



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93202 (13) C2

(51) МПК

C07D 207/34 (2006.01)

A61K 31/40 (2011.01)

A61P 3/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІМОРФНА ФОРМА КРИСТАЛІЧНОЇ ГЕМІКАЛЬЦІЄВОЇ СОЛІ АТОРВАСТАТИНУ

1

2

(21) a200712404

(22) 07.04.2006

(24) 25.01.2011

(86) PCT/HU2006/000026, 07.04.2006

(31) P 05 00370

(32) 08.04.2005

(33) HU

(31) P 06 00120

(32) 14.02.2006

(33) HU

(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.

(72) БАРКОЦИ ЙОЖЕФ, HU, КОТАЙ НАДЬ ПЕТЕР,
HU, СІМІГ ДЬЮЛА, HU, ЧЕЛЕНЯК ДЖУДІТ, HU,
СЕНТ-КІРАЛПІ ЖУЖАННА, HU, БАРТА ФЕРЕНЦ,
HU, КАТОНА ЗОЛТАН, HU, ВЕРЕЦКЕЙНЕ
ДОНАТ ДЬЙОРДІ, HU, НАГІ КАЛМАН, HU, НЕМЕТ
НОРБЕРТ, HU, РУЖИЧ ДЬЙОРДЬ, HU(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН
МЮКЬОДО РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, HU(56) WO 02/43732 A (TEVA PHARMACEUTICAL
INDUSTRIES LTD; TEVA PHARMACEUTICALS
USA, INC; ARO), 06.06.2002(57) 1. Поліморфна форма В-52 кристалічної
гемікальцієвої солі аторвастатину [гемікальцієва
сіль (βR,δR)-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-
метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)-карбоніл]-1H-
пірол-1-гептанової кислоти] або її сольвати, що
мають дифрактограму рентгенівських променів, по
суті ідентичну, де відтворення кутів дифракції
рентгенівських променів складає ±0,2°, і яка
характеризується наступними даними дифракції
рентгенівських променів:

Кут дифракції (2θ) (°)	Значення d (Å)	Інтенсивність (імп./с)	Відносна інтенсивність (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9
17,083	5,18634	163	33,8
17,542	5,05155	108	22,5
17,887	4,95502	104	21,6
18,243	4,85894	150	31,1
18,691	4,74367	144	30,0
19,093	4,64470	225	46,7
19,437	4,56314	212	44,1
19,983	4,43979	160	33,3
20,356	4,35922	172	35,7
21,562	4,11808	181	37,5
21,935	4,04884	101	21,1

(13) C2

(11) 93202

(19) UA

22,595	3,93198	131	27,3
22,887	3,88247	163	33,9
23,284	3,81716	126	26,1
24,085	3,69203	130	27,1
24,597	3,61630	67,1	13,9
25,297	3,51784	66,0	13,7
26,224	3,39554	74,2	15,4
26,846	3,31830	56,6	11,8
28,797	3,09776	66,9	13,9

2. Гемікальцієва сіль аторвастатину [гемікальцієва сіль ($\beta R, \delta R$)-2-(4-фторфеніл)- β, δ -дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-((феніламіно)-карбоніл)-1H-пірол-1-гептанової кислоти] або її сольвати, що містять поліморфну форму В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину за п. 1 в суміші з аморфною гемікальцієвою сіллю аторвастатину або будь-якою кристалічною гемікальцієвою сіллю аторвастатину, що відрізняється від поліморфної форми В-52 в її кристалічній формі.

3. Спосіб одержання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину за п. 1 або п. 2, при якому неочищену, аморфну або кристалічну гемікальцієву сіль аторвастатину, її сольват або її суміш розчиняють в протонному розчиннику або в суміші протонних розчинників, фільтрують, охолоджують суміш до кімнатної температури і виділяють поліморфну форму В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину.

4. Спосіб за п. 3, який додатково включає затравку прозорого розчину кристалами поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину і інкубацію вказаної суміші при постійній температурі, і в якому суміш протонних розчинників додатково містить апротонний розчинник.

5. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що включає застосування спирту, який має 1-4 атоми вуглецю, або води або їх суміші як протонного розчинника.

6. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що включає застосування аполярного розчинника, наприклад, алкану або циклоалкану, що містить 5-8 атомів вуглецю, або менш полярного розчинника, такого як діалкіловий ефір, що містить 4-8 атомів вуглецю, або біполярного апротонного розчинника, такого як складний ефір або кетон, що містить 3-8 атомів вуглецю, як апротонного розчинника.

7. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що включає застосування метанолу, що необов'язково містить воду, як розчинника.

8. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші метанолу і гексану як розчинника.

9. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші метанолу і діізопропілового ефіру як розчинника.

10. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші метанолу і ацетону як розчинника.

11. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші розчинників, що містить 25-100 об. % протонного розчинника.

12. Спосіб одержання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину за п. 1 або п. 2, при якому неочищену гемікальцієву сіль аторвастатину або її сольвату розчиняють в протонному розчиннику або в суміші протонних розчинників, фільтрують, охолоджують суміш до кімнатної температури і виділяють поліморфну форму В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину.

13. Спосіб за п. 12, який додатково включає затравку прозорого розчину кристалами поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину і інкубацію вказаної суміші при постійній температурі, і в якому суміш протонних розчинників додатково містить апротонний розчинник.

14. Спосіб за п. 12, який включає застосування спирту, який має 1-4 атоми вуглецю, або води або їх суміші як протонного розчинника.

15. Спосіб за п. 12, який включає застосування аполярного розчинника, наприклад, алкану або циклоалкану, що містить 5-8 атомів вуглецю, або менш полярного розчинника, такого як діалкіловий ефір, що містить 4-8 атомів вуглецю, або біполярного апротонного розчинника, такого як складний ефір або кетон, що містить 3-8 атомів вуглецю, як апротонного розчинника.

16. Спосіб за п. 12, який включає застосування метанолу, що необов'язково містить воду, як розчинника.

17. Спосіб за п. 12, який включає застосування суміші метанолу і гексану як розчинника.

18. Спосіб за п. 12, який включає застосування суміші метанолу і діізопропілового ефіру як розчинника.

19. Спосіб за п. 12, який включає застосування суміші метанолу і ацетону як розчинника.

20. Спосіб за п. 12, який включає застосування суміші розчинників, що містить 25-100 об.% протонного розчинника.

21. Спосіб одержання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину за п. 1 або п. 2, при якому аморфну гемікальцієву сіль аторвастатину або її сольвату розчиняють в протонному розчиннику або в суміші протонних розчинників, фільтрують, охолоджують суміш до кімнатної температури і виділяють поліморфну форму В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину.

22. Спосіб за п. 21, який додатково включає затравку прозорого розчину кристалами поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину і інкубацію вказаної суміші при постійній температурі, і в якому суміш протонних

розчинників додатково містить апротонний розчинник.

23. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що включає застосування спирту, який має 1-4 атоми вуглецю, або води або їх суміші як протонного розчинника.

24. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що включає застосування аполярного розчинника, наприклад, алкану або циклоалкану, що містить 5-8 атомів вуглецю, або менш полярного розчинника, такого як діалкіловий ефір, що містить 4-8 атомів вуглецю, або біполярного апротонного розчинника, такого як складний ефір або кетон, що містить 3-8 атомів вуглецю, як апротонного розчинника.

25. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що включає застосування метанолу, що необов'язково містить воду, як розчинника.

26. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші метанолу і гексану як розчинника.

27. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші метанолу і діізопропілового ефіру як розчинника.

28. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші метанолу і ацетону як розчинника.

29. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші розчинників, що містить 25-100 об.% протонного розчинника.

30. Спосіб одержання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину за п. 1 або п. 2, при якому кристалічну гемікальцієву сіль аторвастатину або її сольвату розчиняють в протонному розчиннику або в суміші протонних розчинників, фільтрують, охолоджують суміш до кімнатної температури і виділяють поліморфну форму В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину.

31. Спосіб за п. 30, який додатково включає затравку прозорого розчину кристалами поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину і інкубацію вказаної суміші при постійній температурі, і в якому суміш протонних розчинників додатково містить апротонний розчинник.

32. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що включає застосування спирту, який має 1-4 атоми вуглецю, або води або їх суміші як протонного розчинника.

33. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що включає застосування аполярного розчинника, наприклад, алкану або циклоалкану, що містить 5-8 атомів вуглецю, або менш полярного розчинника, такого як діалкіловий ефір, що містить 4-8 атомів вуглецю, або біполярного апротонного розчинника, такого як складний ефір або кетон, що

містить 3-8 атомів вуглецю, як апротонного розчинника.

34. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що включає застосування метанолу, що необов'язково містить воду, як розчинника.

35. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші метанолу і гексану як розчинника.

36. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші метанолу і діізопропілового ефіру як розчинника.

37. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші метанолу і ацетону як розчинника.

38. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що включає застосування суміші розчинників, що містить 25-100 об.% протонного розчинника.

39. Лікарський препарат, прийнятний для зниження рівня холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, апобеталіпопротеїну і тригліцеридів в плазмі крові або лікування гіперхолестеринемії, дисбеталіпопротеїнемії і дисліпідемії, що містить поліморфну форму В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину за будь-яким із пп. 1, 2 і фармацевтично прийнятний розчинник або допоміжний агент.

40. Спосіб одержання лікарського препарату за п. 39, при якому поліморфну форму В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину змішують з фармацевтично прийнятним розчинником або допоміжним агентом, і приводять одержану в результаті суміш в галенову форму.

41. Застосування поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину за будь-яким із пп. 1, 2 для одержання лікарського препарату, прийнятного для зниження рівня холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, апобеталіпопротеїну і тригліцеридів в плазмі крові або лікування гіперхолестеринемії, дисбеталіпопротеїнемії і дисліпідемії.

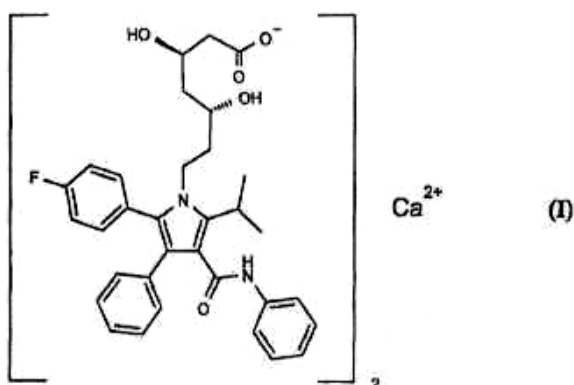
42. Застосування лікарського препарату за п. 39 для зниження рівня холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, апобеталіпопротеїну і тригліцеридів в плазмі крові або лікування гіперхолестеринемії, дисбеталіпопротеїнемії і дисліпідемії.

43. Спосіб зниження рівня холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, апобеталіпопротеїну і тригліцеридів в плазмі крові або лікування гіперхолестеринемії, дисбеталіпопротеїнемії і дисліпідемії у пацієнта, що потребує такого лікування, при якому вказаному пацієнту вводять терапевтично ефективну дозу поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину за будь-яким із пп. 1, 2.

Область винаходу

Даний винахід відноситься до нової поліморфної форми кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину [кальцієва сіль (3R,5R)-7-[3-феніл-4-[(фенілкарбамоїл)-2-(4-фторфеніл)-5-(1-

метилетил)-1-Н-піррол-1-іл]-3,5-дигідроксигептанової кислоти (2:1)] Формули (I)



лікарських препаратів, що містять нову поліморфну форму, способу її отримання і застосуванню нової поліморфної форми для отримання лікарських продуктів.

Попередній рівень техніки

Гемікальцієва сіль аторвастатину [кальцієва сіль (3R,5R)-7-[3-феніл-4-[(фенілкарбамоїл]-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-1H-піррол-1-іл]-3,5-дигідроксипентанової кислоти (2:1)] Формули (I), яка позначена в наступній частині даної заявки на винахід як гемікальцієва сіль аторвастатину, є інгібітор ферменту редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензиму A, представленій в печінці. Вказаний фермент грає відому роль в біосинтезі холестерину. Зважаючи на цей ефект, гемікальцієва сіль аторвастатину Формули (I) може бути дуже ефективно використана як фармацевтично активний інгредієнт для зниження концентрації ліпиду і холестерину в крові.

Розкрито декілька способів для отримання гемікальцієвої солі аторвастатину. Вказані способи включають об'єкт Європейських патентів № 330172, 409281, 448552, 553213 і 687263. У наступній частині даної заявки гемікальцієва сіль аторвастатину, одержана відповідно до Європейського патенту № 409281, названа як неочищена гемікальцієва сіль аторвастатину.

Способи отримання поліморфної форми I, II і IV кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину розкриті в Європейському патенті № 848705. Відповідно до вказаного патенту поліморф I кристалічної форми гемікальцієвої солі аторвастатину одержують шляхом затравлювання розчину гемікальцієвої солі аторвастатину затравочними кристалами поліморфної форми I гемікальцієвої солі аторвастатину або шляхом суспендування і перемішування суміші аморфної і кристалічної форми I гемікальцієвої солі аторвастатину в 200 кратному об'ємі суміші метанол-вода при 40°C і кристалізації поліморфної форми I гемікальцієвої солі аторвастатину протягом періоду 17 годин.

Поліморфну форму II кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину одержують із суміші аморфної гемікальцієвої солі аторвастатину і поліморфної форми I кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину шляхом суспендування початкової речовини в 20-кратній кількості суміші 3:2 (об./об.) метанолу і води і перемішування отриманої в результаті суспензії протягом 3 днів.

Поліморфна форма IV кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину може бути одержана з лактону аторвастатину. Лактон перетворюють на розчин гемікальцієвої солі, водну суміш нагрівають щонайменше до 65-70°C протягом 5 хвилин і охолоджують до 55-65°C. Кристали фільтрують, перемішують в метанолі при 55-65°C, суспензію охолоджують до 25-30°C і поліморфну форму IV гемікальцієвої солі аторвастатину фільтрують.

Поліморфна форма III кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину розкрита в Європейському патенті № 848704.

Крім вищезазначених кристалічних форм одержані численні додаткові поліморфні форми кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину. Такі кристалічні форми розкриті в Європейських заявках на патенти 1235799, 1332130, 1341785, 1363621, 1425287, 1465865, 1480950, 1423364, 1414796, 1472220 і в Міжнародній заявці на патент № WO 02/43732. Кристалічні форми гемікальцієвої солі аторвастатину Формули (I) додатково до гемікальцієвої солі аторвастатину містять 1-9 моль води, зв'язаної в кристалічній решітці, розрахованої на основі молярної кількості гемікальцієвої солі аторвастатину.

Відповідно до рівня техніки аморфна гемікальцієва сіль аторвастатину також відома і може бути одержана з використанням способів, розкритих в Європейському патенті № 839132 або в Міжнародній заявці на патент № WO 01/28999.

Загальна властивість всіх вищезазначених способів, направлених на отримання кристалічної форми гемікальцієвої солі аторвастатину, відноситься до факту, що у вказаних способах використовується контрольована кристалізація, в якій полярність розчину, що містить гемікальцієву сіль аторвастатину, зменшується шляхом додавання аполярного або менш полярного розчинника до отримання гемікальцієвої солі аторвастатину в кристалічній формі, або тверду аморфну або кристалічну гемікальцієву сіль аторвастатину перемішують в розчиннику або суміші розчинників до тих пір, поки кристалічна форма гемікальцієвої солі аторвастатину не відрізнятиметься від початкової речовини.

Проте, в звичайному способі кристалізації розчинник додають до перекристалізуємої речовини і суспензію, що виходить в результаті, нагрівають до розчинення. Одержаний таким чином розчин фільтрують для видалення механічних і менш розчинних домішок, що є важливим для досягнення необхідного ступеня чистоти. Фільтрація грає важливу роль в розробці однорідної кристалічної форми, оскільки центри кристалізації, що вводяться ззовні, іноді можуть бути видалені тільки цим шляхом. Після фільтрації фільтрат охолоджують, що приводить в результаті до кристалізації розчиненої речовини. Для посилення кристалізації суспензію додатково охолоджують крижаною водою або іншим охолоджувачем і кристалічний продукт, що виходить в результаті, фільтрують.

У Міжнародній заявці на патент № WO 01/28999 розкритий спосіб отримання аморфної

гемікальцієвої солі аторвастатину. Вказаний спосіб включає осадження гемікальцієвої солі аторвастатину з протонного розчинника, наприклад з 2-пропанолу. При промисловому застосуванні способу завдання авторів винаходу полягало в тому, щоб досягти більш кращого виходу. Відповідно із загальним досвідом в подібних випадках збільшення кількості менш полярного або апротонного розчинника приводить в результаті до збільшення виходу. Найбільша кількість апротонного розчинника, яка застосовується, обмежена вимогою до чистоти продукту. Крім того, коли гемікальцієву сіль аторвастатину осаджували у вигляді аморфної твердої речовини з протонних розчинників, фахівець в даній області техніки може очікувати, що шляхом використання суміші протонного розчинника і менш полярного апротонного розчинника забезпечать сприятливі умови для утворення аморфного продукту.

Схожого висновку було досягнуто авторами Європейської заявки на патент № 1237864, які розчинили гемікальцієву сіль аторвастатину в протонному розчиннику метанолі, концентрували розчин шляхом часткового упарювання розчинника і змішали розчин, що виходить в результаті, з діетиловим ефіром, що приводило в результаті до утворення аморфної гемікальцієвої солі аторвастатину.

Короткий опис винаходу

Технічна проблема, яка вирішена дослідженнями авторів даного винаходу, полягала в тому, щоб запропонувати кристалічну гемікальцієву сіль аторвастатину у високочистій стабільній однорідній негігроскопічній формі, відповідній для застосування для отримання лікарських продуктів.

Вищенаведене завдання повинно бути вирішено відповідно до даного винаходу.

Несподівано, автори винаходу виявили, що шляхом розчинення неочищеної, аморфної або кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину, її сольватів або сумішей в протонному розчиннику або в суміші, що містить один або більше ніж один протонний розчинник і, якщо бажано, апротонний розчинник, можливо шляхом нагрівання з подальшою фільтрацією або можливою інкубацією при постійній температурі або, якщо бажано, додаванням протравленого кристалу при охолодженні може бути одержана нова поліморфна форма кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину.

Докладний опис винаходу

У даній заявці на патент значення виразу "сольват" є сіллю, яка містить залишок розчинника, який не може бути видалений в умовах вакуумної сушки.

Відповідно до першого аспекту винаходу запропонована нова кристалічна поліморфна форма В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину [гемікальцієва сіль (β R, δ R)-2-(4-фторфеніл)- β , δ -дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-((феніламіно) карбоніл)-1Н-піррол-1-гептанової кислоти] Формули (I) і її сольвати, які відповідають

данам дифракції рентгенівських променів, представленим в Таблиці 1 і на Фіг. 1.

Поліморфна форма В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину є високочистою, стабільною, негігроскопічною речовиною, відповідною для застосування при отриманні лікарських продуктів, що володіють сприятливими властивостями для застосування у фармацевтичній технології.

Дана дифракція рентгенівських променів кристалічної форми В-52 поліморфної форми гемікальцієвої солі аторвастатину визначені в наступних експериментальних умовах.

Апарат: Bruker D8 Advanced Powder Diffractometer

Випромінювання: $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda=1,54060\text{\AA}$), $\text{CuK}_{\alpha 2}$ ($X=1,54439\text{\AA}$)

Напруга 40 кВ

Анодний струм 30 мА

Додаткове

устаткування Дзеркало Гобеля

щілина Солера

При визначенні даних дифракції рентгенівських променів використовували референсну речовину SRM 640c (Silicon Powder Lot. No. H-375). Вимірювання проводили безперервно в діапазоні кутів дифракції від 4 до 30° (2θ) з кроками 0,04°. Рентгенівський аналіз здійснювали на шліфованих зразках, які зберігали при кімнатній температурі без подрібнення. Вимірювання здійснювали при кімнатній температурі. Картина дифракції рентгенівських променів поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину за винаходом продемонстрована на Фіг. 1. Дані сигналів дифракції рентгенівських променів перераховані в Таблиці 1.

Дані на Фіг. 1 і в Таблиці 1 повинні бути інтерпретовані в даній заявці з урахуванням відтворюваності вимірювань дифракції рентгенівських променів, відомої відповідно до рівня техніки. У області техніки відомо, наприклад з фармакопей, що відтворюваність вимірювання кутів дифракції рентгенівських променів складає приблизно $\pm 0,2^\circ$. Крім того, відомо відповідно до рівня техніки, що інтенсивність піків дифракції рентгенівських променів значно залежить від стану зразка або способу приготування зразка. У даній заявці на патент поліморфні форми гемікальцієвої солі аторвастатину розглядають як ідентичні, якщо їхні виміряні кути дифракції рентгенівських променів відповідають один одному в межах вищезазначеної відтворюваності і відносної інтенсивності, визначені при заданому куті дифракції не відрізняються більше ніж приблизно на ± 20 відносних відсотків.

Відповідно до другого аспекту даного винаходу запропонований спосіб отримання гемікальцієвої солі аторвастатину Формули (I) в поліморфній формі В-52, який включає розчинення неочищеної, аморфної або кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину або її сольватів або сумішей в протонному розчиннику або в суміші протонних розчинників, яка також може необов'язково містити апротонний розчинник,

фільтрування розчину, можливо приманка розчину кристалами, приманок кристалічної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину, охолодження і перемішування суміші при кімнатній температурі і фільтрування, промивку і сушку кристалів одержаної таким чином поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину.

Як протонний розчинник може бути використаний аліфатичний спирт, що містить 1-4 атоми вуглецю, або суміш аліфатичного спирту, що містить 1-4 атома вуглецю, і води, де частка води у вказаній суміші складає менше 5 об. %.

Як апротонний розчинник можуть бути використані аполярні розчинники, такі як алкан або циклоалкан, що містить 5-8 атомів вуглецю, як менш полярний розчинник, наприклад, діалкіловий ефір, що містить 4-8 атомів вуглецю, або аліфатичний ефір або кетон, що містить 3-8 атомів вуглецю.

Маса використовуваного розчинника або суміші розчинників може бути вибрана відповідно до властивостей розчинника або суміші розчинників від 2-кратної до 50-кратної маси початкової речовини. Якщо необхідно, нагрівання застосовують для полегшення розчинення початкової гемікальцієвої солі аторвастатину.

Після фільтрування розчину, що містить кальцій аторвастатину, суміш охолоджують до кімнатної температури, необов'язково додають затравочні кристали і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,1-48 годин, переважно протягом 4-20 годин. Одержані таким чином кристали поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину фільтрують, промивають і сушать.

Таблиця 1

Дана дифракція рентгенівських променів поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину

Кут дифракції (2θ) (°)	Значення d (Å)	Інтенсивність (imp./c)	Відносна інтенсивність (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9

17,083	5,18634	163	33,8
17,542	5,05155	108	22,5
17,887	4,95502	104	21,6
18,243	4,85894	150	31,1
18,691	4,74367	144	30,0
19,093	4,64470	225	46,7
19,437	4,56314	212	44,1
19,983	4,43979	160	33,3
20,356	4,35922	172	35,7
21,562	4,11808	181	37,5
21,935	4,04884	101	21,1
22,595	3,93198	131	27,3
22,887	3,88247	163	33,9
23,284	3,81716	126	26,1
24,085	3,69203	130	27,1
24,597	3,61630	67,1	13,9
25,297	3,51784	66,0	13,7
26,224	3,39554	74,2	15,4
26,846	3,31830	56,6	11,8
28,797	3,09776	66,9	13,9

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу запропоновані лікарські препарати, що містять поліморфну форму В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину і один або більше ніж один фармацевтично прийнятний розбавлювач або допоміжний агент.

Лікарські препарати за даним винаходом, як правило, містять 0,1-95 мас.%, переважніше 1-50 мас.%, більш переважніше 5-30 мас.% активного інгредієнта.

Лікарські препарати за даним винаходом можуть бути введені перорально (наприклад, у формі порошків, пігулок, покритих пігулок, капсул, мікрокапсул, драже, розчинів, емульсій і т.д.), парентерально (наприклад, у вигляді розчинів для внутрішньовенної, внутрішньом'язової, підшкірної або інтраперитонеальної ін'єкції або у вигляді розчину для інфузії), ректально (наприклад, у формі супозиторіїв), трансдермально (наприклад, у вигляді пластрів), у вигляді імплантатів або місцево (наприклад, у вигляді кремів, мазей або пластрів). Твердий, напівтвердий, м'який або рідкий лікарський препарат за даним винаходом може бути одержаний відповідно до способів, відомих фахівцям в даній області техніки.

Тверді лікарські препарати, відповідні для перорального введення, що містять поліморфну форму В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину за даним винаходом, можуть містити розбавлювачі або наповнювачі (наприклад, лактозу, моногідрат лактози, глюкозу, крохмаль, фосфат кальцію, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу), зв'язуючі речовини (наприклад, желатин, сорбіт, полівінілпірролідон), розпушувачі (наприклад, кроскармелозу, натрієву карбоксиметилцелюлозу, кросповідон), допоміжні агенти для таблетування (наприклад, стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, кремній, діоксид кремнію), допоміжні агенти для регуляції рН (наприклад, лимонну кислоту, ортофосфорну кислоту, молочну кислоту і їхні солі лужних і лужно-земельних металів; карбонати або гідрокарбонати лужного металу або лужно-земельного металу,

амінокислоти або амінопохідні вуглеводнів) або поверхнево-активні речовини (наприклад, лаурилсульфат натрію). Тверді лікарські препарати можуть містити оболонки, наприклад, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, акрилатні полімери, діоксид титану або оксид заліза.

Рідкі фармацевтичні препарати, що містять гемікальцієву сіль аторвастатину в поліморфній формі В-52, відповідної для перорального введення, можуть бути розчинами, суспензіями або емульсіями, і можуть містити суспендуючі агенти (наприклад, желатин, карбоксиметилцелюлозу), емульгатори (наприклад, моноолеат сорбіту), розчинники (наприклад, воду, масла, гліцерин, пропіленгліколь, етанол), агенти, регулюючі рН (наприклад, ацетатні, фосфатні, цитратні буфери) і стабілізатори (наприклад, метил-4-гідроксибензоат).

Рідкі фармацевтичні препарати, що містять поліморфну форму В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину, звичайно є стерильними ізотонічними розчинами, які містять крім агентів, регулюючих рН, і консерваторів.

М'які лікарські препарати містять як активний інгредієнт поліморфну форму В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину, наприклад, супозиторії містять вказаний активний інгредієнт, гомогенно диспергований в розбавлювачі вказаного препарату (наприклад, поліетиленгліколь, масло какао).

Лікарські препарати, що містять як активний інгредієнт поліморфну форму В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину, можуть бути одержані відповідно до способів фармацевтичної технології, відомої в області техніки. Активний інгредієнт змішують з твердими або рідкими розбавлювачами і допоміжними агентами, і суміш перетворюють на галенову форму. Розбавлювачі і допоміжні агенти, відповідні для застосування в лікарських продуктах, розкриті в літературі (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

Лікарські препарати за даним винаходом містять поліморфну форму В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину в стандартній лікарській формі.

Ще один аспект даного винаходу є застосуванням поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину для отримання лікарських препаратів, відповідних для зниження концентрації збільшеного рівня холестерину в плазмі крові, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, апо-β-ліпопротеїну або тригліцеридів і лікування гіперхолестеринемії, дисбеталіпопротеїнемії і дисліпідемії, які включають змішування поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину з фармацевтично відповідними розбавлювачами і допоміжними агентами і приведення суміші в галенову форму.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу запропонований спосіб зниження підвищеного рівня холестерину в плазмі крові,

холестерину ліпопротеїнів низької щільності, апо-β-ліпопротеїну і тригліцеридів і лікування гіперхолестеринемії, дисбеталіпопротеїнемії і дисліпідемії у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає введення вказаному пацієнту ефективної дози кристалічної поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину.

Додаткові подробиці даного винаходу запропоновані в наступних прикладах, що не обмежують об'єм винаходу.

Приклад 1

Отримання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі (3R,5R)-3,5-дигідрокси-[3-феніл-4-[(феніламіно)-карбоніл]-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-1Н-піррол-1-іл]гептанової кислоти з неочищеної гемікальцієвої солі аторвастатину

17 г неочищеної гемікальцієвої солі аторвастатину, одержаної відповідно до способу, розкритого в Європейському патенті № 409281, розчиняють в суміші 100 мл метанолу і 150 мл гексану при температурі кипіння суміші до отримання прозорого розчину. Розчин фільтрують, охолоджують до кімнатної температури і потім перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Одержані таким чином кристали фільтрують, промивають гексаном і діетиловим ефіром і сушать. Вихід 13,7 г (83%).

Результати, одержані за допомогою аналізу продукту шляхом дифракції рентгенівських променів, приведені в Таблиці 2. Дифрактограма рентгенівських променів продукту представлена на Фіг. 2.

Таблиця 2

Кут дифракції (2θ) (°)	Значення d (Å)	Інтенсивність (imp./с)	Відносна інтенсивність (%)
4,50	19,62575	52,6	28,4
4,70	18,81665	96,2	51,9
5,28	16,72994	56,4	30,4
5,75	15,35783	23,0	12,4
7,79	11,34293	185	100
9,50	9,30041	183	98,9
10,24	8,63159	31,6	17,1
11,52	7,67524	19,1	10,3
12,23	7,22997	38,2	20,6
14,23	6,21810	22,4	12,1
16,48	5,37343	49,7	26,8
16,90	5,24088	87,7	47,3
17,12	5,17615	79,9	43,1
18,23	4,86192	83,9	45,3
19,18	4,62341	118	63,7
19,91	4,45670	79,2	42,8
20,33	4,36386	84,3	45,5
21,49	4,13189	71,5	38,6
22,83	3,89231	67,0	36,1
23,27	3,82014	58,7	31,7
24,09	3,69128	45,4	24,5
28,72	3,10609	24,8	13,4

Приклад 2

Отримання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі (3R,5R)-3,5-

дигідрокси-[3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-1Н-піррол-1-іл]гептанової кислоти з аморфної гемікальцієвої солі аторвастатину

17 г аморфної гемікальцієвої солі аторвастатину, одержаної відповідно до опису Європейського патенту № 1 235 799, перемішують до розчинення в суміші 100 мл метанолу і 150 мл гексану при температурі кипіння суміші. Таким чином, одержують прозорий розчин, який фільтрують і охолоджують до кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом ще 12 годин. Осаджені кристали фільтрують, промивають гексаном і діетиловим ефіром і сушать. Вихід 13,7 г (83%).

Приклад 3

Отримання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі (3R,5R)-3,5-дигідрокси[3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-1Н-піррол-1-іл]гептанової кислоти з неочищеної гемікальцієвої солі аторвастатину

17 г неочищеної гемікальцієвої солі аторвастатину, одержаної відповідно до опису Європейського патенту № 409281, розчиняють в суміші 100 мл метанолу і 170 мл диізопропілового ефіру при температурі кипіння суміші до отримання прозорого розчину. Розчин фільтрують, охолоджують до кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом ще 12 годин. Одержані таким чином кристали промивають гексаном і діетиловим ефіром і сушать. Вихід 14,5 г (85%).

Приклад 4

Отримання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі (3R,5R)-3,5-дигідрокси[3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-1Н-піррол-1-іл]гептанової кислоти з неочищеної гемікальцієвої солі аторвастатину

17 г неочищеної гемікальцієвої солі аторвастатину, одержаної відповідно до опису Європейського патенту № 409281, додавали до суміші 100 мл метанолу і 2 мл води, нагрітої до 40°C, і перемішують протягом ще 30 хвилин при тій же самій температурі. Суміш фільтрують поки вона гаряча і фільтрат змішують з 1 г кристалічної поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Кристалічні тверді речовини фільтрують, промивають метанолом і сушать. Вихід 13,6 г (80%).

Приклад 5

Отримання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі (3R,5R)-3,5-дигідрокси[3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-1Н-піррол-1-

іл]гептанової кислоти з неочищеної гемікальцієвої солі аторвастатину

17 г неочищеної гемікальцієвої солі аторвастатину, одержаної відповідно до способів, описаних в Європейському патенті № 409281, додають до 100 мл метанолу, суміш нагрівають до температури кипіння і перемішують при тій же самій температурі протягом 30 хвилин. Суміш фільтрують поки вона гаряча і фільтрат змішують з 1 г кристалічної поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину. Потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Одержані таким чином кристалічні тверді речовини фільтрують, промивають метанолом і сушать. Вихід, 13,6 г (80%). Дифрактограма рентгенівських променів продукту представлена на Фіг. 1. Дана дифракція рентгенівських променів продукту приведена в Таблиці 1.

Приклад 6

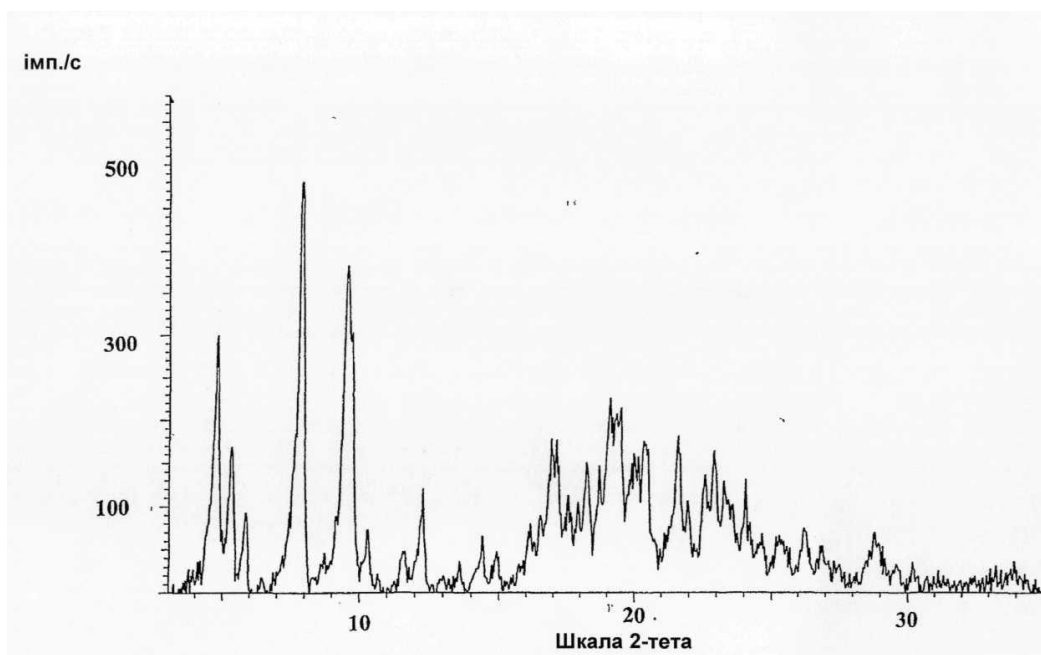
Отримання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі (3R,5R)-3,5-дигідрокси[3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-1Н-піррол-1-іл]гептанової кислоти з кристалічної поліморфної форми І гемікальцієвої солі аторвастатину

17 г поліморфної форми І гемікальцієвої солі аторвастатину, одержаної відповідно до способу, розкритого в Європейському патенті № 848705, додають до 100 мл метанолу, суміш нагрівають до температури кипіння і перемішують при температурі кипіння протягом 30 хвилин. Суміш фільтрують, поки вона гаряча, і фільтрат додають до 1 г кристалічної поліморфної форми В-52 гемікальцієвої солі аторвастатину. Суміш потім перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Кристалічний твердий продукт фільтрують, промивають метанолом і сушать. Вихід 13,6 г (80%).

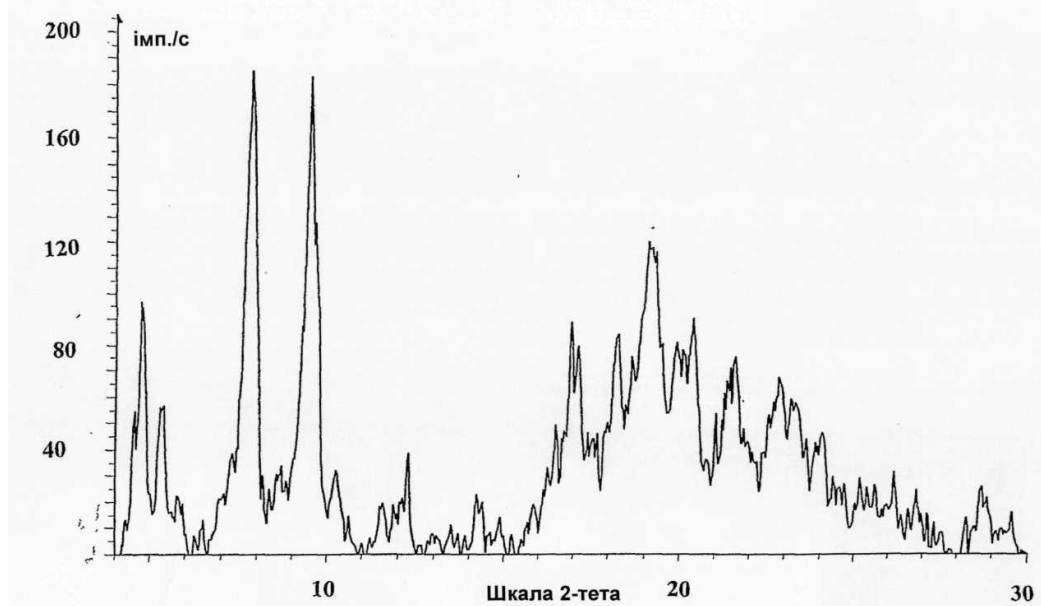
Приклад 7

Отримання поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі (3R,5R)-3,5-дигідрокси[3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-1Н-піррол-1-іл]гептанової кислоти з кристалічної поліморфної форми І гемікальцієвої солі аторвастатину

17 г неочищеної гемікальцієвої солі аторвастатину, одержаної відповідно до способу, розкритого в Європейському патенті № 409281, додають до суміші 50 мл метанолу і 125 мл ацетону, суміш нагрівають до температури кипіння і перемішують при температурі кипіння протягом ще 30 хвилин. Суміш фільтрують, поки вона гаряча, і до фільтрату додають 1 г поліморфної форми В-52 кристалічної гемікальцієвої солі аторвастатину. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ще 12 годин. Кристалічні тверді речовини фільтрують, промивають метанолом і сушать. Вихід 12,6 г (74%).



ФІГ. 1



ФІГ. 2