



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 335**

51 Int. Cl.:
C07D 207/34 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06809231 .1**
96 Fecha de presentación : **09.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1957452**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Formas nuevas del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β,δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino) carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, de magnesio.**

30 Prioridad: **21.11.2005 US 738447 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2010

73 Titular/es: **Warner-Lambert Company L.L.C.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Leonard, Jason, Albert y**
Miller, Jonathan, Mark

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 304 335 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Formas nuevas del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β,δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, de magnesio.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma nueva de la sal de magnesio de ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β,δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, denominada forma E, que se caracteriza por uno o más de su difracción de rayos X de polvo, desplazamiento químico de carbono en RMN en estado sólido y desplazamiento químico de flúor en RMN en estado sólido. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen tal compuesto y a dicho compuesto para usar en el tratamiento de la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna (HPB) y la enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

La conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en mevalonato es una etapa temprana y limitante de la velocidad en la vía de la biosíntesis del colesterol. Esta etapa está catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa e impiden que catalice esta conversión. Como tales, las estatinas son, en conjunto, potentes agentes hipolipemiantes.

Actualmente, la atorvastatina cálcica, divulgada en la patente de Estados Unidos N° 5.273.995 se comercializa como LIPITOR®, que tiene el nombre químico de sal de calcio trihidrato de ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β,δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (2:1).

La atorvastatina cálcica es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa. Como tal, la atorvastatina cálcica es un potente compuesto hipolipemiante y, por tanto, es útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico.

Se han presentado numerosas patentes en las que se divulga la atorvastatina, formulaciones de atorvastatina, así como procedimientos y productos intermedios clave para preparar atorvastatina. Estas incluyen: las patentes de Estados Unidos números 4.881.893, 5.273.995, 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, 5.342.952, 5.298.627, 5.446.054, 5.470.981, 5.489.690, 5.489.691, 5.510.488, 5.686.104, 5.998.633, 6.087.511, 6.128.971, 6.433.213 y 6.476.235.

Además, en numerosas solicitudes de patente internacional publicadas y patentes se han divulgado formas cristalinas de atorvastatina, así como procedimientos para preparar atorvastatina amorfa. Éstas incluyen: la patente de EE.UU. 5.969.156; la patente de EE.UU. 6.121.461; la patente de EE.UU. 6.605.729; el documento WO 00/71116; el documento WO 01/28999; el documento WO 01/36384; el documento WO 01/42209; el documento WO 02/41834; el documento WO 02/43667; el documento WO 02/43732; el documento WO 02/051804; el documento WO 02/057228; el documento WO 02/057229; el documento WO 02/057274; el documento WO 02/059087; el documento WO 02/072073; el documento WO 02/083637; el documento WO 02/083638; el documento WO 03/050085; el documento WO 03/070702; y el documento WO 04/022053.

La atorvastatina se prepara en forma de su sal de calcio, es decir como sal de calcio de ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β,δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (2:1). La sal de calcio es deseable, ya que permite formular de un modo conveniente la atorvastatina en, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos y similares, para administración oral.

El procedimiento por el cual se produce atorvastatina cálcica tiene que ser uno que pueda aplicarse a la producción a gran escala. Adicionalmente, es deseable que el producto esté en una forma que sea fácilmente filtrable y que se seque con facilidad. Por último, es económicamente deseable que el producto sea estable durante periodos extendidos de tiempo sin la necesidad de condiciones de almacenamiento especializadas.

Además se ha divulgado que las formas amorfas en una serie de fármacos exhiben diferentes características de disolución y, en algunos casos, diferentes patrones de biodisponibilidad en comparación con las formas cristalinas (Konno T., Chem. Pharm. Bull., 1990; 38; 2003-2007). Para algunas indicaciones terapéuticas, un patrón de biodisponibilidad puede verse favorecido sobre otro.

En el transcurso del desarrollo farmacológico, generalmente se asume que es importante descubrir la forma cristalina más estable del fármaco. Esta forma cristalina más estable es la forma que es probable que tenga la mejor estabilidad química y, por tanto, la vida de caducidad más prolongada en una formulación. No obstante, también es ventajoso tener múltiples formas de un fármaco, por ejemplo sales, hidratos, polimorfos, formas cristalinas y no cristalinas. No hay una forma física ideal de un fármaco porque diferentes formas proporcionan diferentes ventajas. La búsqueda de la forma más estable y de otras formas es ardua y el resultado es impredecible.

ES 2 304 335 T3

El desarrollo con éxito de un fármaco requiere que cumpla ciertos requisitos para ser un tratamiento terapéuticamente eficaz para pacientes. Estos requisitos entran dentro de dos categorías: (1) requisitos para la fabricación con éxito de formas de dosificación y (2) requisitos para la liberación exitosa del fármaco y eliminación después de que la formulación farmacológica se haya administrado al paciente.

5 Hay muchas clases de formulaciones farmacológicas para la administración por varias vías y es probable que la forma óptima del fármaco para diferentes formulaciones sea diferente. Como se ha mencionado en lo que antecede, una formulación farmacológica debe tener suficiente vida de almacenamiento para permitir una distribución satisfactoria a los pacientes que necesiten el tratamiento. Además, una formulación farmacológica debe proporcionar el fármaco en una forma que se disolverá en el tracto gastrointestinal del paciente cuando se administra por vía oral. Para la administración oral en una forma de dosificación de liberación inmediata, tal como un comprimido, cápsula, suspensión o sello de liberación inmediata, generalmente es deseable tener una sal del fármaco o forma del fármaco que tenga una solubilidad elevada con el fin de asegurar la disolución completa de la dosis y una biodisponibilidad óptima. Para algunos fármacos, particularmente fármacos de solubilidad baja o fármacos de mala humidificación, puede ser ventajoso utilizar una forma farmacológica no cristalina, que generalmente tendrá una solubilidad inicial más elevada que una forma cristalina cuando se administra en el tracto gastrointestinal. Una forma no cristalina de un fármaco con frecuencia es menos químicamente estable que una forma cristalina. Por tanto, es ventajoso identificar formas farmacológicas no cristalinas que sean suficientemente químicamente estables para proporcionar un producto práctico que es lo suficiente estable como para mantener su potencia durante tiempo suficiente para permitir la fabricación de la forma de dosificación, envasado, almacenamiento y distribución a los pacientes de todo el mundo.

Por otro lado, hay formas de dosificación que funcionan mejor si la forma del fármaco es menos soluble. Por ejemplo, una forma de dosificación de comprimido masticable o una suspensión o un sello expone la lengua al fármaco directamente. Para dichas formas de dosificación, es deseable para minimizar la solubilidad del fármaco en la boca, con el fin de mantener una porción del fármaco en estado sólido, minimizando el mal gusto. Para dichas formas de dosificación, a menudo es deseable usar una sal o forma cristalina de baja solubilidad.

Para las formas de dosificación oral o inyectable, por ejemplo subcutánea o intramuscular, de liberación controlada, la solubilidad deseada del fármaco es una función compleja de la vía de administración, la dosis, el diseño de la forma de dosificación y la duración deseada de la liberación. Para un fármaco que tiene una solubilidad elevada, puede ser deseable utilizar una sal cristalina o polimorfo de solubilidad menor para una forma de dosificación de liberación controlada, para ayudar en la consecución de la liberación lenta a través de una disolución lenta. Para un fármaco que tenga solubilidad baja, puede ser necesario utilizar una sal cristalina o polimorfo, o una forma no cristalina, de mayor solubilidad, con el fin de conseguir una tasa de disolución suficiente para soportar la tasa de liberación farmacológica deseada a partir de la forma de dosificación de liberación controlada.

En formas de dosificación en cápsulas de gelatina blanda (“geles blandas”), el fármaco se disuelve en una pequeña cantidad de un disolvente o vehículo, tal como un aceite de triglicérido o polietilenglicol, y está encapsulado en una cápsula de gelatina. Una forma farmacológica óptima para esta forma de dosificación es una que tiene una solubilidad elevada en un vehículo de gel blando adecuado. En general, una forma farmacológica que es más soluble en un aceite de triglicérido será menos soluble en agua. La identificación de una forma farmacológica adecuada para una forma de dosificación en gel blando requiere el estudio de varias sales, polimorfos, formas cristalinas y no cristalinas.

Por tanto, se puede ver que la solubilidad deseada de una forma farmacológica depende del uso al que está destinada y no todas las formas farmacológicas son equivalentes.

Para que una forma farmacológica sea prácticamente útil para tratamiento humano o animal, es deseable que la forma farmacológica exhiba una mínima higroscopicidad. Las formas de dosificación que contienen fármacos altamente higroscópicos requieren un envase protector y pueden exhibir alteración de la disolución si se almacena en un entorno húmedo. Por tanto, es deseable identificar las sales y polimorfos cristalinos no higroscópicos de un fármaco. Si un fármaco es no cristalino o si se desea una forma no cristalina para mejorar la solubilidad y la tasa de disolución, es deseable identificar una sal o forma no cristalina que tenga una higroscopicidad baja con respecto a otras sales o formas no cristalinas.

Un fármaco, cristalino o no cristalino, puede existir en forma anhidra, o en forma de hidrato o solvato o hidrato/solvato. El estado de hidratación y estado de solvatación de un fármaco afecta a su comportamiento de solubilidad y disolución.

El punto de fusión de un fármaco puede variar para diferentes sales, polimorfos, formas cristalinas y no cristalinas. Con el fin de permitir la fabricación de comprimidos en prensas para comprimidos comerciales, es deseable que el punto de fusión del fármaco sea mayor que aproximadamente 60°C, preferentemente mayor que 100°C, para prevenir que el fármaco se funda durante la fabricación de comprimidos. En este caso, una forma farmacológica preferida es una que tiene el punto de fusión más elevado. Además, es deseable tener un punto de fusión alto para garantizar la estabilidad química de un fármaco sólido en una forma de dosificación sólida a temperaturas de conservación a ambiente elevadas que se producen bajo luz solar directa y en zonas geográficas tales como las que están cerca del ecuador. Si se desea una forma de dosificación de gel blando, se prefiere tener una forma farmacológica que tenga un punto de fusión bajo para minimizar la cristalización del fármaco en la forma de dosificación. Por tanto, se puede ver que el punto de fusión deseado de una forma farmacológica depende del uso para el que está destinado y no todas las formas farmacológicas son equivalentes.

ES 2 304 335 T3

5 Cuando la dosis de un fármaco es elevada, o su se desea una forma de dosificación pequeña, la selección de una sal, hidrato o solvato afecta a la potencia por peso de la unidad. Por ejemplo, una sal de fármaco con un contraion de peso molecular mayor tendrá menor potencia de fármaco por gramo que una sal de fármaco con un contraion de menor peso molecular. Es deseable escoger una forma farmacológica que tenga la mayor potencia por peso de la unidad. El procedimiento de preparación de diferentes polimorfos cristalinos y formas no cristalinas varía ampliamente de un fármaco u otro. Es deseable que en estos procedimientos se usen disolventes mínimamente tóxicos, particularmente para la última etapa de síntesis y, particularmente, si el fármaco tiene una tendencia a existir en forma de solvato con el disolvente utilizado en la última etapa de síntesis. Formas farmacológicas preferidas son aquéllas que utilizan disolventes menos tóxicos en su síntesis.

10 La capacidad de un fármaco para formar buenos comprimidos a escala comercial depende de varias propiedades físicas del fármaco, tales como los Índices de formación de comprimidos descritos por Hiestand H, Smith D. Indices of tableting performance. Powder Technology, 1984; 38: 145-159. Estos índices pueden usarse para identificar formas de un fármaco, por ejemplo de atorvastatina cálcica, que tienen mayor rendimiento para formación de comprimidos. 15 Uno de tales índices es el índice de fractura quebradiza (BFI), que refleja la fragilidad, y varía de 0 (buena-baja fragilidad) a 1 (mala-alta fragilidad). Otros índices o medidas útiles de las propiedades mecánicas, propiedades de flujo y rendimiento en formación de comprimidos incluyen tensión de compresión, densidad absoluta, fracción sólida, dureza de indentación dinámica, ductilidad, módulo elástico, módulo elástico reducido, dureza de indentación cuasiestática, módulo de cizalladura, resistencia a la tracción, resistencia a la tracción comprometida, índice de unión al mejor caso, 20 índice de unión al peor caso, índice de unión frágil/viscoelástico, índice de deformación, número viscoelástico, ángulo efectivo de fricción interna (de una prueba de celda de cizalladura), cohesividad (a partir de una prueba de avalancha en polvo) y variabilidad de flujo. Se obtuvo una serie de estas medidas en compactos de fármaco, preparados, preferentemente, usando una prensa hidráulica triaxial. Muchas de estas medidas se describen también por Hancock B, Carlson G, Ladipo D, Langodn B y Mullarney M. Comparison of the Mechanical Properties of the Crystalline and Amorphous forms of a Drug Substance. International Journal of Pharmaceutics, 2002; 241: 73-85.

25 Las propiedades de la forma farmacológica que afectan al flujo son importantes no sólo para la fabricación de la forma de dosificación en comprimido, sino también para la fabricación de cápsulas, suspensiones y sellos.

30 La distribución del tamaño de partícula de un polvo farmacológico puede también tener grandes efectos sobre los procedimientos de fabricación, particularmente mediante los efectos en el flujo del polvo. Diferentes formas farmacológicas tienen diferentes distribuciones de tamaño de partícula características.

35 A partir de la discusión anterior, es evidente de que no hay una forma farmacológica que sea ideal para todas las aplicaciones terapéuticas. Por tanto, es importante es buscar una variedad de formas farmacológicas únicas, por ejemplo sales, polimorfos, formas no cristalinas, que pueden usarse en varias formulaciones. La selección de una forma farmacológica para una formulación específica de una aplicación terapéutica requiere la consideración de varias propiedades, como se ha descrito en lo que antecede, y la mejor forma para una aplicación concreta puede ser una que tiene una propiedad buena importante específica mientras que otras propiedades pueden ser aceptables o ligeramente aceptables.

40 La presente invención responde a la necesidad proporcionando una nueva forma de atorvastatina de magnesio. Por tanto, la presente invención proporciona una forma nueva de atorvastatina de magnesio denominada forma E. La nueva forma de atorvastatina de magnesio divulgada en la presente solicitud ofrece la ventaja de una elevada solubilidad del agua. Ésta es una ventaja para las formas de dosificación de liberación inmediata, ya que dichas formas tienen que disolverse completamente en el estómago antes de pasar al tracto digestivo.

45 El documento EP-A-1336405 divulga formulaciones de atorvastatina estabilizada con aditivos de metal alcalino. El uso de de atorvastatina de magnesio se menciona pero no se especifica ningún procedimiento para su preparación.

50 El documento W0-A-2006/117761 divulga sales de magnesio de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Se divulga una forma cristalina de de atorvastatina de magnesio, que se caracteriza por PXR, junto con un procedimiento para su preparación.

55 **Resumen de la invención**

Existe una forma A de de atorvastatina de magnesio que tiene una o más características seleccionadas del grupo constituido por:

60 I) una difracción de polvo en rayos Z que contiene los siguientes 2θ valores medidos usando radiación de CuK_α : 9,3, 14,3 y 18,4;

II) un desplazamiento de ^{13}C que contiene los valores: 118,7, 124,4, 140,3 y 141,7 ppm;

65 y

III) un desplazamiento de ^{19}F que contiene los valores: -108,4 y -112,6 ppm.

ES 2 304 335 T3

Como se describe en la presente memoria descriptiva, el patrón de la difracción en polvo de rayos X (XRPD) se expresa en términos de grado 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa $>10\%$ y una anchura pico relativa medida en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8 Discover con GADDS (General Area Diffraction detector System) CS (disponible en Bruker AXS, Inc., 5465, East Cheryl Parkway, Madison, WI) en funcionamiento en modo de reflexión usando radiación de CuK_α (1,54 Å). Además, en cada aspecto, la invención abarca desviación experimental en el 2θ y los valores de desplazamiento descritos en la presente memoria descriptiva, incluida la desviación de $\pm 0,2^\circ$ 2θ tal como se proporcione en las tablas 1-7 de difracción en polvo de rayos X (XRPD) y la desviación de $\pm 0,2$ ppm como se proporciona en las tablas 8-19 de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES) que figuran más adelante. Sobre la base de las descripciones indicadas en la presente memoria descriptiva, el experto en la técnica puede determinar fácilmente dicha desviación experimental en el 2θ y los valores de desplazamiento.

La forma A de atorvastatina de magnesio tiene una difracción en polvo de rayos Z que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación CuK_α : 9,3, 11,7, 14,3 y 18,4.

La forma A de atorvastatina de magnesio tiene una difracción en polvo de rayos Z que contiene los valores de 2θ medidos usando radiación CuK_α como se indica en la tabla 1 y la tabla 7, dadas más adelante.

La forma A de atorvastatina de magnesio tiene un desplazamiento en RMN en estado sólido seleccionada del grupo constituido por:

A) un desplazamiento de ^{13}C que contiene los valores: 118,7, 124,4, 140,3 y 141,7 ppm; y

B) un desplazamiento de ^{19}F que contiene los valores: -108,4 y -112,6 ppm.

La forma A de atorvastatina de magnesio tiene un desplazamiento de ^{13}C que contiene los valores: 118,7, 124,4, 140,3 y 141,7 ppm.

La forma A de atorvastatina de magnesio tiene un desplazamiento de ^{13}C que contiene los valores indicados en la tabla 8.

La forma A de atorvastatina de magnesio tiene un desplazamiento de ^{19}F que contiene los valores: -108,4 y 112,6 ppm.

La forma A de atorvastatina de magnesio tiene una difracción en polvo de rayos X que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación CuK_α : 9,3, 14,3 y 18,4; un desplazamiento de ^{13}C que contiene los valores: 118,7, 124,4, 140,3 y 141,7 ppm; y un desplazamiento de ^{19}F que contiene los valores: -108,4 y 112,6 ppm.

También existe una forma B de atorvastatina de magnesio que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) expresado en términos de 2θ grados e intensidades relativas con una intensidad relativa de $> 10\%$ y una anchura pico relativa medida en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8 Discover con GADDS (General Area Diffraction detector System) CS en funcionamiento en modo de reflexión usando radiación de CuK_α (1,54 Å) tal como se indica en la tabla 2 y la tabla 7, dadas más adelante.

También existe una forma C de atorvastatina de magnesio que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) expresado en términos de 2θ grados e intensidades relativas con una intensidad relativa de $> 10\%$ y una anchura pico relativa medida en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8 Discover con GADDS (General Area Diffraction detector System) CS en funcionamiento en modo de reflexión usando radiación de CuK_α (1,54 Å) tal como se indica en la tabla 3 y la tabla 7, dadas más adelante.

También existe una forma D de atorvastatina de magnesio que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) expresado en términos de 2θ grados e intensidades relativas con una intensidad relativa de $> 10\%$ y una anchura pico relativa medida en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8 Discover con GADDS (General Area Diffraction detector System) CS en funcionamiento en modo de reflexión usando radiación de CuK_α (1,54 Å) tal como se indica en la tabla 4 y la tabla 7, dadas más adelante.

La presente invención está dirigida a la forma E de atorvastatina de magnesio que se caracteriza por un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que contiene los valores: 122,0, 128,9 y 137,8 ppm.

La presente invención está dirigida a la forma E de atorvastatina de magnesio que se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) expresado en términos de 2θ grados e intensidades relativas con una intensidad relativa de $> 10\%$ y una anchura pico relativa medida en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8 Discover con GADDS (General Area Diffraction detector System) CS en funcionamiento en modo de reflexión usando radiación de CuK_α (1,54 Å) tal como se indica en la tabla 5 y la tabla 7, dadas más adelante.

También existe una forma F de atorvastatina de magnesio que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) expresado en términos de 2θ grados e intensidades relativas con una intensidad relativa de $> 10\%$ y una anchura pico relativa medida en un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8 Discover con GADDS (General

ES 2 304 335 T3

Area Diffraction detector System) CS en funcionamiento en modo de reflexión usando radiación de CuK_α (1,54 Å) tal como se indica en la tabla 6 y la tabla 7, dadas más adelante.

5 Otra forma de realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende la forma E de atorvastatina de magnesio en mezcla con al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, cada uno como se ha descrito en la presente memoria descriptiva.

10 Las formas A, B, C, D, E y F de atorvastatina de magnesio descritas en la presente memoria descriptiva pueden usarse en los tratamientos y regímenes y a los intervalos de dosis para los que se sabe en la técnica que la atorvastatina cálcica (LIPITOR[®]) es útil. Como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, las formas A, B, C, D, E y F de atorvastatina de magnesio son útiles como agentes hipolipidémicos e hipocolesterolémicos, así como agentes en el tratamiento de la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna (HPB) y la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, otra forma de realización más de la presente invención es la forma E de atorvastatina de magnesio para su uso en el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (HPB) o enfermedad de Alzheimer.

15 La invención además proporciona el uso de la forma E de atorvastatina de magnesio, tal como se ha descrito en la presente memoria descriptiva, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna o enfermedad de Alzheimer.

20 Breve descripción de las figuras

Figura 1: Difractograma de la forma A de atorvastatina de magnesio medida en un difractor de rayos X Bruker DB Discover con GADDS (General Area Diffraction Detector System) CS.

25 Figura 2: Difractograma de la forma B de atorvastatina de magnesio medida en un difractor de rayos X Bruker DB Discover con GADDS CS.

Figura 3: Difractograma de la forma C de atorvastatina de magnesio medida en un difractor de rayos X Bruker DB Discover con GADDS CS.

Figura 4: Difractograma de la forma D de atorvastatina de magnesio medida en un difractor de rayos X Bruker DB Discover con GADDS CS.

35 Figura 5: Difractograma de la forma E de atorvastatina de magnesio medida en un difractor de rayos X Bruker DB Discover con GADDS CS.

Figura 6: Difractograma de la forma F de atorvastatina de magnesio medida en un difractor de rayos X Bruker DB Discover con GADDS CS.

40 Figura 7: Espectro CPMAS en ^{13}C con desacoplamiento de protones de la forma A de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

Figura 8: Espectro CPMAS en ^{13}C con desacoplamiento de protones de la forma B de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

Figura 9: Espectro CPMAS en ^{13}C con desacoplamiento de protones de la forma C de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

50 Figura 10: Espectro CPMAS en ^{13}C con desacoplamiento de protones de la forma D de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

Figura 11: Espectro CPMAS en ^{13}C con desacoplamiento de protones de la forma E de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

55 Figura 12: Espectro CPMAS en ^{13}C con desacoplamiento de protones de la forma F de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

Figura 13: Espectro MAS en ^{19}F con desacoplamiento de protones de la forma A de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

Figura 14: Espectro MAS en ^{19}F con desacoplamiento de protones de la forma B de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

65 Figura 15: Espectro MAS en ^{19}F con desacoplamiento de protones de la forma C de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

ES 2 304 335 T3

Figura 16: Espectro MAS en ^{19}F con desacoplamiento de protones de la forma D de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

Figura 17: Espectro MAS en ^{19}F con desacoplamiento de protones de la forma E de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

Figura 18: Espectro MAS en ^{19}F con desacoplamiento de protones de la forma F de atorvastatina de magnesio. Los picos marcados con asterisco son las bandas laterales de giro.

10 Descripción detallada de la invención

La forma A, forma B, forma C, forma D, forma E y forma F de atorvastatina de magnesio se pueden caracterizar por uno o más patrones de difracción en polvo de rayos X, desplazamiento químico de carbono en RMN en estado sólido y desplazamiento químico de flúor en RMN en estado sólido.

Las “formas” de atorvastatina de magnesio divulgadas en la presente invención pueden existir en forma de cristales ordenados, cristales desordenados, cristales líquidos, cristales plásticos, mesofases y similares. En los difractogramas en polvo de rayos X, las formas relacionadas mediante desorden tendrán esencialmente las mismas posiciones pico mayoritarias pero el procedimiento de desordenación producirá un ensanchamiento de estos picos. Para muchos de los picos más débiles, el ensanchamiento puede ser tan intenso que ya no sean visibles por encima del fondo. El ensanchamiento de picos causado por el desorden puede, además, producir errores en la localización de la posición exacta del pico. Para los espectros de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES), se pueden ver diferencias significativas en los desplazamientos químicos a partir de las fases cristalina a desordenada.

25 Parte experimental

Difracción en polvo de rayos X

La forma A, forma B, forma C, forma D, forma E y forma F de atorvastatina de magnesio se caracterizaron por su patrón de difracción en polvo de rayos X. Por tanto, los patrones de difracción en polvo de rayos X de las formas A, B, C, D, E y F, se llevaron a cabo en un difractómetro en polvo de rayos X Bruker D8 Discover con GADDS (General Area Diffraction detector System) CS en funcionamiento en modo de reflexión usando radiación de CuK_α , el voltaje y el amperaje del tubo se establecieron en 40 kV y 40 mA, respectivamente. Se recogieron imágenes con la muestra a la distancia del detector establecida a 15,0 cm. Las muestras se escanearon durante un período de 60 segundos y cubriendo un intervalo de $4,5^\circ$ a $38,7^\circ$ en 2θ . El difractómetro se calibró para las posiciones pico en 2θ usando un patrón de corindón. Las muestras se pasaron en soportes de muestras de silicio ASC-6 adquiridos en Gem Dugout (State Collage, PA). Todos los análisis se realizaron a temperatura ambiente, que normalmente es de $20\text{-}30^\circ\text{C}$. Los datos se recogieron e integraron usando GADDS para el software WNT, versión 4.1 14T. Los difractogramas se evaluaron usando el software DiffracPlus, emitido en 2003, con versión EVA 8.0 (disponible en Bruker AXS, Inc., Madison, WI).

Para realizar una medición de difracción de rayos X en un difractómetro en polvo de rayos X Bruker D8 Discover con CS usado para las mediciones indicadas en la presente memoria descriptiva, normalmente la muestra se coloca en una cavidad en el centro del soporte para muestras de silicio. El polvo de la muestra se presiona con un portaobjetos de vidrio o equivalente para asegurar una superficie aleatoria y una adecuada altura de la muestra. Después, el soporte para muestras se coloca en el instrumento Bruker y se recoge en patrón de difracción en polvo de rayos X usando los parámetros instrumentales especificados en lo que antecede. Las diferencias en la medición asociadas con tales análisis de difracción en polvo de rayos X son el resultado de diversos factores, incluidos: (a) errores en la preparación de muestras (p. ej., altura de la muestra), (b) errores del instrumento (p. ej., errores de la muestra plana), (c) errores en la calibración, (d) errores del técnico operador (incluidos los errores presentes al determinar las localizaciones de los picos) y (e) la naturaleza del material (p. ej., orientación preferida y errores de transparencia).

Los errores de calibración y los errores de la altura de la muestra a menudo tienen como resultado un desplazamiento de todos los picos en la misma dirección. Pequeñas diferencias en la altura de la muestra al usar un soporte plano conducirán a grandes desplazamientos en las posiciones XRPD de los picos. Un estudio sistemático mostró que una diferencia en la altura de la muestra de 1 mm conducía a desplazamientos de picos tan altos como de $1^\circ 28'$ (Chen y col.: J Pharmaceutical and Biochemical Analysis, 2001; 26, 63). Estos desplazamientos se pueden identificar a partir del difractograma de rayos X y se pueden eliminar mediante compensación del desplazamiento (aplicando un factor de corrección sistemático a todos los valores de posición del pico) o recalibrando el instrumento. Como se ha mencionado en lo que antecede, es posible rectificar las mediciones de los diversos instrumentos mediante la aplicación de un factor de corrección sistemático para hacer coincidir las posiciones de los picos. En general, este factor de corrección hará coincidir las posiciones medidas de los picos con las posiciones previstas de los picos y está en el intervalo del valor 2θ previsto $\pm 0,2 2\theta$.

Las tablas 1.6 enumeran las posiciones de los picos en grados 2θ , las intensidades relativas y las anchuras de pico relativas para los patrones de difracción en polvo de rayos X en cada forma de atorvastatina de magnesio divulgada en la presente solicitud. Las posiciones de los picos relativamente estrechas fueron captadas por el software DiffracPlus con EVA, versión 8.0. Las posiciones de pico más amplias se determinaron visualmente. Todas las posiciones de los

ES 2 304 335 T3

picos se redondearon a $0,1\ 2\theta$. Las siguientes abreviaturas se usan en las tablas 1-6 para describir la intensidad del pico (f= fuerte-, m= medio; d= débil) y la anchura del pico (a= ancho (en la que ancho se refiere a anchuras de pico de entre $0,2$ y $1,0$ grados 2θ , h= hombro, ma= muy ancho (en la que muy ancho se refiere a picos con una anchura de pico > 1 grado 2θ)).

5

TABLA 1

Lista de picos por XPRD para la forma A de atorvastatina de magnesio

10

Grado $2\theta \pm 0,2$	Intensidad relativa ^a	Anchura de pico relativa ^b
9,3	d	a
11,7	d	a
14,3	d	a
18,4	f	a

20

TABLA 2

Lista de picos por XPRD para la forma B de atorvastatina de magnesio

25

Grado $2\theta \pm 0,2$	Intensidad relativa ^a	Anchura de pico relativa ^b
5,3	d	a
6,1	d	a
8,0	d	a
9,1	d	a
10,5	d	a, h
10,9	m	a
13,2	d	a
13,9	d	a
15,6	m	a
16,1	d	a
16,7	d	a
17,2	d	a
18,1	f	a, h
18,4	f	a
19,8	f	a
20,7	d	a, h
21,2	m	a
21,8	m	a
23,0	d	a
24,1	d	a
24,8	d	a
25,6	d	a
27,3	d	a
29,1	d	a

65

ES 2 304 335 T3

TABLA 3

Lista de picos por XPRD para la forma C de atorvastatina de magnesio

Grado $2\theta \pm 0,2$	Intensidad relativa ^a	Anchura de pico relativa ^b
5,2	d	a
6,6	d	a
8,7	f	a
9,8	d	a
11,6	m	a
12,3	m	a
13,5	m	a
14,6	m	a
16,2	m	a
18,7	s	ma
19,9	s	a, h
23,2	a	ma

TABLA 4

Lista de picos por XPRD para la forma D de atorvastatina de magnesio

Grado $2\theta \pm 0,2$	Intensidad relativa ^a	Anchura de pico relativa ^b
7,7	m	a
8,8	m	a
10,2	m	a
11,9	d	a
13,8	d	a
15,9	f	a
17,3	m	a
18,7	h	a
20,5	h	ma
24,2	m	a
26,7	d	a
30,6	d	ma

ES 2 304 335 T3

TABLA 5

Lista de picos XPRD para la forma E de atorvastatina de magnesio

Grado $2\theta \pm 0,2$	Intensidad relativa ^a	Anchura de pico relativa ^b
8,4	m	a
10,0	m	a
11,1	d	a
12,4	d	a
14,0	d	a
16,6	f	a
17,9	f	a
20,2	f	a
22,0	f	a, h
23,1	f	a, h
26,3	m	ma
30,3	m	ma

TABLA 6

Lista de picos por XPRD para la forma F de atorvastatina de magnesio

Grado $2\theta \pm 0,2$	Intensidad relativa ^a	Anchura de pico relativa ^b
8,7	m	a
10,1	h	a
11,7	d	a
12,7	d	a
14,7	d	a
16,1	h	a
17,5	m	a
18,5	m	a
20,4	h	a, h
21,4	h	ma, h
23,7	m	ma
26,8	d	ma
30,4	m	ma

ES 2 304 335 T3

La tabla 7 enumera las combinaciones de picos 2θ para las formas A, B, C, D, e y F de atorvastatina de magnesio, es decir un grupo de líneas de difracción de rayos X que son únicas para cada forma

Forma	Grado $2\theta \pm 0,2$
A	9,3 14,3 18,4
B	6,1 8,0 10,9 19,8 23,0
C	5,2 6,6 12,3
D	7,7 20,5 24,2
E	8,4 16,6 17,9
F	8,7 10,1 11,7 16,1

Espectroscopia RMN en estado sólido

Para amas espectroscopias, con ^{13}C y con ^{19}F , se introdujeron de forma ajustada aproximadamente 80 mg de cada muestra en un centrifugador de ZrO de 4 mm. Los espectros se recogieron a condiciones ambiente en una sonda Bruker-Biospin 4 mm BL HFX CPMAS (Bruker-Biospin Corporation, 15 Fortune Drive, Manning Park, Billerica, MA 01821-3991) colocada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin Avance DSX de orificio ancho. Las muestras se colocaron en el ángulo mágico y se hicieron girar a 15,0 kHz, correspondiente a la velocidad de giro máxima especificada para los husos de 4 mm. La velocidad de giro rápida minimizó las intensidades de las bandas laterales de giro. El número de imágenes se ajustó para obtener la adecuada S/N.

Espectroscopia en ^{13}C

Los espectros en estado sólido en ^{13}C se recogieron usando un experimento de giro con ángulo mágico de polarización cruzada con desacoplamiento de protones (CPMAS). El tiempo de contacto Hartman-Hahn se estableció en 2,0 ms. Se aplicó el campo de desacoplamiento de protones de aproximadamente 90 kHz. Se recogieron 2048 imágenes. El retraso del reciclo se ajustó a 7 segundos. Los valores de desplazamiento se enumeran en las tablas 8 a 13. Los espectros se referenciaron usando un patrón externo de adamantano cristalino y estableciendo su resonancia a campo alto en 29,5 ppm.

ES 2 304 335 T3

TABLA 8

Desplazamientos químicos en carbono en ppm de la forma A de atorvastatina de magnesio

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Desplazamientos ^a químicos en ¹³ C [ppm] ± 0,2	Intensidad ^b
180,3	0,8
177,9	0,6
168,0	0,1
166,6	1,3
163,5	0,5
161,6	1,1
141,7	1,5
140,3	0,8
134,9	1,2
129,3	4,7
124,4	12,0
123,3	2,9
118,7	3,5
117,4	4,3
116,1	3,6
70,3	4,0
68,0	1,7
67,2	1,5
42,3	1,5
36,4	4,2
26,6	0,1
22,2	4,2

ES 2 304 335 T3

TABLA 9

Desplazamiento químicos en carbono en ppm de la forma B de atorvastatina de magnesio

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Desplazamientos ^a químicos en ¹³ C [ppm] ± 0,2	Intensidad ^b
180,5	1,2
180,4	Hombro del pico
178,7	0,8
166,0	2,3
163,6	1,4
161,7	2,0
139,3	5,0
136,1	5,2
133,8	4,6
132,2	3,4
129,6	12,0
126,8	4,5
125,4	4,3
122,9	1,5
120,9	1,8
119,7	1,8
118,3	1,7
115,8	4,4
72,9	2,8
71,0	5,0
45,6	2,2
43,3	6,8
41,6	5,4
41,0	5,5
27,1	5,4
26,9	5,1
24,9	3,6
24,3	4,0
22,1	1,9
19,5	8,9

ES 2 304 335 T3

TABLA 10

Desplazamientos químicos en carbono en ppm de la forma C de atorvastatina de magnesio

5

Desplazamientos ^a químicos en ¹³ C [ppm] ± 0,2	Intensidad ^b
180,6	0,8
179,9	0,8
167,6	1,4
163,3	1,1
161,5	1,4
141,2	0,9
139,1	1,6
135,3	4,6
133,3	3,9
129,2	12,0
126,3	4,3
123,1	3,8
119,7	3,6
117,8	3,5
116,0	3,1
71,1	1,6
67,6	1,3
43,1	3,5
42,4	3,5
26,6	3,4
22,4	4,4

10

15

20

25

30

35

40

45

TABLA 11

Desplazamientos químicos en carbono en ppm de la forma D de atorvastatina de magnesio

50

Desplazamientos ^a químicos en ¹³ C [ppm] ± 0,2	Intensidad ^b
183,1	1,2
182,4	1,6
179,9	1,8
176,5	0,6
165,9	2,3
163,4	1,4
162,7	1,4
161,4	2,1

55

60

65

ES 2 304 335 T3

	160,8	1,8
	141,3	1,0
5	138,6	6,5
	136,9	2,8
	136,4	3,0
10	135,0	6,3
	134,4	5,1
	132,6	4,7
15	131,5	7,4
	130,5	8,4
	129,4	12,0
20	128,3	10,2
	126,4	2,7
	124,1	5,5
25	123,2	2,8
	121,0	6,9
	117,1	5,0
30	115,2	3,9
	114,3	2,0
	71,5	1,8
35	70,4	2,4
	69,3	4,3
	67,4	4,5
40	66,5	4,5
	46,5	2,4
	45,6	3,5
45	44,2	4,4
	43,2	5,9
	41,4	2,7
50	39,7	4,0
	37,6	0,8
	27,2	6,8
55	26,8	5,8
	24,6	2,7
	23,7	3,5
	22,9	3,4
60	21,5	1,8
	20,9	1,3
65	19,1	3,9

ES 2 304 335 T3

TABLA 12

Desplazamientos químicos en carbono en ppm de la forma E de atorvastatina de magnesio

Desplazamientos ^a químicos en ¹³ C [ppm] ± 0,2	Intensidad ^b
181,0	0,8
166,4	2,2
162,6	1,4
160,7	1,9
137,8	5,0
135,2	8,5
131,5	6,1
129,6	11,0
128,9	12,0
123,8	3,9
122,0	3,6
117,7	2,6
115,6	1,7
114,9	1,6
67,9	1,7
67,0	1,9
43,2	3,9
41,7	2,7
41,1	2,6
26,6	5,3
24,0	4,3
21,0	3,6

TABLA 13

Desplazamientos químicos en carbono en ppm de la forma F de atorvastatina de magnesio

Desplazamientos ^a químicos en ¹³ C [ppm] ± 0,2	Intensidad ^b
182,6	1,1
180,0	1,3
166,0	3,0
162,9	1,0
162,6	1,1
161,1	1,6
160,7	1,6

ES 2 304 335 T3

	138,2	6,5
	136,3	3,2
5	135,1	8,2
	131,4	7,1
	130,4	5,6
10	129,4	9,5
	128,5	12,0
	124,0	5,5
15	121,0	4,5
	117,4	2,9
	115,1	1,7
20	114,2	1,8
	69,1	1,6
	67,4	1,9
25	66,4	3,6
	46,4	1,7
	45,6	2,0
30	43,2	2,8
	40,0	1,8
	39,3	1,6
35	27,0	4,5
	23,4	3,4
	23,1	3,4
40	19,4	3,3

En cada una de las tablas 8-13, “n” hace referencia a la muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm; y “b” se define como la altura del pico. Las intensidades pueden variar en función del parámetro real de los parámetros experimentales de CPMAS y los antecedentes términos de la muestra. Las intensidades en CPAMS no son necesariamente cuantitativas.

50 *Espectroscopia en ¹⁹F*

Los espectros en estado sólido en ¹⁹F se recogieron usando un experimento con ángulo mágico con desacoplamiento de protones (MAS). Se aplicó el campo de desacoplamiento de protones de aproximadamente 90 kHz. Se recogieron 32 imágenes. El retraso del reciclo se ajustó a 90 segundos para garantizar la adquisición de espectros cuantitativos. Los tiempos de relajación longitudinal de protones (¹H T₁) se calcularon sobre la base del experimento de relajación de recuperación de inversión de protones detectado con flúor. Los tiempos de relajación longitudinal con flúor (¹⁹F T₁) se calcularon sobre la base de un del experimento de relajación de recuperación de inversión de protones detectado con flúor. Los espectros se referenciaron usando una muestra externa de ácido trifluoroacético (50% V/V en H₂O), estableciendo su resonancia en -76,54 ppm. Las tablas 14 a 19 enumeran los desplazamientos químicos en flúor en ppm de las formas A, B, C, D, E y F de atorvastatina de magnesio, respectivamente.

65

ES 2 304 335 T3

TABLA 14

5

Desplazamientos químicos en ^{19}F [ppm] $\pm 0,2$
-108,4 (hombro)
-112,6

10

15

TABLA 15

20

Desplazamientos químicos en ^{19}F [ppm] $\pm 0,2$
-115,7

25

30

TABLA 16

35

Desplazamientos químicos en ^{19}F [ppm] $\pm 0,2$
-109,6 (hombro)
-113,0

40

45

TABLA 17

50

Desplazamientos químicos en ^{19}F [ppm] $\pm 0,2$
-110,0
-111,7
-114,7
-119,8

55

60

65

ES 2 304 335 T3

TABLA 18

5	Desplazamientos químicos en ^{19}F [ppm] $\pm 0,2$
10	-113,0
	-118,8
15	-122,1 (hombro)

TABLA 19

20	Desplazamientos químicos en ^{19}F [ppm] $\pm 0,2$
25	-114,7
	-118,8 (hombro)
30	-119,8
	-122,3

35 Las formas de atorvastatina de magnesio descritas en la presente memoria descriptiva pueden existir en formas anhidras, así como contienen varias cantidades de agua y/o disolventes. Las formas anhidras, hidratadas y solvatadas de atorvastatina de magnesio están destinadas a entrar dentro del ámbito de la presente invención. La forma E de atorvastatina de magnesio descrita en la presente memoria descriptiva, con independencia de la cantidad de agua y/o disolvente que tienen difractogramas en polvo de rayos X equivalentes, está dentro del ámbito de la presente invención.

40 Las formas nuevas de atorvastatina de magnesio descritas en la presente memoria descriptiva tienen propiedades ventajosas.

45 La capacidad de un material para formar buenos comprimidos a escala comercial depende de la variedad de propiedades físicas del fármaco, tales como, por ejemplo, los índices de formación de comprimidos descritos por Hiestand H, Smith D. Indices of tableting performance. Powder Technology, 1984; 38: 145-159. Estos índices pueden usarse para identificar formas de atorvastatina de magnesio que tienen mejor rendimiento para la formación de comprimidos. Uno de tales índices es el índice de fractura quebradiza (BFI), que refleja la fragilidad, y varía de 0 (buena-baja fragilidad) a 1 (mala-alta fragilidad).

50 Las condiciones exactas en las que se forman las formas A, B, C, D, E y F de atorvastatina de magnesio pueden determinarse empíricamente y en la presente memoria descriptiva se describen procedimientos que se ha descubierto que son adecuados en la práctica.

55 El compuesto de la presente invención se puede preparar y administrar en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. El compuesto de la presente invención puede administrarse mediante inyección, es decir por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Asimismo, el compuesto de la presente invención se puede administrar mediante inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, el compuesto de la presente invención se puede administrar por vía transdérmica. Será obvio para los expertos en la técnica que las formas de dosificación siguientes pueden comprender como componente activo el compuesto de la presente invención.

60 Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir del compuesto de la presente invención, los transportadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un transportador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos o un material de encapsulación.

ES 2 304 335 T3

En polvos, el transportador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

5 En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el transportador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuados y compactados en la forma y el tamaño deseados.

10 El polvo y los comprimidos contienen, preferentemente, de dos o diez a aproximadamente setenta por ciento del compuesto activo. Transportadores adecuados con carbonato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" está destinado a incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como transportador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros transportadores, está rodeado por un transportador, que, por tanto, está asociado con él. De igual forma, se incluyen obleas y pastillas. Comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

15 Para preparar supositorios, en primer lugar se funde una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa de forma homogénea en el interior, como, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño adecuado, se dejan enfriar y, de este modo, solidifican.

20 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, enemas de retención y emulsiones, por ejemplo soluciones de agua o de agua propilenglicol. Para la inyección parenteral, las preparaciones líquidas se pueden formular en solución acuosa de polietilenglicol.

25 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar mediante la disolución del componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes y espesantes, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar mediante dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

30 También se incluyen preparaciones de forma sólida, que están destinadas a convertirse, poco antes de usar, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes ratificales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

35 Preferentemente, la preparación farmacéutica esté en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, en la que el encase contiene cantidades pequeñas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla en sí misma p puede ser el número adecuado de cualquiera de éstas en forma envasada.

40 La cantidad de componente activo en una preparación de dosificación unitaria puede variarse o ajustarse de 0,5 mg a 100 mg, preferentemente de 2,5 a 80 mg de acuerdo con la aplicación concreta y la potencia del componente activo. La composición puede también contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

45 En el uso terapéutico como agentes hipolipídemicos y/o hipocolesterolémicos y agentes para tratar la HPB, la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer, las formas A, B, C, D, E y F de atorvastatina de magnesio se administran a la dosis inicial de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 80 mg al día. Dosis diarias útiles incluyen aquéllas en el intervalo de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg. No obstante, las dosis pueden variarse en función de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto que se esté empleando. La determinación de la dosis adecuada para una situación concreta está dentro de la experiencia en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis menores, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo la circunstancia. Por comodidad, la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

50 La forma A de atorvastatina de magnesio puede prepararse mediante la disolución de la forma lactona de atorvastatina (patente de EE.UU. N° 5.273.995) en un disolvente en el que las formas tanto de lactona como de sal de sodio son solubles. Entre los disolventes útiles se incluyen alcoholes de menor peso, tales como metanol y etanol, agua o tetrahidrofurano (THF) o mezclas de los mismos. A la solución se añade NaOH con agitación a una temperatura de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C, seguido por la lenta adición de una sal de magnesio, tal como MgCl₂, o una forma hidratada de la misma. Después, se puede enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente para dar una suspensión y un precipitado, que puede filtrarse de la suspensión. Después, se puede añadir agua lentamente a la solución resultante con agitación para producir un segundo precipitado de atorvastatina de magnesio, forma A, que
65 después se puede eliminar mediante filtración.

ES 2 304 335 T3

La forma B de atorvastatina de magnesio puede prepararse mediante la suspensión de una muestra de la forma A, comentada en lo que antecede, en un disolvente orgánico aromático, tal como benceno, xileno, orto-xileno, para-xileno, meta-xileno, tolueno etc., a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C y agitando hasta obtener la forma B de atorvastatina de magnesio.

5

La forma C de atorvastatina de magnesio se puede obtener mediante la suspensión de una muestra de la forma A, descrita en lo que antecede, en una mezcla de acetonitrilo y agua a temperatura ambiente, en la que el acetonitrilo no es más del 80% pero no menos del 50% de la mezcla acetonitrilo/agua (volumen/volumen). La mezcla resultante puede después agitarse a temperatura ambiente hasta que se produce la forma C.

10

La forma D de atorvastatina de magnesio se puede preparar mediante la suspensión de una muestra de la forma A, descrita en lo que antecede, en una mezcla de aproximadamente 9/1 (volumen/volumen) de 2-propanol/agua a temperatura ambiente y agitación de la mezcla resultante hasta que se obtiene la forma D.

15

La forma E de atorvastatina de magnesio se puede preparar mediante la suspensión de una muestra de la forma A, descrita en lo que antecede, en agua a temperatura ambiente y agitación hasta que se obtiene la forma E.

20

La forma F de atorvastatina de magnesio se puede obtener mediante la suspensión de una muestra de la forma A, descrita en lo que antecede, en agua a una temperatura de aproximadamente 45°C a aproximadamente 100°C y con agitación de la mezcla resultante hasta que se obtiene la forma F.

25

Los expertos en la técnica entenderán que las formas de atorvastatina de magnesio se obtendrán en diferentes cantidades en función de la cantidad de tiempo que se gasta en las etapas anteriores. Se pueden obtener cantidades de las formas deseadas en periodos de un día a 50 días mediante los procedimientos anteriores. También se entenderá que se pueden usar los procedimientos conocidos en la técnica para obtener el material de atorvastatina de magnesio deseado a partir de la suspensión resultante, tal como filtración en centrífuga.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los procedimientos para preparar los compuestos de la invención:

30

Ejemplo 1

Hemi sal de magnesio de ácido [R-(R,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamina)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (formas A, B, C, D, E y F de atorvastatina de magnesio)*

35

Forma A de atorvastatina de magnesio

40

45

Una muestra de 6,0 g de la forma lactona de atorvastatina (patente de EE.UU. n° 5.273.995) se disolvió en 100 ml de metanol a temperatura ambiente. Después, a la mezcla se añadieron aproximadamente 11,8 ml de NaOH 1N (1,05 equivalentes mol). A continuación, la solución se agitó a 50°C durante aproximadamente 1 hora. Después, a la mezcla de reacción se añadió lentamente una solución de 1,19 g de MgCl₂·6H₂O en 5 ml de H₂O (0,55 equivalentes mol). Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el precipitado resultante se eliminó mediante filtración al vacío a través de un filtro de membrana de nylon de 0,45 μm. Después, lentamente se añadieron a la solución filtrada aproximadamente 100 ml de H₂O, que produjo que se formara un precipitado blanco. La suspensión resultante se agitó después durante aproximadamente 30 minutos. Después, la muestra sólida se aisló mediante filtración al vacío. El sólido filtrado se secó después al vacío a 70°C durante aproximadamente 2 horas para dar 5,8 g de la forma A de atorvastatina de magnesio.

50

Forma B de atorvastatina de magnesio

55

Una muestra de 50 mg de la forma A de atorvastatina de magnesio (preparada tal como se ha descrito en lo que antecede) se suspendió en 0,25 ml de ortoxileno a 45°C durante 28 días usando agitación magnética a 400 rpm. Después, la muestra sólida se aisló mediante filtración en centrífuga a través de un filtro de membrana de nylon de 0,45 μm. Después, el filtrado sólido se secó al aire en condiciones ambientales durante aproximadamente 5 horas para dar la forma B de atorvastatina de magnesio.

60

Forma C de atorvastatina de magnesio

65

Una muestra de 50 mg de la forma A de atorvastatina de magnesio (preparada tal como se ha descrito en lo que antecede) se suspendió en 0,75 ml de acetonitrilo:agua (8:2, v/v) a temperatura ambiente durante 28 días usando agitación magnética a 300 rpm. Después, la muestra sólida se aisló mediante filtración en centrífuga a través de un filtro de membrana de nylon de 0,45 μm. Después, el filtrado sólido se secó al aire en condiciones ambientales durante aproximadamente 5 horas para dar la forma C de atorvastatina de magnesio.

ES 2 304 335 T3

Forma D de atorvastatina de magnesio

Una muestra de 50 mg de la forma A de atorvastatina de magnesio (preparado tal como se ha descrito en lo que antecede) se suspendió en 1 ml de 2-propanol-agua (9:1, v/v) a temperatura ambiente durante 28 días usando 5 agitación magnética a 300 rpm. Después, la muestra sólida se aisló mediante filtración en centrífuga a través de un filtro de membrana de nylon de 0,45 μm . Después, el filtrado sólido se secó al aire en condiciones ambientales durante aproximadamente 5 horas para dar la forma D de atorvastatina de magnesio.

10 *Forma E de atorvastatina de magnesio*

Una muestra de 50 mg de la forma A de atorvastatina de magnesio (preparado tal como se ha descrito en lo que antecede) se suspendió en 3 ml de agua a temperatura ambiente durante 28 días usando agitación magnética a 300 15 rpm. Después, la muestra sólida se aisló mediante filtración en centrífuga a través de un filtro de membrana de nylon de 0,45 μm . Después, el filtrado sólido se secó al aire en condiciones ambientales durante aproximadamente 5 horas para dar la forma E de atorvastatina de magnesio.

20 *Forma F de atorvastatina de magnesio*

Una muestra de 50 mg de la forma A de atorvastatina de magnesio (preparado tal como se ha descrito en lo que antecede) se suspendió en 1 ml de agua a 45°C durante 28 días usando agitación magnética a 300 rpm a 400 rpm. Después, la muestra sólida se aisló mediante filtración en centrífuga a través de un filtro de membrana de nylon de 0,45 μm . Después, el filtrado sólido se secó al aire en condiciones ambientales durante aproximadamente 5 horas para 25 dar la forma F de atorvastatina de magnesio.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 304 335 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una forma E de atorvastatina de magnesio que tiene un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que contiene valores: 122,0, 128,9 y 137,8 ppm.

2. Una forma E de atorvastatina según la reivindicación 1, que tiene un espectro de RMN en ^{19}F en estado sólido que contiene valores: -113,2,0, -118,9 y -122,1 ppm.

10 3. Una composición farmacéutica que comprende una forma E de atorvastatina de magnesio, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Una forma E de atorvastatina de magnesio según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso como medicamento.

15 5. Una forma E de atorvastatina de magnesio según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna o enfermedad de Alzheimer.

20 6. El uso de una forma E de atorvastatina de magnesio según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna o enfermedad de Alzheimer.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

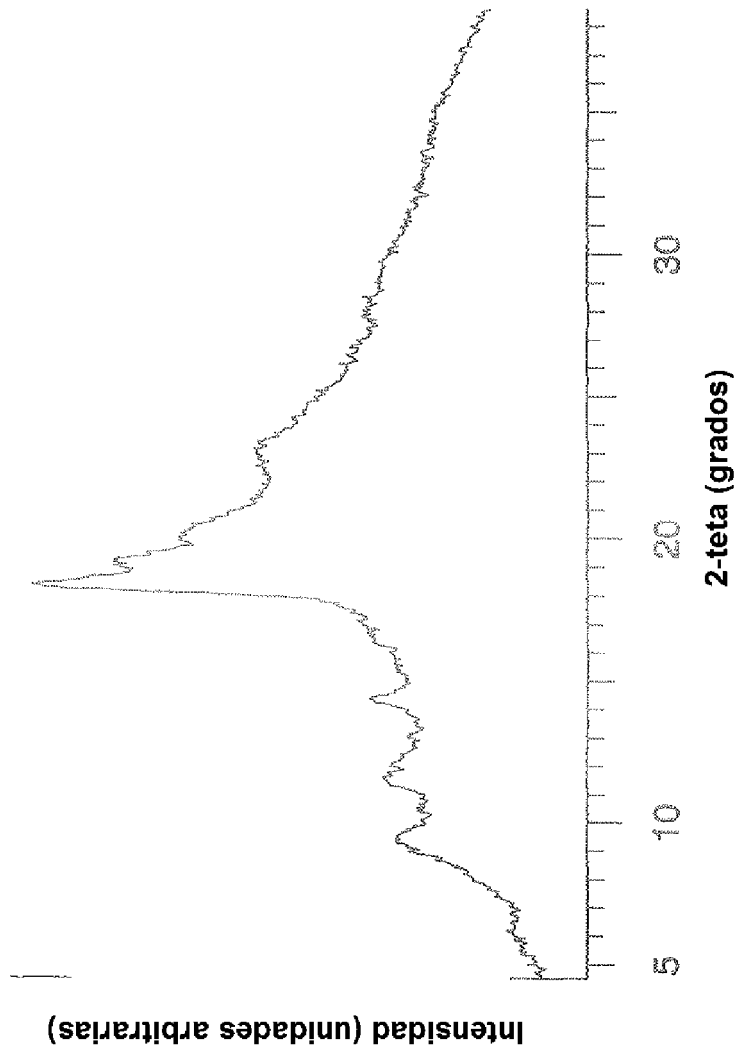


Fig. 1

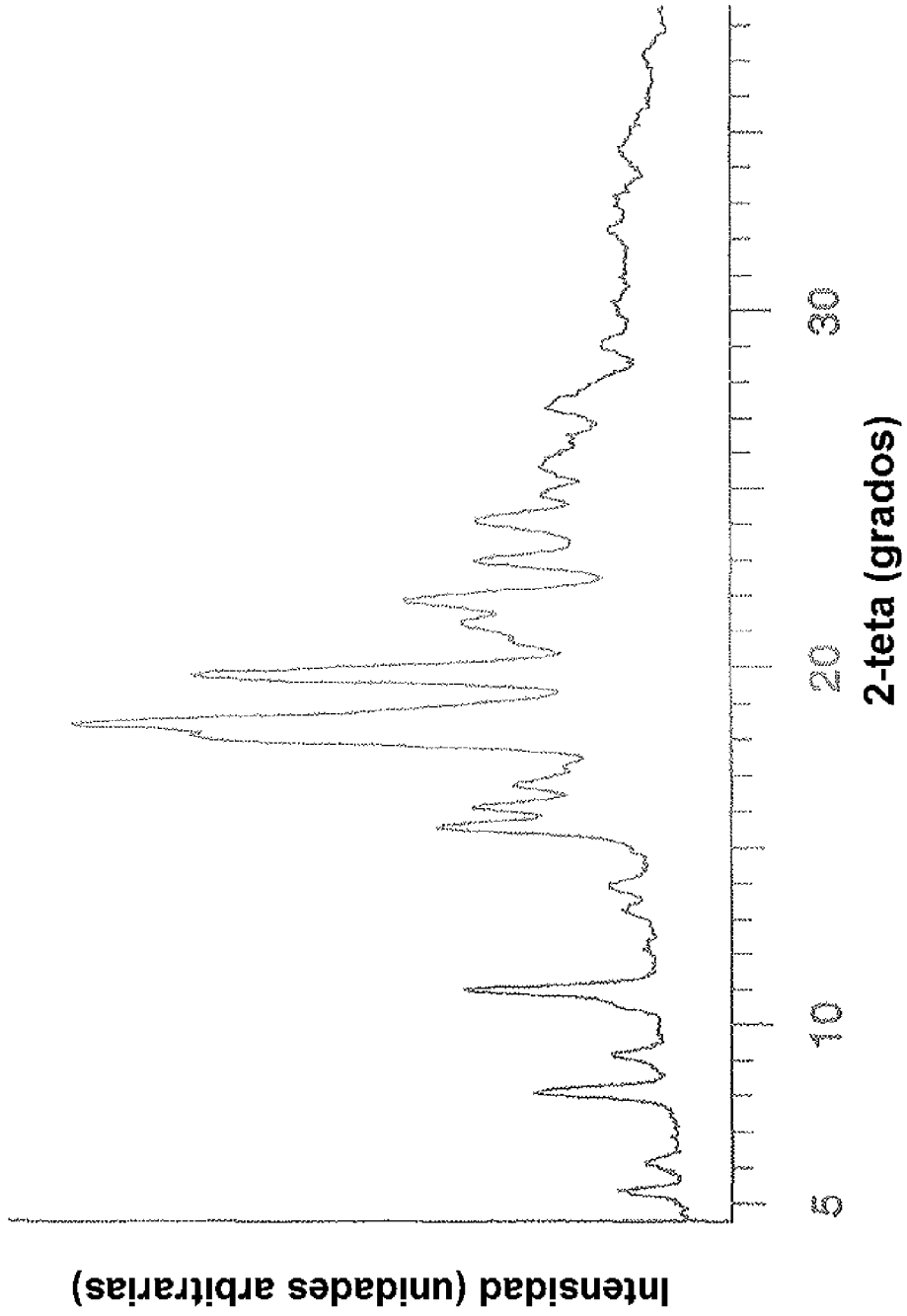


Fig. 2

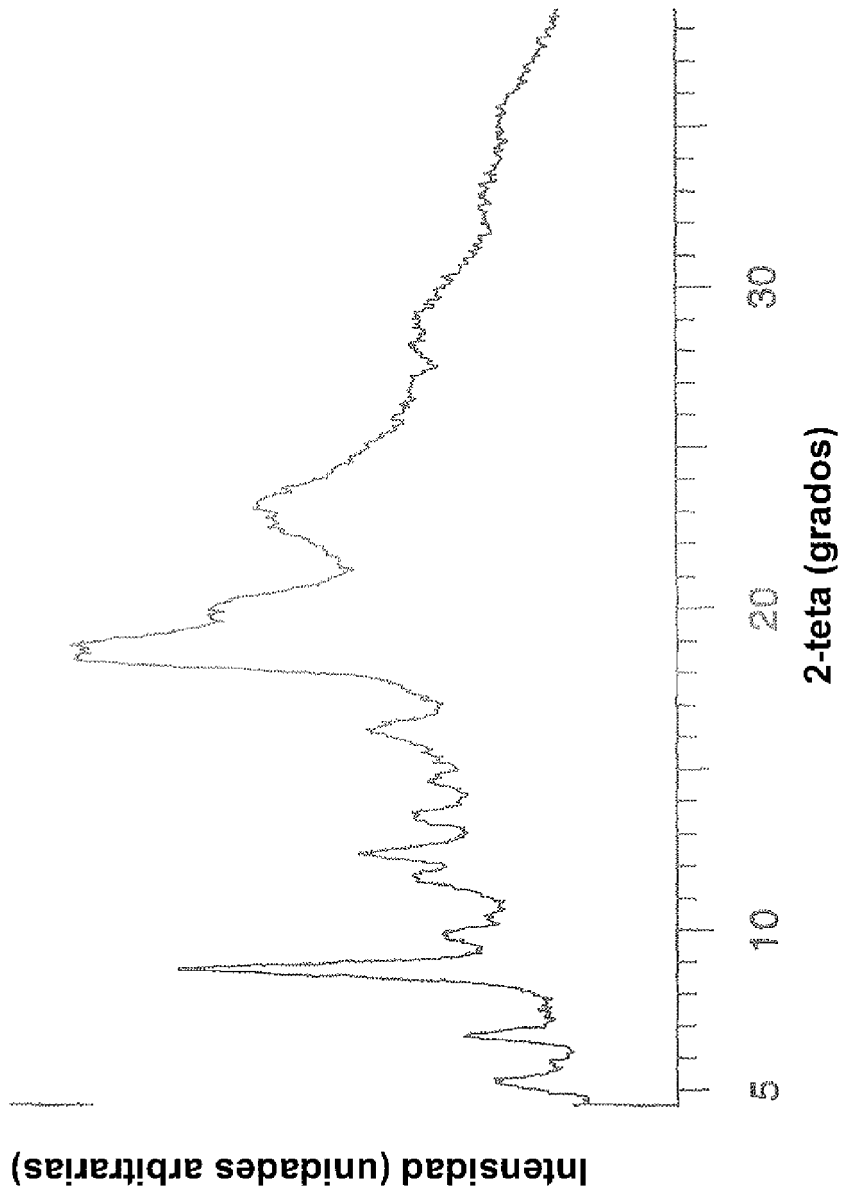


Fig. 3

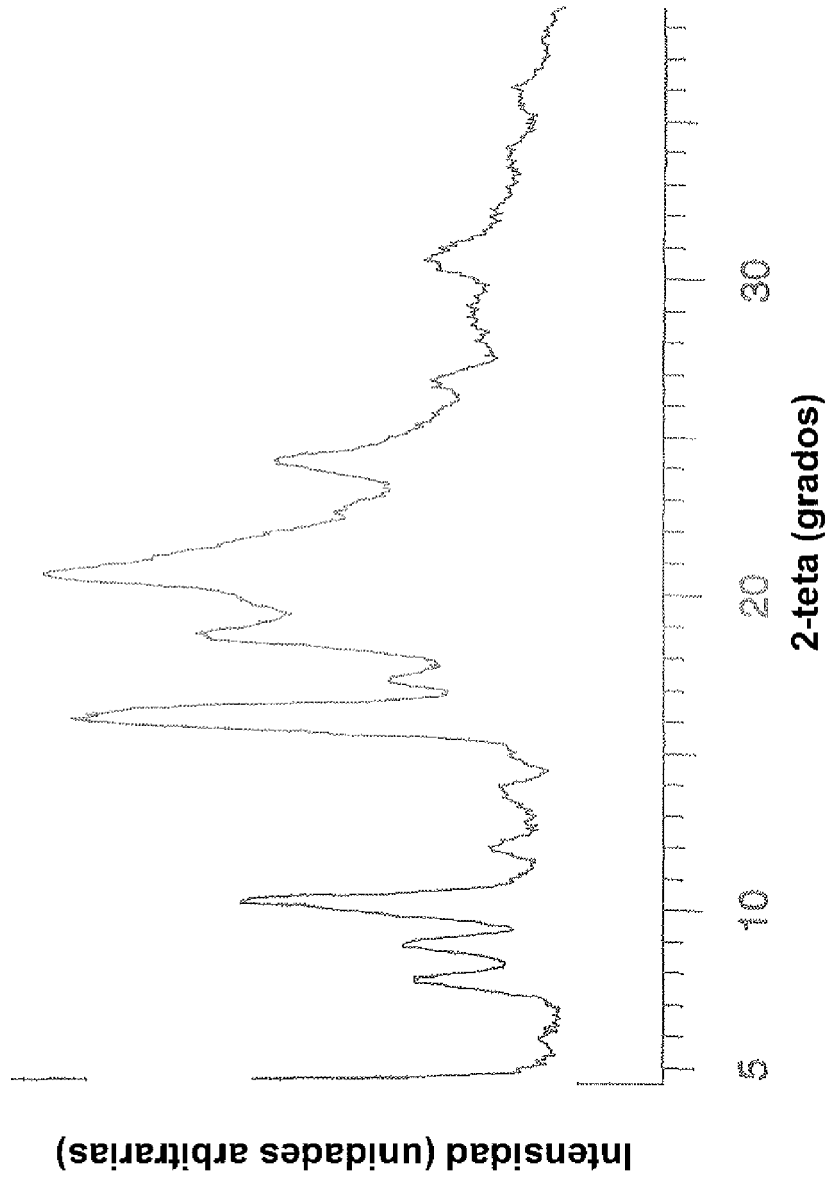


Fig. 4

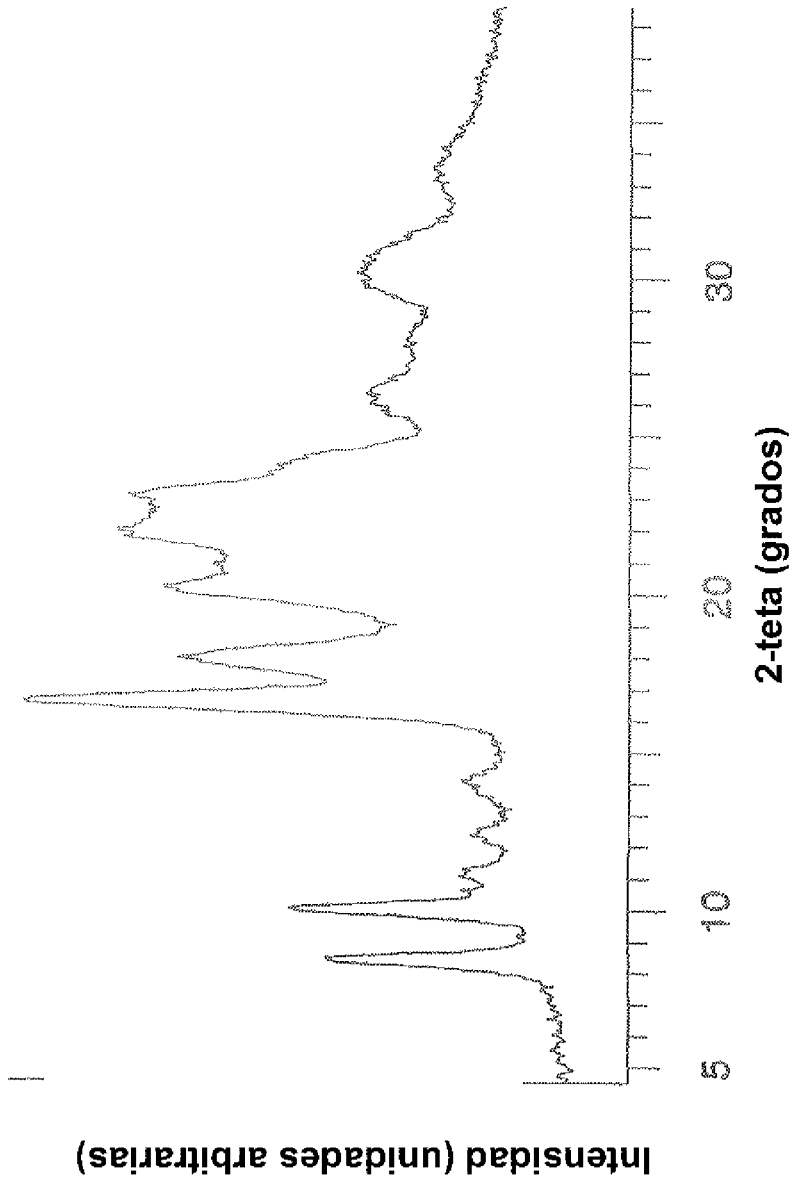


Fig. 5

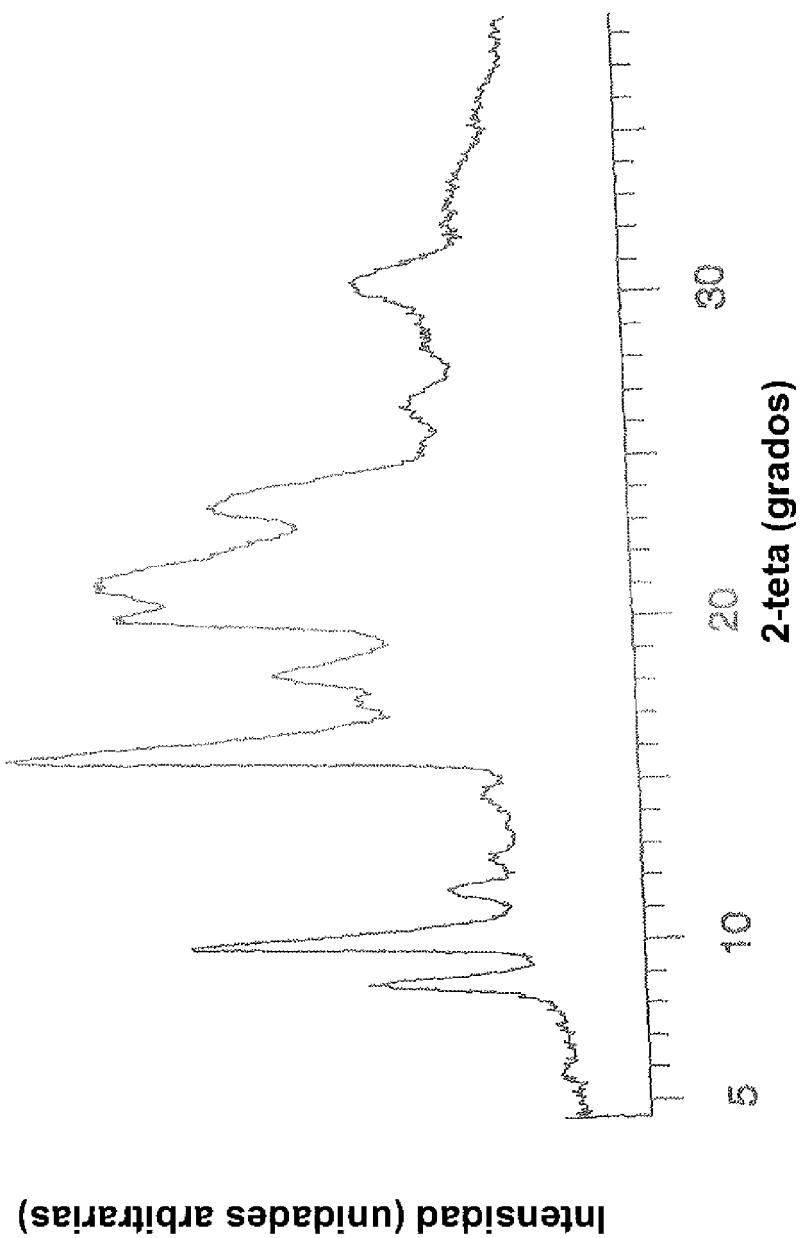


Fig. 6

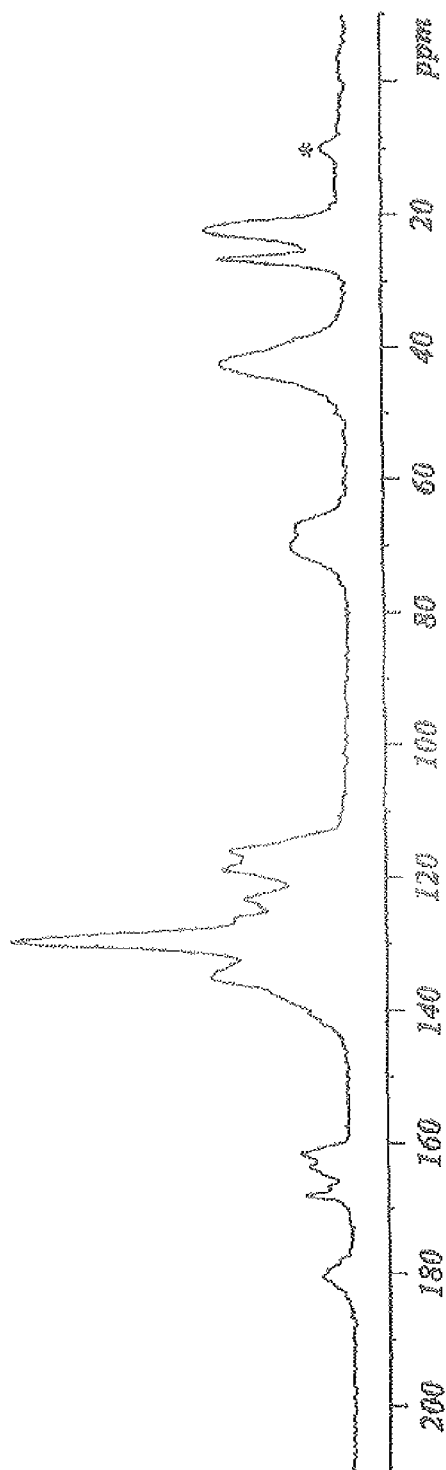


FIG. 7

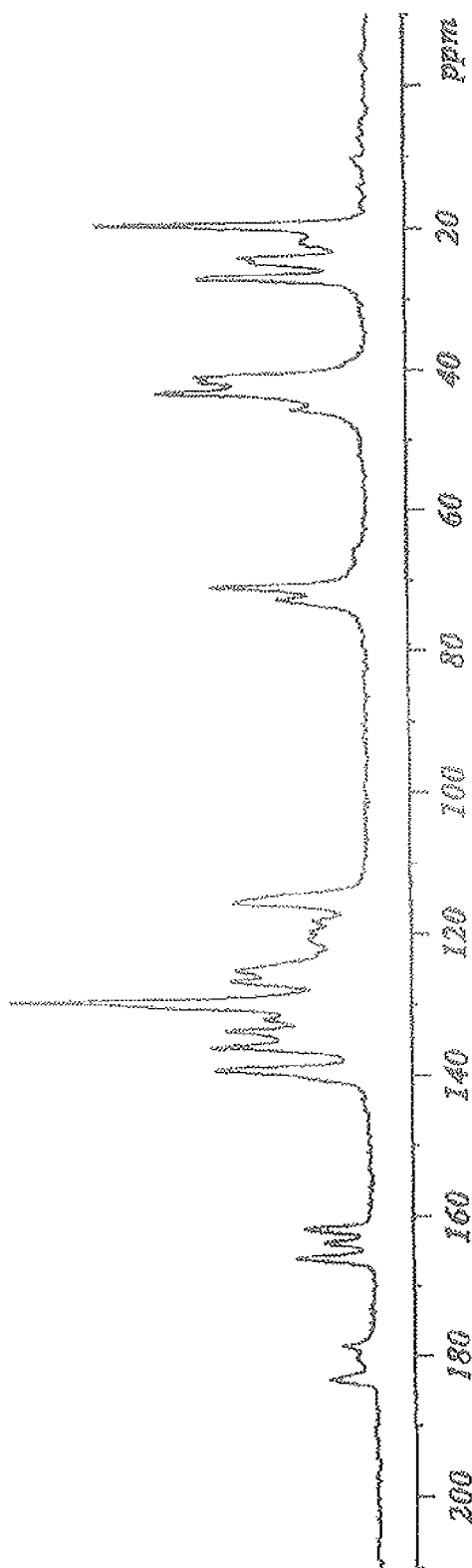


Fig. 8

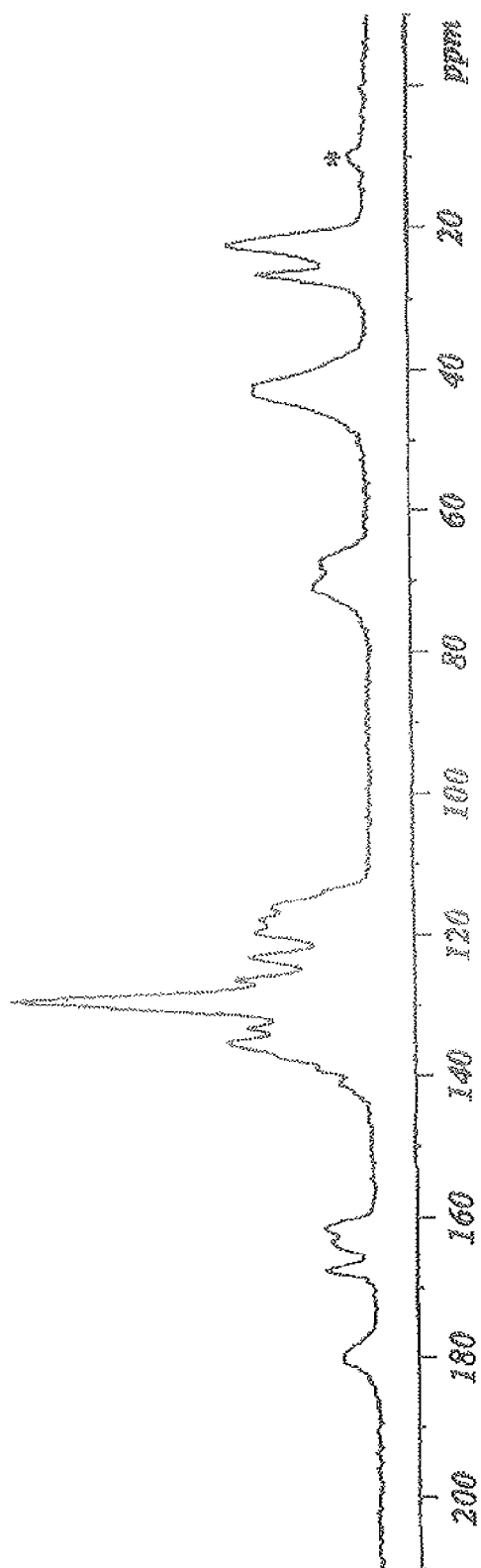


FIG. 9

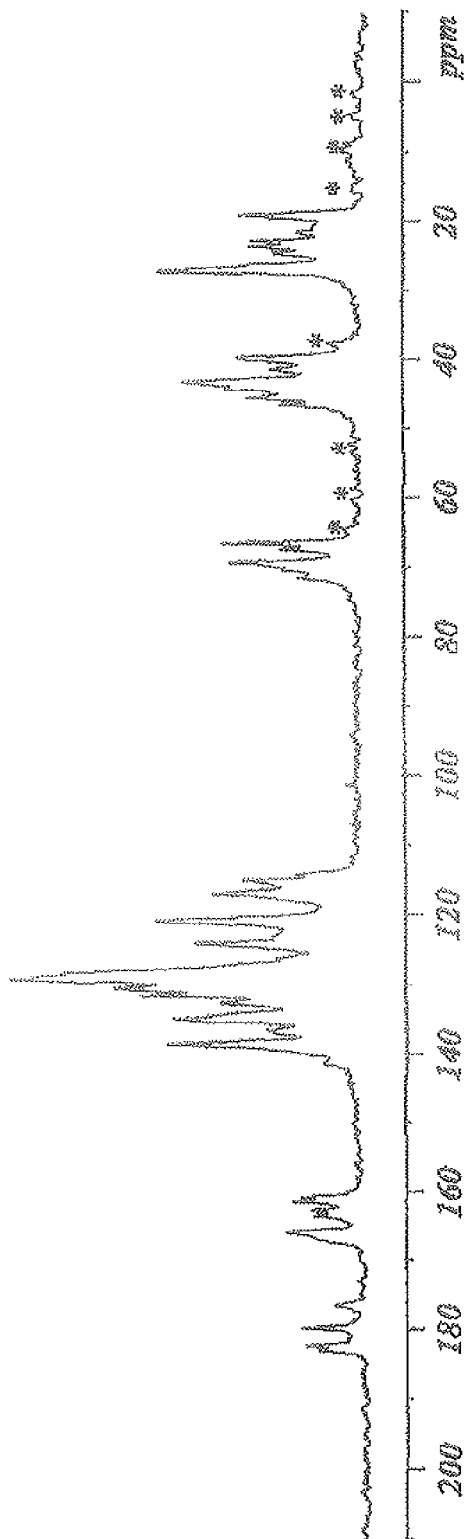


FIG. 10

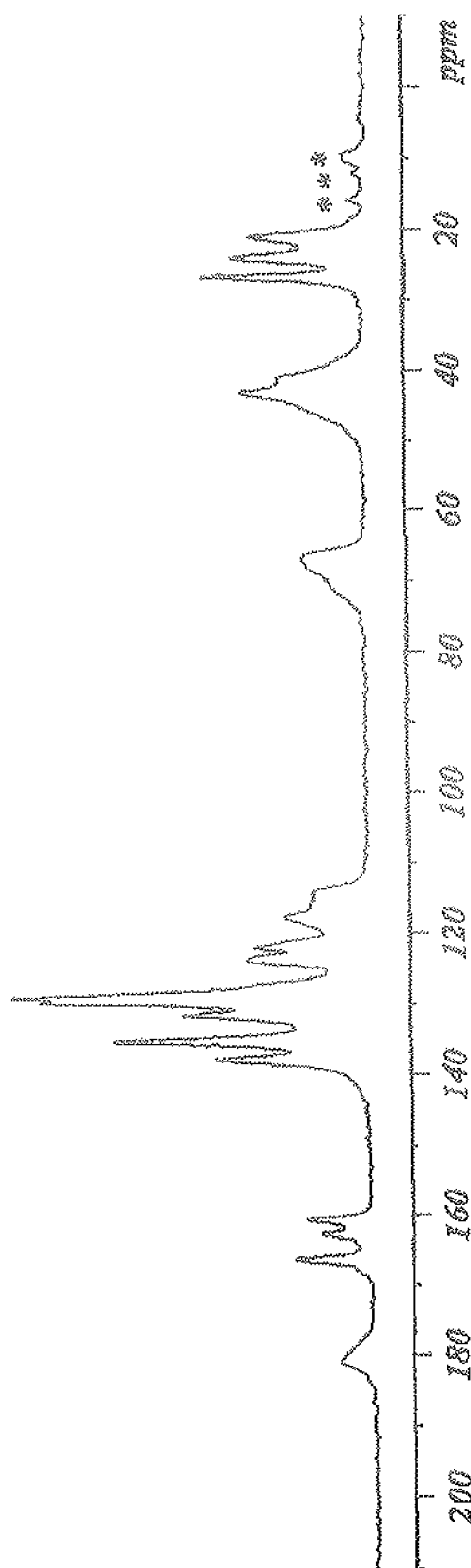


Fig. 11

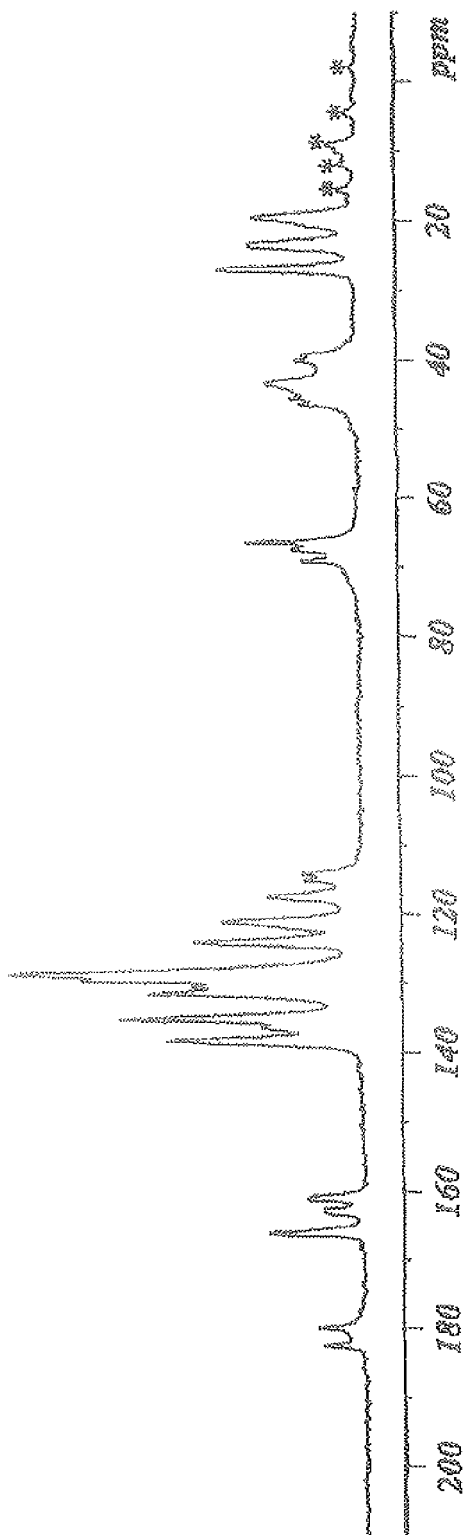


Fig. 12

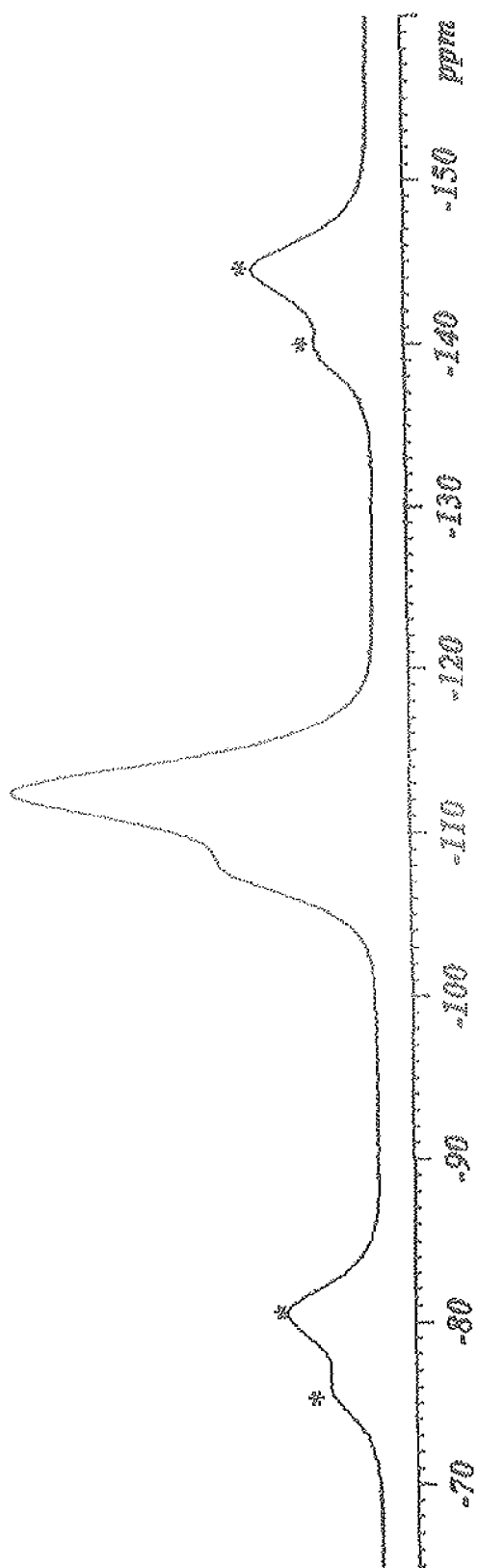


FIG. 13

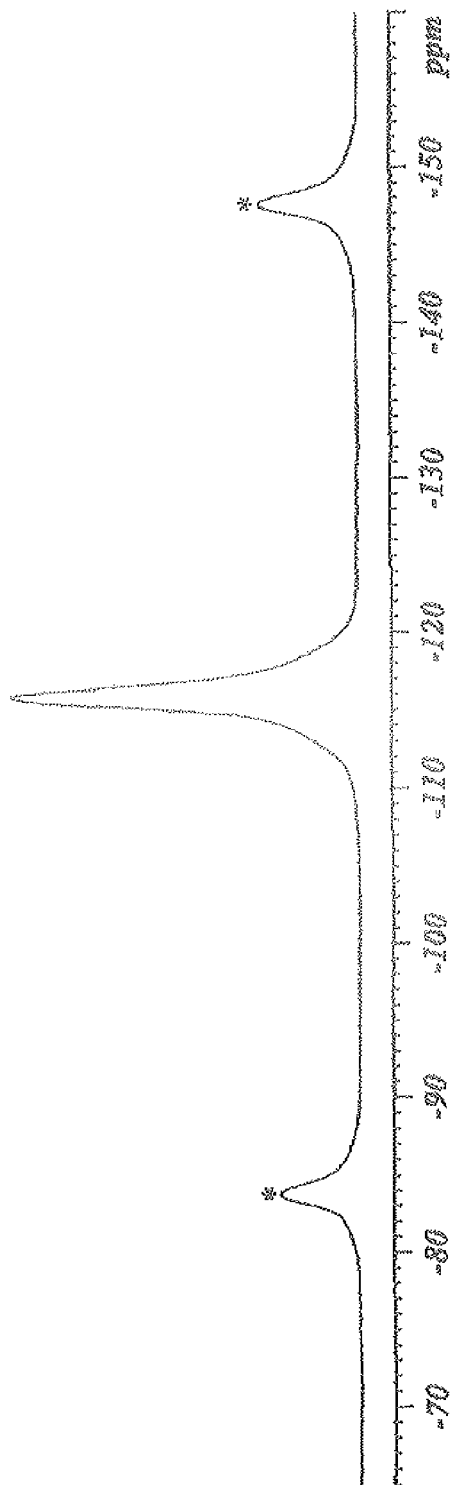


Fig. 14

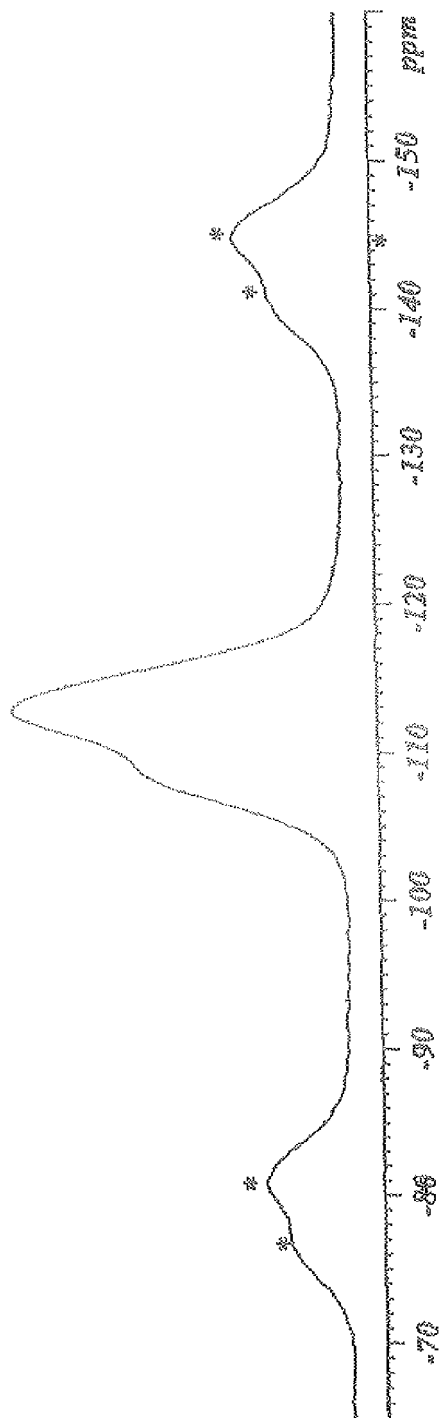


Fig. 15

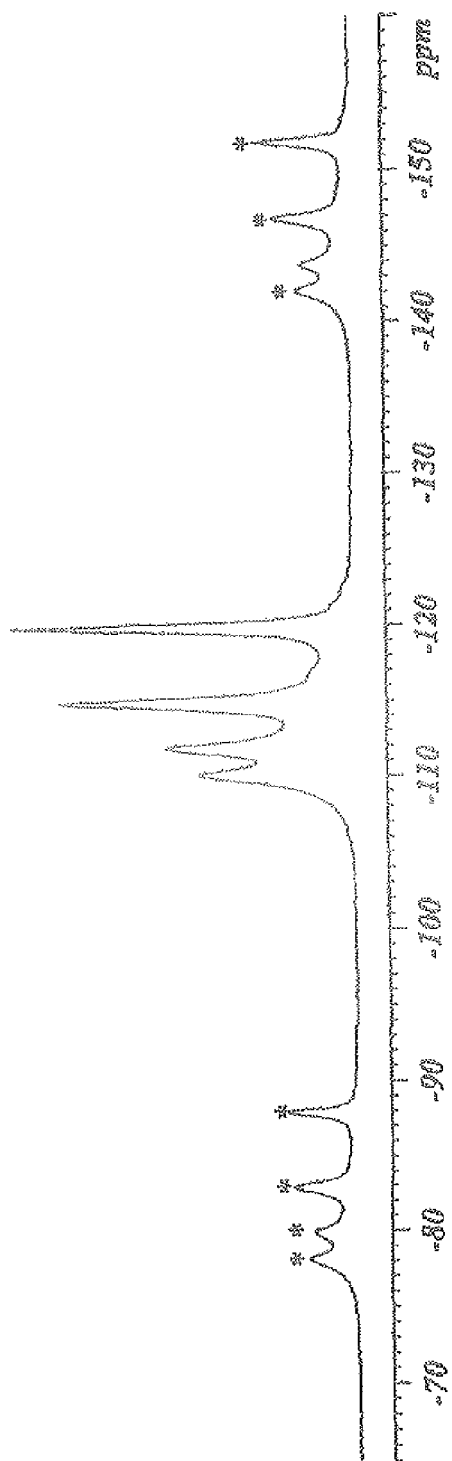


Fig. 16

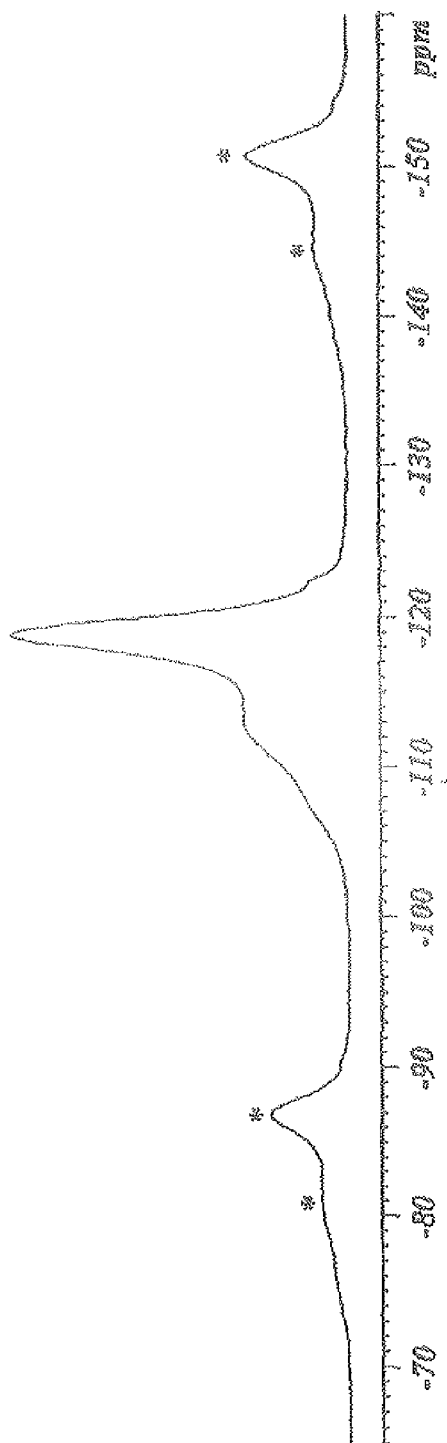


FIG. 17

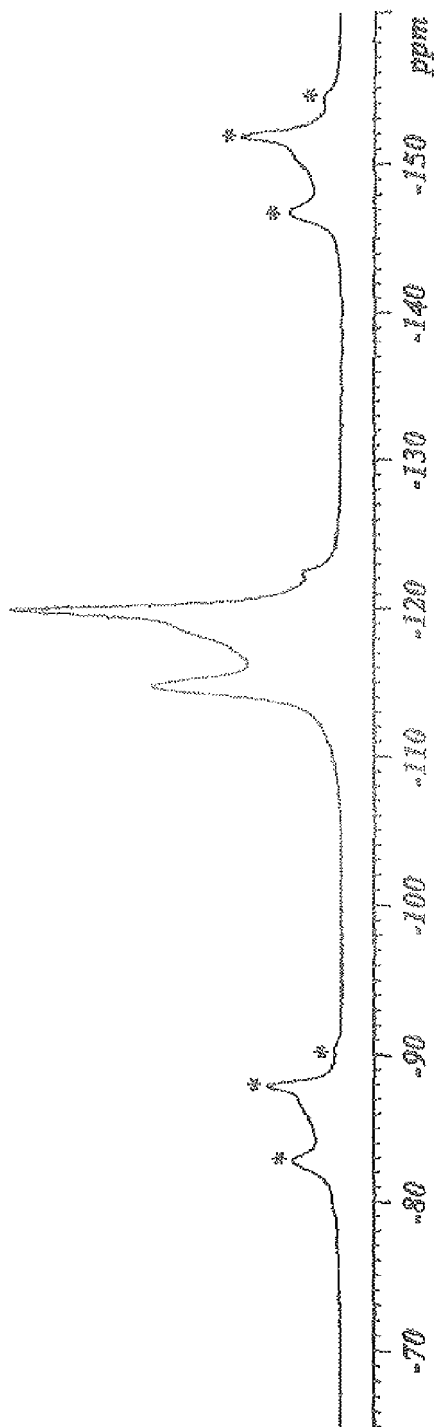


Fig. 18