



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

(21) **PI0708291-6 A2**

(22) Data de Depósito: 26/02/2007
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



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

(54) Título: **FORMA CRISTALINA BETA DO DE SAL ARGININA DO PERINDOPRIL, O RESPECTIVO PROCESSO DE PREPARO, E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM**

(57) Resumo: FORMA CRISTALINA BETA DO DE SAL ARGININA DO PERINDOPRIL, O RESPECTIVO PROCESSO DE PREPARO, E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM. A presente invenção refere-se a forma cristalina 13 do composto de fórmula (I) caracterizada pelo fato de apresentar seu diagrama de difração X sobre pó. Medicamentos.

(30) Prioridade Unionista: 28/02/2006 FR 06 01747

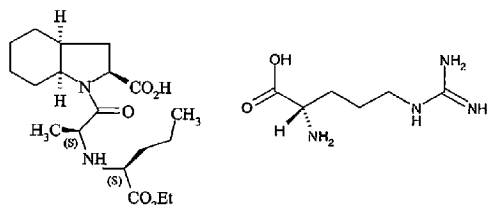
(73) Titular(es): Les Laboratories Servier

(72) Inventor(es): Gérard Coquerel, Jean-Claude Souvie, Löic Lefebvre, Pasçage Authouart

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

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007000334 de 26/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/099216 de 07/09/2007

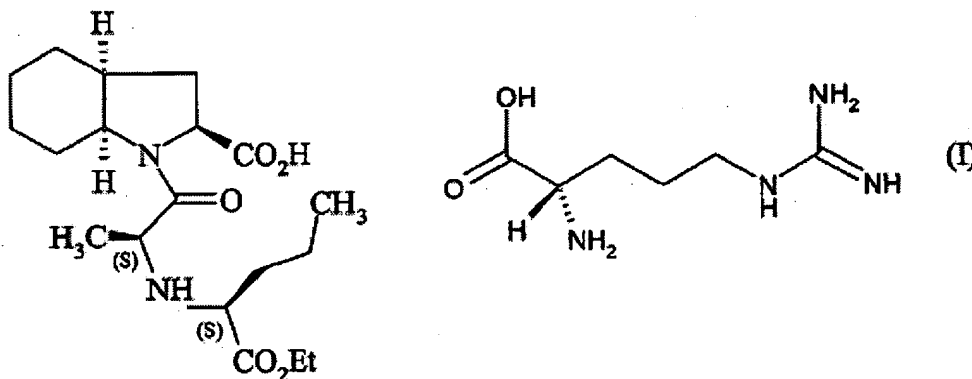


(I)



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMA CRISTALINA BETA DO DE SAL ARGININA DO PERINDOPRIL, O RESPECTIVO PROCESSO DE PREPARO, E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM".

5 A presente invenção refere-se à forma cristalina β do sal de L-arginina do perindopril da fórmula (I):



o respectivo processo de preparo, assim como as composições farmacêuticas que a contém.

10 O perindopril, assim como seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e mais particularmente seu sal de arginina, possuem propriedades farmacológicas interessantes.

Sua principal propriedade é de inibir a enzima de conversão da angiotensina I (ou quinase II), o que permite, por um lado, impedir a transformação do decapeptídeo angiotensina I em octapeptídeo angiotensina II (vasoconstrictor), e, por outro lado, prevenir a degradação da bradiquinina (vasodilatador) em peptídeo inativo.

Essas duas ações contribuem para os efeitos benéficos do perindopril nas doenças cardiovasculares, particularmente a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca.

20 O perindopril, seu preparo e sua utilização em terapêutica foram descritos na patente européia EP 0049 658.

O sal da arginina do perindopril foi descrito na patente européia EP 1 354 873.

Considerando-se o interesse farmacêutico desse composto, era

primordial obtê-lo com uma excelente estabilidade, principalmente em termos de higroscopicidade, de processabilidade do pó, de filtrabilidade do sólido, de moagem, de retenção de solvente.

5 A obtenção de uma forma cristalina bem-definida permite responder a esse caderno de encargos.

A patente EP 1 354 873 descreve o sal da arginina do perindopril. Todavia, esse documento não precisa as condições de obtenção desse sal sob uma forma cristalina bem-definida.

10 A requerente descobriu que o sal de arginina do perindopril podia ser obtido sob uma forma cristalina bem-definida, apresentando dessa forma características interessantes de filtragem, de secagem e de facilidade de formulação.

15 Mais especificamente, a presente invenção se refere à forma cristalina β do composto de fórmula (I), caracterizada pelo fato de apresentar os seguintes picos de difração RX sobre pó, medidos sobre um difractômetro com anticatodo de cobre e expressos em termos de ângulo 2-teta($^{\circ}$): 4,3, 19,1 e 21,6.

20 De forma preferencial, a presente invenção se refere à forma cristalina β do composto de fórmula (I), caracterizada pelo fato de apresentar os picos de difração RX sobre pó seguintes, medidos sobre um difractômetro com anticatodo de cobre e expressos em termos de ângulo 2-teta($^{\circ}$): 4,3, 11,1, 12,2, 16,2, 19,1 e 21,6.

25 De forma ainda mais preferencial, a presente invenção se refere à forma cristalina β do composto de fórmula (I), caracterizada pelo fato de apresentar o seguinte diagrama de difração X sobre pó, medido sobre um difractômetro (anticatodo de cobre) e expresso em termos de distância inter-reticular d, de ângulo Bragg 2 teta, de intensidade e de intensidade relativa (expressa em percentagem em relação à linha a mais intensa):

Ângulo 2 teta (°)	Distância inter-reticular d (Å)	Intensidade	Intensidade 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

A invenção se estende também ao processo de preparo da forma cristalina β do composto de fórmula (I), no qual o sal de L-arginina do perindopril é aquecido ao refluxo do tolueno ou da acetonitrila, depois os cristais obtidos são filtrados a quente e secados.

- 5 A invenção se estende também às composições farmacêuticas contendo como princípio ativo a forma cristalina β do composto de fórmula (I) com um ou vários excipientes inertes, não tóxicos e apropriados. Dentre as composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, poderão ser citadas mais particularmente aquelas que são convenientes para a administração
- 10 oral, parenteral (intravenosa ou subcutânea), nasal, os comprimidos simples ou drageificados, os comprimidos sublinguais, as cápsulas, os tabletes, os supositórios, os cremes, as pomadas, os géis dérmicos, os preparados injetáveis, as suspensões ingeríveis.

A posologia útil é adaptável, segundo a natureza e o rigor da afecção, a via de administração, assim como a idade e o peso do paciente. Essa posologia varia de 1 a 500 mg por dia em uma ou várias ingestões.

5 As composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, podem também conter um diurético, como a indapamida.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção.

O espectro de difração X sobre pó foi medido com as seguintes condições experimentais:

10 difratorômetro Siemens D5005; detector de cintilações;
anticatodo cobre, voltagem 40KV, intensidade 30mA;
montagem $\theta - \theta$, amostra fixa;
temperatura: ambiente;
domínio de medidas: 3° a 30° ;
15 incrementação entre cada medida: $0,04^\circ$;
tempo de medida por passo: 4s;
fendas fixas: 1,6 mm
filtro $K\beta$ (Ni);
sem referência interna;
procedimento de zero com as fendas Siemens;
20 dados experimentais tratados com o programa EVA (versão 9.0).

Exemplo 1: forma cristalina β do sal de arginina do perindopril

25 Em um reator são introduzidos sob agitação, 100 g de sal de (L)-arginina do perindopril e 5 l de acetonitrila. A mistura é, em seguida, levada ao refluxo de agitação. O sólido, inicialmente em suspensão, se solubiliza totalmente, depois se precipita a quente após alguns minutos. Após 1 hora de agitação ao refluxo, os cristais obtidos são filtrados a uma temperatura de 80°C . Os cristais obtidos são secados, para levar ao produto do título sob a forma anidra.

30 Diagrama de difração X sobre pó:
o perfil de difração dos raios X do pó (ângulos de difração) da forma β do sal de arginina de perindopril é dado pela linhas significativas unidas na tabela a seguir, com a intensidade e a intensidade relativa (ex-

pressa em percentagem em relação à linha a mais intensa).

Ângulo 2 teta (°)	Distância inter-reticular d (Å)	Intensidade	Intensidade 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

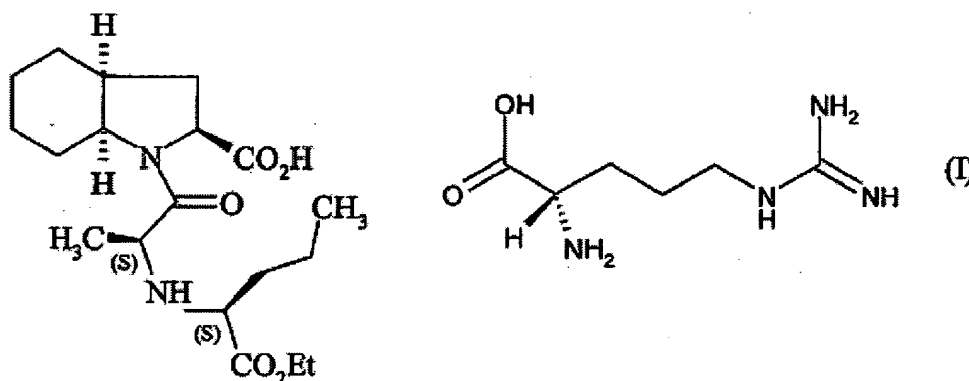
Exemplo 2: Composição Farmacêutica

Fórmula de preparo para 1000 comprimidos dosados em 4 mg:

5	Composto do exemplo 1.....	4 g
	Hidróxi propil celulose.....	2 g
	Amido de trigo.....	10 g
	Lactose.....	100 g
	Estearato de magnésio.....	3 g
	Talco.....	3 g

REIVINDICAÇÕES

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



5 caracterizada pelo fato de apresentar os seguintes picos de difração RX sobre pó, medidos sobre um difractômetro de anticatodo de cobre e expressos em termos de ângulo de Bragg 2-teta($^{\circ}$): 4,3, 19,1 e 21,6.

10 2. Forma cristalina β do composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de apresentar os seguintes picos de difração RX sobre pó, medidos sobre um difractômetro de anticatodo de cobre e expressos em termos de ângulo de Bragg 2-teta($^{\circ}$): 4,3, 11,1, 12,2, 16,2, 19,1, 19,6 e 21,6.

15 3. Forma cristalina β do composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o seguinte diagrama de difração X sobre pó, medido sobre um difractômetro (anticatodo de cobre) e expresso em termos de distâncias interreticulares d, de ângulo Bragg 2 teta, de intensidade e de intensidade relativa (expressa em percentagem em relação à linha a mais intensa):

Ângulo 2 teta ($^{\circ}$)	Distância inter-reticular d (Å)	Intensidade	Intensidade 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

Ângulo 2 teta (°)	Distância inter-reticular d (Å)	Intensidade	Intensidade relativa (%)
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

4. Processo de preparo da forma cristalina β do composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, no qual o sal de (L)-arginina do perindopril é aquecido ao refluxo do tolueno ou da acetonitrila, depois os cristais obtidos são filtrados a quente e secados.

5 5. Composição farmacêutica contendo como princípio ativo o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em combinação com um ou vários veículos inertes, não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis.

10 6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de conter também um diurético.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de o diurético ser a indapamida.

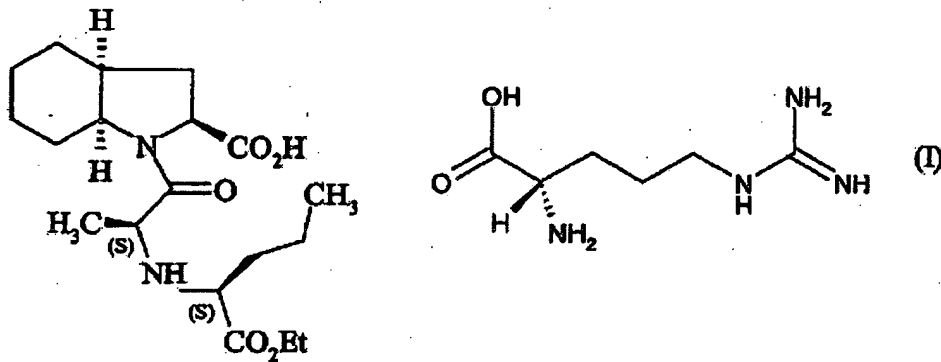
15 8. Utilização do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para a fabricação de medicamentos úteis como inibidor da enzima de conversão da angiotensina I.

9. Utilização do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para a fabricação de medicamentos úteis no tratamento das doenças cardiovasculares.

RESUMO

Patente da Invenção: "FORMA CRISTALINA BETA DO DE SAL ARGININA DO PERINDOPRIL, O RESPECTIVO PROCESSO DE PREPARO, E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE A CONTÊM".

5 A presente invenção refere-se a forma cristalina β do composto de fórmula (I)



caracterizada pelo fato de apresentar seu diagrama de difração X sobre pó. Medicamentos.