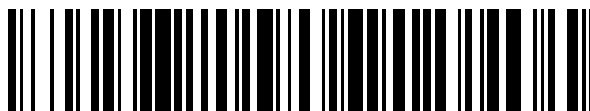


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 561**

51 Int. Cl.:

C07D 207/40 (2006.01)

C07D 303/48 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2005** **E 05760907 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 1771455**

54 Título: **Productos de degradación oxidativa de atorvastatina calcio**

30 Prioridad:

16.07.2004 SI 200400209

24.12.2004 SI 200400348

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.10.2016

73 Titular/es:

LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)

Verovskova 57

1526 Ljubljana, SI

72 Inventor/es:

GRAHEK, ROK;

KOCJAN, DARKO;

BASTARDA, ANDREJ;

KOCIJAN, ANDREJ y

KRACUN, MATJAZ

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 586 561 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Productos de degradación oxidativa de atorvastatina calcio

La presente invención pertenece al campo de la química orgánica y se relaciona con productos de degradación oxidativa de atorvastatina calcio, y con los procesos para la preparación de la misma. La presente invención también se relaciona con atorvastatina calcio sustancialmente libre de productos de degradación oxidativa y composiciones farmacéuticas que contienen tal atorvastatina calcio.

La pureza de las sustancias farmacéuticas activas siempre ha sido considerada como un factor esencial en el aseguramiento de la seguridad y calidad de los fármacos. Como es bien sabido en el arte, el resultado de muchas etapas complejas diferentes en la producción de una sustancia farmacéutica activa no solamente es el producto deseado sino también impurezas que son compuestos relacionados estructuralmente de manera cercana. Adicionalmente, muchas sustancias activas farmacéuticas son sensibles a influencias ambientales tales como por ejemplo temperatura, pH, humedad, luz, gases, oxígeno, dióxido de carbono, reactividad del medio ambiente durante la manipulación o el almacenamiento. Tales influencias ambientales pueden causar la transformación del compuesto farmacéuticamente activo en productos de degradación que frecuentemente son menos efectivos que el compuesto activo. Aparte de la eficacia menor, los productos de degradación también pueden causar efectos colaterales indeseables afectando así negativamente el uso seguro de un medicamento. Incluso un porcentaje muy bajo de impurezas o productos de degradación presentes en la sustancia activa pueden afectar significativamente la seguridad de los fármacos. Por lo tanto, es muy importante que una sustancia farmacéutica activa sea tan pura como sea posible cuando está siendo administrada; esto significa que el porcentaje de productos de degradación e impurezas presentes en la sustancia farmacéutica activa debe ser mínimo.

Además, los excipientes farmacéuticos usados en la forma de dosificación farmacéutica pueden tener una influencia sobre la cantidad preexistente de productos de degradación e impurezas presente en las sustancias activas farmacéuticas. Los productos de degradación de los excipientes farmacéuticos por sí mismos pueden actuar como sitios reactivos que disparan las reacciones de degradación de las sustancias farmacéuticas activas en una forma de dosificación farmacéutica.

La sensibilidad de diversas sustancias farmacéuticas activas a la degradación oxidativa está descrita por Waterman, K.C, et al, in "Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation", Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32, y se presentan también posibles metodologías para la estabilización de las sustancias farmacéuticas activas contra la degradación oxidativa. El artículo antes mencionado sugiere que el estudio de mecanismo oxidativo en formas de dosificación farmacéuticas sólidas es difícil y demandante, como lo indican los pocos reportes en dicha área, pero sin embargo enseña que una sustancia activa per se y más frecuentemente una sustancia activa en una forma de dosificación farmacéutica puede oxidarse. Byrn, S.R., et al, (Solid-State Chemistry of Drugs, 2nd Ed., SSCI, West Lafayette, 1999) divulga que el oxígeno molecular de la atmósfera reacciona con cristales orgánicos y que dicha reactividad depende de la forma y morfología del cristal de la sustancia activa, lo cual determina la permeabilidad al oxígeno y su solubilidad en la red cristalina, respectivamente. En algunos ejemplos, se muestra que la reactividad disminuye con el incremento en el punto de fusión indicando que una energía de red cristalina más alta inhibe la difusión del oxígeno.

Para la prevención o reducción de la oxidación de una sustancia activa en una formulación farmacéutica se han utilizado diferentes metodologías hasta ahora, tales como, por ejemplo:

1. incrementar la concentración de la sustancia activa en una formulación farmacéutica, en el caso de que la oxidación sea causada por la presencia de peróxido e impurezas metálicas en los excipientes;
2. adicionar agentes quelantes (por ejemplo, ácido cítrico, EDTA, ácido fumárico y ácido maleico) para eliminar impurezas metálicas presentes en los excipientes;
3. usar excipientes farmacéuticos de alta pureza;
4. usar excipientes farmacéuticos alternativos, o disminuir la cantidad de excipientes en la composición farmacéutica, particularmente cuando los excipientes son la causa de oxidación debido a una impureza de peróxidos;
5. usar antioxidantes que sean capaces de prevenir o reducir la formación de peróxidos en una composición farmacéutica. Sin embargo, tales antioxidantes no reducen el nivel de peróxidos ya presentes al mismo tiempo. Algunos antioxidantes adecuados han sido descritos previamente, incluyendo:

- terminadores de cadena (como por ejemplo, tioles y fenoles);

- agentes reductores que son oxidados más fácilmente que una sustancia activa y así eliminan el oxígeno presente (por ejemplo, sulfitos y ácido ascórbico) en donde su combinación puede actuar de manera sinérgica (por ejemplo una combinación de palmitato ascórbico y tocoferol);

- 5 - "devoradores" de peróxido que degradan peróxidos (por ejemplo, Fe^{2+}) sobre el principio del procedimiento de Fenton. Sin embargo, su uso es limitado porque mediante este procedimiento puede formarse un radical hidroxilo libre el cual puede inducir adicionalmente reacciones de radicales libres, y así la degradación de una sustancia activa;

- ciclodextrinas que cubren el sitio de una sustancia activa, sometida a oxidación (Waterman, K.C., et al, Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32).

- 10 Sin embargo, para sustancias activas individuales es imposible prever modelos óptimos y hay disponibles pocas publicaciones en el área (Waterman, K.C., et al, Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32).

- 15 La atorvastatina calcio, que tiene el nombre químico de sal de hemicalcio de ácido (R-(R*,R*))-(β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4(fenilamino) carbonil)-1H-pirol-1-heptanoico, es conocida como un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Fue descrita por primera vez en la patente de los Estados Unidos No. 5273995. Los procesos para la preparación de atorvastatina calcio e intermediarios clave de la misma están descritos en las patentes de los Estados Unidos números 5,003,080; 5,097,045; 5,103,024; 5,124,482; 5,149,837; 5,155,251; 5,216,174; 5,245,047; 5,248,793; 5,280,126; 5,342,952; y 5,337,792

- 20 Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son conocidos por ser sustancias farmacéuticamente activas que son sensibles al pH del ambiente, humedad, luz, temperatura, dióxido de carbono y oxígeno. Son conocidas como sustancias terapéuticamente efectivas para el tratamiento de dislipidemias y enfermedades cardiovasculares, seleccionadas del grupo consistente de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedades de las arterias coronarias, enfermedades coronarias del corazón y similares, asociadas con el metabolismo de lípidos y colesterol. El mecanismo de acción de los compuestos de estatina es
25 mediante la inhibición de la biosíntesis de colesterol y otros esteroides en el hígado de humanos o animales. Son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa o 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, una enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato en el hígado de humanos o animales, la cual es una etapa importante en la síntesis de colesterol en el hígado. Estudios recientes indican que, además de los efectos terapéuticos antes mencionados, las estatinas también tienen otros efectos terapéuticos y, de acuerdo con lo
30 anterior, son útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones anormales y trastornos que son seleccionados del grupo consistente de trastornos vasculares, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades malignas, enfermedades virales (WO 0158443), estados anormales en el nacimiento, (WO 0137876), trastornos de procesamiento de la proteína precursora de amiloide-β, tales como enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down (WO 0132161).

- 35 Hasta la fecha casi nada se ha publicado acerca de cómo evitar la presencia de productos de oxidación en una sustancia de atorvastatina, y los productos de degradación de atorvastatina calcio no han sido identificados previamente. La prevención de la oxidación de la atorvastatina calcio por medio de la ejecución del proceso de preparación en una atmósfera inerte, y empaquetado en un empaque adecuado bajo una atmósfera inerte fueron descritos en la solicitud de patente Eslovena SI P-200200244. La estructura del producto de degradación de la
40 atorvastatina calcio que tiene el nombre químico: ácido 3-(4-Fluorobenzil)-2-isobutiril-3-fenil-oxirano-2-carboxílico fenilamida, y su preparación por descomposición fue descrita en el artículo Hurley, T. R. et al, Tetrahedron 49, 1993, 1979-1984.

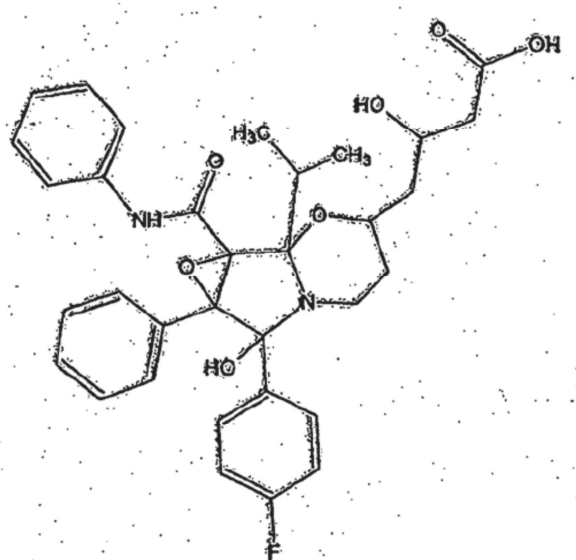
- 45 La US 2003/114497 A1 está dirigida a composiciones farmacéuticas de amlodipina y atorvastatina. Este documento describe un análisis por HPLC convencional de la atorvastatina calcio. Uno de los productos de degradación identificados en el párrafo corresponde al compuesto IV.

- A la vista de la importancia de la obtención de una sustancia activa con un alto nivel de pureza existe una necesidad por la caracterización de cada impureza o producto de degradación presente en la sustancia activa y/o composición farmacéutica. La caracterización de cada impureza o producto de degradación presente en una sustancia activa o
50 composición farmacéutica es particularmente importante con respecto a aquellas sustancias activas para las cuales el factor de respuesta de una impureza y/o producto de degradación para un método analítico especificado (por ejemplo HPLC) varía a partir del factor de respuesta de la sustancia activa. A saber, en tales casos puede suceder que la sustancia activa es declarada como farmacéuticamente aceptable de acuerdo con requerimientos regulatorios aunque el nivel real de impurezas o productos de degradación esté en efecto por fuera de los valores permitidos.

- 55 La presente invención satisface una necesidad en el arte para obtener un producto de atorvastatina calcio en una forma altamente pura, que tiene un bajo contenido de productos de degradación oxidativa, mediante una forma tecnológicamente simple y con un alto rendimiento, por caracterización de tres productos de degradación oxidativos presentes en la atorvastatina calcio y/o composiciones farmacéuticas de la misma.

Un objeto de la presente invención se relaciona con compuestos novedosos que son productos de degradación oxidativa de atorvastatina calcio, que tienen las siguientes fórmulas químicas y nombres químicos:

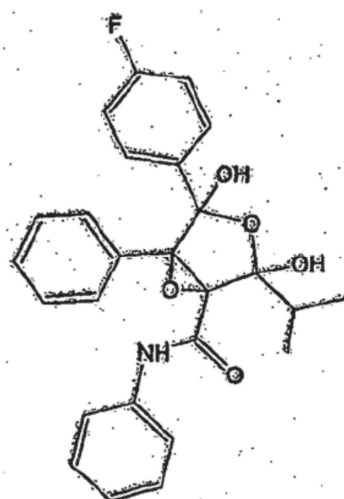
a) compuesto con fórmula I



5 y nombre químico

ácido 4-[6-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-1b-isopropil-6a-fenil-1a-fenilcarbamoyl-hexahidro-1,2-dioxa-5a-azaciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-butírico (de aquí en adelante denominado como Arv-cicloIP);

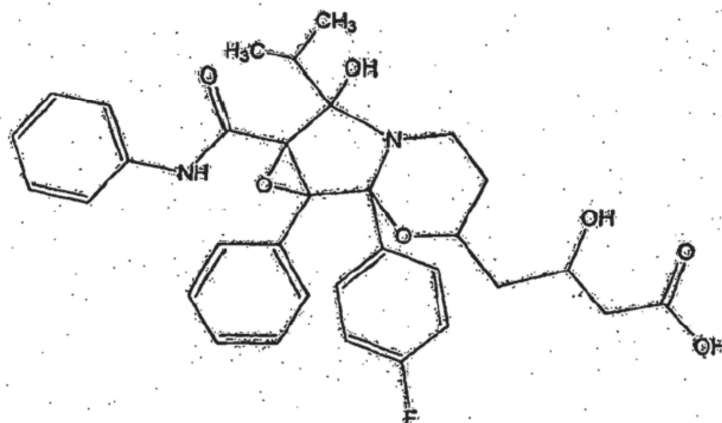
b) compuesto con fórmula II



10 y nombre químico

ácido 4-(4-Fluoro-fenil)-2,4-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico fenilamida (de aquí en adelante denominado como ATV-epoxi furano);

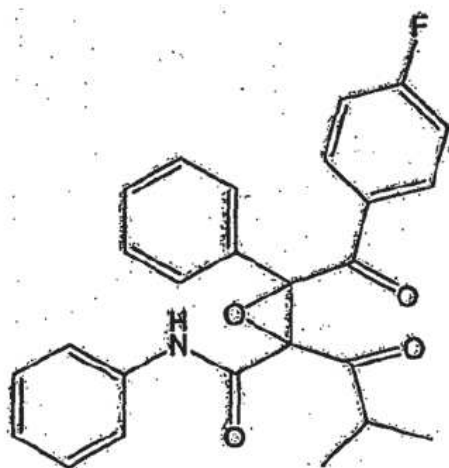
c) compuesto con fórmula III



y nombre químico

ácido 4-[1b-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-6-isopropil-1a-fenil-6a-fenilcarbamoil-hexahidro-1,2-dioxa-5a-aza-ciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-hidroxi-butírico (de aquí en adelante denominado como ATV-cicloFP).

- 5 El producto de degradación oxidativa de la atorvastatina calcio descrito en el artículo de Hurley, T. R. et al, Tetrahedron 49, 1993, 1979-1984 tiene la siguiente fórmula química IV

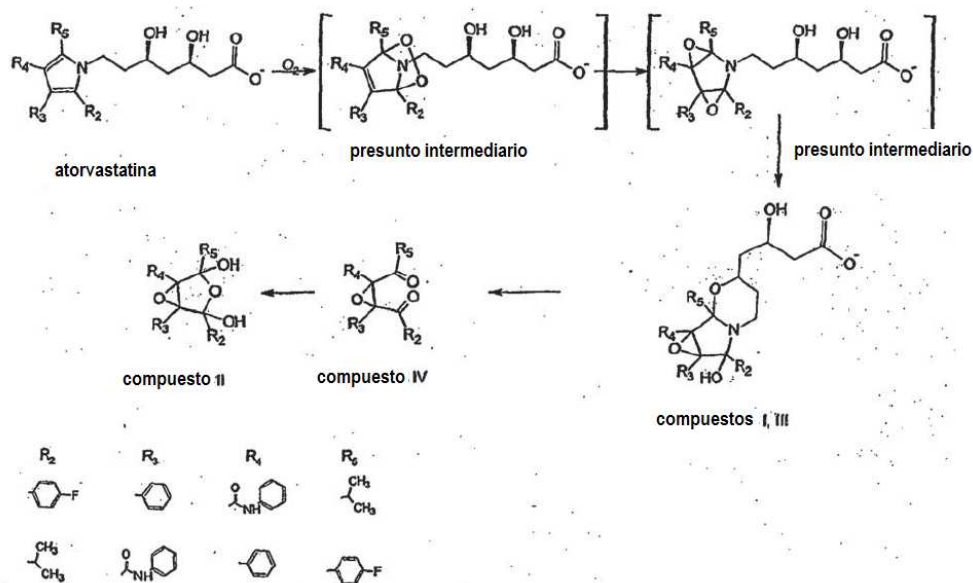


Fórmula IV

y nombre químico:

- 10 ácido 3-(4-Fluoro-benzoil)-2-isobutiril-3-fenil-oxirano-2-carboxílico fenilamida (de aquí en adelante denominado como ATV-epoxi dion).

La degradación oxidativa de la atorvastatina calcio puede ser representada mediante el siguiente esquema:



Los compuestos de la fórmula I, II y III de acuerdo con la presente invención están presentes en la sustancia de atorvastatina calcio como productos de degradación oxidativa, con lo cual, es muy importante que su cantidad deba ser minimizada y que debe ser detectable solamente en una cantidad muy pequeña. Como impurezas presentan un riesgo de ser tóxicas o de alguna otra manera nocivas para el paciente. Por estas razones, es esencial que su presencia en la sustancia sea minimizada. Por otro lado es muy importante que el nivel de estas impurezas se monitorice con exactitud, de acuerdo con lo cual su contenido debería ser determinado correcta y exactamente, por ejemplo, utilizando estándares (compuesto con la estructura química conocida y un ensayo conocido) para su determinación cuantitativa.

La presente invención también se relaciona con procesos novedosos para la preparación de compuestos que tienen la fórmula I, II y III de acuerdo con la presente invención.

Los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados por oxidación de atorvastatina sólida en la forma de una sal (por ejemplo como sal de calcio, sodio, potasio, magnesio, o amonio) en una atmósfera con aire u oxígeno a una temperatura elevada, por ejemplo de 40 a 90°C. La reacción puede durar de 1 a varios días. La oxidación puede llevarse a cabo en una solución de la sal de atorvastatina en agua y/o un solvente orgánico y/o mezclas de disolventes, tales como por ejemplo acetonitrilo, metanol, etanol, propanol, diclorometano o cloruro de metileno; con la adición de peróxido de hidrógeno o haciendo pasar aire u oxígeno a través de la solución a la temperatura de aproximadamente 40 a 90°C. La sal de atorvastatina sólida puede ser preparada por cualquier proceso conocido.

Los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención también pueden ser preparados por fotooxidación de atorvastatina en la forma de una sal (por ejemplo como sal de calcio, sodio, potasio, magnesio, amonio) exponiendo una solución de la sal de atorvastatina a la luz del sol o luz solar artificial. La sal de atorvastatina puede ser preparada por cualquier proceso conocido.

Los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención preparados mediante el proceso tal como se describió más arriba pueden ser aislados por cromatografía en fase normal o en fase reversa preparativa.

En cromatografía en fase normal preparativa pueden utilizarse fases de sílica gel o enlazadas con base en sílica por ejemplo fases estacionarias enlazadas a aminopropilo, cianopropilo, diol o nitrofenilo. La fase móvil comprende una mezcla de un alcohol modificador polar, por ejemplo metanol, etanol, propanol o acetonitrilo, y de un solvente no polar como por ejemplo hexano, diclorometano, metilciclohexano, o una combinación de más de dos solventes listados más arriba.

En la cromatografía en fase reversa preparativa puede utilizarse octadecilsilano u octilsilano enlazado a sílica gel. La fase móvil comprende una mezcla de agua con un regulador orgánico o inorgánico en el rango de concentración de 5 mm a 100 mm y el rango de pH de 2 a 8, junto con uno o más modificadores orgánicos seleccionados de alcoholes, tales como por ejemplo metanol, etanol y propanol, o acetonitrilo.

Pueden utilizarse una o más etapas cromatográficas durante el aislamiento de los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención. Los solventes utilizados en las etapas cromatográficas pueden ser eliminados por evaporación y/o liofilización.

Los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención preparados y aislados por los métodos tal como se describen más arriba fueron caracterizados estructuralmente por espectrometría de masas y espectroscopia por resonancia magnética nuclear con el fin de determinar la estructura química de dichos compuestos novedosos. Los métodos de caracterización y sus resultados se presentan en el ejemplo descrito más abajo.

- 5 Durante el trabajo de desarrollo sobre la preparación de una composición estable de atorvastatina calcio se encontró que atorvastatina calcio se degrada cuando entra en contacto con aire o más precisamente con oxígeno. Sorprendentemente, el uso de diferentes antioxidantes tales como por ejemplo hidroxianisól butilado, hidroxitolueno butilado, ácido fumárico, galato de propilo, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ascorbato de sodio, no evitó o disminuyó la formación de los productos de degradación oxidativa. Sorprendentemente, se ha encontrado que al disminuir el contenido de oxígeno en la atmósfera circundante de la atorvastatina calcio o una composición farmacéutica que conviene atorvastatina calcio, la formación de los productos de degradación oxidativa en la atorvastatina calcio puede reducirse significativamente. La reducción observada en los productos de degradación oxidativa fue linealmente proporcional a la disminución del contenido de oxígeno en la atmósfera circundante. Esta disminución del contenido de oxígeno puede ejecutarse por sustitución del oxígeno con un gas inerte, por ejemplo nitrógeno o argón, o haciendo disminuir la presión atmosférica que circunda a la atorvastatina calcio.

- Además de llevar a cabo el proceso de la preparación de atorvastatina calcio en una atmósfera inerte y almacenarla en una atmósfera inerte es muy importante monitorizar la cantidad de productos de degradación oxidativa presente en atorvastatina calcio, sustancia y en la composición farmacéutica que la comprende. Para determinar la cantidad de compuestos indeseables es necesario proveer estándares de estos compuestos (esto quiere decir los compuestos con estructura química y ensayo conocidos) para tener la capacidad de llevar a cabo el análisis cuantitativo exacto. Esto es de importancia específica en casos donde el factor de respuesta por ejemplo análisis por HPLC de la impureza y/o producto de degradación es diferente en comparación con el factor de respuesta de la sustancia activa. El análisis por HPLC se usa normalmente para la determinación de impurezas en sustancias farmacéuticamente activas y composiciones farmacéuticas.

- 25 Sorprendentemente, se ha encontrado que algunos de los compuestos presentes en la sustancia de atorvastatina calcio exhiben diferente factor de respuesta en comparación con la atorvastatina calcio misma cuando se lleva a cabo un análisis por HPLC a 250 nm. A saber, el compuesto novedoso de acuerdo con la presente invención con la fórmula I exhibe un factor de respuesta de 0.41, el compuesto novedoso de acuerdo con la presente invención con fórmula II exhibe un factor de respuesta de 0.72, el compuesto novedoso de acuerdo con la presente invención con la fórmula III exhibe un factor de respuesta de 0.48 y el compuesto con fórmula IV exhibe un factor de respuesta de 1.20 en comparación con la atorvastatina calcio misma.

El contenido de impurezas en una sustancia activa y/o composición farmacéutica es un factor importante para la seguridad del fármaco, por lo cual el contenido de impurezas debería ser minimizado. Esto es especialmente crucial para los productos de degradación porque su contenido en el fármaco se eleva durante la vida útil del fármaco.

- 35 La Tabla 1 más abajo muestra la cantidad de cada producto de degradación oxidativa presente en atorvastatina calcio expuesta a diversas condiciones atmosféricas bajo las cuales se llevó a cabo el proceso de preparación.

Cuando la atorvastatina calcio es preparada o almacenada en una atmósfera de aire a temperatura ambiente se forman productos de degradación oxidativa. Esto puede evitarse cuando la atorvastatina calcio es almacenada en una atmósfera de nitrógeno.

- 40 Tabla 1: El contenido de productos de degradación oxidativa en atorvastatina calcio cuando la atorvastatina calcio es preparada en aire y en una atmósfera de nitrógeno. El análisis fue llevado a cabo utilizando el factor de respuesta 1.00 para todas las sustancias

Atmósfera de producción	Contenido de ATV-cicloIP en %	Contenido de ATV-epoxi furano en %	Contenido de ATV-cicloFP en %	Contenido de ATV-epoxi dion en %
Aire	0.088	0.066	0.093	0.069
Nitrógeno	0.013	0.011	0.018	0.016

- 45 Tabla 2: El contenido de productos de degradación oxidativa en atorvastatina calcio preparada en aire o en una atmósfera de nitrógeno. El análisis fue llevado a cabo utilizando los factores de respuesta 0.41 para ATV-cicloIP, 0.72 para furano ATV-epoxi, 0.48 para ATV-cicloFP y 1.20 para ATV- dion epoxi.

Atmósfera de producción	Contenido de ATV-cicloIP en %	Contenido de ATV-epoxi furano en %	Contenido de ATV-cicloFP en %	Contenido de ATV-epoxi dion en %
aire	0.215	0.093	0.193	0.058

Atmósfera de producción	Contenido de ATV-cicloIP en %	Contenido de ATV-epoxi furano en %	Contenido de ATV-cicloFP en %	Contenido de ATV-epoxi dion en %
Nitrógeno	0.032	0.016	0.038	0.013

La comparación entre la tabla 1 que considera el factor de respuesta para productos de degradación oxidativa como 1.00 y la tabla de 2 que considera los factores de respuesta determinados muestran la diferencia esencial en los valores contenidos. Cuando no se utilizan estándares de las impurezas y se aplica el factor de respuesta 1.40, los valores determinados de productos de degradación oxidativa en atorvastatina calcio preparada en aire o en una atmósfera de nitrógeno están por debajo de los valores determinados utilizando el factor de respuesta exacto. También el contenido de los productos de degradación oxidativa determinado usando el factor de respuesta 1.00 puede estar por debajo del umbral de 0.10% por encima del cual las impurezas deberían ser identificadas de acuerdo con las regulaciones farmacéuticas generalmente aceptadas. Además, debido al hecho de que al tener un factor de respuesta mayor de 1.00, el contenido de ATV-epoxi dion tal como se determina utilizando el factor de respuesta 1.00 está por encima del valor determinado utilizando el factor de respuesta exacto.

Todos los análisis adicionales fueron llevados a cabo utilizando los factores de respuesta 0.41 para ATV-cicloIP, 0.72 para ATV-epoxi furano, 0.48 para ATV-cicloFP y 1,20 para ATV-epoxi dion.

Tabla 3: El contenido de productos de degradación oxidativa en atorvastatina calcio almacenada en aire o en una atmósfera de nitrógeno durante 24 meses a temperatura ambiente (por ejemplo 25°C)

Atmósfera de almacenamiento	Contenido de ATV-cicloIP en %	Contenido de ATV-epoxi furano en %	Contenido de ATV-cicloFP en %	Contenido de ATV-epoxi dion en %
aire	0.856	0.636	0.905	0.741
nitrógeno	0.094	0.052	0.088	0.063

Tabla 4: El contenido de productos de degradación oxidativa en atorvastatina calcio formulada en una formulación farmacéutica en la forma de tabletas almacenadas en aire o en una atmósfera de nitrógeno en blísteres Al/Al durante 24 meses a temperatura ambiente (por ejemplo 25°C).

Atmósfera de almacenamiento	Contenido de ATV-cicloIP en %	Contenido de ATV-epoxi furano en %	Contenido de ATV-cicloFP en %	Contenido de ATV-epoxi dion en %
aire	1.75	0.61	1.23	0.65
nitrógeno	0.18	0.08	0.17	0.09

Los resultados mostrados en las tablas 3 y 4 muestran que cuando la atorvastatina calcio o una formulación farmacéutica que contiene atorvastatina calcio en la forma de tabletas es almacenada en una atmósfera de aire a temperatura ambiente durante 24 meses los productos de degradación oxidativa se incrementan dramáticamente. Esto puede evitarse cuando la atorvastatina calcio es almacenada en una atmósfera de nitrógeno.

La presente invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Preparación y aislamiento de los compuestos ATV-cicloIP, ATV-epoxi furano, ATV-cicloFP y AN epoxi dion

Se almacenaron 5 gramos de atorvastatina calcio en 200 ml de un contenedor hermético al aire en atmósfera de oxígeno durante 30 días a 80°C. La muestra así preparada fue disuelta en acetonitrilo/agua al 50% (vol/vol) y se sometió a cromatografía preparativa.

Cromatografía preparativa: El aislamiento de los productos de degradación oxidativa se llevó a cabo mediante cromatografía en fase reversa. Fueron necesarias dos separaciones cromatográficas con diferentes fases móviles para obtener los compuestos puros.

La primera separación fue llevada a cabo por cromatografía de HPLC preparativa equipada con una columna preparativa Luna C18 (2) de 10 µm (200 mm x 50 mm) y un detector UV fijado a 250 nm. Los dos solventes de fase móvil, A y B, fueron acetato de amonio 10 mM pH 4.5 y acetonitrilo 95%/tetrahidrofurano 5% (vol/vol), respectivamente. La rata de flujo fue de 140 ml/minuto. Se utilizó el siguiente perfil de gradiente:

Tiempo (minutos:segundos)	% B
0	5
0:22	5
0:25	30
14	75
14:10	90
15	90
15:10	5

- 5 Se recolectaron cuatro fracciones; el pH de las fracciones uno y dos fue ajustado a 8-9 con hidróxido de potasio 1 M, el pH de la fracción tres y cuatro fue ajustado a 2-3 con ácido clorhídrico 1 M. Las fracciones fueron evaporadas bajo presión reducida. La temperatura del baño de agua se mantuvo a bajo 30°C y el condensador fue enfriado con agua a 0°C. Todas las cuatro fracciones fueron purificadas adicionalmente para obtener sustancias puras.

Purificación de la fracción uno: Las condiciones para la purificación de la fracción uno fueron las mismas que las de la primera separación, excepto que la fase móvil A fue hidrógeno carbonato de amonio 10 mM. Se utilizó el siguiente perfil de gradiente:

Tiempo (minutos:segundos)	% B
0	10
0:17	10
0:22	36
7	36
7:10	90
8	90
8:10	10

- 10 Se recolectó una fracción; el pH fue ajustado a 8-9 con hidróxido de potasio 1M. La fracción fue evaporada bajo presión reducida de la misma manera que en la primera separación cromatográfica.

Se aislaron 170 mg del compuesto puro ATV-cicloIP (ácido 4-[6-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-1b-isopropil-6a-fenil-1a-fenilcarbamoillhexahidro-1,2-dioxa-l5a-aza-ciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-butírico) a partir de la fracción concentrada por liofilización. La pureza cromatográfica fue de 97.2%.

- 15 Purificación de la fracción dos:

Las condiciones cromatográficas para la purificación de la fracción dos fueron las mismas de la primera separación con la excepción de que el solvente de fase móvil A fue 70% de regulador de fosfato 10 mM pH 7.0 f acetonitrilo 25%/tetrahidrofurano 5% (vol/vol/vol) y se utilizó el siguiente perfil de gradiente:

Tiempo (minutos:segundos)	% B
0	0
1:55	0
2	15
11:30	15
14:20	35

Tiempo (minutos:segundos)	% B
14:45	85
17:30	85

Se recolectó una fracción y se evaporó bajo presión reducida. La fracción concentrada fue cargada sobre una columna de fase reversa, se lavaron las sales reguladoras con agua y se eluyó el compuesto ATV-cicloFP desde la columna con acetonitrilo 80%, agua 20% (vol/vol).

- 5 Se aislaron 185 mg del compuesto puro ATV-cicloFP (ácido 4-[1b-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-6-isopropil-1a-fenil-6a-fenilcarbamoilhexahidro-1,2-dioxa-5a-aza-ciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-butírico) a partir de la fracción concentrada por liofilización. La pureza cromatográfica fue de 97.5%.

Purificación de la fracción tres:

- 10 Las condiciones cromatográficas para la purificación de la fracción tres fueron las mismas de la primera separación, excepto que el solvente de fase móvil A fue ácido clorhídrico 5 mM y se utilizó el siguiente perfil de gradiente:

Tiempo (minutos:segundos)	% B
0	20
0:17	20
0:22	72
7	72
7:10	20

Se recolectó una fracción y se evaporó bajo presión reducida de la misma manera que las fracciones de la primera separación.

- 15 Se aislaron 205 mg de compuesto puro ATV-epoxi furano (ácido 4-(4-Fluoro-fenil)-2,4-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-3,6-dioxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico fenilamida) a partir de la fracción concentrada por liofilización. La pureza cromatográfica fue 93.6%.

Purificación de la fracción cuatro:

Las condiciones cromatográficas para la purificación de la fracción cuatro fueron las mismas de la purificación de la fracción tres, excepto que se utilizó el siguiente perfil de gradiente:

Tiempo (minutos:segundos)	% B
0	20
0:17	20
0:22	75
7	75
7:10	20

20

Se recolectó una fracción y se evaporó bajo presión reducida de la misma manera que las fracciones de la primera separación.

Se aislaron 50 mg del compuesto puro ATV-epoxi dion (ácido 3-(4-Fluoro-benzoi)-2-isobutiril-3-fenil-oxirano-2-carboxílico fenilamida) a partir de la fracción concentrada por liofilización. La pureza cromatográfica fue del 96.2%.

- 25 Elucidación estructural de los compuestos ATV-CicloIP:

Espectrometría de masas:

Condiciones:

5 Se obtuvieron espectros de masas de alta resolución utilizando un espectrómetro de masas con cuadrupolo de tiempo de vuelo Micromass Q TOF Ultima Global. Se utilizó ionización por electroaspersión. La temperatura de la fuente fue fijada en 100°C, la temperatura de desolvatación a 200°C, el gas de cono a 0L/h y el gas de desolvatación a 200L/h. Se empleó geometría W del analizador TOF. El instrumento fue calibrado utilizando aglomerados en formato Na. La muestra fue disuelta en solución al 50% de acetato de amonio 5 mM/acetronitrilo (vol/vol) e infundida al espectrómetro de masas con flujo constante de 10 µl/minuto. La concentración de la solución de la muestra fue de 0.05 mg/ml.

10 Se utilizó atorvastatina calcio como estándar interno para las mediciones a alta resolución. Se agregó una concentración de 0.01 mg/ml del estándar interno a una solución de muestra.

Se observó un ion molecular protonado con m/z de 591.2507. La composición elemental calculada fue C₃₃H₃₆N₂O₇F. La desviación entre la masa calculada y la medida fue de 0.5 mDa. En comparación con la atorvastatina calcio el compuesto ATV-cicloIP muestra dos átomos de oxígeno adicionales en su estructura química.

15 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear:

Condiciones:

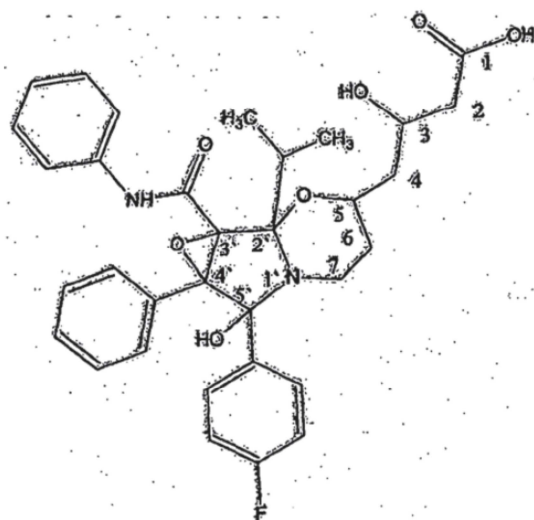
Se llevaron a cabo mediciones en ¹H y ¹³C en un instrumento Varian INOVA o UNITY 300 a 300 MHz. El instrumento INOVA estaba equipado con una sonda gradiente de campo pulsado de detección inversa de 5 mm. Los espectros de ¹H y ¹³C fueron obtenidos mediante las mediciones a temperatura ambiente.

20 Las muestras fueron disueltas en metanol, cloroformo o mezcla de metanol y cloroformo 2: 1.

Los desplazamientos químicos en ppm fueron asignados con referencia a la señal residual del solvente.

Solvente: CD₃OD (mediciones ¹H y ¹³C).

Estructura:



25 Espectro de ¹H RMN

6.90-7.40 ppm	Protones aromáticos	14H, m
4.88 ppm	CD ₃ OD	s
4.39 ppm	5,3	2H, m
3.31 ppm	CD ₃ OD	m
3.25 ppm	7a	1H, m
3.17 ppm	(CH ₃) ₂ CH	1H, m

ES 2 586 561 T3

2.87 ppm	7b	1H, m
2.54 ppm	2	2H, d
1.80-2.10 ppm	6a, 4	3H, m
1.40 ppm	6b	1H, m
1.33 y 1.32 ppm	(CH ₃) ₂ CH	6H, 2x d

Espectro ¹³C RMN:

180.5 ppm	1	
165.5 ppm	<u>co</u> -NH	
164.4 ppm	<u>C</u> -F	d
140.0.115.0 ppm	carbonos aromáticos	
97.2 ppm	2'	
94.9 ppm	5'	
74.4 ppm	4'	
70.6 ppm	3'	
70.4 ppm	5	
69.3 ppm	3	
49.1 ppm	CD ₃ OD	m
46.4 ppm	2	
45.0 ppm	4	
37.4 ppm	7	
30.5 ppm	6	
29.5 ppm	(CH ₃) ₂ CH	
19.5 y 18.3 ppm	(CH ₃) ₂ CH	

Elucidación estructural del compuesto ATV-epoxi furano:

5 Espectrometría de masas:

Condiciones:

Los espectros de masas a alta resolución fueron obtenidos en las mismas condiciones que para el compuesto ATV-CicloIP.

- 10 Se observan aductos de ion molecular con sodio a 472.1536 m/z y potasio a 486.1270 en el espectro de masas. La composición elemental calculada en primer caso fue C₂₆H₂₄NO₅FNa (la desviación entre la masa calculada y la medida fue de 0.0 MDA) y en el segundo caso C₂₆H₂₄NO₅FK (la desviación entre la masa calculada y la medida fue de 0.5 mDa).

- 15 No se observó ion molecular protonado debido a la eliminación rápida de agua a partir de la molécula (M + H-H₂O)⁺ = 432.1606 m/z. La composición elemental propuesta fue C₂₆H₂₃NO₄F. La desviación entre la masa calculada y la medida fue de 0.5 MDA. Ese ion fragmento también hace aductos con sodio y potasio.

Se observa un aducto de dos moléculas del compuesto ATV-epoxi furano y sodio a 921.3131 m/z. La composición elemental propuesta fue C₅₂H₄₈N₂O₁₀F₂Na. La desviación entre la masa calculada y la medida fue de 4.4 mDa.

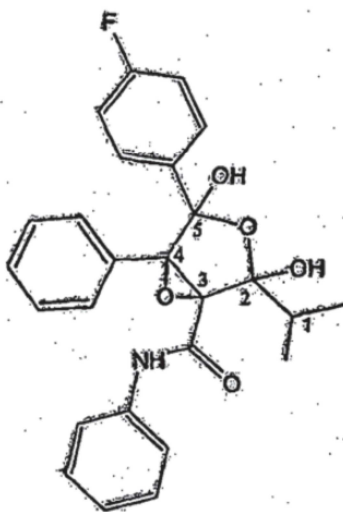
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear:

Condiciones:

- 20 Las mediciones a ¹H y ¹³C fueron obtenidas de la misma manera que para los compuestos ATV-cicloIP.

Solvente: CDC_{l3} (mediciones ¹H) mezcla de CD₃OD: CDC_{l3} = 2.1 (mediciones ¹³C)

Estructura:



Espectro de ^1H RMN

7.57 ppm	-NH	1H, br
6.90-7.50 ppm	protones aromáticos	14H, m
6.05 ppm	-OH	1H, br
4.31 ppm	-OH	1H, s
2.38 ppm	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	1H, m
1.22 y 1.21 ppm	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	6H, 2x d

5 Espectro ^{13}C RMN:

215.9 ppm	imp.	
165.0 ppm	CO-NH	
164.0 ppm	C-F	d
140.0-115.0 ppm	carbonos aromáticos	
107.1 ppm	2	
104.1 ppm	5	
77.0 ppm	CDCl_3	t
75.9 ppm	4	
70.4 ppm	3	
49.1 ppm	CD_3OD	m
35.6 ppm	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	
17.9 y 17.0 ppm	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	

Elucidación estructural del compuesto ATV-cicloFP:

Espectrometría de masas:

Condiciones:

10 Los espectros de masas a alta resolución fueron obtenidos de la misma manera que para el compuesto ATV-cicloIP.

Se observó un ion molecular protonado a 591.2507 m/z. El ion molecular es mucho menos intenso en comparación con el ATV-cicloIP. El ion más intenso en el espectro de MS es 573.2406 m/z y se forma con la eliminación de una molécula de agua.

La composición elemental calculada para 591.2507 m/z fue de $C_{33}H_{36}N_2O_7F$. La desviación entre la masa calculada y la medida fue de 1.4 MDA. En comparación con la atorvastatina el compuesto tiene dos átomos de oxígeno adicionales en la estructura.

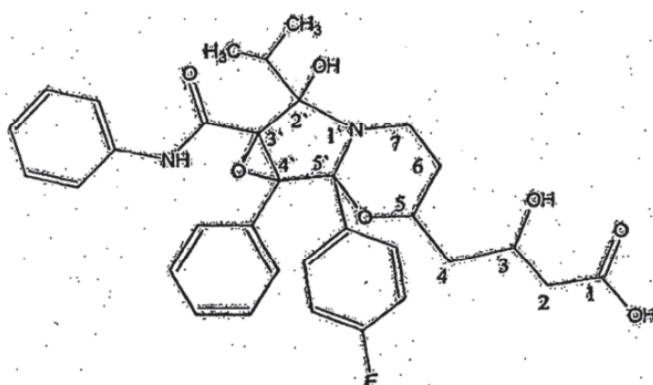
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear:

5 Condiciones:

Las mediciones de 1H y ^{13}C fueron obtenidas de la misma manera que para el compuesto ATV-cicloIP.

Solvente: CD_3OD (mediciones 1H y ^{13}C)

Estructura:



10

Espectro de 1H RMN

6.90 - 7.40 ppm	protones aromáticos	14H, m
4.88 ppm	CO_3OD	s
4.13 ppm	5	1H, m
3.74 ppm	3	1H, m
3.36 ppm	7a	1H, m
3.31 ppm	CD_3OD	m
2.97 ppm	7b	1H, m
2.50 ppm	$(CH_3)_2CH$	1H, m
2.37 y 2.27 ppm	2	2H, 2xm
2.07 ppm	6a	1H, m
1.85 y 1.64 ppm	4	2H, 2xm
1.26 y 1.28 ppm	$(CH_3)_2CH$	6H, 2xd
1.25 ppm	6b	1H, m

Espectro de ^{13}C RMN

180.2 ppm	1
167.1 ppm	$CO-NH$
164.2 ppm	$C-F$ d
140.0 - 115.0 ppm	carbonos aromáticos
96.9 ppm	2'
95.1 ppm	5'

15

5	74.5 ppm	4'
	70.4 ppm	5
	70.0 ppm	3'
	67.5 ppm	3
	49.1 ppm	CD ₃ OD m
	45.2 ppm	2
	44.7 ppm	4
	38.3 ppm	7
10	36.6 ppm	(CH ₃) ₂ CH
	31.0 ppm	6
	19.7 y 19.0 ppm	(CH ₃) ₂ CH

Elucidación estructural del compuesto ATV-epoxi dion;

Espectrometría de masas:

Condiciones:

15 Los espectros de masas a alta resolución fueron obtenidos de la misma manera que para el compuesto ATV-cicloIP.

Se observó un ion molecular protonado a 432.1612 m/z. La composición elemental calculada fue C₂₆H₂₃NO₄F. La desviación entre la masa calculada y la medida fue de 0.1 MDA.

En la tabla 5 se presenta el espectro MS/MS del ion molecular protonado.

Tabla 5: espectros MS/MS del ion molecular protonado 432 m/z -cinco picos más intensos

Masa	RA %	Masa calculada	Error mDa	Error mDa	Fórmula
226.0664	10.97	226.0668	-0.4	-1.8	C ₁₄ H ₉ NOF
241.0659	11.86	241.0665	-0.6	-2.4	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ F
269.0603	10.67	269.0614	-1.1	-2.4	C ₁₅ H ₁₀ O ₃ F
304.1138	100.00	304.1126	-0.9	-2.9	C ₁₅ H ₁₀ O ₃ F
344.1082	25.07	344.1087	-0.5	-1.4	C ₂₂ H ₁₅ NO ₂ F
432.1611	16.08	432.1611	0	0	C ₂₆ H ₂₃ NO ₄ F

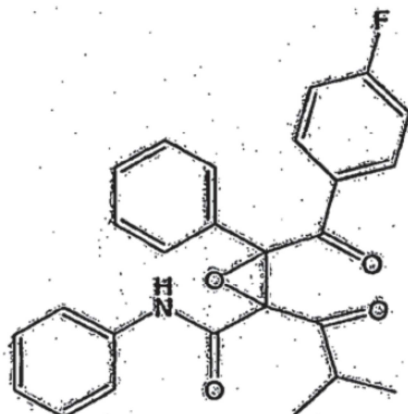
20

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear:

Condiciones:

Las mediciones a ¹H y ¹³C fueron obtenidas de la misma manera que para el compuesto ATV-cicloIP. Solvente: mezcla de CD₃OD: CDCl₃ = 2: 1 (mediciones a ¹H y ¹³C)

25 Estructura:



Espectro de ^1H RMN

8.20-6.80 ppm	protones aromáticos	14H, m
4.79 ppm	CD_3OD	S
3.31 ppm	CD_3OD	m
3.20 ppm	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	1H, m
1.20 y 1.02 ppm	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	6H, 2x d

Espectro de ^{13}C RMN:

206.0 ppm	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CO}-$	
191.4 ppm	fenil- $\text{CO}-$	
167.3 ppm	$\text{F}-\text{C}$	d
162.8 ppm	$\text{CO}-\text{NH}$	
140.0-115.0 ppm	carbonos aromáticos	
77.0 ppm	CDCl_3	
74.6 y 72.0 ppm	átomos de carbono epoxi	t
49.0 ppm	CD_3OD	
38.3 ppm	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	m
18.5 y 17.7 ppm	CH	

5

Ejemplo 2

Preparación y aislamiento de un compuesto ATV-cicloIP;

Se prepararon 2 litros de solución de atorvastatina en acetonitrilo al 80% y agua al 20% (vol/vol) que contenían 1 mg de atorvastatina por ml. La solución fue puesta en una placa de cristalización poco profunda y fue expuesta a radiación solar durante cinco horas. Inmediatamente después de esto, la solución fue alcalinizada con solución 1M de hidróxido de potasio a pH 8 hasta 9 y evaporada bajo presión reducida hasta la primera aparición de turbidez. La temperatura del baño de agua fue mantenida por debajo de 30°C, y el condensador fue enfriado con agua a 0°C.

La solución fue clarificada entonces con la adición de una cantidad mínima de acetonitrilo.

La cromatografía preparativa y la elucidación de estructura fueron llevadas a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1.

Se aislaron 210 mg del compuesto puro ATV-cicloIP a partir de la fracción concentrada por liofilización. La pureza cromatográfica fue de 96.6%.

Ejemplo 3

Preparación y aislamiento de los compuestos ATV-epoxi furano y ATV-epoxi dion:

- 5 Se preparó 1 litro de solución de atorvastatina en acetonitrilo a 80% / agua 20% (vol/vol) que contenía 1 mg de atorvastatina por ml. La solución fue puesta en una placa de cristalización poco profunda y expuesta a radiación solar durante cinco horas. inmediatamente después la solución fue acidificada con ácido fosfórico 0.5M hasta pH 3.0. La mezcla fue dejada a temperatura ambiente durante dos horas y evaporada bajo presión reducida hasta cerca de un tercio del volumen de mezcla original.

La cromatografía preparativa y las elucidaciones de estructura fueron llevadas a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1.

- 10 Se aislaron 120 mg del compuesto ATV-epoxi furano a partir de la fracción concentrada por liofilización. La pureza cromatográfica fue de 92.6%.

Se aislaron 21 mg del compuesto ATV-epoxi dion a partir de la fracción concentrada por liofilización. La pureza cromatográfica fue de 95.1%.

Ejemplo 4

Preparación y aislamiento del compuesto TV-cicloFP:

- 15 Se prepararon 800 ml de solución de atorvastatina, que contenían 10 mg de atorvastatina por ml. Se agregaron 4 ml de hidróxido de sodio 12M y 40 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. La solución fue agitada a 55°C durante cinco horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se decantó. El sobrenadante fue evaporado bajo presión hasta cerca de 50 ml. El agua restante fue descartada y el residuo sólido fue lavado con agua fresca. El residuo sólido fue disuelto entonces en acetonitrilo.

- 20 La cromatografía preparativa y la elucidación de estructura fueron llevadas a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Se aislaron 230 mg del compuesto puro ATV-cicloIP a partir de la fracción concentrada por liofilización. La pureza cromatográfica fue de 98.3%.

Ejemplo 5

- 25 Se preparó atorvastatina de calcio de cualquier manera descrita en la literatura. El único requerimiento durante el proceso completo de la preparación de atorvastatina calcio fue que se debía mantener la atmósfera inerte. El contenido de cada producto de degradación oxidativa en los compuestos ATV-cicloIP, ATV-epoxi furano, ATV-cicloFP y ATV-epoxi dion utilizando un método de HPLC y detección a 250 nm en la atorvastatina calcio así preparada estuvo por debajo de 0.04%.

30 Ejemplo 6

La atorvastatina calcio obtenida por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 fue almacenada bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 años. El contenido de cada producto de degradación oxidativa de los compuestos ATV-cicloIP, ATV-epoxi furano, ATV-cicloFP y ATV-epoxi dion utilizando el método de HPLC y detección a 250 nm en la atorvastatina calcio así preparada estuvo por debajo de 0.1%.

35 Ejemplo 7

La atorvastatina calcio obtenida por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 fue almacenada bajo aire a temperatura ambiente durante 2 años. El contenido de los productos de degradación oxidativa de los compuestos ATV-cicloIP, ATV-epoxi furano, ATV-cicloFP y ATV-epoxi dion utilizando el método de HPLC y detección a 250 nm en la atorvastatina de calcio así preparada fueron de 0.856%, 0.636%, 0.905% y 0.741%, respectivamente.

40 Ejemplo 8

Se prepararon tabletas utilizando la atorvastatina calcio obtenida por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 45 En las tabletas así preparadas el contenido de los productos de degradación oxidativa ATV-cicloIP, ATV-epoxi furano, ATV-cicloFP y ATV-epoxi dion, utilizando el método de HPLC y detección a 250 nm fueron de 0.11%, 0.07%, 0.07% y 0.08%, respectivamente.

Las tabletas fueron empacadas en blísters Alu/Alu en la atmósfera de nitrógeno. Los blísters fueron almacenados a temperatura ambiente durante dos años. El contenido de productos de degradación oxidativa de los compuestos

ATV-cicloIP, ATV-epoxi furano AT-V-cicloFP y ATV-epoxi dion usando el método de HPLC y detección a 250 nm fueron de 0.18%, 0.08%, 0.17% y 0.09%, respectivamente.

Ejemplo 9

5 Se empacaron tabletas como las descritas en el ejemplo 8 en blísters Alu/Alu en aire. En las tabletas así preparadas los contenidos de los productos de degradación oxidativa en los compuestos ATV-cicloIP, ATV-epoxi furano, A-TV-cicloFP y ATV-epoxi dion, utilizando el método de HPLC y detección a 250 nm fueron de 0.13%, 0.09%, 0.08% y 0.08%, respectivamente.

10 Los blísteres fueron almacenados a temperatura ambiente durante dos años. El contenido del producto de degradación oxidativa en los compuestos ATV-cicloIP ATV-epoxi furano, ATV-cioloFP y ATV-epoxi dion usando el método de HPLC y detección a 250 nm en la atorvastatina calcio así preparada fueron de 1.75%, 0.61%, 1.23% y 0.65%, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Ácido 4-[6-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-1b-isopropil-6a-fenil-1a-fenilcarbamoil-hexahidro-1,2-dioxa-5a-aza-ciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-butírico.
2. Ácido 4-(4-Fluoro-fenil)-2,4-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico fenilamida.
- 5 3. Ácido 4-[1b-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-6-isopropil-1a-fenil-6a-fenilcarbamoil-hexahidro-1,2-dioxa-5a-aza-ciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-butírico.
- 10 4. Un proceso para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo consistente de ácido 4-[6-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-1b-isopropil-6a-fenil-1a-fenilcarbamoil-hexahidro-1,2-dioxa-5a-aza-ciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-butírico, ácido 4-(4-Fluoro-fenil)-2,4-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-3,6-dioxa-bicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico fenilamida, y ácido 4-[1b-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-6-isopropil-1a-fenil-6a-fenilcarbamoil-hexahidro-1,2-dioxa-5a-aza-ciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-butírico, caracterizado porque una sal sólida de atorvastatina es oxidada en una atmósfera de aire u oxígeno a una temperatura elevada de 40 a 90°C.
- 15 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la sal de atorvastatina sólida es seleccionada del grupo consistente de atorvastatina calcio, sodio, potasio, magnesio y amonio.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 y reivindicación 5 en donde la oxidación de la sal de atorvastatina se lleva a cabo en una solución de una sal de atorvastatina en agua y/o un solvente orgánico y/o mezclas de solventes seleccionados del grupo consistente de acetonitrilo, metanol, etanol, propanol, diclorometano o cloruro de metileno, con la adición de peróxido de hidrógeno o por paso de aire u oxígeno a través de la solución a una temperatura de aproximadamente 40 a 90°C.
- 20 7. Un proceso para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo consistente de ácido 4-[6-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-1b-isopropil-6a-fenil-1a-fenilcarbamoil-hexahidro-1,2-dioxa-5a-aza-ciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-butírico, ácido 4-(4-Fluoro-fenil)-2,4-dihidroxi-2-isopropil-5-fenil-3,6-dioxa-bicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico fenilamida y ácido 4-[1b-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-6-isopropil-1a-fenil-6a-fenilcarbamoil-hexahidro-1,2-dioxa-5a-aza-ciclopropa[a]inden-3-il]-3-(R)-hidroxi-butírico, caracterizado porque una solución de una sal de atorvastatina es expuesta a la luz solar o luz solar artificial.
- 25 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la sal de atorvastatina es seleccionada del grupo consistente de atorvastatina calcio, sodio, potasio, magnesio y amonio.
9. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 8 en donde comprende adicionalmente una o más etapas de aislamiento.
- 30 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde la etapa de aislamiento es seleccionada del grupo consistente de cromatografía en fase normal y en fase reversa preparativa.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde en la cromatografía en fase normal preparativa se usan fases enlazadas a sílica gel o basadas en sílica seleccionadas del grupo consistente de aminopropilo, cianopropilo, diol y nitrofenilo.
- 35 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde en la cromatografía en fase normal preparativa la fase móvil comprende una mezcla de alcohol modificador polar seleccionado del grupo consistente de metanol, etanol, propanol y acetonitrilo y de un solvente no polar seleccionado del grupo consistente de hexano, diclorometano, metilciclohexano y cualquier combinación de los mismos.
- 40 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde la cromatografía en fase reversa preparativa se utiliza octadecilsilano u octilsilano enlazados sobre sílica gel.
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde en la cromatografía en fase reversa preparativa la fase móvil comprende una mezcla de agua con un regulador orgánico o inorgánico y de uno o más modificadores orgánicos seleccionados del grupo consistente de alcoholes y acetonitrilo.