(11) Número de Publicação: **PT 1636185 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 209/42 (2011.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.06.18**

(30) Prioridade(s): **2003.06.24 CH 110903**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.03.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.01.11**
074/2012

(73) Titular(es):
LES LABORATOIRES SERVIER
22, RUE GARNIER 92278 NEUILLY SUR SEINE **FR**

(72) Inventor(es):
CHRISTOPH STRÄSSLER **CH**
VIT LELLEK **CH**
ROGER FÄSSLER **CH**

(74) Mandatário:
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **NOVAS FORMAS CRISTALINAS DE PERINDOPRIL ERBUMINA**

(57) Resumo:
SÃO REVELADAS DUAS NOVAS FORMAS CRISTALINAS  E  DE PERINDOPRIL ERBUMINA, AS QUAIS SÃO ADEQUADAS COMO SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS EM MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES, ESPECIALMENTE DE TENSÃO ARTERIAL ALTA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. A FORMA CRISTALINA  É OBTIDA POR CRISTALIZAÇÃO DE PERINDOPRIL ERBUMINA EM MTBE CONTENDO 1,5 A 2,5 PORCENTO (V/V) DE ÁGUA A 30 A 45 ºC, PREFERIVELMENTE 34 A 45 ºC, TENDO LUGAR ESSA CRISTALIZAÇÃO, CONVENIENTEMENTE, POR AGITAÇÃO. A FORMA CRISTALINA  TRANSFORMA-SE NA FORMA CRISTALINA  SE A ÁGUA FOR REMOVIDA, NA PRÁTICA POR DESTILAÇÃO AZEOTRÓPICA, PREFERIVELMENTE A 35 A 37 ºC, E A AGITAÇÃO CONTINUA DURANTE PELO MENOS 15 H A 30 A 45 ºC, PREFERIVELMENTE 35 A 37 ºC. A FORMA CRISTALINA  TAMBÉM PODE SER OBTIDA POR AGITAÇÃO DA FORMA CRISTALINA  OU  EM ÉTER TERC-BUTÍLICO E METÍLICO, CONTENDO 0,9 A 1,4 PORCENTO (V/V) DE ÁGUA A 33 A 38 ºC, SOB INOCULAÇÃO DA MESMA COM A FORMA CRISTALINA . A FORMA CRISTALINA  PODE AINDA SER OBTIDA POR AGITAÇÃO DA FORMA CRISTALINA  OU  EM ÉTER TERC-BUTÍLICO E METÍLICO CONTENDO 0,9 A 1,4 PORCENTO (V/V) DE ÁGUA A 28 A 35 ºC, SOB INOCULAÇÃO DA MESMA COM A FORMA CRISTALINA , OU POR AGITAÇÃO DA FORMA CRISTALINA  OU  EM ÉTER TERC-BUTÍLICO E METÍLICO CONTENDO 1,5 A 2,0 PORCENTO (V/V) DE ÁGUA A 35 A 38 ºC.

RESUMO

"NOVAS FORMAS CRISTALINAS DE PERINDOPRIL ERBUMINA"

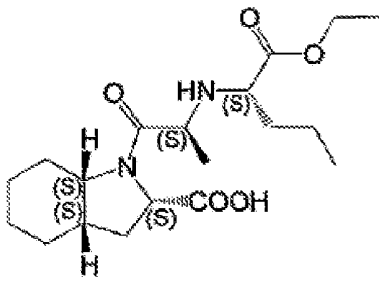
São reveladas duas novas formas cristalinas δ e ε de perindopril erbumina, as quais são adequadas como substâncias terapêuticas em medicamentos usados para tratamento de doenças cardiovasculares, especialmente de tensão arterial alta e insuficiência cardíaca. A forma cristalina ε é obtida por cristalização de perindopril erbumina em MTBE contendo 1,5 a 2,5 porcento (*v/v*) de água a 30 a 45 °C, preferivelmente 34 a 45 °C, tendo lugar essa cristalização, convenientemente, por agitação. A forma cristalina ε transforma-se na forma cristalina δ se a água for removida, na prática por destilação azeotrópica, preferivelmente a 35 a 37 °C, e a agitação continua durante pelo menos 15 h a 30 a 45 °C, preferivelmente 35 a 37 °C. A forma cristalina δ também pode ser obtida por agitação da forma cristalina α ou β em éter *terc*-butílico e metílico, contendo 0,9 a 1,4 porcento (*v/v*) de água a 33 a 38 °C, sob inoculação da mesma com a forma cristalina δ. A forma cristalina ε pode ainda ser obtida por agitação da forma cristalina α ou β em éter *terc*-butílico e metílico contendo 0,9 a 1,4 porcento (*v/v*) de água a 28 a 35 °C, sob inoculação da mesma com a forma cristalina ε, ou por agitação da forma cristalina α ou β em éter *terc*-butílico e metílico contendo 1,5 a 2,0 porcento (*v/v*) de água a 35 a 38 °C.

DESCRIÇÃO

"NOVAS FORMAS CRISTALINAS DE PERINDOPRIL ERBUMINA"

A presente invenção descreve duas novas formas cristalinas de perindopril erbumina.

Perindopril (ácido (2S,3aS,7aS)-1-[2-(1-etoxi-carbonil-(S)-butilamino)-(S)-propionil]-octa-hidroindole-2--carboxílico tem a seguinte fórmula (I):



(I)

Perindopril erbumina é o sal *tert*-butilamino de perindopril.

Perindopril atua como um inibidor da ACE (ACE = enzima de conversão da angiotensina) e é usada para o tratamento de doenças cardiovasculares; especificamente, para o tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca.

EP 49658, US 4508729, EP 308341 e US 4914214 assim como EP 1256590 e WO 01/58868 descrevem métodos para sintetizar perindopril.

WO 01/87835, WO 01/87836 e WO 01/83439 descrevem as cristalizações de perindopril erbumina em acetato de etilo (WO 01/87835), em diclorometano ou acetato de etilo (WO 01/87836) assim como em clorofórmio (WO 01/83439) e as assim obtidas formas cristalinas α (WO 01/87835), β (WO 01/87836) e γ (WO 01/83439).

Foi agora descoberto que por meio da cristalização de perindopril erbumina de qualquer forma cristalina em éter *terc*-butílico e metílico, contendo 0,9-2,5% (*v/v*) de água, e/ou pela conversão das formas cristalina α ou β de perindopril erbumina em éter *terc*-butílico e metílico contendo 0,9-2,5% (*v/v*) de água, dependendo das condições exatas, foi verificado que:

- duas outras formas cristalinas δ e ε podem ser obtidas. Estas novas formas cristalinas δ e ε são caraterizadas pelos seguintes dados de XRD (Ver Quadros 1 e 2 abaixo).

A presente invenção diz respeito, em particular, a um método para a preparação de perindopril erbumina da forma cristalina δ caraterizada por a perindopril erbumina de qualquer forma cristalina dada ser cristalizada em éter *terc*-butílico e metílico contendo 0,9-1,4% (*v/v*) de água ou 1,5-2,5% (*v/v*) de água, em que

- a perindopril erbumina de qualquer forma cristalina dada é cristalizada a 30-45 °C em éter *terc*-butílico e metílico contendo 1,5-2,5% (*v/v*) de água, e o precipitado que é obtido, após remoção da água, é agitado durante pelo menos 15 horas a 30-45 °C; ou
- a perindopril erbumina da forma cristalina α ou β é agitada a 33-38 °C em éter *terc*-butílico e metílico contendo 0,9-1,4% (*v/v*) de água, com inoculação com a forma cristalina δ, em que a forma cristalina δ de perindopril erbumina exibe os seguinte dados de XRD (medidos num difratómetro de pós usando radiação CuKα):

QUADRO 1

Ângulo 2 teta (°)	Espaçamento d da rede (Å)	Intensidade relativa $I/I_{máx}$ (%)
5,27	16,79	2
8,93	9,93	100
9,75	9,10	32
10,65	8,34	10
11,63	6,10	25
14,97	5,97	39
15,27	5,85	48
15,95	5,61	53

(continuação)

Ângulo 2 teta (°)	Espaçamento d da rede (Å)	Intensidade relativa $I/I_{máx}$ (%)
16,41	5,46	24
17,27	5,19	18
17,87	5,02	15
18,63	4,83	13
19,99	4,51	29
20,37	4,43	26
21,31	4,24	57
21,83	4,15	37
22,49	4,03	26
23,15	3,92	19
23,65	3,84	29
23,99	3,79	16
24,71	3,69	15
25,33	3,60	15
25,75	3,55	15
26,43	3,46	21
26,77	3,42	18
28,19	3,26	24

Nota: Devido aos efeitos da textura, como é conhecido, as intensidades podem variar.

QUADRO 2

Dados de XRD de perindopril erbumina, forma cristalina ε (as intensidades relativas foram tiradas do diagrama do pó obtido por radiação CuK_{α})

Ângulo 2 teta (°)	Espaçamento d da malha (Å)	Intensidade relativa $I/I_{máx}$ (%)
5,28	16,75	2
8,43	10,52	22
8,87	10,00	100
9,45	9,39	92
10,01	8,87	20
13,58	6,57	6
14,21	6,28	14
14,79	6,04	61
15,31	5,84	53
15,84	5,65	49
16,43	5,45	13
16,84	5,32	13
17,65	5,09	18
18,65	4,82	11
19,87	4,54	29
21,21	4,26	49
21,79	4,15	55
22,79	3,98	27

(continuação)

Ângulo 2 teta (°)	Espaçamento d da malha (Å)	Intensidade relativa $I/I_{máx}$ (%)
23,52	3,86	30
24,25	3,75	25
25,83	3,54	23
26,55	3,45	25
27,25	3,37	15
28,11	3,27	27

Nota: Devido aos efeitos da textura, como é conhecido, as intensidades podem variar.

Durante a cristalização da perindopril erbumina de qualquer forma cristalina em éter *terc*-butílico e metílico (MTBE) contendo 1,5-2,5% de água, a forma cristalina ε é obtida a 30-45 °C, preferivelmente 34-45 °C; convenientemente, a referida cristalização ocorre enquanto se agita. Quando a água é em seguida removida, convenientemente por meio de destilação azeotrópica e preferivelmente a 35-37 °C, a substância é depois disso agitada durante pelo menos outras 15 horas a 30-45 °C, preferivelmente 35-37 °C, tempo depois do qual a forma cristalina ε muda para a forma cristalina δ.

Além disso, as formas cristalinas α e β de perindopril erbumina que são conhecidas da técnica anterior

podem ser convertidas a uma forma cristalina δ por agitação de éter *terc*-butílico e metílico (MTBE), contendo 0,9-1,4% (*v/v*) de água, preferivelmente 1,0-1,1% (*v/v*) de água, a 33-38 °C, preferivelmente 35-37 °C, e inoculação com a forma cristalina δ.

As formas α e β que são conhecidas da técnica anterior podem ser convertidas a uma forma cristalina ε a 28-35 °C, preferivelmente 31-33 °C, em éter *terc*-butílico e metílico (MTBE) contendo 0,9-1,4% (*v/v*) de água, preferivelmente 1,0-1,1% (*v/v*) de água, por inoculação com a forma cristalina ε.

Estas conversões também podem ser alcançadas sem inoculação; mas, se assim é, não é possível predizer com certeza quanto a se a forma δ ou a forma ε ou misturas destas formas será obtida nas áreas de fronteira.

A conversão das formas cristalinas α e β numa forma cristalina ε também pode ser alcançada a 35-38 °C em éter *terc*-butílico e metílico (MTBE) contendo 1,5-2,0% (*v/v*) de água.

As duas formas cristalinas δ e ε de perindopril erbumina podem ser usadas como substâncias ativas terapêuticas e processadas em conjunção com um material agente de suporte farmaceuticamente aceitável num medicamento. O referido medicamento pode ser usado no tratamento de doenças cardiovasculares; especificamente, hipertensão e insuficiência cardíaca.

Materiais agentes de suporte farmaceuticamente aceitáveis para a produção de medicamentos são geralmente conhecidos na técnica e fazem parte da perícia duma pessoa perita na técnica.

Devido ao facto de que diferentes formas de uma substância ativa farmacêutica, tal como *e. g.* novas formas cristalinas, tipicamente têm variáveis biodisponibilidades, comportamentos de dissolução e velocidades de dissolução, que podem ser de grande utilidade para qualquer paciente respetivo porque elas podem permitir o abaixamento de dosagens ou o prolongamento dos intervalos de dosagem reduzindo por este meio os custos da medicação.

Os seguintes exemplos ilustrarão a invenção com maior detalhe.

Os espetros de XRD foram medidos por meio de um difratómetro de pós Philips ADP1700 numa radiação de Cu das linhas $K_{\alpha 1}$ = 0,15406 nm e $K_{\alpha 2}$ = 0,15444 nm, assim como uma voltagem de 40 kV.

EXEMPLO 1

Forma cristalina ε de perindopril erbumina

5,00 g de perindopril erbumina foram suspensos em 50 mL de MTBE e misturados com 0,95 mL de água. A suspensão obtida foi aquecida, enquanto se agita, a 48 °C, e por esse

meio resultou uma solução límpida. Enquanto se agitava, esta solução foi arrefecida até 41 °C. A esta temperatura, ocorreu a inoculação e a cristalização começou. A agitação foi continuada durante 30 min a 40-41 °C; em seguida a substância foi arrefecida ao longo de 1 hora até 34 °C. O precipitado assim resultante foi separado por filtração e lavado com 10 mL de MTBE. Após secagem, 1,85 g de perindopril erbumina foram obtidos numa forma cristalina ε.

EXEMPLO 2

Forma cristalina δ de perindopril erbumina

11,09 g de perindopril erbumina foram suspensos em 130 mL de MTBE, e 2 mL de água foram adicionados. Enquanto se agitava, a suspensão obtida foi aquecida até 51 °C, e por esse meio resultou uma solução límpida. Esta solução foi arrefecida até 35 °C, enquanto se agita, ao longo dum intervalo de 120 min. A inoculação ocorreu a 44 °C e a cristalização começou. 50 mL de MTBE foram separados por destilação ao longo dum intervalo de 45 min a pressão reduzida e uma temperatura de 35-37 °C. A água também foi azeotropicamente removida durante este passo. Em seguida, 50 mL de MTBE foram readicionados e 50 mL de MTBE foram uma vez mais separados por destilação a 35-37 °C ao longo dum intervalo de 60 min e a pressão reduzida. A agitação foi continuada durante outras 15 horas a 35-37 °C, e o precipitado obtido foi separado por filtração e lavado com 10 mL de MTBE. Após secagem, 8,42 g de perindopril erbumina foram obtidos numa forma cristalina δ.

EXEMPLO 3:

Conversão da forma cristalina α na forma cristalina δ

8,50 g de perindopril erbumina da forma cristalina α foram suspensos em 85 mL de MTBE e aquecidos, enquanto se agita, a 35-37 °C. Foram adicionados a isto 0,85 mL de água, seguido por 0,17 g de cristais em inoculação da forma cristalina δ. A suspensão obtida foi agitada durante 23 horas a 35-37 °C; o precipitado foi em seguida separado por filtração. Após secagem, foram obtidos 7,00 g da forma cristalina δ.

EXEMPLO 4

Conversão da forma cristalina α na forma cristalina ε

21,66 g de perindopril erbumina da forma cristalina α foram suspensos em 216 mL de MTBE e aquecidos, enquanto se agita, a 33-35 °C. Foram adicionados a isto 2,16 mL de água, e a suspensão obtida foi agitada durante 14 horas a 33-35 °C. Após filtração e secagem do precipitado, foram obtidos 18,68 g da forma cristalina ε.

EXEMPLO 5

Conversão da forma cristalina β na forma cristalina δ

4,00 g de perindopril erbumina de forma cristalina β foram suspensos em 40 mL de MTBE, e foram adicionados 0,36 mL de água. A suspensão obtida foi aquecida a 35-37 °C e agitada durante 20 horas a 35-37 °C. Após

filtração e secagem do precipitado, foi obtida a forma cristalina δ.

EXEMPLO 6

Conversão da forma cristalina α na forma cristalina ε

7,55 g de perindopril erbumina da forma cristalina α foram suspensos em 75 mL de MTBE e aquecidos, enquanto se agita, a 35-37 °C. Foram adicionados a isto 1,32 mL de água, e a suspensão obtida foi agitada durante 20 horas a 35-37 °C. Após filtração e secagem do precipitado, foram obtidos 2,31 g da forma cristalina ε.

Lisboa, 5 de Abril de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Um método para a preparação de perindopril erbumina da forma cristalina δ **caraterizada por** a perindopril erbumina de qualquer forma cristalina dada ser cristalizada em éter *terc*-butílico e metílico contendo 0,9-2,5% (*v/v*) de água, em que

- a perindopril erbumina de qualquer forma cristalina dada é cristalizada a 30-45 °C em éter *terc*-butílico e metílico contendo 1,5-2,5% (*v/v*) de água, e o precipitado que é obtido, após remoção da água, é agitado durante pelo menos 15 horas a 30-45 °C; ou
- a perindopril erbumina da forma cristalina α ou β é agitada a 33-38 °C em éter *terc*-butílico e metílico contendo 0,9-1,4% (*v/v*) de água, com inoculação com a forma cristalina δ, em que a forma cristalina δ de perindopril erbumina exibe os seguinte dados de XRD (medidos num difratómetro de pós usando radiação CuKα):

Ângulo 2 teta (°)	Espaçamento d da rede (Å)	Intensidade relativa $I/I_{máx}$ (%)
5,27	16,79	2
8,93	9,93	100
9,75	9,10	32
10,65	8,34	10

(continuação)

Ângulo 2 teta (°)	Espaçamento d da rede (Å)	Intensidade relativa $I/I_{máx}$ (%)
14,63	6,10	25
14,97	5,97	39
15,27	5,85	48
15,95	5,61	53
16,41	5,46	24
17,27	5,19	18
17,87	5,02	15
18,63	4,83	13
19,99	4,51	29
20,37	4,43	26
21,31	4,24	57
21,83	4,15	37
22,49	4,03	26
23,15	3,92	19
23,65	3,84	29
23,99	3,79	16
24,71	3,69	15
25,33	3,60	15
25,75	3,55	15
26,43	3,46	21
26,77	3,42	18
28,19	3,26	24

2. Um método para a preparação de um medicamento contendo a forma cristalina δ de perindopril erbumina, em que a perindopril erbumina de qualquer forma cristalina dada é cristalizada em éter *terc*-butílico e metílico contendo 0,9-2,5% (*v/v*) de água, em que

- a perindopril erbumina de qualquer forma cristalina dada é cristalizada a 30-45 °C em éter *terc*-butílico e metílico contendo 1,5-2,5% (*v/v*) de água, e o precipitado que é obtido, após remoção da água, é agitado durante pelo menos 15 horas a 30-45 °C; ou
- a perindopril erbumina da forma cristalina α ou β é agitada a 33-38 °C em éter *terc*-butílico e metílico contendo 0,9-1,4% (*v/v*) de água, com inoculação com a forma cristalina δ, em que a forma cristalina δ de perindopril erbumina exibe os seguinte dados de XRD (medidos num difratómetro de pós usando radiação CuKα):

Ângulo 2 teta (°)	Espaçamento d da malha (Å)	Intensidade relativa $I/I_{máx}$ (%)
5,27	16,79	2
8,93	9,93	100
9,75	9,10	32
10,65	8,34	10
14,63	6,10	25
14,97	5,97	39

(continuação)

Ângulo 2 teta (°)	Espaçamento d da malha (Å)	Intensidade relativa $I/I_{máx}$ (%)
15,27	5,85	48
15,95	5,61	53
16,41	5,46	24
17,27	5,19	18
17,87	5,02	15
18,63	4,83	13
19,99	4,51	29
20,37	4,43	26
21,31	4,24	57
21,83	4,15	37
22,49	4,03	26
23,15	3,92	19
23,65	3,84	29
23,99	3,79	16
24,71	3,69	15
25,33	3,60	15
25,75	3,55	15
26,43	3,46	21
26,77	3,42	18
28,19	3,26	24

3. Um método de acordo com a Reivindicação 2, em que o medicamento é usado para o tratamento de doenças cardiovasculares.

4. Um método de acordo com a Reivindicação 3, em que as doenças cardiovasculares são tensão arterial alta e insuficiência cardíaca.

Lisboa, 5 de Abril de 2012

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- EP 49658 A
- US 4508729 A
- EP 308341 A
- US 4814214 A
- EP 1256590 A
- WO 0158868 A
- WO 0187835 A
- WO 0187836 A
- WO 0163439 A