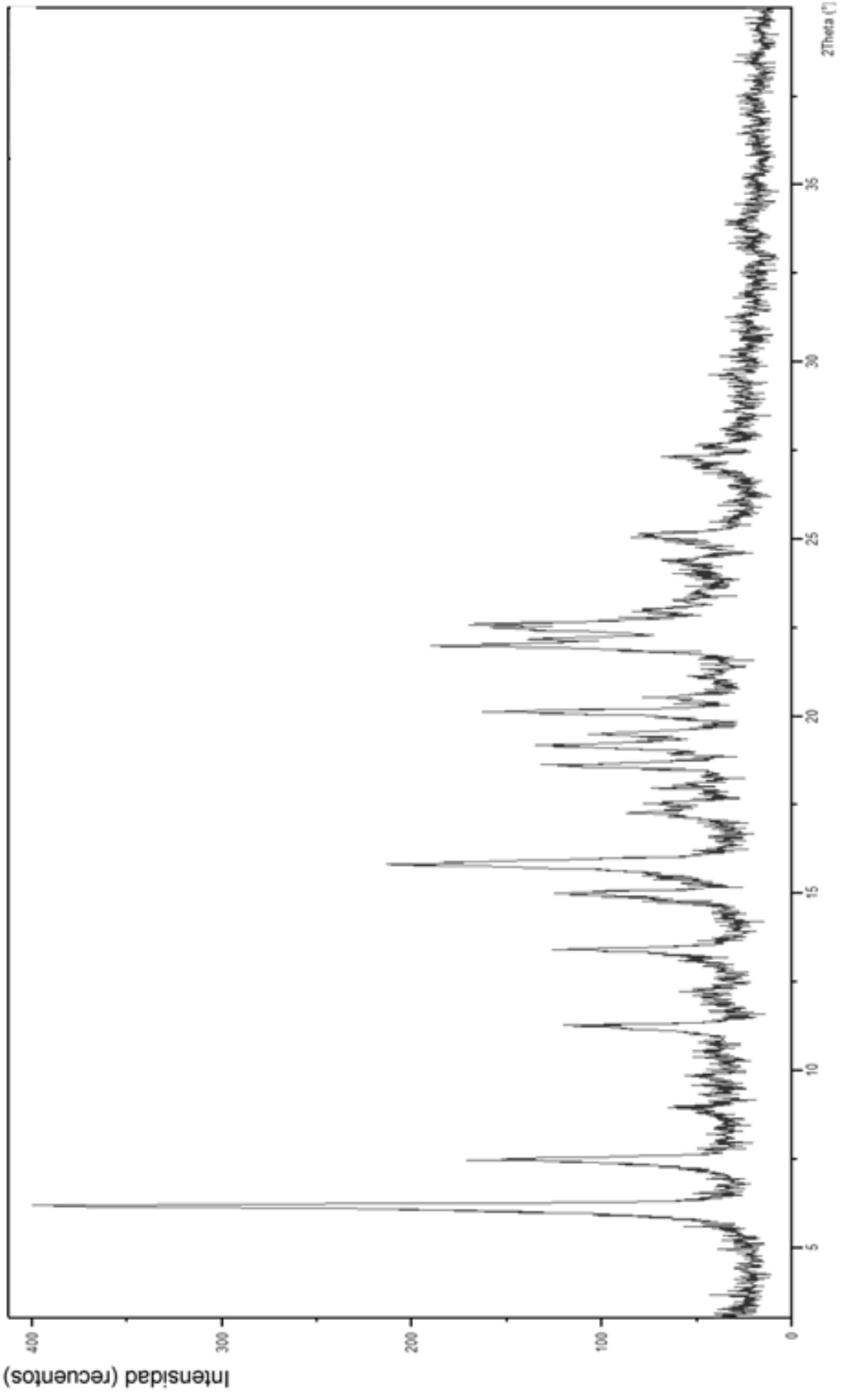

Intensidad (recuentos)
0
100
200
300
400
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

FIG 16

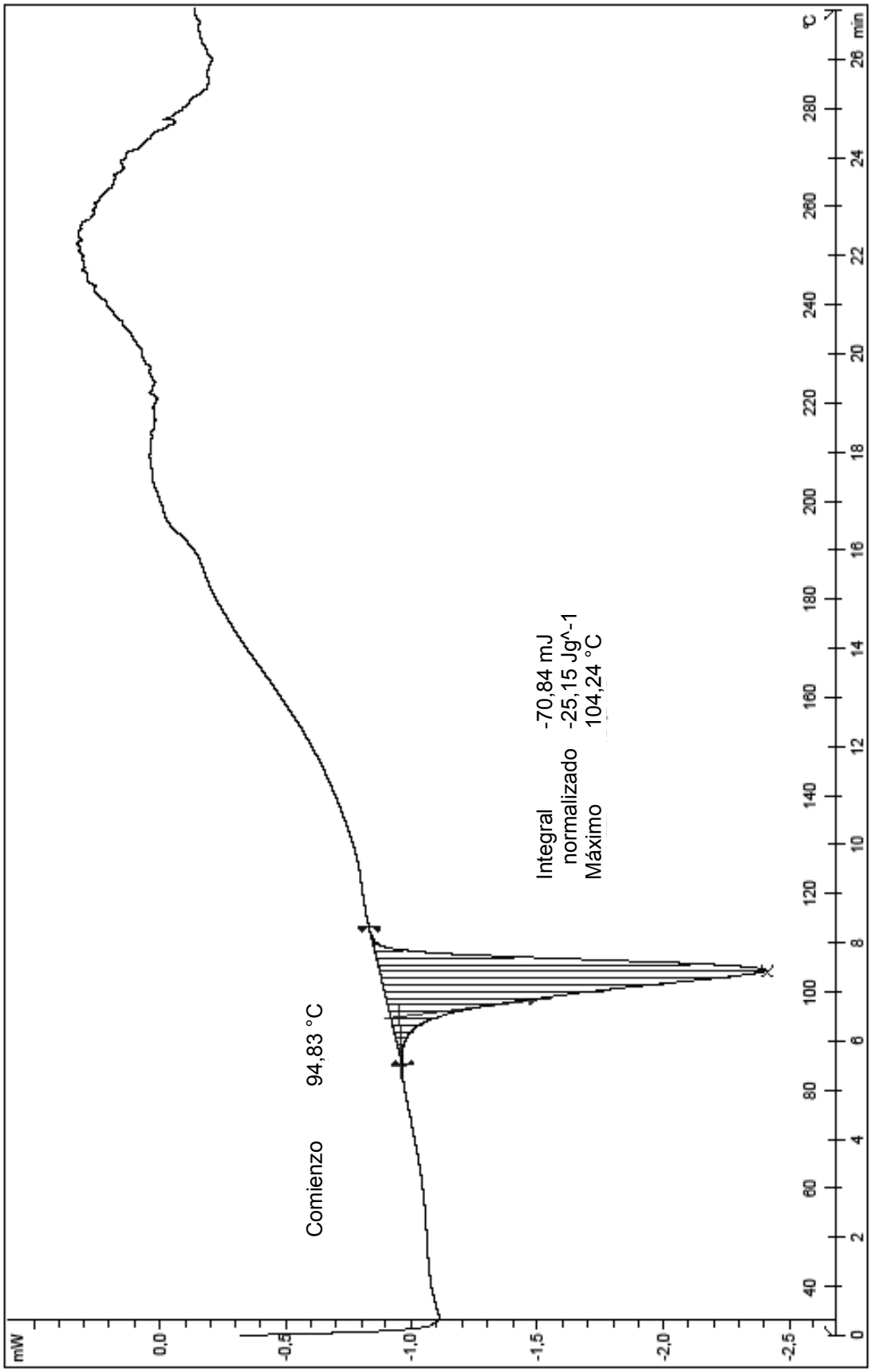

mW
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
-2,0
-2,5
°C
min
Comienzo 94,83 °C
Integral -70,84 mJ
normalizado -25,15 Jg^-1
Máximo 104,24 °C

FIG 17

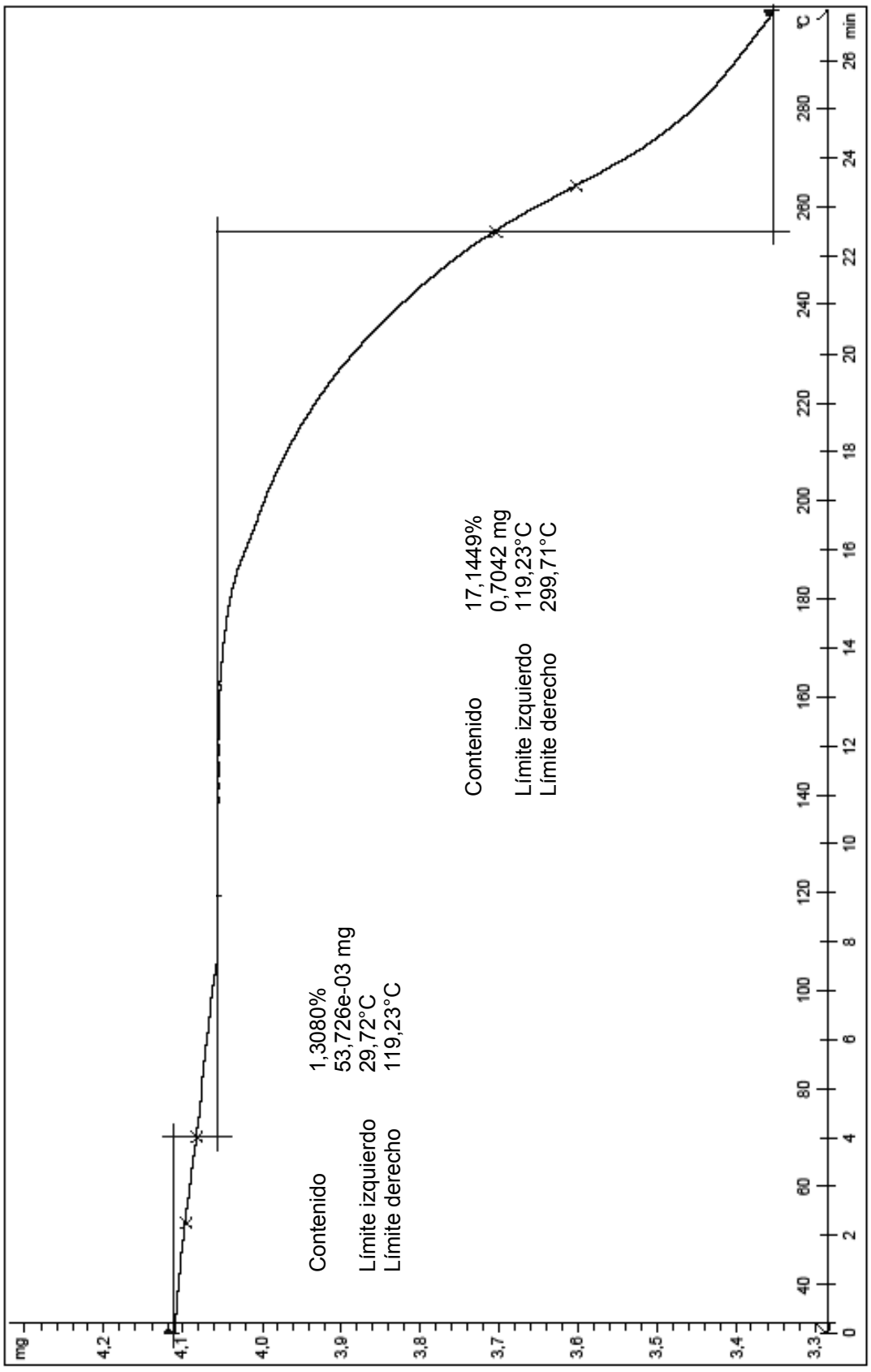

mg
4,2
4,1
4,0
3,9
3,8
3,7
3,6
3,5
3,4
3,3
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26 min
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
Contenido 1,3080%
53,726e-03 mg
Límite izquierdo 29,72°C
Límite derecho 119,23°C
Contenido 17,1449%
0,7042 mg
Límite izquierdo 119,23°C
Límite derecho 299,71°C

FIG 18

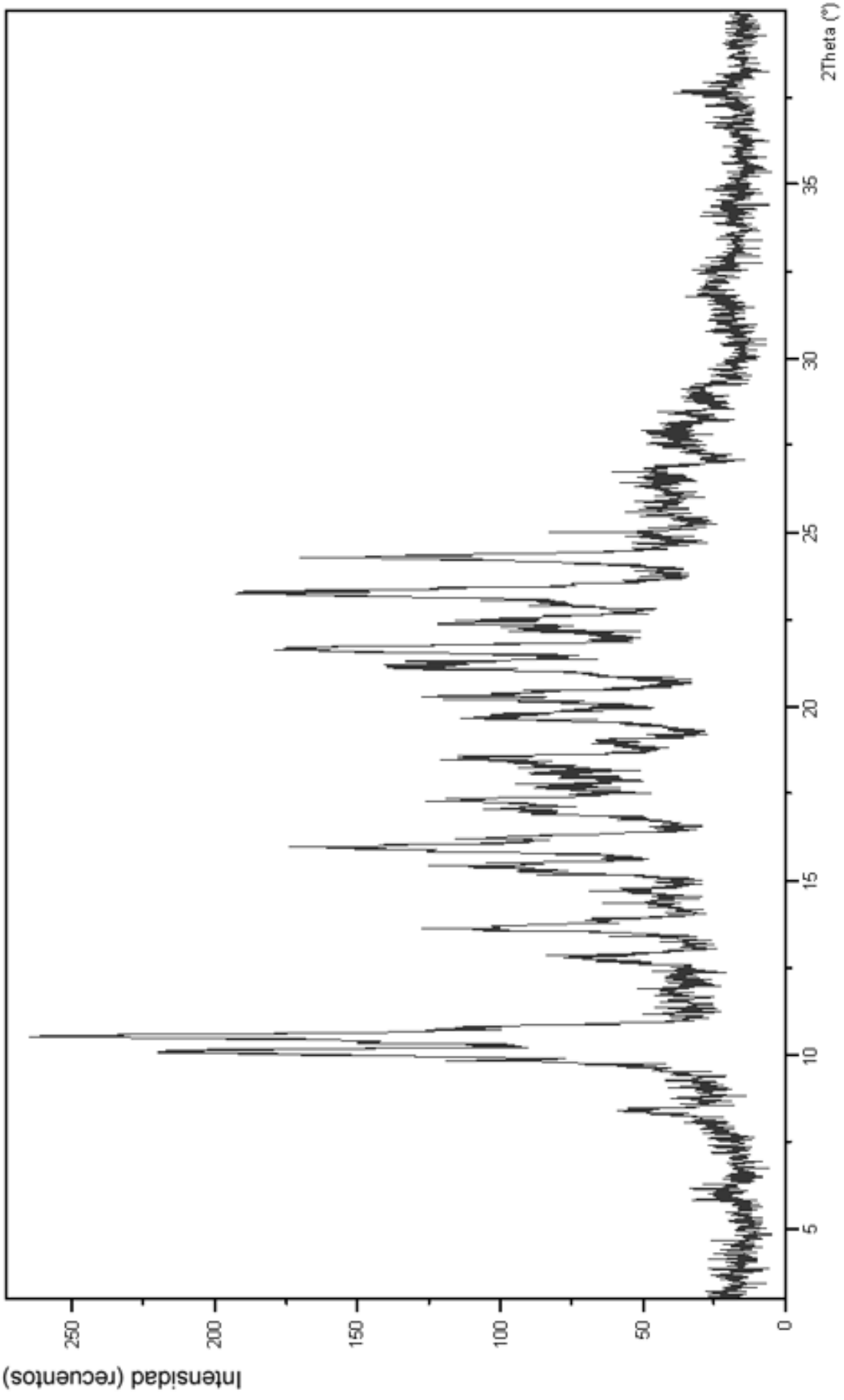

Intensidad (recuentos)
0
50
100
150
200
250
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

FIG 19

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201330492

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 05.04.2013

(32) Fecha de prioridad: **11-04-2012**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** ***A61K31/4184*** (2006.01)
A61P9/12 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	ES 2303634 T3 (BOEHRINGER INGELHEIM INT et al.) 16.08.2008, página 9, líneas 16-32; reivindicaciones 1-3.	1-4,12-14
X	WO 2007050485 A2 (MERCK & CO INC et al.) 03.05.2007, página 15, línea 3 – página 16, línea 16; reivindicaciones.	1
X	WO 2007056546 A1 (NOVARTIS AG et al.) 18.05.2007, página 7, párrafos 2,3; página 31, párrafo 2 – página 32, párrafo 3.	1

Categoría de los documentos citados
X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
29.09.2014	N. Vera Gutierrez	1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.09.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	5-11	**SI**
	Reivindicaciones	1-4, 12-14	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	5-11	**SI**
	Reivindicaciones	1-4, 12-14	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2303634 T3 (BOEHRINGER INGELHEIM INT et al.)	16.08.2008
D02	WO 2007050485 A2 (MERCK & CO INC et al.)	03.05.2007
D03	WO 2007056546 A1 (NOVARTIS AG et al.)	18.05.2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una forma cristalina que comprende un sartán, como ácido libre o como sal fisiológicamente aceptable, y al menos un betabloqueante, como forma libre o como sal fisiológicamente aceptable; más concretamente a una forma cristalina que es una sal de telmisartán y metoprolol o una sal de telmisartán y atenolol.

El documento D01 divulga una formulación farmacéutica de la sal sódica de telmisartán a la que se puede incorporar un agente betabloqueante como atenolol o metoprolol (página 9, líneas 31-32).

El documento D02 divulga composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipertensión que comprenden losartán y un antidiabético. Las composiciones pueden incluir un agente antihipertensivo, por ejemplo atenolol o bisoprolol (página 16, líneas 15-16).

El documento D03 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden valsartán y un inhibidor de la endopeptidasa neutra. Las composiciones pueden contener un agente antihipertensivo como atenolol, metoprolol o bisoprolol (página 32, líneas 10-11).

A la vista de los documentos citados, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-4, 12-14 no es nueva (Artículo 6.1 L.P.).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen formas cristalinas como las recogidas en las reivindicaciones 5-11 de la solicitud (sal de telmisartán y metoprolol, sal de telmisartán y atenolol), ni indicios que lleven al experto en la materia a concebir tales formas cristalinas. Se considera que estas reivindicaciones son nuevas e implican actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).