



MD 4350 C1 2015.12.31

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 4350 (13) C1

(51) Int.Cl: C07D 209/42 (2006.01)  
C07D 209/26 (2006.01)  
C07C 277/08 (2006.01)  
C07C 279/12 (2006.01)  
C07C 279/14 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 31/198 (2006.01)  
A61K 9/14 (2006.01)  
A61K 9/14 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)

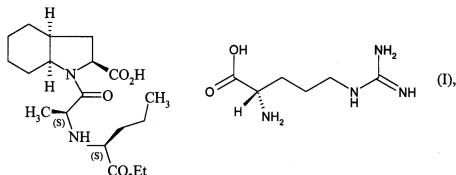
## (12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2012 0130 (22) Data depozit: 2012.12.28 (31) Nr.: 12/00033 (32) Data: 2012.01.05 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2013.07.31</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.05.31, BOPI nr. 5/2015</p>
<p>(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: LINOL Julie, FR; LAURENT Stephane, FR; GRENIER Arnaud, FR; MATHIEU Sebastien, FR (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat : SIMANENKOVA Tatiana</p>	

(54) Forma cristalină delta a sării de L-arginină a perindoprilului, procedeu de  
obținere a ei și compoziții farmaceutice care o conțin

(57) Rezumat:

1  
Prezenta invenție se referă la forma cristalină delta a sării de L-arginină a perindoprilului cu formula (I):



caracterizată prin următoarele puncte maxime ale difracției razelor X pe pulbere, măsurate cu ajutorul unui difractometru cu anticatod de cupru și exprimate în valori ale unghiului Bragg 2 teta (°): 4,3, 11,0, 11,1, 13,2, 14,6, 16,0 și 21,9;

2  
precum și la un procedeu de preparare a ei prin cristalizare sau recristalizare dintr-un amestec binar de acetonitril, acetat de etil sau eter metil-terț-butilic și dimetilsulfoxid sau dintr-un amestec ternar de acetonitril, dimetilsulfoxid și toluen, la o temperatură mai mare de 20°C;  
și la compozițiile farmaceutice care o conțin.

Procedeu descris asigură obținerea formei cristaline delta a sării de L-arginină a perindoprilului cu formula (I) care posedă o stabilitate sporită.

Revendicări: 16

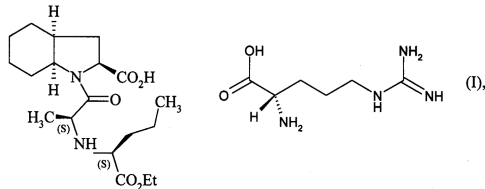
Figuri: 3

MD 4350 C1 2015.12.31

**(54) Delta crystalline form of the L-arginine salt of perindopril, a process for its preparation and pharmaceutical compositions containing it**

**(57) Abstract:**

1  
The present invention relates to the delta crystalline form of perindopril L-arginine salt of formula (I):



characterized by the following X-ray powder diffraction peaks measured using a diffractometer with a copper anticathode and expressed in terms of Bragg's angle 2 theta (°): 4.3, 11.0, 11.1, 13.2, 14.6, 16.0 and 21.9;

2  
and to a process for its preparation by crystallization or recrystallisation from a binary mixture of acetonitrile, ethyl acetate or methyl tert-butyl ether and dimethyl sulphoxide or a ternary mixture of acetonitrile, dimethyl sulphoxide and toluene, at a temperature higher than 20°C;

and to pharmaceutical compositions containing it.

The process described provides the obtaining of delta crystalline form of perindopril L-arginine salt of formula (I), possessing a high stability.

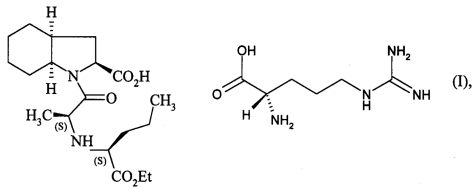
Claims: 16

Fig.: 3

**(54) Дельта кристаллическая форма L-аргининовой соли периндоприла, способ ее получения и фармацевтические композиции ее содержащие**

**(57) Реферат:**

1  
Настоящее изобретение относится к дельта кристаллической форме L-аргининовой соли периндоприла формулы (I):



характеризующейся следующими пиками рентгеновской порошковой дифракции, измеренными с использованием дифрактометра с медным антикатодом и выраженными в значениях брэгговского угла 2 тета (°): 4,3, 11,0, 11,1, 13,2, 14,6, 16,0 и 21,9;

2  
а также к способу ее получения путем кристаллизации или перекристаллизации из двойной смеси ацетонитрила, этилацетата или метил-трет-бутилового эфира и диметилсульфоксида или тройной смеси ацетонитрила, диметилсульфоксида и толуола при температуре выше 20°C;

и к содержащим ее фармацевтическим композициям.

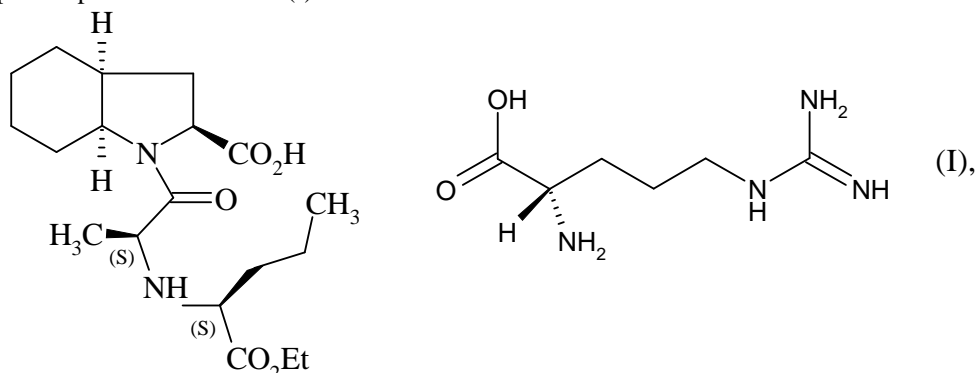
Описанный способ обеспечивает получение дельта кристаллической формы L-аргининовой соли периндоприла формулы (I), обладающей повышенной стабильностью.

П. формулы: 16

Фиг.: 3

**Descriere:**

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



5

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

Perindoprilul și sărurile sale acceptabile farmaceutic, 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 (vasodilatator) în peptidă inactivă. Aceste două acțiuni contribuie la efectele benefice ale perindoprilului în bolile cardiovasculare, îndeosebi în hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă și boala coronariană stabilă.

Perindoprilul, prepararea și utilizarea acestuia în terapeutică au fost descrise în brevetul european [1]. Sarea de arginină a perindoprilului (în continuare perindopril-arginină) a fost descrisă pentru prima dată în brevetul european [2]. Formele cristaline alpha și beta de perindopril-arginină au fost descrise în brevetele europene [3] și [4]. Forma cristalină gama de perindopril-arginină a fost descrisă în cererea de brevet [5]. Un procedeu de obținere a perindopril-argininei a fost descris în brevetul [6].

Având în vedere valoarea farmaceutică a perindopril-argininei, 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) de mai sus.

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

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

Unghiul 2 teta (°)	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

# MD 4350 C1 2015.12.31

Unghiul 2 teta (°)	Distanța interplanară d [Å]	Intensitatea relativă [%]
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
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 obținut în următoarele condiții experimentale:

- 5
- difractometru Panalytical X'Pert Pro,
  - detector X'Celerator,
  - anticatod de cupru, tensiunea 40kV, intensitatea curentului 30mA,
  - montarea transmiției; eșantion fixat,
  - temperatura: mediul ambiant,
- 10
- intervalul măsurărilor:  $3^\circ$  până la  $40^\circ$ ,
  - 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).
- 15
- În prezența impurităților sau excipienților, în special în prezența lactozei, anumite puncte maxime ale difracției razelor X a formei delta de perindopril-arginină conform invenției pot fi ascunse.
- În cazul dat, în dependență de natura excipienților sau impurităților, forma cristalină delta de perindopril-arginină, conform invenției, poate fi caracterizată prin următoarele
- 20
- puncte maxime ale difracției razelor X pe pulbere, măsurate cu ajutorul unui difractometru cu un anticatod de cupru și exprimate în formă de valoarea unghiului 2-teta, ( $^\circ$ ): 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.
- 25
- Forma cristalină delta a sării de arginină a perindoprilului a fost, de asemenea, caracterizată prin spectroscopia RMN a substanței solide. Spectrul  $^{13}\text{C}$  RMN al 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:
- 30
- 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),
- 35
- întârzierea repetiției: 10 s,
  - timpul de colectare a datelor: 47 ms,
  - perioada de contact: 4 ms,
  - numărul scanărilor: 4096.
- 40
- 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 o probă de adamantan (picul de

# MD 4350 C1 2015.12.31

frecvență înaltă a adamantanului este stabilit la 38,48 ppm (părți per milion)). Punctele maxime înregistrate au fost adunate în următorul tabel (exprimate în ppm  $\pm$  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		

- 5 Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de preparare a formei cristaline delta de perindopril-arginină prin cristalizarea sau recristalizarea perindopril-argininei 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.
- 10 In cazul unui procedeu prin cristalizare, perindopril-arginina 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/dimetilsulfoxid sau într-un amestec ternar de acetonitril, dimetilsulfoxid și toluen.
- 15 In cazul unui procedeu prin recristalizare, perindopril-arginina 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 și 80°C, inclusiv, mai preferabil între 60 și 80°C, inclusiv.
- 20 Amestecul poate fi însământat cu un agent de cristalizare în mod avantajos în timpul etapei de răcire (metoda cu „însământare”). În cazul când amestecul nu este însământat (metoda „fără însământare”), perioada de contact cu amestecul de solvenți este, de preferință, mai mare de 6 ore.
- 25 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.
- 30 Compoziția farmaceutică în formă de comprimate este preparată, de preferință, prin comprimare directă.
- 35 Doza eficientă poate varia în dependență de natura și severitatea tulburării, modul de administrare, precum și de 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.
- 40 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.

În cazul în care compozițiile farmaceutice conform invenției conțin, de asemenea, îndapamidă, cantitatea de îndapamidă este cuprinsă, de preferință, între 0,625 și 2,5 mg, limitele fiind incluse. In cazul in care compozițiile farmaceutice conform invenției conțin, de asemenea, amlodipină, cantitatea de amlodipină este cuprinsă, de preferință, între 5 și 10 mg, limitele fiind incluse. Dacă compozițiile farmaceutice conform invenției conțin, de asemenea, ivabradină, cantitatea de ivabradină este cuprinsă, de preferință, între 5 și 30 mg, limitele fiind incluse.

Invenția este ilustrată de următoarele figuri și exemple.

Figura 1: Difractograma formei delta de perindopril-arginină

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

Figura 3: Spectrul RMN al substanței solide a formei delta de perindopril-arginină

In Exemplele 1 – 4 de mai jos, perindopril-arginina, folosită în calitate de material primar, are un conținut de apă de circa 3...4%.

#### **Abrevieri:**

CPMAS	Polarizare încrucișată cu rotirea sub unghiul magic
DMSO	dimetilsulfoxid
m/m	raportul exprimat în unități masă/masă
RMN	Rezonanță magnetică nucleară

#### **EXEMPLUL 1: Forma cristalină delta de perindopril-arginină (amestec binar de acetoneitril/dimetilsulfoxid 25/75 m/m, metoda "fără însămânțare cu agent de cristalizare")**

Intr-un reactor se introduc 55,32 g de perindopril-arginină, 297,50 g de dimetilsulfoxid și 94,49 g de acetoneitril. Amestecul este încălzit, prin agitare, la temperatura de 70°C timp de 7 ore, apoi este răcit până la 40°C la o viteză de 1°C/min. După 30 minute la 40°C, amestecul este filtrat printr-un filtru de sticlă. Precipitatul de pe 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 de perindopril-arginină cu un randament de 54%.

#### **EXEMPLUL 2: Forma cristalină delta de perindopril-arginină (amestec binar de acetoneitril/dimetilsulfoxid 25/75 m/m, metoda "cu însămânțare")**

Intr-un reactor se introduc 52,2 g de sare de arginină a perindoprilului, 216 g de dimetilsulfoxid și 76 g de acetoneitril. 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 de turbiditate), apoi este răcit până la 40°C la o viteză de 0,5°C/min. După 30 minute la 40°C, amestecul este filtrat printr-un mediu de filtrare (diametrul = 5 cm, pragul de filtrare = 20 microni) într-o celulă de 1 L din oțel inoxidabil. Precipitatul de pe filtru este spălat cu acetat de etil și uscat timp de o noapte la 50°C într-un cuptor cu ventilare. Forma cristalină delta de perindopril-arginină se obține cu un randament de 72% (agentul de cristalizare fiind extras).

#### **EXEMPLUL 3: Forma cristalină delta de perindopril-arginină (amestec binar de acetoneitril/dimetilsulfoxid 10/90 m/m, metoda "cu însămânțare")**

Intr-un reactor de 2 L se introduc 280 g de perindopril-arginină, 950 g de dimetilsulfoxid și 97 g de acetoneitril. Suspensia este încălzită până la temperatura de 80°C când se observă trecerea ei în soluție. Amestecul este menținut la 80°C timp de 5 minute, apoi este răcit până la 70°C la o viteză de 0,5°C/min. Odată ce temperatura amestecului atinge 70°C, se adaugă acetoneitrilul (197 g, timpul de turnare = 20 minute). După adăugare, amestecul rămâne limpede. Soluția este însămânțată cu 6 g de forma delta de perindopril-arginină. Etapă de la 70°C derulează timp de 45 minute. Suspensia este răcită până la 25°C la o viteză de 0,5°C/min. Se menține în contact 4 ore la 25°C până la filtrare utilizând o celulă de 2 L. Precipitatul de pe filtru este spălat cu acetat de etil și uscat timp de o noapte la 50°C într-un cuptor ventilat. Forma cristalină delta de perindopril-arginină este obținută cu un randament de 91% (agentul de cristalizare fiind extras).

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

Intr-un reactor cu agitare mecanică se introduc 25 g de sare de arginină a perindoprilului și 90 g de amestec binar de acetanitril/dimetilsulfoxid 10/90 (m/m).  
 5 După o perioadă de contact de 72 ore la 25°C cu agitare, se incheie trecerea în forma delta. Amestecul reacției este apoi filtrat cu izolarea formei cristaline delta de perindopril-arginină cu un randament de 79%.

**EXEMPLUL 5: Forma cristalină delta de perindopril-arginină, 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 de reacție este încălzit la 50°C timp de o noapte. Produsul este apoi izolat prin filtrare printr-un  
 15 filtru de sticlă. Precipitatul de pe filtru este spălat și uscat. Forma cristalină delta de perindopril-arginină este obținută cu un randament de 79% în raport cu perindoprilul.

**EXEMPLUL 6: Forma cristalină delta de perindopril-arginină (amestec binar de acetat de etil/dimetilsulfoxid 70/30 m/m, metoda „cu însămânțare”)**

Intr-un reactor de 0,5 L se introduc 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, apoi se adaugă 102 g de acetat de etil timp de 20 minute (raportul de acetat de etil/DMSO este egal cu 70/30 m/m).  
 20 Amestecul este însămânțat la 70°C cu 0,3 g de formă cristalină delta. După însămânțare, amestecul este menținut la 70°C cu agitare, timp de 2 ore, după care se răcește 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.  
 25 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 vid la temperatura de 50°C. Forma cristalină delta de perindopril-arginină este obținută cu un randament de 93% (agentul de cristalizare fiind extras).  
 30

**EXEMPLUL 7: Compoziție farmaceutică**

..... Formulă de preparare a 1000 de comprimate, fiecare conținând 5 mg de substanță activă:  
 35 Forma delta a perindoprilului arginină ..... 5 g  
 Hidroxipropilceluloză ..... 2 g  
 Amidon de grau ..... 10 g  
 Lactoză ..... 100 g  
 Stearat de magneziu ..... 3 g  
 40 Talc ..... 3 g

**EXEMPLUL 8: Compoziție farmaceutică**

Comprimat conținând 10 mg de perindopril arginină, cu o masă finală de 100 mg:  
 45 Forma delta a perindoprilului arginină ..... 10 mg  
 Monohidrat de lactoză ..... 64,2 mg  
 Celuloză microcristalină ..... 25 mg  
 Stearat de magneziu ..... 0,5 mg  
 50 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 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 $\gamma$ 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
<b>forma <math>\delta</math> conform invenției prezente</b>	<b>t=0</b>	<b>99,7</b>
	<b>76 ore la 110°C</b>	<b>99,5</b>

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

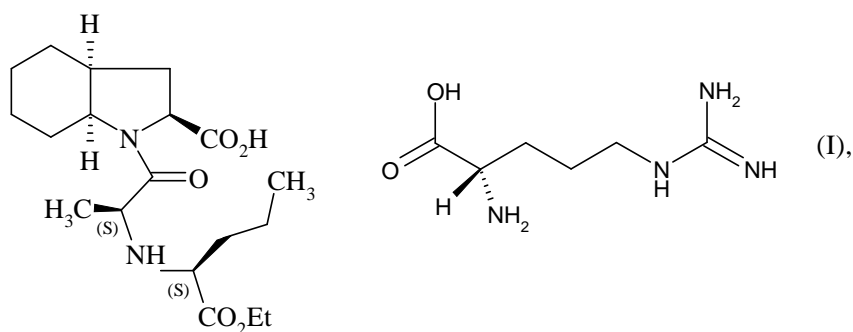
5

**(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

1. EP 049658 A1 1982.04.14
2. EP 1354873 A1 2003.10.22
3. EP 1989182 A1 2008.11.12
4. EP 2016051 A2 2009.01.21
5. WO 2009157018 A2 2009.12.30
6. SI 23001 A 2010.09.30

**(57) Revendicări:**

1. Forma cristalină delta a sării de L-arginină a perindoprilului cu formula (I):



caracterizată prin următoarele puncte maxime ale difracției razelor X pe pulbere, măsurate cu ajutorul unui difractometru cu anticatod de cupru și exprimate în valori ale unghiului Bragg 2 teta (°): 4,3, 11,0, 11,1, 13,2, 14,6, 16,0 și 21,9.

2. Forma cristalină delta a compusului cu formula (I) conform revendicării 1, caracterizată prin următoarele puncte maxime ale difracției razelor X pe pulbere, măsurate cu ajutorul unui difractometru cu anticatod de cupru și exprimate în valori ale unghiului Bragg 2 teta(°): 4,3, 11,0, 11,1, 11,9, 12,5, 13,2, 14,6, 16,0, 19,2, 19,4, 20,0, 21,9, 22,2 și 22,6.

3. Forma cristalină delta a compusului cu formula (I) conform revendicării 1, caracterizată prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru cu anticatod de cupru și exprimată prin valori ale distanței interplanare d, unghiului Bragg 2 teta și intensitatea relativă exprimată în procente în raport cu cea mai intensă linie:



# MD 4350 C1 2015.12.31

Unghiul 2 teta (°)	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
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

4. Forma cristalină delta a compusului cu formula (I) conform revendicării 1, caracterizată prin spectrul  $^{13}\text{C}$  CPMAS RMN al substanței solide având următoarele puncte maxime exprimate în ppm:

Nr. punctului maxim	Deviere chimică (ppm)	Nr. punctului maxim	Deviere 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		

5. Procedeu de preparare a formei cristaline delta a compusului cu formula (I), conform uneia din revendicările 1 – 4, prin cristalizare sau recristalizare dintr-un amestec binar de acetonitril, acetat de etil sau eter metil-terț-butilic și dimetilsulfoxid sau dintr-un amestec ternar de acetonitril, dimetilsulfoxid și toluen, la o temperatură mai mare de 20°C.

6. Procedeu conform revendicării 5, în care amestecul binar de acetonitril, acetat de etil sau eter metil-terț-butilic și dimetilsulfoxid are un raport masic de

acetonitril/dimetilsulfoxid, acetat de etil/dimetilsulfoxid sau eter metil-terț-butilic/dimetilsulfoxid ce variază între 90/10 și 10/90.

7. Procedu conform revendicării 5 sau revendicării 6, în care temperatura mediului este cuprinsă între 25 și 80°C, inclusiv.

8. Procedu conform revendicării 7, în care amestecul este încălzit până la o temperatură cuprinsă între 60 și 80°C.

9. Procedu conform uneia din revendicările 5 - 8, în care amestecul este însământat cu forma cristalină delta.

10. Compoziție farmaceutică ce conține, în calitate de substanță activă, compusul conform uneia din revendicările 1 – 4, în combinație cu unul sau mai mulți purtători inerti, netoxici, acceptabili farmaceutic.

11. Compoziție farmaceutică conform revendicării 10, caracterizată prin aceea că conține, de asemenea, un diuretic, un antagonist al calciului sau un inhibitor al curentului If.

12. Compoziție farmaceutică conform revendicării 11, caracterizată prin aceea că diureticul este indapamida.

13. Compoziție farmaceutică conform revendicării 11, caracterizată prin aceea că antagonistul calciului este amlodipina.

14. Compoziție farmaceutică conform revendicării 11, caracterizată prin aceea că inhibitorul curentului If este ivabradina.

15. Compus conform uneia din revendicările 1 – 4 pentru utilizarea în tratamentul bolilor cardiovasculare.

16. Compus conform uneia din revendicările 1 – 4 pentru utilizarea în tratamentul hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace sau bolii coronariene stabile.

**Șef adjunct Direcție Brevete :**

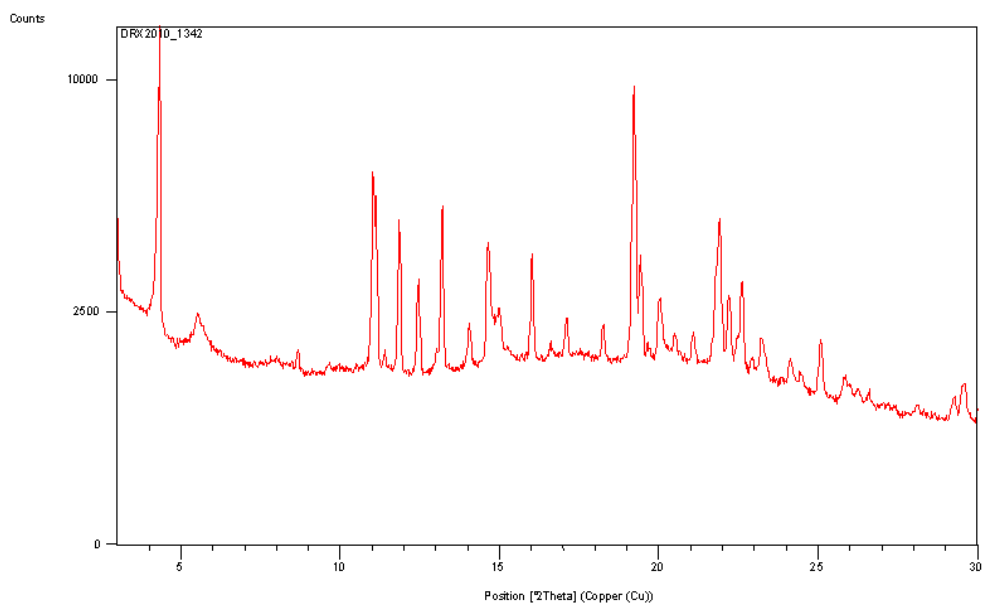
IUSTIN Viorel

**Șef Secție Examinare:**

GROSU Petru

**Examinator:**

JOVMIR Tudor



Difractograma razelor X a formei delta a perindoprilului arginină

Fig. 1

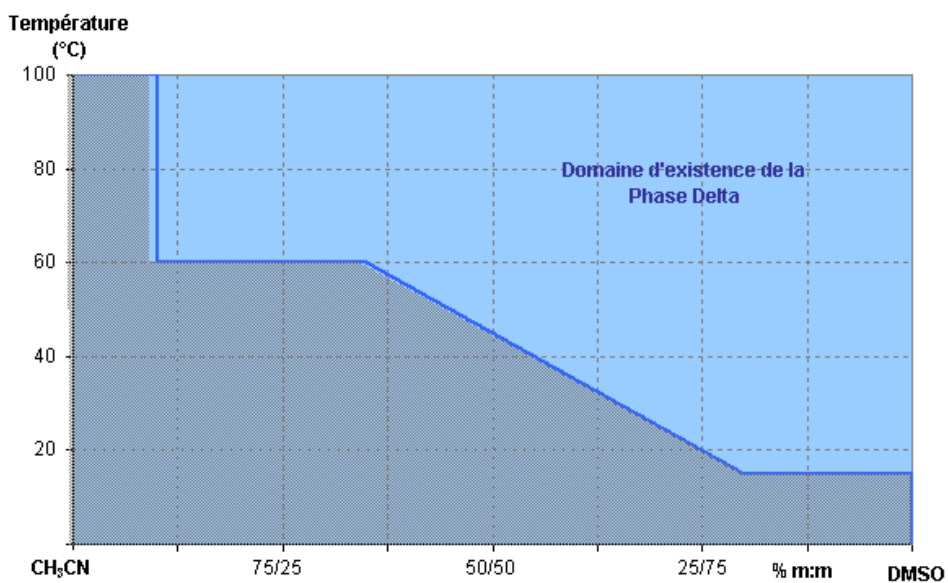
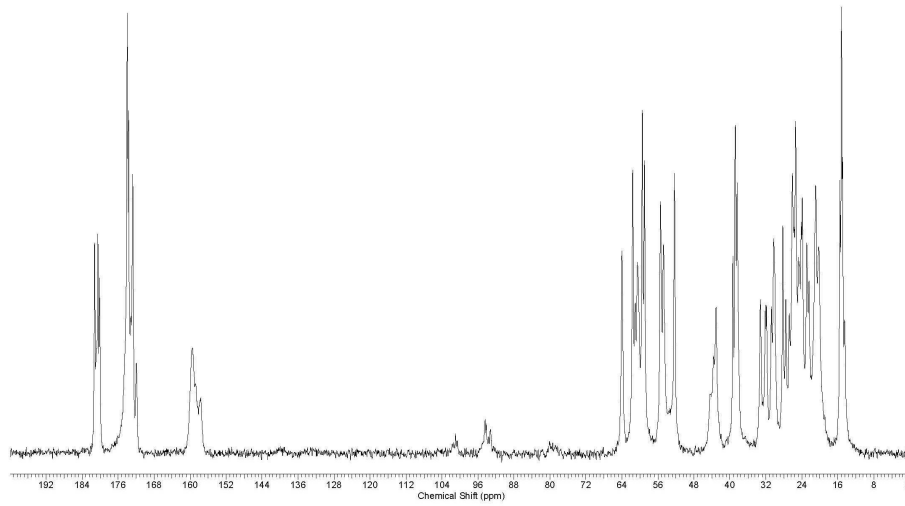


Diagrama simplificată de fază a formei delta a perindoprilului arginină într-un amestec binar de acetonitril/dimetilsulfoxid

Fig. 2



Spectrul  $^{13}\text{C}$  CPMAS la 10 kHz a formei delta a perindoprilului arginină

Fig. 3