

### Обоснование изобретения

Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам аторвастатина, который известен под химическим названием как кислая кальциевая соль  $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-фторфенил})-\beta,\delta\text{-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-}[(\text{фениламино})\text{-карбонил}]-1\text{H-пиррол-1-гептановой кислоты}$ ; эти новые кристаллические формы пригодны для использования как фармацевтически активные вещества; изобретение относится также к способу их получения и выделения, к фармацевтическим композициям, которые включают эти соединения и фармацевтически приемлемый носитель, и к фармацевтическим способам лечения. Новые кристаллические соединения в соответствии с настоящим изобретением пригодны в качестве ингибиторов энзима 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) и, таким образом, в качестве полезных гиполипемических и гипохолестеринемических агентов.

Патент США № 4681893, который здесь приводится как ссылка, раскрывает транс-6-[2-(3- или 4-карбоксамидозамещенные пиррол-1-ил)алкил]-4-гидрокси-пиран-2-оны, включая транс-(±)-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[(2-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил)этил]-1H-пиррол-3-карбоксамид.

Патент США № 5273995, который здесь приводится как ссылка, раскрывает энантиомер, имеющий R-форму кислоты, полученной раскрытием цикла транс-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[(2-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил)этил]-1H-пиррол-3-карбоксамид, т.е.  $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-фторфенил})-\beta,\delta\text{-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-}[(\text{фениламино})\text{-карбонил}]-1\text{H-пиррол-1-гептановую кислоту}$ .

Патенты США №№ 5003080, 5097045, 5103024, 5124482, 5149837, 5155251, 5216174, 5245047, 5248793, 5280126, 5397792 и 5342952, которые здесь приводятся как ссылки, раскрывают различные процессы и ключевые промежуточные соединения для получения аторвастатина.

Аторвастатин получают в виде его кальциевой соли, т.е. кальциевой соли  $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-фторфенил})-\beta,\delta\text{-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-}[(\text{фениламино})\text{-карбонил}]-1\text{H-пиррол-1-гептановой кислоты}$  (1:2). Кальциевая соль предпочтительна, поскольку она позволяет обычное приготовление лекарственных составов аторвастатина, например, в виде таблеток, капсул, лепешек, порошков и тому подобного для орального применения. Кроме этого, необходимо производить аторвастатин в чистой и кристаллической форме для возможных составов, отвечающих фармацевтическим требованиям и спецификациям.

Далее необходимо, чтобы способ, которым получают аторвастатин, позволял крупномасштабное производство. К тому же предпочтительно, чтобы продукт получался в форме, которая бы легко отделялась фильтрованием и сушилась. Наконец, экономически предпочтительно, чтобы продукт был стабилен на протяжении значительного периода времени и не требовал особых условий хранения.

По способам, раскрытым в вышеперечисленных патентах США, получают аморфный аторвастатин, который не пригоден для фильтрования, имеет характеристики высушивания, не отвечающие требованиям крупномасштабного производства, и должен быть защищен от нагревания, света, кислорода и влаги.

Неожиданно было обнаружено, что аторвастатин может быть получен в кристаллической форме. Таким образом, настоящее изобретение позволяет получать аторвастатин в новых кристаллических формах, обозначаемых как форма I, форма II и форма IV. Форма I аторвастатина представляет собой более мелкие частицы с более однородным распределением по размерам, чем ранее упомянутый аморфный продукт, и обладает лучшими способностью отфильтровываться и характеристиками сушки. К тому же форма I чище и более стабильна, чем аморфный продукт.

### Существо изобретения

Таким образом, настоящее изобретение относится к кристаллической форме I аторвастатина и его гидратов, охарактеризованной следующими параметрами дифракции рентгеновских лучей в форме порошка, выраженными в величинах  $2\theta$ , межплоскостного расстояния  $d$  и относительных интенсивностей с относительной интенсивностью  $>20\%$  после 2 мин размалывания, измеренной на дифрактометре Siemens D-500 с излучением  $\text{CuK}\alpha$ :

$2\theta$	$d$	Относительная интенсивность ( $>20\%$ ) после размалывания 2 мин
9,150	9,6565	42,60
9,470	9,3311	41,94
10,266	8,6098	55,67
10,560	8,3705	29,33
11,853	7,4601	41,74
12,195	7,2518	24,62
17,075	5,1887	60,12
19,485	4,5520	73,59
21,626	4,1059	100,00
21,960	4,0442	49,44
22,748	3,9059	45,85
23,335	3,8088	44,72
23,734	3,7457	63,04
24,438	3,6394	21,10
28,915	3,0853	23,42
29,234	3,0524	23,36

Далее, настоящее изобретение относится к кристаллической форме I аторвастатина и его

гидратов, охарактеризованной следующими спектрами ядерного магнитного резонанса  $C^{13}$  в твердом состоянии, где химический сдвиг выражается в миллионных долях и измерен на спектрометре Bruker AX-250:

Отнесение (7 кГц)	Химический сдвиг
C12 или C25	182,8
C12 или C25	178,4
C16	166,7
	(широкая) и 159,3
Ароматические углероды C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	137,0 134,9 131,1 129,5 127,6 123,5 120,9 118,2 113,8
C8, C10	73,1 70,5 68,1 64,9
Метиленовые углероды C6, C7, C9, C11	47,4 41,9 40,2
C33	26,4 25,2
C34	21,3

В предпочтительном варианте первого объекта изобретения кристаллической формой I аторвастатина является тригидрат.

Вторым объектом настоящего изобретения является кристаллическая форма II аторвастатина и его гидратов, охарактеризованная следующими параметрами дифракции рентгеновских лучей в форме порошка, выраженными в величинах  $2\theta$ , межплоскостного расстояния  $d$  и относительных интенсивностей с относительной интенсивностью  $>20\%$  после 2 мин размалывания, измеренной на дифрактометре Siemens D-500 с излучением  $CuK\alpha$ :

$2\theta$	$d$	Относительная интенсивность ( $>20\%$ ) после размалывания 2 мин
5,582	15,8180	42,00
7,384	11,9620	38,63
8,533	10,3534	100,00
9,040	9,7741	92,06
12,440 (широкий)	7,1094	30,69
15,771 (широкий)	5,6146	38,78
17,120-17,360 (широкий)	5,1750-5,1040	63,66-55,11
19,490	4,5507	56,64
20,502	4,3283	67,20
22,702-23,159 (широкий)	3,9129-3,8375	49,20-48,00

25,697 (широкий)	3,4639	38,93
29,504	3,0250	37,86

Далее, вторым объектом настоящего изобретения является кристаллическая форма II аторвастатина и его гидратов, охарактеризованная следующими спектрами ядерного магнитного резонанса  $C^{13}$  в твердом состоянии, где химический сдвиг выражается в миллионных долях и измерен на спектрометре Bruker AX-250:

Отнесение	Химический сдвиг
Боковая полоса при вращении	209,1
Боковая полоса при вращении C1 или C25	206,8 181
	(широкая)
C12 или C25	163
	(широкая)
C16	161
	(широкая)
Ароматические углероды C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	140,5 134,8 133,3 129,0 122,9 121,4 120,3 119,0 117,1 115,7 114,7
C8, C10	70,6 69,0 68,0 67,3 67,3 49,4 48,9
Боковая полоса при вращении	49,4
Боковая полоса при вращении	48,9
Метиленовые углероды C6, C7, C9, C11	43,4 42,3 41,7 40,2
C33	27,5
C34	22,8
	(широкая)

Третьим объектом настоящего изобретения является кристаллическая форма IV аторвастатина и его гидратов, охарактеризованная следующими параметрами дифракции рентгеновских лучей в форме порошка, выраженными в величинах  $2\theta$ , межплоскостного расстояния  $d$  и относительных интенсивностей с относительной интенсивностью  $>20\%$  после 2 мин размалывания, измеренной на дифрактометре Siemens D-500 с излучением  $CuK\alpha$ :

$2\theta$	$d$	Относительная интенсивность ( $>15\%$ )
4,889	18,605	38,45
5,424	16,2804	20,12
5,940	14,8660	17,29

7,997	11,0465	100,00
9,680	9,1295	67,31
10,416	8,4859	20,00
12,355	7,1584	19,15
17,662	5,0175	18,57
18,367	4,8265	23,50
19,200	4,6189	18,14
19,569	4,5327	54,79
21,723	4,0879	17,99
23,021	3,8602	28,89
23,651	3,7587	33,39
24,143	3,6832	17,23

Кристаллическая форма IV аторвастатина и его гидратов может быть охарактеризована следующими спектрами ядерного магнитного резонанса  $C^{13}$  в твердом состоянии, где химический сдвиг выражается в миллионных долях и измерен на спектрометре Bruker AX-250:

Отнесение	Химический сдвиг
C12 или C25	186,4
C12 или C25	184,9
C16	181,4
	178,4
	166,1
	(широкая) и 159,0
	(широкая)
Ароматические углероды C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	138,1
	(широкая)
	134,7
	129,2
	127,1
	122,7
	119,8
	115,7
C8, C10	71,5
	67,9
	66,3
	63,5
Метиленовые углероды C6, C7, C9, C11	46,1
	43,4
	42,1
	40,0
C33	25,9
C34	20,3
	19,4
	17,9

Как ингибиторы ГМГ-КоА, новые кристаллические формы аторвастатина являются полезными веществами с гиполипемическими и гипохолестеринемическими свойствами.

Ещё одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для назначения эффективного количества кристаллических формы I, формы II или формы IV аторвастатина в виде разовой дозы в методах лечения, упомянутых выше.

### Краткое описание фигур

Изобретение далее поясняется следующими примерами, которые не ограничивают его объём и сопровождаются фигурами с 1 по 6, краткие характеристики которых приведены ниже.

Фиг. 1 - дифрактограмма формы I аторвастатина, размолотого 2 мин (по оси Y 0 относится к максимальной интенсивности 3767,50 импульсов в секунду);

фиг. 2 - дифрактограмма формы II аторвастатина, размолотого 2 мин (по оси Y 0 относится к максимальной интенсивности 1500 импульсов в секунду);

фиг. 3 - дифрактограмма формы IV аторвастатина (по оси Y 0 относится к максимальной интенсивности 8212,5 импульсов в секунду);

фиг. 4 - спектр ядерного магнитного резонанса  $C^{13}$  в твердом состоянии с боковыми полосами при вращении, отмеченными звездочкой, формы I аторвастатина;

фиг. 5 - спектр ядерного магнитного резонанса  $C^{13}$  в твердом состоянии с боковыми полосами при вращении, отмеченными звездочкой, формы II аторвастатина;

фиг. 6 - спектр ядерного магнитного резонанса  $C^{13}$  в твердом состоянии с боковыми полосами при вращении, отмеченными звездочкой, формы IV аторвастатина.

### Детальное описание изобретения

Кристаллические форма I, форма II и форма IV аторвастатина могут быть охарактеризованы их параметрами дифракции рентгеновских лучей в форме порошка и/или их спектрами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) в твердом состоянии.

### Порошковая дифракция рентгеновских лучей

Формы I, II и IV аторвастатина

Формы I, II или форма IV аторвастатина были охарактеризованы параметрами их дифракции рентгеновских лучей в форме порошка. Параметры дифракции рентгеновских лучей форм I, II или формы IV были измерены на дифрактометре Siemens D-500 с излучением  $CuK_{\alpha}$ .

### Оборудование

Дифрактометр-кристаллофлекс Siemens D-500 с IBM-совместимым интерфейсом, программное обеспечение - DIFFRAC AT (SOCABIM 1986, 1992).

Излучение  $CuK_{\alpha}$  (20 мА, 40 кВ,  $\lambda=1,5406$  Å), щели I и II шириной  $1^{\circ}$ , электронный кремниевый детектор [Si(Li)] с охлаждаемой ячейкой Пелтье Кевекс Пси (щели: III шириной  $1^{\circ}$  и IV шириной  $0,15^{\circ}$ ).

### Методология

Использовали кремниевый стандарт для ежедневной проверки юстировки трубки.

Непрерывный скан  $\theta/2\theta$  от  $4,00$  до  $40,00^{\circ}$  в  $2\theta$ , скорость сканирования  $6^{\circ}/\text{мин}$ , шаг  $0,4$  с/ $0,04^{\circ}$ .

Образец приклеивали снаружи стеклянного пузырька и вдавливали в кварц с нулевым рассеянием в алюминиевом держателе. Ширина образца 13-15 мм.

Образцы сохраняли и использовали при комнатной температуре.

#### Размалывание/просеивание

Размалывание использовали для минимизации изменений интенсивности описываемой здесь дифрактограммы. Однако, если размалывание существенно изменяло дифрактограмму или повышало содержание аморфной части в образце, тогда использовали дифрактограмму неразмолотого образца. Размалывание проводили в маленькой агатовой ступке соответствующим пестиком. Ступку удерживали во время размалывания и использовали легкое давление на пестик.

Размолотую форму II аторвастатина просеивали через экран 230 меш перед анализом дифракции рентгеновских лучей.

В табл. 1 приведены углы  $2\theta$ , межплоскостные расстояния  $d$  и относительные интенсивности всех линий в неразмолотом образце с относительной интенсивностью  $>20\%$  для кристаллической формы I аторвастатина. В табл. 1 также приведены относительные интенсивности тех же линий на дифрактограмме, измеренные после 2 мин размалывания. Интенсивности образца, размолотого 2 мин, более характерны для параметров дифракции без предварительной ориентации. Необходимо также отметить, что в этой таблице приведены вычисленные на компьютере неокругленные значения.

Таблица 1  
Интенсивность и расположение пиков всех дифракционных линий с относительной интенсивностью больше 20% для формы I аторвастатина

$2\theta$	$d$	Относительная интенсивность ( $>20\%$ ) без размалывания	Относительная интенсивность ( $>20\%$ )* после размалывания 2 мин
9,150	9,6565	37,42	42,60
9,470	9,3311	46,81	41,94
10,266	8,6098	75,61	55,67
10,560	8,3705	24,03	29,33
11,853	7,4601	55,16	41,74
12,195	7,2518	20,03	24,62
17,075	5,1887	25,95	60,12
19,485	4,5520	89,93	73,59
21,626	4,1059	100,00	100,00
21,960	4,0442	58,64	49,44
22,748	3,9059	36,95	45,85
23,335	3,8088	31,76	44,72
23,734	3,7457	87,55	63,04
24,438	3,6394	23,14	21,10
28,915	3,0853	21,59	23,42
29,234	3,0524	20,45	23,36

\* Вторая колонка относительных интенсивностей дает относительные интенсивности дифракционных линий на исходной дифрактограмме после двух минут размалывания.

В табл. 2 приведены углы  $2\theta$ , межплоскостные расстояния  $d$  и относительные интенсив-

ности всех линий в размолотом и просеянном образце с относительной интенсивностью  $>20\%$  для кристаллической формы II аторвастатина. Необходимо также отметить, что в этой таблице приведены вычисленные на компьютере неокругленные значения.

Таблица 2  
Интенсивность и расположение пиков всех дифракционных линий с относительной интенсивностью больше 20% для формы II аторвастатина

$2\theta$	$d$	Относительная интенсивность ( $>20\%$ )
5,582	15,8180	42,00
7,384	11,9620	38,63
8,533	10,3534	100,00
9,040	9,7741	92,06
12,440 (широкий)	7,1094	30,69
15,771 (широкий)	5,6146	38,78
17,120-17,360 (широкий)	5,1750-5,1040	63,66-55,11
19,490	4,5507	56,64
20,502	4,3283	67,20
22,702-23,159 (широкий)	3,9129-3,8375	49,20-48,00
25,697 (широкий)	3,4639	38,93
29,504	3,0250	37,86

В табл. 3 приведены углы  $2\theta$ , межплоскостные расстояния  $d$  и относительные интенсивности всех линий в неразмолотом образце с относительной интенсивностью  $>15\%$  для кристаллической формы IV аторвастатина. Необходимо также отметить, что в этой таблице приведены вычисленные на компьютере неокругленные значения.

Таблица 3  
Интенсивность и расположение пиков всех дифракционных линий с относительной интенсивностью больше 15% для формы IV аторвастатина

$2\theta$	$d$	Относительная интенсивность ( $>15\%$ )
4,889	18,605	38,45
5,424	16,2804	20,12
5,940	14,8660	17,29
7,997	11,0465	100,00
9,680	9,1295	67,31
10,416	8,4859	20,00
12,355	7,1584	19,15
17,662	5,0175	18,57
18,367	4,8265	23,50
19,200	4,6189	18,14
19,569	4,5327	54,79
21,723	4,0879	17,99
23,021	3,8602	28,89
23,651	3,7587	33,39
24,143	3,6832	17,23

### Ядерный магнитный резонанс в твердом состоянии (ЯМР)

#### Методология

Все измерения ЯМР  $^{13}\text{C}$  в твердом состоянии выполняли на ЯМР спектрометре Bruker AX-250 с частотой 250 МГц. Спектры высокого разрешения получали с использованием развяз-

ки протонов высокой энергии и перекрестной поляризацией с вращением под магическим углом с частотой приблизительно 5 кГц. Магический угол устанавливали с использованием сигнала брома бромида калия определением боковых полос, как описано Фраем и Мейсиэлем (Frye J.S. and Maciel G.E., J. Mag. Res., 1982 г., т. 48, стр. 125). Приблизительно от 300 до 450 мг образца помещали в ротор контейнерной конструкции, использованный в каждом эксперименте. Химические сдвиги соотносили с внешним стандартом тетракис-(триметилсилил)-сианом (сигнал метильной группы 3,50 млн. доли) (Muntean J.V. and Stock L.M., J. Mag. Res., 1988 г., т. 76, стр. 54).

Табл. 4 показывает спектр ЯМР в твердом состоянии для кристаллической формы I аторвастатина.

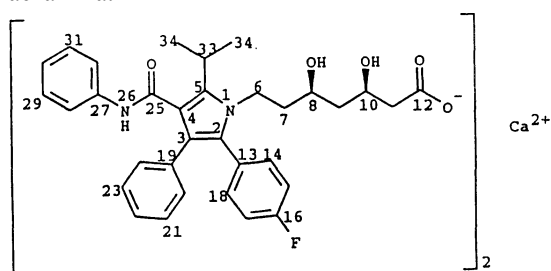


Таблица 4

Отнесение атомов углерода и химический сдвиг для формы I аторвастатина

Отнесение (7 кГц)	Химический сдвиг
C12 или C25	182,8
C12 или C25	178,4
C16	166,7
	(широкая) и 159,3
Ароматические углероды C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	137,0 134,9 131,1 129,5 127,6 123,5 120,9 118,2 113,8
C8, C10	73,1 70,5 68,1 64,9
Метиленовые углероды C6, C7, C9, C11	47,4 41,9 40,2
C33	26,4 25,2
C34	21,3

Табл. 5 показывает спектр ЯМР в твердом состоянии для кристаллической формы II аторвастатина.

Таблица 5  
Отнесение атомов углерода и химический сдвиг для формы II аторвастатина

Отнесение	Химический сдвиг
Боковая полоса при вращении	209,1
Боковая полоса при вращении C12 или C25	206,8 181
	(широкая) 163
C12 или C25	(широкая) 161
C16	(широкая)
Ароматические углероды C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	140,5 134,8 133,3 129,0 122,9 121,4 120,3 119,0 117,1 115,7 114,7
C8, C10	70,6 69,0 68,0 67,3
Боковая полоса при вращении	49,4
Боковая полоса при вращении	48,9
Метиленовые углероды C6, C7, C9, C11	43,4 42,3 41,7 40,2
C33	27,5
C34	22,8
	(широкая)

Табл. 6 показывает спектр ЯМР в твердом состоянии для кристаллической формы IV аторвастатина.

Таблица 6  
Отнесение атомов углерода и химический сдвиг для формы IV аторвастатина

Отнесение	Химический сдвиг
C12 или C25	186,4 184,9
C12 или C25	181,4 178,4
C16	166,1
	(широкая) и 159,0
	(широкая)
Ароматические углероды C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	138,1
	(широкая) 134,7
	129,2 127,1 122,7 119,8 115,7

C8, C10	71,5
	67,9
	66,3
	63,5
Метиленовые углероды C6, C7, C9, C11	46,1
	43,4
	42,1
	40,0
C33	25,9
C34	20,3
	19,4
	17,9

Кристаллические форма I, форма II и форма IV аторвастатина согласно настоящему изобретению могут существовать в безводной форме, а также в форме гидратов. Обычно формы гидратов эквивалентны негидратированным формам, и по существу настоящего изобретения охватываются его объемом. Кристаллическая форма I аторвастатина содержит от 1 до 8 молей воды. Предпочтительно форма I аторвастатина содержит 3 моля воды.

Настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы I аторвастатина, которая представляет собой аторвастатин, выкристаллизовавшийся из раствора в растворителях в тех условиях, которые дают кристаллическую форму I аторвастатина.

Наилучшие условия, при которых образуется кристаллическая форма I аторвастатина, могут быть определены эмпирически, и можно только указать ряд способов, которые, как было обнаружено, подходят на практике.

Так например, кристаллическая форма I аторвастатина может быть получена кристаллизацией в контролируемых условиях. В первую очередь, она может быть получена либо из водного раствора соответствующей основной соли, такой как соль щелочного металла, например, лития, калия, натрия и других; аммония или соли с амином; предпочтительно натриевой соли, добавкой соли кальция, такой как, например, ацетат кальция и тому подобной, или суспендированием аморфного аторвастатина в воде. Обычно использование гидроксилсодержащих соразтворителей, таких как, например, метанол и подобных предпочтительно.

Когда исходным веществом для получения целевой кристаллической формы I аторвастатина является раствор соответствующей натриевой соли, предпочтительный способ получения включает обработку раствора натриевой соли в воде, содержащей не менее 5 об.% метанола, предпочтительно от 5 до 33 об.% метанола, особенно предпочтительно от 10 до 15 об.% метанола, водным раствором ацетата кальция, предпочтительно при повышенной температуре до приблизительно 70°C, так например, приблизительно 45-60°C, особенно предпочтительно приблизительно 47-52°C. Предпочтительно использовать ацетат кальция, обычно 1 моль аце-

тата кальция на 2 моля натриевой соли аторвастатина. В этих условиях образование кальциевой соли, а также кристаллизацию нужно предпочтительно проводить при повышенной температуре, например, в пределах вышеупомянутых интервалов температур. Нашли, что преимуществом может быть включение в исходный раствор небольшого количества метилтрет.бутилового эфира (МТБЭ), так например, около 7 вес.%. Часто находили, что желательно добавлять "затравку" кристаллической формы I аторвастатина к кристаллизационному раствору, чтобы уверенно получить кристаллическую форму I аторвастатина.

Когда исходным веществом является аморфный аторвастатин или смесь аморфного и кристаллической формы I аторвастатина, целевая кристаллическая форма I аторвастатина может быть получена суспендированием твердого вещества в воде, содержащей до 40 об.%, например, от 0 до 20 об.%, особенно предпочтительно от 5 до 15 об.% соразтворителя, такого как, например, метанол, этанол, 2-пропанол, ацетон и тому подобные, до полного превращения в требуемую форму с последующей фильтрацией. Часто находили, что желательно добавить "затравку" кристаллической формы I аторвастатина к суспензии, чтобы обеспечить полное превращение в кристаллическую форму I аторвастатина. По другому способу увлажненный водой брикет, содержащий, в основном, аморфный аторвастатин, можно нагревать при повышенной температуре, такой как, например, до 75°C, особенно предпочтительно около 65-70°C до получения существенного количества кристаллической формы I аторвастатина, затем смесь аморфного и кристаллической формы I аторвастатина можно суспендировать, как описано выше.

Кристаллическую форму I аторвастатина существенно легче выделять, чем аморфный аторвастатин, и она может быть отфильтрована из кристаллизационной среды после охлаждения, промывка и высушена. Например, фильтрование 50 мл суспензии кристаллической формы I аторвастатина завершалось в течение 10 с. Сходный по размерам образец аморфного аторвастатина требовал для фильтрования более часа.

Способ получения кристаллической формы II аторвастатина включает суспендирование аторвастатина в растворителях в условиях, которые дают кристаллическую форму II аторвастатина.

Наилучшие условия, при которых образуется кристаллическая форма II аторвастатина, могут быть определены эмпирически, и можно только указать способ, который, как было обнаружено, подходит на практике.

Так, например, когда исходное вещество аморфно, является смесью аморфного и формы I или только кристаллической формой I аторва-

статины, целевая форма II кристаллического аторвастатина может быть получена суспендированием твердого вещества в метаноле, содержащем приблизительно от 40 до 50% воды, до полного превращения в требуемую форму с последующей фильтрацией.

Способ получения кристаллической формы IV аторвастатина включает кристаллизацию аторвастатина из его раствора в растворителях в условиях, при которых получают кристаллическую форму IV аторвастатина.

Наилучшие условия, при которых образуется кристаллическая форма IV аторвастатина, могут быть определены эмпирически, и можно только указать способ, который, как было обнаружено, подходит на практике.

Так, например, когда исходным веществом является форма I кристаллического аторвастатина, целевая форма IV кристаллического аторвастатина может быть получена растворением твердого вещества в метаноле, после чего осаждается кристаллическая форма IV аторвастатина.

Вещества согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены и назначены в виде широкого ряда форм для орального и парентерального применения. Так, вещества согласно настоящему изобретению могут быть назначены для инъекций, а именно, внутривенных, внутримышечных, внутрикожных, подкожных, интрадуоденальных или внутрибрюшинных. Также вещества согласно настоящему изобретению могут быть назначены в виде ингаляций, например, в нос. Кроме того, вещества согласно настоящему изобретению могут быть назначены через кожу. Таким образом, их можно назначать в соответствии с квалификацией врача так, что следующие дозирочные формы могут содержать в качестве активного компонента соединения либо соответствующую фармацевтически приемлемую соль соединения согласно настоящему изобретению.

Применяемые для получения фармацевтических композиций на основе веществ согласно настоящему изобретению фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми либо жидкими. Твердые препараты включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердым носителем может быть одно или несколько веществ, которые могут действовать также как разбавители, отдушки, улучшающие растворимость агенты, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, агенты, облегчающие расщепление таблеток, или капсулирующие материалы.

В порошках носитель является тонко измельченным твердым веществом, которое смешано с тонко измельченным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешан с носителем, имеющим необходимые связующие свойства, в подходящей пропорции, и смесь спрессована в желательной форме и желательном размере.

Порошки и таблетки предпочтительно содержат от двух или десяти до, приблизительно, семидесяти процентов активного соединения. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, легкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. Предполагается, что термин "получение" включает технологию приготовления лекарственного средства из активного соединения с капсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент с другими носителями или без них окружается носителем, который таким образом объединяется с ним. Также включаются лепешки и крахмальные капсулы. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные капсулы и лепешки могут быть использованы как твердые формы, пригодные для орального применения.

Для получения суппозиториев легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сперва расплавляют и активный компонент гомогенно диспергируют в нем, например, перемешиванием. Расплавленную гомогенную смесь затем выливают в обычные мерные формы, где она охлаждается и отверждается.

Жидкие препараты включают растворы, суспензии, удерживающие клизмы и эмульсии, например, водные или водно-пропиленгликолевые растворы. Для парентеральных инъекций жидкие препараты можно готовить в виде водного полиэтиленгликолевого раствора.

Водные растворы, пригодные для орального использования, готовят растворением активного компонента в воде и добавлением подходящего красителя, отдушки, стабилизирующего и загущающего агентов по желанию.

Водные суспензии, пригодные для орального использования, могут быть изготовлены диспергированием тонко измельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как натуральные или синтетические смолы, полимеры, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и другие хорошо известные суспендирующие агенты.

В объеме изобретения включаются также твердые препараты, которые, как предполагается, должны превращаться перед использованием в жидкие препараты для орального применения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, в дополнение к активному компоненту, красители, отдушки, стабилизаторы, дисперга-

торы, загустители, улучшающие растворимость агенты и тому подобные вещества.

Фармацевтический препарат предпочтителен в форме разовой дозировки. В такой форме препарат подразделяют на разовые дозы, содержащие подходящее количество активного компонента. Форма разовой дозировки может быть упакованным препаратом, эта упаковка содержит отдельные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки в стеклянных пузырьках или ампулах. Формой разовой дозировки может быть также капсула, таблетка, крахмальная капсула или лепешка сама по себе, либо разовая дозировка может быть подходящим числом этих упакованных форм.

Количество активного компонента в разовой дозе препарата может изменяться или подбираться в интервале от 0,5 до 100 мг, предпочтительно от 2,5 до 80 мг согласно особенностям применения и потенциальной активности компонента. Состав может, если желательно, также содержать другие совместимые терапевтические агенты.

При терапевтическом использовании в качестве гиполипемических и/или гипохолестеринемических агентов кристаллические формы I, II или форма IV аторвастатина, используемые в фармацевтическом способе настоящего изобретения, назначаются в начальной дозировке от 2,5 до приблизительно 80 мг ежедневно. Предпочтительная ежедневная доза в интервале от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 20 мг. Дозировка, однако, может варьироваться в зависимости от индивидуальности пациента, тяжести состояния и используемого соединения. Определение подходящей дозировки для особой ситуации находится в рамках квалификации врача. Обычно лечение начинают меньшими дозами, которые меньше, чем оптимальная доза соединения. Затем дозировку повышают небольшими порциями до достижения оптимального эффекта по обстоятельствам. Как обычно, общая ежедневная дозировка может делиться и назначаться порциями в течение дня, если это желательно.

Следующие, не ограничивающие изобретение примеры иллюстрируют предпочтительные варианты способов получения веществ согласно изобретению.

Пример 1. Кислая кальциевая соль [R-(R\*, R\*)]-2-(4-фторфенил)-β,δ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты (форма I аторвастатина).

#### Способ А

Проводят реакцию смеси (2R-транс)-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[(2-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-1Н-пиррол-3-карбоксиамида (лактона аторвастатина) (патент США № 5273955) (75 кг), метил-трет.бутилового эфира (МТБЭ) (308

кг), метанола (190 л) с водным раствором гидроксида натрия (5,72 кг в 950 л) при 48-58°C в течение от 40 до 60 мин для получения натриевой соли с раскрытием цикла. После охлаждения до 25-35°C органический слой отделяют и водный слой вновь экстрагируют МТБЭ (230 кг). Органический слой отделяют и насыщенный МТБЭ водный раствор натриевой соли нагревают до 47-52°C. К этому раствору добавляют раствор полугидрата ацетата кальция (11,94 кг) в воде (410 л) за, по меньшей мере, 30 мин. В смесь вносят как затравку суспензию кристаллической формы I аторвастатина (1,1 кг в 11 л воды и 5 л метанола) вскоре после добавки раствора ацетата кальция. Смесь затем нагревают до 51-57°C за, по меньшей мере, 10 мин и потом охлаждают до 15-40°C. Смесь отфильтровывают, осадок промывают раствором 150 л метанола в 300 л воды и затем водой (450 л). Твердое вещество сушат при 60-70°C в вакууме от 3 до 4 дней, получая кристаллическую форму аторвастатина (72,2 кг).

#### Способ Б

Аморфный аторвастатин (9 г) и кристаллическую форму I аторвастатина (1 г) суспендируют при приблизительно 40°C в смеси воды (170 мл) и метанола (30 мл) в течение всего 17 ч. Смесь отфильтровывают, промывают водой и сушат при 70°C и пониженном давлении, получая кристаллическую форму I аторвастатина (9,7 г).

Пример 2. Кислая кальциевая соль [R-(R\*, R\*)]-2-(4-фторфенил)-β,δ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты (форма II аторвастатина).

Смесь аморфного и кристаллической формы I аторвастатина (100 г) суспендируют в смеси метанола (1200 мл) и воды (800 мл) и перемешивают 3 дня. Материал отфильтровывают, сушат при 70°C и пониженном давлении, получая кристаллическую форму II аторвастатина.

Пример 3. Кислая кальциевая соль [R-(R\*, R\*)]-2-(4-фторфенил)-β,δ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты (форма IV аторвастатина).

Проводят реакцию смеси (2R-транс)-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[(2-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-1Н-пиррол-3-карбоксиамида (лактона аторвастатина) (патент США № 5273955) (12 кг), (МТБЭ) (50 кг), метанола (30 л) с водным раствором гидроксида натрия (1,83 кг в 150 л) при 50-55°C в течение 30-45 мин для получения натриевой соли с раскрытием цикла. После охлаждения до 20-25°C органический слой отделяют и водный слой вновь экстрагируют МТБЭ (37 кг). Органический слой отделяют, водный раствор натриевой соли нагревают до 70-80°C и остатки МТБЭ удаляют дистилляцией. Раствор



затем охлаждают до 60-70°C. К этому раствору добавляют раствор полугидрата ацетата кальция (1,91 кг) в смеси воды и метанола (72 л воды + 16 л метанола). В смесь вносят заправку кристаллической формы I аторвастатина (180 г) вскоре после добавки раствора ацетата кальция. Смесь нагревают при 67-75°C в течение, по меньшей мере, 5 мин и затем охлаждают до 50-55°C. Смесь отфильтровывают и осадок суспендируют в метаноле (около 200 л) при 55-65°C, затем охлаждают до 25-30°C и отфильтровывают. Твердое вещество сушат при 66-70°C в вакууме, получая кристаллическую форму IV аторвастатина (выделено около 3 кг).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма I аторвастатина или его гидрата, имеющая в форме порошка дифракцию рентгеновских лучей, содержащую в качестве основного пика следующую величину  $2\theta$ , измеренную с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 21,6.

2. Кристаллическая форма I аторвастатина или его гидрата согласно п.1, характеризующаяся также следующими величинами  $2\theta$ , измеренными с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 17,1, 19,5 и 23,7.

3. Кристаллическая форма I аторвастатина или его гидрата согласно п.2, характеризующаяся также следующими величинами  $2\theta$ , измеренными с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 9,2, 9,5, 10,3, 11,9, 22,0, 22,7 и 23,3.

4. Кристаллическая форма I аторвастатина или его гидрата, имеющая в форме порошка дифракцию рентгеновских лучей, содержащую следующие величины  $2\theta$ , измеренные с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 9,2, 9,5, 10,3, 11,9, 17,1, 19,5, 21,6, 22,0, 22,7, 23,3, 23,7, 24,4, 28,9 и 29,2.

5. Кристаллическая форма I аторвастатина или его гидрата, имеющая в форме порошка дифракцию рентгеновских лучей, содержащую, по меньшей мере, следующие величины  $2\theta$ , измеренные с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 11,9 или 22,0.

6. Кристаллическая форма I аторвастатина или его гидрата, характеризующаяся в твердом состоянии ядерным магнитным резонансом  $\text{C}^{13}$  со следующими химическими сдвигами, выраженными в миллионных долях: 21,3, 25,2, 26,4, 40,2, 41,9, 47,4, 64,9, 68,1, 70,5, 73,1, 113,8, 118,2, 120,9, 123,5, 127,6, 129,5, 131,1, 134,9, 137,0, 159,3, 166,7 (широкий), 178,4 и 182,8.

7. Кристаллическая форма I аторвастатина согласно любому из предыдущих пунктов, содержащая от 1 до 8 молей воды.

8. Кристаллическая форма I аторвастатина согласно любому из предыдущих пунктов, содержащая 3 моля воды.

9. Кристаллическая форма II аторвастатина или его гидрата, имеющая в форме порошка

дифракцию рентгеновских лучей, содержащую в качестве основного пика следующую величину  $2\theta$ , измеренную с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 8,5.

10. Кристаллическая форма II аторвастатина или его гидрата согласно п.9, характеризующаяся также следующими величинами  $2\theta$ , измеренными с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 9,0 и 20,5.

11. Кристаллическая форма II аторвастатина или его гидрата согласно п.10, характеризующаяся также следующими величинами  $2\theta$ , измеренными с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 5,6, 17,1-17,4 (широкий), 19,5 и 22,7-23,2 (широкий).

12. Кристаллическая форма II аторвастатина или его гидрата, имеющая в форме порошка дифракцию рентгеновских лучей, содержащую следующие величины  $2\theta$ , измеренные с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 5,6, 7,4, 8,5, 9,0, 12,4 (широкий), 15,8 (широкий), 17,1-17,4 (широкий) 19,5, 20,5, 22,7-23,2 (широкий), 25,7 (широкий) и 29,5.

13. Кристаллическая форма II аторвастатина или его гидрата, содержащая следующие величины  $2\theta$ , измеренные с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 9,0 и 20,5.

14. Кристаллическая форма II аторвастатина или его гидрата, характеризующаяся в твердом состоянии ядерным магнитным резонансом  $\text{C}^{13}$  со следующими химическими сдвигами, выраженными в миллионных долях: 22,8 (широкий), 27,5, 40,2, 41,7, 42,3, 43,4, 67,3, 68,0, 69,0, 70,6, 114,7, 115,7, 117,1, 119,0, 120,3, 121,4, 122,9, 129,0, 133,3, 134,8, 140,5, 161 (широкий), 163 (широкий) и 181 (широкий).

15. Кристаллическая форма IV аторвастатина или его гидрата, имеющая в форме порошка дифракцию рентгеновских лучей, содержащую в качестве основного пика следующую величину  $2\theta$ , измеренную с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 8,0.

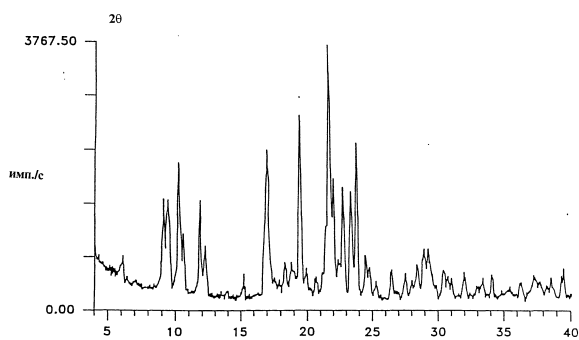
16. Кристаллическая форма IV аторвастатина или его гидрата согласно п.15, характеризующаяся также следующей величиной  $2\theta$ , измеренной с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 9,7.

17. Кристаллическая форма IV аторвастатина или его гидрата согласно п.16, характеризующаяся также следующей величиной  $2\theta$ , измеренной с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 19,6.

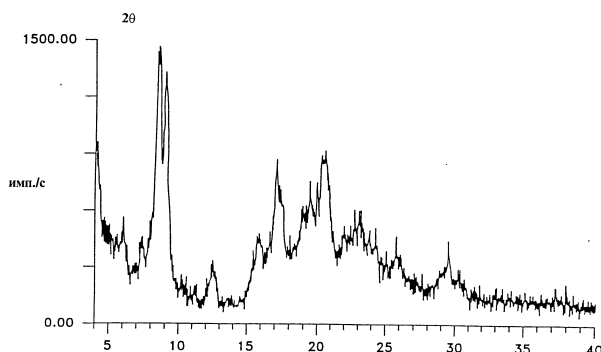
18. Кристаллическая форма IV аторвастатина или его гидрата, имеющая в форме порошка дифракцию рентгеновских лучей, содержащую следующие величины  $2\theta$ , измеренные с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 4,9, 5,4, 5,9, 8,0, 9,7, 10,4, 12,4, 17,7, 18,4, 19,2, 19,6, 21,7, 23,0, 23,7 и 24,1.

19. Кристаллическая форма IV аторвастатина или его гидрата, имеющая в форме порошка дифракцию рентгеновских лучей, содержащую, по меньшей мере, одну из следующих величин  $2\theta$ , измеренных с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ : 8,0 или 9,7.

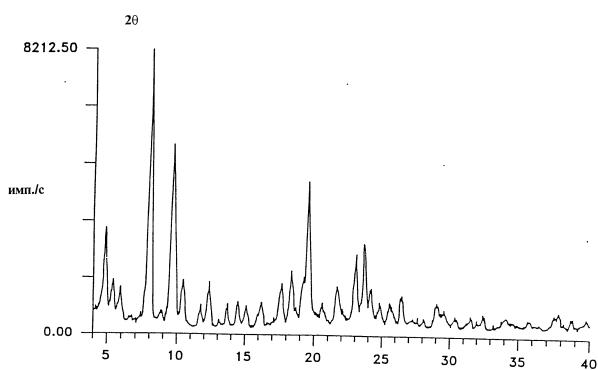
20. Кристаллическая форма IV аторвастатина или его гидрата, характеризующаяся в твердом состоянии ядерным магнитным резонансом  $^{13}\text{C}$  со следующими химическими сдвигами, выраженными в миллионных долях: 17,9, 19,4, 20,3, 25,9, 40,0, 42,1, 43,4, 46,1, 63,5, 66,3, 67,9, 71,5, 115,7, 119,8, 122,7, 127,1, 129,2, 134,7,



Фиг. 1



Фиг. 2

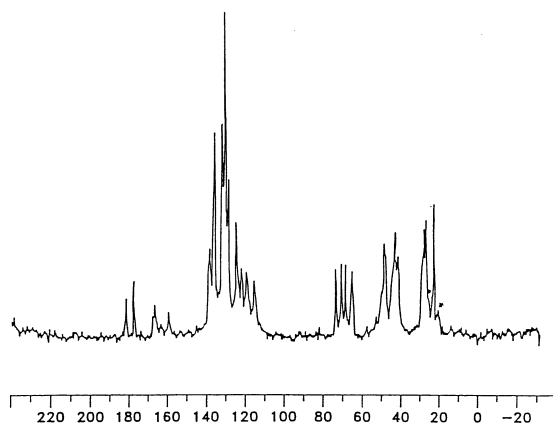


Фиг. 3

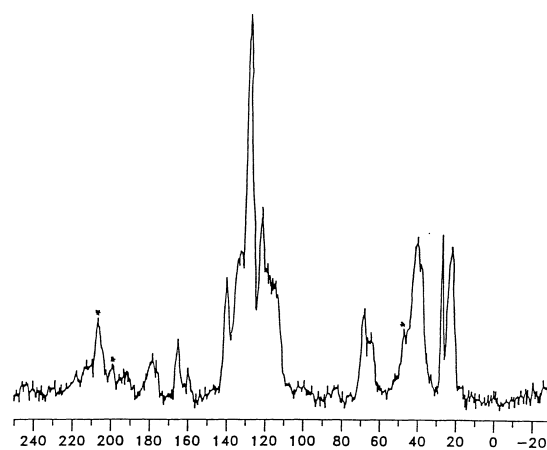
138,1 (широкий), 159,0 (широкий), 166,1 (широкий), 179,3, 181,4, 184,9 и 186,4.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I, форму II или форму IV аторвастатина или его гидрата согласно любому из предыдущих пунктов в смеси, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем или носителем.

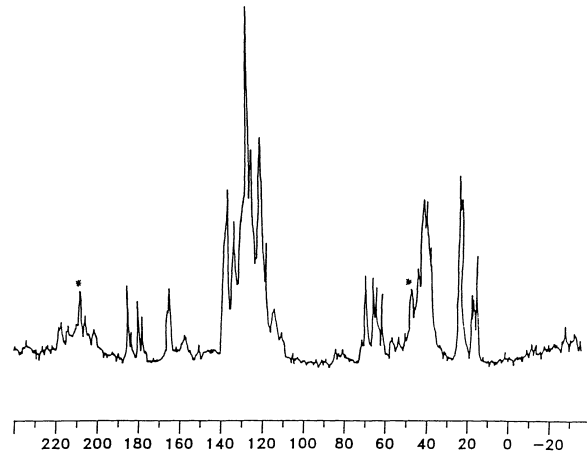
22. Фармацевтическая композиция согласно п.21 в форме таблеток, пилюль, диспергируемых гранул, крахмальных капсул, капсул, порошков, лепешек, суппозиторияв или удерживающих клизм.



Фиг. 4



Фиг. 5



млн. доли  
Фиг. 6

