



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

(21) **PI0614622-8 A2**

(22) Data de Depósito: 10/08/2006  
(43) Data da Publicação: 12/04/2011  
(RPI 2101)



(51) *Int.Cl.:*  
C07K 5/06  
A61K 38/05

(54) Título: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL ERBUMINA**

(30) Prioridade Unionista: 12/08/2005 SI P200500232

(73) Titular(es): Lek Pharmaceuticals D. D.

(72) Inventor(es): BORUT FURLAN, ZORAN HAM

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006007926 de 10/08/2006

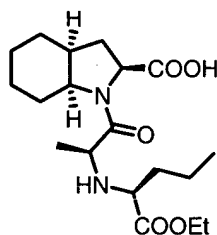
(87) Publicação Internacional: WO 2007/020012 de 22/02/2007

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL ERBUMINA. A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de perindopril erbumina pura. A presente invenção também refere-se a um novo processo para a preparação da forma cristalina D da perindopril erbumina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL ERBUMINA**".

A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de perindopril erbumina pura. A presente invenção também refere-se a um novo processo para a preparação da forma cristalina D de perindopril erbumina.

Perindopril e seus sais farmacologicamente aceitáveis são conhecidos como inibidores de enzima conversora de angiotensina e são usados no tratamento de doenças cardiovasculares, especialmente no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca. O perindopril é quimicamente conhecido como o ácido (2S, 3aS, 7aS)-((2-(1-(etoxicarbonil)-(S)-butilamino)-(S)-propionil) octahidro-indol-2-carboxílico e pode ser representado pela fórmula (I).



(I)

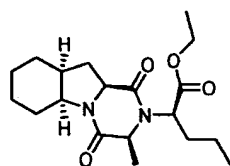
O perindopril foi primeiro descrito na EP 0049658 B1 e na US 4.508.729 como o isômero S, S, S, S, S opticamente puro na forma de sal de sódio. Numerosas patentes e pedidos de patente posteriores, tais como EP 0308341 B1, EP 1279665 A1, EP 1333026 A1, WO 2004/099236 descrevem vários processos para a preparação de perindopril.

O sal de terc-butilamina de perindopril, conhecido como perindopril erbumina, que é amplamente usado em produtos farmacêuticos, foi primeiro descrito na EP 0308341 B1. A perindopril erbumina pode ser obtida em diferentes formas cristalinas dependendo das condições de cristalização, por exemplo, sistema de solvente, concentração da perindopril erbumina e cinética do resfriamento. A EP 1296947 B1 descreve a cristalização da forma cristalina  $\alpha$  da perindopril erbumina partindo de acetato de etila, A EP 1294689 A descreve a cristalização da forma cristalina  $\beta$  da perindopril erbumina partindo de diclorometano ou de acetato de etila, A EP 1296948 B1

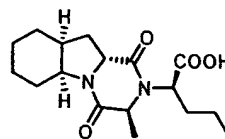
descreve a cristalização da forma cristalina  $\gamma$  partindo de clorofórmio e o WO 2004/113293 descreve a cristalização da forma cristalina  $\delta$  e da forma cristalina  $\epsilon$  da perindopril erbumina. A forma cristalina  $\epsilon$  é obtida por cristalização partindo de terc-butil metil éter que contém 1,5 até 2,5 % (volume/ volume) de água, ao passo que a forma cristalina  $\delta$  é obtida partida da forma  $\epsilon$  por destilação azeotrópica.

A EP 0308341 B1 descreve um processo industrial para a preparação de perindopril por acoplamento de ácido (2S, 3aS, 7aS)-2-octahidroindol-2-carboxílico protegido com N-[(S)-1-carbetoxibutil]-(S)-alanina na presença de diciclohexilcarbodiimida e 1-hidroxibenzotriazol. A perindopril erbumina é obtida partindo do perindopril bruto por cristalização após a adição da terc-butil amina. O inconveniente deste processo é a formação de subprodutos que podem ser derivados da diciclohexilcarbodiimida, que são difíceis de remover. Por esta razão, são necessárias etapas adicionais de purificação para se obter perindopril puro e/ou perindopril erbumina pura.

Além dos subprodutos formados durante o processo de preparação, também estão presentes produtos de degradação de perindopril como impurezas no perindopril bruto. O perindopril e seus sais são compostos quimicamente altamente sensíveis e são suscetíveis à degradação por meio de a) isomerização em alguns centros quirais, b) hidrólise do grupo éster da cadeia lateral e/ou c) ciclização intramolecular para formar as dicetopiperazinas. Duas das dicetopiperazinas as mais críticas são o 2-((3S, 5aS, 9aS, 10aS)-3-metil-1,4-dioxo-decahidropirazino [1,2-a] indol-2(1H)-il) pentanoato de (R)-etila representado como dicetopiperazina I e o ácido 2-((3S, 5aS, 9aS, 10aR)-3-metil-1,4-dioxo-decahidropirazino [1,2-a] indol-2(1H)-il) pentanóico representado como dicetopiperazina II (formulas como apresentadas a seguir), também indicados na European Pharmacopoea 5.1 como impurezas F e C, respectivamente.



Dicetopiperazina I



Dicetopiperazina II

O WO 01/58868 descreve um processo aperfeiçoado para a preparação de perindopril partindo do benzil éster do ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidroindol-2-carboxílico para-toluenossulfonato e da N-[(S)-etoxicarbonil-1-butil]- (S)-alanina na presença de dicitlohexilcarbodiimida, 1-  
5 hidroxibenzotriazol e opcionalmente trietilamina. A formação de subprodutos que podem ser derivados da dicitlohexilcarbodiimida é diminuída pelo controle restrito de quantidades de reagentes usados no processo. Entretanto, o processo descrito por si não resolve o problema de outras impurezas.

Os problemas das impurezas que podem ser derivadas da dicitlohexilcarbodiimida é completamente resolvido por processos para a preparação de perindopril que evitam o uso da dicitlohexilcarbodiimida. Por exemplo, tais processos são descritos nos pedidos de patente EP 1279665 A1 e EP 1333026 A1. No entanto, a perindopril erbumina obtida pela reação da terc-butil amina com perindopril bruto preparado de acordo com os processos descritos nestes pedidos de patente precisa ser adicionalmente purificada por diferentes processos de purificação, tal como recristalização térmica ou tratamento com carvão vegetal.  
10  
15

Pode-se também mencionar o WO 2004/046172 que descreve um processo para a preparação perindopril erbumina altamente pura, em que um precursor protegido de perindopril é desprotegido na presença de uma base, por exemplo, a terc-butil amina, para se obter o sal de perindopril, por exemplo, a perindopril erbumina, diretamente sem isolamento de perindopril bruto. Uma formação de impurezas de dicetopiperazina durante o processo de fabricação é minimizada em virtude do breve tempo da reação. No entanto, outras impurezas precisam ser removidas a perindopril erbumina obtida pela etapa de cristalização adicional.  
20  
25

O WO 2005/019173 descreve um processo para a preparação de perindopril erbumina pura partindo de perindopril bruto por extração da solu-

ção aquosa de perindopril bruto ou de seu sal com solvente orgânico adequado no pH de desde 4,0 até 6,5, seguido pela separação da camada orgânica e a preparação da perindopril erbumina pela adição da terc-butil amina. O inconveniente deste processo é um grande número de etapas o que  
5 pode resultar em baixo rendimento.

Há uma necessidade contínua de se desenvolver um processo simples e eficaz para a preparação de perindopril erbumina pura partindo de perindopril bruto, que não requer purificação adicional da perindopril erbumina obtida e pode ser aplicado em escala industrial.

10 A presente invenção fornece um processo aperfeiçoado para a preparação de perindopril erbumina pura partindo de perindopril bruto, o dito processo aperfeiçoado sendo especialmente eficaz na remoção de impurezas de dicetopiperazina. Além disso, o dito processo é simples e pode ser aplicado em escala industrial.

15 Um primeiro objetivo da presente invenção está relacionado a um processo para a preparação de perindopril erbumina cristalina que compreende as etapas de:

(a) fornecer uma solução de perindopril bruto em éster alifático úmido ou em uma mistura de ésteres alifáticos úmidos,

20 (b) adicionar a terc-butil amina à dita solução,

(c) cristalizar a perindopril erbumina e

(d) isolar a perindopril erbumina cristalina.

O processo da presente invenção permite que se obtenha uma perindopril erbumina pura contendo menos do que 0,20 % (peso/peso) de impurezas de dicetopiperazina, preferivelmente contendo menos do que 0,10  
25 % (peso/peso) de impurezas de dicetopiperazina.

"Éster alifático úmido" na presente invenção significa o éster alifático enriquecido ou saturado com água. Preferivelmente, o éster alifático úmido enriquecido com água contém desde 1% (volume/volume) até 6 % (volume/volume) de água, mais preferivelmente desde 2 % (volume/volume) até  
30 4 % (volume/volume) de água, mais preferivelmente ainda desde 2 % (volume/volume) até 3 % (volume/volume) de água.

Na etapa (a), o éster alifático úmido é preferivelmente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil ésteres úmidos de ácidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carboxílicos alifáticos. Preferivelmente os C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil ésteres úmidos de ácidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carboxílicos alifáticos incluem, porém não estão limitados a, acetato de etila úmido, acetato de isopropila úmido, acetato de butila úmido e propionato de etila úmido. Mais Preferivelmente o éster alifático úmido usado na etapa (a) é o acetato de etila úmido. Preferivelmente o acetato de etila úmido usado na etapa (a) contém desde 1 % (volume/volume) até 6 % (volume/volume) de água, mais preferivelmente desde 2 % (volume/volume) até 4 % (volume/volume) de água, mais preferivelmente ainda desde 2 % (volume/volume) até 3 % (volume/volume) de água.

A saturação de acetato de etila pode ser realizada por agitação do mesmo com água em um funil de separação com separação adicional da fase aquosa. Para se evitar gotas de água residuais, a fase de acetato de etila foi resfriada, preferivelmente até a temperatura de desde -20 °C até -10 °C e cuidadosamente decantada de gotas de água. Tal acetato de etila contém água em concentração abaixo da saturação à temperatura ambiente e um dos ésteres alifáticos úmidos preferidos que possam ser utilizados na etapa (a).

Foi descoberto surpreendentemente que quando a cristalização de perindopril erbumina for realizada no éster alifático úmido ou em uma mistura de ésteres alifáticos úmidos de acordo com o processo da presente invenção, a forma cristalina da perindopril erbumina obtida não corresponde às formas cristalinas conhecidas na técnica anterior, porém a uma nova forma cristalina de perindopril erbumina que tem um padrão de difração de raios X no pó diferente. A nova forma cristalina da perindopril erbumina, denominada forma D, tem um padrão de difração de raios X no pó que compreende os seguintes ângulos de reflexão característicos  $2\theta$ : 5,3  $\pm$  0,2°, 10,7  $\pm$  0,2°, 16,0  $\pm$  0,2°, 24,4  $\pm$  0,2° e 26,9  $\pm$  0,2°. A nova forma cristalina D tem um padrão de difração de raios X no pó como representado na figura 1 que tem os seguintes ângulos  $2\theta$  característicos:

Ângulo $2\theta$ (°)	Intensidade relativa (%)
5,3	4,7

	8,4	7,0
	9,4	34,4
	10,7	5,0
	14,7	15,7
5	15,5	33,3
	16,0	100,0
	16,7	6,6
	17,7	9,2
	18,3	10,2
10	21,1	22,1
	21,5	59,3
	21,7	25,6
	23,0	6,0
	23,5	9,0
15	24,4	12,7
	25,7	6,9
	26,9	18,1
	27,3	6,7
	28,1	2,8

20 Uma outra modalidade objetivo da presente invenção está relacionada a um processo para a preparação da forma cristalina D da perindopril erbumina que compreende as etapas de:

- (a) fornecer uma solução de perindopril bruto no éster alifático úmido ou em uma mistura de ésteres alifáticos úmidos,
- 25 (b) adicionar a terc-butil amina à dita solução,
- (c) cristalizar a forma cristalina D da perindopril erbumina e
- (d) isolar a forma cristalina D da perindopril erbumina.

O processo da presente invenção permite que se obtenha uma forma cristalina D da perindopril erbumina pura contendo menos do que 0,20

30 % (peso/peso) de impurezas de dicetopiperazina, preferivelmente contendo menos do que 0,10 % (peso/peso) de impurezas de dicetopiperazina.

Na etapa (a), a dita solução de perindopril bruto no éster alifático úmido ou uma mistura dos ésteres alifáticos úmidos pode ser fornecida dissolvendo-se o perindopril bruto no éster alifático úmido ou em uma mistura

35 dos ésteres alifáticos úmidos, opcionalmente seguido pela remoção de impurezas insolúveis por filtração. Em uma outra opção, na etapa (a) também

pode ser usada uma solução ou uma suspensão de perindopril bruto para fornecer uma solução de perindopril bruto no éster alifático úmido ou em uma mistura dos ésteres alifáticos úmidos. Alternativamente uma solução de perindopril bruto pode ser fornecida ou uma reação química apropriada.

5 Em um processo específico de acordo com a invenção a etapa (a) da invenção compreende as seguintes subetapas de:

(a1) dissolução do perindopril bruto no éster alifático úmido ou em uma mistura dos ésteres alifáticos úmidos contendo desde 1 % (volume/volume) até 6 % (volume/volume) de água, e

10 (a2) remoção das impurezas insolúveis por filtração.

Em um processo específico de acordo com a etapa (a) invenção a etapa (a) da invenção compreende as seguintes subetapas de:

(a1') dissolução do perindopril bruto em acetato de etila úmido contendo desde 2 % (volume/volume) até 4 % (volume/volume) de água e

15 (a2□) remoção das impurezas insolúveis por filtração.

Em um processo específico de acordo com a invenção a etapa (a) da invenção compreende as seguintes subetapas de:

(a1□) dissolução do perindopril bruto em acetato de etila úmido saturado com água e

20 (a2□) remoção das impurezas insolúveis por filtração.

Na etapa (b), a terc-butil amina é adicionada preferivelmente a uma temperatura entre -20 °C e o ponto de ebulição da terc-butil amina, mais preferivelmente a uma temperatura entre -20 °C e 40 °C.

Em um processo específico de acordo com a invenção a etapa (c) compreende as seguintes subetapas de:

(c1) aquecimento da mistura obtida da etapa (b) até o ponto de ebulição do éster alifático usado ou da misturas de ésteres alifáticos,

(c2) filtração da solução em ebulição obtida e

(c3) resfriamento do filtrado obtido abaixo de 40 °C para obter perindopril erbumina cristalina, preferivelmente a forma cristalina D da perindopril erbumina.

Na subetapa (c3), o filtrado é preferivelmente resfriado até abaixo

de 20 °C, mais preferivelmente até uma temperatura de desde -10 °C até 0 °C.

Em um processo específico de acordo com a invenção a etapa (c) compreende as seguintes subetapas de:

- 5 (c1□) aquecimento da mistura obtida da etapa (b) até o ponto de ebulição do éster alifático usado ou da misturas de ésteres alifáticos,  
(c2□) filtração da solução em ebulição obtida e  
(c3□) resfriamento do filtrado obtido abaixo de 20 °C para obter perindopril erbumina cristalina, preferivelmente a forma cristalina D da perindopril erbumina.  
10

Em um processo específico de acordo com a invenção a etapa (c) compreende as seguintes subetapas de:

- (c1□□) aquecimento da mistura obtida da etapa (b) até o ponto de ebulição do éster alifático usado ou da misturas de ésteres alifáticos,  
15 (c2□□) filtração da solução em ebulição obtida e  
(c3□□) resfriamento do filtrado obtido até uma temperatura de desde -10 °C até 0 °C para obter perindopril erbumina cristalina, preferivelmente a forma cristalina D da perindopril erbumina.

Preferivelmente, uma mistura que contém a forma cristalina D da perindopril erbumina obtida depois do resfriamento de acordo com as subetapas (c3), (c3□) ou (c3□□) é deixada sem agitação nem misturação durante aproximadamente 15 até aproximadamente 60 minutos, preferivelmente durante aproximadamente 15 até aproximadamente 45 minutos, mais preferivelmente durante aproximadamente 30 minutos, antes de ter sido realizado o isolamento da forma cristalina D da perindopril erbumina (etapa (d)).  
20  
25

Em um processo específico de acordo com a invenção a etapa (d) compreende as seguintes subetapas:

- (d1) isolamento da perindopril erbumina cristalina, preferivelmente da forma cristalina D da perindopril erbumina, obtida pela etapa (c) por filtração ou centrifugação, preferivelmente por filtração e  
30 (d2) secagem da perindopril erbumina cristalina, preferivelmente da forma cristalina D da perindopril erbumina.

A filtração da perindopril erbumina cristalina, preferivelmente da forma cristalina D da perindopril erbumina, na subetapa (d1) é preferivelmente realizada a uma temperatura abaixo de 0 °C, mais preferivelmente a uma temperatura de desde -20 °C até -10 °C para garantir um bom rendimento e  
5 qualidade da perindopril erbumina cristalina obtida.

A temperatura preferida de secagem realizada na subetapa (d2) é de desde 25 °C até 50 °C, mais preferivelmente de desde 30 °C até 40 °C. Preferivelmente a perindopril erbumina cristalina é seca até peso constante.

Em um processo específico de acordo com a invenção a etapa  
10 (d) compreende as seguintes subetapas:

(d1□) isolamento da perindopril erbumina cristalina, preferivelmente da forma cristalina D da perindopril erbumina, obtida pela etapa (c) por filtração a uma temperatura de desde -20 °C até -10 °C e

(d2□) secagem da perindopril erbumina cristalina, preferivelmente da forma cristalina D da perindopril erbumina, a uma temperatura de desde 30 °C até 40 °C.  
15

Um processo preferido de acordo com a invenção compreende as seguintes subetapas de:

(a1) dissolução do perindopril bruto no éster alifático úmido ou em uma mistura dos ésteres alifáticos úmidos, contendo desde 1 % (volume/volume) até 6 % (volume/volume) de água,  
20

(a2) remoção das impurezas insolúveis por filtração,

(b) adição da terc-butil amina à solução obtida pela etapa (a2), preferivelmente a uma temperatura entre -20 °C e o ponto de ebulição da terc-butil amina,  
25

(c1) aquecimento da mistura obtida pela etapa (b) até o ponto de ebulição do éster alifático usado ou da mistura dos ésteres alifáticos úmidos,

(c2) filtração da solução em ebulição obtida,

(c3) resfriamento do filtrado obtido abaixo de 40 °C para obter a perindopril erbumina cristalina,  
30

(d1) isolamento da perindopril erbumina cristalina obtida pela etapa (c3) por filtração ou centrifugação, preferivelmente por filtração e

(d2) secagem da forma cristalina D da perindopril erbumina.

Um processo preferido para a preparação da forma cristalina D da perindopril erbumina de acordo com a invenção compreende as seguintes subetapas de:

- 5                   (a1□) dissolução do perindopril bruto em acetato de etila úmido que o contém e
- (a2□) remoção das impurezas insolúveis por filtração,
- (b□) adição da terc-butil amina à solução obtida pela etapa (a2) a uma temperatura de desde 20 °C até 40 °C,
- 10                   (c1□□) aquecimento da mistura obtida pela etapa (b□) até o ponto de ebulição do acetato de etila,
- (c2□□) filtração da solução em ebulição obtida,
- (c3□□) resfriamento do filtrado obtido até uma temperatura de desde -10 °C até 0 °C para obter a forma cristalina D da perindopril erbumina,
- 15                   (d1□) isolamento da forma cristalina D da perindopril erbumina obtida pela etapa (c3□□) por filtração a uma temperatura de desde -20 °C até -10 °C e
- (d2□) secagem da forma cristalina D da perindopril erbumina a
- 20                   uma temperatura de desde 30 °C até 40 °C.

Um processo mais preferido para a preparação de da forma cristalina D da perindopril erbumina de acordo com a invenção compreende as seguintes subetapas de:

- 25                   (a1□) dissolução do perindopril bruto em acetato de etila úmido que o contém e
- (a2□) remoção das impurezas insolúveis por filtração,
- (b□) adição da terc-butil amina à solução obtida pela etapa (a2) a uma temperatura de desde 20 °C até 40 °C,
- (c1□□) aquecimento da mistura obtida pela etapa (b□) até o pon-
- 30                   to de ebulição do acetato de etila,
- (c2□□) filtração da solução em ebulição obtida,
- (c3□□) resfriamento do filtrado obtido até uma temperatura de

desde -10 °C até 0 °C para obter a forma cristalina D da perindopril erbumina,

(c4□□) deixar uma mistura obtida pela etapa (c3□□) sem agitação durante 15 até 60 minutos,

5 (d1□) isolamento da forma cristalina D da perindopril erbumina obtida pela etapa (c4□□) por filtração a uma temperatura de desde -20 °C até -10 °C e

(d2□) secagem da forma cristalina D da perindopril erbumina a uma temperatura de desde 30 °C até 40 °C.

10 Opcionalmente, a forma cristalina D da perindopril erbumina obtida de acordo com o processo da presente invenção pode ainda ser recristalizado do éster alifático úmido, preferivelmente do C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil éster úmido do ácido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carboxílico alifático ou de uma mistura dos mesmos.

15 A cristalização da perindopril erbumina do éster alifático úmido de acordo com a presente invenção, que preferivelmente fornece a nova forma cristalina D, é um excelente método para remover a maior parte das impurezas de dicetopiperazina como é apresentado na Tabela 1.

**TABELA 1: QUANTIDADE DE IMPUREZAS DE DICETOPIPERAZINA PRESENTES NA PERINDOPRIL ERBUMINA PREPARADA DE ACORDO COM**

20 **O EXEMPLO 2**

	Perindopril bruto	Forma D da perindopril erbumina depois da 1ª cristalização	Forma D da perindopril erbumina depois da 2ª cristalização
Área %	96,52 %	99,61 %	99,84 %
Dicetopiperazina I	2,33 %	0,14 %	0,06 %
Dicetopiperazina II	0,54 %	0,03 %	0,01 %

Um outro objetivo da presente invenção está relacionado ao uso da forma cristalina D da perindopril erbumina, preferivelmente contendo menos do que 0,20 % (peso/peso), mais preferivelmente menos do que 0,10 % (peso/peso), de impurezas de dicetopiperazina, para a preparação da forma

cristalina □ da perindopril erbumina pura ou de qualquer outra forma cristalina conhecida, preferivelmente para a preparação da forma cristalina □ da perindopril erbumina altamente pura ou de qualquer outra forma cristalina conhecida, em que a dita forma cristalina □ ou qualquer outra forma cristalina conhecida da perindopril erbumina altamente pura, preferivelmente con-  
5 tendo menos do que 0,20 % (peso/peso), mais preferivelmente menos do que 0,10 % (peso/peso), de impurezas de dicetopiperazina.

Um outro objetivo da presente invenção está relacionado ao uso da perindopril erbumina cristalina, preferivelmente da forma cristalina D da  
10 perindopril erbumina, preparada de acordo com o processo da presente invenção para a preparação da forma cristalina □ da perindopril erbumina ou de qualquer outra forma cristalina conhecida, preferivelmente contendo menos do que 0,20 % (peso/peso), mais preferivelmente menos do que 0,10 % (peso/peso), de impurezas de dicetopiperazina.

Um outro objetivo da presente invenção está relacionado a qual-  
15 quer um dos processos como descrito acima, em que em uma outra etapa a forma cristalina D da perindopril erbumina, preferivelmente contendo menos do que 0,20 % (peso/peso), mais preferivelmente menos do que 0,10 % (peso/peso), de impurezas de dicetopiperazina, como obtido depois da etapa (d)  
20 ou da subetapa (d1), (d1□), (d2) ou (d2□) é transformada na forma cristalina □ da perindopril erbumina ou em qualquer outra forma cristalina conhecida, preferivelmente contendo menos do que 0,20 % (peso/peso), mais preferivelmente menos do que 0,10 % (peso/peso), de impurezas de dicetopiperazina.

Um outro objetivo da presente invenção está relacionado a um  
25 processo de purificação da perindopril erbumina que compreende a recristalização térmica da perindopril erbumina com o éster alifático úmido ou com uma mistura dos ésteres alifáticos úmidos, preferivelmente contendo desde 1 % (volume/volume) até 6 % (volume/volume) de água ou do éster alifático  
30 úmido saturado com água, mais preferivelmente contendo desde 2 % (volume/volume) até 4 % (volume/volume).

O éster alifático úmido usado para a recristalização térmica da

perindopril erbumina é preferivelmente selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil ésteres úmidos de ácidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carboxílicos alifáticos. Preferivelmente os C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil ésteres úmidos dos ácidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carboxílicos alifáticos incluem, porém não estão limitados a, acetato de etila úmido, acetato de isopropila úmido, acetato de butila úmido e propionato de etila úmido. Mais preferivelmente o éster alifático úmido usado para recristalização térmica da perindopril erbumina é acetato de etila úmido.

Um processo preferido de purificação da perindopril erbumina compreende as etapas de:

- 10 (ai) dissolução da perindopril erbumina no éster alifático úmido ou em uma mistura de o éster alifático úmido, preferivelmente no éster alifático úmido contendo desde 1% (volume/volume) até 6% (volume/volume) de água ou no éster alifático úmido ou em uma mistura de o éster alifático úmido saturada com água,
- 15 (bi) opcionalmente remoção das impurezas insolúveis por filtração,
- (ci) aquecimento da mistura obtida até o ponto de ebulição do éster alifático usado ou a mistura de ésteres alifáticos,
- (di) opcionalmente filtração da solução em ebulição obtida,
- 20 (ei) resfriamento do filtrado obtido abaixo de 40 °C, preferivelmente até a uma temperatura de desde -10 °C até 0 °C,
- (fi) isolamento da forma cristalina D da perindopril erbumina obtida pela etapa (ei) por filtração ou centrifugação, preferivelmente por filtração a uma temperatura de desde -20 °C até -10 °C e
- 25 (gi) secagem da forma cristalina D da perindopril erbumina, preferivelmente a uma temperatura de desde 30 °C até 40 °C.

Um outro objetivo da presente invenção está relacionado a qualquer um dos processos como descrito acima, em que em uma outra etapa a perindopril erbumina cristalina, preferivelmente, a forma cristalina D da perindopril erbumina, como obtida depois das etapas (d), (d2), (d2□) ou (gi) é formulada em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável, em particular em que a dita forma de dosagem é comprimido, pílula, cápsula ou

injetável.

Um outro objetivo da presente invenção é a perindopril erbumina cristalina obtida por qualquer processo para a preparação de perindopril erbumina de acordo com o presente invenção.

5 Um outro objetivo da presente invenção é a perindopril erbumina cristalina que pode ser obtida por qualquer processo para a preparação de perindopril erbumina de acordo com o presente invenção.

Um outro objetivo da presente invenção é a forma cristalina D da perindopril erbumina obtida por qualquer processo para a preparação da forma cristalina D da perindopril erbumina de acordo com o presente invenção.

10 Um outro objetivo da presente invenção é a forma cristalina D da perindopril erbumina que pode ser obtida por qualquer processo para a preparação da forma cristalina D da perindopril erbumina de acordo com o presente invenção.

Um outro objetivo da presente invenção está relacionado a composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz de perindopril erbumina que contém menos do que 0,20 % (peso/peso), preferivelmente menos do que 0,10 % (peso/peso), de impurezas de dicetopiperazina juntamente com um ou mais veículos ou outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

20 Uma quantidade terapêuticamente eficaz de sal de perindopril é a quantidade de sal de perindopril, que compreende uma quantidade de perindopril que é apropriada em uma forma de dosagem útil para tratar hipertensão ou doenças cardiovasculares. Em geral, uma quantidade terapêuticamente eficaz de perindopril é de 1 até 15 mg de perindopril, preferivelmente 2 até 8 mg.

Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser selecionados do grupo que consiste em aglutinantes, diluentes, agentes de desintegração, agentes estabilizadores, conservantes, lubrificantes, fragrâncias, agentes flavorizantes, adoçantes e outros excipientes conhecidos no campo da tecnologia farmacêutica. Preferivelmente, os veículos e os excipientes

30

podem ser selecionados do grupo que consiste em hidroxipropilcelulose, lactose, celulose microcristalina, carbonato de cálcio, amido, dióxido de silício coloidal, amido glicolato de sódio, talco, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona e outros excipientes conhecidos no campo da tecnologia farmacêutica.

5  
10 Opcionalmente, as composições farmacêuticas da invenção podem ser produtos de combinação que compreendem um ou mais componentes adicionais farmacologicamente ativos além de perindopril. Preferivelmente, um componente farmacologicamente ativo é um diurético, por exemplo, indapamida.

As composições farmacêuticas adequadas são formas de dosagem sólidas, tais como comprimidos com liberação imediata ou com liberação retardada do princípio ativo, comprimidos efervescentes ou comprimidos para dispersão e cápsulas.

15 As composições farmacêuticas podem ser preparadas por processos conhecidos no campo da tecnologia farmacêutica.

Em uma outra modalidade a presente invenção refere-se ao uso da perindopril erbumina que contenha menos do que 0,20 % (peso/peso), preferivelmente menos do que 0,10 % (peso/peso), de impurezas de dicetopiperazina para a preparação de uma composição farmacêutica para uso no tratamento de doenças cardiovasculares, por exemplo, hipertensão ou insuficiência cardíaca.

20 Em uma outra modalidade a presente invenção refere-se a um processo para o tratamento de doenças cardiovasculares, por exemplo, hipertensão ou insuficiência cardíaca, que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de perindopril erbumina que contém menos do que 0,20 % (peso/peso), preferivelmente menos do que 0,10 % (peso/peso), de impurezas de dicetopiperazina.

25 Os exemplos a seguir ilustram a invenção, porém não limitam a mesma de maneira alguma.

30 A figura 1 representa diagrama de difração de raios X da forma cristalina D da perindopril erbumina obtido de acordo com o processo da

presente invenção.

### EXEMPLO 1

#### PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL BRUTO

Uma mistura de 9,54 g de (2S, 3aS, 7aS)-2-carboxiperidroindol  
5 benzil éster, 7,26 g de N-((S)-1-carbetoxibutil)-(S)-alanina e 12,7 g de hexa-  
fluorofosato de O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametilurônio em 225 ml  
de acetonitrila é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, então  
são adicionados 560 ml de salmoura. O produto é extraído duas vezes com  
400 ml de acetato de etila, os extratos combinados são lavados primeiro com  
10 800 ml de água, acidificados com ácido clorídrico concentrado e então com  
1,5 litro de água. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio anidro e e-  
vaporada a 40 °C a vácuo para fornecer 13,5 g (88 %) de (2S, 3aS, 7aS)-((2-  
(1-(etoxicarbonil)-(S)-butil amino)-(S)-propionil) octahidroindol-2-carboxilato  
de benzila (benzil éster de perindopril).

15 O benzil éster de perindopril bruto (13,5 g) é dissolvido em 300 ml  
de metanol. À solução é adicionado 1,35 g de catalisador (10 % de paládio  
em carvão vegetal). A mistura é agitada à temperatura ambiente sob fluxo de  
hidrogênio moderado durante mais 5 horas. O catalisador é então separado  
por filtração, lavado com 50 ml de metanol e a solução é evaporada a 50 °C  
20 a vácuo. O resíduo obtido é perindopril bruto como um composto oleoso  
transparente (2,33 % de dicetopiperazina I, 0,54 % de dicetopiperazina II).

### EXEMPLO 2

Preparação de perindopril erbumina partindo de perindopril

O perindopril obtido pelo exemplo 1 (4,0 g, 2,33 % de dicetopipe-  
25 razina I, 0,54 % de dicetopiperazina II) é dissolvido em acetato de etila úmi-  
do (40 ml, teor de água 4 % (volume/volume)). As impurezas insolúveis são  
separadas por filtração, ao filtrado é adicionada terc-butil amina (1,5 ml) sob  
agitação à temperatura ambiente e a mistura é aquecida até refluxo. A solu-  
ção em ebulição é filtrada e resfriada até 0 °C. O produto é precipitado e de-  
30 pois de 30 minutos é filtrado e seco a vácuo a 40 °C durante 24 horas para  
obter a perindopril erbumina em forma cristalina D (2,5 g, 0,14 % de diceto-  
piperazina I, 0,03 % de dicetopiperazina II).

### EXEMPLO 3

#### PREPARAÇÃO DE ACETATO DE ETILA ÚMIDO SATURADO

Acetato de etila (100 ml) é agitado com 10 ml de água e a fase aquosa é removida. O acetato de etila é resfriado até -10 °C e bombeado para o outro recipiente evitando que a água que adere às paredes seja aquecida até a temperatura ambiente.

#### PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL ERBUMINA PARTINDO DE PERINDOPRIL

O perindopril obtido pelo exemplo 1 (4,0 g) é dissolvido em acetato de etila (40 ml), preparado como acima. As impurezas insolúveis são separadas por filtração, ao filtrado é adicionada terc-butil amina (1,5 ml) sob agitação à temperatura ambiente e a mistura é aquecida até refluxo. A solução em ebulição é filtrada e resfriada até 0 °C. O produto é precipitado e depois de 30 minutos é filtrado e seco a vácuo a 40 °C durante 24 horas para obter a perindopril erbumina em forma cristalina D (2,9 g).

### EXEMPLO 4

Preparação da forma D da perindopril erbumina partindo da forma  $\alpha$  da perindopril erbumina

A mistura de perindopril erbumina (5 g) e o acetato de etila úmido (30 ml), preparado como no Exemplo 3, é aquecido até refluxo sob agitação. A solução é opcionalmente filtrada e resfriada até 0 °C. O produto é precipitado. Depois de 30 minutos a suspensão obtida é filtrada e o precipitado é seco a vácuo a 40 °C durante 24 horas para fornecer a forma cristalina D da perindopril erbumina (4,15 g).

### EXEMPLO 5

Preparação da forma D da perindopril erbumina partindo da forma  $\alpha$  da perindopril erbumina

A mistura de perindopril erbumina (5 g) e acetato de etila úmido (preparado partindo de 30 ml de acetato de isopropila e 1 ml de água) é aquecida até refluxo sob agitação. A solução é opcionalmente filtrada e resfriada até -10 °C, então é deixada 1 hora a -10 °C sem agitação. A suspensão obtida é filtrada e o precipitado é seco a vácuo a 40 °C durante 24 horas pa-

ra fornecer a forma cristalina D da perindopril erbumina .

Os dados analíticos nos exemplos são conseguidos pela seguinte aparelhagem:

Espectros de difração de raios X no pó são gravados em Siemens D-5000 com técnica de reflexão: radiação  $\text{CuK}\alpha$ , faixa de desde  $2^\circ$  até  $37^\circ 2\theta$ , etapa  $0,04^\circ 2\theta$ , tempo de integração 1 segundo.

Condições cromatográficas para determinação das dicetopiperazinas:

1. Fase móvel:

10 A: dissolver 0,92 g de heptanossulfonato de sódio em 1000 ml de água, adicionar 1 ml de trietilamina e ajustar até pH 2,0 com uma mistura de ácido perclórico e água

B: acetonitrila

15 2. Coluna: C8,  $4\ \mu\text{m}$ , tamanho do poro de 6 nm,  $250 \times 4.0\ \text{mm}$  (Merck Supersphere 60 RP-8)

3. Condições: temperatura:  $70\ ^\circ\text{C}$ , vazão: 1,5 ml/minuto, comprimento de onda: 215 nm, volume de injeção: 20  $\mu\text{l}$ , tabela de gradiente:

T	% A	% B
0	73	27
8	73	27
25	40	60
30	40	60
40	20	80
45	0	100
50	73	27

4. Retenção relativa com referência a perindopril (aproximadamente 11 minutos):

20 dicetopiperazina II – 0,56

dicetopiperazina I – 1,7

5. Equipamento: Waters Alliance 2695 módulo de separações, detector PDA 2996, software Empower 5.0

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de perindopril erbumina cristalina que compreende as etapas de:

- 5 (a) fornecer uma solução de perindopril bruto em éster alifático úmido ou em uma mistura de ésteres alifáticos úmidos,  
(b) adicionar a terc-butil amina à dita solução,  
(c) cristalizar a perindopril erbumina e  
(d) isolar a perindopril erbumina cristalina.

10 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o dito éster alifático úmido é selecionado do grupo que consiste em C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil ésteres úmidos de ácidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carboxílicos alifáticos.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2, em que o dito éster alifático úmido é o acetato de etila úmido.

15 4. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o dito acetato de etila úmido contém desde 1% (volume/volume) até 6 % (volume/volume) de água.

5. Processo de acordo com a reivindicação 3 ou com a reivindicação 4, em que o dito acetato de etila úmido contém desde 2 % (volume/volume) até 4 % (volume/volume) de água.

20 6. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que o dito acetato de etila úmido é preparado por saturação com água a uma temperatura de desde -20 °C até -10 °C.

25 7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que na etapa (b) a terc-butil amina é adicionada a uma temperatura de desde 20 °C até 40 °C.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que a etapa (c) compreende as subetapas de:

- 30 (c1) aquecimento da mistura obtida pela etapa (b) até o ponto de ebulição do éster alifático usado ou da mistura de ésteres alifáticos,  
(c2) filtração da solução em ebulição obtida e  
(c3) resfriamento do filtrado obtido abaixo de 40 °C para obter a perindopril erbumina cristalina .

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que na subetapa (c3) o dito filtrado é resfriado até uma temperatura de desde -10 °C até 0 °C.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que a etapa (d) compreende as subetapas de:

(d1) isolamento da perindopril erbumina cristalina obtida pela etapa (c) por filtração ou centrifugação e

(d2) secagem da perindopril erbumina cristalina.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que a dita filtração na subetapa (d1) é realizada a uma temperatura abaixo de 0 °C.

12. Processo de acordo com a reivindicação 10 ou com a reivindicação 11, em que a dita filtração na subetapa (d1) é realizada a uma temperatura de desde -20 °C até -10 °C.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que a dita perindopril erbumina cristalina obtida pela etapa (d) contém menos do que aproximadamente 0,20 % (peso/peso) de impurezas de dicetopiperazina.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 13, em que a dita perindopril erbumina cristalina é a forma cristalina D da perindopril erbumina.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que a dita forma cristalina D da perindopril erbumina tem um padrão de difração de raios X no pó que compreende os seguintes ângulos de reflexão característicos  $2\theta$ : 5,3  $\pm$  0,2°, 10,7  $\pm$  0,2°, 16,0  $\pm$  0,2°, 24,4  $\pm$  0,2° e 26,9  $\pm$  0,2°.

16. Processo de acordo com a reivindicação 14 ou com a reivindicação 15, em que a dita forma cristalina D da perindopril erbumina tem um padrão de difração de raios X no pó que compreende os seguintes ângulos de característicos  $2\theta$ :

	Ângulo $2\theta$ (°)	Intensidade relativa (%)
30	5,3	4,7
	8,4	7,0
	9,4	34,4
	10,7	5,0
	14,7	15,7

	15,5	33,3
	16,0	100,0
	16,7	6,6
	17,7	9,2
5	18,3	10,2
	21,1	22,1
	21,5	59,3
	21,7	25,6
	23,0	6,0
10	23,5	9,0
	24,4	12,7
	25,7	6,9
	26,9	18,1
	27,3	6,7
15	28,1	2,8

17. Processo para a preparação da forma cristalina D da perindopril erbumina que compreende as etapas de:

(a1□) dissolução do perindopril bruto em acetato de etila úmido saturado com água e

20 (a2□) remoção das impurezas insolúveis por filtração ,

(b□) adição da terc-butil amina à solução obtida pela etapa (a2) a uma temperatura de desde 20 °C até 40 °C,

(c1□□) aquecimento da mistura obtida pela etapa (b□) até o ponto de ebulição do acetato de etila,

25 (c2□□) filtração da solução em ebulição obtida,

(c3□□) resfriamento do filtrado obtido até uma temperatura de desde -10 °C até 0 °C para obter a forma cristalina D da perindopril erbumina,

30 (d1□) isolamento da forma cristalina D da perindopril erbumina obtida pela etapa (c3□□) por filtração a uma temperatura de desde -20 °C até -10 °C e

(d2□) secagem da forma cristalina D da perindopril erbumina a uma temperatura de desde 30 °C até 40 °C.

35 18. Uso da perindopril erbumina cristalina, preparada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18 para a preparação da forma

cristalina □ da perindopril erbumina ou de qualquer outra forma cristalina conhecida.

19. Processo de purificação da perindopril erbumina que compreende a recristalização térmica de perindopril erbumina com o éster alifático úmido ou com uma mistura de ésteres alifáticos úmidos.

20. Perindopril erbumina cristalina obtida pelo processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

21. Forma cristalina D da perindopril erbumina obtida pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 14 a 17.

22. Forma cristalina D da perindopril erbumina que pode ser obtida pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 14 a 17.

23. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, em que em uma outra etapa a perindopril erbumina cristalina como obtida depois da etapa (d), é formulada em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável.

24. Processo de acordo com a reivindicação 17, em que em uma outra etapa a forma cristalina D da perindopril erbumina como obtida depois da etapa (d2□), é formulada em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável.

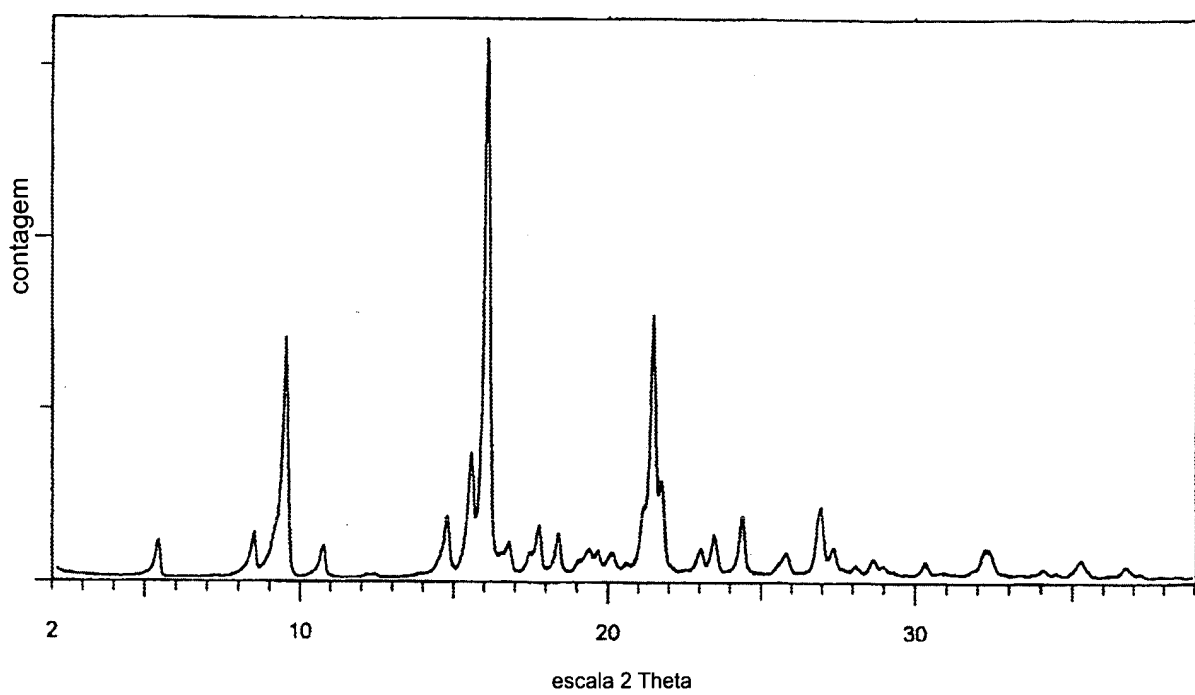


Fig.1

PI 0614622-8

## RESUMO

Patente de Invenção: "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PERINDOPRIL ERBUMINA**".

5 A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de perindopril erbumina pura. A presente invenção também refere-se a um novo processo para a preparação da forma cristalina D da perindopril erbumina.