



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

OBS

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00 16008

54. TITULO DIHIDROXIACIDO ABIERTO Y SALES DE INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA

Nuevo titulo: " DIHIDROXIACIDO ABIERTO Y DE INHIBIDORES
ESTATINAS DE LA HMG-CoA REDUCTASA Y
SALES DEL MISMO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61 K 31/185
// 31/015

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO

RHAWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P #10.784
CODIGO 231

22. SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

06 MAR. 2000



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización CSA Ltda

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00016008

1. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** DIHIDROXIACIDO ABIERTO Y SALES DE INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA. NUEVO TÍTULO: "DIHIDROXIACIDO ABIERTO Y DE INHIBIDORES ESTATINAS DE LA HMG-CoA REDUCTASA Y SALES DEL MISMO"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/185 // 31/015

71. **SOLICITANTE** MERCK & CO., INC

DOMICILIO RIAWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APCORDERADO** JOSE ANTONIO LOREDA
T.P. #10.784
CODIGO 231

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 06 MAR. 2000

202090



SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 01
Radicacion : 00316030 00003000
Fecha (AMD): 2000-03-05 16:15:06
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **MERCK & CO., INC, Sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América.**

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) **JOSE ANTONIO LLOREDA**

País de Domicilio **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Departamento o Estado **NEW JERSEY**

Dirección **126 East Lincoln Avenue, Rhaway, NJ 07065-0907, E.U.A.**

Ciudad **RHAWAY** Teléfono **0091 732 594 4000**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección y Domicilio **Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia**

Ciudad **BOGOTA** Teléfono **326 42 70**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) **Richard D. Tillyer, Paul J. Reider, Edward J.J. Grabowski, Feng Xu y Jose M. Vega.**

Identificación **Todos Residentes en : 126 East Lincoln Avenue, Rhaway, NJ 07065-0907 Estados Unidos de América.**

Dirección _____

Ciudad **Rhaway** Teléfono **00917325944000**

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **DIHIDROXIACIDO ABIERTO Y SALES DE INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA."**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	US	(32) Fecha	08-03-99	(31)No. Solicitud	60/123.227
	US		09-03-99		09/264.744
	PCT/US		02-02-00		00/02626

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A-61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona métodos y composiciones farmacéuticas para inhibir la HMG-CoA reductasa así como también para el tratamiento y/o reducción del riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones susceptibles de ser afectadas por la inhibición de la HMG-CoA reductasa, método que comprende la administración por vía oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre una estatina dihidroxiácido abierto ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta en una forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, en donde la liberación sustancial del compuesto a partir de la forma de dosificación se retarda hasta después del paso de la forma de dosificación a través del estómago.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 11.276	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud:	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x5 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00016000 00000000

Folios: 81

Fecha (AMD): 2000-03-06 16:15:06

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

117 : 00017000 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 13,004

FECHA : FEBRERO 25 DE 2000

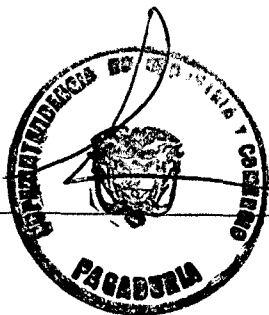
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUCUPAL	CUENTA	NO. PAGO	VAL. PAGO
LOPEZ Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	00007	050 10024 9	750.00	2,171,500.00

***** C O N D E P T O *****

CONT. RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 00009 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	300,000.00
	TOTAL :	300,000.00

CON. CIENTOS COMO MIL PESOS



RECORDE :

IMPORTE DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE 13.

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuyas prioridades ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.276 . En Consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona métodos y composiciones farmacéuticas para inhibir la HMG-CoA reductasa así como también para el tratamiento y/o reducción del riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones susceptibles de ser afectadas por la inhibición de la HMG-CoA reductasa, método que comprende la administración por vía oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre una estatina dihidroxiácido abierto ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta en una forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, en donde la liberación sustancial del compuesto a partir de la forma de dosificación se retarda hasta después del paso de la forma de dosificación a través del estómago.

DIHIDROXIACIDO ABIERTO Y SALES DE INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de estatinas en su forma de dihidroxiácido abierto y a sales y ésteres de éstas, las cuales son inhibidores de la reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), en una forma tal que se minimice su lactonización in vivo, y también se refiere a una particular forma cristalina hidratada de la sal cálcica de la simvastatina en su forma de dihidroxiácido abierto referida en el presente documento como Compuesto I.

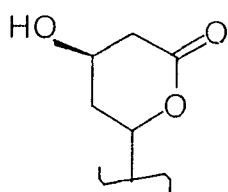
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Durante varias décadas se ha reconocido que los elevados niveles sanguíneos de colesterol constituyen un factor de riesgo preponderante para el desarrollo de la cardiopatía coronaria (CC), y muchos son los estudios que han demostrado cómo el riesgo de eventos de CC pueden reducirse mediante los tratamientos reductores de lípidos. Antes de 1987, el arsenal de tratamientos reductores de lípidos estaba limitado escénicamente a una dieta baja en colesterol y grasas saturadas, al uso de secuestradores de ácidos biliares (colestiramina y colestipol), de ácido nicotínico (niacina), de los fibratos y del probucol. Desafortunadamente, todos estos tratamientos tienen una eficacia y/o tolerabilidad limitadas. Con la introducción de la lovastatina (MEVACOR®; véase Patente de los Estados Unidos No. 4 231 938), el primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa disponible para prescripción en 1987, los médicos estuvieron por primera vez en capacidad de lograr reducciones comparativamente grandes en el colesterol plasmático con muy poco efectos adversos.

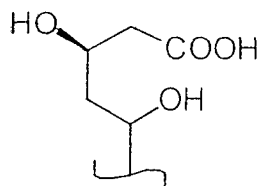
Además de los productos de la fermentación natural, la mevastatina y la lovastatina, existen hoy en día una gran variedad de inhibidores de la

7

HMG-CoA reductasa semi-sintéticos y totalmente sintéticos, entre los que se incluyen la simvastatina (ZOCOR®, véase Patente de los Estados Unidos No. 4 444 784), pravastatina, sal sódica (PRAVACHOL®; véase Patente de los Estados Unidos No. 4 346 227), fluvastatina, sal sódica (LESCOL®; véase Patente de los Estados Unidos No. 5 354 772), atorvastatina, sal cálcica (LIPITOR®; véase Patente de los Estados Unidos No. 5 273 995) y cerivastatina, sal sódica (también conocida como rivastatina; véase Patente de los Estados Unidos No. 5 177 080). Las fórmulas estructurales de estas y de otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se encuentran descritas en la página 87 de la obra de M. Yalpani "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp.85-89 (5 February 1996). Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa descritos anteriormente pertenecen a una clase estructural de compuestos que contienen una porción molecular la cual puede existir ya sea como un anillo 3-hidroxilactona ó como el correspondiente dihidroxiácido abierto obtenido por apertura del anillo, compuestos que suelen conocerse con el nombre de "estatinas". A continuación se presenta una ilustración de la porción lactona de una estatina y su correspondiente forma de ácido abierto.



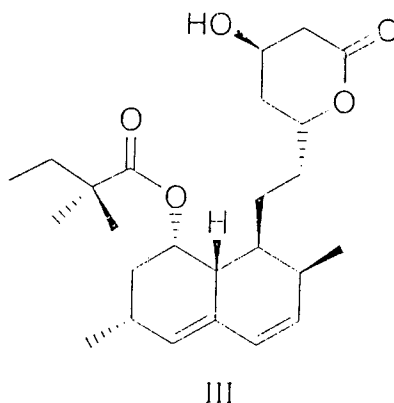
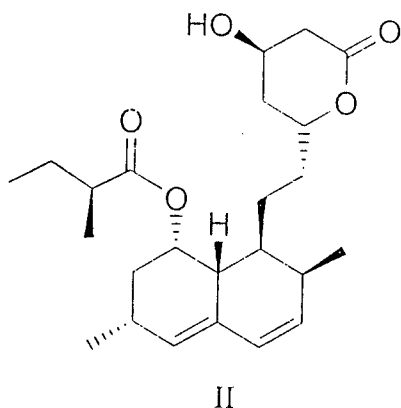
Lactona



Dihidroxiácido abierto

Pueden prepararse sales del dihidroxiácido abierto, y en verdad, tal como se anotó anteriormente, muchas de las estatinas mercadeadas se administran a manera de sales de sus formas dihidroxiácido abierto. La lovastatina y la simvastatina se mercadean en todo el mundo en sus

formas lactonizadas. La lovastatina corresponde a la ilustrada con fórmula estructural II, y la simvastatina con fórmula estructural III.



Las formas lactonizadas de las estatinas no son inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa, pero las formas en dihidroxiácido abierto si lo son. Se sabe que la condensación de la forma dihidroxiácido abierto de las estatinas con la correspondiente forma lactonizada ocurre bajo condiciones ácidas, esto es, a un pH de aprox. 4 ó más bajo. Por consiguiente, debido al pH gástrico bajo del estómago, una estatina convencionalmente administrada mediante dosificación oral en su forma lactona permanecerá en gran medida en su forma lactona en el estómago. La mayor parte de la droga estará aún en la forma lactona en el momento de la absorción a partir del intestino luego de una dosificación oral con la forma lactona. Después de la absorción, la lactona entra en el hígado y es en los hepatocitos en donde la lactona puede metabolizarse a la forma de ácido abierto activa, una reacción catalizada por dos esterasas hepáticas ó "lactonasas", una de las cuales se encuentra en la fracción citosólica y la otra en la fracción microsómica. Una vez en la sangre, existe una esterasa plasmática adicional la cual puede también hidrolizar la lactona a la forma de ácido abierto. Puede presentarse cierta hidrólisis química mínima, i.e., hidrólisis no enzimática, la cual ocurre en la sangre ó en el hígado; sin embargo, al pH de la sangre e hígado, no podrá presentarse ningún grado de lactonización, i.e., conversión de la porción ácido abierto a la lactona.

Una estatina convencionalmente administrada por dosificación oral en su forma dihidroxiácido abierto ó en como una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta, tenderá a convertirse en su forma lactona en el ambiente ácido del estómago, así que coexistirá allí una mezcla de las formas en anillo abierto y en anillo cerrado correspondientes. Por ejemplo, véase M.J. Kaufman, *International Journal of Pharmaceutics*. 1990, 66 (Dec 1), p. 97-106, proporciona los datos de la hidrólisis que son usados para estimular el grado de degradación de la droga ocurrida en los fluidos gástricos ácidos luego de la administración oral de varios agentes hipocolesterolemiantes estructuralmente emparentados, entre los que se incluye la simvastatina y la lovastatina, y véase también A.S. Kearney, et al., *Pharmaceutical Research*, 1993. 10(10). p. 1461 -1465, en donde se describe la cinética y equilibrio de la interconversión del compuesto CI-981 (atorvastatina en su forma de ácido libre). Por consiguiente, aún después de la dosificación oral convencional de una estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster de ésta, podrá existir una mezcla de la forma ácido abierta y de la correspondiente forma lactona de la droga en el momento de la absorción desde el intestino.

La preparación del compuesto lovastatina el cual se presenta normalmente en la naturaleza, y del análogo semi-sintético simvastatina conduce a una mezcla de la forma lactona y de la forma dihidroxiácido abierto de éstas. Se han publicado varios procedimientos que describen las formas para preparar simvastatina a partir de la lovastatina, y la mayoría de estos procedimientos involucran el paso de apertura del anillo lactona en cierto punto del proceso y algunas veces la formación de una sal en el ácido carboxílico resultante, para terminar con un paso de cierre del anillo con el fin de obtener el producto final simvastatina. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4 820 850 describe un proceso para preparar simvastatina el cual involucra la apertura del anillo lactona de la lovastatina y la formación de una alquil-amida en el ácido carboxílico resultante, a lo cual sigue la protección de los dos grupos

hidroxi y la metilación de la cadena lateral 8'-acil. Después del paso de metilación, los grupos protectores de hidroxi se remueven, se hidroliza la amida al ácido libre y se forma una sal amónica del ácido libre, a lo cual sigue un paso para volver a lactonizar el anillo. En la Patente de los Estados Unidos No. 4 444 784, la cadena lateral 8'-acil de la lovastatina se remueve y el anillo lactona se abre en el primer paso, seguido por la re-lactonización del anillo y la protección de su grupo hidroxi. Luego, se acila la posición 8' a fin de introducir la cadena lateral de la simvastatina y se realiza un paso de desprotección para obtener así el producto final simvastatina. En otro proceso revelado en la Patente de los Estados Unidos No. 4 582 915, la sal potásica de la forma en anillo abierto de la lovastatina se metila en la cadena lateral 8' acil, el ácido libre luego se regenera, y la porción molecular dihidroxiácido abierto se re-lactoniza.

Desde su introducción en el mercado se han administrado millones de dosis de simvastatina. Estas drogas cuentan con un excelente registro de sus parámetros de seguridad. Sin embargo, como se lee en el Physician's Desk Reference (PDR: Diccionario de Especialidades Farmacéuticas), en raras ocasiones se ha asociado la ocurrencia de miopatía con el uso de todas las estatinas, entre las que se incluye la simvastatina. El mecanismo de la miopatía estatina-relacionada actualmente es deficientemente entendido. Se sabe también que muchas drogas, entre las que se incluyen ciertas estatinas tales como la simvastatina, son metabolizadas en el hígado y el intestino gracias al sistema enzimático de la citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). También se informa en el PDR que pueden presentarse interacciones medicamentosas cuando se usan concomitantemente un potente inhibidor de la CYP3A4, tal como el itraconazol, y una estatina metabolizada por la CYP 3A4, y se han reportado algunos casos de miopatía en pacientes que reciben tal combinación de drogas. Se ha administrado simvastatina a más de 21 millones de pacientes en el mundo entero en los últimos 11 años y ha demostrado ser notablemente segura. Sin embargo, el riesgo muy bajo de desarrollar miopatía se ve sustancialmente incrementado cuando se

suministra simvastatina junto con inhibidores potentes de la CYP 3A4. Si bien el record (registro) de seguridad general de la simvastatina es excepcional, podría ser deseable optimizar adicionalmente su perfil de seguridad mediante la reducción del potencial de interacciones medicamentosas con inhibidores de la CYP3A4. También podría ser deseable reducir aún más la baja tasa de ocurrencia de eventos de miopatía asociada con el uso de todas las estatinas. Las estatinas se encuentran entre las drogas más ampliamente utilizadas en todo el mundo, y por lo tanto el beneficio de cualquier optimización de su perfil de seguridad podría ser bastante significativo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Uno de los objetivos de la presente invención consiste en minimizar ó eliminar la lactonización in vivo de una estatina dihidroxiácido abierto. Para el caso de la administración oral, la estatina dihidroxiácido abierto, ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta, deberá ser administrada de tal manera que se minimice la formación de estatina lactonizada y minimizar así la cantidad de estatina lactonizada absorbida desde el intestino, con lo cual se maximizará la cantidad de estatina dihidroxiácido abierto que es absorbida desde el intestino.

En consecuencia, la presente invención involucra un método de inhibición de la HMG-CoA reductasa mediante el uso de una cantidad inhibitoria eficaz de una estatina de dosificación oral, método que comprende la administración de por lo menos 90% de la estatina dosificada en su forma de dihidroxiácido abierto a la mucosa intestinal de un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para inhibir la HMG-CoA reductasa, como también para tratar y/o reducir el riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones susceptibles de ser afectadas por la inhibición de la HMG-CoA reductasa, método que comprende la

administración por vía oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre una estatina dihidroxiácido abierto ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta en una forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada a un paciente en necesidad de dicho tratamiento en donde la liberación sustancial del compuesto a partir de la forma de dosificación se retarda hasta después del paso de la forma de dosificación a través del estómago.

Una práctica del primer objetivo de la presente invención es proporcionar el método antes descrito en donde la forma farmacéutica de liberación retardada es un dispositivo de administración de drogas del tipo de módulo de extrusión de gel (GEM, sigla en inglés de módulo de extrusión de gel).

Otra práctica del primer objetivo es proporcionar el método anteriormente descrito en donde la forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada es una forma de dosificación farmacéutica con revestimiento entérico. Un aspecto adicional de esta práctica es proporcionar el método anteriormente descrito en donde la forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada se selecciona entre una forma de dosificación farmacéutica de liberación rápida con revestimiento entérico y una forma de dosificación farmacéutica liberación controlada en el tiempo (liberación programada) con revestimiento entérico. En un aspecto más de esta práctica, se proporciona el método anteriormente descrito en donde la forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada es un dispositivo de administración de drogas del tipo de módulo de extrusión de gel (GEM) con revestimiento entérico.

El compuesto usado para las prácticas del anterior objeto pueden particularmente corresponder a la simvastatina dihidroxiácido abierto (v.g., la forma hidroxácido abierto de la simvastatina) ó a las sales farmacéuticamente aceptables de ésta y más particularmente a las sales farmacéuticamente aceptables de ésta.

Un segundo objetivo de la presente invención es proporcionar novedosos inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se presenten en formas hidratadas cristalinas de la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto, y particularmente el compuesto referido en el presente documento como Compuesto I.

Objetivos adicionales de la presente invención son proporcionar el uso de las formas hidratadas cristalinas de la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierta, específicamente del compuesto I, para inhibir la HMG-CoA reductasa, así como también tratar y ó reducir el riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones afectadas por la inhibición de la HMG-CoA reductasa, y también proporcionar formulaciones farmacéuticas, entre las que se incluye las formulaciones de liberación rápida, de liberación retardada y de liberación controlada en el tiempo convencionales, entre las que se incluyen también el dispositivo GEM de administración de drogas y las formas de dosificación con revestimiento entérico, que puedan ser usadas con los compuestos. Un objetivo adicional es proporcionar un proceso para la preparación del compuesto I. Objetivos adicionales podrán ser evidentes luego de seguir la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una curva de pérdida de peso termogravimétrica (TG) para el compuesto I obtenida bajo un flujo de nitrógeno a una rata de calentamiento de 10°C/minuto.

La Figura 2 es una curva de calorimetría por escaneo diferencial (DSC) para el compuesto I obtenida bajo una corriente de nitrógeno burbujeado a través de agua a 16,0°C y a una rata de calentamiento de 10°C/minuto, tomada en una copa abierta.

La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X en pulverizado

(XRPD) para el compuesto I. El patrón XRPD se obtuvo usando radiación $\text{CuK}\alpha$. La ordenada ó eje Y es la intensidad de los rayos X (cpm) y la abscisa ó eje X es el ángulo dos-teta (2θ) en grados.

La Figura 4 es un espectro de resonancia magnética nuclear del ^{13}C , de estado sólido, del Compuesto I

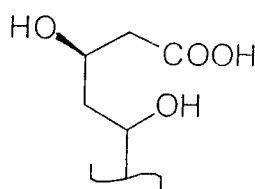
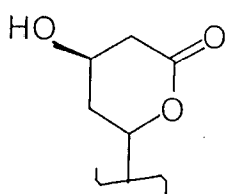
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los solicitantes de la presente invención han descubierto que las estatinas dihidroxiácido abiertas pueden ser menos sensibles al metabolismo mediado por la CYP3A4 que sus contrapartes lactonizadas de anillo cerrado. La presente invención incluye métodos y composiciones farmacéuticas para la administración por vía oral de estatinas dihidroxiácido abierto de anillo abierto y de sales y ésteres de éstas, las cuales son inhibidores de la HMG-CoA reductasa, formuladas en tal forma que se minimice su conversión a sus contrapartes lactonizadas. Esto permite la administración directa de una estatina dihidroxiácido abierto sin su contraparte lactona a la mucosa absortiva del intestino delgado permitiendo así la absorción de la estatina ácido abierto hacia la circulación portal, la penetración en los hepatocitos de la estatina ácido abierto activa logrando así una eficacia incrementada, y la exposición sistémica consistente de porciones moleculares ácido abierto. Más particularmente, la liberación retardada de una estatina dihidroxiácido abierto oralmente administrada ó de una sal o farmacéuticamente aceptables de ésta, por ejemplo de simvastatina dihidroxiácido abierto ó de una sal de ésta, hasta después del paso a través del estómago, reduce la cantidad de forma lactonizada y absorbida por el cuerpo. El mantenimiento de la estatina en su forma de ácido abierto en el cuerpo reduce el potencial de interacciones medicamentosas entre las estatinas cuyo metabolismo es mediado por la CYP3A4 con otros agentes activos que inhiban la ruta enzimática CYP3A4, y también pueden proporcionar mejorada eficacia. Adicionalmente, el hecho de mantener la estatina en su

forma de ácido abierto en el cuerpo puede dar lugar a beneficios clínicos adicionales para todas las estatinas, incluso para aquellas estatinas que no son significativamente metabolizadas por la ruta enzimática CYP3A4.

Por otra parte, hemos descubierto ahora una novedosa forma hidratada cristalina de la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto la cual constituye una forma salina farmacéuticamente apropiada que exhibe propiedades físicas deseables para la formulación a modo de una composición medicamentosa antihipercolesterolemia.

El término "estatina(s)" tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos inhibidores de la HMG-CoA reductasa que pertenecen a aquella clase estructural de compuestos que contienen una porción molecular la cual puede existir ya sea a manera de un anillo 3-hidroxi lactona ó a manera del correspondiente dihidroxiácido abierto por apertura del anillo, en donde la lactona porción de la estatina y su correspondiente forma en dihidroxiácido abierto se ilustran a continuación.



Lactona Dihidroxiácido abierto

Todos los hidratos, solvatos y formas cristalinas polimórficas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que tengan las porciones moleculares lactona/dihidroxiácido abierto anteriormente descritas quedan incluidas dentro del alcance del término "estatina(s)". Las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de las estatinas en su forma de dihidroxiácido abierto (abreviadamente, de aquí en adelante: "estatinas dihidroxiácido abierto") están incluidas dentro del alcance del término "estatina(s)".

Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa en su forma dihidroxiácido ácido abierto. Los compuestos que tienen actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa pueden fácilmente identificarse mediante el uso de ensayos bien conocidos en este campo de la industria. Por ejemplo, véanse los ensayos descritos o citados en la Patente de los Estados Unidos No. 4 231 938; y en la WO 84/02131, pp. 30-33.

Con el término "estatina(s) dihidroxiácido abierto(s)" se pretende definir aquellas estatinas que contengan la porción molecular dihidroxiácido abierto, incluyendo dentro de éstas sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. Las expresiones "estatina(s) dihidroxiácido abierto" y "estatina(s) dihidroxiácido abierto y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas" se pueden usar intercambiabilmente en el presente documento, con las cuales se pretende abarcar las formas ácidas, salinas y éstericas de la estatina en su forma de ácido abierto, a menos que se indique lo contrario.

Todos los hidratos, solvatos y formas cristalinas polimórficas quedan incluidas dentro del alcance del término "estatinas(s) dihidroxiácido abierto".

En su práctica más amplia, cualquier estatina dihidroxiácido abierto, ó una sal o éster farmacéuticamente aceptables de ésta, puede usarse para los propósitos de la presente invención. Entre los ejemplos de estatinas dihidroxiácido abierto que pueden usarse en la presente invención se incluyen sin hacer una lista exhaustiva de éstas, las formas dihidroxiácido abierto y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas como: lovastatina (véase, Patente de los Estados Unidos No. 4 342 767); simvastatina (véase Patente de los Estados Unidos No. 4 444 784), pravastatina, particularmente su sal sódica; fluvastatina particularmente su sal sódica; atorvastatina, particularmente su sal cálcica; cerivastatina, particularmente su sal sódica, nisvastatina también conocida como NK-104 (véase Publicación Internacional de Patente PCT No. WO 97/23 200)

y el compuesto ZD-4522 (véase Patente de los Estados Unidos No. 5 260 440, y *Drogas of the Future*, 1999, 24(5), pp. 511-513).

En una práctica más específica, cualquier estatina dihidroxiácido abierto ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta, puede utilizarse en la presente invención, tales como las anteriormente listadas, a condición de que la estatina no sea pravastatina ni fluvastatina. En una clase de esta práctica, dentro de las estatinas ácido abierto se incluyen las formas dihidroxiácido abierto de lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, nisvastatina y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas. Las sales farmacéuticamente aceptables de la simvastatina dihidroxiácido abierto, particularmente las formas salinas amónicas y cálcicas de éstas, son las preferidas para su uso en los métodos y composiciones de la presente invención. Más particularmente, dentro de las sales cálcicas de la simvastatina dihidroxiácido abierto se incluyen las formas hidratadas cristalinas de la sal cálcica de simvastatina dihidroxiácido abierto, y más particularmente la sal cálcica hidratada de la simvastatina dihidroxiácido abierto referida en el presente documento como compuesto I.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales no tóxicas de los compuestos empleados en la presente invención las cuales generalmente se pueden preparar por reacción del ácido libre con una base apropiada orgánica ó inorgánica, particularmente aquellas formadas a partir de cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, zinc y tetrametilamonio, así como también las sales formadas a partir de aminas tales las sales de amonio, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, 1-p-clorobencil-2-pirrolidina-1'-il-metilbencimidazol, dietilamina, piperazina, morfolina, 2,4,4-trimetil-2-pentamina y tris(hidroximetil)aminometano. Los ésteres farmacéuticamente aceptables del grupo ácido carboxílico pueden

prepararse por tratamiento de una estatina dihidroxiácido abierto con un alcohol. Entre los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de las estatinas dihidroxiácido abierto se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, los ésteres alquil C_{1-4} y alquil C_{1-4} sustituidos con fenil, dimetilamino, y acetilamino. El término "alquil C_{1-4} " incluye aquí las cadenas alifáticas rectas o ramificadas que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metil, etil, n-propil, n-butil, *iso*-propil, *sec*-butil y *tert*-butil.

La presente invención abarca métodos y composiciones farmacéuticas para administración oral de estatinas dihidroxiácido abierto y sus sales y ésteres, los cuales son inhibidores de la HMG-CoA reductasa, de manera tal que minimicen la conversión a sus contrapartes lactonizadas. Esto permite la administración directa de una estatina dihidroxiácido abierto sin su contraparte lactona a la mucosa absortiva del intestino delgado permitiendo así la absorción de la estatina ácido abierto hacia la circulación portal, la penetración en los hepatocitos de la estatina ácido abierto activa logrando así una eficacia incrementada, y la exposición sistémica consistente de porciones moleculares ácido abierto. Más particularmente, la liberación retardada de una estatina dihidroxiácido abierto oralmente administrada ó de una sal o farmacéuticamente aceptables de ésta, por ejemplo de simvastatina dihidroxiácido abierto ó de una sal de ésta, hasta después del paso a través del estómago, reduce la cantidad de forma lactonizada y absorbida por el cuerpo. El mantenimiento de la estatina en su forma de ácido abierto en el cuerpo reduce el potencial de interacciones medicamentosas entre las estatinas cuyo metabolismo es mediado por la CYP3A4 con otros agentes activos que inhiban la ruta enzimática CYP3A4, y también pueden proporcionar mejorada eficacia. Con la administración de una estatina en su forma de ácido abierto de tal manera que se minimice la conversión a su contraparte lactonizada, por ejemplo usando una forma de dosificación oral de liberación retardada, se podrá reducir el potencial de desarrollo de interacciones medicamentosas si se compara con la administración

convencional de una estatina ácido abierto ó de su contraparte lactonizada, por ejemplo usando una forma de dosificación de liberación rápida.

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar métodos para reducir la cantidad de estatina lactonizada formada y absorbida en el cuerpo después de la administración oral de una estatina dihidroxiácido abierto, con el fin de lograr beneficios clínicos mejorados. Una forma de lograr esto es administrando la estatina dihidroxiácido abierto en una forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada. Una "forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada" tal como se define en el presente documento es una forma o dispositivo de dosificación farmacéutica administrable por vía oral que libera una cantidad sustancial del compuesto activo, i.e., la estatina dihidroxiácido abierto, solo hasta después de que la forma de dosificación haya pasado por el estómago. Por consiguiente, la liberación sustancial del compuesto activo podría inicialmente ocurrir después de la entrada al duodeno. Por "liberación sustancial" se entiende que el 90% ó más en peso del compuesto activo en la forma de dosificación de liberación retardada se libera después de la entrada al duodeno, y que 10% ó menos en peso del compuesto activo en la forma de dosificación de liberación retardada se libera en el estómago, i.e., la relación entre medias geométricas del AUC (área bajo la curva) plasmática de la actividad inhibitoria activa vs total frente a la HMG-CoA reductasa será mayor ó igual a 90%. Particularmente, la cantidad de compuesto activo liberado en el estómago antes de entrar al duodeno es 5% ó menos en peso, i.e., la relación entre las medias geométricas del AUC en plasma de la actividad inhibitoria activa vs total contra la HMG-CoA reductasa será mayor ó igual a 95%, y más específicamente, la cantidad de compuesto activo liberado en el estómago antes de su entrada al duodeno es 1 % ó menos en peso, i.e., la relación entre las medias geométricas de la AUC en plasma de la actividad inhibitoria activa vs. total contra la HMG-CoA reductasa será mayor ó igual a 99%.

Se da por entendido que el metabolismo de las estatinas dihidroxiácido abierto ocurrirá, fundamentalmente en el hígado, después de la dosificación oral de una forma de dosificación de liberación retardada. Sin embargo, debido a que la lactonización de la estatina dihidroxiácido abierto puede ser sustancialmente evitada mediante el uso de una forma de dosificación de liberación retardada, los metabolitos activos e inactivos que se formen también se encontrarán en la forma de dihidroxiácido abierto. En esencia, si la estatina dihidroxiácido abierto se administra en una forma de dosificación de liberación retardada, la exposición interna al compuesto padre lactonizado como también a los metabolitos lactonizados activos e inactivos se minimizará.

Un ejemplo de una forma de dosificación de liberación retardada apropiada es una forma de dosificación con revestimiento entérico pH-dependiente. El revestimiento entérico no se disolverá en el ambiente ácido del estómago, pero si se disolverá en el ambiente de pH superior de del duodeno. Una forma de dosificación con revestimiento entérico no permitirá por consiguiente la liberación de ninguna cantidad significativa del compuesto activo a partir de la forma de dosificación en el estómago, pero una vez se disuelva el revestimiento entérico en el duodeno, el compuesto activo también se liberará. Son conocidas por los expertos en este campo de la industria diversas composiciones apropiada para los revestimientos entéricos que pueden usarse en la presente invención; por ejemplo, véase L. Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., H. Liebermann and J. Kanig contributors (Lea & Febiger, 1986). Un ejemplo de un revestimiento entérico apropiado es el SURETERIC WHITE vendido por Colorcon el cual está compuesto por polivinil acetato ftalato, dióxido de titanio, talco, dióxido de silicio coloidal, trietil acetato, polietilenglicol, bicarbonato de sodio, ácido esteárico purificado y alginato de sodio. En el mercado se encuentran muchos otros materiales apropiados para revestimiento entérico y conocidos en este campo de la industria. Se pueden aplicar revestimientos adicionales empleados en la preparación de las formas de dosificación,

tales como aquellos usados para obtener un producto final atractivo, estéticamente agradable ó para cumplir otros propósitos, antes ó después de, ó antes y después de, la aplicación del revestimiento entérico.

Entre las formas de dosificación farmacéutica con revestimiento entérico apropiadas para su uso en la presente invención se incluyen las formas de dosificación farmacéutica de liberación rápida (también conocidas como de liberación inmediata) convencionales con revestimiento entérico en donde la droga se libera de una manera relativamente rápida una vez el revestimiento entérico se rompa, y las formas de dosificación de liberación controlada en el tiempo (liberación programada) con revestimiento entérico tales como, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, los dispositivos de administración GEM con revestimiento entérico, descritos más adelante. Las formas de dosificación de liberación controlada son también muy conocidas en el campo de la industria farmacéutica, y son diseñadas de modo que liberen lentamente el compuesto activo en el cuerpo en el transcurso de un período de tiempo, por ejemplo en el transcurso de un período de aprox. 6 - 24 horas. El uso de una forma de dosificación de liberación controlada con revestimiento entérico se prefiere con cantidades más potentes de una estatina dihidroxiácido abierto para reducir la exposición sistémica a la estatina activa. Si la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación rápida, o de liberación controlada, con revestimiento entérico, el revestimiento entérico impedirá la liberación de cualquier cantidad sustancial del compuesto activo a partir de la forma de dosificación en el estómago.

Entre las formas de dosificación farmacéutica con revestimiento entérico también se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, aquellas en donde la forma ó unidad de dosificación está comprendida por la estatina dihidroxiácido abierto en una tableta, cápsula o similares que vaya rodeada por un sobre-revestimiento entérico, y aquellas en donde la forma o unidad de dosificación es una tableta, cápsula o similar

MERCK & CO, INC.

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. 00.016.006

ARTE FINAL

*Nota:
Los Artes, Excm y 12x12 cm
fueron recibidos para archivar y
publicar, respectivamente
febrero 27/02*

comprendida por gránulos entéricamente revestidos de la estatina dihidroxiácido abierto. Cuando la forma de dosificación va rodeada por un sobrecapa entérica, el revestimiento entérico pueden encontrarse en el revestimiento más externo sobre la forma de dosificación, ó puede llevar uno ó más revestimientos de acabado adicionales aplicados sobre el revestimiento entérico. En una práctica más específica, cuando la unidad de dosificación de liberación retardada contiene gránulos de la droga entéricamente revestidos, la droga se selecciona entre la forma dihidroxiácido abierto de la lovastatina o de la simvastatina o entre las formas salinas o estéricas farmacéuticamente aceptables de éstas, y resulta más preferido el uso de una sal de la simvastatina dihidroxiácido abierto, y mejor aún de la sal cálcica ó la sal amónica de ésta. En una práctica alternativa, cualquier estatina dihidroxiácido abierto ó sal ó éster farmacéuticamente aceptable de ésta puede usarse en la presente invención, tales como aquellas descritas en el presente documento, a condición de que la estatina no se dosifique en una sola forma ó unidad de dosificación farmacéutica que contenga gránulos de la estatina con revestimiento entérico y gránulos de aspirina con ó sin revestimiento entérico.

Un ejemplo de una forma de dosificación de liberación retardada que también funciona como una de liberación controlada es el que se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5 366 738, patente citada en el presente documento a manera de solo referencia. El dispositivo administrador de droga de liberación controlada descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5 366 738 es conocido como un dispositivo de administración del tipo de módulo de extrusión de gel (GEM). El dispositivo GEM es un dispositivo administrador de drogas diseñado para la producción y liberación controlada in situ de una dispersión que contiene un agente de beneficio tal como una droga farmacéutica que comprende:

- (A) un núcleo comprimido preparado a partir de una mezcla que comprende:

- (i) una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de beneficio y
 - (ii) un polímero el cual luego de su hidratación forma partículas microscópicas gelatinosas; y
- (B) un revestimiento polimérico impermeable al agua e insoluble en agua que comprende un polímero y un plastificante, revestimiento que se adhiere al núcleo, en donde el revestimiento posee una pluralidad de aperturas formadas las cuales exponen entre aprox. 1 y aprox. 75% la superficie del núcleo

y en donde la rata de liberación del agente de beneficio a partir del dispositivo varía en función del número y tamaño de las aperturas.

En el dispositivo GEM, el polímero dentro del núcleo comprimido se selecciona preferiblemente entre poliacrilato de sodio, carboxipolimetilenos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos tales como su sal sódica, en donde los carboxipolimetilenos se preparan a partir del ácido acrílico entrecruzado con aliléteres de la sacarosa ó del pentaeritritol, y mejor aún, este se selecciona entre carboxipolimetilenos preparados a partir del ácido acrílico entrecruzado con aliléteres de la sacarosa ó del pentaeritritol, y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. Mejor todavía, el CARBOPOL® 974P y las sales farmacéuticamente aceptables de éste, particularmente la sal sódica, es el usado como el polímero que va dentro del núcleo comprimido. Por otra parte, el núcleo comprimido puede también contener uno ó más agentes de modulación de la hidratación de polímeros, antioxidantes, lubricantes, materiales de relleno y excipientes. Puede aplicarse un sub-revestimiento opcional al núcleo comprimido antes de la aplicación del revestimiento insoluble en agua, a modo de un auxiliar en el proceso de manufactura. El sub-revestimiento puede estar comprendido, por ejemplo, por hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Revestimientos adicionales pueden aplicarse para propósitos estéticos ó funcionales.

El revestimiento polimérico insoluble en agua e impermeable al agua preferiblemente está conformado por (1) un polímero seleccionado entre polivinilcloruro, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, etilcelulosa y combinaciones de estos polímeros, y (2) un plastificante seleccionado entre dietilftalato, dibutilsebacato y trietilcitrate. Mejor aún, el revestimiento polimérico está conformado por acetato butirato de celulosa y trietilcitrate. El dispositivo GEM no funciona como un dispositivo osmótico de administración de drogas en razón a que la función de liberación del dispositivo depende del paso de fluidos desde el ambiente externo del cuerpo hacia el ambiente interno del núcleo comprimido a través de las aperturas formadas. Se pretende que los términos "insoluble en agua, impermeable al agua" usados para describir el revestimiento polimérico definan un revestimiento el cual esencialmente sea insoluble en agua e impermeable al agua, significando que el revestimiento polimérico permite un paso mínimo o ningún paso del agua a través del revestimiento desde el ambiente externo del cuerpo hacia el ambiente interno del núcleo comprimido, excepto aquel paso del fluido que ocurre a través de las aperturas diseñadas, durante el período de tiempo en que la droga este siendo liberada del dispositivo GEM en el cuerpo. Cualquier cantidad mínima de agua que pase a través del revestimiento polimérico insoluble en agua, impermeable al agua es insustancial (inocua) y no contribuye significativamente a la función del dispositivo GEM, i.e. no modifica la rata de liberación de la droga a través de las aperturas. Más bien la rata de liberación de la droga desde el dispositivo GEM está fundamentalmente en función del número y tamaño de las aperturas en el dispositivo.

Para lograr un producto final atractivo, estéticamente agradable, se puede finalmente aplicar una cubierta exterior de acabado final al dispositivo de administración GEM la cual contiene colorantes, ceras, y similares. El dispositivo GEM puede también llevar un revestimiento entérico, colocado ya sea antes ó después de la aplicación de los revestimientos de acabado adicionales. Incluso sin revestimiento entérico, la extrusión del polímero que porta la droga hacia fuera del núcleo comprimido del

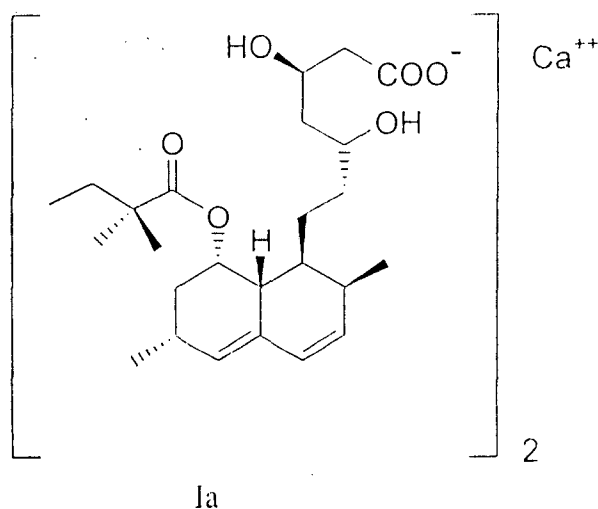
dispositivo GEM no ocurre en un grado sustancial en el pH ácido del estómago, por consiguiente la liberación sustancial de la droga no deberá ocurrir en el estómago. Detalles y ejemplos adicionales del dispositivo de administración GEM se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5 366 738. El compuesto empleado con el dispositivo GEM puede particularmente tratarse de la sal farmacéuticamente aceptable de la simvastatina dihidroxiácido abierto, y más particularmente de la sal amónica de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

El término "paciente" abarca mamíferos, especialmente humanos, en quienes se usan los presentes agentes activos para la prevención ó tratamiento de un condición médica. La administración de la droga al paciente incluye tanto la auto-administración como la administración al paciente por parte de otra persona. El paciente puede tratarse de uno en necesidad de tratamiento para una enfermedad ó condición médica existente, ó aquel que pueda recibir un tratamiento profiláctico deseado para prevenir ó reducir el riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones médicas afectadas por la inhibición de la HMG-CoA reductasa.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de una droga ó agente farmacéutico que producirá la respuesta biológica ó médica de un tejido, un sistema, animal ó humano que esté siendo tratado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico. El término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de una droga que prevendrá ó reducirá el riesgo de ocurrencia de un evento biológico o médico y que pretende ser prevenido en un tejido, un sistema, animal ó humano que esté siendo tratado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico. Particularmente, la dosis que recibe un paciente puede seleccionarse de modo que se logre la cantidad o proporción de reducción deseada de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad); la dosis que un paciente recibe puede también titularse (ajustarse) con el transcurso del tiempo con el fin de lograr un nivel de LDL blanco u

objetivo. El régimen de dosificación a utilizar con una estatina dihidroxiácido abierto se selecciona de acuerdo con una variedad de factores entre los que se incluye tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición a ser tratada; la potencia del compuesto escogido para administrar; la ruta de administración; y el estado de las funciones renal y hepática del paciente. Una consideración de estos factores estará dentro del alcance de un profesional experto clínico con el propósito de determinar la dosificación terapéuticamente eficaz ó profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición patológica.

Los novedosos compuestos de la presente invención corresponden a las formas hidratadas cristalinas de la sal cálcica de la simvastatina en forma de dihidroxiácido abierto. Una sal cálcica hidratada cristalina específica de la simvastatina dihidroxiácido abierto es la aquella que exhibe un patrón de difracción de rayos X en pulverizado (XRPD) - obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$ - caracterizado en cuanto que presenta reflexiones en espaciamentos 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. Por conveniencia, la forma hidratada cristalina de la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto que tiene el patrón XRPD antes definido, también será referida en el presente documento como compuesto I. El compuesto I puede representarse bi-dimensionalmente a modo de la forma hidratada con la siguiente fórmula estructural Ia:



Además de tener el patrón XRPD antes descrito, el compuesto I de la presente invención se caracteriza adicionalmente por exhibir la curva termogravimétrica (TG) ilustrada en la Figura 1. La curva TG del compuesto I se obtuvo bajo una corriente o flujo de nitrógeno a una rata de calentamiento de 10°C/minuto y se caracteriza por una pérdida de peso del 6,3% desde la temperatura ambiente hasta una meseta con pérdida de peso estable a aprox. 175°C. Se observaron pérdidas de peso adicionales debidas a la iniciación de la descomposición del compuesto a temperaturas por encima de aprox. 190°C.

El compuesto I se caracteriza adicionalmente por exhibir una curva de calorimetría de escaneo diferencial (DSC) como la ilustrada en la Figura 2. La curva DSC para el compuesto I se obtuvo bajo una corriente de nitrógeno burbujeada a través de agua a 16,0°C a una rata de calentamiento de 10°C/minuto en una copa abierta, y se caracteriza por exhibir tres endotermas a bajas temperatura con temperaturas pico de 52, 77 y 100°C y calores asociados de 48, 90 y 21 J/g, respectivamente, y dos endotermas a altas temperaturas debidas a la descomposición con temperaturas pico de 222 y 241°C y calores asociados de 163 y 92 J/g.

El compuesto I de la presente invención se caracteriza además por los datos espectrales de estado sólido de la resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H , RMN ^{13}C y los datos de los espectros de masas (MS) suministrados más adelante en el Ejemplo I.

El compuesto I también se caracteriza por tener el espectro de estado sólido de la resonancia magnética nuclear ^{13}C ilustrado en la Figura 4, el cual se tomó usando un sistema Bruker DSX 400WB NMR operando a 100,6 MHz para ^{13}C y 400,1 MHz para ^1H usando una sonda de doble resonancia Bruker MAS 400WB BL7 con un módulo de spin (spinning module) que da cabida a un rotor de zirconio de 7 mm con tapas terminales Kel-f. El espectro de la resonancia magnética nuclear ^{13}C

(RMN) de estado sólido se tomó usando polarización cruzada (CP), spinning de ángulo mágico (magic-angle spinning: MAS), y desacoplamiento de alta energía (~ 59 kHz) con polarización cruzada de amplitud variable y total supresión de bandas laterales. Las amplitudes (duraciones) de los pulsos de 90° para los protones y carbonos fueron de 4,25 µsec con un tiempo de contacto de 2,0 msec. La muestra se rotó a 7,0 kHz y se ejecutaron un total de 1024 escaneos o lecturas para el espectro con un retardo entre ciclos de 3,0 segundos. Se aplicó un anchamiento de línea de 10 Hz al espectro antes de que fuera ejecutado el FT. Los corrimientos químicos se reportaron sobre la escala TMS usando el carbono del carbonilo de la glicina (176,03 ppm) como patrón de referencia secundario.

En los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en el presente documento, así como también en las composiciones y medicamentos farmacéuticos, se empleó una estatina dihidroxiácido abierto ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta. Preferiblemente el compuesto empleada es una sal farmacéuticamente aceptable de una estatina dihidroxiácido abierto, mejor aún es una sal farmacéuticamente aceptable de la simvastatina dihidroxiácido abierto tales como una sal amónica ó una sal cálcica, y particularmente la forma hidratada cristalina de la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto como por ejemplo el compuesto I. Todos los hidratos, solvatos y formas cristalinas polimórficas de los compuestos anteriormente descritos y sus usos quedan abarcados dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención proporciona métodos para inhibir la HMG-CoA reductasa, y para tratar desórdenes en los lípidos entre los que se incluye la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la hiperlipidemia combinada, metodo que comprende administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una estatina dihidroxiácido abierto a una persona en necesidad de dicho tratamiento. También se suministran métodos para prevenir ó reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis,

así como también para detener ó menguar la progresión de la enfermedad aterosclerótica una vez se haya instaurado clínicamente, metodo que comprende la administración de una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz, según sea apropiado, de una estatina dihidroxiácido abierto a un mamífero en riesgo de desarrollar aterosclerosis ó que ya sufra de enfermedad aterosclerótica.

El término "aterosclerosis" abarca aquellas enfermedades y condiciones vasculares que sean diagnosticadas o conocidas por los médicos que ejercen en los campos pertinentes de la práctica médica. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluye la restenosis instaurada con posterioridad a los procedimientos revascularización, cardiopatía coronaria (también conocida como enfermedad de las arterias coronarias o cardiopatía isquémica), enfermedad cerebrovascular que incluye demencia multi-infarto, y enfermedad de los vasos sanguíneos periféricos incluyendo aquí la disfunción eréctil, son todas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y quedan abarcadas por consiguiente dentro de los términos "aterosclerosis" y "enfermedad aterosclerótica".

Una estatina dihidroxiácido abierto puede administrarse para prevenir o reducir el riesgo de ocurrencia, ó recurrencia - en donde exista el potencial para presentarse - de un evento de cardiopatía coronaria, un evento cerebrovascular, y ó claudicación intermitente. Entre los eventos de cardiopatía coronaria se incluyen muerte por cardiopatía coronaria (CC), infarto del miocardio (v.g., un ataque al corazón), y procedimientos de revascularización coronaria. Entre los eventos cerebrovascular se incluyen las trombosis isquémicas o hemorrágicas (también conocidas como accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos transitorios. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de la enfermedad de los vasos sanguíneos periféricos. El término "evento de enfermedad aterosclerótica" tal como se usa en el presente documento pretende abarcar los eventos de cardiopatía coronaria, eventos cerebrovasculares, y la claudicación intermitente. Se entiende que las personas que hayan

previamente experimentado uno ó más eventos no fatales de enfermedad aterosclerótica son aquellas en quienes existe el potencial de presentar recurrencias de tales eventos.

En consecuencia, la presente invención también proporciona un método para prevenir o reducir el riesgo de una primera ó subsecuente ocurrencia de un evento de enfermedad aterosclerótica, metodo que comprende la administración de una cantidad profilácticamente eficaz de una estatina dihidroxiácido abierto a un paciente en riesgo de desarrollar tal evento. El paciente puede o no presentar enfermedad aterosclerótica en el momento de la administración, ó puede encontrarse en riesgo de desarrollarlo.

La presente invención también proporciona un método para prevenir y/o tratar enfermedades o desórdenes inflamatorios, solo ó en combinación con el tratamiento de las condiciones antes descritas, metodo que comprende la administración de una estatina dihidroxiácido abierto a un paciente en necesidad de dicho tratamiento. Aquí se incluye, por ejemplo, el tratamiento de condiciones inflamatorias susceptibles de ser tratadas con agentes antiinflamatorios no esteroideos, artritis incluyendo artritis reumatoide, y 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.

Entre las personas a ser tratadas con los medios terapéuticos de la presente invención se incluyen aquellas en riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica y de sufrir un evento de enfermedad aterosclerótica. Los factores de riesgo normales de la enfermedad aterosclerótica son conocidos por el médico en ejercicio en las especializaciones pertinentes de la medicina. Entre tales factores riesgos conocidos se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, la

hipertensión, el hábito de fumar, diabetes, niveles bajos de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad), y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Pueden encontrarse lineamientos publicados para determinar qué personas están en riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica en: National Cholesterol Education Program, Second report of the 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 Publication No. 93-3095, September 1993; versión resumida: Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Detección, Evaluación, y Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II), JAMA, 1993, 269, pp. 3015-23. Las personas a quienes se les identifique uno ó más de los anteriores factores de riesgo se considerarán como incluidas en el grupo de personas en riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica. Las personas en quienes se identifique uno ó más de los factores de riesgo antes anotados, así como también las personas que ya presenten aterosclerosis, quedarán incluidas dentro del grupo de personas en riesgo de presentar un evento de enfermedad aterosclerótica.

La dosis oral de la estatina dihidroxiácido abierto, particularmente de una sal de una estatina dihidroxiácido abierto, como por ejemplo la simvastatina, y más particularmente la sal amónica ó una forma cristalina de la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto tal como el compuesto I, puede ir desde aprox. 1 hasta 200 mg diarios, y mejor aún desde aprox. 5 - 160 mg/día. Sin embargo, las cantidades a dosificar variarán dependiendo de factores tales como los antes anotados, entre los que se incluye la potencia del compuesto que se use en particular. Si bien la droga activa de la presente invención puede administrarse en dosis divididas, por ejemplo una a cuatro veces al día, se prefiere el uso de una sola dosis diaria de la droga activa. A manera de ejemplo, las dosis

diarias pueden seleccionarse entre, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, 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 administrarse en formas orales tales como tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. Se prefieren las formulaciones orales.

Para el caso de las formas hidratadas cristalinas de la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto, por ejemplo el compuesto I, la administración de la droga activa puede realizarse vía cualquier ruta farmacéuticamente aceptable y en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Esto incluye, el uso de formas de dosificación farmacéutica orales convencionales de liberación rápida, de liberación controlada ó de liberación retardada (tales como las anteriormente descritas). Se prefiere el uso de una forma de dosificación de liberación retardada oral de la droga, y particularmente una que contenga un revestimiento entérico que rodee una unidad de dosificación de liberación rápida, ó el dispositivo de administración de drogas GEM de liberación controlada con un revestimiento entérico que rodee la unidad de dosificación, y más preferiblemente un revestimiento entérico que rodee una unidad de dosificación de liberación rápida. Composiciones adicionales apropiadas par uso farmacéutico en la presente invención son conocidas por los expertos en el campo de la industria farmacéutica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co., Easton, PA.

En los métodos de la presente invención, la droga activa típicamente se administra mezclada con diluentes, excipientes o vehículos portadores (colectivamente referidos en el presente documento como materiales "portadores") farmacéuticos apropiados, seleccionados según la forma pretendida de administración, esto es, tabletas, cápsulas, elixires, jarabes

de uso oral, y similares, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta ó cápsula, la droga activa puede ir combinada con un vehículo portador inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como la lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, azúcares modificados, almidones modificados, metilcelulosa y sus derivados, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores o no reductores, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo, estearato de calcio y similares. Para la administración oral en forma líquida, la droga puede combinarse con vehículos portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos tales como etanol, glicerol, agua y similares. Adicionalmente, cuando sea necesario o deseado hacerlo, pueden también incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes y saborizantes que sean apropiados en la mezcla. Pueden también agregarse agentes estabilizantes tales como antioxidantes, por ejemplo hidroxianisol butilado (BHA), 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol (BHT), galato de propilo, ascorbato de sodio, ácido cítrico, metabisulfito de calcio, hidroquinona, y 7-hidroxycumarina, particularmente BHA, galato de propilo y combinaciones de éstos, con el fin de estabilizar la formas de dosificación. En la presente invención resulta preferido el uso de por lo menos un agente estabilizante con las composiciones acordes con la invención. Preferiblemente se emplea un antioxidante con la simvastatina dihidroxiácido abierto ó con una sal de ésta, y particularmente con el compuesto I. Entre otros ingredientes apropiados se incluyen la gelatina, edulcorantes, gomas naturales o artificiales tales como la goma acacia, el tragacanto ó los alginatos, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

La droga activa puede también administrarse en la forma de sistemas de administración por liposomas, tales como aquellas en pequeñas vesículas

unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse con base en una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina ó fosfatidilcolinas.

La droga activa puede también administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales a manera de portadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. La droga activa puede también acoplarse con polímeros solubles a manera de portadores de la droga tomados como objetivo (blanco). Entre tales polímeros se pueden incluir la polvinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxi-etil-aspartamida-phenol, ó poli-etilenóxido-polilisina sustituida con residuos palmitoil. Por otra parte, la droga activa puede acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de una droga, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilón caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, polietanoacrilatos y copolímeros de bloque entrecruzados ó anfipáticos de hidrogeles.

La presente invención también abarca un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la combinación de una estatina dihidroxiácido abierto con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable. También se incluye la composición farmacéutica preparada por combinación de una estatina dihidroxiácido abierto con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

En una práctica amplia, cualquier agente ó agentes activos adicionales apropiados pueden utilizarse en combinación con la estatina dihidroxiácido abierto en una sola formulación, ó pueden administrarse al paciente en una formulación por separado, con lo cual se permita la administración concurrente ó secuencial de los agentes activos. Se pueden administrar uno ó más agentes activos adicionales con una estatina dihidroxiácido abierto. El agente o agentes activos adicionales

pueden tratarse de compuestos reductores de lípidos ó de agentes con otras acciones farmacéuticas, ó de agentes que tengan tanto los efectos reductores de lípidos como otras acciones terapéuticas. Entre los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa; inhibidores de la escualeno epoxidasa; inhibidores de la escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores escualeno sintasa), acil-coenzima A; inhibidores de la colesterol aciltransferasa (ACAT) entre los que se incluye los inhibidores selectivos de la ACAT-1 ó de la ACAT-2 así como también los inhibidores duales de la ACAT-1 y 2; inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP); probucol; niacina; inhibidores de la absorción de colesterol tales como el compuesto SCH-58235, el cual se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5 767 115 y 5 846 966; secuestrantes de ácidos biliares; inductores de los receptores de LDL (lipoproteínas de baja densidad); inhibidores de la agregación plaquetaria, por ejemplo los antagonistas de los receptores glicoproteína IIb/IIIa del fibrinógeno y la aspirina; agonistas de los receptores gama activados proliferadores de peroxisomas humanos (agonistas de PPAR γ) entre los que se incluye los compuestos comúnmente referidos como glitazonas por ejemplo troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, y aquellos compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidinodionas así como también aquellos agonistas de los PPAR γ por fuera de la clase estructural de las tiazolidinodionas; agonistas de PPAR γ tales como clofibrato, fenofibrato entre los que se incluye el fenofibrato y gemfibrozil micronizados; agonistas α/β duales de PPAR; vitamina B también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de ésta tales como la sal HCl; vitamin B₁₂ (también conocida como cianocobalamina), ácido fólico ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptable de éste tal como la sal sódica y la sal metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como vitamin C y E y beta caroteno; beta bloqueadores; antagonistas de la angiotensina II tales como losartan; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tales como

enalapril y captopril; bloqueadores de los canales del calcio tales como nifedipina y diltiazam; antagonistas endotelianos; agentes que estimulan la expresión del gen ABC1; ligandos FXR y LXR entre los que se incluye tanto los inhibidores como los agonistas; compuestos bisfosfonato tales como alendronato sódico); e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 tales como rofecoxib y celecoxib. Adicionalmente, la estatina dihidroxiácido abierto de la presente invención, por ejemplo el compuesto I, puede usarse en combinación con tratamientos anti-retrovirales en pacientes infectados con SIDA a fin de tratar las anormalidades en los lípidos asociadas con dichos tratamiento por ejemplo sin hacer una lista exhaustiva de éstas, ó su uso en combinación con inhibidores de la proteasa del VIH tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.

Una cantidad terapéuticamente ó profilácticamente eficaz, según sea el caso, de una forma cristalina hidratada de la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto, por ejemplo el compuesto I, puede usarse para la preparación de un medicamento útil para inhibir la HMG-CoA reductasa, así como también para tratar y ó reducir el riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones afectadas por la inhibición de la HMG-CoA reductasa, tales como el tratamiento de desórdenes de lípidos, prevención o reducción del riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica, detener o aminorar el progreso de la enfermedad aterosclerótica una vez se haya manifestado clínicamente, y la prevención o reducción del riesgo de sufrir una primera o subsecuente ocurrencia de un evento de enfermedad aterosclerótica. Por ejemplo, el medicamento puede comprender desde aprox. 1 mg - 200 mg de una forma hidratada cristalina de la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto, ó más específicamente aprox. 5 - 160 mg.

Una cantidad terapéuticamente ó profilácticamente eficaz, según sea apropiado, de una estatina dihidroxiácido abierto pueden usarse para la preparación de un medicamento oral acondicionado para liberación retardada, en donde la liberación sustancial de la estatina después de su

administración oral no ocurre sino hasta después del paso del medicamento por el estómago, ó alternativamente en donde por lo menos 99% de la estatina se administra en su forma de dihidroxiácido abierto a la mucosa intestinal de un paciente después de su administración oral. Dichos medicamentos oral son también útiles para inhibir la HMG-CoA reductasa, así como también para tratar y/o reducir el riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones afectadas por la inhibición de la HMG-CoA reductasa, tal como se describió antes.

El medicamento que contenga una estatina dihidroxiácido abierto, por ejemplo el compuesto I, puede también prepararse en combinación con uno o más agentes activos adicionales, tales como aquellos descritos *supra*.

La simvastatina es un producto semi-sintético que puede prepararse a partir del producto natural lovastatina. Los procesos para la preparación de la lovastatina y la simvastatina se encuentran bien documentados en la literatura publicada. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4 231 938, citada en el presente documento con propósitos de solo referencia, describe un proceso de fermentación y aislamiento para la obtención de lovastatina usando el microorganismo *Aspergillus terreus*. Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4 444 784; 4 820 850, 4 916 239 y 4 582 915, citadas todas en el presente documento con propósitos de solo referencia, describen métodos para la preparación de las formas dihidroxiácido abierto y lactonizada de la simvastatina.

El compuesto I de la presente invención puede prepararse en términos generales tal como se describe a continuación. La simvastatina y su contraparte dihidroxiácido abierto, entre los que se incluye el compuesto I, tienden a formar subproductos de la oxidación; por consiguiente, para minimizar la formación de tales subproductos, se prefiere que los

procedimientos usados para la preparación del compuesto I se ejecuten bajo una atmósfera inerta como por ejemplo nitrógeno. Aunque el compuesto I puede obtenerse sin el uso de una atmósfera inerte, la pureza del producto deseado no será la óptima.

La hidrólisis del anillo lactona de la simvastatina puede realizarse mediante el tratamiento de la simvastatina con por lo menos un equivalente, preferiblemente un ligero exceso de un equivalente, de una base acuosa. Si se utiliza una cantidad mayor a dicho ligero exceso, la base en exceso preferiblemente se deberá neutralizar antes de seguir con el paso de la formación de la sal con el fin de impedir la formación de subproductos insolubles como el hidróxido de calcio ó el carbonato de calcio. La base empleada para la hidrólisis pueden tratarse de una solución acuosa de un hidróxido o carbonato metálico, por ejemplo, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio ó carbonato de potasio. Se prefiere el hidróxido de sodio. La hidrólisis pueden realizarse en agua, en una mezcla acuosa de solventes orgánicos próticos, ó en una mezcla acuosa de solventes apróticos. Entre los solventes orgánicos próticos apropiados se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, metanol (MeOH), etanol (EtOH), alcohol isopropílico, n-propil alcohol (propanol). Entre los ejemplos de solventes orgánicos apróticos apropiados se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), tert-butil metil éter (MTBE) y tolueno. Particularmente, puede usarse una mezcla acuosa de solventes que contenga etanol ó n-propil alcohol, mejor aún que contenga n-propil alcohol.

Después de que la reacción de hidrólisis se complete, se ajusta el pH de la mezcla de reacción a aprox. un valor entre 6 - 11, particularmente 6 - 9, y mejor aún 7 - 8,5, mediante la adición de un ácido en estos rango de pH, la simvastatina dihidroxiácido abierto existirá a manera de la sal

metálica, como por ejemplo la sal sódica si la base usada en el paso de hidrólisis es el hidróxido de sodio el carbonato de sodio. Resulta apropiado cualquier ácido que sea capaz de formar una sal cálcica soluble tal como un cloruro de calcio ó un citrato de calcio. Se pretende que una sal cálcica soluble corresponda a una sal que sea soluble en el sistema de solventes empleado en el presente proceso. Preferiblemente, un ácido tal como el ácido acético (HOAc) ó un ácido mineral se puede emplear, particularmente el HCl.

La mezcla de reacción pH-ajustada resultante que contiene la sal metálica de la simvastatina dihidroxiácido abierto luego se combina con una solución de aprox. 0,50 - 0,55 equivalentes del hidrato del acetato de calcio $[\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ en agua ó en una mezcla acuosa de solventes orgánicos, tales como EtOH, MeOH, i-PrOH, n-PrOH, acetonitrilo, DMF, DMSO, THF acuosos, y particularmente EtOH acuoso ó n-propil alcohol acuoso. La mezcla de reacción con pH ajustado puede agregarse sobre la solución del hidrato del acetato de calcio, ó la solución del acetato de calcio hidratado sobre la mezcla de reacción con pH ajustado. La adición puede realizarse toda de una sola vez, u opcionalmente en porciones en el transcurso del tiempo, con períodos de maduración. Por ejemplo, una pequeña porción, e.g., aprox. un cuarto, de la solución del hidrato del acetato de calcio puede agregarse a la mezcla de reacción pH-ajustada en un período de tiempo corto, por ejemplo en el transcurso de aprox. 30 minutos, y luego dejar en maduración la mezcla resultante durante un corto período de tiempo adicional a temperatura ambiente, opcionalmente seguido por un período adicional de maduración a una temperatura hasta de aprox. 50°C, por ejemplo desde aprox. 10°C - 50°C, particularmente desde la temperatura ambiente hasta 50°C, mejor aún desde aprox. 30 - 40°C, y mejor todavía desde aprox. 30 - 35°C, después de lo cual puede agregarse la solución del hidrato del acetato de calcio remanente en porciones en el transcurso de varias horas a una temperatura hasta de aprox. 50°C, por ejemplo desde aprox. 10 - 50°C, particularmente desde la temperatura ambiente hasta aprox. 50°C, mejor aún entre 30 - 40°C, pero mejor todavía desde aprox. 30 - 35°C. Opcionalmente, la mezcla de

reacción puede sembrarse con el Compuesto cristalino I.

En caso de que la mezcla de reacción pH-ajustada y la solución del hidrato del acetato de calcio se combinen de una sola vez ó en porciones, la mezcla pastosa resultante deberá madurarse hasta que se complete la generación del producto cristalino amorfo resultante correspondiente a la sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto, usualmente durante por lo menos varias horas. La generación completa a la forma cristalina del producto puede evaluarse mediante técnicas estándares en este campo, por ejemplo, el examen de una muestra del producto bajo un microscopio. Este paso de maduración puede realizarse a una temperatura hasta de aprox. 50°C, por ejemplo desde aprox. 10°C - 50°C, particularmente desde la temperatura ambiente hasta 50°C, mejor aún desde aprox. 30 - 40°C, y mejor todavía desde aprox. 30 - 35°C. Durante el período o períodos de envejecimiento, el uso de temperaturas más bajas conducirá a la obtención de un producto cristalizado; sin embargo, se ha encontrado que a medida que la temperatura disminuye, la rata de generación del cristales se vuelve más lenta, haciendo que el procedimiento sea menos tiempo-eficiente.

Si es necesario, la mezcla pastosa se deja luego enfriar a temperatura ambiente y se recoge mediante filtración con succión. El sólido recuperado se seca con succión bajo una atmósfera húmeda (aprox. 30 - 70% de humedad relativa, particularmente 49 - 70%), preferiblemente una atmósfera inerte húmeda tal como una de nitrógeno, y particularmente a una temperatura entre aprox. 10 - 40°C, y mejor aún 25 - 35°C. El paso final de filtración con succión en la recuperación del compuesto I deberá realizarse bajo una atmósfera húmeda y preferiblemente una atmósfera inerte húmeda con el fin de minimizar los subproductos de la oxidación. Si se ejecuta un paso adicional de adición de un antioxidante al compuesto I, tal como se describirá más adelante, entonces la filtración con succión final luego se ejecutará después de combinar el antioxidante con el compuesto I.

Tal como se anotó antes, el compuesto I tiene la tendencia de oxidarse al contacto con el aire, y una forma de minimizar dicha oxidación es realizar la secuencia de reacciones bajo una atmósfera inerte. Adicionalmente, uno ó más antioxidantes tales como BHA, BHT, galato de propilo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, hidroquinona, ácido nordihidroguaiarácetico (NDGA) ó la 7-hidroxycumarina puede combinarse con el compuesto I. Esto se efectúa mediante agitación de una mezcla pastosa del compuesto I con uno o más antioxidantes para luego recuperar el sólido resultante por filtración con succión.

Alternativamente, la sal amónica de la simvastatina dihidroxiácido abierto pueden usarse como el material de partida a ser combinado con el hidrato del acetato de calcio, para evitar así los pasos de hidrólisis y ajuste de pH necesarios cuando se parte de la simvastatina lactonizada. Las otras condiciones de reacción descritas anteriormente, tales como solventes, temperaturas, etc., pueden emplearse.

EJEMPLO 1

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina en su forma de dihidroxiácido abierto (Compuesto I)

Se equipó un balón de fondo redondo de 4 bocas de 22 L con una sonda de temperatura, una entrada de N₂, un embudo de adición y un agitador de ubicación superior. Se agregaron 8,0 L de EtOH al 15% en H₂O y la solución se purgó con N₂ durante 10 min. Se agregó simvastatina (396 g, 0,946 mol), y la mezcla pastosa se purgó con N₂ durante 5 min. Luego se agregó NaOH 5N (198 mL) a temperatura ambiente. Después de aprox. 1 hora, la reacción de hidrólisis se completó según se determinó por HPLC (> 99,9% de conversión). El pH de la solución de reacción se ajustó a un valor entre 7 - 8,5 mediante adición de HCl 1N (aprox. 65 mL). Una solución de Ca(OAc)•H₂O (116,6 g, 0,662 mol) en 4,0 L de EtOH al 60% en H₂O se purgó con nitrógeno durante 5 min. Una porción de 1,0 L de esta solución se agregó a la solución de la sal sódica en el transcurso

de 30 min. La mezcla pastosa resultante se maduró a temperatura ambiente durante 30 min, y luego a 30 - 35°C durante 1-2 h.

La porción restante del Ca(OAC)_2 en EtOH-agua se agregó en el transcurso de aprox. 30 min a 30 - 35°C. La mezcla pastosa se dejó madurar a 30 - 35°C durante 5 horas bajo atmósfera de N_2 .

La mezcla pastosa se enfrió a temperatura ambiente y se recogió por - filtración con succión. La torta húmeda se lavó con 4 L de EtOH al 30% en H_2O , 4 L de EtOH al 20% en H_2O , seguido por 6 L x 3 de agua desionizada. El sólido se secó con succión bajo una atmósfera de N_2 húmedo (40 - 70% de humedad relativa) a temperatura ambiente durante 4 días. La sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto se obtuvo a manera de un polvo blanco.

La sal cálcica se desaglomeró en un solo paso a través de un QUADRO™ COMIL® (Modelo 197S) limpio.

CONDICIONES DE LA HPLC

Columna: YMC Basic de 4,6 mm x 25 cm

Detector: ABS 757 1AU/salida en voltios

Solvente de la Muestra: EtOH/ CH_3CN / H_2O (1:1:1)

Temperatura de la Columna: 25°C (Las muestras se corrieron a 5°C para prevenir la formación de simvastatina en la columna).

Rata de Flujo: 1,5 mL/min.

Longitud de Onda = 235 y 210 nm

Gradiente:	%H ₂ O(10 mM H ₂ PO ₄ -		
	Tiempo (min)	% de CH ₃ CN	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 de la simvastatina-ácido abierto: 17,07 min.

Tiempo de Retención de la simvastatina: 32,90 min.

DATOS ESPECTRALES

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD), δ 5.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 5.77 (dd, $J = 9.6$, 5.2 Hz 1 H), 5.49 (m, 1 H), 5.33 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 2.44-2.35 (m, 2 H), 2.42 (dd, $J = 15.7$, 3.6 Hz, 1 H), 2.31-2.27 (m, 1 H), 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, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.55 (m, 2 H), 1.42 (m, 1 H), 1.32 (m, 1 H), 1.19 (m, 1 H), 1.12 (s, 6 H), 1.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H) ppm.

RMN ^{13}C (100.55 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, 38.5, 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 MS: m/e: 437 (M+H), 419(M+H- H_2O), 303.

HR-EI MS: Calculado para: $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ 415,2719; Encontrado: 418.2712.

EJEMPLO 2

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto (Compuesto I) adicionada con BHA

Un balón de fondo redondo de 3 bocas de 22 L se equipó con una sonda de temperatura, una entrada de N_2 , un embudo de adición y un agitador de ubicación superior. Se agregaron 8,0 L de EtOH al 15% en H_2O y la solución se purgó con N_2 durante 10 min. Se agregó simvastatina (396 g, 0,946 mol), y la mezcla pastosa se purgó con N_2 durante 5 min. Luego se agregaron 198 mL de NaOH 5N (0,993 mol, 1,05 equiv) a temperatura ambiente. La reacción de hidrólisis normalmente se completa en 1h según

se determina por HPLC (>99% conversión). El pH de la solución de reacción se ajustó a 7 - 8,5 mediante adición de HCl 1N (aprox. 65 L).

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 al 60% en H_2O se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se agregó 1,0 L de esta solución a la solución de reacción en el transcurso de 30 min. La mezcla pastosa se dejó madurar a temperatura ambiente durante 30 min, y luego a 30 - 35°C durante 1-2 h. Se agregaron las porciones restantes de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ en EtOH-agua en el transcurso de 3h horas a 30-35°C. La mezcla pastosa se dejó madurar a 30 - 35°C durante 5 h bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla pastosa se dejó enfriar a temperatura ambiente y se recogió mediante filtración con succión. La torta húmeda se lavó con 4 L de EtOH al 30% en H_2O , 4 L de EtOH al 20% en H_2O , seguido por 6 L x 3 de agua desionizada. El sólido se secó por succión bajo atmósfera de N_2 húmedo (40 - 70% HR) a temperatura ambiente para producir así 1,7 kg de torta húmeda.

La anterior torta húmeda se colocó en un recipiente de tres bocas de 20 L limpio bajo atmósfera de nitrógeno. Una solución de BHA (2,603 g, 0,2% en peso equiv) en EtOH al 15% en H_2O desgasificado (8,5 L) se agregó, a lo cual siguió adición de agua desgasificada (2,55 L), y la mezcla pastosa se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 2 h. El sólido se recogió mediante filtración con succión bajo atmósfera de N_2 húmedo sin ningún lavado para producir así 1,49 kg de torta húmeda. El sólido se secó por succión bajo atmósfera de N_2 húmedo (40 - 70% de HR) a temperatura ambiente durante 4 días. La sal cálcica del compuesto del título se obtuvo a manera de un polvo blanco (rendimiento 94%, 99,4% A 238 nm, 0,2% en peso BHA, KF = 7,3 % en peso).

EJEMPLO 3

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto (Compuesto I) en n-PrOH acuoso: Modo de Adición Convencional

Paso 1: Hidrólisis

Un balón de fondo redondo de 3 bocas de 72 L se equipó con una sonda de temperatura, una entrada de N₂, un embudo de adición y un agitador de ubicación superior. Se agregaron 28,5 L de agua desionizada y la solución se purgó con N₂ durante 10 min. Se agregaron 1,5 kg de simvastatina, seguido por 788 mL de NaOH 5N en una sola porción a temperatura ambiente. La reacción de hidrólisis normalmente se completa en 2 h según se determina por HPLC (> 99% de conversión). Se agregaron 1,5 L de nPrOH y el pH de la solución de reacción se ajustó a 9,5 - 11,0 mediante la adición de HOAc 9N (aprox. 170 mL).

Paso 2: Formación de la Sal

Se agregaron 150 g de semilla (Compuesto I) a la solución anterior y la mezcla pastosa resultante se calentó hasta alcanzar 35 - 40°C. Una solución de Ca(OAc)₂·H₂O (347 g) en 15 L de nPrOH al 20% se purgó con nitrógeno durante 5 min, y se agregó a la mezcla pastosa en el transcurso de 3 h. La mezcla pastosa resultante se dejó madurar a 35 - 40°C durante 5 h bajo una atmósfera de N₂ y luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con 10% de nPrOH-H₂O (15 L x 3).

Paso 3: Adición de BHA

La anterior torta húmeda (9,1 kg) se transfirió a un recipiente de tres bocas de 72 L limpio bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de BHA (7,6 g) en nPrOH al 10% desgasificado (45 L) y la mezcla pastosa se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se filtró bajo atmósfera de N₂, y luego se secó con succión bajo atmósfera de N₂ húmedo (30 - 70% HR) a temperatura ambiente durante 7 días. Se obtuvieron 1,75 kg de sal cálcica del compuesto del título a manera de un

polvo blanco (rendimiento 94%, 99,4%A 238 nm, 0,2 % en peso BHA, KF = 6,6 % en peso).

EJEMPLO 4

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto en nPrOH acuoso: Modo de Adición Simultáneo

El proceso descrito en este Ejemplo permite mantener la mitad del lote en el recipiente todo el tiempo como semilla en un proceso semi-continuo.

Se hidrolizaron 100 g de simvastatina en 1,9 L de agua de la manera descrita en el Ejemplo 3. Luego, se agregaron 100 mL de nPrOH y el pH de la solución se ajustó a 9 - 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% se agregaron por separado, pero simultáneamente a una suspensión de 10 - 50% en peso de la sal Ca en nPrOH al 10% (30 volúmenes de PrOH al 10% respecto de la cantidad de semilla usada) a 30 - 40°C en el transcurso de 3 h. Después de 5 h de maduración a 30 - 40°C, la mezcla pastosa se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se adicionó un anti-oxidante y se secó de la manera descrita en el proceso del modo de adición convencional. Rendimiento = 95%.

EJEMPLO 5

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto (Compuesto I) en PrOH acuoso: Con Adición de con BHA a través de co-cristalización

Método A: Se hidrolizaron 100 g de simvastatina en 1,9 L de agua de la manera descrita en el Ejemplo 3. Luego, se agregaron 100 mL de nPrOH y el pH de la solución se ajustó a 9 - 11 con HOAc 1N. Se agregó la semilla en una proporción de 10 % en peso y la mezcla pastosa se calentó a dejó alcanzar 35 - 40°C. Se agregó 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% a la mezcla pastosa a

35 - 40°C en el transcurso de 3 h. Después de 5 h de maduración a 30 - 40°C, la mezcla pastosa se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con una solución de BHA (0,1 g/L) de nPrOH al 10% (1L x 3). La torta húmeda se secó bajo N₂ húmedo de la manera descrita en el proceso del modo de adición convencional. La sal Ca seca final del compuesto del título contenía 0,2 % en peso de BHA. Rendimiento 95% .

Método B: El procedimiento del Método A se empleó con el siguiente cambio. En lugar de la adición de BHA a una solución de Ca(OAc)₂, la misma cantidad de BHA se agregó en la solución de pH ajustado de la simvastatina hidrolizada a temperatura ambiente. La solución se calentó a 35 - 40° para disolver el BHA. Luego, se introdujo la semilla en una proporción de 10% en peso. Los pasos restantes se realizaron de la manera descrita en el Método A. La sal Ca seca del compuesto del título contenía 0,2 % en peso de BHA. Rendimiento 95%.

EJEMPLO 6

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto (Compuesto I) en PrOH acuoso: Con adición de BHA/galato de propilo

Iniciando con 2,0 kg de simvastatina, la sal cálcica de la simvastatina en su forma de dihidroxiácido abierto se cristalizó, se aisló, y se lavó de la manera descrita en el Ejemplo 3. La primera torta húmeda se transfirió a un recipiente limpio de 100 L bajo atmósfera de N₂. Se agregaron una solución de BHA (9,2 g) y del propil galato (11,2 g) en 50 L de nPrOH al 10% al recipiente anterior. La mezcla pastosa se dejó madurar a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla pastosa se filtró sin efectuar ningún lavado. La torta húmeda se secó bajo N₂ húmedo. Rendimiento : 95%. A la sal seca se adicionó 0,07 % en peso de propil galato y 0,2 % en peso de BHA.

EJEMPLO 7

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina

dihidroxiácido abierto (Compuesto I) en PrOH acuoso:

Con Adición de galato de propilo

Iniciando con 2,0 kg de simvastatina, la sal cálcica de la simvastatina en su forma de dihidroxiácido abierto se cristalizó, se aisló, y se lavó de la manera descrita en el Ejemplo 3. Luego, la torta húmeda se lavó con 10 L de una solución de propil galato en nPrOH al 10% (concentración del propil galato = 0,224 g/L). Luego, se agregaron 20 L de una solución de propil galato de nPrOH al 10% (concentración del propil galato = 0,224 g/L) y la torta húmeda se mezcló en el recipiente de filtración antes de la filtración. La torta húmeda se secó bajo N₂ húmedo. Rendimiento 95%. A la sal seca se adicionó 0,07 % en peso de propil galato.

EJEMPLO 8

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina

dihidroxiácido abierto (Compuesto I): Con Adición de BHA,

BHA/Vitamina E, y Vitamina E en heptano

Se hidrolizaron 100 g de simvastatina en 1,9 L de agua de la manera descrita en el Ejemplo 3. Luego, se agregaron 100 mL de nPrOH y el pH de la solución se ajustó a 9 - 11 con HOAc 1N. Se agregó la semilla en una proporción de 10% en peso y la mezcla pastosa se calentó hasta alcanzar 35 - 40°C. Se agregó una solución de Ca(OAc)₂·H₂O (23,2 g) en 1,0 L de nPrOH al 20% a la mezcla pastosa a 35 - 40°C en el transcurso de 3 h. Después de 5 h de maduración a 30 - 40°C, la mezcla pastosa se enfrió a temperatura ambiente. La sal cálcica de la mezcla pastosa se filtró y se lavó con de nPrOH al 10% (500 mL x 1), seguido por agua (1 L x 3). La torta húmeda (KF = 75 - 50% en peso agua) luego se lavó con 1 L de heptano, para desplazar la mayoría del agua. Esta torta húmeda se lavó con una solución de BHA ó de Vitamina E ó de BHA/Vitamina E (conc. = 1,38 g/L, 800 mL) y se secó bajo N₂ húmedo.

EJEMPLO 9

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina
dihidroxiácido abierto (Compuesto I) en MeCN acuoso

Un balón de fondo redondo de 3 bocas de 7,2 L se equipó con una sonda de temperatura, una entrada de N₂, un embudo de adición y un agitador de ubicación superior. Se agregaron 2,1 L de agua desionizada y la solución se purgó con N₂ durante 10 min. Se agregaron 150 g de simvastatina, seguido por 78,8 mL de NaOH 5N en una sola porción a temperatura ambiente. La reacción de hidrólisis normalmente se completa en 2 h según se determinó por HPLC (>99% de conversión). Se agregaron 900 mL de MeCN y el pH de la solución de reacción se ajustó a 9,5 - 11,0 mediante adición de HOAc 2N (aprox. 17 mL).

Se agregaron 30,0 g de la semilla cristalina a la solución anterior y la mezcla pastosa resultante se calentó hasta alcanzar 30 - 35°C. Se purgó una solución de Ca(OAc)₂·H₂O (34,7 g) en 1,5 L de MeCN al 30% con nitrógeno durante 5 min y se agregó a la mezcla de reacción pastosa en el transcurso de 3 h. La mezcla pastosa se dejó madurar a 35 - 40°C durante 5 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla pastosa se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se recogió mediante filtración. La torta húmeda se lavó con MeCN al 30% (1,5 L) y MeCN al 10% (1,0 L), y se enjuagó/lavó con una solución de BHA (0,9 g L) en MeCN al 10% (1,0 L x 2) desgasificado. El sólido se secó por succión bajo atmósfera de N₂ húmedo (30 - 70% RH) a temperatura ambiente durante 5 días. Se obtuvieron 1,67 kg del compuesto del título a manera de un polvo blanco (88 % rendimiento. 99,4%A a 238 nm, 0,2 % en peso BHA. KF = 6,6 % en peso).

EJEMPLO 10

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina
dihidroxiácido abierto (Compuesto 1) en MeOH acuoso

Se hidrolizaron 50 g de simvastatina en 850 mL agua de la manera descrita en el Ejemplo 3. Luego, se agregaron 150 mL de MeOH y el pH de la solución se ajustó a 7 - 11 con HOAc 1N. Se agregó la semilla en una proporción de 10% en peso y la mezcla pastosa se calentó a 30 - 35°C. Se agregó una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11,6 g) en 500 mL de MeOH al 30% a la mezcla pastosa a 30 - 35°C en el transcurso de 3 h. Después de 5 h de maduración a 30 - 35°C, la mezcla pastosa se enfrió a temperatura ambiente. La sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto pastosa se filtró y se lavó con MeOH al 20% (200 mL) y agua (500 mL x 3). La torta húmeda se secó bajo N_2 húmedo. La sal Ca seca final del compuesto del título se aisló en 96% de rendimiento.

EJEMPLO 11

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto (Compuesto I) en i-PrOH acuoso, DMF, DMSO

Se hidrolizaron 50 g de simvastatina en 850 mL agua de la manera descrita en el Ejemplo 3. Luego, se agregaron 150 mL i-PrOH y el pH de la solución se ajustó a 7 - 11 con HOAc 1N. Se agregó la semilla en una proporción de 10% en peso y la mezcla pastosa se calentó hasta 30 - 35°C. Se agregó una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11,6 g) en 500 mL de i-PrOH al 30% a la mezcla pastosa a 30 - 35°C en el transcurso de 3 h. Después de 5 h de maduración a 30 - 35°C, la mezcla pastosa se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla pastosa de la sal cálcica se filtró y se lavó con i-PrOH al 20% (200 mL) y con agua (500 mL x 3). La torta húmeda se secó bajo N_2 húmedo. La sal Ca seca final del compuesto del título se aisló con 96% de rendimiento.

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

EJEMPLO 12

Preparación de la sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina
dihidroxiácido abierto (Compuesto 1) en agua

Se hidrolizaron 50 g de simvastatina en 1,0 L agua de la manera descrita en el Ejemplo 3. Luego, el pH de la solución se ajustó a 11 con HOAc 1N. Se agregó semilla en una proporción de 10% en peso y la mezcla pastosa se calentó a 35 – 40°C. Se agregó una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11,6 g) en 500 mL de agua la mezcla pastosa a 35 – 40°C en el transcurso de 5 h. Después de 10 h de maduración a 35 – 40°C, la mezcla pastosa se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla pastosa de la sal cálcica se filtró y se lavó con agua (500 ml x 3). La torta húmeda se secó bajo N_2 húmedo. La sal Ca seca final del compuesto del título se aisló en 96% rendimiento.

EJEMPLO 13

Preparación de sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina
dihidroxiácido abierto (Compuesto I) a partir de la sal amónica de la
simvastatina dihidroxiácido abierto

Método A: Se disolvieron 50 g de la sal amónica de la simvastatina dihidroxiácido abierto en 800 ml de nPrOH al 25% la cual se agregó después gota a gota a una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10,7 g) en 75 mL de agua a temperatura ambiente en el transcurso de 2h. La mezcla pastosa resultante se dejó madurar a 30 – 35°C durante 5 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla pastosa se aisló mediante filtración. La torta húmeda se lavó con nPrOH al 10% (500 mL x 3). La torta húmeda se adicionó con antioxidantes y se secó bajo N_2 húmedo de la manera descrita anteriormente para producir así el compuesto del título.

Método B: Se agregaron 50 g de sal amónica de la simvastatina dihidroxiácido abierto en una solución de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10,7 g) en 1,5

L de nPrOH al 10% en una sola porción a temperatura ambiente. La mezcla pastosa resultante se dejó madurar a 30 – 35°C durante 5h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla pastosa se aisló mediante filtración. La torta húmeda se lavó con nPrOH al 10% (500 mL x 3). A la torta húmeda se le adicionó los antioxidantes y se secó bajo N₂ húmedo de la manera descrita anteriormente para producir así el compuesto del título.

Usando ambos Métodos A y B de la manera descrita anteriormente, el compuesto del título también podría prepararse a partir de sales amónicas en los siguientes solventes acuosos: acetona, MeOH, EtOH, iPrOH, MeCN, agua pura, DMF, DMSO, y solventes similares.

EJEMPLO 14

Procedimiento de Recristalización Usando nPrOH-H₂O

El Compuesto I secó (21 g) se disolvió en 150 mL de nPrOH al 40% a 35°C y se filtró en línea. Esta solución se agregó gota a gota a una mezcla pastosa de la semilla al 10% en peso en 480 ml de PrOH al 4% a 35 – 40°C en el transcurso de 3 - 5 h. Después de una maduración en el transcurso de una noche a 35 – 40°C, la mezcla pastosa se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con nPrOH al 10% (200 mL x 2). La torta húmeda se secó bajo N₂ húmedo. Rendimiento 95% .

EJEMPLO 15

Proceso de Recristalización Usando EtOH-H₂O

Método A: Se disolvieron 25 g del Compuesto I en 425 mL de EtOH al 95% a 40°C y se filtró en línea. La solución filtrada se agregó gota a gota a 825 ml de agua en presencia de la semilla en una proporción de 10% en peso a 30 – 35°C en el transcurso de 3 - 5 h. La mezcla pastosa se dejó madurar en el transcurso de una noche y se enfrió a 0 - 5°C antes de filtración. La torta húmeda se lavó con 250 mL de EtOH al 30% y se secó bajo N₂ húmedo a temperatura ambiente. Rendimiento 92%.

Método B: Se disolvieron 25 g del Compuesto I en 625 mL de EtOH al 95% a 0 - 40°C y se filtró en línea. Se agregaron 525 ml de agua a 30 - 40°C. Después de la adición de semilla en una proporción del 10% en peso, se agregaron 825 mL de agua gota a gota a 30 - 40°C en el transcurso de 3 h. La mezcla pastosa se dejó madurar en el transcurso de una noche y se enfrió a 0 - 5°C antes de la filtración. La torta húmeda se lavó con 250 ml de EtOH al 30% y se secó bajo N₂ húmedo a temperatura ambiente. Rendimiento 92%.

EJEMPLO 16

Estudio cruzado, abierto, aleatorizado, de cuatro períodos, que compara el efecto del itraconazol en la farmacocinética a dosis única de la simvastatina dihidroxiácido abierto administrada intraduodenalmente versus simvastatina administrada oralmente en sujetos sanos hombres

Objetivos: (1) Determinar el efecto del itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A sobre el área bajo la curva (AUC) plasmática de la actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa activa y total luego de una sola dosis intraduodenal de una solución que contenía 5 mg de simvastatina dihidroxiácido abierto; (2) Determinar y comparar el área bajo la curva plasmática dosis-ajustada de la actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa activa luego de una sola dosis intraduodenal de una solución que contenía 5 mg de simvastatina dihidroxiácido abierto versus la administración de una sola dosis oral de simvastatina utilizando una tableta de 20 mg con película de revestimiento (FCT = tableta con película de revestimiento); (3) Determinar el efecto del itraconazol sobre las áreas bajo la curva plasmática de la concentración de la simvastatina dihidroxiácido abierto y de la simvastatina lactona luego de una sola dosis intraduodenal de una solución que contenía 5 mg de simvastatina dihidroxiácido abierto.

Diseño del Estudio: Este estudio corresponde a uno de diseño abierto, de cuatro períodos, cruzado y aleatorizado. Doce sujetos sanos hombres

recibieron cuatro tratamientos (A, B, C y D). En el tratamiento A, los sujetos recibieron 200 mg de itraconazol (2 cápsulas x 100 mg) durante 4 días a lo cual siguió la administración de una dosis única de 5 mg de una solución de simvastatina dihidroxiácido abierto administrada intraduodenalmente el día 4, 1 hora después de la cuarta dosis diaria de itraconazol. En el Tratamiento B, se administró a los sujetos una sola dosis de 5 mg de una solución de simvastatina dihidroxiácido abierto administrada intraduodenalmente en el día 1. La Administración intraduodenal se llevó a cabo vía un tubo nasoduodenal dispuesto bajo una guía fluoroscópica por un gastroenterólogo experto justo antes de la dosificación y que se removió una hora después de las mediciones post-dosificación. Los Tratamientos C y D fueron similares a los Tratamientos A y B, excepto que se utilizaron dosis en tabletas convencionales con película de revestimiento de 20 mg de simvastatina oralmente. El intervalo de "lavado" (sin tratamiento alguno) dejado entre los períodos de tratamiento fue de por lo menos 7 días luego de un tratamiento que incluyera itraconazol ó de por lo menos 3 días después de un tratamiento sin itraconazol. Las muestras de plasma se recolectaron a apropiados intervalos de tiempo dentro de las 24 horas luego de la administración de la simvastatina o de la simvastatina dihidroxiácido abierto, para los análisis de las actividades inhibitorias de la HMG-CoA reductasa activa y total así como también para las concentraciones de simvastatina y simvastatina dihidroxiácido abierto.

Metodología Analítica: Las concentraciones plasmáticas de la simvastatina y de la simvastatina dihidroxiácido abierto se determinaron simultáneamente a través de un método de cromatografía líquida mejorada/espectrometría de masas en tandem (LC/MS/MS) usando lovastatina y lovastatina dihidroxiácido abierto como patrones externos. Se utilizó un método de ensayo enzimático para determinar las

concentraciones plasmáticas de la actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa activa y total (activa más potencialmente activa).

Farmacocinética: El área bajo el perfil tiempo vs concentración plasmática desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última muestra (AUC_{0-último}) se calculó utilizando la regla trapezoidal lineal. La constante de la rata de eliminación aparente (k) de la simvastatina y de la simvastatina dihidroxiácido abierto se estimó a través de un análisis de regresión por mínimos cuadrados de la porción logarítmica lineal de los datos de tiempo vs concentración de la simvastatina y simvastatina dihidroxiácido abierto, y la vida media aparente de eliminación de ($t_{1/2}$) se calculó como $t_{1/2} = 0,693/k$. Todos los cálculos se basaron en los tiempos de muestreo diseñados ó en los tiempos de muestreo reales cuando difirieran de los tiempos diseñados en más de 10 minutos.

Discusión de Resultados: Estudio abierto, aleatorizado, en cuatro períodos y cruzado realizado en doce sujetos hombres sanos. Los resultados revelaron que la administración intraduodenal de la solución que contenía 5 mg de simvastatina dihidroxiácido abierto produjo un AUC plasmática dosis-ajustada más alta (~ 4 veces) de la actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa activa, en comparación con lo observado con la administración oral de la tableta de 20 mg de simvastatina (Tabla 1). Luego de la administración de la simvastatina dihidroxiácido abierto, la simvastatina dihidroxiácido abierto que permaneció inalterada (v.g., no metabolizada) constituyó el principal componente (~ 60%), en tanto que la forma simvastatina sola, representó el componente minoritario (< 10%) contribuyente de la actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa en el plasma. Tal como resulta evidente al comparar los valores de AUC tanto para los inhibidores totales como activos (ver Tabla 1) así como también con base en los niveles plasmáticos bajos de la simvastatina en el plasma (AUC < 10% la AUC de la simvastatina dihidroxiácido abierto) (ver Tabla 3), la lactonización de ya sea la simvastatina dihidroxiácido abierto ó de sus

metabolitos activos ocurrió reducidamente después de la administración intraduodenal de la simvastatina dihidroxiácido abierto. El pre-tratamiento con itraconazol provocó cambios mínimos (del orden de 1,3 – 1,5 veces) en la exposición sistémica según medición de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de la actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa (activa ó total) luego de la administración intraduodenal de los 5 mg de simvastatina dihidroxiácido abierto, si se compara con lo observado luego de la administración oral de simvastatina en tabletas de 20 mg (1,3 – 3,8 veces) (ver Tabla 2). Cuando se midió como droga inalterada, el efecto del itraconazol observado después de la administración de la simvastatina dihidroxiácido abierto fue también mínimo (1,5 veces) y fue mucho menor de la medida correspondiente obtenida luego de la administración oral de la simvastatina (19 veces) (ver Tabla 3). Se notó un efecto moderado (incremento de 3-4 veces) en la AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de la simvastatina después del tratamiento con itraconazol antes de la administración de la simvastatina dihidroxiácido abierto (ver Tabla 3). Sin embargo, los valores de $t_{1/2}$ aparente para la simvastatina dihidroxiácido abierto o para la simvastatina no se vieron esencialmente alterados por el itraconazol (ver Tabla 3). En general, estos resultados indican que la farmacocinética de la simvastatina dihidroxiácido abierto es en humanos menos propensa a sufrir alteración por el itraconazol, un potente inhibidor de la CYP3A, en comparación con la simvastatina. Con base en estos resultados, es evidente que la simvastatina dihidroxiácido abierto, si bien es un sustrato de la CYP3A, se metaboliza con una depuración intrínseca mucho más baja que la de la simvastatina en los microsomas del hígado humano.

TABLA I

Parámetros farmacocinéticos de la actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa activa y total luego de la administración intraduodenal de 5 mg de simvastatina dihidroxiácido abierto (SVA) ó de 20 mg de simvastatina (SV) en tabletas por vía oral a 12 voluntarios hombres sanos. Los resultados corresponden al promedio de 12 sujetos. Los valores entre paréntesis corresponden a la SD (desviación estándar).

	Droga Administrada	5 mg de SVA (ID)	20 mg de SV (FCT)
	N	12	12
AUC (ng eq hr/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)
C _{máx} (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)
T _{max} (hr)	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 _{1/2} (hr)	SV	6,7 (1,7) n = 8	4,2 (1,9)
	SVA	2,3 (0,5)	3,5 (1,0)

TABLA 2

Parámetros farmacocinéticos para la actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa luego de la administración intraduodenal de 5 mg de simvastatina dihidroxiácido abierto (SVA) ó de 20 mg de simvastatina (SV) en tabletas por vía oral con ó sin pretratamiento con itraconazol (2 cápsulas x 100 mg, qd) durante 4 días a 12 voluntarios hombres sanos. Los resultados corresponden al promedio de 12 sujetos. Los valores entre paréntesis corresponden a la SD (desviación estándar).

Tratamiento	AUC (ng eq hr/mL)	C _{máx} (ng eq/mL)	T _{máx} (hr)
Inhibidores Totales			
5 mg SVA (ID) en una sola dosis + 4 días con Itraconazol en dosis diarias de 200 mg	86,1 ± 47	8,2 ± 4,0	4,3 ± 2,2
Solamente 5 mg de SVA (ID)	56,0 ± 28,6	6,2 ± 3,6	3,3 ± 2,3
Relación de Medias Geométricas	1,5	1,3	
5 mg SVA (ID) en una sola dosis + 4 días con Itraconazol en dosis diarias de 200 mg	68,3 ± 23,2	126 ± 54,8	1,9 ± 0,9
Solamente 5 mg de SVA (ID)	180,7 ± 57,2	67,1 ± 7,2	1,2 ± 0,5
Relación de Medias Geométricas	3,8	1,9	
Inhibidores Activos			
5 mg de SVA (ID) en una sola dosis + 4 días de Itraconazol en dosis diarias de 200 mg	75,0 ± 39,6	7,4 ± 3,9	5,5 ± 1,7
Solamente 5 mg de SVA (ID)	54,1 ± 28,5	5,7 ± 3,0	3,6 ± 2,5
Relación de Medias Geométricas	1,3	1,3	
20 mg SV (CT) en una sola dosis + 4 días con Itraconazol en dosis diarias de 200 mg	195 ± 104	23,0 ± 13,6	3,1 ± 0,9
Solamente 20 mg de SV (CT)	59,7 ± 18,1	16,1 ± 4,4	1,4 ± 0,5
Relación de Medias Geométricas	3,1	1,3	

TABLA 3

Parámetros farmacocinéticos de la simvastatina y de la simvastatina dihidroxiácido abierto luego de la administración intraduodenal de 5 mg de simvastatina dihidroxiácido abierto (SVA) ó de 20 mg de simvastatina (SV) en tabletas por vía oral con ó sin pretratamiento con itraconazol (2 cápsulas x 100 mg qd) durante 4 días a 12 voluntarios sanos hombres. Los resultados corresponden al promedio de 12 sujetos. Los valores entre paréntesis corresponden a la SD (desviación estándar).

Tratamiento	AUC (ng eq hr/mL)	C _{máx} (ng eq/mL)	t _{1/2}	T _{máx}
Simvastatina				
5 mg SVA (ID) en una sola dosis + 4 días de Itraconazol en dosis diarias de 200 mg	5,18 ± 47	0,43 ± 0,2	6,7 ± 2,5 (n=11)	5,3 ± 1,9
Solamente 5 mg de SVA (ID)	1,02 ± 0,5	0,13 ± 0,05	6,7 ± 1,7 (n=8)	4,9 ± 2,0
Relación de Medias Geométricas	4,4	3,2	1,0	
5 mg SVA (ID) en una sola dosis + 4 días de Itraconazol en dosis diarias de 200 mg	316 ± 142	77,2 ± 50,7	5,2 ± 1,5	1,8 ± 1,1
Solamente 5 mg de SVA (ID)	16,9 ± 10,5	6,84 ± 4,6	4,2 ± 1,9	1,1 ± 0,5
Relación de Medias Geométricas	19,4	11,4	1,3	
Simvastatina en forma del Acido				
5 mg de SVA (ID) en una sola dosis + 4 días de Itraconazol en dosis diarias de 200 mg	56,8 ± 33,5	5,78 ± 3,27	2,8 ± 1,1	4,7 ± 2,4
Solamente 5 mg de SVA (ID)	33,9 ± 16,7	3,78 ± 1,93	2,3 ± 0,5	4,1 ± 2,1
Relación de Medias Geométricas	1,5	1,5	1,1	
20 mg SV (CT) en una sola dosis + 4 días de Itraconazol en dosis diarias de 200 mg	86,2 ± 65,6	9,76 ± 7,38	4,5 ± 1,3	4,0 ± 1,4
Solamente 20 mg de SV (CT)	7,70 ± 4,9	0,92 ± 0,58	3,5 ± 1,0	3,7 ± 2,1
Relación de Medias Geométricas	11,0	10,7	1,3	

Si bien la invención ha quedado descrita e ilustrada con referencia a ciertas prácticas particulares de ésta, alquiles expertos en este campo de la industria podrán apreciar que diversos cambios, modificaciones y sustituciones pueden efectuarse sin que se alejen demasiado del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, dosis efectivas diferentes a las dosis específicas establecidas en el presente documento pueden resultar aplicables como consecuencia de las variaciones en la respuesta del mamífero objeto de tratamiento para algunas de las indicaciones de los agentes activos usados en la presente invención. De igual forma, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo y dependiendo del compuesto activo seleccionado en particular o del hecho de que estén presentes o no vehículos farmacéuticos así como también del tipo de formulación empleada. En consecuencia, se pretende que tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados queden contempladas en concordancia con los objetivos y prácticas de la presente invención. También se pretende, por consiguiente, que la invención quede definida por el alcance de las Reivindicaciones que a continuación se consignan y que tales Reivindicaciones sean interpretadas en su más amplio sentido tal como resulte razonable hacerlo.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre una estatina en su forma de dihidroxiácido abierto y una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta junto con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable, composición farmacéutica formulada en una forma de dosificación de liberación retardada en donde la liberación sustancial del compuesto a partir de la forma de dosificación a un paciente se retarda hasta después del paso de la forma de dosificación a través del estómago.

2. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 1, en donde a lo sumo el 10% en peso de la estatina se libera dentro del estómago de un paciente después de su administración.

3. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 2, en donde a lo sumo el 5% en peso de la estatina se libera dentro del estómago de un paciente después de su administración.

4. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 3, en donde a lo sumo el 1% en peso de la estatina se libera dentro del estómago de un paciente después de su administración.

5. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 1, en donde la composición es entéricamente revestida.

6. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la forma de dosificación va rodeada con un revestimiento entérico.

7. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la forma de dosificación comprende gránulos entéricamente

revestidos de la estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta.

8. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la forma de dosificación comprende simvastatina dihidroxiácido abierto en gránulos entéricamente revestidos, ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta.

9. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la forma de dosificación comprende gránulos entéricamente revestidos de la estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta, a condición de que la forma de dosificación no contenga gránulos de aspirina.

10. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la composición se formula en una forma de dosificación farmacéutica de liberación rápida con revestimiento entérico.

11. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la composición se formula en una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada en el tiempo con revestimiento entérico.

12. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 1, en donde la composición va formulada en un dispositivo de administración de drogas comprendido por:

(A) un núcleo comprimido preparado a partir de una mezcla que comprende:

- (i) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto; y
- (ii) un polímero que luego de su hidratación forma partículas microscópicas gelatinosas; y

(B) un revestimiento polimérico impermeable al agua e insoluble en agua que comprende un polímero y un plastificante, revestimiento que se adhiere al núcleo, en donde el revestimiento posee una pluralidad de aperturas formadas las cuales exponen entre aprox. 1 - 75% la superficie del núcleo; y en donde la rata de liberación del compuesto a partir del dispositivo varía en función del número y tamaño de las aperturas.

13. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 12, en donde el dispositivo de administración de drogas comprende adicionalmente un sobre-revestimiento entérico localizado exteriormente respecto del revestimiento polimérico impermeable al agua.

14. La composición acorde con la Reivindicación 1, en donde la estatina se selecciona entre las formas dihidroxiácido abierto de la lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, nisvastatina ó del compuesto ZD-4522, y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

15. La composición de Reivindicación 1, en donde la estatina se selecciona entre las formas dihidroxiácido abierto de la lovastatina y simvastatina, y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

16. La composición de Reivindicación 1, en donde la estatina se selecciona entre la forma dihidroxiácido abierto de la simvastatina ó las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de ésta.

17. La composición acorde con la Reivindicación 1, en donde la estatina es una sal farmacéuticamente aceptable de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

18. La composición acorde con la Reivindicación 1, en donde la estatina es una sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

19. La composición acorde con la Reivindicación 1, en donde la estatina es una sal amónica de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

20. La composición acorde con la Reivindicación 1, en donde la estatina es una sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto que tiene un patrón de difracción de rayos X en pulverizado - obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$ - caracterizado por reflexiones en espaciamientos con valores 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.

21. La composición acorde con la Reivindicación 5, en donde la estatina se selecciona entre las formas dihidroxiácido abierto de la lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, nisvastatina y ZD-4522, y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

22. La composición acorde con la Reivindicación 5, en donde la estatina se selecciona entre las formas dihidroxiácido abierto de lovastatina y simvastatina, y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

23. La composición acorde con la Reivindicación 5, en donde la estatina se selecciona de modo que corresponda a la forma dihidroxiácido abierto de la simvastatina y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de ésta.

24. La composición acorde con la Reivindicación 5, en donde la estatina es una sal farmacéuticamente aceptable de la simvastatina.

25. La composición acorde con la Reivindicación 5, en donde la estatina es una sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

26. La composición acorde con la Reivindicación 5, en donde la estatina es una sal amónica de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

27. La composición acorde con la Reivindicación 5, en donde la estatina es una sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto que tiene un patrón de difracción de rayos X en pulverizado - obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$ - caracterizado por reflexiones en espaciamentos con valores 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.

28. La composición acorde con la Reivindicación 27, la cual adicionalmente comprende BHA.

29. La composición acorde con la Reivindicación 27, la cual adicionalmente comprende galato de propilo.

30. La composición acorde con la Reivindicación 27, la cual adicionalmente comprende BHA y galato de propilo.

31. Una composición farmacéutica oral preparada por combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre una estatina dihidroxiácido abierto ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta, con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable en una forma de dosificación de liberación retardada.

32. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral, proceso que comprende la combinación de un compuesto seleccionado entre una estatina dihidroxiácido abierto ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta, con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable en una forma de dosificación de liberación retardada.

33. El uso de una estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta para la preparación de un

medicamento oral acondicionado para liberación retardada, en donde la liberación sustancial de la estatina después de la administración oral no ocurre sino hasta después del paso del medicamento por el estómago.

34. El uso acorde con la Reivindicación 33, en donde a lo sumo el 10% en peso de la estatina se libera dentro del estómago de un paciente después de su administración.

35. El uso acorde con la Reivindicación 33, en donde a lo sumo el 5% en peso de la estatina se libera dentro del estómago de un paciente después de su administración.

36. El uso acorde con la Reivindicación 33, en donde a lo sumo el 1% en peso de la estatina se libera dentro del estómago de un paciente después de su administración.

37. El uso de la simvastatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta para preparar el medicamento acorde con la Reivindicación 33.

38. El uso de una estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta para la preparación de un medicamento oral acondicionado para liberación retardada útil para la administración de por lo menos un 90% en peso de la estatina en su forma dihidroxiácido abierto en la mucosa intestinal de un paciente después de su administración oral.

39. El uso acorde con la Reivindicación 38, en donde por lo menos el 95% en peso de la estatina es administrada en su forma dihidroxiácido abierto a la mucosa intestinal de un paciente después de su administración oral.

40. El uso acorde con la Reivindicación 38, en donde por lo menos el 99% en peso de la estatina es administrada en su forma dihidroxiácido abierto a la mucosa intestinal de un paciente después de su administración oral.

41. El uso de la simvastatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta para preparar el medicamento acorde con la Reivindicación 38.

42. El uso de una estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta para la preparación de un medicamento oral acondicionado para liberación retardada útil para inhibir la HMG-CoA reductasa en un paciente en necesidad de dicho tratamiento en donde la liberación sustancial de la estatina después de su administración oral ocurre de manera retardada luego del paso del medicamento por el estómago.

43. El uso de una estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta para la preparación de un medicamento oral acondicionado para liberación retardada útil para tratar la hipercolesterolemia en un paciente en necesidad de dicho tratamiento en donde la liberación sustancial de la estatina después de su administración oral ocurre de manera retardada hasta después del paso del medicamento por el estómago.

44. El uso de una estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta para la preparación de un medicamento oral acondicionado para la liberación retardada útil para prevenir ó reducir el riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica en un paciente en riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica en donde la liberación sustancial de la estatina después de su administración oral se retarda hasta después del paso del medicamento por el estómago.

45. El uso acorde con la Reivindicación 44, en donde el medicamento es útil para prevenir ó reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad aterosclerótica seleccionada entre enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad de los vasos sanguíneos periféricos.

46. El uso acorde con la Reivindicación 44, en donde el medicamento es útil para prevenir ó reducir el riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria.

47. El uso de una estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta para la preparación de un medicamento oral acondicionado para la liberación retardada útil para tratar la enfermedad aterosclerótica en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, en donde la liberación sustancial de la estatina después de su administración oral se retarda hasta después del paso del medicamento por el estómago.

48. El uso acorde con la Reivindicación 47, en donde el medicamento es útil para tratar una enfermedad aterosclerótica seleccionada entre enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad de los vasos sanguíneos periféricos.

49. El uso acorde con la Reivindicación 47, en donde el medicamento es útil para tratar la cardiopatía coronaria.

50. El uso de una estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta para la preparación de un medicamento oral acondicionado para liberación retardada útil para la prevención y reducción del riesgo de ocurrencia o recurrencia de un evento de enfermedad aterosclerótica en una persona en riesgo de sufrir un evento de enfermedad aterosclerótica, en donde la liberación

sustancial de la estatina después de su administración oral se retarda hasta después del paso del medicamento por el estómago.

51. El uso acorde con la Reivindicación 50, en donde el medicamento es útil para prevenir ó reducir el riesgo de ocurrencia o recurrencia de un evento de enfermedad aterosclerótica en una persona con enfermedad aterosclerótica.

52. El uso acorde con la Reivindicación 50, en donde el medicamento es útil para prevenir o reducir el riesgo de ocurrencia ó recurrencia de un evento de enfermedad aterosclerótica en una persona en riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica.

53. El uso acorde con la Reivindicación 50, en donde el medicamento es útil para prevenir ó reducir el riesgo de ocurrencia ó recurrencia de un evento de una enfermedad aterosclerótica seleccionado entre un evento de cardiopatía coronaria, un evento cerebrovascular y una claudicación intermitente.

54. El uso acorde con la Reivindicación 50, en donde el medicamento es útil para prevenir ó reducir el riesgo de ocurrencia ó recurrencia de un evento de cardiopatía coronaria seleccionado entre muerte por cardiopatía coronaria, infarto del miocardio y procedimientos de revascularización coronaria.

55. El uso acorde con la Reivindicación 50, en donde el medicamento es útil para prevenir ó reducir el riesgo de ocurrencia ó recurrencia de un evento cerebrovascular seleccionado entre un accidente cerebrovascular y un ataque isquémico transitorio.

56. El uso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 42 a 55, en donde la estatina se selecciona entre las formas dihidroxiácido abierto

de lovastatina y simvastatina y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

57. El uso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 42 a 55, en donde la estatina es la simvastatina dihidroxiácido abierto y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de ésta.

58. El uso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 42 a 55, en donde la estatina es una sal farmacéuticamente aceptable de la simvastatina dihidroxiácido abierto

59. El uso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 42 a 55, en donde la estatina es una sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

60. El uso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 42 a 55, en donde la estatina es una sal amónica de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

61. El uso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 42 a 55, en donde la estatina es una sal cálcica hidratada cristalina de la simvastatina dihidroxiácido abierto que tiene un patrón de difracción de rayos X en pulverizado - obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$ - caracterizado por reflexiones en espaciamentos con valores 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.

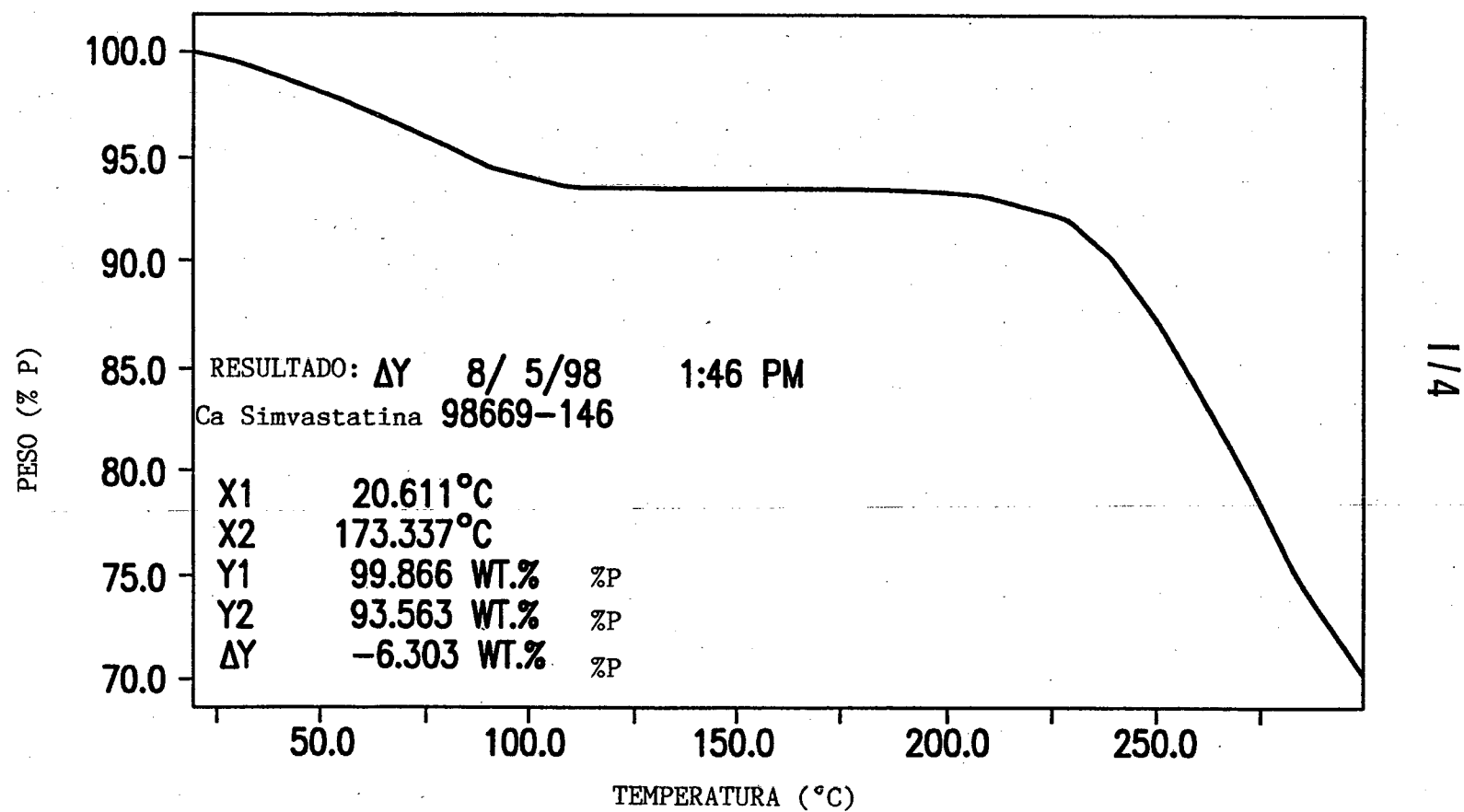
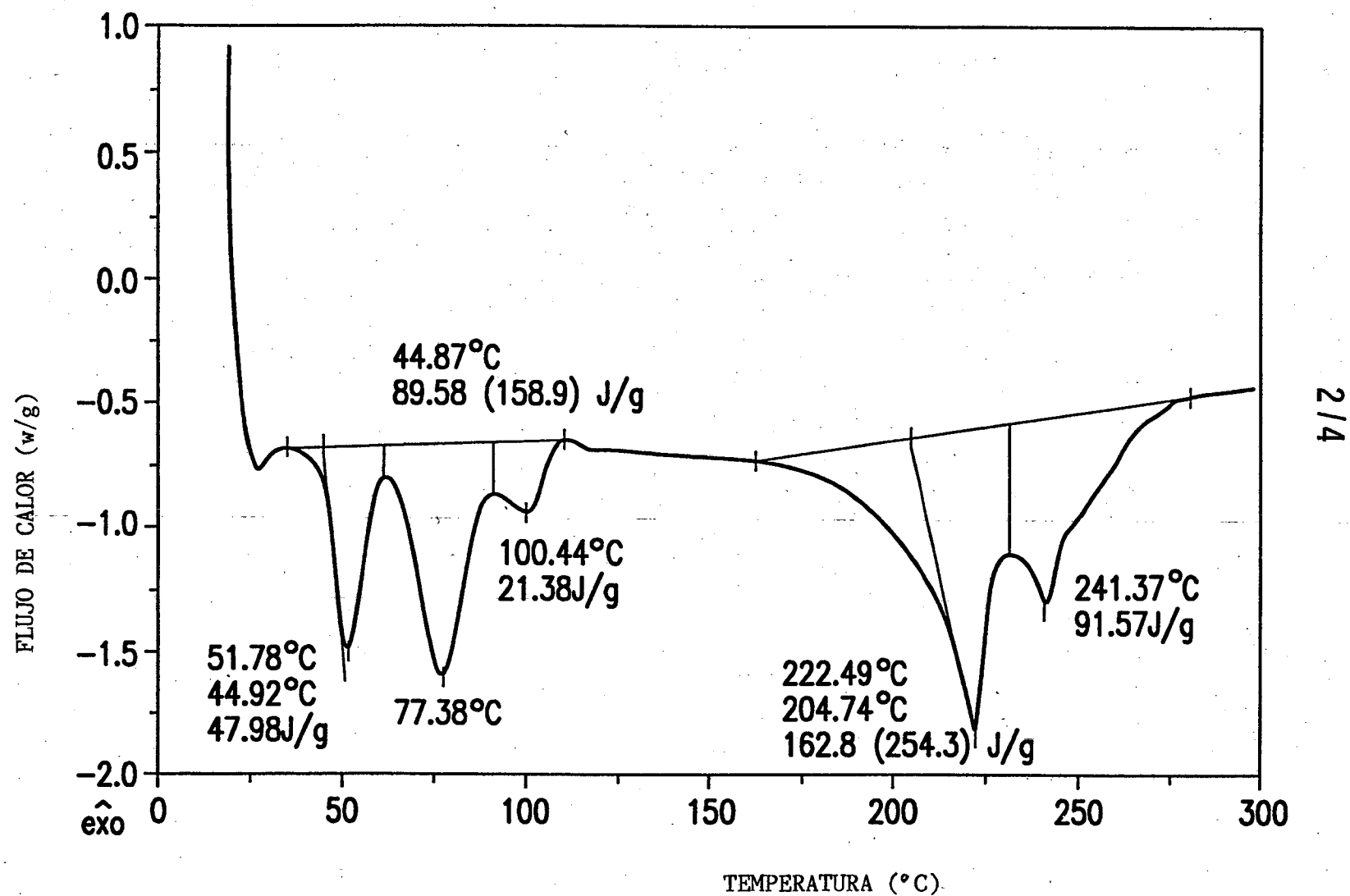


FIG.1



2/4

FIG.2

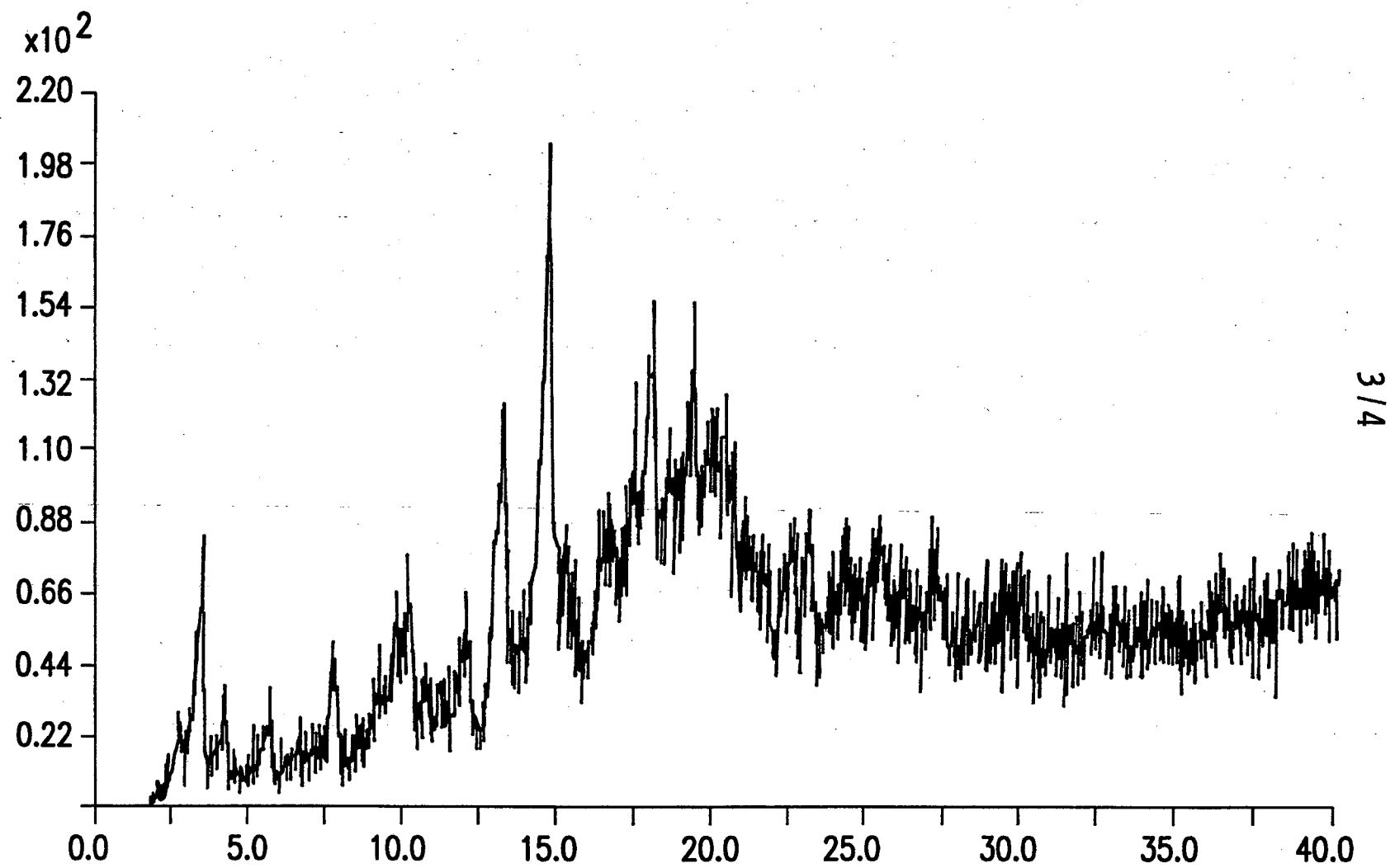


FIG.3

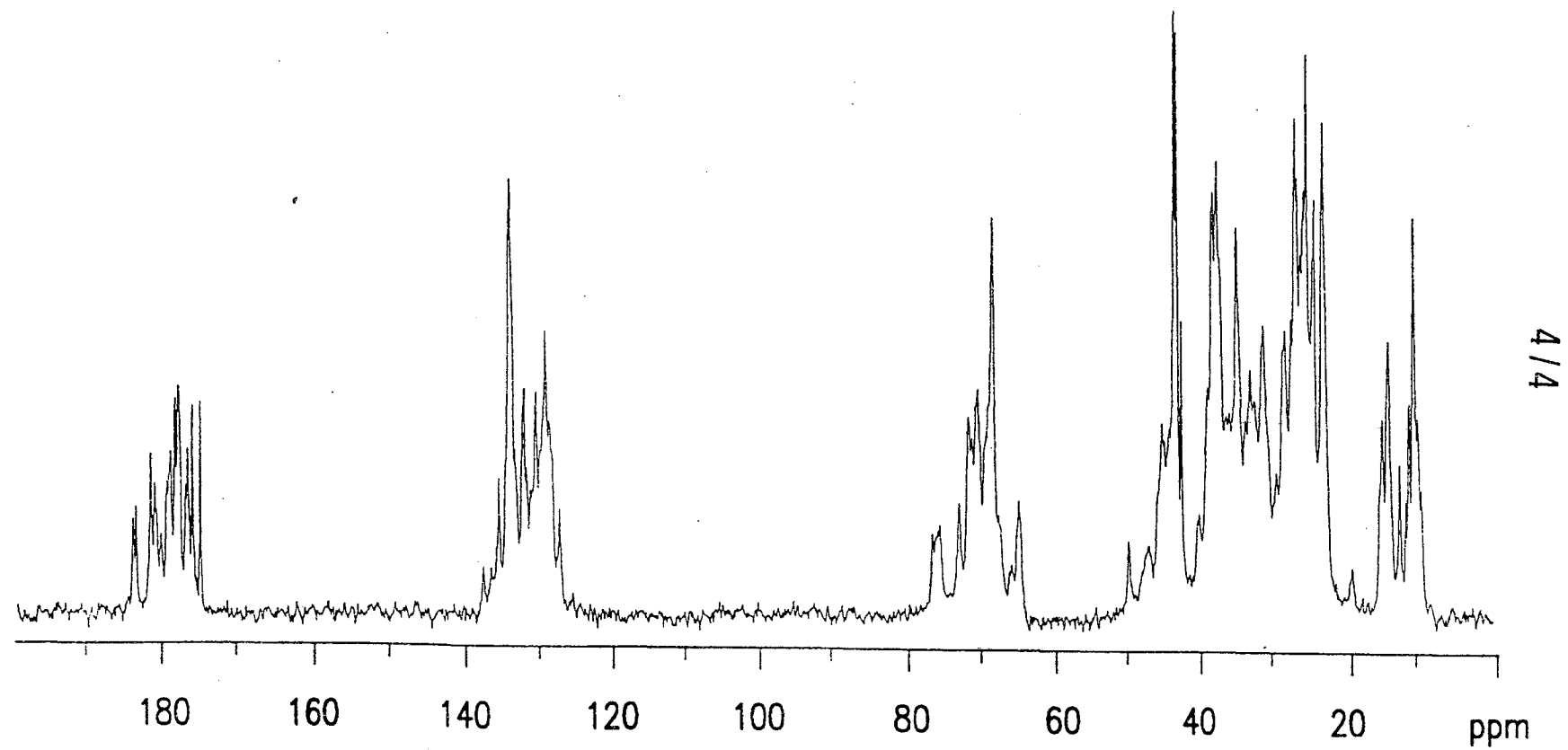


FIG.4

39
75



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

06-03-00

(71) SOLICITANTE: **MERCK & CO., INC.**

(30) PRIORIDAD:

60/123.227,
09/264,744 y
PCT/US00/02626

(72) INVENTOR/ES: Richard D. Tillyer, Paul J. Reider,
Edward J.J. Grabowski, Feng Xu y
Jose M. Vega.

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

08-03-99; 09-03-99
y 02-02-00

(33) PAÍS:

US, US y US

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO:

**" DIHIDROXIACIDO ABIERTO Y SALES DE INHIBIDORES DE LA HMG-CoA
REDUCTASA "**

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Una composición farmacéutica oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre una estatina en su forma de dihidroxiácido abierto y una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta junto con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable, composición farmacéutica formulada en una forma de dosificación de liberación retardada en donde la liberación sustancial del compuesto a partir de la forma de dosificación a un paciente se retarda hasta después del paso de la forma de dosificación a través del estómago.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

83
77

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-016008

Fecha: 8 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 2 de diciembre de 1986,
del folio 51.874 al folio 51.877 del
libro de Protocolo N° 174, obra el poder
N° 11.276 conferido por MERCK & CO.,
INC.

domiciliado(a) en Rahway - New Jersey. E.U.A.

al doctor JOSE LLORED CAMACHO, ALFONSO
LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

84
70

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-03-08
430

EXPEDIENTE 0-016008

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|--|--|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| SI ☐ | NO ☒ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☐ | NO ☒ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-05-29
430CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC784
00 016.008
A61K 31/185 II 31/015

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Mayo 29, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES

202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	784
EXPEDIENTE	00 016.008
IPC	A 61 K 31/185 // 31/015

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico de los principios activos que caracteriza a los compuestos inventados. Lo cual no debe confundirse con su actividad farmacológica. Hacer la aclaración necesaria.
2. 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.
3. La reivindicación 1 debe definir concretamente cuál es el principio activo que caracteriza a la composición farmacéutica inventada. Como p. ej., se define en las reivindicaciones 8 y 14.
4. Las reivindicaciones 2 a 4 mencionan un efecto fisiológico, lo cual no define el compuesto inventado. Puede definirse mediante sus características químicas y fisicoquímicas porque las ventajas de la invención deben mencionarse en el capítulo descriptivo.
5. La reivindicación 12 no define el invento. Debe definirse mencionando expresamente las características que lo diferencian de composiciones conocidas. Porque si al decir que está formulada en un dispositivo comprendido por un núcleo comprimido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, un polímero hidratable y un polímero insoluble en agua con perforaciones, no nombra ningún elemento que lo diferencie de las formas farmacéuticas de liberación prolongada conocidas, la reivindicación no cumple su objeto que es definir el invento. Debe mencionarse bien sea un nuevo excipiente, un nuevo principio activo o una nueva disposición de los elementos que hace nuevo el invento y que hace que este sea superior a los conocidos. Además la expresión "contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto" no es técnicamente definido, así debe concretarse tal cantidad bien sea en g, mg %, etc).
6. Si la reivindicación 31 menciona la misma composición de la reivindicación 1, no es necesaria esta nueva reivindicación. Hacer la aclaración necesaria.

7. La reivindicación 32 no menciona los pasos o etapas nuevas con las condiciones específicas en que debe realizarse cada una de ellas. Hacer la aclaración necesaria.
8. Adjuntar nuevo extracto para publicación con el nuevo título.
9. Adjuntar también nueva tarjeta del archivo temático con el debido resumen.
10. Y adjuntar la tarjeta del archivo de propietarios debidamente diligenciada.
11. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química ó el dibujo característico en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 1, 2000
--	------------------------------------	---

EXPEDIENTE 0-016008

AUTO 0635

2000-06-05
430

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio Lloreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 5 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA