

Даний винахід стосується нової кристалічної форми аторвастатину, відомої під хімічною назвою кислосоль кальцію [R-(R\*,R\*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-метил-етил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1H-пірол-1-гептанової кислоти, що застосовується як фармацевтичний засіб, до способів її отримання та очищення, фармацевтичної композиції, яка містить цю сполуку та фармацевтичне придатний носій, та до фармацевтичних способів лікування. Нова кристалічна сполука згідно даного винаходу є придатною для використання як інгібітору фермента 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктази (ГМГ КоА- редуктаза), а, отже, як гіполіпідемічного та гіпохолестеролемічного засобу.

Патент Сполучених Штатів № 4682893, згаданий у посиланнях, описує певні сполуки транс-6-[2-(3- або 4-карбоксамідо-заміщений-пірол-1-іл)алкіл]-4-гідрокси-піран-2-они, включаючи транс (±)-5-(4-фторфеніл)-2-(1-метилетил)-N,4-дифеніл-1-[(2-тетрагідро-4-гідрокси-6-оксо-2H-піран-2-іл)етил]-1H-пірол-3-карбоксамід.

Патент Сполучених Штатів № 5273995, згаданий у посиланнях, описує енантиомер, який має R-форму кислоти з відкритим кільцем транс-5-(4-фторфеніл)-2-(1-метилетил)-N,4-дифеніл-1-[(2-тетрагідро-4-гідрокси-6-оксо-2H-піран-2-іл)етил]-1H-пірол-3-карбоксаміду, тобто [R-(R\*,R\*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1H-пірол-1-енантову кислоту.

Патенти Сполучених Штатів №№ 5003080, 5097045, 5103024, 5124482, 5149837, 5155251, 5216174, 5245047, 5248793, 4280126, 5397792 та 5342952, згадані у посиланнях, описують різні способи та ключові перехідні сполуки для отримання аторвастатину.

Аторвастатин отримують у формі кальцієвої солі, тобто кальцієву сіль [R-(R\*,R\*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1H-пірол-1-гептанової кислоти (2 : 1). Кальцієва сіль є зручною, оскільки дозволяє використовувати аторвастатин для приготування таблеток, капсул, драже, порошків, та подібних форм для перорального застосування. Більш того, виникає потреба отримувати аторвастатин у чистому вигляді та кристалічній формі, що уможливило б виробництво лікарських препаратів, які б відповідали конкретним фармацевтичним вимогам та характеристикам.

Крім того, спосіб отримання аторвастатину має бути придатним для промислового застосування. Також, бажано, щоб отриманий продукт можна було легко фільтрувати та сушити. Врешті, економічно вигідним є отримання стабільного продукту, що зберігається протягом тривалого часу без створення спеціальних умов зберігання.

Вищезгадані патенти Сполучених Штатів описують способи отримання аморфного аторвастатину, який має непридатні характеристики щодо фільтрування та висушування у промисловому виробництві та потребує захисту від тепла, світла, кисню та вологи.

Несподівано було виявлено, що аторвастатин можна отримувати у кристалічній формі. Таким чином, даний винахід пропонує нову кристалічну форму аторвастатину, названу форма III. За своїми фізичними властивостями аторвастатин форми III відрізняється від попереднього аморфного продукту.

Даний винахід стосується кристалічного аторвастатину форми III та його гідратів, що характеризуються наступною дифрактограмою рентгенівських променів у порошковій камері, вираженою величинами кута дифракції 2θ, d-міжплощинними відстанями та відносними інтенсивностями з відносною інтенсивністю > 25%, виміряними на дифрактометрі Сіменс D-500 з випромінюванням CuK<sub>α</sub>:

Таблиця

2θ	d	відносна інтенсивність(> 25%)
4,123	21,4140	49,20
4,993	17,6832	30,82
5,768	15,3099	28,69
7,670	11,5173	25,49
8,451	10,4538	100,00
15,962	5,5478	32,59
16,619	5,3298	62,34
17,731	4,9981	49,29
18,267	4,8526	45,12
18,870	4,6989	39,52
19,480	4,5531	36,59
19,984	4,4393	70,34
20,294	4,3722	69,54
21,105	4,2061	37,39
21,670	4,0976	36,50
23,318	3,8117	38,63
24,405	3,6442	65,54
24,967	3,5635	27,20
25,397	3,5041	33,75

Крім того, даний винахід стосується кристалічного аторвастатину форми III та його гідратів, що характеризуються наступним спектром твердофазного <sup>13</sup>C ядерного магнітного резонансу, де хімічні зсуви виражено у мільйонних частках, виміряними на спектрометрі Брюкер (Bruker) AX-250:

Таблиця

Розташування	Хімічний зсув
--------------	---------------

Бокова спінова смуга	214,8
	209,3
	202,3
C12 або C25	184,9
C12 або C25	166,7
C16	161,0 (слабкий, широкий)
Ароматичні вуглеці C2-C5, C3-C18, C19-C24, C27-C32	140,1
	135,2
	131,8
	128,9
	124,3
	122,2
	117,2
C8, C10	114,9
	69,8
	67,3
Метиленові вуглеці C6, C7, C9, C11	65,6
	44,1
	40,4
C33	35,4
	27,0
C34	24,1
	22,1
	19,9

Завдяки властивості нової кристалічної форми аторвастатину інгібувати ГМГ-КоА, її застосовують як гіполіпідемічний та гіпохолестеролемічний агент.

Крім того, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить ефективну кількість кристалічного аторвастатину форми III, та до застосування її як одиничної дози у вищезгаданому способі лікування. Врешті, даний винахід стосується способу одержання аторвастатину форми III.

Короткий опис фігур

Далі винахід пояснюється за допомогою наведених нижче прикладів, які не обмежують його об'єм, і супроводжується фігурами 1 і 2, короткі пояснення до яких наводяться нижче.

Фігура 1

Дифрактограма аторвастатину форми III (вісь Y - від 0 до максимальної інтенсивності, що становить 2815 імпульсів на секунду (імп/с)).

Фігура 2

Спектр твердофазного  $^{13}\text{C}$  ядерного магнітного резонансу з боковими спіновими смугами, позначеними зірочками у спектрограмі для аторвастатину форми III.

Детальний опис винаходу

Кристалічний аторвастатин форми III можна охарактеризувати з допомогою дифрактограми рентгенівських променів у порошковій камері та/або з допомогою спектрів твердофазного ядерного магнітного резонансу (ЯМР).

Дифракція рентгенівських променів на порошку

Аторвастатин форми III

Аторвастатин форми III було охарактеризовано з допомогою дифрактограми рентгенівських променів на порошку. Дифрактограму рентгенівських променів аторвастатину форми III було одержано на дифрактометрі Сіменс (Siemens) D-500 з випромінюванням  $\text{CuK}\alpha$ .

Обладнання

Дифрактометр Кристалофлекс Сіменс D-500 з IBM-сумісним інтерфейсом, програмне забезпечення - DIFRAC AT (SOCAMIB 1986, 1992).

Джерело випромінювання  $\text{K}\alpha$  - лінії Cu (20мА, 40кВ,  $\lambda = 1,5406\text{\AA}$ , щілини I та II -  $1^\circ$ ). Випромінювання фільтрується на охолодженому кремнієвому детекторі [Si(Li)] (Kevex Psi Peltier, щілини: III -  $1^\circ$ , IV -  $0,15^\circ$ ).

Методика

Кремнієві стандарти аналізують щоденно для перевірки орієнтації рентгенівської трубки.

Стала  $\Theta/2\Theta$  спареного растера: від  $4,00^\circ$  до  $40^\circ$  у  $2\Theta$ , швидкість растера  $6^\circ/\text{хв}$ , що відповідає  $0,4\text{с}$  на крок  $0,04^\circ$ .

Зразок виймають із склянки та напресовують у нульову кварцову основу в алюмінієвій підкладинці. Товщина зразка 13 - 15мм.

Зразки зберігають та аналізують за кімнатної температури.

У таблиці 1 наведено значення  $2\Theta$ , d-міжплощинних відстаней, та відносних інтенсивностей всіх ліній у нерозмелених зразках з відносною інтенсивністю  $> 25\%$  для кристалічного аторвастатину форми III. Також необхідно зазначити, що у таблиці наведено неокруглені числа, що є результатом комп'ютерної обробки.

Таблиця 1

Інтенсивності та розташування піків усіх ліній дифракції з відносною інтенсивністю більшою 25% для аторвастатину форми III

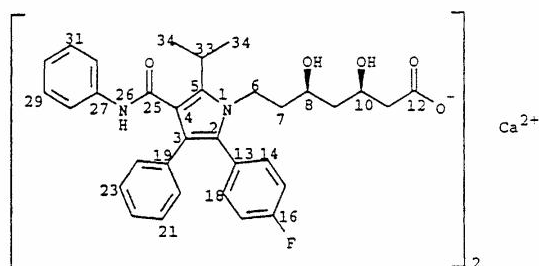
2 $\theta$	D	відносна інтенсивність (> 25%)
4,123	21,4140	49,20
4,993	17,6832	30,82
5,768	15,3099	28,69
7,670	11,5173	25,49
8,451	10,4538	100,00
15,962	5,5478	32,59
16,619	5,3298	62,34
17,731	4,9981	49,29
18,267	4,8526	45,12
18,870	4,6989	39,52
19,480	4,5531	36,59
19,984	4,4393	70,34
20,294	4,3722	69,54
21,105	4,2061	37,39
21,670	4,0976	36,50
23,318	3,8117	38,63
24,405	3,6442	65,54
24,967	3,5635	27,20
25,397	3,5041	33,75

Твердофазний ядерний магнітний резонанс (ЯМР)

Методика

Всі дані спектрів твердофазного  $^{13}\text{C}$  ЯМР були отримані на ЯМР спектрометрі Bruker AX-250 з частотою 250МГц. Спектри високої роздільної здатності були отримані з використанням високоінтенсивного пригнічення протонів та перехресної поляризації при обертанні під "магічним кутом" при частоті близько 5кГц. Магічний кут встановлювали, використовуючи сигнал бромиду бромистого калію та визначаючи бокові смуги обертання як описано Фрай та Мейшел (Frye J.S. and Maciel G.E., J. Mag. Res., 1982; 48 : 125). Для кожного експерименту використовували приблизно від 300 до 450мг зразка у контейнерному роторі. Хімічні зсуви вимірювали по відношенню до стандарту тетракіс (триметилсиліл)силану (сигнал метилу 3,50 мільйонних часток) (Muntean J.V. and Stock L.M., J. Mag. Res., 1988; 76 : 54).

У таблиці 2 наведено спектр твердофазного ЯМР для кристалічного аторвастатину форми III.



Таблиця 2

Розташування атомів вуглецю та хімічні зсуви аторвастатину форми III

Розташування	Хімічний зсув
Бокова спінова смуга	214,8
	209,3
	202,3
C12 або C25	184,9
C12абоC25	166,7
C16	161,0 (слабкий, широкий)
Ароматичні вуглеці	140,1
C2-C5, C3-	135,2
	131,8

C18, C19-C24, C27-C32	128,9
	124,3
	122,2
	117,2
	114,9
C8, C10	69,8
	67,3
	65,6
Метиленові вуглеці C6, C7, C9, C11	44,1
	40,4
	35,4
C33	27,0
	24,1
C34	22,1
	19,9

Кристалічний аторвастатин форми III згідно даного винаходу може існувати як у формі ангідриду так і у гідратованій формі. В цілому, гідратовані форми еквівалентні ангідридам і також є об'єктом даного винаходу.

Даний винахід також включає спосіб отримання кристалічного аторвастатину форми III, за якого аторвастатин піддають дії високої відносної вологості за умов формування кристалічного аторвастатину форми III.

Точні умови формування кристалічного аторвастатину форми III можна визначити емпірично та лише таким чином можна запропонувати метод, що є придатним для практичного застосування.

Таким чином, коли вихідним матеріалом є, наприклад, кристалічний аторвастатин форми II, описаний в одночасно поданій заявці на патент Сполучених Штатів під назвою "Кристалічна кальцієва сіль (2 : 1) [R-(R\*,R\*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1H-пірол-1-гептанової кислоти" того ж заявника, номер справи патентного повіреного PD-5250-01-FJT, серійний номер \_\_\_\_, (кристалічний аторвастатин форми I та форми IV також описаний у цій заявці), бажаний кристалічний аторвастатин форми III можна отримати, піддаючи тверду речовину дії 95% відносної вологості протягом 11 днів.

Кристалічний аторвастатин форми II можна отримати, виходячи з аморфного аторвастатину, комбінації аморфного та кристалічного аторвастатину форми I або кристалічного аторвастатину форми I. Таким чином, коли вихідним матеріалом є, наприклад, аморфний аторвастатин, комбінація аморфного та кристалічного аторвастатину форми I або кристалічний аторвастатин форми I, бажаний кристалічний аторвастатин форми II можна отримати суспендуванням твердої речовини у метанолі, вміст води в якому становить приблизно 40 - 50%, до завершення перетворення на потрібну форму, а потім фільтруванням.

Кристалічний аторвастатин форми I можна отримати шляхом кристалізації за контрольованих умов. Зокрема, його можна отримати з водного розчину відповідної основної солі, такої як сіль лужного металу, наприклад, літію, калію, натрію та ін.; амонійна сіль або амін; переважно з солі натрію, додаючи сіль кальцію, таку як ацетат кальцію та ін., або суспендуванням аморфного аторвастатину у воді. В цілому, бажаним є використання додаткового гідроксильного розчинника, такого як нижчий спирт, наприклад, метанол та подібні.

Сполуку згідно даного винаходу можна готувати та використовувати у вигляді різноманітних пероральних та парентеральних препаратів. Так, сполуку згідно даного винаходу можна вводити шляхом ін'єкції, такої як внутрішньовенна, внутрішньом'язова, внутрішньошкірна, підшкірна, внутрішньодуоденальна або внутрішньоочеревинна. Крім того, сполуку згідно даного винаходу можна вводити шляхом інгаляції, наприклад, внутрішньоносової. Додатковим способом введення сполуки згідно даного винаходу є трансдермальне введення. Для фахівців очевидно, що наступні дозовані форми як активний компонент можуть містити або сполуку, або відповідну фармацевтично придатну сіль сполуки згідно даного винаходу.

Фармацевтично придатні носії для приготування фармацевтичної композиції зі сполуки згідно даного винаходу можуть бути як твердими, так і рідкими. До твердих форм препаратів належать порошки, таблетки, пілюлі, капсули, облатки, супозиторії та гранули. Твердий носій може бути однією або декількома речовинами, які також відіграють роль розріджувачів, ароматизаторів, розчинників, мастил, суспендуючих агентів, зв'язуючих агентів, стабілізаторів, агентів руйнування таблетки або покривного матеріалу.

У порошках носії у вигляді тонко подрібненої твердої речовини змішано з тонко подрібненим активним компонентом.

У таблетках активний компонент змішано з носієм, що має необхідні зв'язуючі властивості, у придатному співвідношенні та спресовано у потрібній формі та розмірі.

Переважно, порошки та таблетки містять від 2 - 10 до 70 відсотків активної речовини. Придатними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, метилцелюлоза, трагакант, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, низькоплавкий віск, масло какао та подібні. Термін "препарат" охоплює активну сполуку в поєднанні із покривним матеріалом як носієм, що утворює капсулу, в якій активний компонент, з іншими носіями або без них, оточений цим носієм. Носій таким чином поєднаний з активним компонентом. Термін охоплює також облатки та драже. Таблетки, порошки, капсули, пілюлі, облатки та драже можна використовувати як тверді дозовані форми для перорального застосування.

Для виготовлення супозиторіїв, активний компонент диспергують шляхом розмішування з попередньо розтопленим низькоплавким воском, таким як суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, до утворення гомогенної маси. Розтоплену гомогенну суміш виливають до форм потрібного розміру, дають охолонути та затвердіти.

Рідкі препарати включають розчини, суспензії, розчини для клізм та емульсії, наприклад, водні розчини або розчини у водному пропіленгліколі. Для парентеральних ін'єкцій рідкі препарати можуть бути приготовані як розчини у водному розчині поліетиленгліколю.

Придатні для перорального застосування водні розчини отримують шляхом розчинення активного компонента у воді з додаванням, якщо необхідно, придатних барвників, ароматизаторів, стабілізуючих засобів та загусників.

Придатні для перорального застосування водні суспензії отримують диспергуванням тонко подрібненого активного компонента у воді з в'язкою речовиною, такою як природні або синтетичні гуми, полімери, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози та інші речовини, що здатні утворювати суспензію.

Крім того, можливе приготування твердих препаратів, які безпосередньо перед вживанням переводять у рідку форму для перорального застосування. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії. Крім активного компонента, ці препарати можуть містити барвники, ароматизатори, стабілізатори, буферні речовини, штучні та природні підсолоджувачі, дисперсанти, загусники, солюбілізуючі речовини та подібні.

Фармацевтичні препарати готуються переважно у вигляді разової лікарської форми. У такій формі препарат поділено на одноразові дози, що містять необхідну кількість активного компоненту. Разова лікарська форма може бути упакованим препаратом, причому упаковка містить дискретні кількості препарату і представляє упаковані таблетки, капсули та порошки у пляшечках або ампули. Крім того, одноразова лікарська форма може мати вигляд окремих капсул, таблеток, облаток або драже, або упаковки, що містить певну кількість будь-якої з названих форм.

Кількість активного компонента у дозованому препараті може змінюватись або підбиратись приблизно від 0,5мг до 100мг, переважно від 2,5мг до 80мг, відповідно до конкретного способу застосування та сили активного компонента. Якщо необхідно, композиція може також містити інші сумісні терапевтичні агенти.

Для терапевтичного застосування як гіполіпідемічного та/або гіпохолестеролемічного засобу, фармацевтичний спосіб згідно даного винаходу встановлює початкову щоденну дозу кристалічного аторвастатину форми III у межах від 2,5мг до 80мг. Переважно, щоденна доза становить від 2,5мг до 20г. Однак, дозування може змінюватись відповідно до вимог пацієнта, тяжкості стану та сполуки, що застосовується. Визначення необхідної дози для конкретного випадку належить до компетенції спеціаліста. Загалом, лікування починають з доз, менших від оптимальної дози сполуки. Надалі, дозу поступово підвищують до досягнення оптимального ефекту за даних умов. Для зручності загальну денну дозу можна при бажанні розділити та вживати частинами протягом дня.

Наступні приклади ілюструють запропоновані винахідником способи отримання сполук згідно даного винаходу, але не обмежують їх.

#### Приклад 1

Кислокальцієва сіль [R-(R\*,R\*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1Н-пірол-1-гептанової кислоти (аторвастатин форми I)

Суміш 75кг (2R-транс)-5-(4-фторфеніл)-2-(1-метилетил)-N,4-дифеніл-1-[2-(тетрагідро-4-гідрокси-6-оксо-2Н-піран-2-іл)етил]-1Н-пірол-3-карбоксаміду (лактону аторвастатину) (Патент Сполучених Штатів № 5 273 995), 308кг метил-трет-бутилового ефіру (МТБЕ) та 190л метанолу реагує з водним розчином гідроксиду натрію (5,72кг у 950л) при температурі 48 – 58°C протягом 40 - 60хв, в результаті чого утворюється натрієва сіль з відкритим кільцем. Після охолодження до 25 - 35°C органічний шар зливають, а водний шар екстрагують знову 230кг МТБЕ. Органічний шар зливають та насичений МТБЕ водний розчин натрієвої солі нагрівають до 47 - 52°C. До цього розчину додають розчин 11,94кг напівгідрату ацетату кальцію, розчиненого у 410л води, принаймні на 30 хвилин. Одразу після додавання розчину ацетату кальцію до суміші вносять кристалічний аторвастатин форми I (1,1кг в 11л води та 5л метанолу) у формі суспензії. Отриману суміш нагрівають до 51 - 57°C принаймні протягом 10хв та потім охолоджують до 15 - 40°C. Суміш фільтрують, промивають розчином метанолу у воді (150л на 300л), а потім 450л води. Для отримання 72,2кг кристалічного аторвастатину форми I, тверду речовину висушують при температурі 60 - 70°C під вакуумом протягом 3 - 4 днів.

#### Приклад 2

Кислокальцієва сіль [R-(R\*,R\*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1Н-пірол-1-гептанової кислоти (аторвастатин форми II)

100г суміші аморфного та кристалічного аторвастатину форми I суспендували у суміші метанолу (1200мл) та води (800мл) та перемішували протягом 3 днів. Продукт фільтрували, висушували при 70°C під зниженим тиском та отримували кристалічний аторвастатин форми II.

#### Приклад 3

Кислокальцієва сіль [R-(R\*,R\*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1Н-пірол-1-гептанової кислоти (аторвастатин форми III)

Для отримання аторвастатину форми III, аторвастатин форми II (приклад 2) просіюють крізь сито 50 меш на сито 100 меш та витримують у посудині з відносною вологістю 95% протягом 11 днів.