

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____

S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00016006 00000003

Folios: 72

Fecha (AMD): 2000-03-04 16:41:00

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención para "ACIDO ABIERTO DIHIDROXI DE SIMVASTATINA Y SALES DEL MISMO".-
Clase A.61.-Expediente número [REDACTED]

1. Me refiero al auto dictado por este despacho notificado por Estado de 15 de Junio de 2000 y a mi memorial de plazo de 27 de Julio del mismo año.
2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante, modifíco el título de la solicitud con el objeto de dar cumplimiento a las exigencias del señor Examinador, para que quede como sigue:

"ACIDO ABIERTO DIHIDROXI DE SIMVASTATINA Y SALES DEL MISMO"

3. En relación con la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual **"Debe aclararse en el resumen cuál es el objeto de la invención: si es un ácido abierto dihidroxi y sus sales ó si es una sal de simvastatina. Hacer la aclaración del caso"**, atentamente me permito aclarar al señor Examinador que el objeto de la presente invención corresponde a una **forma cristalina hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina**. En el resumen presentado originalmente con la solicitud se omitió la expresión "de calcio" debido a un error de traducción, lo cual conduce a una confusión. De hecho, el señor Examinador puede notar que la reivindicación 1 protege la forma hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina.

Por consiguiente, atentamente solicito al señor Examinador aceptar el resumen como ha sido modificado para así aclarar que **el objeto de la presente invención corresponde a la forma cristalina hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de la simvastatina** y no a la sal de simvastatina o un ácido abierto dihidroxi y sus sales.

4. Respecto a la objeción del señor Examinador según la cual **“Las expresiones: “solvente orgánico prótico” y “solvente orgánico aprótico” de la reivindicación 31 son muy generales porque prácticamente todos los solventes orgánicos se ubican dentro de estas clasificaciones. Debe hacerse más concreta, definiendo exactamente cuáles son los solventes que funcionan mejor”**, atentamente llamo la atención del señor Examinador al hecho de que los términos “prótico” y “aprotico” fueron incluidos dentro de la reivindicación 31 debido a que estos indican de manera clara que ambos tipos de solventes orgánicos son adecuados para llevar a cabo exitosamente el procedimiento de la invención.

El señor Examinador puede notar que en las reivindicaciones 33 a 35 dependientes de la reivindicación general 31, se establece una lista más limitada de solventes orgánicos particulares que son adecuados para realizar el proceso de la invención, como así lo solicita en su Concepto Técnico. Sin embargo, el señor Examinador también debe entender que el proceso de la presente invención no se debe limitar solamente a los solventes recitados en dichas reivindicaciones dependientes.

De hecho, atentamente dirijo la atención del señor Examinador a la página 17 del Manual del Inventor publicado en Marzo de 1997 por la Superintendencia de Industria y Comercio, en la que claramente se señala que las reivindicaciones de una solicitud se dividen por su forma en reivindicaciones independientes y reivindicaciones dependientes. Las primeras son las que definen la invención en su forma más general mientras que las últimas amplían las características de la reivindicación de la cual dependen. En el presente caso, la reivindicación 31 como reivindicación de proceso independiente define en su forma más general que entre los solventes más adecuados para llevar a cabo dicho proceso se incluyen los orgánicos próticos y apróticos. De hecho, es el mismo inventor quien puede determinar con la suficiente autoridad científica qué solventes pueden ser adecuados en la presente invención.

Sin embargo, con el fin de dar mayor claridad a la naturaleza del solvente que puede ser empleado en la presente invención, se ha modificado la etapa (A) de la reivindicación 31 para establecer que “el solvente acuoso se selecciona de agua y una mezcla de solvente orgánico-acuoso”. Con esta modificación se indica de manera clara que en el proceso de la invención se pueden emplear ya sea solamente agua o un solvente orgánico-acuoso. En consecuencia, se han modificado las reivindicaciones 33 y 34 para eliminar toda referencia a los términos próticos o apróticos, objetados por el señor Examinador.

Por consiguiente, de conformidad con los argumentos expuestos anteriormente y las modificaciones realizadas, atentamente solicito al señor Examinador aceptar las reivindicaciones 31, 33 y 34 como han sido modificadas.

5. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) Nuevo Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención, **que reemplaza el originalmente presentado**, el cual incluye el nuevo título;
- (2) Nuevo texto de la descripción y reivindicaciones **que reemplaza el originalmente presentado**, el cual es presentado con el fin de mejorar su nitidez y en el cual se han hecho las siguientes modificaciones:
 - (a) Se ha incluido el nuevo título de la solicitud en la página 1 de la descripción;
 - (b) Se han modificado las reivindicaciones 3 y 4 con el fin de hacerlas dependientes de la reivindicación 1;

Sobre este punto es importante señalar que los datos físicos recitados en estas reivindicaciones 3 y 4 identifican cada una de manera única una forma hidratada cristalina sencilla de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina, de manera tal que estas no necesitan depender de la reivindicación 2, como se presentaron inicialmente.

Por consiguiente, atentamente solicito al señor Examinador aceptar las reivindicaciones 3 y 4 como han sido modificadas, de conformidad con los argumentos expuestos anteriormente;

- (c) Se han modificado las reivindicaciones 31, 33 y 34 como anteriormente se explicó.
- (3) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la figura característica del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial; y
- (4) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado**, en el cual se ha incluido el nuevo título de la solicitud;

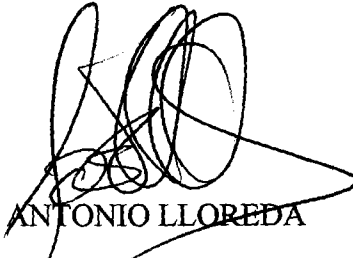
6. En relación con los puntos 3 y 4 del presente memorial atentamente me permito manifestar los siguientes hechos:

- (a) No obstante el hecho de que el solicitante discrepa de la objeciones formuladas por el señor Examinador, tal y como se modificaron estas reivindicaciones, dichas modificaciones fueron **formulados de buena fe**;
- (b) En virtud de la discrepancia del solicitante con las objeciones del señor Examinador de conformidad con las modificaciones debidamente presentadas, es deseo del solicitante insistir en que estas modificaciones sean aceptados como **respuesta** a la objeción formulada;
- (c) En caso de que el señor Examinador considere que los argumentos desarrollados para estas objeciones no son satisfactorios, expresamente manifiesto a usted que es **deseo del solicitante continuar con el trámite de la presente solicitud de patente**;
- (d) En consecuencia, si el señor Examinador considera que no son satisfactorias las modificaciones presentadas por el solicitante, ruego muy comedidamente que los puntos respondidos y objeto de discrepancia por parte del señor Examinador sean notificados con ocasión del examen consagrado en el Artículo 27 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena, con el fin de que el solicitante sea requerido para hacer las modificaciones o rectificaciones a que halla lugar; y
- (e) Finalmente, tratándose de aspectos relativos a las reivindicaciones, solicito de la manera más atenta, que éstas sean examinadas de acuerdo con las disposiciones del Artículo 29 de la Decisión 344. Es decir, que después de ser estudiadas nuevamente, se otorgue el privilegio de patente para las reivindicaciones aceptadas, pero que en ningún momento la discrepancia que pueda hallarse entre la respuesta del solicitante y la objeción del señor Examinador conlleve el abandono de la solicitud, por considerar, de manera impropia que no se ha dado respuesta a las objeciones técnicas formuladas.

7. Llamo su atención al hecho de que la copia debidamente certificada de la primera solicitud presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber las solicitudes estadinenses números 60/123,247 y 09/264,745 de 8 de Marzo de 1999 y 9 de Marzo del mismo año, junto con las traducciones correspondientes, fueron presentadas a ese Despacho mediante memorial de 23 de Mayo de 2000.

8. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

Nota:

El folio 95, extracto para publicacion, fue retirado para publicar.

Los folios 93 y 94, Tarjetas de Archivo de propietarios y de Archivo temático, respectivamente, fueron retiradas para archivar.

febrero 27/02

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



20

Expediente No		00016-006	No de Folio
Item		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

**ACIDO ABIERTO DIHIDROXI DE SIMVASTATINA Y SALES DEL
MISMO**

RESUMEN- OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención presenta métodos y composiciones farmacéuticas para inhibir la reductasa de HMG-CoA, así como para el tratamiento y/o reducción del riesgo de enfermedades y condiciones afectadas por la inhibición de la reductasa de HMG-CoA, que comprende la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina a un paciente en necesidad de dicho tratamiento. Los métodos para hacer la sal del ácido abierto dihidroxi de simvastatina también se incluyen en esta invención.

ACIDO ABIERTO DIHIDROXI DE SIMVASTATINA Y SALES DEL MISMO

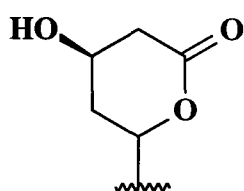
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el uso de ácido abierto dihidroxi de estatinas y las sales y ésteres resultantes, los cuales son inhibidores de la reductasa de 3-hidroxi-3 metilglutarilo coenzima A (HMG-CoA), de tal manera que minimice su lactonización en vivo, y a una forma cristalina hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina referida aquí como compuesto I.

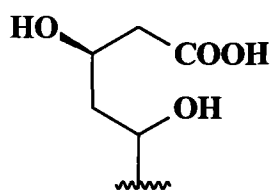
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Ha sido claro por varias décadas que el alto colesterol sanguíneo es un factor de riesgo mayor para la enfermedad cardíaca coronaria (CHD), y muchos estudios han mostrado que el riesgo de eventos CHD puede ser reducido mediante terapia de reducción de lípidos. Antes de 1987, el armamento para reducción de lípidos estaba limitado esencialmente a una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, los secuestrantes de ácido de biliar (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico (niacina), los fibratos y probucol. Desafortunadamente, todos estos tratamientos tienen limitada eficacia y tolerabilidad o ambas. Con la introducción de lovastatina (MEVACOR®; ver Patente U.S. No. 4,231,938), el primer inhibidor de reductasa de HMG-CoA en estar comercialmente disponible para prescripción en 1987, por primera vez, los médicos pudieron obtener reducciones, comparativamente mayores, en el colesterol de plasma con muy pocos efectos adversos.

Adicionalmente a los productos de fermentación natural, mevastatina y lovastatina, ahora hay una variedad de inhibidores de reductasa de HMG-CoA semi-sintéticos o totalmente sintéticos, incluyendo simvastatina (ZOCOR®; ver Patente U.S. No 4,444,784), sal de sodio de pravastatina (PRAVACHOL®; ver Patente US No. 4, 346,227), sal de sodio de fluvastatina (LESCOL®; ver Patente U.S. No. 5,354,772), sal de calcio de atorvastatina (LIPITOR®; ver Patente U.S. No. 5,273,995) y la sal de sodio cerivastatina (también conocida como rivastatina; ver Patente U.S. No. 5,177,080). Las fórmulas estructurales de estos y los adicionales inhibidores de reductasa de HMG-CoA están descritos en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (Febrero 5 1996). Los inhibidores de reductasa de HMG-CoA descritos arriba pertenecen a una clase estructural de compuestos que contienen una mitad que puede existir ya sea como un anillo 3-hidroxi lactona o como el correspondiente anillo abierto de ácido abierto dihidroxi, y a menudo son referidos como "estatinas". Abajo se muestra una ilustración de la porción lactona de una estatina y su correspondiente forma de ácido abierto:

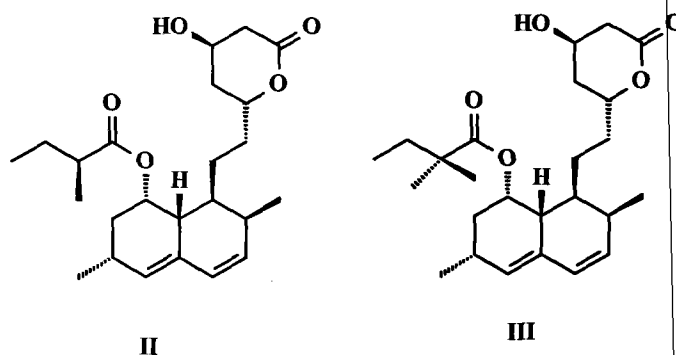


Lactona



Acido abierto Dihidroxi

Las sales de ácido abierto dihidroxi pueden ser preparadas, y de hecho, como se nota arriba, varias de las estatinas comerciales son administradas como formas de sal de ácido abierto dihidroxi. La lovastatina y la simvastatina son vendidos a nivel mundial en su forma lactonizada. La lovastatina se muestra en la fórmula estructural II y la simvastatina se muestra en la fórmula estructural III, abajo:



Las formas lactonizadas de las estatinas no son inhibidores activos de la reductasa de HMG-CoA, pero las formas de ácido abierto dihidroxi si lo son. Se sabe que la condensación de la forma de ácido abierto dihidroxi de las estatinas a la correspondiente forma lactonizada ocurre bajo condiciones ácidas, esto es cerca de pH 4 y menores. Así pues, debido al bajo pH gástrico en el estómago, una estatina convencionalmente administrada por vía oral en su forma lactona se mantendrá mayormente en su forma lactona dentro del estómago. La gran mayoría de la droga se mantendrá en la forma lactona en el momento de la absorción en el intestino seguido a la dosificación oral con la lactona. Después de la absorción, la lactona entra en el hígado y es en los hepatocitos donde la lactona puede ser metabolizada a la forma activa de ácido abierto, una reacción catalizada por dos esterasas hepáticas o "lactonasas", una de las cuales está en la fracción citosólica y la otra en la microsomal. Una vez en la sangre hay una esterasa de plasma adicional que también hidroliza la lactona a el ácido abierto. Puede haber una hidrólisis química mínima p.e. no enzimática, que ocurre en la sangre o en el hígado; sin embargo, en el pH de la sangre y el hígado, no debe haber ninguna lactonización, p.e. conversión de ácido abierto de nuevo en lactona.

Una estatina convencionalmente administrada por vía oral en su forma de ácido abierto dihidroxi o una sal o éster resultante farmacéuticamente aceptable tenderá a convertirse en su forma lactona en el ambiente ácido del estómago, para que una mezcla de las formas de anillo abierto y las correspondientes de anillo cerrado coexistan allí. Por ejemplo, ver M.J. Kaufman, International Journal of Pharmaceutics, 1990, 66 (Dic 1), p. 97-106, el cual suministra datos de hidrólisis que son usados para simular el nivel de la degradación de la droga que ocurre en los fluidos gástricos ácidos que sigue a la administración oral de varios agentes hipocolesterolémicos estructuralmente relacionados, incluyendo simvastatina y lovastatina, y ver también A.S. Kearney, et, al., Pharmaceutical

Research, 1993, 10 (10), p. 1461-1465, el cual describe la cinética y equilibrio de interconversión de CI-981 (atorvastatina en su forma de ácido libre). Así pues, aún después de la dosificación oral convencional con un ácido abierto dihidroxi de estatina o una sal o éster resultante, una mezcla del ácido abierto y la correspondiente forma lactona de la droga puede existir en el momento de la absorción en el intestino.

La preparación del compuesto lovastatina que ocurre naturalmente y la simvastatina análoga semi sintética lleva a una mezcla de las formas lactona y el ácido dihidroxi de anillo abierto. Varios procedimientos han sido publicados describiendo formas para hacer simvastatina a partir de lovastatina, y la mayoría proceden de un paso de apertura de un anillo lactona en algún punto del proceso y algunas veces la formación de una sal en el ácido carboxi resultante y termina con un paso de cerrado del anillo para hacer el producto final de simvastatina. Por ejemplo, la patente U.S. No. 4,820,850 describe un proceso para hacer simvastatina que involucra abrir el anillo lactona de lovastatina y formar una alquil-amida en el ácido carboxi resultante, seguido por la protección de dos grupos hidroxí y la metilación de una cadena lateral 8'-acilo. Después del paso de metilación, los grupos protectores hidroxí son removidos, la amida es hidrolizada al ácido libre y una sal de amonio del ácido libre es formada, seguida por un paso para relactonizar el anillo. En la Patente U.S. No. 4,444,784, la cadena lateral 8'-acilo de la lovastatina es removida y el anillo lactona abierto en el primer paso, seguido por la relactonización del anillo y la protección de su grupo hidroxí. Luego, la posición 8' es acilada para introducir la cadena lateral de simvastatina y se realiza un paso de desprotección para obtener el producto de final simvastatina. En otro proceso revelado en la patente U.S. No. 4,582,915, la sal de potasio de la forma de anillo abierto de lovastatina es metilada en la cadena lateral 8'-acilo, el ácido libre es entonces re-generado, y la porción de ácido abierto dihidroxi es relactonizada.

Desde que estuvo disponible, millones de dosificación de simvastatina han sido administradas y estas drogas han desarrollado un excelente registro de seguridad. Sin embargo, como se anota en el Physician's Desk Reference (PDR) (Manual de Referencia Médico), en raras instancias se ha asociado la

miopatía con el uso de todas las estatinas, incluyendo la simvastatina. El mecanismo para la miopatía relacionada con estatinas es el presente pobremente entendido. También se conoce que muchas drogas, incluyendo ciertas estatinas tales como la simvastatina, son metabolizadas en el hígado y el intestino por el sistema de enzimas citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). También anotado en el PDR, hay preocupaciones acerca de interacción adversa de drogas si un inhibidor potente de CYP3A4, tal como itraconazol, y una estatina metabolizada por CYP3A4 se usan conjuntamente, y se encontraron algunos casos de miopatía que ocurrieron en pacientes que tomaban dicha combinación de drogas. La simvastatina ha sido administrada a cerca de 20 millones de pacientes en todo el mundo en los pasados 11 años y se ha demostrado que es notablemente segura. Sin embargo, el muy bajo riesgo de miopatía es substancialmente aumentado cuando la simvastatina es suministrada junto con potentes inhibidores de CYP3A4. Aunque que el registro global de seguridad de la simvastatina es excepcional, sería deseable optimizar más su perfil de seguridad reduciendo el potencial para interacciones de drogas con los inhibidores de CYP3A4. También es deseable reducir más la ya baja tasa de ocurrencia de miopatía asociada con el uso de todas las estatinas. Las estatinas están dentro de las drogas más ampliamente usadas en el mundo, y por consiguiente el beneficio de mayor optimización de su perfil de seguridad sería significativo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un objeto de esta invención es minimizar o eliminar la lactonización en vivo de un ácido abierto dihidroxi de estatina. Para administración oral, el ácido abierto dihidroxi de estatina o una sal o éster resultante farmacéuticamente aceptables debe ser administrada para así minimizar la formación de estatina lactonizada y así minimizar la cantidad de estatina lactonizada que es absorbida en el intestino mientras se maximiza la cantidad de ácido abierto dihidroxi de estatina que es absorbida en el intestino.

De la misma manera, esta invención involucra un método para inhibir la reductasa de HMG-CoA con una cantidad inhibitoria efectiva de una estatina dosificada oralmente que comprende el suministro de por lo menos el 90% de la estatina dosificada en su forma de ácido abierto dihidroxi a la mucosa intestinal de un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

La presente invención suministra además un método para inhibir la reductasa de HMG-CoA, así como para tratar y/o reducir el riesgo de enfermedades y condiciones afectadas por la inhibición de la reductasa de HMG-CoA, que comprende la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de un ácido abierto dihidroxi de estatina y una sal o éster resultantes farmacéuticamente aceptables, en una forma de dosificación farmacéutica de acción retardada a un paciente en necesidad de dicho tratamiento donde la liberación substancial del compuesto de la forma de dosificación es retardada hasta después que la dosificación pase por el estómago.

Una realización del primer objeto es presentar el método arriba descrito donde la forma de dosificación farmacéutica de acción retardada es un dispositivo de liberación de droga con módulo de extrusión de gel (GEM).

Otra realización del primer objeto es presentar el método arriba mencionado donde la forma de dosificación farmacéutica de acción retardada es una forma farmacéutica de dosificación con recubrimiento entérico. Un aspecto adicional de esta realización es presentar el método arriba mencionado donde la forma farmacéutica de dosificación de acción retardada es seleccionada entre una forma farmacéutica de dosificación de acción rápida con recubrimiento entérico y una forma farmacéutica de dosificación de acción de tiempo controlado con recubrimiento entérico. Otro aspecto de esta realización es presentar el método arriba descrito donde la forma de dosificación farmacéutica de acción retardada es un dispositivo de liberación de droga con módulo de extrusión de gel (GEM) con recubrimiento entérico.

El compuesto usado para el objeto y las distribuciones arriba descritas puede ser particularmente ácido abierto dihidroxi de simvastatina y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables, y más particularmente una sal resultante farmacéuticamente aceptable.

Un segundo objeto de la presente invención es presentar novedosos inhibidores de reductasa de HMG-CoA que son formas cristalinas hidratadas de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina, y particularmente el compuesto referido aquí como compuesto I.

Objetos adicionales son presentar el uso de las formas cristalinas hidratadas de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina, particularmente el compuesto I, para inhibir la reductasa de HMG-CoA, así como para el tratamiento y/o reducción del riesgo de enfermedades o condiciones afectadas por la inhibición de la reductasa de HMG-CoA, y también para producir las formulaciones farmacéuticas, incluyendo formulaciones convencionales de acción rápida, de acción retardada y las de acción de tiempo controlado, incluyendo el dispositivo de liberación de droga (GEM) y las formas de dosificación con recubrimiento entérico que pueden ser usadas con los compuestos. Un objeto posterior es presentar un proceso para hacer el compuesto I. Los objetos adicionales serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una curva de termogravimetría (TG) de la pérdida de peso para el compuesto I obtenida bajo flujo de nitrógeno a una tasa de calentamiento de 10° C/minuto.

La figura 2 es una curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el compuesto I obtenida bajo flujo de nitrógeno burbujeado por agua a 16° C a una tasas de calentamiento de 10° C/minuto en una recipiente abierto.

La figura 3 es un patrón de difracción de rayos-x en polvo (XRPD) para el compuesto I. El patrón XRPD fue obtenido usando radiación CuK α . La ordenada o el eje Y es la intensidad de rayos-X (cpm) y la abscisa o eje X es el ángulo dos-theta (2 θ) en grados.

La figura 4 es un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C en estado sólido del compuesto I.

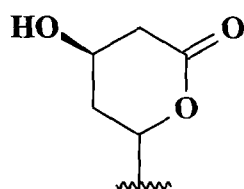
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los aspirantes han descubierto que los ácido abierto dihidroxi de estatinas pueden ser menos confiables en el metabolismo de CYP3A4 que en sus contrapartes lactonizadas de anillo cerrado. La presente invención involucra métodos y composiciones farmacéuticas para administrar oralmente los ácidos abiertos dihidroxi de estatinas de anillo abierto y las sales y ésteres resultantes, que son inhibidores de reductasa de HMG-CoA, de tal manera que se minimice la conversión a sus contrapartes lactonizadas. Esto permite el suministro de un ácido abierto dihidroxi de estatina sin su contraparte lactonizada directamente a la mucosa absorbente del intestino delgado así permitiendo la absorción del ácido abierto de estatina en la circulación portal. La penetración del ácido abierto de estatina activa en los hepatocitos para lograr mayor eficiencia, y la exposición sistemática consistente en dos porciones de ácido abierto. Mas particularmente, la acción retardada de un ácido abierto dihidroxi de estatina de administración oral o una sal o éster resultante farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido abierto dihidroxi de simvastatina o una sal resultante, hasta después se haya pasado el estómago reduce la cantidad de lactona formada y absorbida en el cuerpo. Mantener la estatina en su forma de ácido abierto en el cuerpo por consiguiente reduce el potencial para la interacción de drogas entre

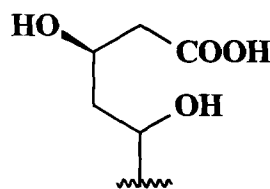
estatinas cuyo metabolismo es mediado por CYP3A4 y otros agentes activos que inhiben el camino enzimático del CYP3A4 y también suministran mayor eficacia. Mas aún, mantener la estatina en su forma de ácido abierto en el cuerpo puede tener beneficios clínicos adicionales para todas las estatinas, aún aquellas estatinas que no son significativamente metabolizadas por el camino enzimático del CYP3A4.

Adicionalmente, una nueva forma cristalina hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina se ha descubierto que es una forma de sal farmacéuticamente adecuada que tiene propiedades físicas deseables para la fórmula de una composición de droga anticolesterolémica.

El término “estatina(s)” como se usa se entiende definido como inhibidores de reductasa de HMG-CoA los cuales pertenecen a la clase estructural de compuestos que contienen una porción que puede existir ya sea como un anillo 3-hidroxi lactona o como el correspondiente ácido abierto dihidroxi de anillo abierto, donde la porción de lactona de la estatina y su correspondiente forma de ácido abierto se muestran abajo.



Lactona



Acido abierto Dihidroxi

Todos los hidratos, solvatos y formas cristalinas polimórficas de inhibidores de reductasa de HMG-CoA que tienen la porción arriba descrita de ácido abierto lactona/dihidroxi son incluidos dentro del alcance del término “estatina(s)”. Las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los ácidos abierto dihidroxi de estatinas se incluyen dentro del alcance del término “estatina(s)”.

La estatinas inhiben la reductasa de HMG-CoA en su forma de ácido abierto dihidroxi. Los compuestos que tienen actividad inhibitoria para la reductasa de

HMG-CoA pueden ser rápidamente identificados usando ensayos bien conocidas en el arte. Por ejemplo, ver los ensayos descritos o citados en la Patente U.S. No. 4,231,938 en la col. 6, y WO 84/02131 en las pp. 30-33.

El término "ácido abierto dihidroxi de estatina(s)" se entiende definido como estatinas que contienen la porción de ácido abierto dihidroxi, incluyendo las sales y ésteres resultantes farmacéuticamente aceptables. Las frases "ácido abierto dihidroxi de estatina(s)" y "ácido abierto dihidroxi de estatina(s) y las sales y ésteres resultantes farmacéuticamente aceptables" se usan indistintamente aquí y se entiende que ambas abarquen las formas de ácido abierto y las sales y ésteres del ácido abierto de la estatina, a menos que se indique lo contrario.

Todos los hidratos, solvatos y formas cristalinas polimórficas están contenidas dentro del alcance del término "ácido abierto dihidroxi de estatina(s)".

En la realización más amplia, cualquier ácido abierto dihidroxi de estatina o una sal o éster resultante farmacéuticamente aceptables pueden ser usados con la presente invención. Ejemplos de los ácidos abiertos dihidroxi de estatinas que pueden ser usados con la presente invención incluyen pero no están limitados a las formas de ácido abierto dihidroxi y las sales y ésteres resultantes farmacéuticamente aceptables de: lovastatina (ver Patente U.S. No. 4,342,767); simvastatina (ver Patente U.S. No. 4,444,784), pravastatina, particularmente la sal de sodio resultante; fluvastatina, particularmente la sal de sodio resultante; atorvastatina, particularmente la sal de calcio resultante; cerivastatina, particularmente la sal de sodio resultante; nisvastatina, también referida como NK-104 (ver publicación internacional PCT número WO 97/23200) y ZD-4522 (ver Patente U.S. No. 5,260,440, y Drugs of the Future, 1999, 24(5), pp 511-513).

En una realización mas limitada, cualquier ácido abierto dihidroxi de estatina o una sal o éster resultante farmacéuticamente aceptables puede ser usados con la presente invención, tales como aquellos listados arriba, dado que la estatina no es pravastatina o fluvastatina. En una clase de esta realización, el ácido abierto

de estatina incluye el ácido abierto dihidroxi de lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, nisvastatina y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables del ácido abierto dihidroxi de simvastatina, particularmente las formas resultantes de sales de amonio y calcio, son preferidas para el uso en los métodos y composiciones de esta invención. Más particularmente, la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina incluye las formas cristalinas hidratadas de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina y más particularmente la sal hidratada de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina referida aquí como el compuesto I.

Aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se debe entender como las sales no tóxicas de los compuestos empleados en esta invención que son generalmente preparadas al reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada, particularmente aquellas formados de los cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, cinc y tetrametilamonio, así como aquellas sales formadas por las aminas tales como amonio, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, argenina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, 1-p-clorobencil-2-pirrolidina-1'-il-metilbencilimidazol, dietilamina, piperacina, morfolina, 2,4,4-trimetil-2-pentamina y tris(hidroximetil)aminometano. Los ésteres farmacéuticamente aceptables en el grupo de ácido carboxílico pueden ser hechos tratando un ácido abierto dihidroxi de estatina con un alcohol. Ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de ácido abierto dihidroxi de estatinas incluyen, pero no están limitados a, alquil -C₁₋₄ y alquil -C₁₋₄ sustituido con fenil-, dimetilamino-, y acetilamino. "alquil C₁₋₄" aquí incluye cadenas alifáticas rectas o ramificadas que contengan de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, *iso*-propilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

La presente invención involucra un método y composiciones farmacéuticas para administrar oralmente el ácido abierto dihidroxi de anillo abierto de estatinas y las sales y ésteres resultantes, los cuales son inhibidores de reductasa de HMG-CoA, de tal manera que se minimice la conversión hacia sus contrapartes

lactonizadas. Esto permite el suministro de un ácido abierto dihidroxi de estatina sin su contraparte lactona directamente a la mucosa absorbente del intestino delgado así permitiendo la absorción del ácido abierto de estatina al portal de circulación, la penetración del ácido abierto de estatina activa en los hepatocitos para lograr mayor eficacia y la exposición sistemática de las porciones de ácido abierto. Más particularmente, la acción retardada de un ácido abierto dihidroxi de estatina o una sal o éster resultante farmacéuticamente aceptables, oralmente administradas, por ejemplo ácido abierto dihidroxi de simvastatina o una sal resultante, hasta después se haya pasado el estómago reduce la cantidad de lactona formada y absorbida por el cuerpo. Mantener la estatina, en su forma de ácido abierto, dentro del cuerpo por consiguiente reduce el potencial de interacción de drogas entre las estatinas cuyo metabolismo es mediado por el CYP3A4 y otros agentes activos que inhiben el camino enzimático del CYP3A4 y también puede suministrar eficacia mejorada. Administrar una estatina en su forma de ácido abierto de manera tal que se minimice la conversión hacia su contraparte lactonizada, por ejemplo, mediante el uso de una forma de dosificación oral de acción retardada, se debe reducir el potencial de interacción de las drogas comparada con la administración convencional de una estatina de ácido abierto o su contraparte lactonizada, por ejemplo usando una forma de dosificación de acción rápida.

Un objeto de esta invención es presentar métodos para reducir la cantidad de estatina lactonizada formada y absorbida por el cuerpo después de la administración oral de un ácido abierto dihidroxi de estatina para poder lograr beneficios clínicos mejorados. Una manera para lograr esto es administrar el ácido abierto dihidroxi de estatina en una forma de dosificación de acción retardada. Una forma de dosificación farmacéutica de acción retardada como se define aquí es una dosificación farmacéutica administrable por vía oral o un dispositivo que no libere una cantidad substancial del compuesto activo, p.e. el ácido abierto dihidroxi de estatina, hasta después que la forma de dosificación haya pasado por el estómago. Así pues la liberación substancial del compuesto activo ocurrirá inicialmente después de la entrada al duodeno. Por "liberación substancial" se intenta que un 90% o más en peso del compuesto activo en la

forma de dosificación de acción retardada sea liberada después de la entrada en el duodeno, y que el 10% o menos en peso del compuesto activo en la forma de dosificación de acción retardada sea liberada en el estómago, p.e. la proporción media geométrica del plasma AUC (área bajo la curva) de activo vs. Actividad total inhibitoria de reductasa de HMG-CoA será mayor o igual al 90%. Particularmente, la cantidad de compuesto activo liberado en el estómago antes de la entrada al duodeno es 5% o menos en peso, p.e. la proporción media geométrica del plasma AUC de activo vs. Actividad total inhibitoria de reductasa de HMG-CoA será mayor o igual al 95%, y más particularmente la cantidad de compuesto activo liberado en el estómago antes de la entrada al duodeno es 1% o menos en peso, p.e. la proporción media geométrica del plasma AUC de activo vs. Actividad total inhibitoria de reductasa de HMG-CoA será mayor o igual al 99%.

Debe ser entendido que el metabolismo de los ácidos abiertos dihidroxi de estatinas ocurrirá principalmente en el hígado, después de la administración oral de la forma de dosificación de acción retardada. Sin embargo, debido a que la lactonización del ácido abierto dihidroxi de estatina sería substancialmente evitada por el uso de la forma de dosificación de acción retardada, los metabolitos activos e inactivos que se forman también estarán en la forma de ácido abierto dihidroxi. En esencia, si el ácido abierto dihidroxi de estatina es administrado en una forma de dosificación de acción retardada, la exposición interna la compuesto padre lactonizado y también a los metabolitos lactonizados activos e inactivos, será minimizada.

Un ejemplo de una forma de dosificación de acción retardada adecuada es una forma de dosificación con recubrimiento entérico y dependiente del pH. El recubrimiento entérico no se disolverá en el ambiente de ácido gástrico, pero se disolverá en el ambiente de mayor pH del duodeno. Una forma de dosificación con recubrimiento entérico no permitirá por consiguiente, la liberación de ninguna cantidad significativa del compuesto activo de la forma de dosificación en el estómago, pero una vez el recubrimiento entérico se disuelva en el duodeno, el compuesto activo será liberado. Las composiciones adecuadas para

recubrimientos entéricos que pueden ser usadas con la presente invención son conocidas por aquellos de habilidad normal en el arte farmacéutico, por ejemplo, ver L. Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., H. Liebermann y J. Kanig contributors (Lea & Febiger, 1986). Un ejemplo de un recubrimiento entérico adecuado incluye, pero no está limitado a SURETERIC WHITE vendido por Colorcon, el cual está compuesto de polivinil acetato ftalato, dióxido de titanio, talco, dióxido de silicio coloidal, acetato trietilo, polietilenglicol, bicarbonato de sodio, ácido esteárico purificado y alginato de sodio. Muchos otros materiales adecuados para recubrimiento entérico están disponibles comercialmente y son conocidos en el arte. Los recubrimientos adicionales empleados en la preparación de la forma de dosificación, tales como aquellos usados para suministrar un producto final elegante y estéticamente agradable o para otros propósitos, pueden ser aplicados antes o después, o antes y después, de la aplicación del recubrimiento entérico.

Formas aceptables de dosificación farmacéutica con recubrimiento entérico para uso con esta invención incluyen formas convencionales de dosificación farmacéutica con recubrimiento entérico de acción rápida (también referido como acción inmediata) donde la droga es liberada relativamente rápido una vez se rompe el recubrimiento entérico, y las formas de dosificación con recubrimiento entérico de acción de tiempo controlado tales como, pero no limitadas a un dispositivo de liberación de GEM con recubrimiento entérico descrito abajo. Las formas de dosificación de acción de tiempo controlado también son bien conocidas en el arte farmacéutico, y están diseñadas para liberar lentamente al compuesto activo en el cuerpo en un periodo de tiempo, por ejemplo, en un periodo de aproximadamente 6 a 24 horas. El uso de una forma de dosificación de acción de tiempo controlado con recubrimiento entérico se prefiere con mayores cantidades potentes de dosificación del ácido abierto dihidroxi de estatina para reducir la exposición sistemática a la estatina activa. Ya sea que la forma de dosificación sea una forma de dosificación con recubrimiento entérico de acción rápida o por control de tiempo, el recubrimiento entérico prevendrá la liberación de cualquier cantidad substancial del compuesto activo de la forma de dosificación en el estómago.

Las formas farmacéuticas de dosificación con recubrimiento entérico también incluyen pero no están limitadas a aquellos donde la forma de dosificación o la unidad está compuesta del ácido abierto dihidroxi de estatina en una tableta, cápsula o similares que está rodeada por un recubrimiento entérico, y aquellos donde la forma de dosificación o unidad es una tableta, cápsula o similar compuesta de gránulos con recubrimiento entérico del ácido abierto dihidroxi de estatina. Cuando la forma de dosificación está rodeada por un recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico puede ser el recubrimiento más externo sobre la forma de dosificación, o puede haber uno o más recubrimientos adicionales de acabado aplicados sobre el recubrimiento entérico. En una realización más limitada, cuando la unidad de dosificación de acción retardada contenga gránulos de la droga con recubrimiento entérico, la droga es seleccionada de la forma de ácido abierto dihidroxi de lovastatina y simvastatina y las formas de sal y éster resultantes farmacéuticamente aceptables y es más preferible una sal de ácido abierto dihidroxi de simvastatina y más preferible la sal de calcio o amonio resultante. En una realización alternativa, cualquier ácido abierto dihidroxi de estatina o sal o éster resultante farmacéuticamente aceptables pueden ser usados en la presente invención, tales como aquellos descritos aquí, dado que la estatina no está dosificada en una única forma farmacéutica de dosificación o unidad compuesta por gránulos con recubrimiento entérico de la estatina y gránulos con recubrimiento entérico y sin recubrimiento entérico de aspirina.

Un ejemplo de una forma de dosificación de acción retardada que también funciona como una forma de dosificación de acción de tiempo controlado se describe en la Patente U.S. No. 5,366,738, aquí incorporada para referencia en su totalidad. El dispositivo de suministro de droga de liberación controlada descrito en la Patente U.S. No. 5,366,738 es conocido como un dispositivo de liberación con módulo de extrusión de gel (GEM). El dispositivo GEM es un dispositivo de liberación de droga para la producción y liberación controlada in situ de una dispersión que contiene un agente benéfico tal como una droga farmacéutica que comprende:

A. un núcleo comprimido de una mezcla que contiene:

- (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente benéfico, y
 - (ii) Un polímero donde la hidratación forma partículas microscópicas gelatinosas; y
- B. Un recubrimiento polimérico, insoluble en agua e impermeable al agua que contiene un polímero y un plastificante, el cual rodea y se adhiere al núcleo, el recubrimiento tiene múltiples aperturas formadas que exponen entre aproximadamente el 1 y el 75% de la superficie del núcleo;
- y donde la tasa de liberación del agente benéfico desde el dispositivo está en función del número y el tamaño de las aperturas.

En el dispositivo GEM, el polímero dentro del núcleo comprimido es preferiblemente seleccionado entre poliacrilato de sodio, carboxipolimetilenos y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables tales como sal de sodio, donde los carboxipolimetilenos son preparados de ácido acrílico reticulado con alileteres de sacarosa o pentaeritritol y más preferiblemente se selecciona entre carboxipolimetilenos que son preparados de ácido acrílico reticulado con aliléteres de sacarosa o pentaeritritol y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables. Más preferiblemente, CARBOPOL® 974P y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables, particularmente la sal de sodio, se usan como el polímero dentro del núcleo comprimido. Adicionalmente, el núcleo comprimido puede también contener uno o más agentes moduladores de hidratación de polímeros, anti-oxidantes, lubricantes, llenadores e ingredientes. Un subrecubrimiento opcional puede ser aplicado al núcleo comprimido antes de la aplicación del recubrimiento insoluble al agua como una ayuda en el proceso de manufactura, El subrecubrimiento puede estar compuesto, por ejemplo de celulosa de hidroxipropilo y de hidroxipropilmetilcelulosa. Los recubrimientos adicionales pueden ser aplicados para propósitos estéticos o funcionales.

El recubrimiento polimérico insoluble en agua e impermeable al agua está preferiblemente compuesto de (1) un polímero seleccionado de cloruro de polivinilo, acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa, etilcelulosa y las combinaciones de estos polímeros; y (2) un plastificante seleccionado de dietilftalato, dibutilsebacato y trietilcitrato. Más preferiblemente, el

recubrimiento polimérico está compuesto de butirato acetato de celulosa y trietilcitrate. El dispositivo GEM no funciona como un dispositivo osmótico de liberación de droga, debido a que la función de liberación del dispositivo depende del paso de fluidos de un ambiente externo del cuerpo al ambiente interno del núcleo comprimido a través de las aperturas. Se entiende que los términos "insoluble en agua e impermeable al agua" usados para describir el recubrimiento polimérico definan un recubrimiento que sea esencialmente insoluble en agua e impermeable al agua, significando que el recubrimiento polimérico permita mínimo o no paso de agua a través del recubrimiento del ambiente externo del cuerpo al ambiente interno del núcleo comprimido, excepto por el paso de fluidos que ocurre a través de las aperturas hechas, durante el periodo de tiempo que la droga está siendo liberada del dispositivo GEM en el cuerpo. Cualquier cantidad mínima de agua que pase a través del recubrimiento insoluble en agua e impermeable al agua no es substancial y no contribuye significativamente a la función del dispositivo GEM, p.e. la tasa de liberación de la droga a través de las aperturas. Más bien, la tasa de liberación de la droga del dispositivo GEM es principalmente una función del número y el tamaño de las aperturas del dispositivo.

Para un producto final elegante y estéticamente aceptable, una película externa de acabado puede ser finalmente aplicada al dispositivo de suministro GEM que contengan colorantes, ceras y similares. El dispositivo GEM puede también tener un recubrimiento entérico, ya sea antes o después de la aplicación de los recubrimientos de acabado adicionales. Aún sin el recubrimiento entérico, la extrusión del polímero que lleva a la droga desde el núcleo comprimido hacia afuera del dispositivo GEM, no ocurre en una extensión significativa en el pH ácido del estómago. Mayores detalles y ejemplos del dispositivo de suministro GEM se describen en la Patente U.S. No. 5,366,738. El compuesto empleado con el dispositivo GEM puede ser particularmente una sal de ácido abierto dihidroxi de simvastatina farmacéuticamente aceptable y más particularmente la sal de amonio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina.

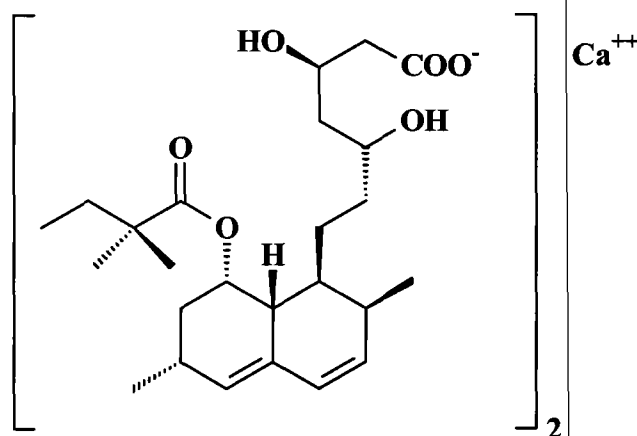
o

El término "paciente" incluye mamíferos, específicamente humanos, quienes usan los agentes activos instantáneos para la prevención o el tratamiento de una condición médica. Administrar la droga a un paciente incluye tanto la auto administración y la administración al paciente por otra persona. El paciente puede estar en necesidad de tratamiento por una enfermedad o condición médica existente, o puede desear tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de enfermedades y condiciones médicas afectadas por la inhibición de la reductasa de HMG-CoA.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende definido como la cantidad de droga o agente farmacéutico que promoverá la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que se busca por parte del investigador, veterinario, médico u otro profesional de la salud. El término "cantidad profilácticamente efectiva" se entiende definido como la cantidad de una droga farmacéutica que prevendrá o reducirá el riesgo de ocurrencia de un evento biológico o médico que se busca prevenir en un tejido, sistema, animal o humano por parte de un investigador, veterinario, médico u otro profesional de la salud. Particularmente, la dosificación que recibe un paciente puede ser seleccionada para lograr la cantidad de reducción de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) deseado; la dosificación que un paciente recibe también puede ser modificada en el tiempo para lograr un nivel objetivo de LDL. El régimen de dosificación usando un ácido abierto dihidroxi de estatina es seleccionado de acuerdo a una variedad de factores incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición a ser tratada; la potencia del compuesto escogido para ser administrado, la ruta de la administración; y la función renal y hepática del paciente. Una consideración a estos factores está bien dentro de alcance de los médicos con habilidades normales para el propósito de determinar la cantidad de dosificación terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición.

Los compuestos novedosos de esta invención son las formas cristalinas hidratadas de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina. Una

sal hidratada cristalina de calcio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina particular es una que tiene patrón de difracción de rayos-x en polvo(XRPD) obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$ caracterizada por reflexiones en los espaciamientos-d de 30.7, 24.6, 15.9, 11.2, 8.58, 7.31, 6.74, 6.06, 5.35, 5.09, 4.93, 4.60, 3.93, 3.84, 3.67, 3.51 y 3.28Å. (30.7, 24.6, 15.9, 11.2, 8.58, 7.31, 6.74, 6.06, 5.35, 5.09, 4.93, 4.60, 3.93, 3.84, 3.67, 3.51 y 3.28 x 10⁻⁸ cm.). Por conveniencia, la forma cristalina hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina que tiene el patrón XRPD arriba descrito también será referido aquí como el compuesto I. El compuesto I puede ser representado en dos dimensiones como una forma hidratada de la siguiente fórmula estructural Ia.



Adicionalmente al patrón XRPD descrito arriba, el compuesto I de la presente invención es posteriormente caracterizado por la curva de termogravimetría (TG) mostrada en la figura I. La curva TG del compuesto I fue obtenida bajo flujo de nitrógeno a una tasa de calentamiento de 10° C/minuto y se caracterizó por una pérdida de 6.3% de la temperatura de ambiente a una plataforma de pérdida estable de peso aproximado a los 175° C. Las pérdidas de peso adicionales debido al inicio de la descomposición del compuesto se observaron aproximadamente en 190° C.

El compuesto I es también caracterizado por la curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) mostrada en la figura 2. La curva DSD del compuesto I fue

obtenida bajo un flujo nitrógeno burbujeado a través de agua a 16° C a una tasa de calentamiento de 10° C/minuto en una recipiente abierto, y está caracterizado por tres endotermas de temperatura inferior con temperaturas máximas de 52, 77 y 100° C y calores asociados de 48, 90 y 21 J/g, respectivamente, y dos endotermas de temperaturas mayor, debido a la descomposición con temperaturas máximas de 222 y 241° C y calores asociados de 163 y 92 J/g.

El compuesto I de la presente invención es aún más caracterizado por los datos espectrales de resonancia magnética nuclear ¹H (RMN), ¹³C RMN y datos espectrales de masa (EM) dados en el Ejemplo 1 aquí incluido.

El compuesto I es también caracterizado por el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C en estado sólido mostrado en la figura 4, que fue completado usando un sistema Bruker DSX 400WB RMN operando a 100.6 MHz para el ¹³C y 400.1 MHz para ¹H usando una sonda de doble resonancia Bruker MAS 400WB BL7 con un módulo giratorio que contiene un rotor de zirconio de 7 mm con tapas terminales Kel-f. El espectro de resonancia magnética nuclear ¹³C en estado sólido (RMN) fue adquirido usando polarización cruzada (CP), por rotación de ángulo mágico (MAS) y desacoplamiento de alta potencia (~59 kHz) con polarización cruzada de amplitud variable y supresión total de banda lateral. Las amplitudes de las pulsaciones a 90° C de Protones y de carbono fueron de 4.25 μs. con un tiempo de contacto de 2.0 ms. La muestra fue girada a 7.0 kHz y se recogió un total de 1024 barridos para el espectro con un retardo de reciclo de 3.0 segundos. Un ensanchamiento de la línea de 10 Hz amplió el espectro antes que el FT fuera realizado. Los cambios químicos se reportan en la escala TMS usando carbono carbonilo de glicina (176.03 ppm) como referencia secundaria.

En los métodos de tratamiento y de profilaxis descritos aquí, así como las composiciones y medicamentos farmacéuticos, un ácido abierto dihidroxi de estatina o una sal o éster resultante farmacéuticamente aceptables es empleado. Preferiblemente el compuesto empleado es una sal de ácido abierto dihidroxi de estatina farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente una sal

farmacéuticamente aceptable de ácido abierto dihidroxi de simvastatina tal como sal de amonio o sal de calcio, y particularmente una forma cristalina hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina tal como el compuesto I. Todos los hidratos, solvatos y formas cristalinas polimórficas y su uso están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención presenta métodos para inhibir la reductasa de HMG-CoA, para el tratamiento de desórdenes de lípidos incluyendo la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la hiperlipidemia combinada, que contengan la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un ácido abierto dihidroxi de estatina a una persona en necesidad de dicho tratamiento. También se suministran métodos para prevenir o reducir el riesgo de desarrollo de arteriosclerosis, así como para detener o demorar la progresión de la enfermedad de arteriosclerosis una vez que se ha hecho clínicamente evidente, que contengan la administración de una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva, según sea apropiado, de un ácido abierto dihidroxi de estatina a un mamífero quien está en riesgo de desarrollo de arteriosclerosis o quien ya tiene la enfermedad arteriosclerótica.

La arteriosclerosis incluye las enfermedades y condiciones vasculares que son reconocidas y entendidas por los médicos practicantes en los campos relevantes de la medicina. La enfermedad cardiovascular de arteriosclerosis incluyendo la restenosis que sigue a los procedimientos de revascularización, la enfermedad coronaria del corazón (también conocida como enfermedad de arterias coronarias o enfermedad isquémica del corazón), enfermedad cerebrovascular incluyendo demencia multi-infarto y enfermedad de vasos periféricos incluyendo disfunción erectil son todas manifestaciones clínicas de arteriosclerosis y están por consiguiente incluidas por los términos "arteriosclerosis" y "enfermedad arteriosclerótica".

Un ácido abierto dihidroxi de estatina puede ser administrado para prevenir o reducir el riesgo de ocurrencia, o recurrencia donde exista el potencial, de un evento de una enfermedad coronaria del corazón, un evento cerebrovascular y/o

claudicación intermitente. Los eventos de enfermedades coronarias del corazón deben incluir muerte por CHD, infarto del miocardio (p.e. un ataque al corazón) y los procedimientos de revascularización coronaria. Los eventos cerebrovasculares deben incluir derrames isquémicos o hemorrágicos (también conocidos como accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos pasajeros. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de enfermedades de vasos periféricos. El término "evento de enfermedad arteriosclerótica" como se usa aquí, busca incluir los eventos de enfermedades coronarias del corazón, eventos cerebrovasculares y claudicación intermitente. Se entiende que las personas que anteriormente hayan experimentado uno o más eventos de enfermedad arteriosclerótica no fatales son aquellos para quienes el potencial de recurrencia de dicho evento existe.

De la misma manera, la presente invención también presenta un método para prevenir o reducir el riesgo de una primera o subsecuente ocurrencia de un evento de enfermedad arteriosclerótica que comprende la administración de una cantidad profilácticamente efectiva de un ácido abierto dihidroxi de estatina a un paciente en riesgo de dicho evento. El paciente puede o no tener la enfermedad arteriosclerótica en el momento de la administración, o puede estar en riesgo de desarrollarla.

La presente invención también presenta un método para prevenir y/o tratar las enfermedades inflamatorias o desórdenes solos o en conjunción con el tratamiento de las condiciones descritas arriba, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un ácido abierto dihidroxi de estatina a un paciente en necesidad de dicho tratamiento. Esto incluye, por ejemplo, el tratamiento de condiciones inflamatorias susceptibles a tratamiento con un agente anti inflamatorio no esteroideo, la artritis, incluyendo la artritis reumatoidea, y las enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, gota, adrenoleucodistrofia, retinopatía diabética, nefropatía y diabetes mellitus tipo II.

Las personas a ser tratadas con la presente terapia incluyen aquellos en riesgo de desarrollar enfermedad arteriosclerótica y de tener un evento de enfermedad arteriosclerótica. Los factores estándar de riesgo de enfermedad arteriosclerótica son conocidos por el médico practicante promedio en los campos relevantes de la medicina. Dichos factores de riesgo conocidos incluyen, pero no están limitados a la hipertensión, fumar, diabetes, niveles bajos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), y una historia familiar de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Las guías publicadas para determinar aquellos que están en riesgo de desarrollar una enfermedad arteriosclerótica pueden encontrarse en: Programa Nacional de Educación de Colesterol, Segundo reporte del Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II), National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH Publicación No. 93-3095, Septiembre 1993, versión abreviada: Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, resumen del segundo reporte del programa nacional de educación de colesterol, (NCEP) del Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II), JAMA 1993, 269, pp. 3015-23. Las personas que son identificadas que tienen uno o más de los factores de riesgo arriba anotados se busca incluirlos en el grupo de personas consideradas en riesgo de desarrollar una enfermedad arteriosclerótica. Las personas que son identificadas que tienen uno o más de los factores de riesgo arriba anotados, así como las personas que ya tienen arteriosclerosis, se busca ser incluidas dentro del grupo de personas consideradas de estar en riesgo de tener un evento de enfermedad arteriosclerótica.

La cantidad de dosificación oral de ácido abierto dihidroxi de estatina, particularmente una sal de ácido abierto dihidroxi de estatina tal como simvastatina, y más particularmente la sal de amonio o una forma cristalina de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina tal como el compuesto I, es de 1 a 200 mg/día, y más preferible aproximadamente de 5 a 160 mg/día. Sin embargo, las cantidades de la dosificación pueden variar

dependiendo de los factores anotados arriba, incluyendo la potencia del compuesto particular. Aunque la droga activa de la presente invención puede ser administrada en dosis divididas, por ejemplo de una a cuatro veces diariamente, una única dosis diaria de la droga activa es preferible. Como ejemplos, la cantidad de la dosificación diaria puede ser seleccionada entre, pero no limitada a, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 80 mg, 100 mg, 150 mg y 160 mg.

La droga activa empleada en la presente terapia puede ser administrada en formas orales tales como tabletas, cápsulas, píldoras, polvo, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Las fórmulas orales son preferidas.

Para las formas cristalinas hidratadas de la sal de calcio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina, por ejemplo el compuesto I, la administración de la droga activa puede ser vía cualquier ruta farmacéuticamente aceptable y en cualquier forma farmacéuticamente aceptable. Esto incluye el uso de formas farmacéuticas de dosificación oral convencional de acción rápida, acción de tiempo controlado y acción retardada (como las descritas arriba). Una fórmula oral de dosificación de acción retardada de la presente droga se prefiere, y particularmente un recubrimiento entérico rodeando una unidad de dosificación de acción rápida, o el dispositivo de liberación GEM de acción de tiempo controlado con un recubrimiento entérico rodeando la unidad de dosificación, y más particularmente un recubrimiento entérico rodeando una unidad de dosificación de acción rápida. Las composiciones farmacéuticamente adecuadas para usar con la presente invención son conocidas por aquellos con habilidades normales en las artes farmacéuticas, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

En los métodos de la presente invención, la droga activa es típicamente administrada en una mezcla con los diluyentes, excipientes o portadores (colectivamente referidos aquí como materiales "portadores") farmacéuticamente adecuados, seleccionados con respecto a la forma entendida

de administración, esto es, tabletas orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de la droga activa puede ser combinado con un portador inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, azúcares modificados, almidones modificados, metil celulosa y sus derivados, fosfato dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores y no reductores, estearato de magnesio, ácido esteárico, fumarato estearil de sodio, behenato de glicerilo, estearato de calcio y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes de la droga pueden ser combinados con un portador inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Más allá, cuando se desee o sea necesario, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegradores adecuados y agentes de coloración y saborizantes también pueden ser incorporados a la mezcla. Agentes estabilizadores como los antioxidantes, por ejemplo hidroxianisol butilado (BHA), 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT), galato de propilo, ascorbato de sodio, ácido cítrico, metasulfito de calcio, hidroquinona y 7-hidroxicuomarina, particularmente BHA, galato de propilo y las combinaciones resultantes, pueden ser también añadidas para estabilizar las formas de dosificación; el uso de al menos un agente estabilizador es preferido con la presente composición. Preferiblemente un antioxidante es empleado con el ácido abierto dihidroxi de simvastatina o una sal resultante, y particularmente el compuesto I. Otros componentes adecuados incluyen gelatina, edulcorantes, gomas naturales o sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginatos, carboximetilcelulosa, polietilen glicol, ceras y similares.

La droga activa también puede ser administrada en la forma de sistemas de liberación en liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden ser formados de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

La droga activa también puede ser suministrada mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se les acoplan las moléculas del compuesto. La droga activa también puede ser acoplada con polímeros solubles como portadores de droga objetivo. Dichos polímeros pueden incluir polivinil-pirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida- fenol, polihidroxi-etil-aspartamida-fenol, o polietilenoxido-polilisina substituida con residuos de palmitoil. Más allá, la droga activa puede ser acoplada a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de una droga, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácidos poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliepsilón, ácido butírico polihidroxi, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles cruzados o de bloque anfipático.

La presente invención también incluye un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la combinación de un ácido abierto dihidroxi de estatina con un portador farmacéuticamente aceptable. También se incluye la composición farmacéutica que está hecha por la combinación de un ácido abierto dihidroxi de estatina con un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización amplia, cualquier agente o agentes activos adicionales y adecuados pueden ser usados en combinación con el ácido abierto dihidroxi de estatina en una fórmula de dosificación única, o puede ser administrado al paciente en una fórmula de dosificación separada, que permite la administración concurrente o secuencial de los agentes activos. Uno o más agentes activos adicionales pueden ser administrados con el ácido abierto dihidroxi de estatina. El agentes o agentes activos adicionales pueden ser compuestos reductores de lípidos o agentes que tienen otras actividades farmacéuticas. Ejemplos de estos agentes activos adicionales que pueden ser empleados incluyen pero no están limitados a inhibidores de sintasa de HMG-CoA, inhibidores de epoxidasa escualeno, inhibidores de sintetasa escualeno (también conocidos como inhibidores de sintasa escualeno), acil-coenzima A; inhibidores de colesterol de aciltransferasa (ACAT) incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-

2 así como también los inhibidores duales de ACAT-1 y -2, inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP), probucol, niacina; inhibidores de absorción de colesterol tales como SCH-58235, el cual está descrito en las Patentes U.S. No's 5,767,115 y 5,846,966; secuestrantes de ácido biliar; inductores de receptores de LDL (Lipoproteína de baja densidad); inhibidores de agregación de plaquetas, por ejemplo antagonistas receptores de fibrinógeno glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas receptores gamma activados por proliferador de peroxisoma humana (PPAR γ) incluyendo los compuestos comúnmente referidos como glitazonas, por ejemplo, troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona e, incluyendo aquellos compuestos comprendidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidindionas, así como aquellos agonistas PPAR γ fuera de la clase estructural tiazolidindiona; agonistas PPAR γ tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado, y gemfibrozil; agonistas PPAR duales α/γ ; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables tales como la sal HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster resultante farmacéuticamente aceptable como la sal de sodio y la sal metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como la vitamina C y E y el beta caroteno, beta bloqueadores, antagonistas de angiotensina II tales como losartan, inhibidores de enzima de convertidoras de angiotensina tales como enalapril y captopril, bloqueadores de canal de calcio tales como nifedipina y diltiazam; antagonistas endotelianos; agentes que aumentan la expresión genética ABC1; ligandos FXR y LXR incluyendo tanto a inhibidores como agonistas; compuestos de biofosfonato tales como alendronato sodio e inhibidores de ciclooxigenasa-2 tales como rofecoxib y celecoxib. Adicionalmente, los ácidos abiertos dihidroxi de estatinas de esta invención, por ejemplo el compuesto I, pueden ser usados en combinación con terapia antiretroviral en pacientes infectados de SIDA para tratar anomalías lípidas asociadas con dicho tratamiento, por ejemplo, pero no limitado a, sus uso en combinación con los inhibidores de proteasa HIV tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.

Una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva, según sea apropiado, de una forma cristalina hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina, por ejemplo el compuesto I, puede ser usada para la preparación de un medicamento útil para inhibir la reductasa de HMG-CoA, así como para el tratamiento y/o reducción del riesgo de enfermedades y condiciones afectadas por la inhibición de la reductasa de HMG-CoA, tales como el tratamiento de desórdenes lipídicos, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad arteriosclerótica, detener o demorar la progresión de la enfermedad arteriosclerótica una vez se ha vuelto clínicamente manifiesta, y prevenir o reducir el riesgo de una primera o subsecuente ocurrencia de un evento de enfermedad arteriosclerótica. Por ejemplo, el medicamento puede estar compuesto aproximadamente de 1 mg a 200 mg de la forma cristalina hidratada de la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina, o más particularmente de 5 mg a 160 mg.

Una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva, según sea apropiado, del ácido abierto dihidroxi de simvastatina, puede ser usada para la preparación de un medicamento oral adaptado para acción retardada, donde la liberación substancial de la estatina, después de la administración oral, no ocurre hasta después que el medicamento haya pasado por el estómago, o alternativamente, donde por lo menos el 90% de la estatina sea liberada en su forma de ácido abierto dihidroxi a la mucosa intestinal de un paciente después de la administración oral. Dichos medicamentos orales también son útiles para inhibir la reductasa de HMG-CoA, así como para tratar o reducir el riesgo de enfermedades y condiciones afectadas por la inhibición de la reductasa de HMG-CoA, como se describe arriba.

El medicamento compuesto por un ácido abierto dihidroxi de estatina, por ejemplo el compuesto I, también puede ser preparado con uno o más agentes activos adicionales, tales como aquellos descritos antes.

La simvastatina es un producto semi sintético que puede ser hecho del producto natural lovastatina. Los procesos para la preparación de lovastatina y de simvastatina están bien documentados en la literatura publicada. Por ejemplo, la

Patente U.S. No. 4,231,938, aquí incorporada como referencia, describe un proceso de fermentación y aislamiento para obtener lovastatina usando el microorganismo *Aspergillus terreus*. Las patentes U.S. No's. 4,444,784, 4,820,850, 4,916,239, y 4,582,915 aquí incorporadas todas como referencia, describen métodos para hacer las formas de ácido abierto dihidroxi y lactonizadas de lovastatina.

El compuesto I de la presente invención puede generalmente ser preparado como sigue. La simvastatina y su contraparte de ácido abierto dihidroxi, incluyendo el compuesto I, tienden a formar sub productos oxidativos, por consiguiente, para minimizar la formación de dichos subproductos, se prefiere que los procedimientos usados para hacer el compuesto I sea realizados bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno. Aunque el compuesto I puede ser obtenido sin usar una atmósfera inerte, la pureza del producto deseado no será optimizada.

La hidrólisis del anillo lactona de la simvastatina puede ser lograda mediante el tratamiento de la simvastatina con al menos un equivalente, y preferiblemente con un pequeño exceso de un equivalente, de una base acuosa. Si se usa más que un pequeño exceso de la base, la base excedente es preferiblemente neutralizada antes de proceder al paso de formación de sal para poder prevenir la formación de hidróxido de calcio insoluble o subproductos de carbonato de calcio. La base empleada por la hidrólisis puede ser una solución acuosa de un hidróxido metálico o de un carbonato metálico, por ejemplo, pero no limitado a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Se prefiere el hidróxido de sodio. La hidrólisis puede ser realizada en agua, en una mezcla de solvente orgánico prótico acuoso, o en una mezcla de solvente orgánico aprótico acuoso. Los solventes orgánicos próticos adecuados incluyen, pero no están limitados a metanol (MeOH), etanol (EtOH), alcohol isopropílico, alcohol n-propilo (propanol). Ejemplos de los solventes orgánicos apróticos adecuados incluyen, pero no están limitados a acetnitrilo, sulfóxido dimetilo (DMF), N,N-dimetilformamida (DMSO), tetrahidrofurano (THF), éter metil *terc*-butil (MTBE) y tolueno.

Particularmente, una mezcla solvente de etanol acuoso o de alcohol n-propilo pueden ser usadas, y más particularmente una mezcla solvente de alcohol n-propilo.

Después que la reacción de hidrólisis se haya completado, el pH de la mezcla de la reacción se ajusta a cerca de 6 a 11, particularmente 6 a 9, y más particularmente 7 a 8.5, por adición de un ácido. En este rango de pH, la ácido abierto dihidroxi de simvastatina existirá como una sal metálica, por ejemplo como la sal de sodio si la base usada en el paso de hidrólisis es hidróxido de sodio o carbonato de sodio. Cualquier ácido que sea capaz de formar una sal de calcio soluble como el cloruro de calcio o el citrato de calcio, es adecuado. Se intenta con la sal de calcio soluble que sea una sal que es soluble en el sistema solvente empleado en el presente proceso. Preferiblemente un ácido tal como ácido acético (HOAc) o un ácido mineral es empleado, particularmente HCl.

La mezcla resultante de la reacción con el pH ajustado que contiene la sal metálica del ácido abierto dihidroxi de simvastatina es luego combinada con una solución aproximadamente de 0.50 a 0.55 equivalentes de hidrato acetato de calcio $[\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ en agua o en una mezcla solvente acuosa orgánica, tal como EtOH, MeOH, i-PrOH, n-PrOH, acetonitrilo, DMF, DMSO, THF acuosos y particularmente EtOH acuoso o alcohol n-propilo acuoso. La mezcla de reacción con el pH ajustado puede ser añadida a la solución de hidrato acetato de calcio, o la solución de hidrato acetato de calcio puede ser añadida a la mezcla de reacción con el pH ajustado. La adición puede ocurrir todo al tiempo, u opcionalmente puede ser realizado en porciones en el tiempo con periodos de maduración. Por ejemplo, una pequeña porción, p.e. cerca de un cuarto, de la solución de hidrato acetato de calcio, puede ser añadida a la mezcla de reacción con el pH ajustado en un corto periodo de tiempo, por ejemplo cerca de 30 minutos, y luego la mezcla resultante se deja madurar por un corto periodo de tiempo adicional a temperatura ambiente, opcionalmente seguido por un periodo posterior de maduración a una temperatura aproximadamente de 50° C, más particularmente aproximadamente de 30 a 40° C, y más particularmente aproximadamente de 30 a 35° C, después de lo cual la solución de hidrato acetato de calcio remanente puede ser añadida en porciones en varias

horas a una temperatura hasta aproximadamente de 50° C, por ejemplo, aproximadamente de 10° C hasta cerca de 50° C, particularmente de temperatura ambiente hasta cerca de 50° C, y más particularmente aproximadamente de 30 a 40° C, y más particularmente aproximadamente de 30 a 35° C. Opcionalmente, la mezcla de reacción puede ser sembrada con el compuesto I cristalino.

Ya sea que la mezcla de reacción con el pH ajustado y la solución de hidrato acetato de calcio sean combinadas de una vez o en porciones, la mezcla resultante debe ser madurada hasta la conversión de la resultante sal amorfa de calcio del ácido abierto dihidroxi al producto cristalino se haya completado, usualmente al cabo de varias horas. La conversión completa al producto cristalino puede ser evaluada por técnicas estándar en el arte, por ejemplo, examinando una muestra del producto bajo el microscopio. Este paso de maduración puede ser realizado a una temperatura hasta cerca de 50° C, por ejemplo, aproximadamente de 10° C hasta cerca de 50° C, particularmente de temperatura ambiente hasta aproximadamente 50° C, y más particularmente aproximadamente de 30 a 40° C, y más particularmente aproximadamente de 30 a 35° C. Durante el periodo o periodos de maduración, el uso de temperaturas menores llevará al producto cristalizado; sin embargo, se ha hallado que mientras cae la temperatura, la tasa de conversión del cristal es más lenta, haciendo el procedimiento menos eficiente por tiempo.

Si fuera necesario, se deja que la suspensión se enfríe a temperatura ambiente y se recoge por filtración por succión. El sólido recuperado se seca por succión bajo una atmósfera húmeda (cerca de 30 a 70% de humedad relativa, particularmente de 40 a 70%), preferiblemente una atmósfera inerte húmeda tal como nitrógeno. Y particularmente a una temperatura aproximadamente de 10 a 40° C, y más particularmente de 25 a 35° C. El paso final de filtración por succión en la recuperación del compuesto I debe ser hecho bajo una atmósfera húmeda, y preferiblemente una atmósfera inerte húmeda para poder minimizar los subproductos por oxidación. Si se realiza un paso adicional de adición de un antioxidante al compuesto I, como se describe abajo, el filtrado final por succión es el que se hace después de combinar el antioxidante con el compuesto I.

Como se nota arriba, el compuesto I tiene una tendencia a oxidarse con el contacto con el aire, una forma para minimizar esta oxidación es realizar la secuencia de reacción bajo una atmósfera inerte. Adicionalmente, uno o más antioxidantes tales como BHA, BHT, galato de propilo, ácido ascórbico, metasulfito de calcio, hidroquinona, ácido nordihidroguaiaracético (NDGA) o 7-hidroxycoumarina pueden ser combinados con el compuesto I. esto se hace agitando una suspensión del compuesto I con uno o más de los antioxidantes y recuperando el sólido resultante por filtración por succión.

Alternativamente, la sal de amonio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina puede ser usada como el material de inicio a ser combinado con el hidrato acetato de calcio, así evitando los pasos de hidrólisis y de ajuste del pH necesarios cuando se comienza con una simvastatina lactonizada. Las otras condiciones de reacción descritas arriba, tales como los solventes, temperaturas, etc. pueden ser usadas.

Las abreviaciones que pueden aparecer aquí son las siguientes: MeOH metanol; EtOH es etanol; PrOH Propanol; HOAc es ácido acético; MeCN es acetonitrilo; DMF es sulfóxido dimetilo; DMSO es N,N-dimetilformamida; Ca(OAc)₂ es acetato de calcio; HPLC cromatografía líquida de alto desempeño; min es minutos; h es hora(s); D.I. es des ionizado; RMN es resonancia magnética nuclear; EIMS (EIEM) es espectro de masa de impacto electrónico; HR-EI EM espectro de masa de impacto de electrónico de alta resolución; RH es humedad relativa. La "semilla" usada en los ejemplos es el compuesto I.

EJEMPLO 1

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (compuesto I)

Un balón de fondo redondo y de cuatro bocas de 22L fue equipado con una sonda de temperatura, una entrada de N_2 , un embudo adicional y un agitador superior. 8.0 L de EtOH- H_2O al 15% fueron añadidos y la solución fue purgada con N_2 por 10 min. Se añadió la simvastatina (396 g, 0.946 mol) y la suspensión fue purgada con N_2 por 5 min. Luego NaOH 5N (198 ml) fueron añadidos a temperatura ambiente. Luego de después de 1 hora, la reacción de hidrólisis estaba completa según análisis del HPLC (>99.9% de conversión). El pH de la solución de la reacción fue ajustado a 7 a 8.5 por adición de HCl 1N (aprox. 65 ml). Una solución de $Ca(OAc)_2 \cdot H_2O$ (116.6 g, 0.662 mol) en 4.0 L de EtOH- H_2O al 60% fue purgada con nitrógeno por 5 min. Una porción de 1.0 L de esta solución fue añadida a la solución de sal de sodio sobre 30 min. La suspensión resultante fue madurada a temperatura ambiente por 30 min., y luego a 30 a 35° C por 1-2 h.

El resto de $Ca(OAc)_2 \cdot H_2O$ en agua con EtOH fue añadida en aprox 30 min. A 30 a 35° C. La suspensión fue madurada a 30 a 35° C por 5 horas bajo una atmósfera de N_2 . La suspensión fue enfriada a temperatura ambiente y fue recogida por filtración por succión. La torta húmeda fue lavada con 4L de EtOH- H_2O al 30%, 4L EtOH- H_2O al 20% seguido por 6L x 3 de agua D.I. El sólido fue secado por succión bajo una atmósfera de N_2 húmedo (40 a 70% de humedad relativa) a temperatura ambiente por 4 días. La sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina fue obtenida como un polvo blanco.

Se removieron los grumos de la sal de calcio con una sola pasada a través de un QUADRO™ COMIL® (modelo 197S) limpio.

CONDICIONES DE HPLC

Columna: YMC Básica 4.6 mm x 25 cm.
Detector: ABS 757 1 AU/ salida de voltaje
Solvente de Muestra: EtOH/CH₃CN/H₂O (1:1:1)
Temp. de columna: 25° C (Departamento Analítico pone las muestras a 5° C para prevenir la formación de simvastatina en la columna).
Tasa de Flujo: 1.5 ml/min.
Longitud de onda: 238 y 210 nm.

Gradiente:

Tiempo (Min.)	%CH ₃ CN	%H ₂ O (10 mM ₂ HPO ₄ ⁻ KH ₂ PO ₄ , pH=6.5)
0.00	30	70
20.00	45	55
34.00	70	30
39.00	70	30
39.50	30	70
43.00	30	70

Tiempo de retención del ácido abierto de simvastatina: 17.07 min.
Tiempo de retención de la simvastatina: 32.90 min.

DATOS DEL ESPECTRO

RMN ¹H (400 MHz CD₃OD), δ 5.97 (D,J = 9.6 Hz, 1H), 5.77 (dd,J=9.6, 5.2 Hz 1H), 5.49 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.42 (dd, J=15.7, 3.6 Hz 1 H), 2.31 -2.27 (m, 1H), 2.29 (dd, J=15.7, 8.4 Hz 1 H), 2.00 (ddd, J=15.7, 7.6, 2.4 Hz 1 H), 1.93 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.12 (s, 6H), 1.08 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.89 (d,J=7.2 Hz, 3H), 0.84(t,J=7.6 Hz, 3H) ppm.

CMR ^{13}C (100.5 MHz, CD_3OD), δ 182.3, 179.3, 134.1, 133.2, 130.3, 129.6, 72.5, 69.8, 45.1, 44.4, 44.1, 38.8, 38.3, 36.4, 34.3, 33.9, 32.0, 28.6, 25.9, 25.37, 25.36, 23.7, 14.3, 9.9 ppm

EI EM: m/e 437 (M+H), 419 (M+H-H₂O), 303

HR-EI EM: Calculado Para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ 418.2719; encontrado: 418.2717

EJEMPLO 2

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (compuesto I) con BHA.

Un balón de fondo redondo y de tres bocas de 22L fue equipado con una sonda de temperatura, una entrada de N_2 , un embudo adicional y un agitador superior. 8.0 L de EtOH-H₂O al 15% fueron añadidos y purgados con N_2 por 10 min. Se añadió la simvastatina (396 g, 0.946 mol) y la suspensión fue purgada con N_2 por 5 min. 198 ml de NaOH 5N (0.993 mol, 1.05 equiv.) fueron luego añadidos a temperatura ambiente. La reacción de hidrólisis está normalmente completa después de 1 hora, según análisis del HPLC (>99.9% de conversión). El pH de la solución de la reacción fue ajustado a 7 a 8.5 por adición de HCL 1N (aprox. 65 ml).

Una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (91.7 g, 0.520 mol, 0.55 equiv.) en 4.0 L de EtOH-H₂O al 60% fue purgada con nitrógeno por 5 min. Una porción de 1.0 L de esta solución fue añadida a la solución de reacción sobre 30 min. La suspensión fue madurada a temperatura ambiente por 30 min., y luego a 30 a 35° C por 1-2 h. El resto de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en agua con EtOH fue añadida en porciones sobre 3h horas a 30 a 35° C. Se permitió que la suspensión se añejara a 30 a 35° C por 5 h bajo una atmósfera de N_2 . Se le permitió a la suspensión que se enfriara a temperatura ambiente y fue recogida por filtración por succión. La torta húmeda fue lavada con 4L de EtOH-H₂O al 30%, 4L de EtOH-H₂O al 20% seguido por 6L x 3 de agua D.I. El sólido fue secado por succión bajo una

atmósfera de N_2 húmedo (40 a 70% de RH) a temperatura ambiente para dar 1.7 kg de torta húmeda.

La torta húmeda anterior fue colocada en un balón limpio de tres bocas de 20 L bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de BHA (2.603 g, 0.2 en peso equiv.) en EtOH- H_2O al 15%(8.5 L) sin gas, fue añadida, seguido por la adición de agua sin gas(2.55 L) y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente por 1 a 2 h. El sólido fue recogido por filtración de succión de atmósfera de N_2 húmedo sin lavado para producir 1.49 kg de torta húmeda. El sólido fue secado por succión bajo una atmósfera de N_2 húmedo (40 a 70% de RH) a temperatura ambiente por 4 días. El producto del título, la sal de calcio fue obtenido como un polvo blanco (rendimiento 94%, 99.4% A a 238 nm, 0.2 % en peso BHA, KF=7.3% en peso).

EJEMPLO 3

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (compuesto I) en nPrOH acuoso: Modo convencional de adición.

Paso 1: Hidrólisis

Un balón de fondo redondo y de tres bocas 72L fue equipado con una sonda de temperatura, una entrada de N_2 , un embudo adicional y un agitador superior. 28.5 L de H_2O D.I. fueron añadidos y purgados con N_2 por 10 min. Se añadió 1.5 kg de simvastatina seguido por 788 ml de NaOH 5N en una porción a temperatura ambiente. La reacción de hidrólisis está normalmente completa después de 2 horas, según análisis del HPLC (>99.9% de conversión). 1.5 L de nPrOH fueron añadidos y el pH de la solución de la reacción fue ajustado a 9.5 a 11.0 por adición de HOAc 2N (cerca de 170 ml).

Paso 2: Formación de sal

133
2-14

150 g de la semilla (Compuesto I) fueron añadidos a la solución anterior y a la suspensión resultante se le permitió calentar hasta los 35 a 40° C. Una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (347 g) en 15 L de nPrOH al 20% fue purgada con nitrógeno por 5 min. y luego añadida a la suspensión sobre 3 h. La suspensión resultante fue madurada a 35 a 40° C por 5 h. bajo una atmósfera de N_2 , y luego enfriada a temperatura ambiente. El sólido fue recogido por filtrado y fue lavado con nPrOH- H_2O al 10% (1.5 L x 3)

Paso 3: Carga de BHA

La anterior torta húmeda (9.1 kg) fue transferida a un balón limpio de fondo redondo y de tres bocas de 72L bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de BHA (7.6 g) en nPrOH al 10% (45L) sin gas, fue añadida y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. y filtrada bajo la atmósfera de N_2 , y luego secada por succión bajo una atmósfera de N_2 húmedo (30 a 70% de RH) a temperatura ambiente por 7 días. 1.78 kg de producto del título de sal de Ca fue obtenido como un polvo blanco (rendimiento 94%, 99.4% A a 238 nm, 0.2 % en peso BHA, KF=6.6% en peso).

EJEMPLO 4

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina en PrOH acuoso: Modo de adición simultánea.

El proceso descrito en este ejemplo permite quedarse con la mitad del lote en el recipiente a todo momento como semilla en un proceso semi continuo.

100 g de simvastatina fueron hidrolizados en 1.9 L de agua como se describe en el ejemplo 3. Luego 100 ml de nPrOH fueron añadidos y el pH de la solución fue ajustada de 9 a 11 con HOAc 1N. La solución resultante y una solución de

$\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (23.2 g) en 1.0 L de nPrOH al 20% fueron añadidos por separado pero simultáneamente a una suspensión de 10-50 % en peso de sal de Ca en nPrOH al 10% (30 volúmenes de PrOH al 10% relativo a la cantidad de la semilla) a 30 a 40° C sobre 3 h. Después de 5 h de maduración a 30 a 40° C, la suspensión fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada y cargada con el antioxidante y secada como se describe en el proceso de modo convencional de adición, 95% de rendimiento.

EJEMPLO 5

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (Compuesto I) en PrOH acuoso: Con Carga de BHA mediante co-cristalización.

Método A: 100 g de simvastatina fueron hidrolizados en 1.9 L de agua como se describe en el ejemplo 3. Luego, 100 ml de nPrOH fueron añadidos y el pH de la solución fue ajustado de 9 a 11 con HOAc 1N. 10% en peso de semilla fue añadido y la suspensión se dejó enfriar hasta 35 a 40° C. Una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (23.2 g) y BHA (540 mg) en 1.0 L de nPrOH al 20% fueron añadidos a la suspensión a 35 a 40° C durante 3 h. Después de 5 h. de maduración a 30 a 40° C, la suspensión fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada y lavada con una solución de BHA (0.1 g/L) en nPrOH al 10% (1L x 3). La torta húmeda fue secada bajo N_2 húmedo como se describe en el proceso convencional del modo de adición. El producto del final seco título, la sal de Ca contenía 0.2 % en peso de BHA. 95% de rendimiento.

Método B: El procedimiento del método A fue empleado con el siguiente cambio. En vez de añadir BHA a la solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$, la misma cantidad de BHA fue añadida a la solución con el pH ajustado de simvastatina a temperatura ambiente. La solución fue calentada a 35 a 40° C para disolver el BHA. Luego se introdujo 10% en peso de semilla. El resto de los pasos fueron

como se describieron en el método A. El producto final seco del título, la sal de Ca contenía 0.2 % en peso de BHA. 95% de rendimiento.

EJEMPLO 6

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (Compuesto I) en PrOH acuoso: Con carga de BHA/galato de propilo.

Comenzando con 2.0 kg de simvastatina, la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina fue cristalizada, aislada y lavada como se describe en el ejemplo 3. La primera torta húmeda fue transferida a un recipiente limpio de 100L bajo una atmósfera de N₂. Una solución de BHA (9.2 g) y galato de propilo (11.2 g) en 50 L de nPrOH al 10% fue añadida al anterior recipiente. La suspensión se dejó madurar a temperatura ambiente por 1 h. La suspensión fue filtrada sin lavado. La torta húmeda fue secada bajo N₂ húmedo. 95% de rendimiento. La sal seca fue cargada con 0.07% en peso de galato de propilo y 0.2% en peso de BHA.

EJEMPLO 7

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (Compuesto I) en PrOH acuoso: Con carga de Galato de propilo.

Comenzando con 2.0 kg de simvastatina, la sal de calcio del ácido abierto dihidroxi de simvastatina fue cristalizada, aislada y lavada como se describe en el ejemplo 3. Luego, la torta húmeda es lavada con 10 L de una solución de galato de propilo en nPrOH al 10% (concentración del galato de propilo=0.224 g/L). Luego, 20 L de una solución de galato de propilo en nPrOH al 10% (concentración del galato de propilo=0.224 g/L) fue añadida y la torta húmeda

fue mezclada en el recipiente de filtrado antes de la filtración. La torta húmeda fue secada bajo N_2 húmedo. 95% de rendimiento. La sal seca fue cargada con 0.07 en peso de galato de propilo.

EJEMPLO 8

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (Compuesto I) en PrOH acuoso: Con carga de BHA, BHA/Vitamina E y Vitamina E en Heptano.

100 g de simvastatina fueron hidrolizados en 1.9 L de agua como se describe en el Ejemplo 3. Luego 100 ml de nPrOH fueron añadidos y el pH de la solución fue ajustado de 9 a 11 con HOAc 1N. 10% en peso de la semilla fueron añadidos y la suspensión se dejó calentar hasta 35 a 40° C. Una solución de $Ca(OAc)_2 \cdot H_2O$ (23.2 g) en 1.0 L de nPrOH al 20% fueron añadidos a la suspensión a 35 a 40° C durante 3 h. Después de 5 h. de maduración a 30 a 40° C, la suspensión fue enfriada a temperatura ambiente. La suspensión de la sal de calcio fue filtrada y lavada en nPrOH al 10% (500 ml x 1), seguido por agua (1L x 3). La torta húmeda (KF=75 a 80% en peso de agua) fue entonces lavada con 1L de heptano, para retirar la mayor cantidad del agua. Esta torta húmeda fue lavada con una solución de BHA o Vitamina E o BHA/Vitamina E (conc. = 1.38 g/L) y secada bajo N_2 húmedo.

EJEMPLO 9

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (Compuesto I) en MeCN acuoso:

Un balón de fondo redondo y de tres bocas de 72L fue equipado con una sonda de temperatura, una entrada de N_2 , un embudo adicional y un agitador superior.

2.1 L de H_2O D.I. fueron añadidos y purgados con N_2 por 10 min. Se añadió 150 g de simvastatina seguido por 78.8 ml de NaOH 5N en una porción a temperatura ambiente. La reacción de hidrólisis está normalmente completa después de 2 horas, según análisis del HPLC (>99.9% de conversión). 900 ml de MeCN fueron añadidos y el pH de la solución de la reacción fue ajustado a 9.5 a 11.0 por adición de HOAc 2 N (cerca de 170 ml).

30.0 g de semilla cristalina fueron añadidos a la anterior solución y la suspensión resultante se dejó calentar hasta 30 a 35° C. Una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (34.7 g) en 1.5 L de MeCN al 30% fue purgada con nitrógeno por 5 min. y añadida a la suspensión de reacción durante 3 h. La suspensión estaba en 35 a 40° C por 5 h. bajo una atmósfera de N_2 . La suspensión se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el sólido recogido por filtrado. La torta húmeda fue lavada con MeCN al 30% (1.5 L) y MeCN al 10% (1.0 L), y enjuagada / lavada con una solución de BHA (0.9 g/L) en MeCN al 10% sin gas (1.0 L x 2). El sólido fue secado por succión bajo atmósfera de N_2 húmedo (30 a 70% de RH) a temperatura ambiente por 5 días. 1.67 kg del compuesto del título fue obtenido como un polvo blanco (88% de rendimiento, 99.4% A en 238 nm, 0.2% en peso de BHA, KF= 6.6% en peso).

EJEMPLO 10

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (Compuesto I) en MeOH acuoso:

50 g de simvastatina fueron hidrolizados en 850 ml de agua como se describe en el Ejemplo 3. Luego, se añadieron 150 ml de MeOH y el pH de la suspensión fue ajustado a 7 a 11 con HOAc 1N. 10% en peso de la semilla fueron añadidos y la suspensión se dejó calentar hasta 30-35° C. Una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11.6 g) en 500ml de MeOH al 30% fue añadida a la suspensión a 30-35° C durante 3 h. Después de 5 h. de maduración a 30-35° C, la suspensión fue enfriada a temperatura ambiente. La suspensión de sal de Ca

de ácido abierto dihidroxi de simvastatina fue filtrada y lavada con MeOH al 20% (200 ml), y agua (500ml x 3). La torta húmeda fue secada bajo N₂ húmedo. El producto final del título, la Sal de Ca seca fue aislada en 96% de rendimiento.

EJEMPLO 11

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (Compuesto I) en i-PrOH, DMF, DMSO acuosos:

50 g de simvastatina fueron hidrolizados en 850 ml de agua como se describe en el Ejemplo 3. Luego, se añadieron 150 ml de i-PrOH y el pH de la suspensión fue ajustado a 7 a 11 con HOAc 1N. 10% en peso de la semilla fueron añadidos y la suspensión se dejó calentar hasta 30-35° C. Una solución de Ca(OAc)₂•H₂O (11.6 g) en 500ml de i-PrOH al 30% fue añadida a la suspensión a 30-35° C sobre 3 h. Después de 5 h. de maduración a 30-35° C, la suspensión fue enfriada a temperatura ambiente. La suspensión de sal de fue filtrada y lavada con i-PrOH al 20% (200 ml), y agua (500ml x 3). La torta húmeda fue secada bajo N₂ húmedo. El producto final del título, la sal de Ca seca fue aislada en 96% de rendimiento.

El mismo procedimiento puede ser aplicado para preparar el Compuesto I en DMF, DMSO y solventes similares.

EJEMPLO 12

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (Compuesto I) en agua.

50 g de simvastatina fueron hidrolizados en 1.0 L de agua como se describe en el Ejemplo 3. El pH de la suspensión fue ajustado a 11 con HOAc 1N. 10% en peso de la semilla fueron añadidos y la suspensión se dejó calentar hasta 35-40° C. Una solución de Ca(OAc)₂•H₂O (11.6 g) en 500ml de agua fue añadida a la

suspensión a 35-40° C sobre 5 h. Después de 10 h. de maduración a 35-40° C, la suspensión fue enfriada a temperatura ambiente. La suspensión de sal de Ca fue filtrada y lavada con agua (500ml x 3). La torta húmeda fue secada bajo N₂ húmedo. El producto final del título, la sal de Ca seca fue aislada en 96% de rendimiento.

EJEMPLO 13

Preparación de la sal de calcio cristalina hidratada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (Compuesto I) de sal de amonio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina.

Método A: Se disolvieron 50 g de sal de amonio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina en 800 ml de nPrOH al 25% lo que fue después añadido por goteo a una solución de Ca(OAc)₂•H₂O (10.7 g) en 75ml de agua a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión resultante fue madurada a 30 a 35° C por 5h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la suspensión fue aislada por filtrado. La torta húmeda fue lavada con nPrOH al 10% (500 ml x 3). La torta húmeda fue cargada con antioxidantes y secada bajo N₂ húmedo como se describe arriba para dar el producto título.

Método B: 50 g de sal de amonio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina fueron añadidos a una solución de Ca(OAc)₂•H₂O (10.7 g) en 1.5 L de nPrOH al 10% en una porción a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue madurada a 30 a 35° C por 5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la suspensión fue aislada por filtrado. La torta húmeda fue lavada con nPrOH al 10% (500 ml x 3). La torta húmeda fue cargada con antioxidantes y secada bajo N₂ húmedo como se describe arriba para dar el producto título.

Al usar ambos Métodos A y B como se describe arriba, el producto título también puede ser preparado de sal de amonio en los siguientes solventes

acuosos: acetona, MeOH, EtOH, iPrOH, MeCN, agua clara, DMF, DMSO y solventes similares.

EJEMPLO 14

Procedimiento de Recristalización Usando nPrOH-H₂O

Compuesto I seco (21 g) fue disuelto en 150 ml de nPrOH al 40% a 35° C y filtrado por línea. La solución fue añadida por goteo a una suspensión de 10% en peso de semilla en 480 ml de PrOH al 4% a 35 a 40° C sobre 3 a 5 h. Después de madurar durante la noche a 35 a 40° C, la suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido fue filtrado y lavado con nPrOH al 10% (200 ml x 2). La torta húmeda se secó bajo N₂ húmedo. 95% de rendimiento.

EJEMPLO 15

Procedimiento de Recristalización Usando EtOH-H₂O

Método A: 25 g del compuesto I fueron disueltos en 425 ml de EtOH al 95% a 40° C y filtrados en línea. La solución filtrada fue añadida por goteo a 825 ml de agua en presencia de 10% en peso de semilla a 30 a 35° C de 3 a 5 h. La suspensión fue madurada durante la noche y enfriada de 0 a 5° C antes de la filtración. La torta húmeda fue lavada con 250 ml de EtOH al 30% y secada bajo N₂ húmedo a temperatura ambiente. 92% en rendimiento.

Método B: 25 g del compuesto I fueron disueltos en 625 ml de EtOH al 95% de 30 a 40° C y filtrados en línea. 525 ml de agua fueron añadidos de 30 a 40° C. Después de añadir 10% en peso de semilla, fueron añadidos 825 ml de agua por goteo en 30 a 40° C en 3h. La suspensión fue madurada toda la noche y enfriada de 0 a 5° C antes de la filtración. La torta húmeda fue lavada con 250 ml de

EtOH al 30% y secada bajo N₂ húmedo a temperatura ambiente. 92% en rendimiento.

EJEMPLO 16

Un estudio abierto, aleatorio, cruzado, de cuatro periodos para comparar el efecto de itraconazol de la farmacocinética de dosificación única de ácido abierto dihidroxi de simvastatina administrada intraduodenal versus simvastatina administrada oralmente en sujetos masculinos saludables.

Objetivos: (1) Determinar el efecto de itraconazol, un potente inhibidor de CYP3A4 en el AUC de plasma de la actividad activa y total de inhibición de reductasa de HMG-CoA siguiendo a una dosis única intraduodenal que contiene 5 mg de ácido abierto dihidroxi de simvastatina; (2) determinar la actividad inhibitoria que sigue a una dosificación única intraduodenal de una solución de 5 mg de ácido abierto dihidroxi de simvastatina versus una única administración oral de una tableta de 20 mg de simvastatina con recubrimiento de película (FCT); (3) determinar el efecto de la itraconazol en el AUC de plasma de la concentración de ácido abierto dihidroxi de simvastatina y de lactona de simvastatina que sigue a una dosificación única intraduodenal de una solución que contiene 5 mg de ácido abierto dihidroxi de simvastatina .

Diseño del Estudio: El estudio fue diseñado en una forma abierta aleatoria, cruzado, de cuatro periodos. Doce sujetos masculinos saludables recibieron cuatro tratamientos (A, B, C y D). En el tratamiento A, los sujetos recibieron 200 mg de itraconazol (cápsula de 2 x 100-mg) durante 4 días seguido por una dosificación única de 5-mg de una solución de ácido abierto dihidroxi de simvastatina administrada intraduodenalmente en el día 4, 1 hora después de la cuarta dosificación diaria de itraconazol. En el tratamiento B, a los sujetos se les dio una dosificación única de 5-mg de una solución de ácido abierto dihidroxi de simvastatina administrada intraduodenalmente en el día 1. La administración intraduodenal fue lograda vía un tubo nasoduodenal colocado

bajo guía fluoroscópica por un gastroenterólogo experto justo antes de la dosificación y removido siguiendo las medidas de 1 hr postdosificación. Los tratamientos C y D fueron similares a aquellos de los tratamientos A y B, excepto que se usó una tableta de dosificación oral de 20 mg de simvastatina con recubrimiento de película convencional. El lavado entre los periodos de tratamiento fue por lo menos 7 días siguiendo un tratamiento que contiene itraconazol o al menos 3 días siguiendo a un tratamiento sin itraconazol. Las muestras de plasma fueron recogidas en intervalos de tiempo apropiados hasta por 24 horas siguiendo la administración de simvastatina o de ácido abierto dihidroxi de simvastatina, para el análisis de las actividades total y activa de inhibición de reductasa de HMG-CoA así como para concentraciones de simvastatina y de ácido abierto dihidroxi de simvastatina.

Metodología analítica: Las concentraciones en el plasma de simvastatina y de ácido abierto dihidroxi de simvastatina fueron determinadas simultáneamente por un método mejorado de cromatografía líquida /espectografía de masa en serie (LC/EM/EM) usando lovastatina y ácido de lovastatina de ácido abierto dihidroxi como estándares internos. Un método de evaluación enzimática fue usado para determinar las concentraciones en el plasma de la actividad activa y total (activa mas potencialmente activa) de inhibición de reductasa de HMG-CoA.

Farmacocinética: El área bajo el perfil de concentración-tiempo del plasma del tiempo cero al último tiempo de muestreo (AUC_{0-último}) fue calculada usando la regla lineal trapezoidal. La constante de tasa de eliminación aparente (k) de simvastatina y de ácido abierto dihidroxi de simvastatina fue estimada por análisis de regresión de cuadrados menores de la porción log-lineal de los datos de concentración-tiempo de la simvastatina y la ácido abierto dihidroxi de simvastatina, y la vida media de la eliminación aparente ($t_{1/2}$) fue calculada como $t_{1/2} = 0.693/k$. Todos los cálculos fueron basados en tiempos de muestreo designados o tiempos reales de muestreo cuando diferían de los tiempos designados por más de 10 minutos.

Discusión de los Resultados:

Este fue un estudio abierto, aleatorio, cruzado, de cuatro periodos, en doce sujetos masculinos saludables. Los resultados mostraron que la administración intraduodenal de la solución de 5 mg de ácido abierto dihidroxi de simvastatina produjo un AUC de plasma de mayor ajuste a la dosificación (veces ~ 4-) de la actividad activa de inhibición de reductasa de HMG-CoA que la administración oral de una tableta de 20 mg de simvastatina (Tabla 1). Siguiendo la administración del ácido abierto dihidroxi de simvastatina, la ácido abierto dihidroxi de simvastatina sin cambios era el mayor componente (~60%), mientras que la simvastatina era el componente menor (<10%) en contribuir con la actividad del plasma inhibitoria de reductasa de HMG-CoA. Como evidente por los valores comparables de AUC para ambos, inhibidores totales y activos (ver Tabla 1) así como los niveles bajos de simvastatina en el plasma (AUC <10% de AUC de ácido abierto dihidroxi de simvastatina) (ver Tabla 3), la lactonización de ya sea ácido abierto dihidroxi de simvastatina o sus metabolitos activos ocurrió mínimamente siguiendo la administración intraduodenal del ácido abierto dihidroxi de simvastatina . El pretratamiento con itraconazol causó cambios mínimos (veces 1.3-1.5) en la exposición sistemática según medición de AUC y C_{max} de la actividad inhibitoria de reductasa de HMG-CoA (total o activa) que siguió a la administración de los 5 mg de ácido abierto dihidroxi de simvastatina intraduodenalmente, como se compara con lo observado que siguió a la administración oral de la tableta de 20 mg de simvastatina (veces 1.3-3.8) (ver Tabla 2). Cuando se midió como la droga no cambiada, el efecto de la itraconazol observado que siguió a la administración del ácido abierto dihidroxi de simvastatina también fue mínimo (veces 1.5) y fue mucho menor que la correspondiente medida obtenida que siguió a la administración de la simvastatina (veces 19) (ver Tabla 3). Un efecto moderado (incremento en veces 3-4) se notó en el AUC y el C_{max} de la simvastatina siguiendo el tratamiento con itraconazol antes de la administración de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (ver Tabla 3). Sin embargo, los valores $t_{1/2}$ aparentes para la ácido abierto dihidroxi de simvastatina o para la simvastatina estuvieron esencialmente sin cambios por la itraconazol (ver Tabla 3). En general, estos resultados indican que la farmacocinéticos del ácido abierto dihidroxi de simvastatina es menos propensa a la alteración por porción de la itraconazol, un

potente inhibidor de CYP3A4, que la simvastatina en humanos. De estos resultados parece que la ácido abierto dihidroxi de simvastatina, aunque un sustrato para el CYP3A4, es metabolizado con una claridad intrínseca mucho menor que la de la simvastatina en los microsomas del hígado humano.

TABLA 1

Los parámetros farmacocinéticos para los inhibidores total y activos de reductasa de HMG-CoA que sigue a la administración de 5-mg de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (SVA) intraduodenalmente o la tableta de 20-mg de simvastatina oralmente a 12 voluntarios masculinos saludables. Los resultados son medios de 12 pacientes. Los valores en paréntesis son SD.

	Droga Administrada	5 mg SVA (ID)	20 mg SV (FCT)
	N	12	12
AUC (ng eq.h/ml)	Total	56.0 (28.6)	180.7 (57.2)
	Activa	54.1 (28.5)	59.7 (18.1)
	SV	1.02 (0.5)	16.9 (10.5)
	SVA	33.9 (16.7)	7.7 (4.9)
Cmax (ng eq./ml)	Total	6.2 (3.6)	67.1 (27.2)
	Activa	5.7 (3.0)	16.1 (4.4)
	SV	0.13 (0.05)	6.84 (4.6)
	SVA	3.78 (1.93)	0.92 (0.58)
Tmax (h)	Total	3.3 (2.3)	1.2 (0.5)
	Activa	3.6 (2.5)	1.4 (0.5)
	SV	4.9 (2.0)	1.1 (0.5)
	SVA	4.1 (2.1)	3.7 (2.1)
T ½ (h)	SV	6.7 (1.7) n=8	4.2 (1.9)
	SVA	2.3 (0.5)	3.5 (1.0)

TABLA 2

Los parámetros farmacocinéticos para los inhibidores totales de reductasa de HMG-CoA que sigue a la administración de 5-mg de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (SVA) intraduodenalmente o la tableta de 20-mg de simvastatina oralmente con o sin pretratamiento con itraconazol (cápsula de 2x100 mg) por 4 días a 12 voluntarios masculinos saludables. Los resultados son medios de 12 pacientes. Los valores en paréntesis son SD.

Tratamiento	AUC (ng eq.h/ml)	Cmax (ng eq./ml)	Tmax (h)
Inhibidores Totales			
SVA de 5 mg (ID) única + 4 días de itraconazol de 200 mg diaria	86.1±47	8.2±4.0	4.3±2.2
SVA 5- mg única (ID)	56.0±28.6	6.2±3.6	3.3±2.3
Tasa Media Geométrica	1.5	1.3	
SV de 20 mg (CT) única + 4 días de itraconazol de 200 mg diaria	683±232	126±54.8	1.9±0.9
SV 20- mg única (CT)	180.7±57.2	67.1±27.2	1.2±0.5
Tasa Media Geométrica	3.8	1.9	
Inhibidores Activos			
SVA de 5 mg (ID) única + 4 días de itraconazol de 200 mg diaria	75.0±39.6	7.4±3.9	5.5±1.7
SVA 5- mg única (ID)	54.1±28.5	5.7±3.0	3.6±2.5
Tasa Media Geométrica	1.3	1.3	
SV de 20 mg (CT) única + 4 días de itraconazol de 200 mg diaria	195±104	23.0±13.6	3.1±0.9
SV 20- mg única (CT)	59.7±18.1	16.1±4.4	1.4±0.5
Tasa Media Geométrica	3.1	1.3	

TABLA 3

Los parámetros farmacocinéticos para la simvastatina o la ácido abierto dihidroxi de simvastatina que sigue a la administración de 5-mg de ácido abierto dihidroxi de simvastatina (SVA) intraduodenalmente o la tableta de 20-mg de simvastatina oralmente con o sin pretratamiento con itraconazol (cápsula de 2x100 mg qd) por 4 días a 12 voluntarios masculinos saludables. Los resultados son medios de 12 pacientes. Los valores en paréntesis son SD.

Tratamiento	AUC (ng eq.h/ml)	Cmax (ng eq./ml)	t ½ (h)	Tmax (h)
Simvastatina				
SVA de 5 mg (ID) única + 4 días de itraconazol de 200 mg diaria	5.18±3.15	0.43±0.2	6.7±2.5 (n=11)	5.3±1.9
SVA 5- mg única (ID)	1.02±0.5	0.13±0.05	6.7±1.7 (n=8)	4.9±2.0
Tasa Media Geométrica	4.4	3.2	1.0	
SV de 20 mg (CT) única + 4 días de itraconazol de 200 mg diaria	316±142	77.2±50.7	5.2±1.5	1.8±1.1
SV 20- mg única (CT)	16.9±10.5	6.84±4.6	4.2±1.9	1.1±0.5
Tasa Media Geométrica	19.4	11.4	1.3	
Acido simvastatina				
SVA de 5 mg (ID) única + 4 días de itraconazol de 200 mg diaria	56.8±33.5	5.78±3.27	2.8±1.1	4.7±2.4
SVA 5- mg única (ID)	33.9±16.7	3.78±1.93	2.3±0.5	4.1±2.1
Tasa Media Geométrica	1.5	1.5	1.1	
SV de 20 mg (CT) única + 4 días de itraconazol de 200 mg diaria	86.2±65.6	9.76±7.38	4.5±1.3	4.0±1.4
SV 20- mg única (CT)	7.70±4.9	0.92±0.58	3.5±1.0	3.7±2.1
Tasa Media Geométrica	11.0	10.7	1.3	

Mientras la invención ha sido descrita e ilustrada con referencia a ciertas realizaciones particulares resultantes, aquellos hábiles en el arte apreciarán que varios cambios, modificaciones y substituciones pueden ser hechas aquí sin salirse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, dosificaciones efectivas distintas a las dosificaciones particulares que se colocan aquí arriba pueden ser aplicables como consecuencia de variaciones en la respuesta de los mamíferos que están siendo tratados para cualquiera de las indicaciones por

cualquiera de los agentes activos en la presente invención como se indica arriba. De igual manera, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo a y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si están presentes portadores farmacéuticos, así como el tipo de fórmula empleada, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados están contemplados de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención. Se busca, por consiguiente, que la invención sea definida por el alcance de las reivindicaciones que siguen y que dichas reivindicaciones sean interpretadas tan ampliamente como sea razonable.

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto que es una forma hidratada de una sal de calcio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina en forma cristalina.
2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos-x en polvo obtenido usando radiación CuK α caracterizada por reflexiones en los espaciamientos-d de 30.7, 24.6, 15.9, 11.2, 8.58, 7.31, 6.74, 6.06, 5.35, 5.09, 4.93, 4.60, 3.93, 3.84, 3.67, 3.51 y 3.28 Å. (30.7, 24.6, 15.9, 11.2, 8.58, 7.31, 6.74, 6.06, 5.35, 5.09, 4.93, 4.60, 3.93, 3.84, 3.67, 3.51 y 3.28 x 10⁻⁸ cm.)

El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una curva de termogravimetría caracterizada por una pérdida de peso del 6.3% de la temperatura de ambiente a una temperatura de pérdida estable de peso a cerca de los 175° C obtenida bajo un flujo de nitrógeno a una tasa de calentamiento de 10° C/minuto.

El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una curva de calorimetría de barrido diferencial con endotermas de temperatura inferior con temperaturas de inicio de fusión asociadas de 48, 90 y 21 J/g, respectivamente, obtenida debido a la descomposición con temperaturas de inicio de fusión de los de 163 y 92 J/g, obtenida bajo un flujo de nitrógeno.

flujo de nitrógeno burbujeado a través de agua a 16° C a una tasa de calentamiento de 10° C/minuto en un recipiente abierto.

5. Una forma cristalina hidratada de la sal de calcio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina que tiene el espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C en estado sólido mostrado en la figura 4.
6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 adaptada para administración oral.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 formulada en una forma de dosificación de liberación de tiempo controlado.
9. Una composición farmacéutica hecha por la combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende la combinación del compuesto de la reivindicación 1 con un portador farmacéuticamente aceptable.

151
" 262

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
12. La composición de la reivindicación 11 que comprende además BHA.
13. La composición de la reivindicación 11 que comprende además galato de propilo.
14. La composición de la reivindicación 11 que comprende además BHA y galato de propilo.
15. Una composición farmacéutica hecha por la combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
16. Un proceso para preparar una composición farmacéutica combinando el compuesto de la reivindicación 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
17. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil para inhibir la reductasa de HMG-CoA en un paciente con la necesidad de dicho tratamiento.

18. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de la hipercolesterolemia en un paciente con la necesidad de dicho tratamiento.
19. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad arteriosclerótica en una persona con riesgo de desarrollar una enfermedad arteriosclerótica.
20. El uso de la reivindicación 19 donde el medicamento es útil para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad arteriosclerótica seleccionada de enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades de vasos periféricas.
21. El uso de la reivindicación 19 donde el medicamento es útil para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria del corazón.
22. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad arteriosclerótica en un paciente con la necesidad de dicho tratamiento.
23. El uso de la reivindicación 22 donde el medicamento es útil para el tratamiento de una enfermedad arteriosclerótica seleccionada de enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades de vasos periféricos.

24. El uso de la reivindicación 22 donde el medicamento es útil para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria del corazón.
25. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil para prevenir o reducir el riesgo de ocurrencia o recurrencia de un evento de enfermedad arteriosclerótica en un paciente con riesgo de tener un evento de enfermedad arteriosclerótica.
26. El uso de la reivindicación 25 donde el medicamento es útil para prevenir o reducir el riesgo de ocurrencia o recurrencia de un evento de enfermedad arteriosclerótica en un paciente que tiene una enfermedad arteriosclerótica.
27. El uso de la reivindicación 25 donde el medicamento es útil para prevenir o reducir el riesgo de ocurrencia o recurrencia de un evento de enfermedad arteriosclerótica en un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad arteriosclerótica.
28. El uso de la reivindicación 25 donde el medicamento es útil para prevenir o reducir el riesgo de ocurrencia o recurrencia de un evento de enfermedad arteriosclerótica seleccionada de un evento de enfermedades cardiovasculares, evento de enfermedades cerebrovasculares y claudicación intermitente.
29. El uso de la reivindicación 25 donde el medicamento es útil para prevenir o reducir el riesgo de ocurrencia o recurrencia de un evento de enfermedad coronaria del corazón seleccionado de muerte por enfermedad coronaria del corazón, infarto del miocardio y procedimientos de revascularización de las coronarias.

154
205

30. El uso de la reivindicación 25 donde el medicamento es útil para prevenir o reducir el riesgo de ocurrencia o recurrencia de un evento cerebrovascular seleccionado de un accidente cerebrovascular y un ataque isquémico transitorio.
31. Un proceso para hacer el compuesto de la reivindicación 2 que contiene los pasos de:
- (A) combinar una mezcla de sal de ácido abierto dihidroxi de simvastatina en un solvente acuoso con hidrato acetato de calcio para formar la sal amorfa de calcio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina, donde el solvente acuoso es seleccionado entre agua y una mezcla de solvente orgánico acuoso.
 - (B) madurar la mezcla resultante a una temperatura hasta de 50° C hasta la conversión de la sal amorfa de calcio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina hasta que la sal de calcio cristalina de ácido abierto dihidroxi de simvastatina esté completa;
 - (C) recuperar la sal de calcio cristalina de ácido abierto dihidroxi de simvastatina ; y
 - (D) secar los cristales recuperados bajo una atmósfera húmeda.
32. El proceso de la reivindicación 31 donde todos los pasos son realizadas bajo una atmósfera inerte.
33. El proceso de la reivindicación 31 donde el solvente orgánico es seleccionado de un grupo consistente en etanol, metanol, alcohol isopropilo, alcohol n-propilo. El solvente orgánico aprótico es seleccionado de un grupo consistente en acetonitrilo,

N,N-dimetilformamida, sulfóxido dimetilo, tetrahidrofurano, éter metil *terc*-butil y tolueno.

34. El proceso de la reivindicación 31 donde el solvente orgánico es seleccionado de un grupo consistente en etanol y alcohol n-propilo.

35. El proceso de la reivindicación 31 donde el solvente acuoso es una mezcla de alcohol n-propilo acuoso.

36. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (A), la sal del ácido abierto dihidroxi de simvastatina es una sal metálica, y el pH de la mezcla de la sal de ácido abierto dihidroxi de simvastatina en un solvente acuoso es ajustada de 6 a 11 antes de combinarla con el hidrato acetato de calcio.

37. El proceso de la reivindicación 36 donde el pH es ajustado de 6 a 9.

El proceso de la reivindicación 36 donde el pH es ajustado de 7 a 8.5.

El proceso de la reivindicación 36 donde el pH es ajustado añadiendo a la mezcla un ácido seleccionado de un ácido mineral y ácido acético.

El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (A), la sal del ácido abierto dihidroxi de simvastatina es la sal de amonio.

41. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (A), el hidrato acetato de calcio es añadida en porciones a la mezcla de la sal del ácido abierto dihidroxi de simvastatina .
42. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (B), la mezcla es madurada a una temperatura aproximadamente de 10° C a 50° C.
43. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (B), la mezcla es madurada a una temperatura de temperatura ambiente a 50° C.
44. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (B), la mezcla es madurada a una temperatura aproximadamente de 30° C a 40° C.
45. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (C), la sal cristalina de calcio de ácido abierto dihidroxi de simvastatina es recuperada por filtración por succión.
46. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (D), los cristales recuperados se secan bajo una atmósfera húmeda inerte.
47. El proceso de la reivindicación 46 donde en el paso (D), los cristales recuperados se secan bajo una atmósfera húmeda inerte a una temperatura entre rango de 10 a 40° C.

48. El proceso de la reivindicación 46 donde en el paso (D), los cristales recuperados se secan bajo una atmósfera húmeda inerte a una temperatura entre rango de 25 a 35° C.
49. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (D), la atmósfera húmeda es una atmósfera inerte con una humedad relativa de 30 a 70%.
50. El proceso de la reivindicación 49 donde en el paso (D), los cristales recuperados se secan por filtración por succión.
51. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (A), se combina un antioxidante con la sal de ácido abierto dihidroxi de simvastatina y el hidrato acetato de calcio en un solvente acuoso.
52. El proceso de la reivindicación 51 donde el antioxidante es seleccionado de BHA, galato de propilo y las combinaciones resultantes.
53. El proceso de la reivindicación 31 donde después del paso (C) y antes del paso (D), se combina un antioxidante con la sal cristalina de calcio recuperada de ácido abierto dihidroxi de simvastatina en un solvente acuoso y el material resultante es recuperado por filtración y secado bajo una atmósfera húmeda inerte.
54. El proceso de la reivindicación 53 donde el antioxidante es seleccionado entre BHA, galato de propilo y las combinaciones resultantes.

55. El proceso de la reivindicación 31 donde en el paso (B), la mezcla resultante es madurada en la presencia de la semilla.

56. El producto producido del proceso de la reivindicación 31.