(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 34 054 T2** 2005.12.08

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 148 049 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 34 054.2**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 116 338.3**
(96) Europäischer Anmeldetag: **08.07.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.10.2001**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **15.12.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.12.2005**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 207/34**
A61K 31/40

(30) Unionspriorität:
1452 P **17.07.1995** **US**

(73) Patentinhaber:
Warner-Lambert Co., Morris Plains, N.J., US

(74) Vertreter:
Henkel, Feiler & Hänzel, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:
Briggs, Christopher A., Holland, Michigan 49423, US; Jennings, Rex Allen, Holland, Michigan 49423, US; Wade, Robert A., Holland, Michigan 49423, US; Harasawa, Kikuko, 6-chome, Kanagawa 228, JP; Ichikawa, Shigeru, Machida-shi, Tokyo 195, JP; Minohara, Kazuo, 5-chome, Kanagawa 229, JP; Nakagawa, Shinsuke, Sagamihara-shi, Kanagawa 229, JP

(54) Bezeichnung: **Kristalline (R-(R*, R*))-2-(4-Fluorophenyl)-β, δ-Dihydroxy-5-(1-Methylethyl)-3-Phenyl-4-((Phenylamino)Carbonyl)-1H-Pyrrol-1-Heptancarbonsäure Hemi Calcium Salz (Atorvastatin)**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue kristalline Formen von Atorvastatin, das unter dem chemischen Namen [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure-hemicalciumsalz bekannt ist, die als pharmazeutische Mittel verwendbar sind, Verfahren zu deren Herstellung und Isolation, diese Verbindungen und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und pharmazeutische Behandlungsverfahren. Die neuen kristallinen Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind als Inhibitoren des Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) verwendbar und sie sind daher verwendbare Hypolipidämie- und Hypocholesterolämiemittel.

[0002] Das US-Patent Nr. 4 681 893, das hier als Bezug aufgenommen ist, offenbart bestimmte trans-6-[2-(3- oder 4-Carboxamidosubstituiertes-Pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxy-pyran-2-one einschließlich von trans-(±)-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid.

[0003] Das US-Patent Nr. 5 273 995, das hier als Bezug aufgenommen ist, offenbart das Enantiomer mit der R-Form der ringgeöffneten Säure von trans-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid, d. h. [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure.

[0004] Die US-Patente Nr. 5 003 080, 5 097 045, 5 103 024, 5 124 482, 5 149 837, 5 155 251, 5 216 174, 5 245 047, 5 248 793, 5 280 126, 5 397 792 und 5 342 952, die hier als Bezug aufgenommen sind, offenbaren verschiedene Verfahren und Schlüsselzwischenprodukte zur Herstellung von Atorvastatin.

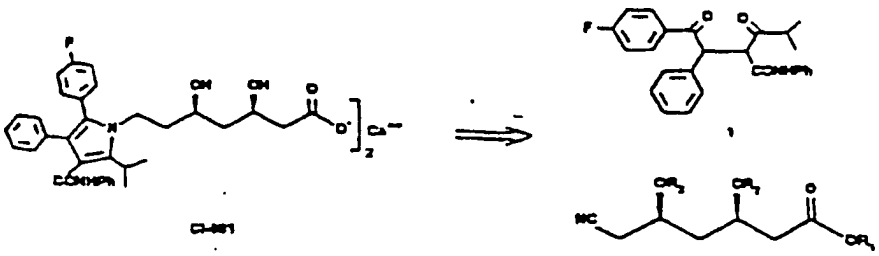
[0005] Atorvastatin wird als dessen Calciumsalz, d. h. [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäurecalciumsalz (2 : 1), hergestellt. Das Calciumsalz ist günstig, da es eine passende Formulierung von Atorvastatin in beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pastillen, Pulvern und dgl. zur oralen Verabreichung ermöglicht. Außerdem besteht Bedarf nach einer Herstellung von Atorvastatin in reiner und kristalliner Form, um Formulierungen zu ermöglichen, die exakte pharmazeutische Anforderungen und Spezifikationen erfüllen.

[0006] Des weiteren muss das Verfahren, nach dem Atorvastatin hergestellt wird, eines sein, das einer Produktion im großen Maßstab zugänglich ist. Außerdem ist es günstig, wenn das Produkt in einer Form vorliegt, die problemlos filtrierbar und leicht zu trocknen ist. Schließlich ist es wirtschaftlich günstig, wenn das Produkt über einen längeren Zeitraum ohne die Notwendigkeit von speziellen Lagerungsbedingungen stabil ist.

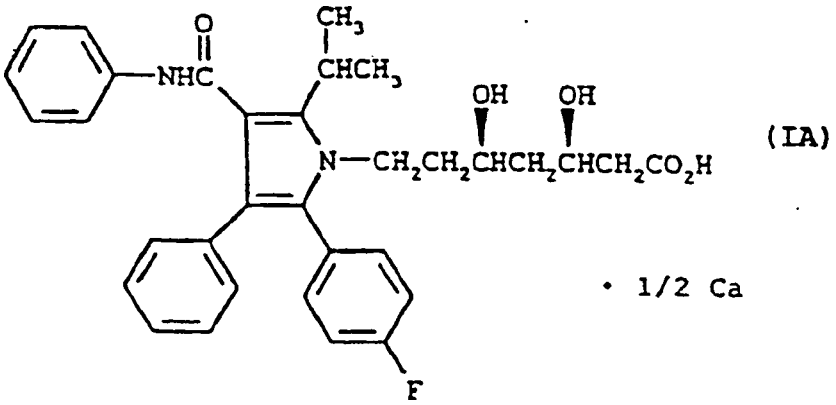
[0007] Die Verfahren in den obigen US-Patenten offenbaren amorphes Atorvastatin, das ungeeignete Filtrations- und Trocknungseigenschaften zur Herstellung im großen Maßstab aufweist und vor Wärme, Licht, Sauerstoff und Feuchtigkeit geschützt werden muss.

[0008] Die EP-A-0 409 281 offenbart [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure oder (2R-trans)-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl-N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid, ein Verfahren zu deren Herstellung und pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

[0009] Tetrahedron Letters, Band 33, Nr. 17, S. 2283–2284, 1992, Baumann, Kelvin et al. beschreiben die Synthese von CI-981 und das chirale Schlüsselzwischenprodukt (2):



[0010] Die WO-A-94/16693 offenbart eine orale pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Hypercholesterolämie oder Hyperlipidämie, die eine vorteilhafte Formulierung zur Stabilisierung des HMG-CoA-Coenzym-A-Inhibitors CI-981 Hemi-Calcium der Formel (IA) mit wirksamen Mengen von Calciumcarbonat enthält.



[0011] Wir ermittelten nun überraschenderweise und unerwarteterweise, dass Atorvastatin in kristalliner Form hergestellt werden kann. Daher erfolgt durch die vorliegende Erfindung die Bereitstellung von Atorvastatin in neuen kristallinen Formen mit der Bezeichnung Form II und Form IV.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Daher ist die vorliegende Erfindung ausgerichtet auf

1. Kristallines Atorvastatin (d. h. [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure-hemicalciumsalz)-Hydrat) der Form II mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 8,533 und 9,040.
2. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II gemäß Anspruch 1, wobei das Pulverröntgenbeugungsmuster ferner die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 17,120–17,360 (breit) und 20,502.
3. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II gemäß Anspruch 2, wobei das Pulverröntgenbeugungsmuster ferner die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 5,582, 7,384, 19,490 und 22,706–23,159 (breit).
4. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 5,582, 7,384, 8,533, 9,040, 12,440 (breit), 15,771 (breit), 17,120–17,360 (breit), 19,490, 20,502, 22,706–23,159 (breit), 25,697 (breit) und 29,504.
5. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das mindestens einen der im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 9,040 oder 20,502.
6. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II, charakterisiert durch Festkörper-^{13}C-Kernresonanz mit den im folgenden angegebenen chemischen Verschiebungen in ppm (parts per million): 22,8 (breit), 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 (breit), 163 (breit) und 181 (breit).
7. Kristallines Atorvastatin (d. h. [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure-hemicalciumsalz)-Hydrat) der Form IV mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 7,997

und 9,680.

8. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV gemäß Anspruch 7, wobei das Pulverröntgenbeugungsmuster ferner den folgenden, unter Verwendung von CuK_{α}-Strahlung ermittelten 2Θ-Wert 19,569 enthält.

9. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_{α}-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 4,889, 5,424, 5,940, 7,997, 9,680, 10,416, 12,355, 17,662, 18,367, 19,200, 19,569, 21,723, 23,021, 23,651 und 24,143.

10. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das mindestens einen der im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_{α}-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 7,997 oder 9,680.

11. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV, charakterisiert durch Festkörper-^{13}C-Kernresonanz mit den im folgenden angegebenen chemischen Verschiebungen in ppm (parts per million): 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, 138,1 (breit), 159,0 (breit), 166,1 (breit), 179,3, 181,4, 184,9 und 186,4.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die kristallines Atorvastatinhydrat der Form II oder der Form IV gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche im Gemisch mit mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Streckmittel, Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Punkt 12 in Form von Tabletten, Pillen, dispergierbaren Granulatkörnchen, Kachets, Kapseln, Pulvern, Pastillen, Suppositorien oder Retentionsklistieren.

14. Verwendung von kristallinem Atorvastatinhydrat der Form II oder der Form IV gemäß einem der Punkte 1–11 in der Medizin.

[0013] Als Inhibitoren von HMG-CoA sind die neuen kristallinen Formen von Atorvastatin brauchbare Hypolipidämie- und Hypocholesterolämiemittel.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0014] Die Erfindung wird durch die im folgenden angegebenen nichtbeschränkenden Beispiele, die sich auf die beigefügten **Fig. 1** bis **Fig. 4** beziehen, für die knappe Details im folgenden angegeben sind, beschrieben.

Fig. 1

[0015] Beugungsdiagramm von Atorvastatinhydrat der Form II (Y-Achse = 0 bis maximale Intensität von 1500 Zählimpulsen pro Sekunde (cps)).

Fig. 2

[0016] Beugungsdiagramm von 2 min gemahlenem Atorvastatinhydrat der Form IV (Y-Achse = 0 bis maximale Intensität von 8212,5 cps).

Fig. 3

[0017] ^{13}C-Festkörperkernresonanzspektrum mit durch einen Stern identifizierten Spinning-Seitenbanden von Atorvastatinhydrat der Form II.

Fig. 4

[0018] ^{13}C-Festkörperkernresonanzspektrum mit durch einen Stern identifizierten Spinning-Seitenbanden von Atorvastatinhydrat der Form IV.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0019] Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II oder der Form IV kann durch sein Pulverröntgenbeugungsmuster und/oder sein Festkörperkernresonanzspektrum (NMR) charakterisiert werden.

PULVERRÖNTGENBEUGUNG

Atorvastatinhydrat der Formen II und IV

[0020] Atorvastatinhydrat der Formen II oder IV wurden durch ihre Pulverröntgenbeugungsmuster charakterisiert. Daher wurden die Röntgenbeugungsmuster von Atorvastatinhydrat der Form II und der Form IV auf ei-

nem Siemens-D-500-Diffraktometer mit CuK_a-Strahlung ermittelt.

Geräte

[0021] Siemens-D-500-Diffraktometer-Kristalloflex mit einer IBM-kompatiblen Schnittstelle, Software = DIFFRAC AT (SOCABIM 1986, 1992).

[0022] CuK_a-Strahlung (20 mA, 40 kV, λ = 1,5406 Å, Schlitze I und II bei 1°) elektronisch gefiltert durch den Kevex Psi Peltier Cooled Silicon[Si(Li)]-Detektor (Schlitze: III bei 1° und IV bei 0,15°).

Methodik

[0023] Der Siliciumstandard wird jeden Tag zur Überprüfung der Röntgenröhrenausrichtung laufen gelassen.

[0024] Kontinuierliche θ/2θ-gekoppelte Abtastung: 4,00° bis 40,00° in 2θ, Abtastrate 6°/min: 0,4 s/0,04°-Stufe.

[0025] Eine Probe wird aus der Phiole laufen gelassen und auf Nullhintergrundquarz in Aluminiumhalterung gepresst. Probenbreite 13–15 mm.

[0026] Die Proben werden bei Raumtemperatur gelagert und laufen gelassen.

Mahlen/Sieben

[0027] Mahlen wird zur Minimierung von Intensitätsschwankungen für das hier offenbarte Beugungsdiagramm verwendet. Wenn jedoch ein Mahlen das Beugungsdiagramm deutlich veränderte oder den amorphen Anteil der Probe erhöhte, wurde das Beugungsdiagramm der nichtgemahlenen Probe verwendet. Das Mahlen erfolgte mit einem kleinen Achatmörser und -pistill. Der Mörser wurde während des Mahlens gehalten und auf das Pistill wurde leichter Druck ausgeübt.

[0028] Gemahlenes Atorvastatinhydrat der Form II wurde durch ein 230-Mesh-Sieb vor der Analyse durch Röntgenbeugung gesiebt.

[0029] Tabelle 1 gibt die 2θ-Werte, die d-Abstände und die relativen Intensitäten aller Linien in der gemahlenen/gesiebten Probe mit einer relativen Intensität von > 20% für kristallines Atorvastatinhydrat der Form II an. Es ist auch anzumerken, dass die Rechner-erzeugten, nichtgerundeten Zahlen in dieser Tabelle angegeben sind.

TABELLE 1. Intensitäten und Peaklagen aller Beugungslinien mit einer relativen Intensität von größer als 20% für Atorvastatinhydrat der Form II

2θ	d	Relative Intensität (>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 (breit)	7,1094	30,69
15,771 (breit)	5,6146	38,78
17,120-17,360 (breit)	5,1750-5,1040	63,66-55,11
19,490	4,5507	56,64
20,502	4,3283	67,20
22,706-23,159 (breit)	3,9129-3,8375	49,20-48,00
25,697 (breit)	3,4639	38,93
29,504	3,0250	37,86

[0030] Tabelle 2 gibt die 2θ-Werte, die d-Abstände und die relativen Intensitäten aller Linien in der nichtgemahlenen Probe mit einer relativen Intensität von > 15% für kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV an. Es ist auch anzumerken, dass die Rechner-erzeugten, nichtgerundeten Zahlen in dieser Tabelle angegeben sind.

TABELLE 2. Intensitäten und Peaklagen aller Beugungslinien mit einer relativen Intensität von größer als 15% für Atorvastatinhydrat der Form IV

2θ	d	Relative Intensität (>15 %)
4,889	18,605	38,45
5,424	16,2804	20,12
5,490	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

FESTKÖRPERKERNRESONANZ (NMR)

Methodik

[0031] Alle ^{13}C-Festkörper-NMR-Messungen wurden mit einem 250-MHz-NMR-Spektrometer Bruker AX-250 gemacht. Hochauflösende Spektren wurden unter Verwendung von Hochleistungsprotonenentkopplung und Kreuzpolarisation (CP) mit Magic-Angle-Spinning (MAS) bei etwa 5 kHz erhalten. Der Magic-Angle wurde unter Verwendung des Br-Signals von KBr durch Erfassen der Seitenbanden gemäß der Beschreibung von Frye und Maciel (J. S. Frye und G. E. Maciel, J. Mag. Res., 1982, 48: 125) eingestellt. Etwa 300 bis 450 mg Probe, die in einen Kanistermodellrotor gepackt waren, wurden für jedes Experiment verwendet. Die chemischen Verschiebungen wurden auf externes Tetrakis(trimethylsilyl)silan (Methylsignal bei 3,50 ppm) bezogen (J. V. Muntean und L. M. Stock, J. Mag. Res., 1988, 76: 54).

Tabelle 3 zeigt das Festkörper-NMR-Spekrum für kristallines Atorvastatinhydrat der Form II

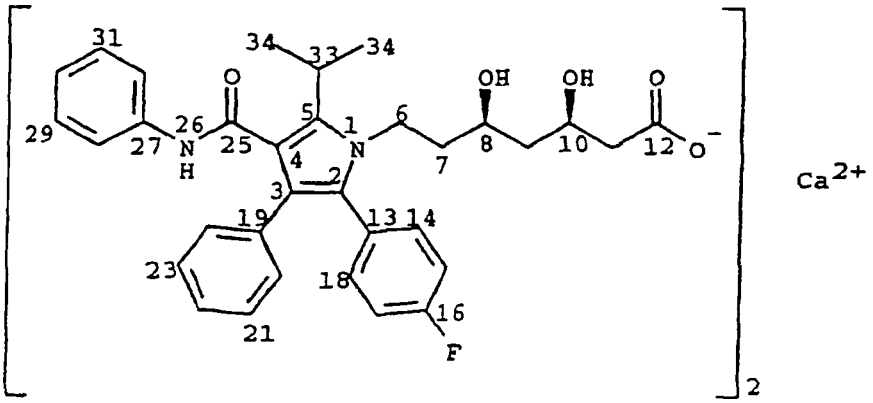


TABELLE 3. Kohlenstoffatomzuordnung und chemische Verschiebung für Atorvastatinhydrat der Form II

Zuordnung	Chemische Verschiebung
Spinning-Seitenbande	209,1
Spinning-Seitenbande	206,8
C12 oder C25	181 (breit)
C12 oder C25	163 (breit)
C16	161 (breit)
Aromatische Kohlenstoffe	
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
	70,6
	69,0
C8, C10	68,0
	67,3
Spinning-Seitenbande	494
Spinning-Seitenbande	48,9
Methylenkohlenstoffe	
C6, C7, C9, C11	43,4
	42,3
	41,7
	40,2
C33	27,5
C34	22,8 (breit)

[0032] Tabelle 4 zeigt das Festkörper-NMR-Spekrum für kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV.

TABELLE 4. Kohlenstoffatomzuordnung und chemische Verschiebung für Atorvastatinhydrat der Form IV

Zuordnung	Chemische Verschiebung
C12 oder C25	186,4
	184,9
C12 oder C25	181,4
	179,3
C16	166,1 (breit) und 159,0 (breit)
Aromatische Kohlenstoffe	
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	138,1 (breit)
	134,7
	129,2
	127,1
	122,7
	119,8
	115,7
C8, C10	71,5
	67,9
	66,3
	63,5
Methylenkohlenstoffe	
C6, C7, C9, C11	46,1
	43,4
	42,1
	40,0
C33	25,9
C34	20,3
	19,4
	17,9

[0033] Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II und der Form IV gemäß der vorliegenden Erfindung liegen in Hydratformen vor.

[0034] Die EP 0 848 705 B1 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I, das die Kristallisation von Atorvastatin aus einer Lösung in Lösemitteln unter Bedingungen, die kristallines Atorvastatinhydrat der Form I ergeben, umfasst.

[0035] Die genauen Bedingungen, unter denen kristallines Atorvastatinhydrat der Form I gebildet wird, können empirisch bestimmt werden und es ist nur möglich, eine Anzahl von Verfahren anzugeben, die sich in der Praxis als geeignet erwiesen.

[0036] Daher kann beispielsweise kristallines Atorvastatinhydrat der Form I durch Kristallisation unter kontrollierten Bedingungen hergestellt werden. Insbesondere kann es entweder aus einer wässrigen Lösung des entsprechenden Basesalzes, wie ein Alkalimetallsalz, beispielsweise Lithium, Kalium, Natrium und dgl.; Ammoni-

ak- oder ein Aminsalz; vorzugsweise das Natriumsalz, durch Zugabe eines Calciumsalzes, wie beispielsweise Calciumacetat und dgl., oder durch Suspendieren von amorphem Atorvastatin in Wasser, hergestellt werden. Allgemein ist die Verwendung eines Hydroxyl-Colösemittels, wie beispielsweise ein Niederalkanol, beispielsweise Methanol und dgl., bevorzugt.

[0037] Wenn das Ausgangsmaterial zur Herstellung des gewünschten kristallinen Atorvastatinhydrats der Form I eine Lösung des entsprechenden Natriumsalzes ist, umfasst eine bevorzugte Herstellung die Behandlung einer Lösung des Natriumsalzes in Wasser, das nicht weniger als etwa 5% (V/V) Methanol, zweckmäßigerweise etwa 5% bis 33% (V/V) Methanol, vorzugsweise etwa 10% bis 15% (V/V) Methanol enthält, mit einer wässrigen Lösung von Calciumacetat zweckmäßigerweise bei einer erhöhten Temperatur von bis zu etwa 70°C, beispielsweise etwa 45–60°C, vorzugsweise etwa 47–52°C. Vorzugsweise wird Calciumacetat und im allgemeinen 1 Mol Calciumacetat gegenüber 2 Molen des Natriumsalzes von Atorvastatin verwendet. Unter diesen Bedingungen sollte die Calciumsalzbildung sowie die Kristallisation vorzugsweise bei einer erhöhten Temperatur, beispielsweise innerhalb der im vorhergehenden genannten Temperaturbereiche, durchgeführt werden. Es zeigte sich, dass es vorteilhaft sein kann, wenn die Ausgangslösung eine kleine Menge Methyl-tert.-butylether (MTBE), beispielsweise etwa 7 Gew.-%, enthält. Es zeigte sich häufig, dass es günstig ist, "Keime" von kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I der Kristallisationslösung zuzusetzen, um kristallines Atorvastatinhydrat der Form I konsistent zu erzeugen.

[0038] Wenn das Ausgangsmaterial amorphes Atorvastatin oder eine Kombination von amorphem und kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I ist, kann das gewünschte kristalline Atorvastatinhydrat der Form I durch Suspendieren des Feststoffs in Wasser, das etwa 40% (V/V), beispielsweise etwa 0% bis 20% (V/V), vorzugsweise etwa 5% bis 15% (V/V) Colösemittel, beispielsweise Methanol, Ethanol, 2-Propanol, Aceton und dgl. enthält, bis die Umwandlung in die gewünschte Form vollständig ist, und eine anschließende Filtration erhalten werden. Es zeigte sich häufig, dass es günstig ist, "Keime" von kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I zur Suspension zu geben, um eine vollständige Umwandlung in kristallines Atorvastatinhydrat der Form I sicherzustellen. Alternativ kann ein wasserfeuchter Kuchen, der hauptsächlich aus amorphem Atorvastatin besteht, auf höhere Temperaturen, beispielsweise bis zu etwa 75°C, vorzugsweise etwa 65–70°C erhitzt werden, bis eine signifikante Menge von kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I vorhanden ist, wobei dann das amorphe/kristalline Form-I-Gemisch wie im vorhergehenden beschrieben aufgeschlämmt werden kann.

[0039] Kristallines Atorvastatinhydrat der Form I ist deutlich leichter zu isolieren als amorphes Atorvastatin und es kann aus dem Kristallisationsmedium nach dem Abkühlen abfiltriert und gewaschen und getrocknet werden. Beispielsweise war die Filtration einer 50-ml-Aufschlämmung von kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I innerhalb von 10 s beendet. Die Filtration einer ähnlich große Probe von amorphem Atorvastatin dauerte mehr als 1 h.

[0040] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung von kristallinem Atorvastatinhydrat der Form II bereit, das das Suspendieren von Atorvastatin in Lösemitteln unter Bedingungen, die kristallines Atorvastatinhydrat der Form II ergeben, umfasst.

[0041] Die genauen Bedingungen, unter denen kristallines Atorvastatinhydrat der Form II gebildet wird, können empirisch bestimmt werden, und es ist nur möglich, ein Verfahren anzugeben, das sich in der Praxis als geeignet erwiesen hat.

[0042] Daher kann beispielsweise, wenn das Ausgangsmaterial amorphes Atorvastatinhydrat, eine Kombination aus amorphem und kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I oder kristallines Atorvastatinhydrat der Form I ist, das gewünschte kristalline Atorvastatinhydrat der Form II durch Suspendieren des Feststoffs in Methanol, das etwa 40% bis etwa 50% Wasser enthält, bis die Umwandlung zur erforderlichen Form vollständig ist, und anschließende Filtration erhalten werden.

[0043] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung von kristallinem Atorvastatinhydrat der Form IV bereit, das das Kristallisieren von Atorvastatin aus einer Lösung desselben in Lösemitteln unter Bedingungen, die kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV ergeben, umfasst.

[0044] Die genauen Bedingungen, unter denen kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV gebildet wird, können empirisch bestimmt werden, und es ist nur möglich, ein Verfahren anzugeben, das sich in der Praxis als geeignet erwiesen hat.

[0045] Daher kann beispielsweise, wenn das Ausgangsmaterial kristallines Atorvastatinhydrat der Form I ist,

das gewünschte kristalline Atorvastatinhydrat der Form IV durch Lösen des Feststoffs in Methanol, wobei kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV ausfällt, erhalten werden.

[0046] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer breiten Vielzahl oraler und parenteraler Dosierungsformen hergestellt und verabreicht werden. Daher können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Injektion, d. h. intravenös, intramuskulär, intrakutan, subkutan, intraduodenal oder intraperitoneal, verabreicht werden. Auch können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Inhalation, beispielsweise intranasal, verabreicht werden. Außerdem können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung transdermal verabreicht werden. Einem Fachmann ist klar, dass die im folgenden angegebenen Dosierungsformen als aktive Komponente entweder Verbindungen oder ein entsprechendes pharmazeutisch akzeptables Salz einer Verbindung der vorliegenden Erfindung umfassen können.

[0047] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den Verbindungen der vorliegenden Erfindung können pharmazeutisch akzeptable Träger entweder fest oder flüssig sein.

[0048] Zubereitungen fester Form umfassen Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Kachets, Suppositorien und dispergierbare Granulatkörnchen. Ein fester Träger können eine oder mehrere Substanzen sein, die auch als Verdünnungsmittel, Geschmacksstoffe, löslichmachende Stoffe, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, den Tablettenzerfall fördernde Mittel oder Einkapselungsmaterial fungieren können.

[0049] In Pulvern ist der Träger ein fein zerteilter Feststoff, der im Gemisch mit der fein zerteilten aktiven Komponente vorliegt.

[0050] In Tabletten ist die aktive Komponente mit dem Träger, der die notwendigen Bindungseigenschaften besitzt, in passenden Anteilen gemischt und in der gewünschten Form und Größe kompaktiert.

[0051] Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise 2 oder 10 bis etwa 70% der aktiven Verbindung. Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrigschmelzendes Wachs, Kakaobutter und dgl. Der Ausdruck "Zubereitung" soll die Formulierung der aktiven Verbindung mit Einkapselungsmaterial als Träger, das eine Kapsel bildet, in der die aktive Komponente mit oder ohne andere Träger von einem Träger umgeben ist, der daher mit dieser in Verbindung ist, umfassen. In ähnlicher Weise werden Kachets und Pastillen umfasst. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Kachets und Pastillen können als zur oralen Verabreichung geeignete feste Dosierungsformen verwendet werden.

[0052] Zur Herstellung von Suppositorien wird ein niedrigschmelzendes Wachs, beispielsweise ein Gemisch von Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter, zunächst geschmolzen und die aktive Komponente wird darin, beispielsweise durch Rühren, homogen verteilt. Das geschmolzene homogene Gemisch wird dann in Formen passender Größe gegossen, abkühlen gelassen und dadurch verfestigt.

[0053] Zubereitungen flüssiger Formen umfassen Lösungen, Suspensionen, Retentionsklistiere und Emulsionen, beispielsweise Wasser- oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen. Zur parenteralen Injektion können flüssige Zubereitungen in Lösung in wässriger Polyethylenglykollösung formuliert werden.

[0054] Zur oralen Verwendung geeignete wässrige Lösungen können durch Auflösen der aktiven Komponente in Wasser und Zugeben geeigneter Färbemittel, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Dickungsmittel je nach Wunsch hergestellt werden.

[0055] Zur oralen Verwendung geeignete wässrige Suspensionen können durch Dispergieren der fein zerteilten aktiven Komponente in Wasser mit viskosem Material, wie natürlichen oder synthetischen Gummis, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, und anderen bekannten Suspendiermitteln hergestellt werden.

[0056] Ebenfalls umfasst werden Zubereitungen fester Form, die kurz vor der Verwendung in Zubereitungen flüssiger Form zur oralen Verabreichung umgewandelt werden sollen. Diese flüssigen Formen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Diese Zubereitungen können zusätzlich zu der aktiven Komponente Färbemittel, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren, Puffermittel, künstliche und natürliche Süßungsmittel, Dispergiermittel, Dickungsmittel, löslichmachende Mittel und dgl. enthalten.

[0057] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einheitsdosisform vor. In dieser Form ist die

Zubereitung in Einheitsdosen, die passende Mengen der aktiven Komponente enthalten, unterteilt. Die Einheitsdosisform kann eine abgepackte Zubereitung sein, wobei die Packung diskrete Mengen der Zubereitung enthält, wie abgepackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Phiolen oder Ampullen. Auch kann die Einheitsdosisform eine Kapsel, Tablette, ein Kachet oder eine Pastille selbst sein oder es kann die entsprechende Anzahl von diesen in abgepackter Form sein.

[0058] Die Menge der aktiven Komponente in einer Einheitsdosiszubereitung kann von 0,5 mg bis 100 mg, vorzugsweise 2,5 mg bis 80 mg gemäß der speziellen Anwendung und der Stärke der aktiven Komponente variiert oder eingestellt werden. Die Zusammensetzung kann je nach Wunsch auch andere kompatible therapeutische Mittel enthalten.

[0059] Bei der therapeutischen Verwendung als Hypolipidämie- und/oder Hypocholesterolämiemittel wird das beim erfindungsgemäßen pharmazeutischen Verfahren verwendete kristalline Atorvastatinhydrat der Formen II und IV mit einer Anfangsdosis von täglich etwa 2,5 mg bis etwa 80 mg verabreicht. Ein Tagesdosisbereich von etwa 2,5 mg bis etwa 20 mg ist bevorzugt. Die Dosisgaben können jedoch in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten, der Schwere der zu behandelnden Störung und der verwendeten Verbindung variiert werden. Die Bestimmung der passenden Dosierung für eine spezielle Situation ist einschlägig bekannt. Im allgemeinen wird eine Behandlung mit kleineren Dosisgaben, die kleiner als die optimale Dosis der Verbindung sind, begonnen. Danach wird die Dosierung in kleinen Inkrementen erhöht, bis die unter den Umständen optimale Wirkung erreicht ist. Passenderweise kann die Gesamttagesdosis unterteilt und in Portionen während des Tages je nach Wunsch verabreicht werden.

[0060] Die im folgenden angegebenen nichtbeschränkenden Beispiele erläutern die bevorzugten Verfahren der Erfinder zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

BEISPIEL 1 (fällt nicht in den Schutzumfang der vorliegenden Erfindung)

[R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure-hemicalciumsalz (Atorvastatinhydrat der Form I)

Verfahren A

[0061] Ein Gemisch von (2R-trans)-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl) ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid (Atorvastatinlacton) (US-Patent Nr. 5 273 995) (75 kg), Methyl-tert-butylether (MTBE) (308 kg), Methanol (190 l) wird mit einer wässrigen Lösung von Natriumhydroxid (5,72 kg in 950 l) bei 48–58°C während 40–60 min umgesetzt, wobei das ringgeöffnete Natriumsalz gebildet wird. Nach dem Abkühlen auf 25–35°C wird die organische Schicht verworfen und die wässrige Schicht erneut mit MTBE (230 kg) extrahiert. Die organische Schicht wird verworfen und die mit MTBE gesättigte wässrige Lösung des Natriumsalzes wird auf 47–52°C erhitzt. Zu dieser Lösung wird über mindestens 30 min eine Lösung von in Wasser (410 l) gelöstem Calciumacetathemihydrat (11,94 kg) gegeben. Das Gemisch wird mit einer Aufschlämmung von kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I (1,1 kg in 11 l Wasser und 5 l Methanol) kurz nach der Zugabe der Calciumacetatlösung beimpft. Das Gemisch wird dann mindestens 10 min auf 51–57°C erhitzt und dann auf 15–40°C gekühlt. Das Gemisch wird filtriert, mit einer Lösung von Wasser (300 l) und Methanol (150 l) und anschließend Wasser (450 l) gewaschen. Der Feststoff wird unter Vakuum bei 60–70°C 3–4 Tage lang getrocknet, wobei kristallines Atorvastatinhydrat der Form I (72,2 kg) erhalten wird.

Verfahren B

[0062] Amorphes Atorvastatin (9 g) und kristallines Atorvastatinhydrat der Form I (1 g) werden bei etwa 40°C in einem Gemisch von Wasser (170 ml) und Methanol (30 ml) insgesamt 17 h lang gerührt. Das Gemisch wird filtriert, mit Wasser gespült und bei 70°C unter vermindertem Druck getrocknet, wobei kristallines Atorvastatinhydrat der Form I (9,7 g) erhalten wird.

BEISPIEL 2

[R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure-hemicalciumsalz (Atorvastatinhydrat der Form II)

[0063] Ein Gemisch aus amorphem Atorvastatinhydrat und kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I (100 g)

wurde in einem Gemisch aus Methanol (1200 ml) und Wasser (800 ml) suspendiert und 3 Tage gerührt. Das Material wurde filtriert, bei 70°C unter vermindertem Druck getrocknet, wobei kristallines Atorvastatinhydrat der Form II erhalten wurde.

BEISPIEL 3

[R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure-hemicalciumsalz (Atorvastatinhydrat der Form IV)

[0064] Ein Gemisch von (2R-trans)-5-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl) ethyl]-1H-pyrrol-3-carboxamid (Atorvastatinlacton) (US-Patent Nr. 5 273 995) (12 kg), MTBE (50 kg), Methanol (30 l) wird mit einer wässrigen Lösung von Natriumhydroxid (1,83 kg in 150 l) bei 50–55°C während 30–45 min umgesetzt, wobei das ringgeöffnete Natriumsalz gebildet wird. Nach dem Abkühlen auf 20–25°C wird die organische Schicht verworfen und die wässrige Schicht erneut mit MTBE (37 kg) extrahiert. Die organische Schicht wird verworfen und die wässrige Lösung des Natriumsalzes wird auf 70–80°C erhitzt und das verbliebene MTBE wird durch Destillation entfernt. Die Lösung wird dann auf 60–70°C gekühlt. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von in Wasser/Methanol (72 l Wasser + 16 l Methanol) gelöstem Calciumacetathemihydrat (1,91 kg) gegeben. Das Gemisch wird mit kristallinem Atorvastatinhydrat der Form I (180 g) kurz nach der Zugabe der Calciumacetatlösung beimpft. Das Gemisch wird mindestens 5 min auf 65–75°C erhitzt und dann auf 50–55°C gekühlt. Das Gemisch wird filtriert und in Methanol (etwa 200 l) bei 55–65°C aufgeschlämmt und dann auf 25–30°C gekühlt und filtriert. Der Feststoff wird unter Vakuum bei 66–70°C getrocknet, wobei kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV erhalten wird (etwa 3 kg isoliert).

Patentansprüche

1. Kristallines Atorvastatin (d. h. [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure-hemicalciumsalz)-Hydrat der Form II mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 8,533 und 9,040.

2. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II gemäß Anspruch 1, wobei das Pulverröntgenbeugungsmuster ferner die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 17,120–17,360 (breit) und 20,502.

3. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II gemäß Anspruch 2, wobei das Pulverröntgenbeugungsmuster ferner die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 5,582, 7,384, 19,490 und 22,706–23,159 (breit).

4. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 5,582, 7,384, 8,533, 9,040, 12,440 (breit), 15,771 (breit), 17,120–17,360 (breit), 19,490, 20,502, 22,706–23,159 (breit), 25,697 (breit) und 29,504.

5. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das mindestens einen der im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 9,040 oder 20,502.

6. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form II, charakterisiert durch Festkörper-^{13}C-Kernresonanz mit den im folgenden angegebenen chemischen Verschiebungen in ppm (parts per million): 22,8 (breit), 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 (breit), 163 (breit) und 181 (breit).

7. Kristallines Atorvastatin (d. h. [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorphenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure-hemicalciumsalz)-Hydrat der Form IV mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 7,997 und 9,680.

8. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV gemäß Anspruch 7, wobei das Pulverröntgenbeugungsmuster ferner den folgenden, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Wert 19,569 enthält.

9. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das die im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 4,889, 5,424, 5,940, 7,997, 9,680, 10,416, 12,355, 17,662, 18,367, 19,200, 19,569, 21,723, 23,021, 23,651 und 24,143.

10. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV mit einem Pulverröntgenbeugungsmuster, das mindestens einen der im folgenden angegebenen, unter Verwendung von CuK_α-Strahlung ermittelten 2Θ-Werte enthält: 7,997 oder 9,680.

11. Kristallines Atorvastatinhydrat der Form IV, charakterisiert durch Festkörper-^{13}C-Kernresonanz mit den im folgenden angegebenen chemischen Verschiebungen in ppm (parts per million): 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, 138,1 (breit), 159,0 (breit), 166,1 (breit), 179,3, 181,4, 184,9 und 186,4.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die kristallines Atorvastatinhydrat der Form II oder der Form IV gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche im Gemisch mit mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Streckmittel, Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12 in Form von Tabletten, Pillen, dispergierbaren Granulatkörnchen, Kachets, Kapseln, Pulvern, Pastillen, Suppositorien oder Retentionsklistieren.

14. Verwendung kristallinem Atorvastatinhydrat der Form II oder der Form IV gemäß einem der Ansprüche 1–11 in der Medizin.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG-1

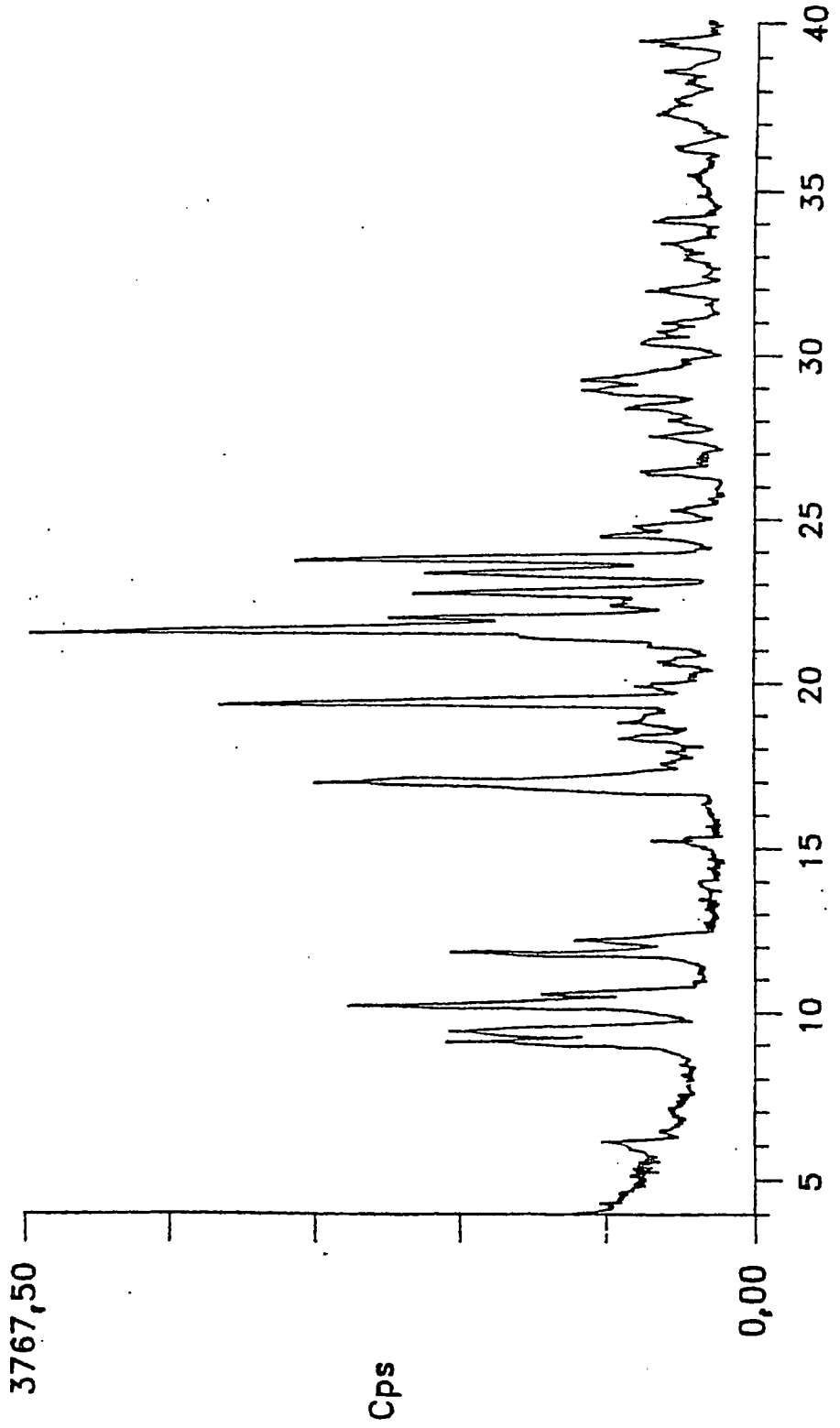


FIG-2

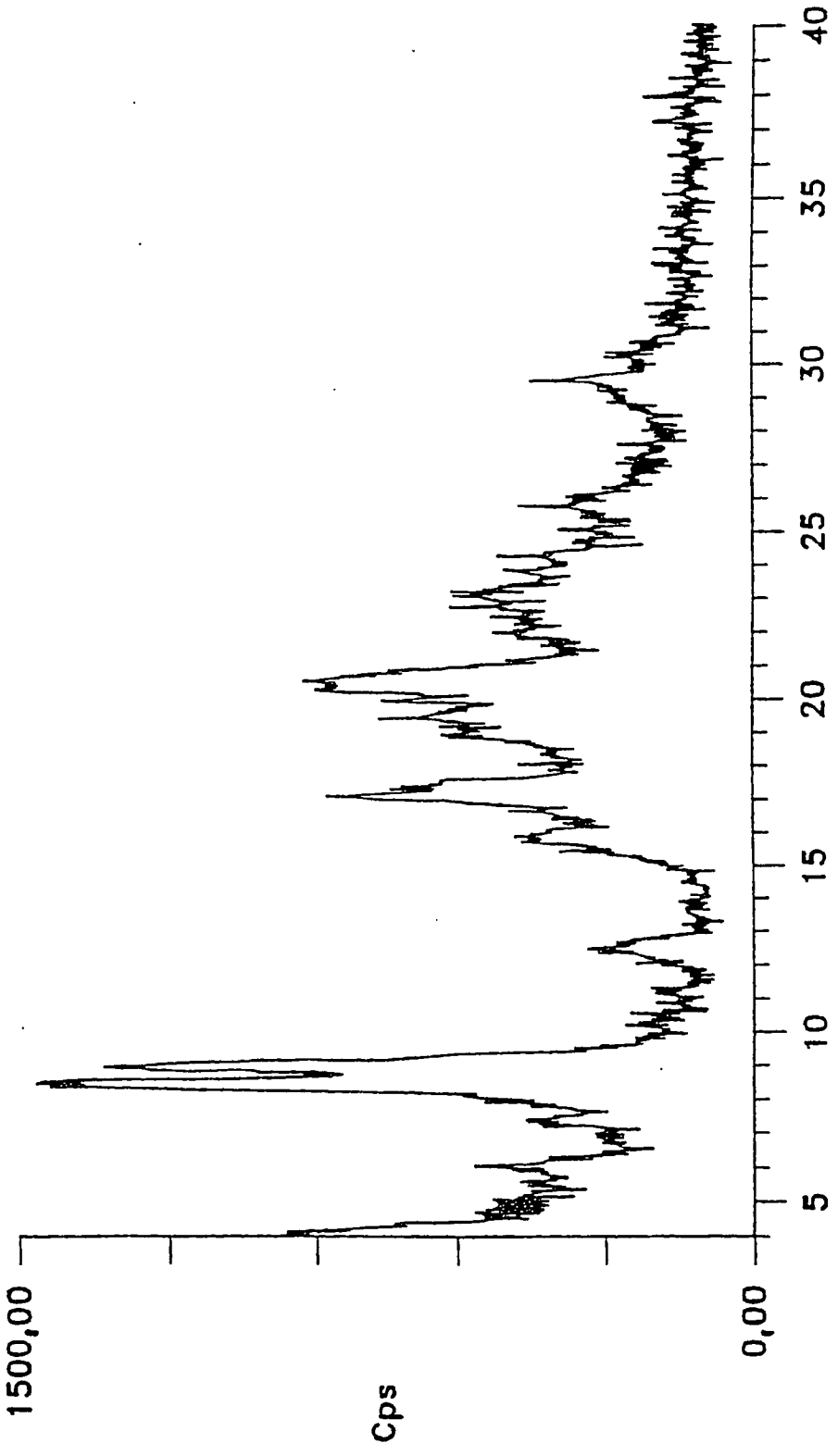


FIG-3

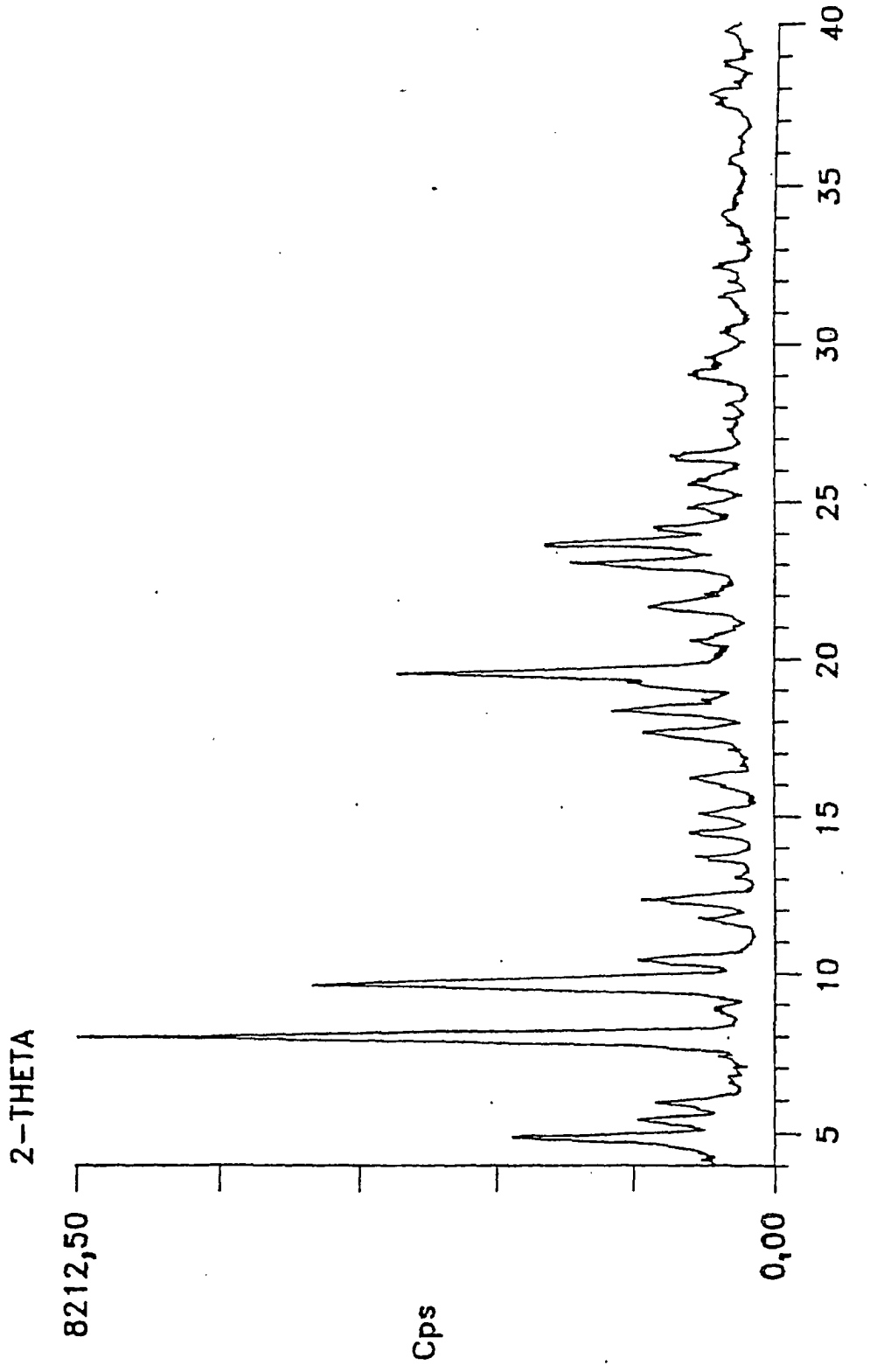


FIG-4

