(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 594**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/18 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **03026546 .6**
(86) Fecha de presentación : **18.11.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1532975**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de adsorbatos de atorvastatina en polvo de flujo libre.**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

(73) Titular/es: **Helm AG.**
Nordkanalstrasse 28
20097 Hamburg, DE

(72) Inventor/es: **Doser, Karl-Heinz;**
Glänzer, Klaus y
Waldraff, Robert

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de adsorbatos de atorvastatina en polvo de flujo libre.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de adsorbatos de atorvastatina y de sus hidratos o solvatos. En una forma de realización particularmente preferida, los adsorbatos de atorvastatina según la invención contienen el principio activo en forma amorfa finamente dispersa. De forma particularmente preferida, el principio activo está presente como una sal alcalinotérrea, en particular como una sal de hemicalcio o como sus formas de hidrato.

Además, la invención se refiere a adsorbatos de atorvastatina y a sus hidratos o solvatos que pueden prepararse según el procedimiento citado anteriormente.

Finalmente, la invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas, para cuya preparación se utilizan los adsorbatos de atorvastatina citados anteriormente. Entre las formas de medicamento preferidas según la invención, se incluyen comprimidos, cápsulas, pellets y granulados, preparados de manera de por sí conocida con la adición de sustancias auxiliares convencionales, farmacéuticamente aceptables. Según la invención, se prefieren en particular los comprimidos que liberan el principio activo de forma rápida y se preparan por compactado directo de los adsorbatos de atorvastatina según la invención.

El principio activo conocido por INN atorvastatina es conocido por los químicos también como la sal cálcica del ácido [R-(R*,R*)-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metilethil)-3-fenilfenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanóico. Dicho principio activo es un excelente inhibidor de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-(coenzima A) reductasa I, también conocido por el acrónimo HMG-CoA reductasa. Por tanto, puede utilizarse como principio activo hipolipidémico y hipocolesterinémico para la terapia de disfunciones metabólicos de lípidos.

Por lo tanto, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se utilizan también con éxito para la prevención y tratamiento de las enfermedades coronarias del corazón y otras enfermedades basadas en modificaciones vesiculares arterioscleróticas. Con esto puede conseguirse, a través de mecanismos de acción distintos, una disminución de lípidos significativa, especialmente del colesterol, en el plasma (ver, a tal respecto, por ejemplo Milestones in Drug Therapy/HMG-CoA-Reductase Inhibitors, Ed. G. Schmitz y M. Torzewski, Birkhäuser Verlag Basel-Boston-Berlin [2002]).

La estructura química de la atorvastatina se describió en su forma racémica por primera vez en el documento EP 247 633. La sal de hemicalcio de la forma activa [R-(R*,R*)] utilizada como principio activo se conoció por primera vez por el documento EP 409 281 y se describió como sólido, pero por dicho documento no se conoce nada con relación a una posible cristalinidad del producto.

La preparación de la atorvastatina y de productos intermedios importantes, tal como el precursor lactónico de la atorvastatina, se ha mencionado en varias memorias de patente, tal como por ejemplo en los documentos EP-A-330 172, EP-A-553 213, EP-A-687 263, EP-A-915 866, EP-A-1 054 860, WO 99/57109 A, WO 01/72706 A, WO 02/55519 A.

Por el estado de la técnica, es conocido que la atorvastatina en forma de su sal de hemicalcio está presente no sólo como sólido amorfo, tal como se ha descrito ya en el documento EP-A-409 281, sino que puede obtenerse también en más de 30 formas cristalinas polimorfas.

Así, el documento WO 97/03958 A y el documento WO 97/03959 A presentado al mismo tiempo describen las formas cristalinas III así como I, II y IV de la sal de hemicalcio de la atorvastatina. Mientras que la forma III se obtiene por incubación de la forma II durante 11 días en una atmósfera con un contenido de humedad de un 95%, las formas I, II y IV pueden obtenerse todos a partir de metanol o mezclas de metanol y agua en relaciones de mezcla distintas y a temperaturas distintas. Muy a menudo, la forma polimorfa deseada se puede obtener según dichos documentos sólo por un empleo masivo de cristales germen.

Por el documento WO 01/36384 A, se conoce la forma polimorfa V de la atorvastatina en forma de su sal de hemicalcio, que se obtiene también a partir de una mezcla de metanol y agua.

El documento WO 02/57229 describe también una forma polimorfa V de la atorvastatina, que puede prepararse agitando una suspensión de la sal de hemicalcio de atorvastatina cruda en una mezcla de agua y etanol absoluto en una relación de 14:3. Sin embargo, según las caracterizaciones conocidas por dichos documentos, las dos formas son distintas.

El documento WO 02/41834 A describe la forma polimorfa VII de la atorvastatina en forma de su sal de hemicalcio, que puede obtenerse agitando una suspensión de la forma polimorfa V o de la forma polimorfa I de la atorvastatina en forma de su sal de hemicalcio en etanol absoluto a temperatura ambiente.

Por el documento WO 02/43732 A, se conocen las formas polimorfas VI, VIII, IX, X, XI y XII de la atorvastatina en forma de su sal de hemicalcio, pudiendo obtenerse la forma VI a partir de acetona acuosa, la forma VIII a partir

de etanol o a partir de n-butanol, la forma IX a partir de etanol o a partir de n-butanol, la forma X a partir de etanol acuoso, la forma XI a partir de cetona de metilo y etilo y la forma XII a partir de etanol acuoso. Cuando se utilizan los mismos disolventes, se observa que la obtención de una forma polimorfa determinada depende de condiciones ligeramente modificadas, tales como temperaturas distintas o un contenido en agua específico.

El documento WO 02/51804 A utiliza una terminología distinta de la de las memorias de patente citadas anteriormente para describir las formas polimorfas de la atorvastatina. Describe las formas polimorfas X, A, B1, B2, C, D y E de la atorvastatina en forma de su sal de hemicalcio, pudiendo obtenerse la forma X a partir de metanol y éter de metilo y terc-butilo, la forma A a partir de isopropanol que contiene trazas de agua, la forma B1 a partir de una mezcla de acetonitrilo/THF, la forma B2 a partir de acetonitrilo puro, la forma C a partir de isopropanol acuoso, la forma D a partir de etanol y la forma E a partir de cetona de metilo y etilo por precipitación con heptano. Aquí también se observa que, al utilizar los mismos disolventes, ligeras modificaciones en las otras condiciones, ya pueden dar lugar a la cristalización de otra forma polimorfa.

Finalmente, el documento WO 03/04470 A describe las formas polimorfas V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX de la atorvastatina en forma de su sal de hemicalcio, obteniéndose la forma V, que está caracterizada como trihidrato, a partir de acetonitrilo acuoso, la forma VI a partir de DMF acuoso, la forma VII, que está caracterizada como sesquihidrato, a partir de acetona acuosa, la forma VIII, que es un dihidrato, otra vez a partir de DMF acuoso, y la forma IX otra vez a partir de acetona acuosa. La forma X, que es un trihidrato, puede obtenerse a partir de isopropanol acuoso, la forma XI otra vez a partir de acetonitrilo acuoso, la forma XII a partir de agua que contiene THF, la forma XIII a partir de metanol acuoso y la forma XIV, que es un hexahidrato, otra vez a partir de isopropanol acuoso. La forma XV, descrita como trihidrato, se forma a partir de acetona acuosa y la forma XVI, descrita como solvato del tetrahidrato con acetonitrilo, a partir de acetonitrilo acuoso. La forma XVIII, que es un solvato, se obtiene a partir de una mezcla de DMF/agua/acetonitrilo, y la forma XIX, que es también un solvato, a partir de cetona de metilo y etilo. Finalmente, la forma XVII, que es un tetrahidrato, se obtiene por secado prolongado de la forma XVI. Por dicha memoria de patente, se hace otra vez evidente que ligeras modificaciones de las condiciones de cristalización pueden dar lugar a otras formas polimorfas, al utilizarse los mismos sistemas de disolventes. En dicha memoria de patente también puede observarse, igual que en las memorias de patente citadas anteriormente referente a la cristalización de la sal de hemicalcio de atorvastatina, que la formación de formas polimorfas definidas depende sustancialmente también del polimorfo de partida, posiblemente también de los cristales germen y de las condiciones de secado diferentes.

Por tanto, en resumen puede observarse que la cristalización de la sal de hemicalcio de la atorvastatina en una forma polimorfa definida depende en mayor grado de los parámetros de proceso ligeramente modificados, lo cual da lugar a un control de proceso extremadamente complicado, puesto que para un polimorfo definido de este tipo es absolutamente necesario garantizar su estructura definida, con el fin de cumplir con los requisitos reglamentarios para medicamentos y naturalmente para garantizar una calidad constante del medicamento y con ello la seguridad de toma para el paciente.

Una posibilidad de solucionar dicho problema y de llegar a un proceso de aislamiento ventajoso radica en la utilización de la sal de hemicalcio de atorvastatina amorfa. Para la preparación de la forma amorfa, se han descrito una pluralidad de procedimientos en el estado de la técnica, tal como por ejemplo en el documento EP-A-839 132: a partir de una solución del principio activo en una mezcla de THF/tolueno, por eliminación del disolvente, en el documento EP-A1 185 264: a partir de una solución del principio activo en THF, por precipitación del producto por adición de heptano, o según el documento EP-A1 235 800: por recristalización del principio activo con alcoholes de bajo peso molecular.

Un problema de la utilización de la sal de hemicalcio de atorvastatina amorfa como principio activo en formulaciones farmacéuticas es la estabilidad reducida de la forma amorfa en comparación con el principio activo cristalino frente a los condiciones del medio ambiente, tales como oxígeno, luz, calor y humedad residual, así como su sensibilidad aumentada a las interacciones reductoras de la estabilidad causadas por las sustancias auxiliares y aditivos farmacéuticos. Así, por ejemplo, es conocido que, en presencia de humedad y de sustancias de reacción ligeramente ácida, la sal de hemicalcio de atorvastatina se transforma muy fácilmente en la lactona de atorvastatina, lo cual puede provocar una disminución del principio activo inaceptable en el comprimido acabado. Con el fin de impedir el efecto de las reacciones de este tipo en la forma de medicamento lista para ser utilizada, se propusieron mayoritariamente aditivos con efecto alcalino, tales como por ejemplo compuestos alcalinos o alcalinotérreos determinados, sistemas tampón alcalinos (ver, por ejemplo, los documentos US-A-5.180.589, US-A-5.686.104, WO 00/35425 A y WO 01/93859 A) o también la utilización de compuestos poliméricos con grupos amido o amino (polivinilpirrolidonas o colesterolaminas, ver el documento WO 01/76566 A) para fines de estabilización. Una combinación de ambos tipos de estabilización (hidróxido sódico más polivinilpirrolidona) se utilizó también para compuestos de estatina análogos (WO 98/57917 A).

El documento WO 03/000238 A1 describe adsorbatos de principios activos amorfos. En la página 13, líneas 18/19, en una larga lista de sustancias, se incluye también la sal de calcio de atorvastatina. Para la preparación de adsorbatos de los principios activos incluidos, sirven derivados de celulosa o sustancias inorgánicas, tales como SiO_2, TiO_2, Al_2O_3. Sin embargo, dichos materiales adsorbentes no son aptos para la preparación de una formulación de atorvastatina. Los experimentos han dado el resultado de que se forman adsorbatos a partir de los cuales el principio es liberado de forma insuficiente o bien se descompone a temperatura elevada.

Otro problema de la utilización de la sal de hemicalcio de atorvastatina amorfa como principio activo es el hecho de que, según la experiencia experimental de los inventores de la presente invención, durante el proceso de precipitación de la forma amorfa se obtienen a menudo también productos heterogéneos, una parte cristalina y la otra amorfa, lo cual hace necesario repetir el proceso de precipitación. Sin embargo, cada etapa de preparación adicional conlleva el riesgo de una pérdida de sustancia comprendida entre aproximadamente un 5% y un 10%, lo cual desde el punto de vista económico evidentemente no es deseable para un principio activo tal como la sal de hemicalcio de atorvastatina, que debe prepararse en una secuencia de síntesis prolongada, complicada y cara.

Es verdad que por el documento DE 10008506 A1 se conoce un procedimiento para la preparación de un granulado de principio activo para un principio activo de estatina análogo, es decir, la cerivastatina, el cual evita una pérdida de sustancia de este tipo, granulándose directamente una solución de principio activo exclusivamente acuosa en presencia de una carga y de un aglutinante y sometiendo el granulado obtenido, tras el secado, a un procesamiento ulterior dando comprimidos. Sin embargo, esto no es una solución técnicamente factible para el problema que nos ocupa en la presente memoria con relación al principio activo en forma de la sal de hemicalcio de atorvastatina, puesto que en los granulados descritos en el documento DE 10008506 A1 el principio activo está presente en una cantidad máxima de un 0,5% (p/p). Sin embargo, para dosificaciones terapéuticas de la sal de hemicalcio de atorvastatina el contenido en principio activo debe estar comprendido entre 20 mg y 80 mg. Según lo conocido por el documento DE 10008506 A1, esto daría pesos de comprimidos comprendidos entre 4 y 16 g. El intervalo aceptable para comprimidos aptos para la toma oral, es decir, que deben ser tragados por el paciente, está comprendido entre 100 mg y 1 g.

Los procedimientos conocidos para la preparación de formulaciones farmacéuticas de la sal de hemicalcio de atorvastatina, si hay alguna manera de llevarlos a cabo, son técnicamente muy complicados, requieren mucho tiempo y son costosos y no han solucionado hasta la actualidad el problema de una forma de medicamento estable o sólo de forma insuficiente. Este último hecho es aplicable en particular a la sal de hemicalcio de atorvastatina con su gran área de superficie específica, preferida por su preparación más fácil y sus buenas propiedades de disolución, es decir, en particular la forma amorfa o en polvo fino. En casos de este tipo, no son suficientes las estabilizaciones conocidas, previamente realizadas del estado de la técnica.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es desarrollar un procedimiento sencillo y poco costoso para la preparación de sistemas de atorvastatina en polvo estables que pueden utilizarse directamente para la preparación de formulaciones farmacéuticas, no estando limitado dicho procedimiento, sin embargo, a una morfología de principio activo particularmente preferida que evite los inconvenientes discutidos anteriormente.

Dicho objetivo se alcanza, según la invención, por medio de un procedimiento para la preparación de adsorbatos de atorvastatina según la reivindicación 1. En dicho procedimiento, se parte de una solución de atorvastatina o de sus sales en un disolvente predominantemente orgánico, en el que el principio activo está presente disuelto en los disolventes orgánicos, el material de adsorbente se suspende en la solución resultante y el disolvente se elimina por secado. El contenido en agua total de disolvente según la invención no es más de un 10% en volumen, preferentemente no más de un 5% en volumen (ver la reivindicación 1).

En una forma de realización preferida de la invención, los adsorbatos de atorvastatina contienen el principio activo en forma amorfa finamente dispersa, en particular como sal de calcio. La atorvastatina amorfa según la presente invención puede estar presente en forma anhidra o en forma de solvatos o hidratos.

La invención se refiere además a los adsorbatos de atorvastatina y sus solvatos o hidratos que pueden prepararse según el procedimiento citado anteriormente. La invención se refiere además a las formulaciones farmacéuticas que contienen dichos nuevos adsorbatos de atorvastatina. Las formulaciones farmacéuticas contienen, si se desea, otras sustancias auxiliares y pueden transformarse en la forma de administración deseada. Se prefieren en particular comprimidos de liberación rápida del principio activo, preparados por compactado directo.

Aptos para el procedimiento según la invención para la preparación de los adsorbatos de atorvastatina son disolventes orgánicos para la solución que contiene el principio activo farmacéutico. Los disolventes orgánicos están seleccionados en particular de entre el grupo de los alcanoles de bajo peso molecular con 1 a 4 átomos de carbono, del grupo de los éteres y del grupo de las cetonas alifáticas y mezclas de los disolventes citados anteriormente. Los disolventes preferidos son en particular metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona y otros disolventes, tales como acetato etílico, cetona de metilo y etilo, MTBE (éter de metilo y terc-butilo) y mezclas de acetato etílico con hexano y mezclas de los disolventes citados anteriormente.

Los materiales de adsorbentes utilizados según la invención son sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables que son aptas para una rápida liberación del principio activo, tales como polioles, en particular manitol, azúcares y derivados azúcares, en particular lactosa, o mezclas de las sustancias citadas anteriormente. Según la invención, las sustancias preferidas son lactosa y manitol.

La relación del principio activo farmacéutico al material de adsorbente está comprendida, según la invención, entre 1:0,1 y 10, prefiriéndose el intervalo comprendido entre 1:1 y 1:2.

Para la preparación de las formulaciones farmacéuticas, para las cuales se prefieren en particular comprimidos, pueden utilizarse todas las sustancias auxiliares farmacéuticas convencionales. Entre los ejemplos de cargas que pue-

den utilizarse, se incluyen celulosas y derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, celulosa nativa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), azúcares (por ejemplo lactosa, fructosa, sacarosa, glucosa, maltosa), alcoholes azúcares (por ejemplo lactitol, manitol, sorbitol, xilitol), cargas inorgánicas (por ejemplo fosfatos cálcicos y sulfatos cálcicos) y almidones (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, dextrinas, almidones pre-gelatinizadas). Además, para la preparación de las formulaciones de medicamento según la invención, pueden utilizarse todas las otras sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la materia a base de sus conocimientos básicos de galénica, tales como por ejemplo lubricantes, desintegrantes, humectantes, aditivos alcalinos, estabilizantes, así como sustancias aromáticas, pigmentos y colorantes.

El contenido en aglutinantes de la mezcla total de la preparación de medicamento está comprendido preferentemente entre un 0 y un 20% (p/p), y el contenido en cargas y sustancias auxiliares de la mezcla total está comprendido entre un 20 y un 99%, preferentemente entre un 50 y un 99%.

El procedimiento según la invención permite preparar adsorbatos de atorvastatina, en particular de atorvastatina amorfa, sorprendentemente estables. Dichos adsorbatos de atorvastatina se utilizan como principio activo farmacéutico en las preparaciones según la invención. Preferentemente, la atorvastatina se utilizará para los fines de la presente invención en forma de sus sales. Entre los ejemplos de las sales de atorvastatina utilizadas según la invención, se incluyen las sales monosódica y monopotásica así como las sales de magnesio y calcio, así como sus hidratos y solvatos. Se prefieren, en particular, la sal de hemicalcio de atorvastatina y sus hidratos y solvatos.

Para los fines de la presente invención, pueden utilizarse además los hidratos, solvatos, ésteres, lactonas y formas tautómeras correspondientes de atorvastatina, que se obtienen en particular durante la preparación del principio activo al final de la ruta sintética en solución, lo cual evita el aislamiento del principio activo puro.

Según la invención, ahora se ha hallado un procedimiento que, a partir de una solución de la atorvastatina o de una de sus sales, hidratos, solvatos, ésteres, lactosas y formas tautómeras en un disolvente orgánico, conduce a adsorbatos de principio activo que pueden transformarse directamente.

Básicamente, en una forma de realización de la invención, la solución del principio activo atorvastatina puede prepararse disolviendo atorvastatina o una de sus sales, hidratos, solvatos, ésteres, lactonas y formas tautómeras en un disolvente orgánico adecuado. Sin embargo, es más ventajoso utilizar directamente una solución de principio activo que se obtiene de todas formas dentro de la síntesis sin aislar la atorvastatina.

Por ejemplo, la atorvastatina puede prepararse según el documento EP 409 281 A1, Ejemplo 10, omitiendo en este caso la etapa de recristalización por disolución en acetato etílico y precipitación con hexano y, en lugar de esto, suspendiendo el material de adsorbente en la solución de principio activo y eliminando el disolvente más tarde por secado. El tipo de disolvente orgánico resultará entonces en cada caso individual de la etapa de síntesis final de la preparación del principio activo.

A dicha solución de principio activo orgánica, se adiciona, en calidad de material de adsorbente, una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable que es insoluble o poco soluble en la misma, se humecta dicho material de adsorbente cuidadosamente e, inmediatamente después, se elimina el disolvente por secado. El proceso de secado puede ser ayudado por control de temperatura y vacío. Ventajosamente, se procede de tal manera que por medio de efectos mecánicos adecuados (movimientos de rotación, tambaleo y agitación) está asegurada una distribución uniforme. El disolvente puede reciclarse trabajando en un sistema cerrado y volver a utilizarse para el proceso subsiguiente. Según la invención, se omiten la precipitación y aislamiento de la atorvastatina. Los adsorbatos que contienen atorvastatina y se han preparado según el procedimiento descrito pueden utilizarse directamente para su transformación ulterior en formas de medicamento, tales como comprimidos, cápsulas, pellets o granulados, preferentemente para su transformación ulterior por medio de un método de compactado directo.

Opcionalmente, los adsorbatos o formas de medicamento así obtenidos pueden proveerse además, para aplicaciones especiales, con recubrimientos constituidos por polimetacrilatos farmacéuticos, tales como por ejemplo películas de Eudragit®, metilcelulosa, etilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, acetatoftalatos de celulosa y/o goma laca, con el fin de conseguir un fin de aplicación determinado, por ejemplo una liberación de principio activo controlado, un enmascarado de sabor. A tal fin, están disponibles suficientes posibilidades técnicas para los expertos en la técnica farmacéutica.

Sorprendentemente, se ha hallado que los adsorbatos preparados según el procedimiento según la invención ligan el principio activo sin que tenga lugar una formación de estructuras cristalinas típicas del principio activo. Esto se ha comprobado por medio de mediciones de difracción de rayos X. Además, investigaciones de estabilidad comparativas han demostrado que los adsorbatos de atorvastatina preferidos presentan una mejor estabilidad y una mayor velocidad de disolución que el principio activo amorfo puro. Algunos materiales de adsorbentes determinados, por ejemplo los que son a base de dióxido de silicio, presentan características de ligadura más fuertes y por tanto un comportamiento de liberación distinto de la atorvastatina adsorta.

Las características citadas se mantienen también en particular cuando los adsorbatos de atorvastatina se transforman en formas de medicamento, tales como por ejemplo comprimidos.

A continuación, la invención se ilustrará con mayor detalle haciendo referencia a las figuras y ejemplos, sin por ello limitar la invención a los mismos, en los que:

la Figura 1 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de un adsorbato de atorvastatina con celulosa microcristalina (en una relación de 1:1) no según la invención en la curva superior, así como para fines comparativos celulosa microcristalina por sí sola en la curva inferior,

la Figura 2 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de un adsorbato de atorvastatina con manitol (en una relación de 1:1) según la invención en la curva superior, así como para fines comparativos manitol por sí solo en la curva inferior,

la Figura 3 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de un adsorbato de atorvastatina con lactosa (en una relación de 1:1) según la invención en la curva superior, así como para fines comparativos lactosa por sí sola en la curva inferior,

la Figura 4 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de un adsorbato de atorvastatina con celulosa microcristalina (en una relación de 1:1,5) no según la invención en la curva superior, así como para fines comparativos celulosa microcristalina por sí sola en la curva inferior,

la Figura 5 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de un adsorbato de atorvastatina con manitol (en una relación de 1:1) según la invención en la curva superior, así como para fines comparativos manitol por sí solo en la curva inferior,

la Figura 6 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de un adsorbato de atorvastatina con celulosa microcristalina (en una relación de 1:2) no según la invención en la curva superior, así como para fines comparativos celulosa microcristalina por sí sola en la curva inferior,

la Figura 7 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de atorvastatina cristalina (la denominada forma I, ver el documento WO 97/03959 A1) en una relación de mezcla en polvo de 1:1 con celulosa microcristalina en la curva superior, así como para fines comparativos celulosa microcristalina por sí sola en la curva inferior,

la Figura 8 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de atorvastatina cristalina (la denominada forma V, ver el documento WO 97/36384 A1) en una relación de mezcla en polvo de 1:1 con celulosa microcristalina en la curva superior, así como para fines comparativos celulosa microcristalina por sí sola en la curva inferior,

la Figura 9 muestra un espectro FTIR de un adsorbato de atorvastatina con celulosa microcristalina (en una relación de 1:1) no según la invención,

la Figura 10 muestra un espectro FTIR de un adsorbato de atorvastatina con manitol (en una relación de 1:1) según la invención y

la Figura 11 muestra un espectro FTIR de un adsorbato de atorvastatina con lactosa (en una relación de 1:1) según la invención.

Ejemplos 1 a 6

Equipos utilizados para las investigaciones analíticas:

Mediciones HPLC

Todas las mediciones HPLC se llevaron a cabo con un equipo Agilent 100-HPLC.

Columna utilizada:	Inertril ODS 2,5 μ (150 x 4,6 mm)
Fase móvil:	55% de acetato sódico 0,05 M 54% de acetonitrilo pH: 4,0 (ajustado con ácido acético)
Velocidad de flujo:	1 ml/min^{-1}
Detector:	UV a 246 nm
Volumen de inyección:	20 ml
Tiempo de retención atorvastatina:	aproximadamente 15 min
Duración del análisis:	60 min.

Mediciones de rayos X

Todos los diagramas de difracción de rayos X en polvo se midieron de la siguiente manera:

Dispositivo:	Difractómetro de transmisión STADI P Radiación Cu Kα_1 (l = 1,54065 Å), U = 40 kV, I = 35 mA, monocromador de rayo primario (curvado Ge (111))
Detector:	sensitivo a la posición lineal
Ancho de ranura:	1 mm
PSD lineal:	2Θ = 2º a 34º, 25 s/0,2º por etapas, paso Δ2Θ = 0,02
Muestra:	Polvo en hoja de Mylar.

Espectros IR

Dispositivo:	Espectrómetro FTIR GENESIS II
Método de medición:	Pastilla de KBr con 1% de la sustancia a ensayar.

Los espectros se han representado como valores de transmisión (en %) en función de los números de onda (cm^{-1})

Ejemplo 1

Adsorbato de atorvastatina con celulosa microcristalina (no según la invención)

A una solución de atorvastatina de hemicalcio heterogénea en acetona (0,15 g/ml), se adicionan y se suspenden uniformemente 0,15 g/ml de celulosa microcristalina (CelphereSCP-100®). A continuación, el disolvente se elimina por secado a 25ºC, agitando la mezcla permanentemente y aplicando vacío (evaporador rotativo o secadora oscilante). Finalmente, la mezcla se seca adicionalmente a 35ºC durante poco tiempo, con el fin de eliminar el disolvente restante.

Contenido en principio activo del adsorbato por HPLC: 49,6% (teóricamente 50%)

Diagrama de difracción de rayos X en polvo: Figura 1

Perfil de impurezas: (suma de todas las impurezas: HPLC, en %):

	Material de partida	15 días (70ºC/75% de humedad relativa)
Muestra (adsorbato)	0,76	1,11
Comparación (atorvastatina de calcio amorfa)	1,07	1,92
Comprimido	0,77	1,07

A partir del adsorbato, se prepararon comprimidos de atorvastatina por compactado directo según la siguiente composición:

- Adsorbato de atorvastatina con celulosa microcristalina 80 mg
- Celulosa microcristalina (CelphereSCP-100®) 408 mg
- Sustancias auxiliares (croscarmelosa sódica, laurosulfato sódico, dióxido de silicio, estearato de magnesio) en las cantidades convencionales 72 mg.

Las cantidades utilizadas de las otras sustancias auxiliares son conocidas por los expertos en la materia a base de sus conocimientos básicos y pueden consultarse en las obras estándares para la formulación de comprimidos, tales como por ejemplo Ritschel *et al*., Die Tablette (Comprimidos), Editio Cantor - Aulendorf, 2ª Edición [2002].

Características de la mezcla lista para ser compactada y del comprimido:

- Compresibilidad y capacidad de flujo: buenas
- Dureza media 142 N
- Abrasión: 0,06% (det. según Ph.Eur)
- Tiempo de descomposición 40 seg. (det. según Ph.Eur)
- Liberación: 100% tras 5 min. (Ph.Eur., 1.000 ml de agua, 37ºC, método de paddle 75 U min^{-1}).

Si se desea, los comprimidos así obtenidos pueden proveerse de un recubrimiento.

Ejemplo 2

Adsorbato de atorvastatina con manitol (según la invención)

A una solución de atorvastatina de hemicalcio heterogénea en acetona (0,15 g/ml), se adicionan y se suspenden uniformemente 0,15 g/ml de manitol (*Mannogern*®). A continuación, el disolvente se elimina por secado a 25ºC, agitando la mezcla permanentemente y aplicando vacío (evaporador rotativo o secadora oscilante). Finalmente, la mezcla se seca adicionalmente a 35ºC durante poco tiempo, con el fin de eliminar el disolvente restante.

Contenido en principio activo del adsorbato por HPLC: 49,85% (teóricamente 50%)

Diagrama de difracción de rayos X en polvo: Figura 2

Perfil de impurezas: (suma de todas las impurezas: HPLC, en %):

	Material de partida	15 días (70ºC/75% de humedad relativa)
Muestra (adsorbato)	0,91	1,40
Comparación (atorvastatina de calcio amorfa)	1,07	1,92
Comprimido	0,85	1,01

A partir del adsorbato, se prepararon comprimidos de atorvastatina por compactado directo según la siguiente composición:

- Adsorbato de atorvastatina con manitol 80 mg
- Manitol 408 mg
- Sustancias auxiliares (igual que en el Ejemplo 1) 72 mg.

Características de la mezcla lista para ser compactada y de los comprimidos:

- Compresibilidad y capacidad de flujo: satisfactorias a buenas
- Dureza media 153 N
- Abrasión: 0,18% (det. según Ph.Eur)
- Tiempo de descomposición 65 seg. (det. según Ph.Eur)
- Liberación: 100% tras 7 min. (Ph. Eur., 1.000 ml de agua, 37ºC, método de paddle 75 U min^{-1}).

Si se desea, los comprimidos así obtenidos pueden estar provistos de un recubrimiento.

Ejemplo 3

Adsorbato de atorvastatina con lactosa (según la invención)

A una solución de atorvastatina de hemicalcio heterogénea en acetona (0,15 g/ml), se adicionan y se suspenden uniformemente 0,15 g/ml de lactosa (Lactopress® Anhydrous). A continuación, el disolvente se elimina por secado a 25ºC, agitando la mezcla permanentemente y aplicando vacío (evaporador rotativo o secadora oscilante). Finalmente, la mezcla se seca adicionalmente a 35ºC durante poco tiempo, con el fin de eliminar el disolvente restante.

Contenido en principio activo del adsorbato por HPLC: 51,18% (teóricamente 50%)

Diagrama de difracción de rayos X en polvo: Figura 3

Perfil de impurezas: (suma de todas las impurezas: HPLC, en %):

	Material de partida	15 días (70ºC/75% de humedad relativa)
Muestra (adsorbato)	0,80	1,03
Comparación (atorvastatina de calcio amorfa)	1,07	1,92
Comprimido	0,79	1,05

A partir del adsorbato, se prepararon comprimidos de atorvastatina por compactado directo según la siguiente composición:

- Adsorbato de atorvastatina con lactosa 80 mg
- Lactosa 408 mg
- Sustancias auxiliares (igual que en el Ejemplo 1) 72 mg.

Características de la mezcla lista para ser compactada y de los comprimidos:

- Compresibilidad y capacidad de flujo: satisfactorias a buenas
- Dureza media 138 N
- Abrasión: 0,18% (det. según Ph.Eur)
- Tiempo de descomposición 80 seg. (det. según Ph.Eur)
- Liberación: 100% tras 8 min. (Ph. Eur., 1.000 ml de agua, 37ºC, método de paddle 75 U min^{-1}).

Si se desea, los comprimidos así obtenidos pueden proveerse de un recubrimiento.

Ejemplo 4

Adsorbato de atorvastatina con celulosa microcristalina (no según la invención)

A una solución de atorvastatina de hemicalcio heterogénea en etanol (0,15 g/ml), se adicionan y se suspenden uniformemente 0,225 g/ml de celulosa microcristalina (relación del principio activo al adsorbato 2:3). A continuación, el disolvente se elimina por secado a 25ºC, agitando la mezcla permanentemente y aplicando vacío (evaporador rotativo o secadora oscilante). Finalmente, la mezcla se seca adicionalmente a 35ºC durante poco tiempo, con el fin de eliminar el disolvente restante.

Contenido en principio activo del adsorbato por HPLC: 40,3% (teóricamente 40%)

Diagrama de difracción de rayos X en polvo: Figura 4

Perfil de impurezas: (suma de todas las impurezas: HPLC, en %):

	Material de partida	15 días (70ºC/75% de humedad relativa)
Muestra (adsorbato)	0,83	1,04
Comparación (atorvastatina de calcio amorfa)	1,07	1,92

Ejemplo 5

Adsorbato de atorvastatina con manitol (según la invención)

A una solución de atorvastatina de hemicalcio heterogénea en etanol (0,15 g/ml), se adicionan y se suspenden uniformemente 0,15 g/ml de manitol (mezcla de 1:1). A continuación, el disolvente se elimina por secado a 25ºC, agitando la mezcla permanentemente y aplicando vacío (evaporador rotativo o secadora oscilante). Finalmente, la mezcla se seca adicionalmente a 35ºC durante poco tiempo, con el fin de eliminar el disolvente restante.

Contenido en principio activo del adsorbato por HPLC: 50,4% (teóricamente 50%)

Diagrama de difracción de rayos X en polvo: Figura 5

Perfil de impurezas: (suma de todas las impurezas: HPLC, en %):

	Material de partida	15 días (70ºC/75% de humedad relativa)
Muestra (adsorbato)	0,72	1,05
Comparación (atorvastatina de calcio amorfa)	1,07	1,92

Ejemplo 6

Adsorbato de atorvastatina con celulosa microcristalina (no según la invención)

A una solución de atorvastatina de hemicalcio heterogénea en etanol (0,15 g/ml), se adicionan y se suspenden uniformemente 0,30 g/ml de celulosa microcristalina (relación del principio activo al adsorbato 1:2). A continuación, el disolvente se elimina por secado a 25ºC, agitando la mezcla permanentemente y aplicando vacío (evaporador rotativo o secadora oscilante). Finalmente, la mezcla se seca adicionalmente a 35ºC durante poco tiempo, con el fin de eliminar el disolvente restante.

Contenido en principio activo del adsorbato por HPLC: 33,4% (teóricamente 33,3%)

Diagrama de difracción de rayos X en polvo: Figura 6

Perfil de impurezas: (suma de todas las impurezas: HPLC, en %):

	Material de partida	15 días (70ºC/75% de humedad relativa)
Muestra (adsorbato)	0,91	1,09
Comparación (atorvastatina de calcio amorfa)	1,07	1,92

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de adsorbatos de atorvastatina y de sus solvatos, **caracterizado** porque se parte de una solución de atorvastatina o de una de sus sales, hidratos, solvatos, ésteres, lactosas y formas tautómeras por lo menos en un disolvente orgánico con un contenido en agua total de no más de un 10% en volumen, preferentemente de no más de un 5% en volumen, se suspende el material de adsorbente, seleccionado de entre el grupo constituido por polioles y azúcares o mezclas de los mismos, en la solución resultante y se elimina el disolvente por secado.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el material de adsorbente se selecciona de entre el grupo constituido por lactosa, manitol y sorbitol.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque los adsorbatos de atorvastatina contienen el principio activo en forma amorfa, finamente dispersa y, si se desea, como solvatos del mismo.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la relación entre el principio activo y el adsorbato se ajusta en el intervalo comprendido entre 1:0,1 y 10, en particular entre 1:1 y 1:2.

5. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, **caracterizado** porque los disolventes utilizados por sí mismos o en mezclas son disolventes orgánicos con un contenido en agua total de no más de un 10% en volumen, en el que los disolventes orgánicos están seleccionados de entre el grupo de los alcanoles de bajo peso molecular con de 1 a 4 átomos de carbono, del grupo de los éteres y del grupo de las cetonas alifáticas y mezclas de los mismos.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el disolvente orgánico utilizado es acetona, etanol, metanol, cetona de metilo y etilo o sus mezclas.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque se utiliza una solución de principio activo, obtenido en el transcurso de la síntesis de atorvastatina y se suspende el material de adsorbente en la misma.

8. Adsorbatos de atorvastatina y sus solvatos, **caracterizados** porque los mismos pueden prepararse según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Adsorbatos de atorvastatina y sus solvatos, **caracterizados** porque el adsorbato de atorvastatina contiene el principio activo en forma amorfa, finamente dispersa, preferentemente como la sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, así como sus hidratos y solvatos y, de forma particularmente preferida, como la sal cálcica así como sus hidratos.

10. Formulación farmacéutica que contiene por lo menos un principio activo y, si se desea, otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, **caracterizada** porque el principio activo utilizado son los adsorbatos de atorvastatina según una o varias de las reivindicaciones anteriores 1 a 9.

11. Formulación farmacéutica según la reivindicación 9, **caracterizada** porque está presente en forma de comprimidos, cápsulas, pellets y granulados, que pueden prepararse de manera conocida con la adición de sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables convencionales.

12. Formulación farmacéutica según la reivindicación 10 u 11 en forma de comprimidos que liberan el principio activo de forma rápida y se han preparado por compactado directo.

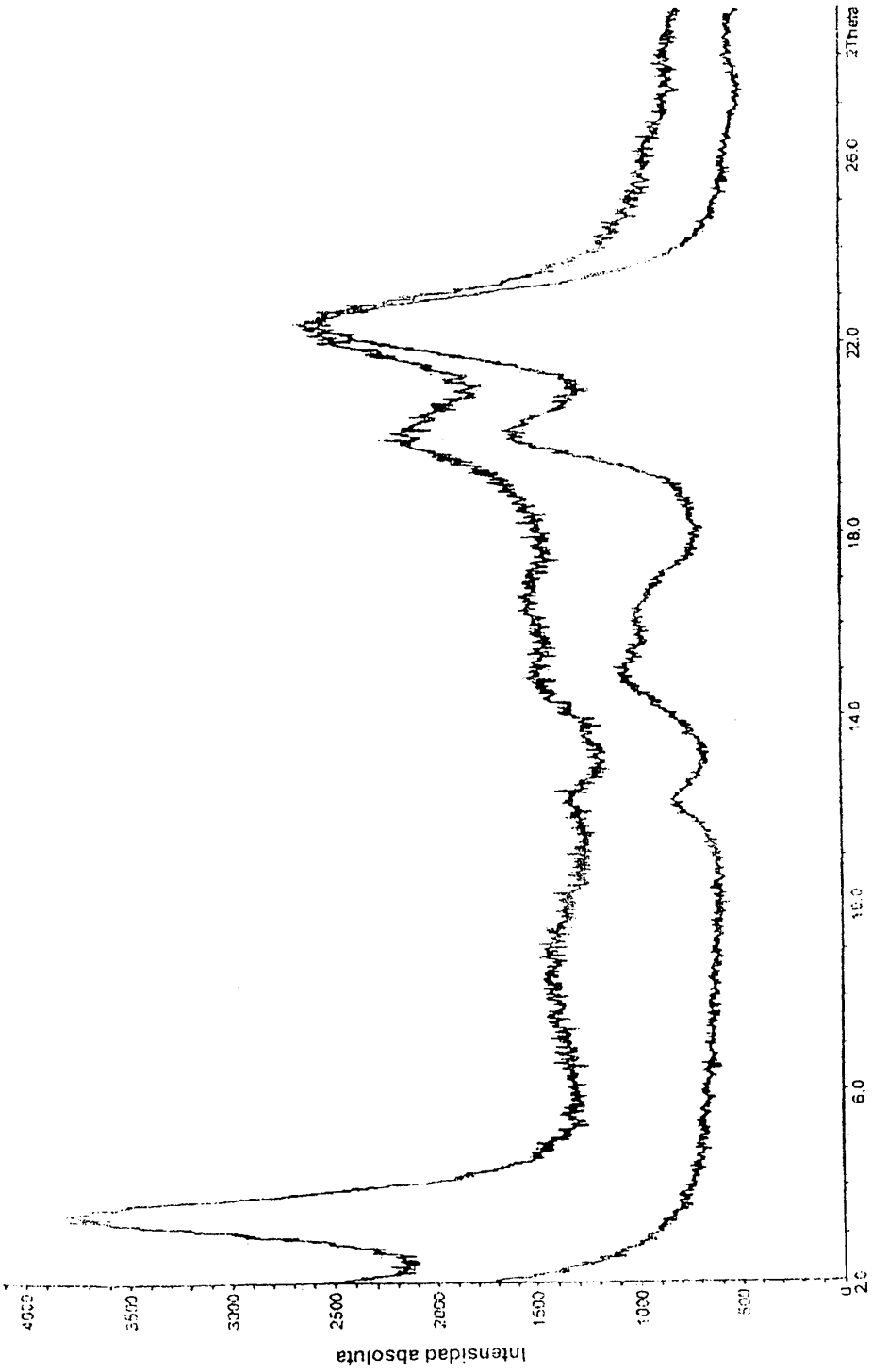

Intensidad absoluta
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
2.0
6.0
10.0
14.0
18.0
22.0
26.0
2Theta

Figura 1

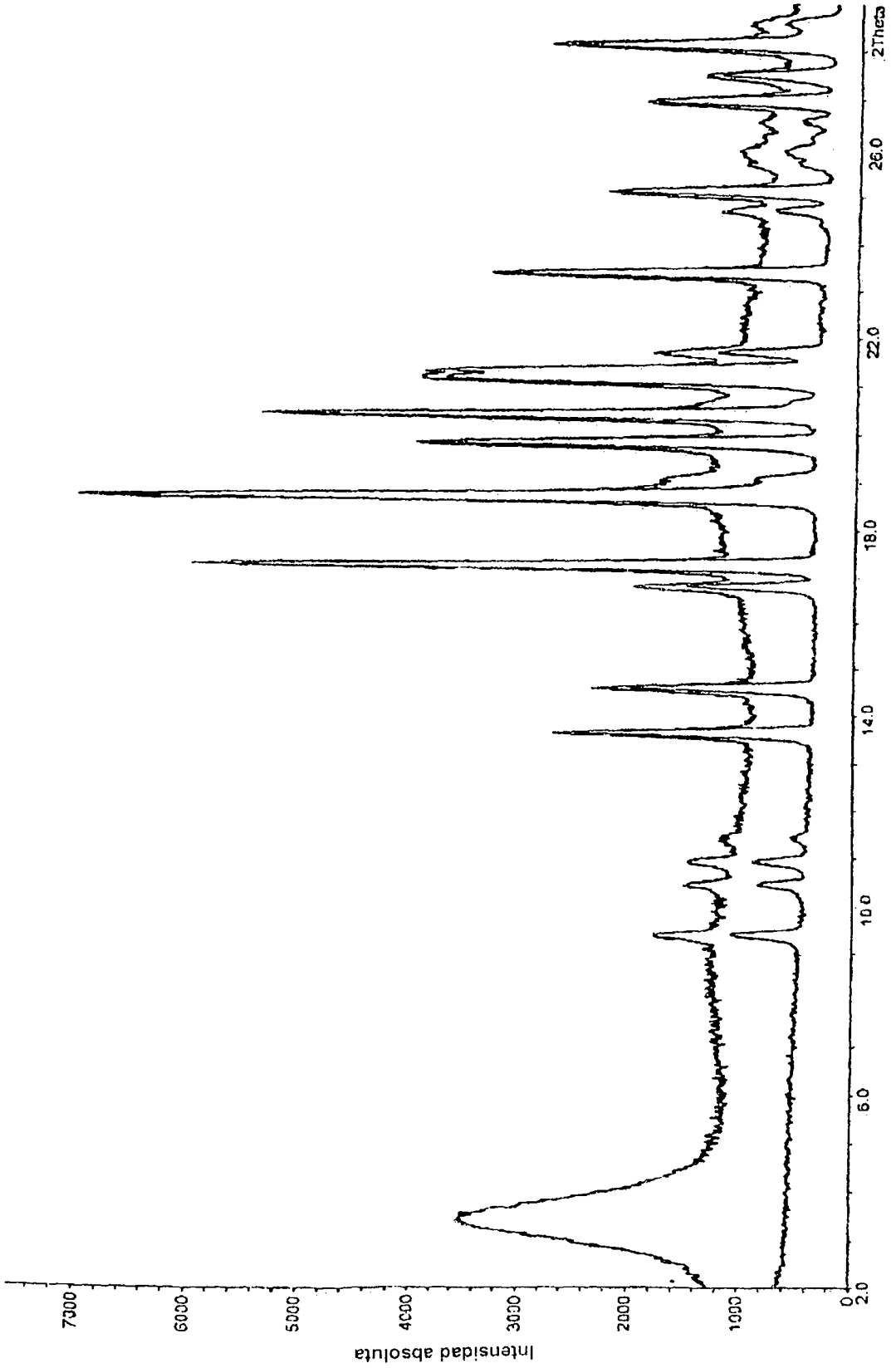

Intensidad absoluta
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2.0
6.0
10.0
14.0
18.0
22.0
26.0
2Theta

Figura 2

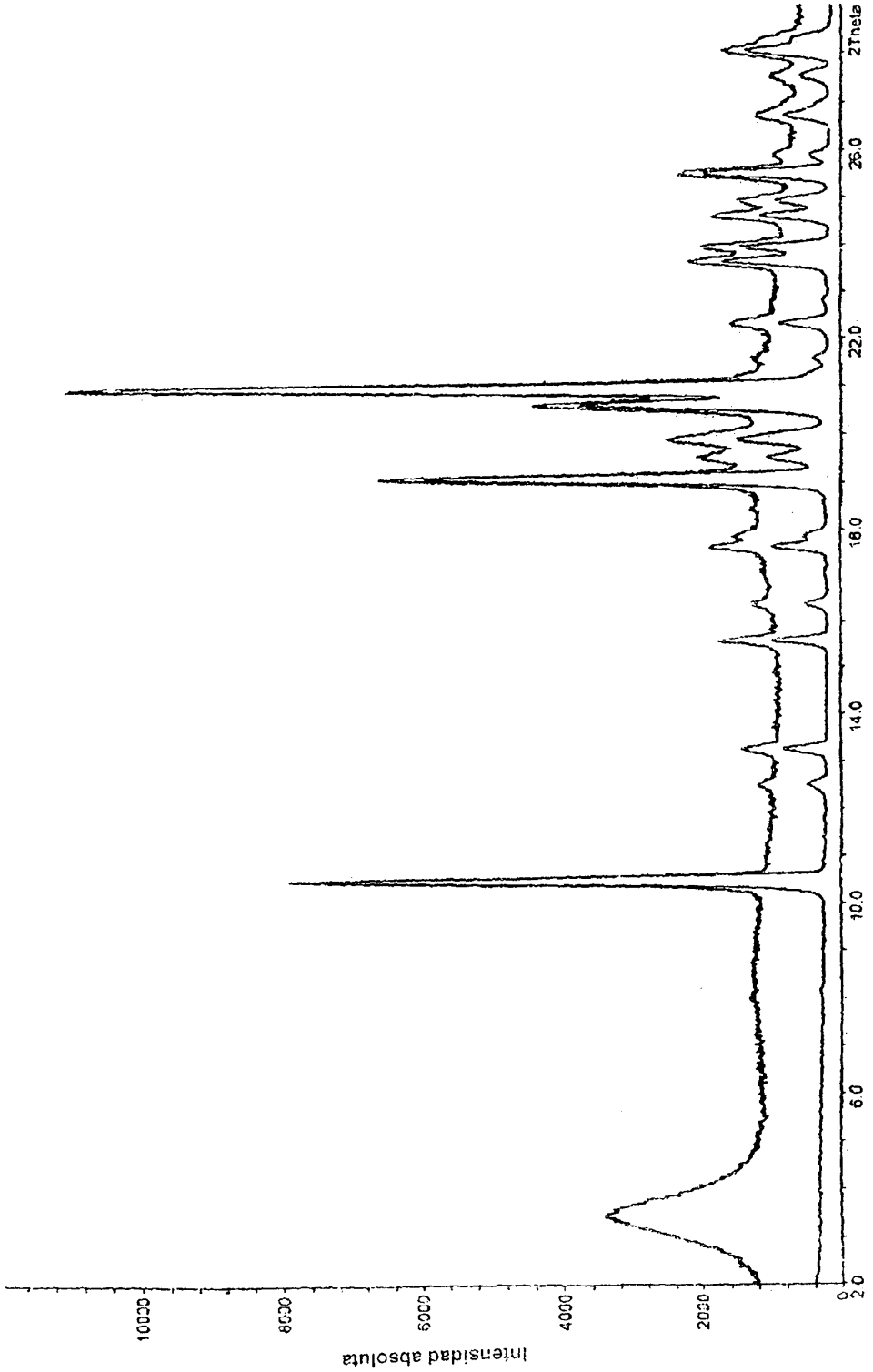

Intensidad absoluta
10000
8000
6000
4000
2000
0
2.0
6.0
10.0
14.0
18.0
22.0
26.0
2Theta

Figura 3

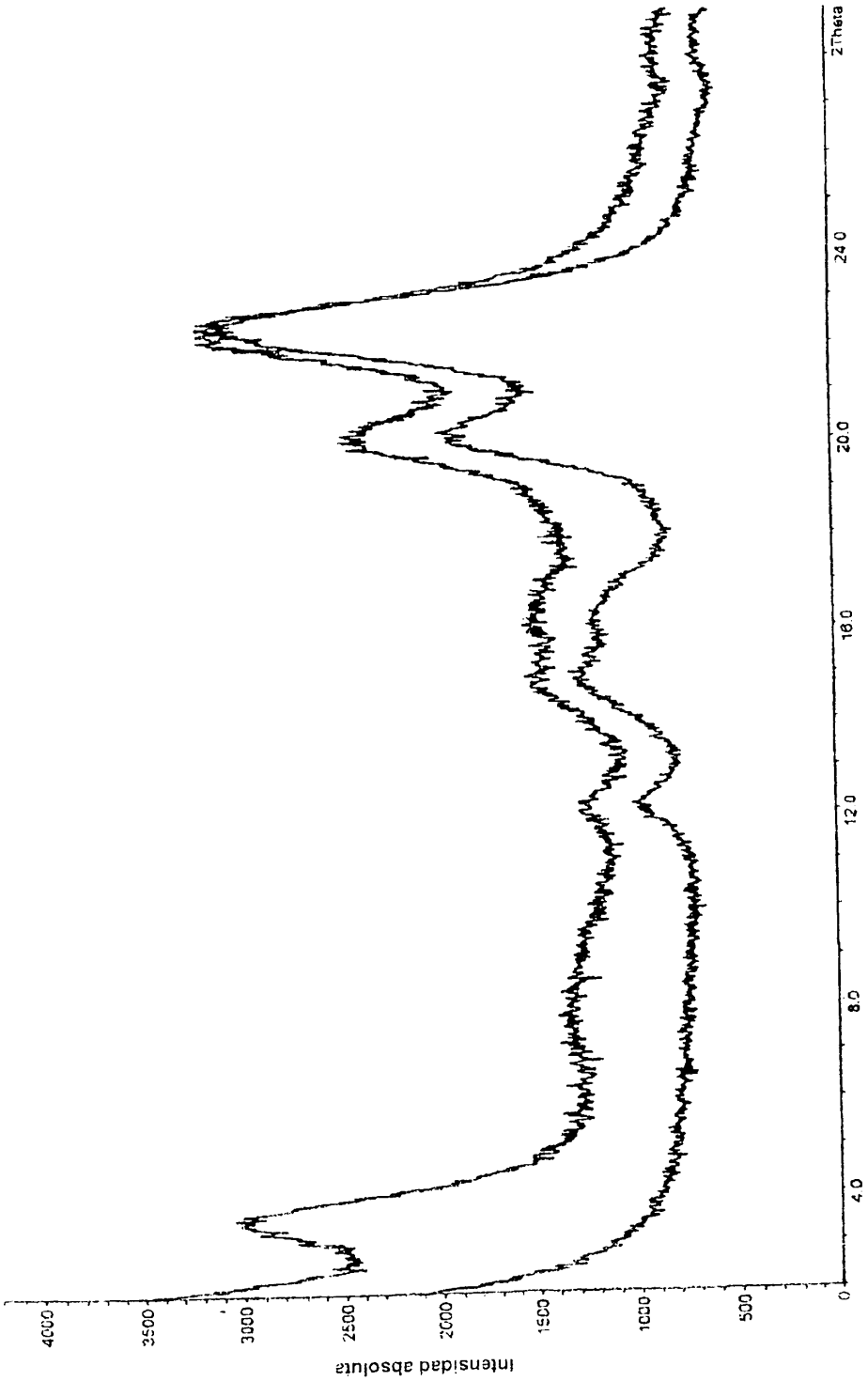

Intensidad absoluta
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
4.0
8.0
12.0
16.0
20.0
24.0
2Theta

Figura 4

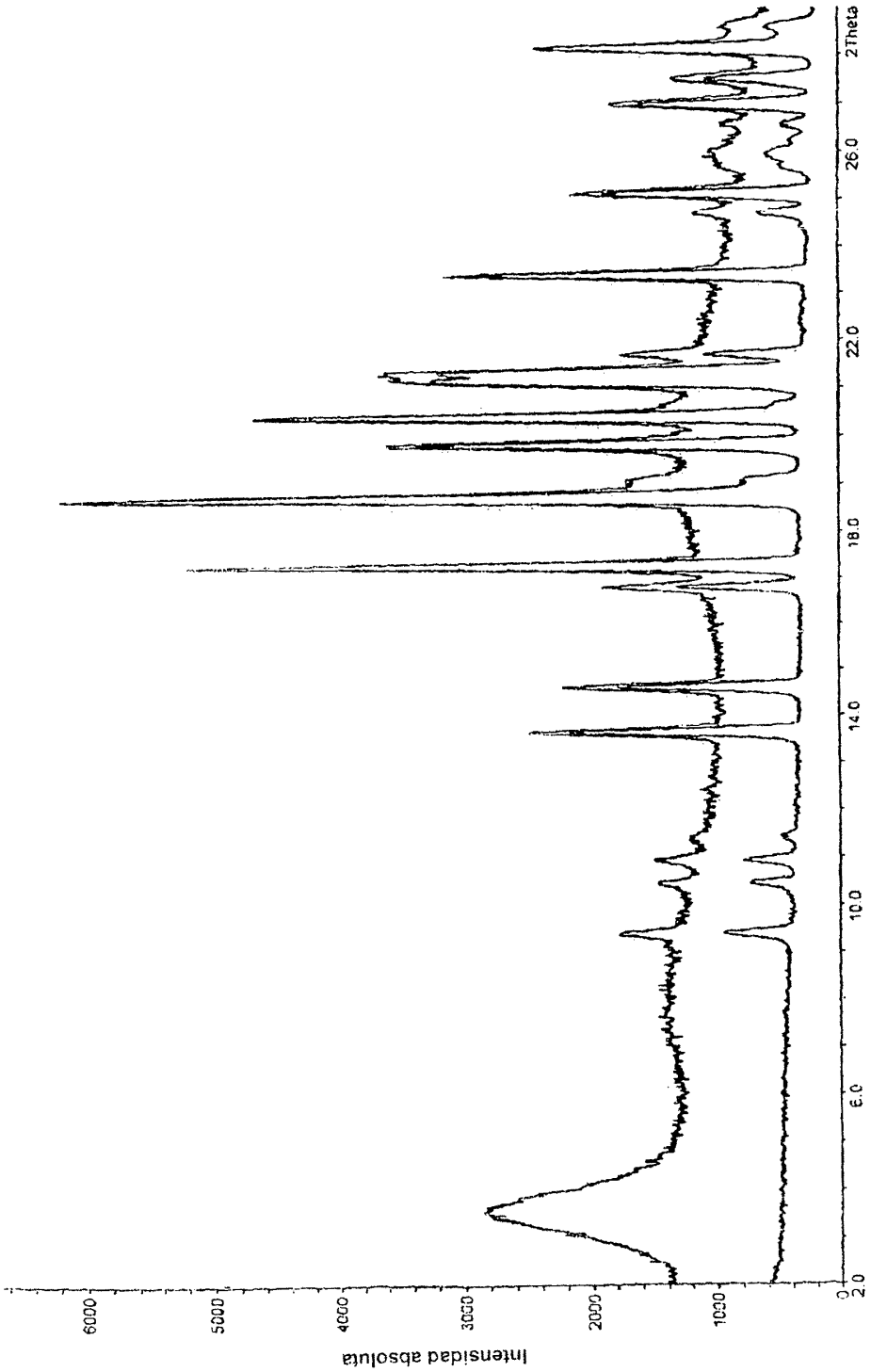

Intensidad absoluta
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2.0
6.0
10.0
14.0
18.0
22.0
26.0
2Theta

Figura 5

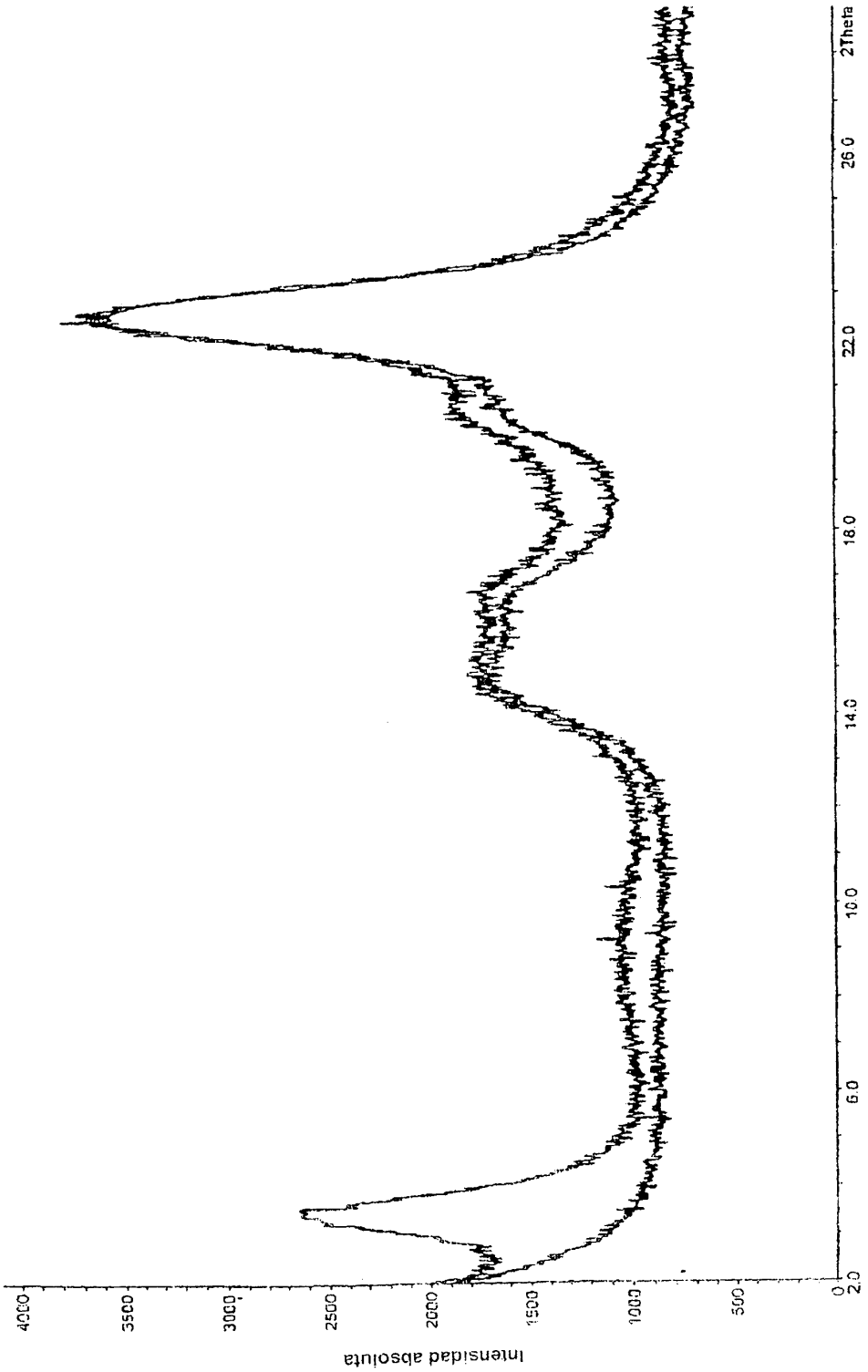

Intensidad absoluta
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
2.0
6.0
10.0
14.0
18.0
22.0
26.0
2Theta

Figura 6

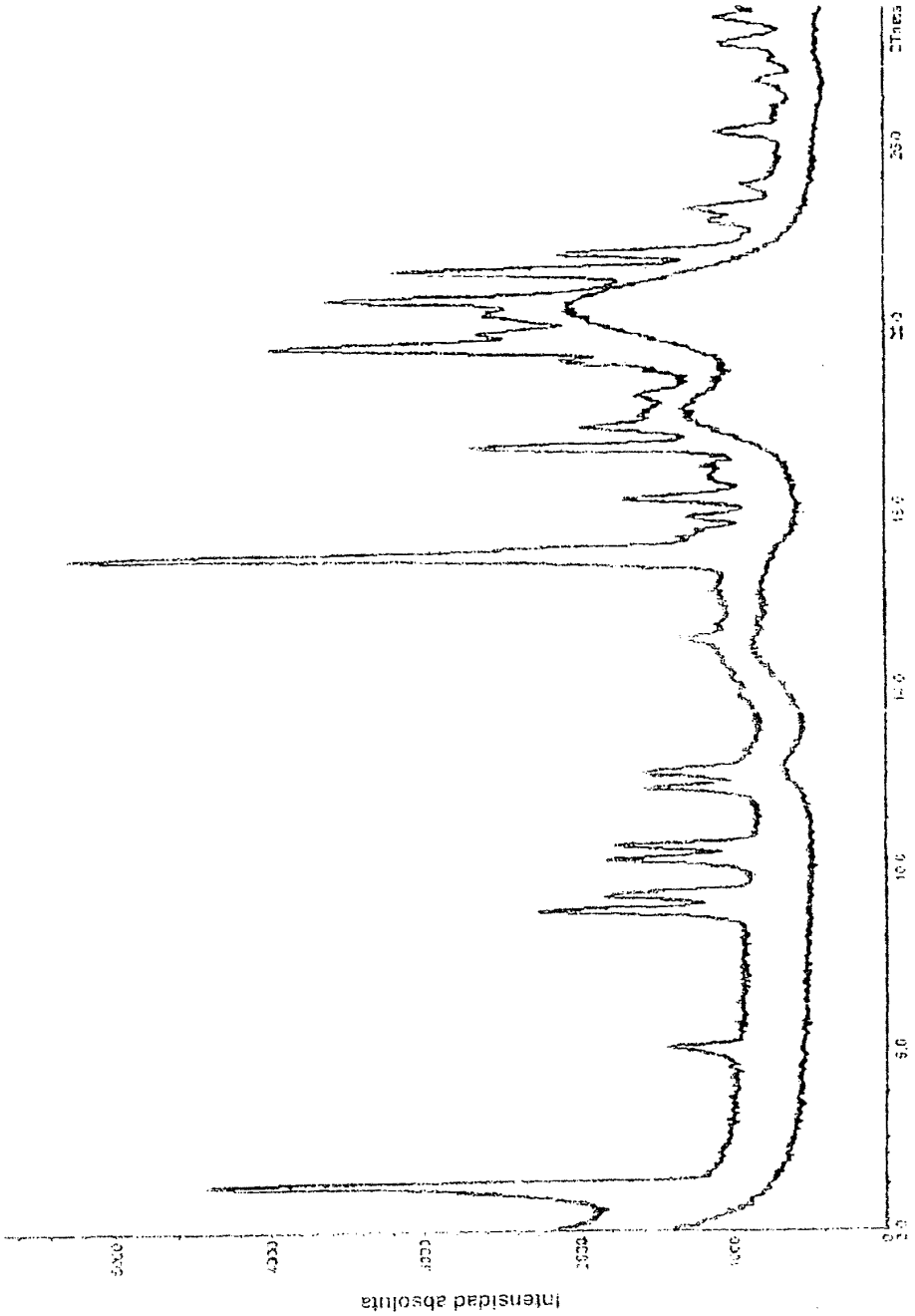


Figura 7

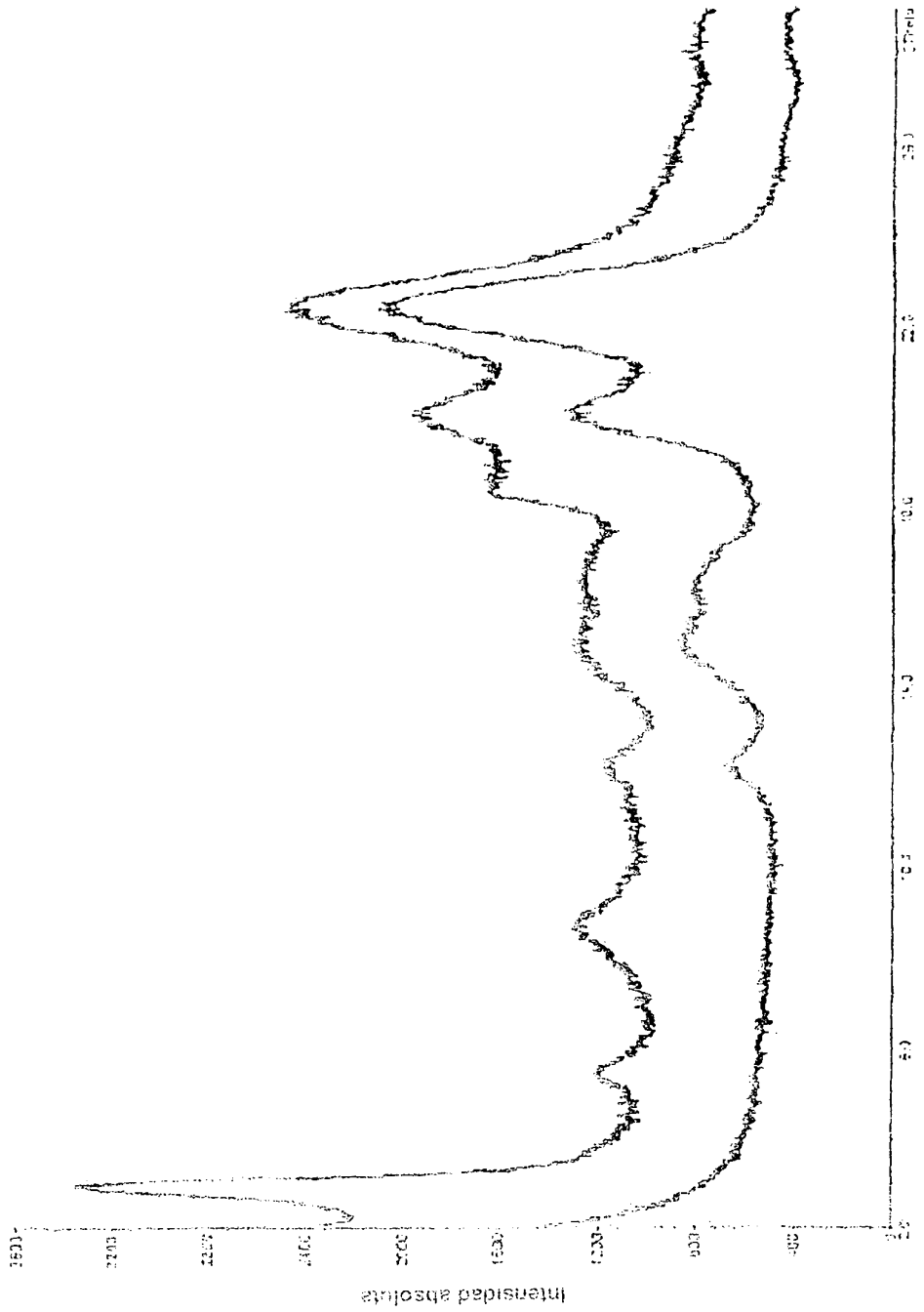


Figura 3

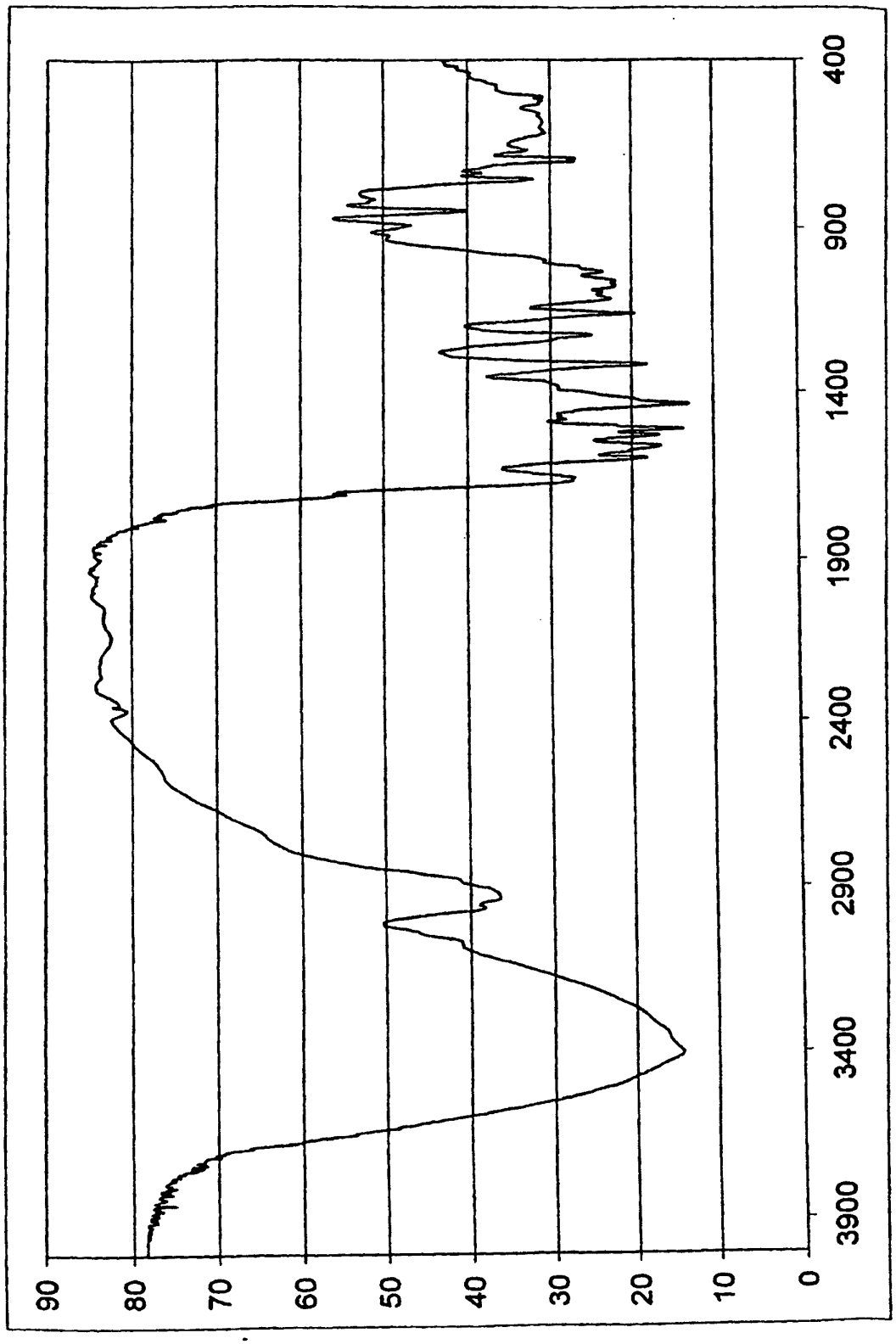


Figura 9

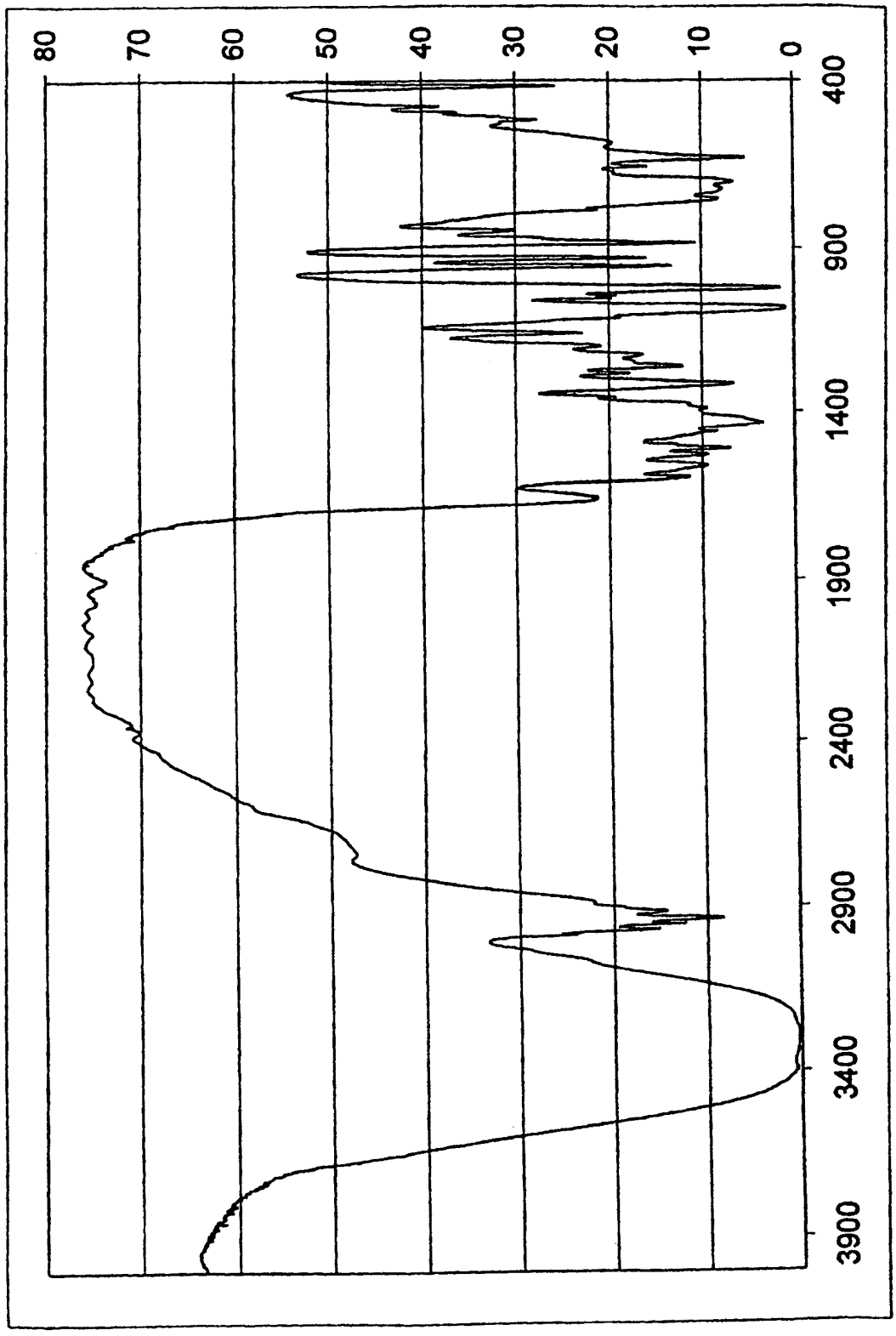


Figura 10

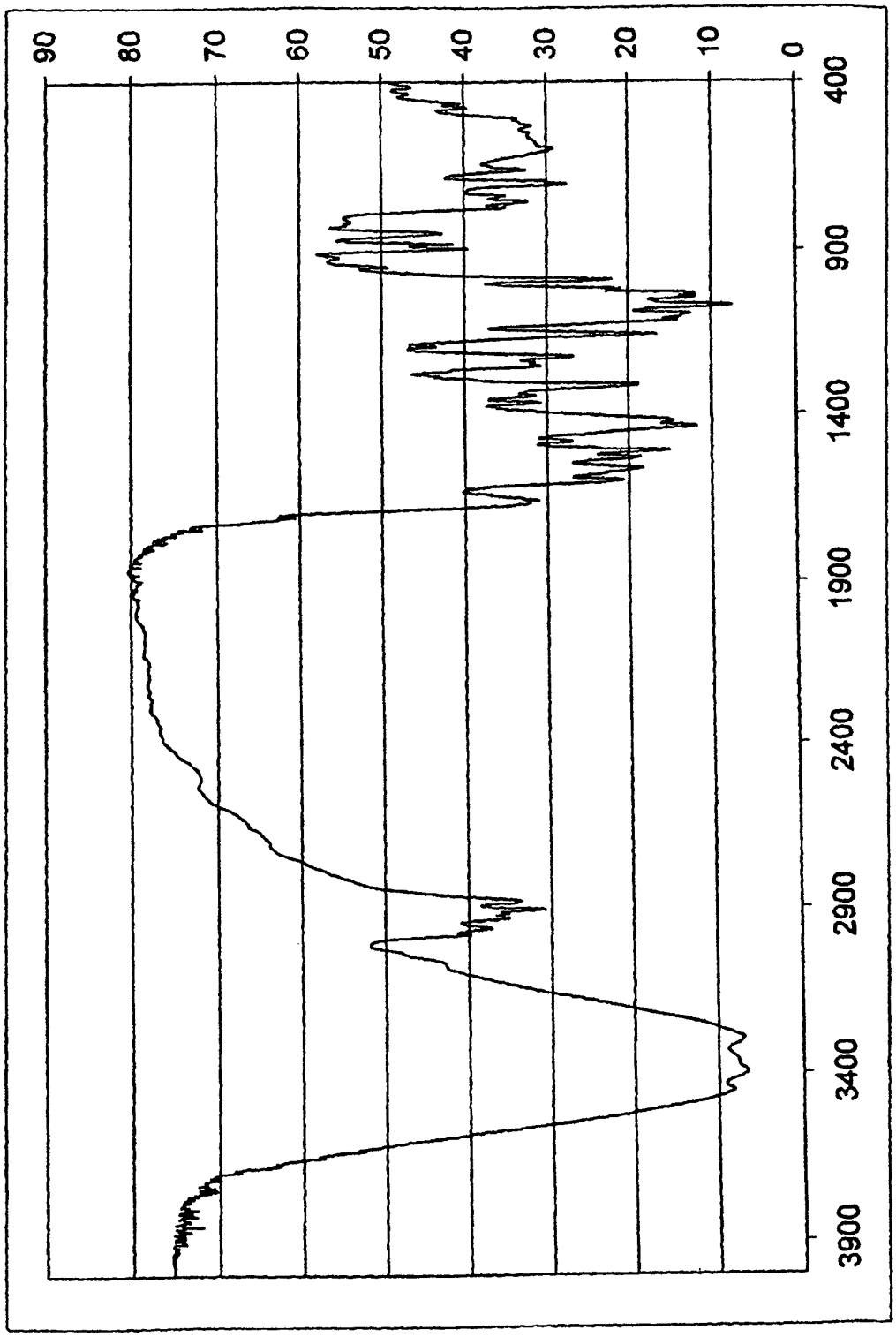


Figura 11