



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2007 00700**

(22) Data de depozit: **07.04.2006**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.07.2015** BOPI nr. 7/2015

(30) Prioritate:

**08.04.2005 HU P 05 00370; 14.02.2006 HU  
P 06 00120**

(41) Data publicării cererii:

**30.07.2008** BOPI nr. 7/2008

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **HU 2006/000026 07.04.2006**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 2006/106372 12.10.2006**

(73) Titular:

• **EGIS GYOGYSZERGYAR NYILVANOSAN  
MUKODO RESZVENYTARSASAG,  
KERESZTURI UT 30-38, BUDAPESTA, HU**

(72) Inventatori:

• **BARKOCZY JOZSEF, SZIROM U.4-6,  
BUDAPESTA, HU;**  
• **KOTAY NAGY PETER, VAC, NAGYMEZO  
U.73, VAC, HU;**  
• **SIMIG GYULA, HOLLOSY S.U.25,  
BUDAPESTA, HU;**

• **CSELENYAK JUDIT, THOMAN I. U.4,  
BUDAPESTA, HU;**

• **SZENT-KIRALLYI ZSUZSANNA,  
TUZLILIOM U.51, BUDAPESTA, HU;**

• **BARTHA FERENC, KABAY YANOS  
U.3-5/5, TISZAVASVARI, HU;**

• **KATONA ZOLTAN, POZSONYI U.31,  
EGER, HU;**

• **VERECZKEYNE DONATH GYORGYI,  
SAN MARCO U.52, BUDAPESTA, HU;**

• **NAGY KALMAN, TURISTA U.2/A,  
BUDAPESTA, HU;**

• **NEMETH NORBERT, UTTORO U.26/B,  
SOPRON, HU;**

• **RUZSICS GYORGY, DOZSA GYORGY  
U.21, HOGYESZ, HU**

(74) Mandatar:

**CABINET M.OPROIU - CONSILIERE ÎN  
PROPRIETATE INTELECTUALĂ S.R.L.,  
STR.POPA SAVU NR.42, PARTER,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**WO 02/43732 A**

### (54) PROCEDU PENTRU PREPARAREA UNEI NOI FORME CRISTALINE POLIMORFE A SĂRII DE HEMICALCIU A ATORVASTATINULUI

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o formă polimorfă, cristalină, a sării hemicalcice a atorvastatinului [sarea de calciu a acidului (3R,5R)-7-[3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-2-(4-fluorfenil)-5-(1-metiletil)-1H-pirol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoic (2:1)], la preparatele medicinale care o conțin, la un procedeu de preparare a acesteia și la utilizarea acestei forme polimorfe. Forma polimorfă conform invenției are o difractogramă cu raze X, prezentată în fig. 1.

Revendicări: 4

Figuri: 2

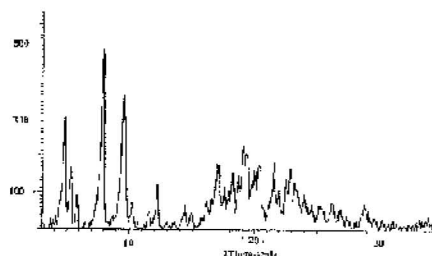


Fig. 1

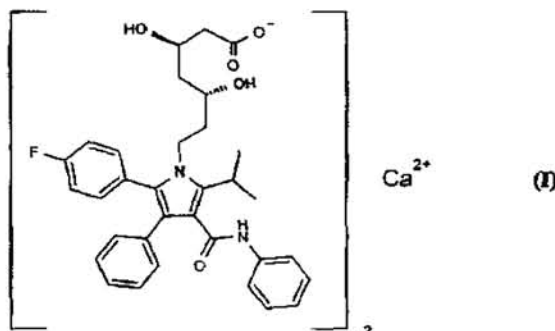
Examinator: dr. chimist CONSTANTINESCU ADELA



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

# RO 123642 B1

1 Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru prepararea unei noi forme B-52  
cristaline polimorfe a sării de hemicalciu a atorvastatinului [sarea de calciu a acidului (3R,  
3 5R)-2-(4-fluorofenil)-(3,5-dihidroxi-5-(1-metiletil)-[3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirol-1-  
heptanoic (2:1)] cu formula I,



utilizat ca produs farmaceutic.

17 Sunt de asemenea prezentate preparate medicinale care conțin noua formă  
polimorfă și utilizarea noii forme polimorfe pentru prepararea de produse medicinale.

19 Sarea de hemicalciu a atorvastatinului [sarea de calciu (2:1) a acidului (3R, 5R)-2-(4-  
fluorofenil)-3,5-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirol-1-hepta-  
21 noic] cu formula I, care s-a denumit mai sus ca sarea de hemicalciu a atorvastatinului, este  
un inhibitor al enzimei 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimă A reductază prezentă în ficat.  
23 Enzima menționată joacă rol distinct în biosinteza colesterolului. Datorită acestui efect, sarea  
de hemicalciu a atorvastatinului cu formula I poate fi utilizată foarte eficient ca ingredient  
25 activ farmaceutic pentru scăderea concentrației de colesterol și lipide din sânge.

Au fost descrise câteva procedee pentru prepararea sării de hemicalciu a  
27 atorvastatinului. Procedeele menționate sunt cuprinse în descrierile din brevetele europene  
nr. **330172**, **409281**, **448552**, **553213** și **687263**. În partea următoare a prezentei descrieri,  
29 sarea de hemicalciu a atorvastatinului preparată conform brevetului european nr. **409281** se  
referă la sarea de hemicalciu a atorvastatinului brută.

31 Procedeu pentru prepararea formei cristaline polimorfe I, II și IV a sării de hemicalciu  
a atorvastatinului a fost descris în brevetul european nr. **848705**. Conform brevetului  
33 menționat, forma cristalină polimorfă I a sării de hemicalciu a atorvastatinului s-a obținut fie  
prin însămânțarea soluției sării de hemicalciu a atorvastatinului cu cristale de însămânțare  
35 ale formei polimorfe a sării de hemicalciu a atorvastatinului sau prin suspendarea și agitarea  
amestecului formei I amorphe și cristaline de sare de hemicalciu a atorvastatinului în volum  
37 de 200 ori al amestecului metanol-apă, la 40°C, și cristalizarea formei I polimorfe a sării de  
hemicalciu a atorvastatinului pe durata unei perioade de 17 h.

39 Forma II cristalină polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului s-a preparat din  
amestecul sării amorphe de hemicalciu a atorvastatinului și formei I polimorfe a sării de  
41 hemicalciu a atorvastatinului prin suspendarea materialului de plecare în cantitate de 20 ori  
amestecul 3:2(vol/vol) de metanol și apă și amestecarea suspensiei rezultate timp de 3 zile.

43 Forma IV cristalină polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului poate fi  
preparată din atorvastatin lactonă. Lactona s-a transformat în sarea de hemicalciu în soluție,  
45 amestecul apos s-a încălzit la cel puțin 65-70°C timp de 5 min și s-a răcit până la 55-65°C.  
Cristalele s-au filtrat, s-au agitat în metanol la 55-65°C, suspensia s-a răcit până la 25-30°C  
47 și forma polimorfă IV a atorvastatinului de hemicalciu s-a îndepărtat prin filtrare.

# RO 123642 B1

Forma III cristalină polimorfă a sării de hemicalcium a atorvastatinului s-a descris în brevetul european nr. 848704.	1
În afară de formele cristaline menționate mai sus s-au preparat suplimentar numeroase forme cristaline polimorfe ale sării de hemicalcium a atorvastatinului. Astfel de forme cristaline s-au descris în cererile de brevet european nr. 1235799, 1332130, 1341785, 1363621, 1425287, 1465865, 1480950, 1423364, 1414796, 1472220 și în cererea de brevet internațional WO 02/43732. Forme cristaline ale sării de hemicalcium a atorvastatinului cu formula I conțin suplimentar la sarea de hemicalcium a atorvastatinului 1-9 mol de apă legată în rețeaua cristalină, calculată pe baza cantității molare a sării de hemicalcium a atorvastatinului.	3 5 7 9
În conformitate cu stadiul anterior al tehnicii, sarea de hemicalcium a atorvastatinului amorfă este de asemenea cunoscută și poate fi preparată prin procedeul descris în brevetul european nr. 839132 sau în cererea de brevet internațional WO 01/28999.	11
WO 02/43732 descrie forme cristaline polimorfe ale atorvastatinului hemicalcic, procedee de preparare a acestor forme cu o distribuție granulometrică redusă, precum și compoziții farmaceutice în asociere cu alte forme cristaline ale atorvastatinului hemicalcic. Procedeul de preparare a formei X a atorvastatinului hemicalcic cuprinde dizolvarea atorvastatinului hemicalcic cristalin într-un amestec de etanol și apă. Solventul, de preferință, se refluxează și apoi amestecul de reacție se răcește la temperatura camerei.	13 15 17
Caracteristica comună tuturor procedeelor menționate mai sus orientate pentru prepararea formelor cristaline ale sării de hemicalcium a atorvastatinului constă în faptul că procedeele menționate utilizează cristalizarea controlată, în care polaritatea soluției care conține sarea de hemicalcium a atorvastatinului este scăzută prin adăugarea unui solvent apolar sau puțin polar, până când se obține sarea de hemicalcium a atorvastatinului în formă cristalină sau sarea de hemicalcium a atorvastatinului solidă amorfă sau cristalină este s-a agitată într-un solvent sau un amestec de solvenți până când se obține o formă cristalină a sării de hemicalcium a atorvastatinului diferită față de cea a materiei prime.	19 21 23 25
În procedeul convențional de cristalizare, totuși, solventul este adăugat la substanța ce urmează a fi recristalizată și suspensia rezultantă este încălzită până la dizolvare. Soluția astfel obținută este filtrată pentru a îndepărta mecanic și impuritățile puțin solubile, ceea ce este esențial pentru a atinge gradul necesar de puritate. Filtrarea joacă un rol important în dezvoltarea formei cristaline uniforme, întrucât nucleele de cristalizare introduse din exterior pot uneori să fie îndepărtate numai pe această cale. Ulterior filtrării, filtratul este răcit, ceea ce are ca rezultat cristalizarea substanței dizolvate. Pentru a spori cristalizarea, suspensia este răcită suplimentar cu apă cu gheață sau altă substanță de răcire și produsul cristalin care a rezultat este filtrat.	27 29 31 33 35
În cererea de brevet internațional WO 01/28999, este descris un procedeu pentru prepararea de atorvastatinului hemicalcic amorf. Procedeul menționat cuprinde precipitarea atorvastatinului hemicalcic dintr-un solvent protic, de exemplu, din 2-propanol. În timpul aplicării industriale a procedeului, obiectivul inventatorilor a fost de a atinge un randament mai bun. În conformitate cu experiența generală în cazuri similare, creșterea cantității de solvent puțin polar sau aprotic are ca rezultat creșterea randamentului. Cea mai mare cantitate aplicabilă de solvent aprotic este limitată de către cerințele de puritate ale produsului. Mai mult, când sarea de hemicalcium a atorvastatinului s-a precipitat ca solid amorf din solvenți protici, un specialist în domeniu se așteaptă ca utilizând un amestec dintr-un solvent protic și solvent aprotic puțin polar să se asigure condiții favorabile pentru formarea unui produs amorf.	37 39 41 43 45

# RO 123642 B1

O concluzie similară s-a obținut și de către inventatorii cererii de brevet european nr. **1237864**, care au dizolvat atorvastatinul hemicalcic în solventul protic metanol, au concentrat soluția prin evaporarea parțială a solventului și au amestecat soluția rezultată cu dietileter, care a avut ca rezultat formarea sării de hemicalciu a atorvastatinului amorse.

Problema tehnică de rezolvat prin invenția de față a fost de a asigura un procedeu pentru prepararea sării de hemicalciu a atorvastatinului cristalină, într-o formă ne higroscopică, uniformă, stabilă, de înaltă puritate, adecvată pentru utilizarea în prepararea produselor medicinale.

Obiectivul de mai sus s-a rezolvat conform prezentei invenții.

În mod surprinzător, am găsit că prin dizolvarea sării de hemicalciu a atorvastatinului brută, amorfă sau cristalină, solvații sau amestecurile acestora într-un solvent protic sau într-un amestec care conține unul sau mai mulți solvenți protici și, dacă s-a dorit, un solvent aprotic, opțional prin încălzire cu filtrare ulterioară sau incubare opțional la o temperatură constantă, sau dacă s-a dorit, adăugarea unui cristal de însămânțare poate fi obținută după răcire o nouă formă cristalină polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului.

Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru prepararea unei noi forme B-52 cristaline polimorfe a sării de hemicalciu a atorvastatinului [sarea de hemicalciu a acidului (3R, 5R)-2-(4-fluorofenil)-3,5-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirol-1-heptanoic cu formula I și solvații săi, care corespund datelor de difracție cu raze X, demonstrate în tabelul 1.

*Tabelul 1*

Unghiul de difracție (2 $\theta$ ) (*)	Valoarea d (Å)	Intensitate (cps)	Intensitate relativă (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9
17,083	5,18634	163	33,8

*Tabelul 1 (continuare)*

Unghiul de difracție (2θ) (*)	Valoarea d (Å)	Intensitate (cps)	Intensitate relativă (%)	
17,542	5,05155	108	22,5	1
17,887	4,95502	104	21,6	3
18,243	4,85894	150	31,1	5
18,691	4,74367	144	30,0	7
19,093	4,64470	225	46,7	9
19,437	4,56314	212	44,1	
19,983	4,43979	160	33,3	11
20,356	4,35922	172	35,7	
21,562	4,11808	181	37,5	13
21,935	4,04884	101	21,1	
22,595	3,93198	131	27,3	15
22,887	3,88247	163	33,9	
23,284	3,81716	126	26,1	17
24,085	3,69203	130	27,1	
24,597	3,61630	67,1	13,9	19
25,297	3,51784	66,0	13,7	
26,224	3,39554	74,2	15,4	21
26,846	3,31830	56,6	11,8	
28,797	3,09776	66,9	13,9	23

În care repetabilitatea măsurării unghiurilor de difracție cu raze X este de aproximativ ± 0,2 grade și a intensităților determinate la un unghi de difracție dat fiind nu mai mare de ± 20%, procedeul menționat cuprinzând:

- dizolvarea sării de hemicalciu a atorvastatinului brută, amorfă sau cristalină, a solvaților săi sau amestecurilor acestora într-un solvent protic sau într-un amestec de solvenți protici care poate conține opțional un solvent aprotic,
- filtrare,
- însămânțarea soluției limpezi cu cristale din forma B-52 polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului,
- răcirea amestecului la temperatura camerei, opțional incubarea amestecului menționat la temperatură constantă și
- separarea formei B-52 cristaline polimorfe de hemicalciu a atorvastatinului, procedeul menționat cuprinzând ca solvent:
  - un amestec de metanol și hexan sau
  - un amestec de metanol și diizopropileter sau
  - un amestec de metanol și acetonă.

# RO 123642 B1

1 În prezenta cerere de invenție, semnificația expresiei „solvat” este o sare care conține  
un rest de solvent care nu poate fi îndepărtat în condițiile uscării sub vid.

3 Conform primului aspect al invenției, se asigură o nouă formă B-52 cristalină polimorfă  
a sării de hemicalciu a atorvastatinului cu formula I și solvații săi, care corespund datelor de  
5 difracție cu raze X demonstrate în tabelul 1 și în fig. 1.

7 Forma B-52 cristalină polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului este o substanță  
nehigroscopică, stabilă, de înaltă puritate, adecvată pentru utilizarea în prepararea produselor  
medicinale, care are proprietăți avantajoase pentru utilizarea în tehnologia farmaceutică.

9 Datele difracției de raze X ale formei cristaline B-52 a formei de hemicalciu a  
atorvastatinului au fost determinate în următoarele condiții experimentale:

11 Instrument: . . . . . Difractometru Bruker D8 Advanced Powder

Radiație: . . . . .  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  ( $\lambda=1,54060 \text{ \AA}$ ),  $\text{CuK}_{\alpha 2}$  ( $\lambda=1,54439 \text{ \AA}$ )

13 Voltaj . . . . . 40 kV

Curent anodic . . . . . 30 mA

15 Accesorii . . . . . reflector (oglină) Gobel

Fantă . . . . . (diafragmă) soller

17 În timpul determinării datelor de difracție cu raze X, s-a utilizat substanța de referință  
SRM 640c (Silicon Powder Lot. No. H-375). Măsurătorile s-au realizat continuu în intervalul  
19 unghiului de difracție de la 4 până la 30° (2 $\theta$ ) în etape de 0,04°. Analiza cu raze X s-a realizat  
pe probe netede depozitate la temperatura camerei fără măcinare.

21 Măsurătorile s-au făcut la temperatura camerei.

23 Diagrama de difracție cu raze X a formei B-52 polimorfe a de hemicalciu a  
atorvastatinului conform invenției noastre s-a demonstrat în fig. 1.

Datele semnalelor de difracție cu raze X sunt prezentate în tabelul 1.

25 Datele din fig. 1 și tabelul 1 vor fi interpretate în descrierea prezentă prin luarea în calcul  
a repetabilității măsurătorilor de difracție cu raze X cunoscute conform stadiului tehnicii. Se  
27 știe din stadiul tehnicii, de exemplu, din farmacopei că repetabilitatea măsurătorilor unghiurilor  
de difracție cu raze X este de aproximativ  $\pm 0,2^\circ$ . În plus, se știe conform stadiului tehnicii că  
29 intensitatea maximelor difracției cu raze X este influențată semnificativ de condiția probei sau  
de metodele de preparare ale probei. În prezenta cerere de brevet, formele polimorfe ale sării  
31 de de hemicalciu a atorvastatinului au fost considerate identice dacă unghiurile lor de difracție  
cu raze X măsurate corespund unul altuia în cadrul repetabilității menționate mai sus și  
33 intensități relative determinate la un grad de difracție dat nu diferă mai mult decât de aproximativ  
 $\pm 20$  procent relativ.

35 În conformitate cu al doilea spect al prezentei invenții, se asigură un procedeu pentru  
prepararea sării de hemicalciu a atorvastatinului cu formula I în forma B-52 polimorfă, care  
37 cuprinde dizolvarea sării de hemicalciu a atorvastatinului brută, amorfă sau cristalină sau solvații  
sau amestecurile acestora într-un solvent protic sau într-un amestec de solvenți protici, care  
39 poate conține de asemenea un solvent aprotic, filtrarea soluției, opțional însămânțarea soluției  
cu cristale de însămânțare a formei B-52 cristaline a sării de hemicalciu a atorvastatinului,  
41 răcirea și agitarea amestecului la temperatura camerei și filtrarea, spălarea și uscarea cristalelor  
forme B-52 polimorfe de hemicalciu a atorvastatinului astfel obținută.

43 Ca solvent protic poate fi utilizat un alcool alifatic care conține 1-4 atomi de carbon  
sau un amestec dintr-un alcool alifatic care conține 1-4 atomi de carbon și apă, în care proporția  
45 apei în amestecul menționat este de mai puțin decât 5 % volum.

47 Ca solvent aprotic pot fi utilizați solvenți apolari, cum ar fi un alean sau cicloalcan care  
conține 5-8 atomi de carbon, ca solvent puțin polar, de exemplu, un dialchil-eter care conține  
4-8 atomi de carbon sau un ester alifatic sau cetonă care conține 3-8 atomi de carbon.

# RO 123642 B1

Greutatea solventului sau a amestecului de solvenți utilizați poate fi aleasă conform proprietăților solventului sau amestecului de solvenți între 2 ori și 50 de ori greutatea substanței de plecare.

Dacă este necesar, încălzirea se aplică pentru a facilita dizolvarea sării de hemicalciu a atorvastatinului de plecare.

După filtrarea soluției care conține atorvastatin de calciu, amestecul s-a răcit la temperatura camerei, opțional s-au adăugat cristale de însămânțare și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 0,1 până la 48 h, de preferință, 4 până la 20 de h. Cristalele formei B-52 poliforme a sării de hemicalciu a atorvastatinului s-au îndepărtat prin filtrare, s-au spălat și s-au uscat. Datele privind difracția cu raze X ale formei B-52 poliforme a sării de hemicalciu a atorvastatinului sunt date în tabelul 1.

Tabelul 1

Unghiul de difracție (2 $\theta$ ) (*)	Valoarea d (Å)	Intensitate (cps)	Intensitate relativă (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9
17,083	5,18634	163	33,8
17,542	5,05155	108	22,5
17,887	4,95502	104	21,6
18,243	4,85894	150	31,1
18,691	4,74367	144	30,0
19,093	4,64470	225	46,7
19,437	4,56314	212	44,1
19,983	4,43979	160	33,3
20,356	4,35922	172	35,7
21,562	4,11808	181	37,5
21,935	4,04884	101	21,1
22,595	3,93198	131	27,3

Tabelul 1 (continuare)

Unghiul de difracție (2 $\Theta$ ) (*)	Valoarea d (Å)	Intensitate (cps)	Intensitate relativă (%)
22,887	3,88247	163	33,9
23,284	3,81716	126	26,1
24,085	3,69203	130	27,1
24,597	3,61630	67,1	13,9
25,297	3,51784	66,0	13,7
26,224	3,39554	74,2	15,4
26,846	3,31830	56,6	11,8
28,797	3,09776	66,9	13,9

Conform unui aspect suplimentar al prezentei invenții s-au asigurat preparate medicinale care cuprind forma B-52 poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului și unul sau mai mulți purtători sau agenți auxiliari acceptabili farmaceutic.

Preparate medicinale conform prezentei invenții conțin în general 0,1-95 % în greutate, în mod avantajos 1-50% în greutate, cel mai preferabil 5-30% în greutate ingredient activ.

Preparatele medicinale conform prezentei invenții pot fi administrate oral (de exemplu, sub formă de pudre, tablete, tablete acoperite, capsule, microcapsule, drajeuri, soluții, emulsii etc.), parental (de exemplu, ca soluții pentru injecție intravenoasă, intramusculară, subcutanat sau intraperitoneal sau ca soluție pentru infuzie), rectal (de exemplu, sub formă de supozitoare), transdermic (de exemplu, ca plasturi), ca implante sau local (de exemplu, creme, unguente sau plasturi).

Preparatul medicinal solid, semisolid, moale sau lichid, conform prezentei invenții, poate fi preparat conform procedeelelor cunoscute pentru specialiștii din domeniu.

Preparate medicinale solide adecvate pentru administrare orală care conțin forma B-52 poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului conform prezentei invenții pot conține purtători sau agenți de umplere (de exemplu, lactoză, lactoză monohidrat, glucoza, amidon, fosfat de calciu, carbonat de calciu, celuloză microcristalină), agenți de legare (de exemplu, gelatină, sorbit, polivinilpirolidonă), agenți de dezintegrare (de exemplu, croscarmeloză, carboximetilceluloză de sodiu, crospovidonă), auxiliari pentru tabletare (de exemplu, stearat de magneziu, talc, polietilenglicol, silice, dioxid de siliciu), agenți auxiliari pentru ajustarea pH-ului (de exemplu, acid citric, acid fosforic, acid lactic și sărurile de metale alcaline sau metale alcalino-pământoase ale acestora; carbonați sau carbonați acizi de metale alcaline sau metale alcalino-pământoase, aminoacizi sau derivați amino ai hidraților de carbon) sau agenți activi de suprafață (de exemplu, laurilsulfat de sodiu). Preparatele medicinale solide pot conține agenți de acoperire, de exemplu, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, alcool polivinilic, polietilenglicol, polimeri de acrilat, dioxid de titan sau oxid de fier.

Preparatele farmaceutice lichide care conțin Sarea de hemicalciu a atorvastatinului sub forma B-52 poliformă adecvate pentru administrare orală pot fi soluții, suspensii sau emulsii și pot conține agenți de suspendare (de exemplu, gelatină, carboximetil-celuloză), agenți de emulsifiere (de exemplu, monooleat de sorbitan), solvenți (de exemplu, apă, uleiuri, glicerol, propilenglicol, etanol), agenți de ajustare a pH-ului (de exemplu, tampoane de acetat, fosfat, citrat) și agenți de stabilizare (de exemplu, metil-4-hidroxi-benzoat).



# RO 123642 B1

Preparatele farmaceutice lichide care conțin forma B-52 poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului sunt de obicei soluții izotonice sterile, care conțin alături de solvent de agenți de ajustare a pH-ului și agenți de conservare.

Preparatele medicinale moi care conțin forma B-52 poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului ca ingredient activ, de exemplu, supozitoare care conțin ingredientul activ menționat dispersat omogen în purtătorul preparatului menționat (de exemplu, polietilen-glicol, unt de cacao).

Preparatele medicinale care conțin forma B-52 poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului ca ingredient activ pot fi preparate conform metodelor tehnologiei farmaceutice cunoscute în domeniu. Ingredientul activ s-a amestecat cu purtători solizi sau lichizi și agenți auxiliari și amestecul s-a adus la forma galenică. Purtătorii sau agenții auxiliari adecvați pentru utilizare în produse medicinale au fost descriși în literatură (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

Preparatele medicinale conform prezentei invenții conțin forma B-52 poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului sub formă de unitate de dozare.

Un aspect suplimentar al prezentei invenții este utilizarea formei B-52 cristaline poliforme a sării de hemicalciu a atorvastatinului pentru fabricarea preparatelor medicinale adecvate pentru a reduce colesterolul ridicat din plasmă, colesterolul lipoproteinic de joasă densitate, concentrația apo-3-lipoproteinelor sau a trigliceridei și tratarea hipercolesterolemiei, disbetalipoproteinemiei și dislipidemie, care cuprinde amestecarea formei B-52 poliforme a sării de hemicalciu a atorvastatinului cu purtători și agenți auxiliari adecvați farmaceutic și aducerea amestecului la forma galenică.

Conform încă unui aspect suplimentar al prezentei invenții s-a asigurat o metodă pentru reducerea colesterolului ridicat din plasmă, colesterolului lipoproteinic de joasă densitate, nivelului apo-B-lipoproteinelor și trigliceridei și tratarea hipercolesterolemiei, disbetalipoproteinemiei și dislipidemie la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacientul menționat a unei doze eficiente din forma B-52 cristalină poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului.

Detalii suplimentare ale prezentei invenții sunt asigurate în exemplele următoare fără limitarea scopului protecției exemplurilor menționate.

**Exemplul 1.** *Prepararea formei B-52 cristaline poliforme a sării de hemicalciu a acidului (3R, 5R)- 3,5-dihidroxi-[3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-2-(4-fluorofenil)-5-(1-metil-etil)-1H-pirrol-1-il]-heptanoic din sarea brută de hemicalciu a atorvastatinului*

17 g din sarea brută de atorvastatin hemicalcic, preparată conform metodei descrise în brevetul european nr. **409281**, s-au dizolvat în amestecul de 100 ml metanol și 150 ml hexan la temperatura de fierbere a amestecului până când s-a obținut o soluție limpede. Soluția s-a filtrat, s-a răcit la temperatura camerei și s-a agitat ulterior la temperatura camerei timp de 12 h. Cristalele astfel produse s-au filtrat, s-au spălat cu hexan și dietileter și s-au uscat. Randament 13,7 g (83%).

Rezultatele obținute prin analiza de difracție cu raze X a produsului sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Unghiul de difracție (Θ) (°)	Valoarea d (Å)	Intensitate (cps)	Intensitate relativă (%)
4,50	19,62575	52,6	28,4
4,70	18,81665	96,2	51,9

Tabelul 2 (continuare)

Unghiul de difracție ( $\Theta$ ) (°)	Valoarea d (Å)	Intensitate (cps)	Intensitate relativă (%)
5,28	16,72994	56,4	30,4
5,75	15,35783	23,0	12,4
7,79	11,34293	185	100
9,50	9,30041	183	98,9
10,24	8,63159	31,6	17,1
11,52	7,67524	19,1	10,3
12,23	7,22997	38,2	20,6
14,23	6,21810	22,4	12,1
16,48	5,37343	49,7	26,8
16,90	5,24088	87,7	47,3
17,12	5,17615	79,9	43,1
18,23	4,86192	83,9	45,3
19,18	4,62241	118	63,7
19,91	4,45670	79,2	52,8
20,33	4,36386	84,3	45,5
21,49	4,13189	71,5	38,6
22,83	3,89231	67,0	36,1
23,27	3,82014	58,7	31,7
24,09	3,69128	45,4	24,5
28,72	3,10609	24,8	13,4

**Exemplul 2.** Prepararea formei B-52 cristaline poliforme a sării de hemicalciu a acidului (3R,5R)-3,5-dihidroxi-[3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-1H-pirol-1-il]-heptanoic din sarea amorfă de hemicalciu a atorvastatinului 17 g din sarea amorfă de hemicalciu atorvastatin, preparată conform descrierii brevetului european nr. **1235799**, s-au agitat până la dizolvare în amestecul de 100 ml metanol și 150 ml hexan la temperatura de fierbere a amestecului. Astfel s-a obținut o soluție limpede care s-a filtrat și s-a răcit la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei timp de încă 12 h. Cristalele precipitate s-au îndepărtat prin filtrare, s-au spălat cu hexan și dietileter și s-au uscat. Randament 13,7 g (83%).

**Exemplul 3.** Prepararea formei B-52 cristaline poliforme a sării de hemicalciu a acidului (3R,5R)-3,5-dihidroxi-[3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-1H-pirol-1-il]-heptanoic din sarea brută de hemicalciu a atorvastatinului

17 g din sarea brută de hemicalciu a atorvastatinului preparată conform metodei descrise în brevetul european nr. **409281** s-au dizolvat în amestecul de 100 ml metanol și 170 ml diizopropileter la temperatura de fierbere a amestecului până când s-a obținut o

# RO 123642 B1

soluție limpede. Soluția s-a filtrat, s-a răcit la temperatura camerei și s-a agitat ulterior la temperatura camerei timp de încă 12 h. Cristalele astfel obținute s-au spălat cu hexan și dietileter și s-au uscat. Randament 14,5 g (85%).

**Exemplul 4.** *Prepararea formei B-52 cristaline poliforme a sării de hemicalciu a acidului (3R,5R)-3,5-dihidroxi-[3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-1H-pirol-1-il]-heptanoic din sarea brută de hemicalciu a atorvastatinului*

17 g din sarea brută de hemicalciu a atorvastatinului, preparată conform descrierii brevetului european nr. **409281**, s-au adăugat la amestecul de 100 ml metanol și 2 ml apă s-au încălzit până la 40°C și s-au agitat suplimentar 30 min la aceeași temperatură. Amestecul s-a filtrat încă fierbinte și filtratul s-a amestecat cu 1 g forma B-52 cristalină poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului. Amestecul obținut s-a agitat la temperatura camerei timp de încă 12 h. Cristalele solide s-au îndepărtat prin filtrare, s-au spălat cu metanol și s-au uscat. Randament 13,6 g (80%).

**Exemplul 5.** *Prepararea formei B-52 cristaline poliforme a sării de hemicalciu a acidului (3R,5R)-3,5-dihidroxi-[3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-1H-pirol-1-il]-heptanoic din sarea brută de hemicalciu a atorvastatinului*

17 g din sarea brută de hemicalciu a atorvastatinului, obținută conform procedurii descris în brevetul european nr. **409281**, s-au adăugat la amestecul de 100 ml metanol, amestecul s-a încălzit până la temperatura de fierbere și s-a agitat la aceeași temperatură timp de 30 min. Amestecul s-a filtrat încă fierbinte și filtratul s-a amestecat cu 1 g forma B-52 cristalină poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului. Ulterior, amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h. Cristalele solide astfel obținute s-au îndepărtat prin filtrare, s-au spălat cu metanol și s-au uscat. Randament 13,6 g (80%). Difractograma cu raze X a produsului s-a prezentat în fig. 1. Datele difracției cu raze X ale produsului s-au dat în tabelul 1.

**Exemplul 6.** *Prepararea formei B-52 cristaline poliforme a sării de hemicalciu a acidului (3R,5R)-3,5-dihidroxi-[3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-1H-pirol-1-il]-heptanoic din forma I cristalină polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului*

17 g din forma I polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului, preparată conform procedurii descris în brevetul european nr. **848705**, s-au adăugat la amestecul de 100 ml metanol, amestecul s-a încălzit până la fierbere și s-a agitat la temperatura de fierbere timp de 30 min. Amestecul s-a filtrat încă fierbinte și filtratul s-a adăugat la 1 g forma B-52 cristalină poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului. Amestecul s-a agitat ulterior la temperatura camerei timp de 12 h. Produsul solid cristalin s-a îndepărtat prin filtrare, s-a spălat cu metanol și s-a uscat. Randament 13,6 g (80%).

**Exemplul 7.** *Prepararea formei B-52 cristaline poliforme a sării de hemicalciu a acidului (3R, 5R)- 3,5-dihidroxi-[3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-1H-pirol-1-il]-heptanoic din forma I cristalină polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului*

17 g din sarea brută de hemicalciu a atorvastatinului, preparată conform procedurii descris în brevetul european nr. **408281**, s-au adăugat la amestecul de 50 ml metanol și 125 ml acetonă, amestecul s-a încălzit până la fierbere și s-a agitat la temperatura de fierbere timp de încă 30 min. Amestecul s-a filtrat încă fierbinte și 1 g forma B-52 cristalină poliformă a sării de hemicalciu a atorvastatinului s-a adăugat la filtrat. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de încă 12 h. Solidele cristaline s-au îndepărtat prin filtrare, s-au spălat cu metanol și s-au uscat. Randament 12,6 g (74%).

# RO 123642 B1

## Revendicări

1. Procedeu pentru prepararea formei B-52 cristalină polimorfă a sării de hemicalciu a acidului (3R, 5R)-2-(4-fluorofenil)-(3,5-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirol-1-heptanoic, având o difractogramă cu raze X identică cu cea prezentată în fig. 1 și care este caracterizată prin următoarele date de difracție cu raze X:

Unghiul de difracție (2 $\theta$ ) (*)	Valoarea d (Å)	Intensitate (cps)	Intensitate relativă (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9
17,083	5,18634	163	33,8
17,542	5,05155	108	22,5
17,887	4,95502	104	21,6
18,243	4,85894	150	31,1
18,691	4,74367	144	30,0
19,093	4,64470	225	46,7
19,437	4,56314	212	44,1
19,983	4,43979	160	33,3
20,356	4,35922	172	35,7
21,562	4,11808	181	37,5
21,935	4,04884	101	21,1
22,595	3,93198	131	27,3
22,887	3,88247	163	33,9
23,284	3,81716	126	26,1
24,085	3,69203	130	27,1

*Tabel (continuare)*

Unghiul de difracție (2θ) (*)	Valoarea d (Å)	Intensitate (cps)	Intensitate relativă (%)
24,597	3,61630	67,1	13,9
25,297	3,51784	66,0	13,7
26,224	3,39554	74,2	15,4
26,846	3,31830	56,6	11,8
28,797	3,09776	66,9	13,9

În care repetabilitatea măsurării unghiurilor de difracție cu raze X este de aproximativ ± 0,2 grade și a intensităților determinate la un unghi de difracție dat fiind nu mai mare de ± 20%, procedeul menționat cuprinzând:

- dizolvarea sării de hemicalciu a atorvastatinului brută, amorfă sau cristalină, a solvaților săi sau amestecurilor acestora într-un solvent protic sau într-un amestec de solvenți protici care poate conține opțional un solvent aprotic,

- filtrare,

- însămânțarea soluției limpezi cu cristale din forma B-52 polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului,

- răcirea amestecului la temperatura camerei, opțional incubarea amestecului menționat la temperatură constantă și

- separarea formei B-52 cristaline polimorfe de hemicalciu a atorvastatinului, procedeul menționat cuprinzând ca solvent:

- un amestec de metanol și hexan sau

- un amestec de metanol și diizopropileter sau

- un amestec de metanol și acetonă.

2. Procedeul pentru prepararea formei B-52 cristalină polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului, conform revendicării 1, care cuprinde:

- dizolvarea sării de hemicalciu a atorvastatinului brută sau a solvatului său într-un solvent protic sau într-un amestec de solvenți protici care poate conține opțional un solvent aprotic,

- filtrare,

- însămânțarea soluției limpezi cu cristale din forma B-52 polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului,

- răcirea amestecului la temperatura camerei, opțional incubarea amestecului menționat la temperatură constantă, și

- separarea formei B-52 cristaline polimorfe de hemicalciu a atorvastatinului.

3. Procedeul pentru prepararea formei B-52 cristalină polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului, conform revendicării 1, care cuprinde:

- dizolvarea sării de hemicalciu a atorvastatinului amorfă sau a solvatului său într-un solvent protic sau într-un amestec de solvenți protici care poate conține opțional un solvent aprotic,

- filtrare,

- însămânțarea soluției limpezi cu cristale din forma B-52 polimorfă a sării de hemicalciu a atorvastatinului,

# RO 123642 B1

- 1 - răcirea amestecului la temperatura camerei, opțional incubarea amestecului  
menționat la temperatură constantă, și
- 3 - separarea formei B-52 cristaline polimorfe de hemicalciu a atorvastatinului.
4. Procedeu pentru prepararea formei B-52 cristalină polimorfă a sării de hemicalciu  
5 a atorvastatinului, conform revendicării 1, care cuprinde:
- 7 - dizolvarea sării de hemicalciu a atorvastatinului cristalină sau a solvatului său într-un  
solvent protic sau într-un amestec de solvenți protici,
- 9 - filtrare,
- 9 - însămânțarea soluției limpezi cu cristale din forma B-52 polimorfă a sării de  
hemicalciu a atorvastatinului,
- 11 - răcirea amestecului la temperatura camerei, opțional incubarea amestecului  
menționat la temperatură constantă, și
- 13 - separarea formei B-52 cristaline polimorfe de hemicalciu a atorvastatinului.

(51) Int.Cl.  
C07D 207/34 (2006.01),  
A61P 3/06 (2006.01),  
A61K 31/40 (2006.01)

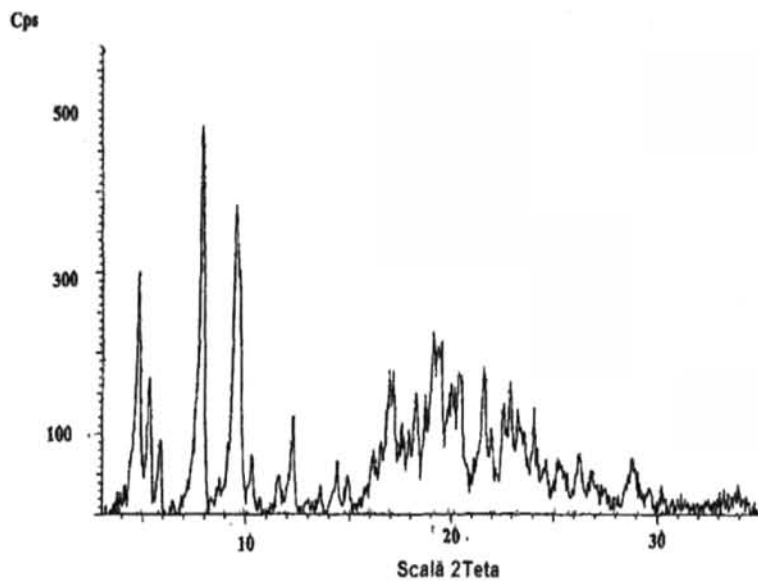


Fig. 1

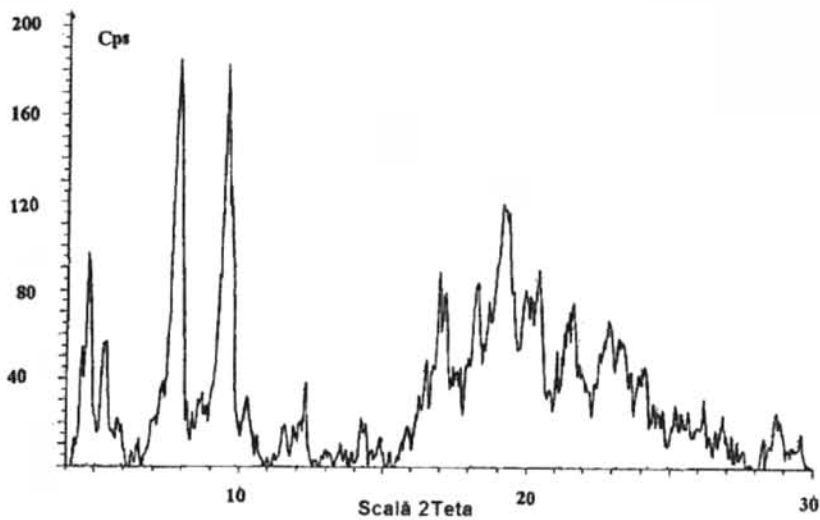


Fig. 2



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 427/2015