



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 291**

51 Int. Cl.:
C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07731038 .1**
96 Fecha de presentación : **26.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2016051**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **Forma cristalina β de la sal de arginina de perindopril, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen.**

30 Prioridad: **28.02.2006 FR 06 01747**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2010

73 Titular/es: **Les Laboratoires Servier
12, place de la Defense
92415 Courbevoie Cédex, FR**

72 Inventor/es: **Coquerel, Gérard;
Lefebvre, Loïc;
Souvie, Jean-Claude y
Authouart, Pascale**

74 Agente: **Aznárez Urbietta, Pablo**

ES 2 345 291 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 345 291 T3

	Ángulo 2 theta (°)	Distancia interreticular d (Å)	Intensidad	Intensidad relativa (%)
5	4,29	20,58	2314	100,0
	9,73	9,088	257	11,1
	11,083	7,977	735	31,8
10	11,400	7,756	452	19,5
	12,237	7,227	762	32,9
	13,050	6,778	657	28,4
15	14,604	6,061	619	26,8
	15,039	5,886	436	18,8
20	16,188	5,471	1025	44,3
	19,168	4,627	1820	78,6
	19,622	4,521	1016	43,9
25	21,666	4,098	1352	58,4
	22,892	3,882	430	18,6
	23,399	3,799	394	17,0
30	24,197	3,675	232	10,0
	26,024	3,421	298	12,9
35	29,490	3,026	291	12,6

La invención se refiere igualmente al procedimiento de preparación de la forma cristalina β del compuesto de fórmula (I), en el cual la sal de (L)-arginina de perindopril se calienta a reflujo de tolueno o de acetonitrilo y después los cristales obtenidos se filtran en caliente y se secan.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina β del compuesto de fórmula (I) junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar, en particular, aquellas que son convenientes para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles.

La posología útil es adaptable según la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración, así como la edad y el peso del paciente. Esta posología oscila entre 1 y 500 mg por día en una o varias tomas.

Las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden contener un diurético tal como indapamida.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

El espectro de difracción de RX en polvo se ha medido bajo las condiciones experimentales siguientes:

- difractómetro Siemens D5005; detector de escintilación;
- Anticátodo de cobre, voltaje 40 KV, intensidad 30 mA;
- Montaje θ - θ , muestra fija;
- Temperatura: ambiente;
- Rango de medida: 3° a 30°;

ES 2 345 291 T3

- Incremento entre cada medida: 0,04°;
- Tiempo de medida por paso: 4s;
- 5 • Ranuras fijas: 1,6 mm;
- Filtro $K\beta$ (Ni);
- Paso de referencia interno;
- 10 • Procedimiento de cero con ranuras Siemens;
- Datos experimentales tratados con el programa EVA (versión 9.0).

15 Ejemplo 1

Forma cristalina β de la sal de arginina de perindopril

20 Bajo agitación, se introducen en un reactor 100 g de la sal de (L)-arginina de perindopril y 5 l de acetonitrilo. Se lleva entonces la mezcla a reflujo bajo agitación. El sólido, inicialmente en suspensión, se solubiliza completamente, luego precipita en caliente después de unos minutos. Tras 1 hora de agitación a reflujo, se filtran los cristales obtenidos a una temperatura de 80°C. Los cristales obtenidos se secan para conducir al producto del título en forma anhidra.

25 *Diagrama de difracción de RX en polvo*

El perfil de difracción de rayos X en polvo (ángulos de difracción) de la forma β de la sal de arginina de perindopril viene dado por las líneas significativas recogidas en la tabla siguiente, con la intensidad y la intensidad relativa (expresada como porcentaje con respecto a la línea más intensa).

30

Ángulo 2 theta (°)	Distancia interreticular d (Å)	Intensidad	Intensidad relativa (%)
4,29	20,58	2314	100,0
9,73	9,088	257	11,1
11,083	7,977	735	31,8
11,400	7,756	452	19,5
12,237	7,227	762	32,9
13,050	6,778	657	28,4
14,604	6,061	619	26,8
15,039	5,886	436	18,8
16,188	5,471	1025	44,3
19,168	4,627	1820	78,6
19,622	4,521	1016	43,9
21,666	4,098	1352	58,4
22,892	3,882	430	18,6
23,399	3,799	394	17,0
24,197	3,675	232	10,0
26,024	3,421	298	12,9
29,490	3,026	291	12,6

65

ES 2 345 291 T3

Ejemplo 2

Composición farmacéutica

5 Fórmula para la preparación de 1.000 comprimidos dosificados a 4 mg:

	Compuesto del Ejemplo 1	4 g
10	Hidroxipropilcelulosa	2 g
	Almidón de trigo	10 g
15	Lactosa	100 g
	Estearato de magnesio	3 g
20	Talco	3 g

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina β de la sal de L-arginina de perindopril, de fórmula (I):

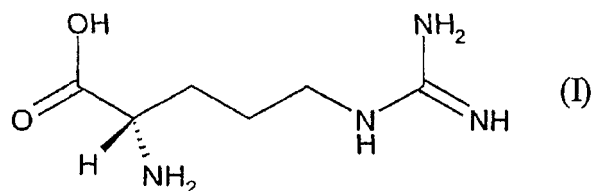
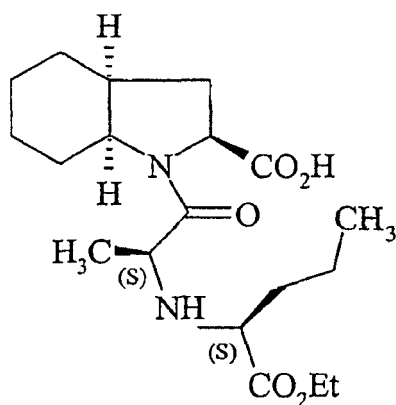
5

10

15

20

25



(I)

25

caracterizada por los siguientes picos de difracción de RX en polvo, medidos en un difractómetro con anticátodo de cobre y expresados en términos de ángulo de Bragg 2-theta ($^{\circ}$): 4,3; 19,1 y 21,6.

30

2. Forma cristalina β del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizada** por los siguientes picos de difracción de RX en polvo, medidos en un difractómetro con anticátodo de cobre y expresados en términos de ángulo de Bragg 2-theta ($^{\circ}$): 4,3; 11,1; 12,2; 16,2; 19,1; 19,6 y 21,6.

35

3. Forma cristalina β del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizada** por el siguiente diagrama de difracción de RX en polvo, medido en un difractómetro con anticátodo de cobre y expresado en términos de distancias interreticulares d , ángulo de Bragg 2 theta, intensidad e intensidad relativa expresada como porcentaje con respecto a la línea más intensa:

40

45

50

55

Ángulo 2 theta ($^{\circ}$)	Distancia interreticular d (Å)	Intensidad	Intensidad relativa (%)
4,29	20,58	2314	100,0
9,73	9,088	257	11,1
11,083	7,977	735	31,8
11,400	7,756	452	19,5
12,237	7,227	762	32,9
13,050	6,778	657	28,4

60

65

ES 2 345 291 T3

Ángulo 2 theta (°)	Distancia interreticular d (Å)	Intensidad	Intensidad relativa (%)
14,604	6,061	619	26,8
15,039	5,886	436	18,8
16,188	5,471	1025	44,3
19,168	4,627	1820	78,6
19,622	4,521	1016	43,9
21,666	4,098	1352	58,4
22,892	3,882	430	18,6
23,399	3,799	394	17,0
24,197	3,675	232	10,0
26,024	3,421	298	12,9
29,490	3,026	291	12,6

4. Procedimiento de preparación de la forma cristalina β del compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la sal de (L)-arginina de perindopril se calienta a reflujo de tolueno o de acetonitrilo, entonces los cristales obtenidos se filtran en caliente y se secan.

5. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, **caracterizada** porque además contiene un diurético.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, **caracterizada** porque el diurético es indapamida.

8. Utilización del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de medicamentos útiles como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I.

9. Utilización del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la producción de medicamentos útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.