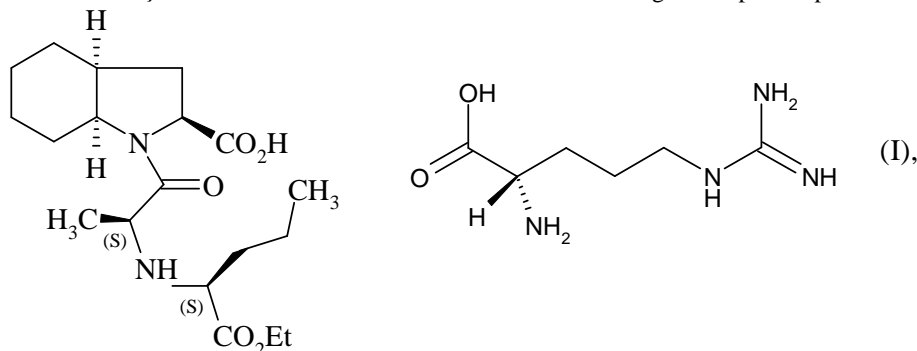


Prezenta invenție se referă la forma cristalină delta a sării de L-arginină a perindoprilului cu formula (I):



la un procedeu de preparare a ei și la compozițiile farmaceutice care o conțin.

Perindoprilul și sărurile sale acceptabile farmaceutic, și îndeosebi sarea sa de arginină, posedă proprietăți farmacologice valoroase.

Proprietatea lor principală este de a inhiba enzima de conversie a angiotensinei I (sau kininaza II), fapt ce face posibilă, pe de o parte, împiedicarea transformării angiotensinei I decapeptid în angiotensina II octapeptid (vasoconstrictor), și, pe de altă parte, degradarea bradikininei (vasodilator) în peptidă inactivă.

Aceste două acțiuni contribuie la efectele benefice ale perindoprilului în bolile cardiovasculare, îndeosebi în hipertensiunea arterială, insuficiență cardiacă și boala coronariană stabilă.

Perindoprilul, prepararea și utilizarea acestuia în terapeutică au fost descrise în brevetul european EP 0 049 658.

Sarea de arginină a perindoprilului a fost descrisă pentru prima dată în brevetul european EP 1 354 873.

Formele cristaline alpha și beta ale sării de arginină a perindoprilului au fost descrise în brevetele europene EP 1 989 182 și EP 2 016 051.

Forma cristalină gamma a sării de arginină a perindoprilului a fost descrisă în cererea de brevet WO 2009/157018.

Un procedeu de obținere a perindoprilului arginină a fost descris în brevetul SI 23001.

Având în vedere valoarea farmaceutică a perindoprilului arginină, era foarte important de a obține acest compus cu o stabilitate excelentă.

Mai exact, prezenta invenție se referă la forma cristalină delta a compusului cu formula (I):

Forma cristalină delta a perindoprilului arginină conform invenției poate fi caracterizată prin difractograma sa a razelor X conform Figurii 1 și/sau prin spectrul său RMN a substanței solide conform Figurii 3.

În absența excipienților și impurităților, forma cristalină delta a perindoprilului arginină conform invenției poate fi caracterizată prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru cu un anticatod de cupru și exprimată în formă de distanța interplanară d , unghiul Bragg 2θ , și intensitatea relativă (exprimată în procente în raport cu cea mai intensă linie):

Unghiul 2θ (°)	Distanța interplanară d [Å]	Intensitatea relativă [%]
4,34	20,37	66,2
5,57	15,86	5,2
11,04	8,02	57,5
11,15	7,94	47,5
11,87	7,454	35,0
12,47	7,09	17,9
13,21	6,70	33,6
14,06	6,30	6,6
14,64	6,05	31,8
16,03	5,53	17,5
17,11	5,18	5,6
18,27	4,85	4,1
19,23	4,61	100
19,44	4,57	17,8
20,04	4,43	13,6
21,11	4,21	3,7
21,93	4,05	23,0
22,20	4,00	16,9
22,61	3,93	21,2

Unghiul 2 teta (°)	Distanța interplanară d [Å]	Intensitatea relativă [%]
23,21	3,83	4,5
24,30	3,66	2,3
25,09	3,55	9,4
25,95	3,43	1,7
29,54	3,02	4,2

Se consideră că fiecare linie are o precizie de $\pm 0,2^\circ$ în 2-teta.

Intensitățile relative sunt prezentate în scop informativ.

Spectrul difracției razelor X pe pulbere a fost măsurat în următoarele condiții experimentale:

- Difractometru Panalytical X'Pert Pro
- Detector X'Ceerator
- Anticatom de cupru, tensiunea 40kV, intensitatea curentului 30mA;
- Montarea transmiției; eșantion fixat;
- Temperatura: mediul ambiant;
- Intervalul măsurărilor: 3° până la 40° ;
- Creșterea între fiecare măsurare: $0,017^\circ$;
- Timpul de măsurare la fiecare etapă: 49 s;
- Fără referință internă;
- Datele experimentale prelucrate cu softul X'Pert Highscore (Versiunea 2.2a)

În prezența impurităților sau excipienților, în special în prezența lactozei, anumite puncte maxime ale difracției razelor X a formei delta a perindoprilului arginină conform invenției pot fi ascunse.

În cazul dat, în dependență de natura excipienților sau impurităților, forma cristalină delta a perindoprilului arginină conform invenției poate fi caracterizată prin următoarele puncte maxime ale difracției razelor X pe pulbere, măsurate cu ajutorul unui difractometru cu un anticatom de cupru și exprimate în formă de valoarea unghiului 2-teta, (°): 4.3, 11.0, 11.1, 13.2, 14.6, 16.0 și 21.9; sau 4.3, 11.0, 11.1, 11.9, 13.2, 14.6, 19.2, 21.9 și 22.6; sau 4.3, 11.0, 11.1, 11.9, 12.5, 13.2, 14.6, 16.0, 19.2, 19.4, 21.9, 22.2 și 22.6.

Forma cristalină delta a sării de arginină a perindoprilului a fost, de asemenea, caracterizată prin spectroscopia RMN a substanței solide.

Spectrul ^{13}C RMN a substanței solide a fost înregistrat la temperatura mediului ambiant cu ajutorul unui spectrometru Bruker SB Avance cu un senzor de 4 mm de tip CP/MAS SB VTN în următoarele condiții:

- frecvența: 125.76 MHz,
- lățimea spectrală: 40 kHz,
- frecvența rotirii eșantionului sub unghiul magic: 10 kHz,
- CP (polarizare încrucișată) succesiunea impulsurilor cu decuplare SPINAL64 (puterea decuplării de 80 kHz),
- întârzierea repetiției: 10 s,
- timpul de colectare a datelor: 47 ms,
- perioada de contact: 4 ms
- numărul scanărilor: 4096.

S-a aplicat o dilatare a liniei de 5 Hz înainte de transformarea Fourier.

Spectrul obținut în acest mod a fost examinat în raport cu un eșantion de adamantan (punctul frecvenței înalte a adamantanului este stabilit la 38.48 ppm (părți per milion)).

Punctele maxime înregistrate au fost adunate în următorul tabel (exprimate în ppm ± 0.2 ppm):

Nr. punctului maxim	Deplasare chimică (ppm)	Nr. punctului maxim	Deplasare chimică (ppm)
1	181,2	10	38,4
2	180,5	11	15,6
3	180,1	12	15,2
4	174,0	13	15,0
5	173,7	14	14,5
6	172,7		
7	172,0		
8	39,3		
9	38,8		

Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de preparare a formei cristaline delta a sării de arginină a perindoprilului prin cristalizarea sau recristalizarea sării de arginină a perindoprilului dintr-un amestec binar de acetonitril, acetat de etil sau eter metil terț-butil și dimetilsulfoxid sau dintr-un amestec ternar de acetonitril, dimetilsulfoxid și toluen, la o temperatură mai mare de 20°C.

În cazul unui procedeu prin cristalizare, sarea de arginină a perindoprilului poate fi obținută pornind de la o altă sare de perindopril, de exemplu sarea terț-butilamină, care intră în reacție cu un acid pentru a obține perindopril în formă de acid liber, care este transformat într-o sare prin arginină într-un amestec binar de acetonitril, acetat de etil sau eter metil terț-butil și dimetilsulfoxid sau într-un amestec ternar de acetonitril, dimetilsulfoxid și toluen.

În cazul unui procedeu prin recristalizare, sarea de arginină a perindoprilului folosită ca material primar poate fi în formă anhidră sau hidratată, în formă amorfă sau în orice formă cristalină.

În cazul în care se folosește un amestec binar de acetonitril, acetat de etil sau eter metil terț-butil și dimetilsulfoxid, raportul de acetonitril/dimetilsulfoxid, acetat de etil/dimetilsulfoxid sau eter metil terț-butil/dimetilsulfoxid este cuprins, de preferință, între 90/10 m/m și 10/90 m/m, limitele fiind incluse.

Temperatura mediului în timpul cristalizării sau recristalizării este cuprinsă, de preferință, între 25°C și 80°C, inclusiv, mai preferabil între 60°C și 80°C, inclusiv.

Amestecul poate fi amorsat în mod avantajos în timpul etapei de răcire (metoda „cu amorsare”).

În cazul când amestecul nu este amorsat (metoda „fără amorsare”), perioada de contact cu amestecul solvenților este, de preferință, mai mare de 6 ore.

Invenția se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice ce conțin în calitate de substanță activă forma cristalină delta a compusului cu formula (I) împreună cu unul sau mai mulți excipienți admisibili, netoxici, inerți. Printre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate îndeosebi compozițiile care se potrivesc administrării pe cale orală, parenterală (intravenoasă sau subcutanată) sau nazală, și anume comprimate sau drajeuri, comprimate sublinguale, capsule, tablete glazurate, supozitoare, creme, unguente, geluri dermice, preparate injectabile și suspensii de băut.

Compoziția farmaceutică în formă de comprimate este preparată, e preferință, prin comprimare directă.

Doza eficientă poate varia în dependență de natura și severitatea tulburării, modul de administrare, precum și vârsta și greutatea pacientului. Doza eficientă variază între 1 mg și 20 mg pe zi în una sau mai multe administrări, de preferință, între 2,5 și 10 mg într-o singură administrare pe zi.

Compozițiile farmaceutice conform invenției pot conține, de asemenea, una sau mai multe alte substanțe active selectate din diuretice cum ar fi indapamida, antagoniștii calciului cum ar fi amlodipina și inhibitorii canalului If precum ivabradina.

Atunci când compozițiile farmaceutice conform invenției conțin, de asemenea, indapamidă, cantitatea de indapamidă este cuprinsă, de preferință, între 0,625 și 2,5 mg, limitele fiind incluse.

Atunci când compozițiile farmaceutice conform invenției conțin, de asemenea, amlodipină, cantitatea de amlodipină este cuprinsă, de preferință, între 5 și 10 mg, limitele fiind incluse.

Atunci când compozițiile farmaceutice conform invenției conțin, de asemenea, ivabradină, cantitatea de ivabradină este cuprinsă, de preferință, între 5 și 30 mg, limitele fiind incluse.

Următoarele Exemple ilustrează invenția.

În Exemplele 1 – 4 de mai jos, sarea de arginină a perindoprilului folosită în calitate de material primar are un conținut de apă de circa 3 – 4%.

Figura 1: Difractograma formei delta a perindoprilului arginină

Figura 2: Diagrama de fază a formei delta a perindoprilului arginină într-un amestec binar de acetonitril/dimetilsulfoxid

Figura 3: Spectrul RMN a substanței solide a formei delta a perindoprilului arginină

Abrevieri:

CPMAS Polarizare încrucișată cu rotirea sub unghiul magic

DMSO dimetilsulfoxid

w/w raportul exprimat în unități masă/masă

NMR Rezonanță magneto-nucleară

EXEMPLUL 1: Forma cristalină delta a sării de arginină a perindoprilului (amestec binar de acetonitril/dimetilsulfoxid 25/75 m/m, metoda "fără amorsare")

Într-un reactor se introduce 55,32 g de sare de arginină a perindoprilului, 297,50 g de dimetilsulfoxid și 94,49 g de acetonitril.

Amestecul este încălzit, prin agitare, la temperatura de 70°C timp de 7 ore, și apoi este răcit până la 40°C la 1°C/min. După 30 de minute la 40°C, amestecul este filtrat printr-o frită de sticlă. Precipitatul din filtru este spălat cu acetat de etil și uscat timp de o noapte la 50°C într-un cuptor cu ventilare pentru a obține forma cristalină delta a perindoprilului arginină într-un randament de 54%.

EXEMPLUL 2: Forma cristalină delta a sării de arginină a perindoprilului (amestec binar de acetonitril/dimetilsulfoxid 25/75 m/m, metoda "cu amorsare")

Într-un reactor se introduce 52,2 g de sare de arginină a perindoprilului, 216 g de dimetilsulfoxid și 76 g de acetanitril.

Amestecul este încălzit, prin agitare, până la temperatura de 70°C. La 70°C se adaugă 0,52 g de formă delta a perindoprilului arginină pentru a iniția cristalizarea.

Amestecul este încălzit la 70°C timp de 5 ore (până la stabilizarea curbei turbidității) și apoi este răcit până la 40°C la 0,5°C/min. După 30 de minute la 40°C, amestecul este filtrat printr-un mediu de filtrare (diametrul = 5 cm, pragul de filtrare = 20 microni) într-un celulă de 1 l din oțel inoxidabil. Precipitatul din filtru este spălat cu acetat de etil și uscat timp de o noapte la 50°C într-un cuptor cu ventilare.

Forma cristalină delta a perindoprilului arginină este obținută într-un randament de 72% (amorsa este extrasă).

EXEMPLUL 3: Forma cristalină delta a sării de arginină a perindoprilului (amestec binar de acetanitril/dimetilsulfoxid 10/90 m/m, metoda "cu amorsare")

Într-un reactor de 2 l se introduce 280 g de sare de arginină a perindoprilului, 950 g de dimetilsulfoxid și 97 g de acetanitril.

Suspensia este încălzită până la temperatura de 80°C și se observă trecerea în soluție. Amestecul este menținut la 80°C timp de 5 minute și apoi este răcit până la 70°C la viteza 0,5°C/min. Odată ce temperatura amestecului atinge 70°C, se adaugă acetanitrilul (197 g, timpul de turnare = 20 minute). După adăugare, amestecul rămâne limpede. Soluția este amorsată cu 6 g de forma delta a perindoprilului arginină. Se aplică o etapă la 70°C timp de 45 de minute.

Suspensia este răcită până la 25°C la o viteză de 0,5°C/min. Perioada de contact la 25°C este de 4 ore înainte de filtrare utilizând o celulă de 2 l. Precipitatul din filtru este spălat cu acetat de etil și uscat timp de o noapte la 50°C într-un cuptor cu ventilare. Forma cristalină delta a perindoprilului arginină este obținută într-un randament de 91% (amorsa este extrasă).

EXEMPLUL 4: Forma cristalină delta a sării de arginină a perindoprilului (amestec binar de acetanitril/dimetilsulfoxid 10/90 m/m, metoda "la 25°C")

Într-un reactor cu agitare mecanică se introduce 25 g de sare de arginină a perindoprilului și 90 g de amestec binar de acetanitril/dimetilsulfoxid 10/90 (m/m). După o perioadă de contact de 72 de ore la 25°C cu agitare, se încheie trecerea în forma delta.

Amestecul reacției este apoi filtrat pentru a duce la izolarea formei cristaline delta a perindoprilului arginină într-un randament de 79 %.

EXEMPLUL 5: Forma cristalină delta a sării de arginină a perindoprilului pornind de la perindopril (în formă de acid liber), într-un amestec binar de acetanitril/DMSO 25/75

Se suspendă perindoprilul (12,5 g, 1 echiv.) și L-arginina (5,32 g – 0,9 echiv) într-un amestec de acetanitril (20 g, d = 0,787) și DMSO (61 g, d = 1,100). Amestecul reacției este încălzit la 50°C timp de o noapte. Produsul este apoi izolat prin filtrare printr-o frită. Precipitatul din filtru este spălat și uscat.

Forma cristalină delta a perindoprilului arginină este obținută într-un randament de 79% în raport cu perindoprilul.

EXEMPLUL 6: Forma cristalină delta a sării de arginină a perindoprilului (amestec binar de acetat de etil/dimetilsulfoxid 70/30 m/m, metoda „cu amorsare”)

Într-un reactor de 0,5 l se introduce 15 g de perindopril arginină și 43,6 g de DMSO. Concentrația de perindopril arginină din amestec este de 25,6% (procentajul conform masei). Amestecul este încălzit până la circa 70°C și apoi se adaugă 102 g de acetat de etil timp de 20 minute (raportul de acetat de etil/DMSO: 70/30 m/m).

Amestecul este amorsat la 70°C cu 0,3 g de formă cristalină delta. După amorsare, amestecul este menținut la 70°C, prin agitare, timp de 2 ore. Se aplică răcirea până la 20°C la o viteză de 0,2°C/min, urmată de o perioadă de contact de 16 ore.

Izolarea produsului se realizează printr-un mediu de filtrare (porozitatea 0,41 μm) într-o celulă. Substanța solidă este spălată o dată cu un amestec de acetat de etil/DMSO și de două ori cu acetat de etil și este uscată într-un cuptor în vacuum la temperatura de 50°C.

Forma cristalină delta a perindoprilului arginină este obținută într-un randament de 93% (amorsa este extrasă).

EXEMPLUL 7: Compoziție farmaceutică

Formulă de preparare a 1000 de comprimate fiecare conținând 5 mg de substanță activă:

Forma delta a perindoprilului arginină	5 g
Hidroxiopropilceluloză	2 g
Amidon de grâu	10 g
Lactoză	100 g
Stearat de magneziu	3 g
Talc	3 g

EXEMPLUL 8: Compoziție farmaceutică

Comprimat conținând 10 mg de perindopril arginină, cu o masă finală de 100 mg:

Forma delta a perindoprilului arginină	10 mg
Monohidrat de lactoză	64,2 mg
Celuloză microcristalină	25 mg
Stearat de magneziu	0,5 mg
Bioxid de siliciu coloidal anhidru	0,3 mg

EXEMPLUL 9: Stabilitate termică

Stabilitatea termică a formei delta la 110°C într-o butelie deschisă a fost comparată cu cea a formelor din stadiul anterior al tehnicii.

Rezultatele sunt următoarele:

Forma cristalină	Condiții	Puritate HPLC (%)
forma α conform EP 1 989 182	t=0	99,8
	76 ore la 110°C	98,8
forma β conform EP 2 016 051	t=0	99,6
	76 ore la 110°C	98,3
forma γ conform WO 2009/157018	t=0	99,7
	76 ore la 110°C	93,4
formă amorfă	t=0	99,3
	76 ore la 110°C	91,0
forma obținută conform procedurii SI 23001	t=0	99,1
	76 ore la 110°C	86,9
forma δ conform invenției prezente	t=0	99,7
	76 ore la 110°C	99,5

Aceste rezultate demonstrează că forma cristalină delta a sării de arginină a perindoprilului posedă o stabilitate termică îmbunătățită în comparație cu alte forme cunoscute.