

21



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-21164

TITULO: FORMAS CRISTALINAS DE ACIDO [R-(R*, R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-
B. 8-DIHIIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)-CARBONIL]-1H-
PIRROL-1-HEPTANOICO.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D207/34, A61K31/40, A61P3/06.

SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

DIRECCIÓN: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Marzo 2 de 2006

P2006/000027

21

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

17-04-2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLCDirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: ANTHONY MICHAEL CAMPETA, JOSEPH FRANCIS KRZYZANIAK,
JASON ALBERT LEONARDDirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002919Fecha Septiembre 6, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/026116 A1Fecha Marzo 24, 2005

4

Título (54) FORMAS CRISTALINAS DE ACIDO [R-(R*, R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-
8,8-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)-CARBONIL]-1H-
PIRROL-1-HEPTANOICO.Clasificación Internacional (51) C07D 207/34, A61K 31/40, A61P 3/06

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen :

US

(32) Fecha

Septiembre 17, 2003

(31) Número de Solicitud

60/503.592

5

Comprobante de pago No. 06-14418; 16668Fecha 21/02/06, 02/03/06

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

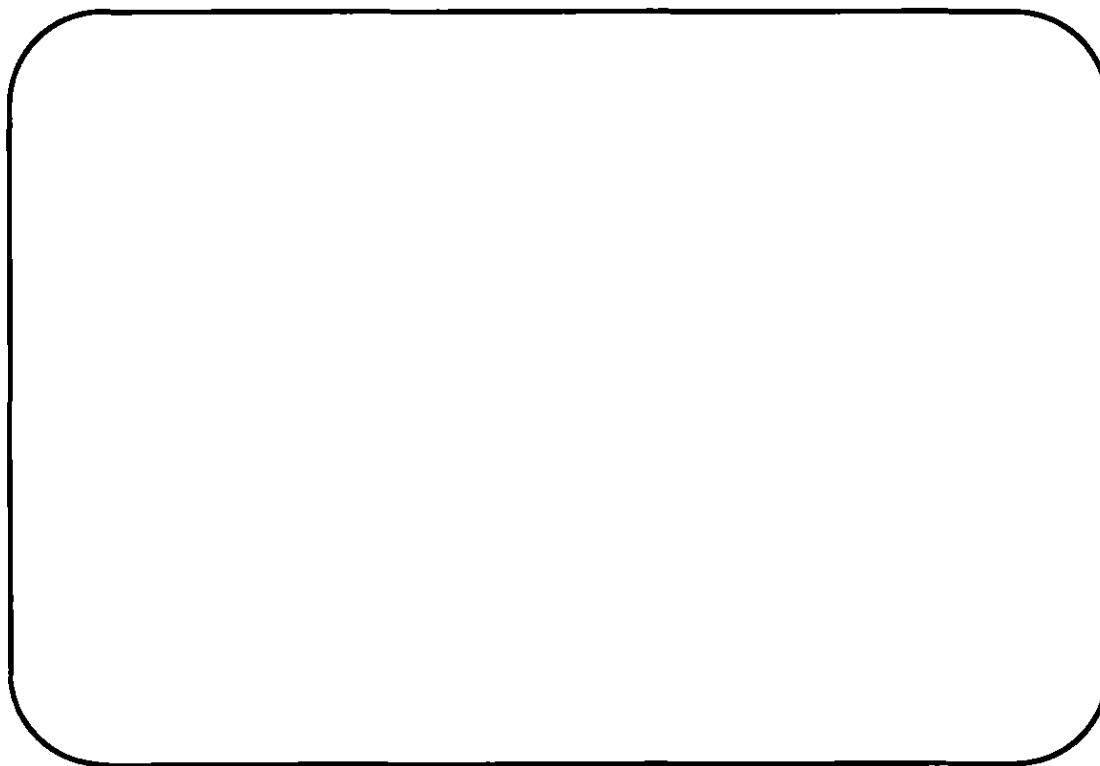
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

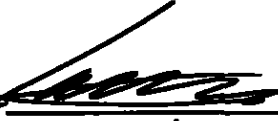
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06021164 00000000 Folia: 79
Fecha (AMD): 2006-03-03 09:21:12
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,418
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832337	21/02/2006	5,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN
		TOTAL :	\$ 388,000.00

SON: TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06021164 03005000 Folios: 79
Fecha (ATB): 2006-03-03 09:21:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 4:1 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 - 16,668
FECHA : MARZO 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156198	02/03/2006	1,535,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	75,000.00
	TOTAL :	75,000.00

SOM: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

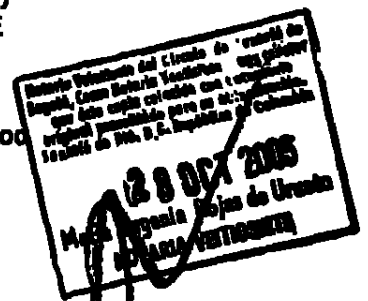
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público 2.ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público
- CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1995

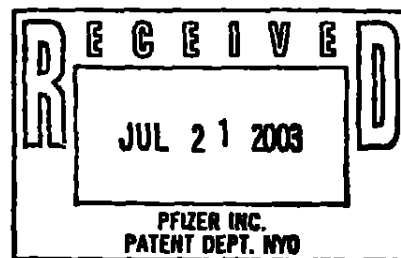


OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

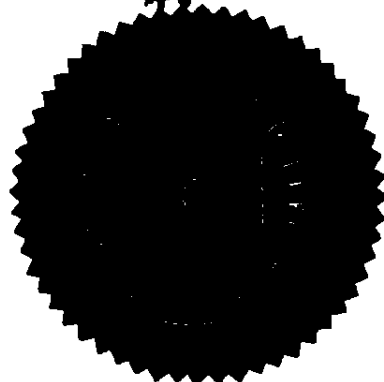
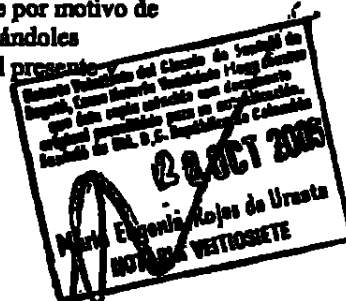
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



1937

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC.

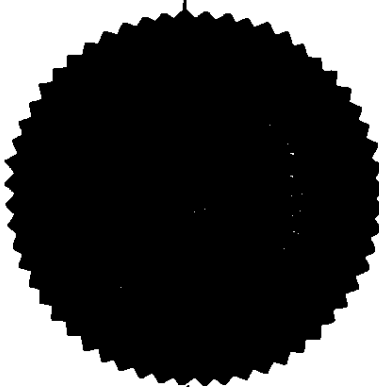
3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Bham In Surrey
This *14th* Day Of *July*
2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

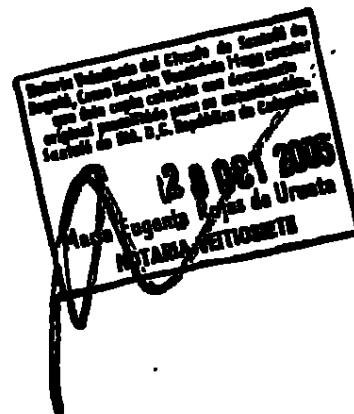
1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



8

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

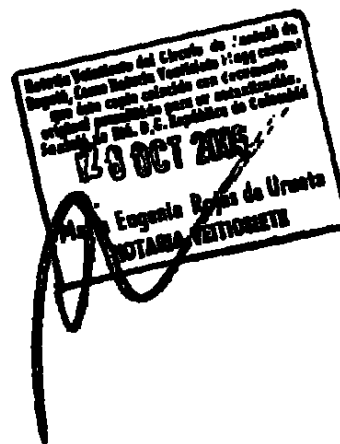
8. Number/num No **G210433**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bowden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 March 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/026116 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/40, A61P 3/06

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, 07950 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/002919

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) International Filing Date:
6 September 2004 (06.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/503,592 17 September 2003 (17.09.2003) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC [US/US];
201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): CAMPETA, An-
thony, Michael [US/US]; Pfizer Global Research &
Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). KRZYZANIAK, Joseph, Francis [US/US]; Pfizer
Global, Research and Development, Eastern Point Road,
Groton, CT 06340 (US). LEONARD, Jason, Albert
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF 'R-(R*,R*)]-2-(4-FLUOROPHENYL)-BETA,DELTA-DIHYDROXY-5-(1-METHYLETHYL)-3-PHENYL-4-(PHENYLAMINO)CARBONYL-1H-PYRROLE-1-HEPTANOIC ACID

(57) Abstract: Novel crystalline forms of [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid (atorvastatin free acid) designated Form A and Form B, characterized by their X-ray powder diffraction pattern and solid-state NMR spectra are described, as well as methods for the preparation and pharmaceutical composition of the same, which are useful as agents for treating hyperlipidemia, hypercholesterolemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, and Alzheimer's Disease, and for preparing salts of atorvastatin.

WO 2005/026116 A1

12

12

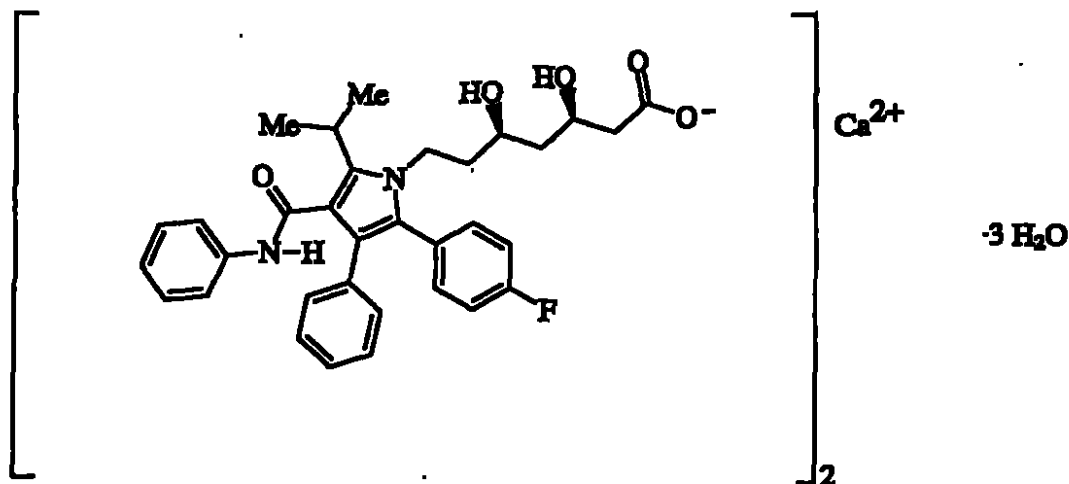
12

12

12

12

-2-



The nonproprietary name designated by USAN (United States Adopted Names) is atorvastatin calcium and by INN (International Nonproprietary Name) is atorvastatin. Under the established guiding principles of USAN, the salt is included in the name whereas under INN guidelines, a salt description is not included in the name.

Atorvastatin and pharmaceutically acceptable salts thereof are selective, competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. As such, atorvastatin calcium is a potent lipid lowering compound and is thus useful as a hypolipidemic and/or hypocholesterolemic agent, as well as in the treatment of osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, and Alzheimer's disease.

A number of patents have issued disclosing atorvastatin calcium, formulations of atorvastatin calcium, as well as processes and key intermediates for preparing atorvastatin calcium. These include: United States Patent Numbers 4,681,893; 5,273,995; 5,003,080; 5,097,045; 5,103,024; 5,124,482; 5,149,837; 5,155,251; 5,216,174; 5,245,047; 5,248,793; 5,280,126; 5,397,792; 5,342,952; 5,298,627; 5,446,054; 5,470,981; 5,489,690; 5,489,691; 5,510,488; 5,686,104; 5,998,633; 6,087,511; 6,126,971; 6,433,213; and 6,476,235, which are herein incorporated by reference.

Atorvastatin calcium can exist in crystalline, liquid-crystalline, non-crystalline and amorphous forms.

Crystalline forms of atorvastatin calcium are disclosed in United States Patent Numbers 5,969,156 and 6,121,461 which are herein incorporated by reference. Further crystalline, liquid crystalline, plastic crystalline, disordered

-3-

forms and non-crystalline forms, as well as mesophases are disclosed in copending applications: Published International Patent Application WO 03/004470 and United States Patent Application serial number 60/414,734, which are herein incorporated by reference.

5 Additionally, a number of published International Patent Applications have disclosed crystalline forms of atorvastatin calcium, as well as processes for preparing amorphous atorvastatin calcium. These include: WO 00/71116; WO 01/28999; WO 01/36384; WO 01/42209; WO 02/41834; WO 02/43667; WO 02/43732; WO 02/051804; WO 02/057228; WO 02/057229; WO 02/057274; WO 10 02/059087; WO 02/072073; WO 02/083637; WO 02/083638; and WO 02/089788.

Atorvastatin is prepared as its calcium salt, i.e., [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-1-heptanoic acid calcium salt (2:1). The calcium salt is desirable since it enables atorvastatin to be conveniently 15 formulated in, for example, tablets, capsules, lozenges, powders, and the like for oral administration.

Atorvastatin free acid, disclosed in US Patent 5,213,995, can be used to prepare the calcium salt of atorvastatin, as well as other pharmaceutically acceptable basic addition salts of atorvastatin. Additionally, atorvastatin free acid 20 can be used as a pharmaceutical agent. However, prior to the present invention, atorvastatin free acid could only be isolated as an oil. Therefore, there was a need to prepare atorvastatin free acid in solid, preferably crystalline, form to facilitate the preparation of salts of atorvastatin, as well as pharmaceutical compositions containing the free acid of atorvastatin.

25 We have now surprisingly and unexpectedly found novel crystalline forms of atorvastatin free acid. Thus, the present invention provides atorvastatin free acid in new crystalline forms designated Forms A and B. The new crystalline forms of atorvastatin free acid are purer, more stable, and have advantageous properties compared to the prior non-crystalline form.

30

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, a first aspect of the present invention is directed to crystalline forms of atorvastatin free acid and hydrates thereof.

5 In a second aspect, the invention is directed to crystalline Form A atorvastatin free acid and hydrates thereof characterized by the following x-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ , d-spacings, and relative intensities with a relative intensity of >20% measured on a Bruker D5000 diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

Degree 2θ	d (Å)	Relative Intensity (>20%)
4.7	18.7	49.5
6.0	14.6	25.9
8.9	9.9	46.0
9.1	9.8	63.0
9.4	9.4	100.0
13.2	6.7	20.5
14.1	6.3	29.5
17.8	5.0	55.8
18.1	4.9	98.1
18.9	4.7	63.8
19.9	4.5	23.9
20.2	4.4	29.3
20.6	4.3	32.4
21.8	4.1	50.1
22.1	4.0	57.5
22.5	4.0	28.4
23.7	3.8	57.1
25.9	3.4	21.0
26.7	3.3	20.0

10 *The relative intensities may change depending on the crystal size and morphology.

Further, in a third aspect, the present invention is directed to crystalline Form A atorvastatin free acid and hydrates thereof characterized by the following solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance (SSNMR) spectrum wherein chemical
15 shift is expressed in parts per million (ppm):

Assignment	Carbon chemical shift (ppm)*
C39	180.6
C39	174.3

-5-

	C 8	167.1
	C 8	166.3
	C27	163.6
	C27	161.5
5	Following group of resonances include: C1, 2, 3,4, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 33, 34,36	141.8 140.7 137.9
10		135.2 134.1 132.9 130.0
15		128.8 (shoulder) 128.0 125.4 123.3 121.6
20		119.3 118.4 116.4 115.1 113.7 112.3
25	Following group of resonances include: C26, 35	71.3 70.0 69.1
30		68.6 65.3
35	Following group of resonances include: C11, 19,30,37	43.5 42.9 41.8 40.6 40.0
40		38.9 37.1
45	Following group of resonances include: C14,22,23	26.8 26.2 25.5 25.0 21.2 20.5

-6-
18.8
18.1

5 Peak at 8.4 ppm is a spinning side band
*Values in ppm with respect to tetramethylsilane (TMS) at 0 ppm; referenced using an external sample of adamantane, setting is upfield resonance to 29.5 ppm.

10 Additionally, in a fourth aspect, the present invention is directed to crystalline Form A atorvastatin free acid and hydrates thereof characterized by the following solid-state ¹⁹F nuclear magnetic resonance spectrum wherein chemical shift is expressed in parts per million:

Assignment	Flourine chemical shift (ppm)*
F	-105.6
	-110.6
	-112.6
	-114.1

15 *Values in ppm with respect to CCl₃F at 0 ppm; referenced by setting ¹⁹F signal of trifluoroacetic acid (TFA)-H₂O (1:1) to -76.54 ppm.

20 In a fifth aspect, the present invention is directed to crystalline Form B atorvastatin free acid and hydrates thereof characterized by the following x-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ, d-spacings, and relative intensities with a relative intensity of >20% measured on a Bruker D5000 diffractometer with CuKα radiation:

Degree 2θ	d (Å)	Relative* Intensity (>20%)
4.6	19.0	48.3
5.9	15.0	32.4
8.6	10.2	46.6
9.3	9.5	100.0
13.3	6.6	33.7
14.1	6.3	33.4
17.4	5.1	46.7
17.7	5.0	43.1
18.0	4.9	77.0
18.8	4.7	66.4
19.3	4.6	21.5
19.8	4.5	23.5
20.2	4.4	21.5
21.1	4.2	36.7
21.5	4.1	38.3
21.9	4.1	31.6
23.6	3.8	44.8

-7-

*The relative intensities may change depending on the crystal size and morphology.

As inhibitors of HMG-CoA reductase, the novel crystalline forms of atorvastatin free acid are useful as hypolipidemic and hypocholesterolemic agents, as well as agents in the treatment of osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, and Alzheimer's Disease.

A still further embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition for administering an effective amount of crystalline Form A or Form B atorvastatin free acid in unit dosage form in the treatment methods mentioned above. Finally, the present invention is directed to methods for production of Forms A and B atorvastatin free acid.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The invention is further described by the following nonlimiting examples which refer to the accompanying Figures 1 to 4, short particulars of which are given below.

Figure 1

Diffractiongram of Form A atorvastatin free acid carried out on a Bruker D5000 diffractometer.

Figure 2

Diffractiongram of Form B atorvastatin free acid carried out on a Bruker D5000 diffractometer.

Figure 3

Solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum of Form A atorvastatin free acid.

Figure 4

Solid-state ^{19}F nuclear magnetic resonance spectrum of Form A atorvastatin free acid.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term "crystalline" as used herein refers to a solid formed by a repeating three-dimensional pattern of atoms, ions or molecules and having fixed distances between the constituent parts and furthermore, can be identified by one skilled in the art using methods, such as, for example x-ray diffraction, solid-state NMR, Raman spectroscopy, Infrared spectroscopy and the like. Examples of crystalline solids disclosed in the present application include crystalline Form A and Form B atorvastatin free acid. Crystalline Form A and Form B atorvastatin free acid may be characterized by their x-ray powder diffraction patterns and/or by their solid state nuclear magnetic resonance spectra.

Powder X-ray Diffraction

Forms A and B atorvastatin free acid were characterized by their powder x-ray diffraction patterns. Thus, the x-ray diffraction patterns of Forms A and B were carried out on a Bruker D5000 diffractometer using copper radiation (wavelength 1:1.54056. The tube voltage and amperage were set to 40 kV and 50mA, respectively. The divergence and scattering slits were set at 1 mm, and the receiving slit was set at 0.6 mm. Diffracted radiation was detected by a Kevex PSI detector. A theta-two theta continuous scan at 2.4 °/min (1 sec/0.04° step) from 3.0 to 40 ° 2θ was used. An alumina standard was analyzed to check the instrument alignment. Data were collected and analyzed using Bruker axis software Version 7.0. Samples were prepared by placing them in a quartz holder. It should be noted that Bruker Instruments purchased Siemens; thus, Bruker D5000 instrument is essentially the same as a Siemens D5000.

Table 1 lists the 2θ and relative intensities of all lines that have a relative intensity of >20% in the sample for crystalline Forms A and B atorvastatin free acid:

TABLE 1: INTENSITIES AND PEAK LOCATIONS OF DIFFRACTION LINES FOR ATORVASTATIN FREE ACID, FORMS A AND B

FORM A		FORM B	
Degree 2θ	Relative Intensity	Degree 2θ	Relative Intensity

18

	(>20%)		(>20%)
4.7	49.5	4.6	48.3
6.0	25.9	5.9	32.4
8.9	46.0	8.6	46.6
9.1	63.0	9.3	100.0
9.4	100.0	13.3	33.7
13.2	20.5	14.1	33.4
14.1	29.5	17.4	46.7
17.8	55.8	17.7	43.1
18.1	98.1	18.0	77.0
18.9	63.8	18.8	66.4
19.9	23.9	19.3	21.5
20.2	29.3	19.8	23.5
20.6	32.4	20.2	21.5
21.8	50.1	21.1	36.7
22.1	57.5	21.5	38.3
22.5	28.4	21.9	31.6
23.7	57.1	23.6	44.8
25.9	21.0		
26.7	20.0		

Because only two crystalline forms of atorvastatin free acid are known, each form can be identified and distinguished from the other crystalline form by either a single x-ray powder diffraction line, a combination of lines or a pattern that is different from the x-ray powder diffraction of the other form.

5

For example, Table 2 lists single unique 2 θ peaks for Forms A and B atorvastatin free acid, i.e., a set of x-ray diffraction lines that are unique to each form.

TABLE 2: ATORVASTATIN FREE ACID, FORMS A AND B UNIQUE PEAKS AND COMBINATIONS OF 2 θ PEAKS

10

FORM A Degree 2 θ	FORM B Degree 2 θ
8.9	8.6
20.6	17.4
22.5	21.1
25.9	21.5

-10-

Solid State Nuclear Magnetic Resonance

Form A atorvastatin free acid may also be characterized by its solid-state nuclear magnetic resonance spectra. Thus, the solid-state nuclear magnetic resonance spectra of Form A was carried out on a Bruker-Biospin Avance DSX 500 MHz NMR spectrometer.

¹⁹F SSNMR

Approximately 15 mg of sample were tightly packed into a 2.5 mm ZrO spinner for each sample analyzed. One-dimensional ¹⁹F spectra were collected at 295 K and ambient pressure on a Bruker-Biospin 2.5 mm BL cross-polarization magnetic angle spinning (CPMAS) probe positioned into a wide-bore Bruker-Biospin Avance DSX 500 MHz NMR spectrometer. The samples were positioned at the magic angle and spun at 35.0 kHz, corresponding to the maximum specified spinning speed for the 2.5 mm spinners. The fast spinning speed minimized the intensities of the spinning side bands and provided almost complete decoupling of ¹⁹F signals from protons. The number of scans were individually adjusted for each sample to obtain adequate single/noise (S/N). Typically, 150 scans were acquired. Prior to ¹⁹F acquisition, ¹⁹F relaxation times were measured by an inversion recovery technique. The recycle delay for each sample was then adjusted to five times the longest ¹⁹F relaxation time in the sample, which ensured acquisition of quantitative spectra. A background due to probe ringing was subtracted in each alternate scan after presaturating the ¹⁹F signal. The spectra were referenced using an external sample of trifluoroacetic acid (diluted to 50% V/V by H₂O), setting its resonance to -76.54 ppm.

¹³C SSNMR

Approximately 80 mg of sample were tightly packed into a 4 mm ZrO spinner for each sample analyzed. One-dimensional ¹³C spectra were collected at ambient pressure using ¹H-¹³C CPMAS at 295 K on a Bruker 4 mm BL CPMAS probe positioned into a wide-bore Bruker-Biospin Avance DSX 500 MHz NMR spectrometer. The samples were spun at 15.0 kHz corresponding to the maximum specified spinning speed for the 4mm spinners. The fast spinning speed minimized the intensities of the spinning side bands. To optimize the signal sensitivity, the cross-polarization contact time was adjusted to 1.5 ms, and the proton decoupling power was set to 100 kHz. The number of scans were

-11-

individually adjusted for each sample to obtain adequate S/N. Typically, 1900 scans were acquired with a recycle delay of 5 seconds. The spectra were referenced using an external sample of adamantane, setting its upfield resonance at 29.5 ppm.

5 Atorvastatin free acid crystalline Forms A and B of the present invention may exist in anhydrous forms as well as hydrated and solvated forms. In general, the hydrated forms are equivalent to unhydrated forms and are intended to be encompassed within the scope of the present invention. Crystalline Form A preferably occurs as a hydrate. Preferably, Form A contains 0.6 mol of water.

10 Atorvastatin free acid crystalline Forms A and B of the present invention, regardless of the extent of hydration and/or solvation having equivalent x-ray powder diffractograms, or SSNMR, are within the scope of the present invention.

 The new crystalline forms of atorvastatin free acid described herein have advantageous properties. For example, Forms A and B have good chemical
15 stability. Also, the solubility of Forms A and B in solvents including water and phosphate buffered saline solution are comparable to Form I atorvastatin calcium (disclosed in United States Patent Number 5,969,156).

 The present invention provides a process for the preparation of crystalline Forms A and B atorvastatin free acid which comprises crystallizing atorvastatin
20 free acid from a solution in solvents under conditions which yield crystalline Forms A and B atorvastatin free acid.

 The precise conditions under which crystalline Forms A and B atorvastatin free acid are formed may be empirically determined, and it is only possible to give a number of methods which have been found to be suitable in practice.

25 For example, Form A can be prepared by slurrying atorvastatin calcium in water with a solvent such as, for example, acetonitrile and the like. The mixture is filtered and the filtrate is acidified with an acid such as, for example, an inorganic acid such as hydrochloric acid and the like, followed by removal of the solvent. The solid is washed with water and dried to afford Form A. Preferably, crystalline
30 Form I atorvastatin calcium is slurried in a mixture of about 80 parts of water and 20 parts of acetonitrile, the mixture is filtered, the filtrate is acidified with 1N HCl, the solvent removed, the resulting solid washed with water and dried at about room temperature for about 24 hours to afford Form A.

21

-12-

Alternatively, Form A may be prepared by solvent extraction. For example, atorvastatin calcium is slurried in water until wet, followed by the addition of a solvent such as, for example, methyl tertiary butyl ether (MTBE), ethyl acetate and the like. The suspension is acidified with an acid as disclosed above, stirred until a clear two phase mixture results, the organic phase is separated, the solvent removed, and the resulting solid is dissolved in a solvent such as water and acetonitrile to afford Form A. Seeds of Form A can be added after the solid is dissolved in water-acetonitrile to accelerate the formation of Form A. Preferably, crystalline Form I atorvastatin calcium is slurried in a mixture of water and MTBE, the suspension is acidified with 1N HCl, the two phases are separated, the MTBE is removed, the resulting solid is dissolved in water-acetonitrile, seeds of Form A are added and Form A is isolated by filtration.

Form B is prepared by heating Form A at about 45°C under vacuum for about one day. Preferably, Form A is heated in a oven at about 45°C under vacuum for about one day. Alternatively, Form A is exposed to low relative humidity for about 72 days to afford Form B. Preferably, Form A is stored in a low relative humidity chamber prepared using phosphorous pentoxide for about 72 days to afford Form B.

The compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally. Also, the compounds of the present invention can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

-13-

In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component.

In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

5 The powders and tablets preferably contain from two or ten to about seventy percent of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the
10 formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component, with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges
15 can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to
20 solidify.

Liquid form preparations include solutions, suspensions, retention enemas, and emulsions, for example water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

25 Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing, and thickening agents as desired.

Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or
30 synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration.

-14-

Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

5 The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit
10 dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

 The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0.5 mg to 100 mg, preferably 2.5 mg to 80 mg according to the particular application and the potency of the active component. The composition
15 can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

 In therapeutic use as hypolipidemic and/or hypocholesterolemic agents and agents to treat osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, and Alzheimer's disease, crystalline Forms A and B atorvastatin free acid utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at the initial dosage of
20 about 2.5 mg to about 80 mg daily. A daily dose range of about 2.5 mg to about 20 mg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller
25 dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstance is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day if desired.

 The following nonlimiting examples illustrate the inventors' preferred
30 methods for preparing the compounds of the invention.

-15-

EXAMPLE 1

[R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid.

5 **Form A Atorvastatin Free Acid****Method A**

In a 600 mL beaker, a slurry was prepared by charging 100 mL of acetonitrile (ACN) and 400 mL deionized water (20:80 ACN:water) to 0.5 grams of crystalline Form I atorvastatin calcium (US Patent 5,969,156). The slurry was stirred at ambient conditions for 15 minutes. All undissolved material was removed by vacuum filtration using a 0.45 μ m nylon-66 membrane filter. The pH of the filtrate was determined to be 6.5 - 7.0, which was then adjusted to pH 2.35 with 1N HCl. A cloudy precipitate formed and determined by PLM to be fine droplets of oil. Solvent was evaporated by passing nitrogen over the headspace of the solution with stirring until a heavy white precipitate formed (~15 minutes). The slurry was vacuum filtered through a 0.45 μ m nylon-66 membrane filter. The solids were then washed with 100 mL of deionized water and air dried at ambient conditions for 24 hours to afford 0.3 grams of crystalline Form A atorvastatin free acid.

20 **Method B**

Crystalline Form I atorvastatin calcium (US Patent 5,969,156) (10 grams) was placed in an Erlenmeyer flask (4 L). Water (1L) was added to the flask along with a magnetic stir bar. The contents were stirred until all of the solids were wet. With stirring, MTBE (methyl *tert*-butyl ether - 1 L) was added to the reaction mixture to form a white suspension. Hydrochloric Acid (20 mL - 1 N solution) was then added to the suspension with stirring. The contents were stirred until a clear mixture (2 phases) was present (ca. 5 min). The mixture was then transferred into a separatory funnel (4L). The contents were mixed well, and the layers separated. The water layer (lower phase) was placed back into the separatory funnel and additional MTBE (1 L) was added. The contents were mixed well, and the layers were separated. The water layer was discarded, and the MTBE layer was combined with the MTBE layer from the first extraction. The combined

-16-

MTBE layers were placed back into the funnel and water was added (0.5 L). The contents were mixed well, and the layers were separated. The water layer was discarded, and the MTBE layer was placed into a round-bottomed flask (3 L). The MTBE was then removed via rotary evaporation producing a thin film or
5 amorphous solid. The film/solid was dissolved with acetonitrile (0.2 L) to form a solution. Water (0.8 L) was added to the solution with stirring using a magnetic stir bar. A white suspension was formed that appeared as oil droplets by PLM (polarized-light microscopy). Seed crystals of Form A atorvastatin free acid were added. The contents were then rapidly stirred under a nitrogen bleed for
10 approximately one hour. The solids were isolated by vacuum filtration using a Büchner funnel fitted with a paper filter (#2). The solids were rinsed using water (0.5 L), and placed in a crystallizing dish. The dish was placed in an oven at 25°C maintaining nitrogen until dry (ca. 1 day). This procedure afforded crystalline Form A atorvastatin free acid in a yield of approximately 92%.

15 Form B Atorvastatin Free Acid

Method A

Crystalline Form A atorvastatin free acid (Example 1) was stored in a vacuum oven at 45°C (nitrogen purge, house vacuum) for about one day to afford crystalline Form B atorvastatin free acid.

20 Method B

Crystalline Form A atorvastatin free acid (Example 1) was stored in a low relative humidity chamber (prepared using phosphorous pentoxide) for about 72 days to afford crystalline Form B atorvastatin free acid.

-17-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A crystalline atorvastatin free acid.
2. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof having a
5 X-ray powder diffraction pattern containing the following 2 θ values
measured using CuK α radiation: 8.9, 20.6, 22.5, or 25.9.
3. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof having a
X-ray powder diffraction pattern containing the following 2 θ values
measured using CuK α radiation: 4.7, 6.0, 8.9, 9.1, 9.4, 13.2, 14.1, 17.8,
10 18.1, 18.9, 19.9, 20.2, 20.6, 21.8, 22.1, 22.5, 23.7, 25.9, and 26.7.
4. A crystalline Form A atorvastatin free acid hydrate thereof having a X-ray
powder diffraction pattern containing the following 2 θ values measured
using CuK α radiation: 8.9, 20.6, 22.5, or 25.9.
5. A crystalline Form A atorvastatin free acid hydrate thereof having a X-ray
15 powder diffraction pattern containing the following 2 θ values measured
using CuK α radiation: 4.7, 6.0, 8.9, 9.1, 9.4, 13.2, 14.1, 17.8, 18.1, 18.9,
19.9, 20.2, 20.6, 21.8, 22.1, 22.5, 23.7, 25.9, and 26.7.
6. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof
characterized by solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance having the
20 following chemical shifts expressed in parts per million: 18.1, 18.8, 20.5,
and 21.2.
7. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof
characterized by solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance having the
following chemical shifts expressed in parts per million: 161.5, 163.6,
25 166.3, 167.1, 174.3, and 180.6.

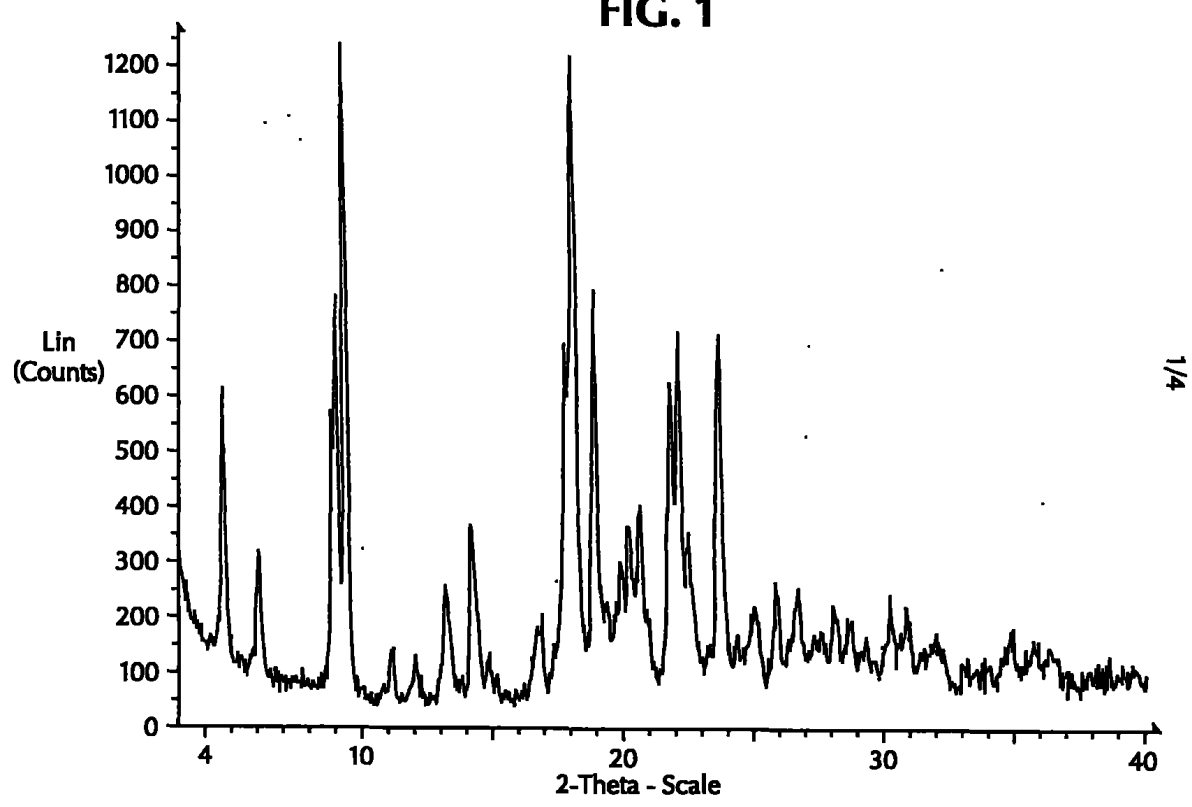
-18-

8. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof characterized by solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance having the following chemical shifts expressed in parts per million: 18.1, 18.8, 20.5, 21.2, 25.0, 25.5, 26.2, 26.8, 37.1, 38.9, 40.0, 40.6, 41.8, 42.9, 43.5, 65.3, 68.6, 69.1, 70.0, 71.3, 112.3, 113.7, 115.1, 116.4, 118.4, 119.3, 121.6, 123.3, 125.4, 128.0, 128.8 (shoulder), 130.0, 132.9, 134.1, 135.2, 137.9, 140.7, 141.8, 161.5, 163.6, 166.3, 167.1, 174.3, and 180.6.
9. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof characterized by solid state ^{19}F nuclear magnetic resonance having the following chemical shift expressed in parts per million: -114.1, -112.6, -110.6, or -105.6.
10. A crystalline Form A atorvastatin free acid hydrate thereof characterized by solid state ^{19}F nuclear magnetic resonance having the following chemical shift expressed in parts per million: -114.1, -112.6, -110.6, or -105.6.
11. A crystalline Form B atorvastatin free acid or a hydrate thereof having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 8.6, 17.4, 21.1, or 21.5.
12. A crystalline Form B atorvastatin free acid or hydrate thereof having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 4.6, 5.9, 8.6, 9.3, 13.3, 14.1, 17.4, 17.7, 18.0, 18.8, 19.3, 19.8, 20.2, 21.1, 21.5, 21.9, and 23.6.
13. A crystalline Form B atorvastatin free acid having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 4.6, 5.9, 8.6, 9.3, 13.3, 14.1, 17.4, 17.7, 18.0, 18.8, 19.3, 19.8, 20.2, 21.1, 21.5, 21.9, and 23.6.

-19-

14. A pharmaceutical composition comprising crystalline atorvastatin free acid in admixture with at least one pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.
- 5 15. A method of treating hyperlipidemia, hypercholesterolemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, and Alzheimer's Disease comprising administering to a host suffering therefrom a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 in unit dosage form.

FIG. 1



88

FIG. 2

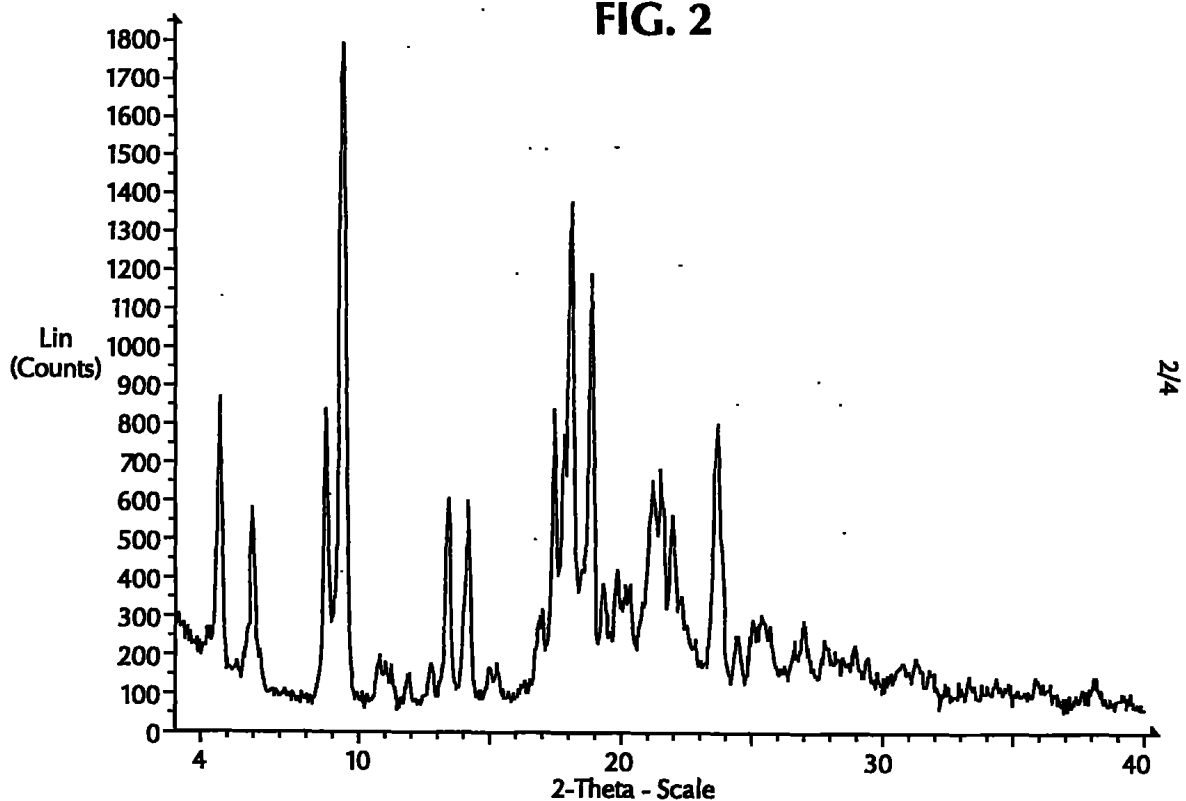


FIG. 3

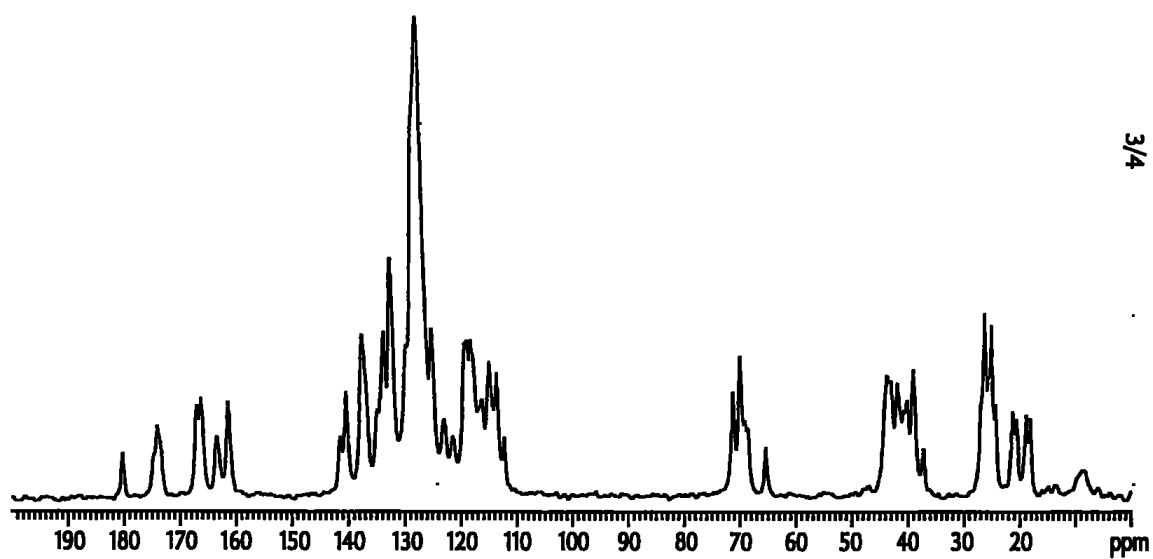
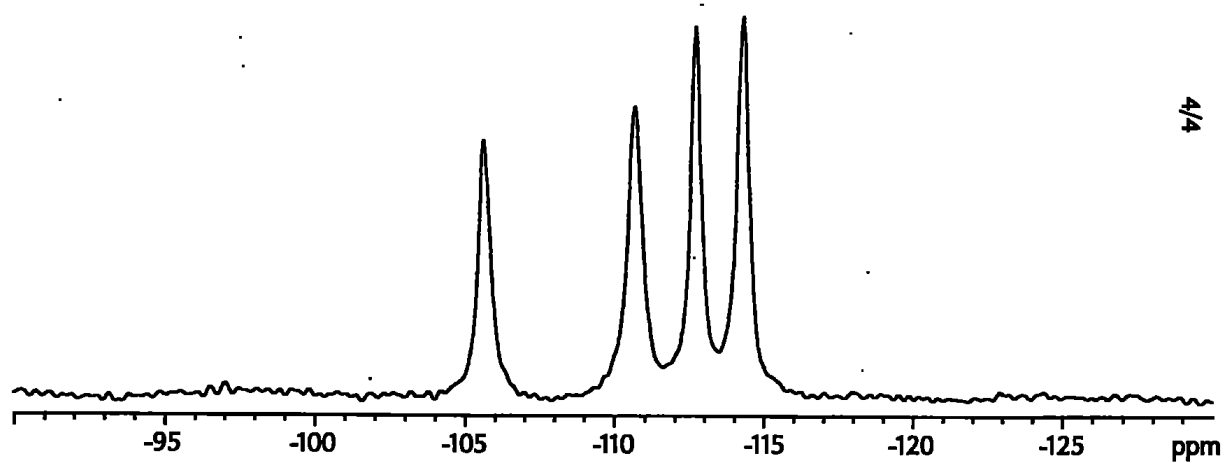


FIG. 4



**FORMAS CRISTALINAS DE ÁCIDO [R-(R*,R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-β,δ-DIHI-
DROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)-CARBONIL]-1H-
PIRROL-1-HEPTANOICO**

5

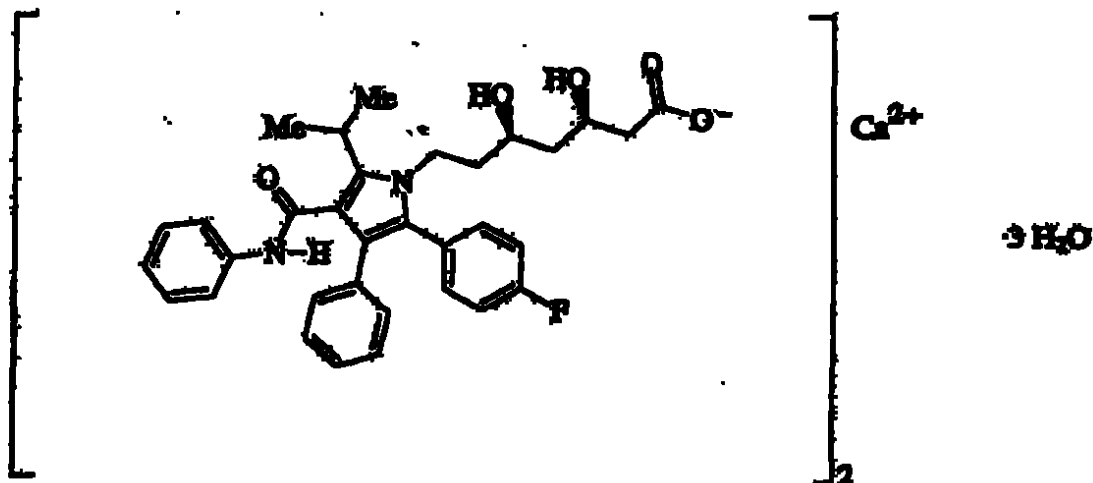
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas del ácido libre atorvastatina que es conocido por el nombre químico de ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonyl]-1H-pirrol-1-heptanoico, útiles como compuestos intermedios para preparar sales farmacéu-
10 mente aceptables de atorvastatina, con inclusión de atorvastatina cálcica, y útiles co-
mo agentes farmacéuticos, a métodos para su producción y aislamiento para
composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos y un vehículo farmacéu-
ticamente aceptable, así como métodos de utilización de tales composiciones para
tratar a individuos, con inclusión de individuos humanos, que padecen hiperlipidemia,
15 hipercolesterolemia, hiperplasia prostática benigna, osteoporosis, y Enfermedad de
Alzheimer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en me-
valonato es un paso inicial y limitante de la velocidad en el camino de biosíntesis del
20 colesterol. Este paso es catalizado por la enzima HMG-CoA-reductasa. Las estatinas
inhiben la catálisis de esta conversión por la HMG-CoA-reductasa. Como tales, las
estatinas son colectivamente agentes potentes de disminución de los lípidos.

La atorvastatina cálcica se vende actualmente como Lipitor® que tiene el nom-
bre químico sal de calcio del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-
25 metil-etil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptan-oico, (2:1) trihidratada,
y la fórmula:



El nombre no patentado designado por USAN (Nombres Adoptados en los Estados Unidos) es atorvastatina cálcica y por INN (Nombre Internacional No Patentado) es atorvastatina. Conforme a los principios orientativos establecidos por USAN, la sal está incluida en el nombre, mientras que según las directrices INN, no se incluye en el nombre una descripción de sal.

La atorvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores selectivos y competitivos de la HMG-CoA-reductasa. Como tal, la atorvastatina cálcica es un compuesto potente de disminución de los lípidos y es útil por tanto como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico, así como en el tratamiento de la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna, y la Enfermedad de Alzheimer.

Se han publicado cierto número de patentes que se refieren a atorvastatina cálcica, formulaciones de atorvastatina cálcica, así como procesos y compuestos intermedios clave para la preparación de atorvastatina cálcica. Estas incluyen: las Patentes de los Estados Unidos Números 4.681.893; 5.273.995; 5.003.080; 5.097.045; 5.103.024; 5.124.482; 5.149.837; 5.155.251; 5.216.174; 5.245.047; 5.248.793; 5.280.126; 5.397.792; 5.342.952; 5.298.627; 5.446.054; 5.470.981; 5.489.690; 5.489.691; 5.510.488; 5.686.104; 5.998.633; 6.087.511; 6.126.971; 6.433.213; y 6.476.235, que se incorporan en esta memoria por referencia.

La atorvastatina cálcica puede existir en formas cristalinas, líquido-cristalinas, no cristalinas y amorfas.

Formas cristalinas de atorvastatina cálcica se describen en los Números de Patente de los Estados Unidos 5.969.158 y 6.121.481 que se incorporan en esta memoria por referencia. Formas adicionales cristalinas, líquido-cristalinas, plástico-cristalinas, desordenadas y formas no cristalinas, así como mesofases se describen en

las solicitudes siguientes que se encuentran también en tramitación: Solicitud de Patente Internacional Publicada WO 03/004470 y Solicitud de Patente de los Estados Unidos número de serie 60/414.734, que se incorporan en esta memoria por referencia.

5 Adicionalmente, cierto número de Solicitudes de Patente Internacional publicadas han descrito formas cristalinas de atorvastatina cálcica, así como procesos para la preparación de atorvastatina cálcica amorfa. Éstas Incluyen: WO 00/71116; WO 01/28999; WO 01/36384; WO 01/42209; WO 02/41834; WO 02/43667; WO 02/43732; WO 02/051804; WO 02/057228; WO 02/057229; WO 02/057274; WO 02/059087; WO 10 02/072073; WO 02/083637; WO 02/083638; y WO 02/089788.

La atorvastatina se prepara como su sal de calcio, es decir, sal de calcio del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluoro-fenil)- β , δ -dihidróxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenil-amino)carbonil]-1H-pirrol-1,1-heptanolco (2:1). La sal de calcio es deseable, dado que permite que la atorvastatina se formule convenientemente en, por ejemplo, table- 15 tas, cápsulas, pastillas, polvos, y análogos para administración oral.

El ácido libre atorvastatina, descrito en la Patente U.S. 5.213.995, puede utilizarse para preparar la sal de calcio de atorvastatina, así como otras sales de adición de base de atorvastatina farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, el ácido libre atorvastatina puede utilizarse como agente farmacéutico. No obstante, con anteriori- 20 dad a la presente invención, el ácido libre atorvastatina podía aislarse únicamente como un aceite. Por consiguiente, había necesidad de preparar el ácido libre atorvastatina en forma sólida, preferiblemente cristalina, para facilitar la preparación de sales de atorvastatina, así como de composiciones farmacéuticas que contengan el ácido libre atorvastatina.

25 Sorprendente e inesperadamente, se han encontrado ahora nuevas formas cristalinas de ácido libre atorvastatina. Así, la presente invención proporciona ácido libre atorvastatina en nuevas formas cristalinas designadas Formas A y B. Las nuevas formas cristalinas de ácido libre atorvastatina son más puras, más estables, y tienen propiedades ventajosas en comparación con la forma no cristalina previa.

30 SUMARIO DE LA INVENCION

De acuerdo con ello, un primer aspecto de la presente invención está dirigido a formas cristalinas de ácido libre atorvastatina y sus hidratos.

En un segundo aspecto, la invención está dirigida a ácido libre atorvastatina cristalino Forma A y sus hidratos, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X 35 en polvo expresado en términos de los valores 2 θ , separaciones d, e Intensidades relativas con una Intensidad relativa >20% medida en un difractómetro Bruker D5000

lativas con una Intensidad relativa >20% medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación CuKα:

Grado 2θ	d (Å)	Intensidad Relativa* (>20%)
4,7	18,7	49,5
6,0	14,6	25,9
8,9	9,9	46,0
9,1	9,8	63,0
9,4	9,4	100,0
13,2	6,7	20,5
14,1	6,3	29,5
17,8	5,0	55,8
18,1	4,9	98,1
18,9	4,7	63,8
19,9	4,5	23,9
20,2	4,4	29,3
20,6	4,3	32,4
21,8	4,1	50,1
22,1	4,0	57,5
22,5	4,0	28,4
23,7	3,8	57,1
25,9	3,4	21,0
26,7	3,3	20,0

*Las Intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y la morfología del cristal.

5

Adicionalmente, en un tercer aspecto, la presente invención está dirigida al ácido libre atorvastatina cristalino Forma A y sus hidratos, caracterizado por el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C en estado sólido (SSNMR) siguiente, en el cual el desplazamiento químico se expresa en partes por millón (ppm):

10

Asignación	Desplazamiento químico del carbono (ppm)*
C39	180,6
C39	174,3
C8	167,1
C8	166,3
C27	163,6
C27	161,5
El grupo siguiente de resonancias incluyen:	
C1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 26, 29, 33, 34, 36	141,8
	140,7

137,9
136,2
134,1
132,9
130,0
128,8 (meseta)
128,0
125,4
123,3
121,6
119,3
118,4
116,4
115,1
113,7
112,7

El grupo siguiente de resonancias incluyen:
C26, 35

71,3
70,0
69,1
68,6
65,3

El grupo siguiente de resonancias incluyen:
C11, 19, 30, 37

43,5
42,9
41,8
40,6
40,0
38,9
37,1

El grupo siguiente de resonancias incluyen:
C14, 22, 23

28,8
26,2
25,6
25,0
21,2
20,5
18,8
18,1

El pico a 8,4 ppm es una banda de espín secundaria

*Valores en ppm con respecto a tetrametilsilano (TMS) para 0 ppm; referenciados utilizando una muestra externa de adamantano, y siendo el ajuste la resonancia en campo ascendente para 29,5 ppm.

Adicionalmente, en un cuarto aspecto, la presente invención está dirigida al ácido libre atorvastatina cristalino Forma A y sus hidratos, caracterizado por el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹⁹F en estado sólido siguiente, en el cual el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

Asignación	Desplazamiento químico del flúor (ppm)*
F	-105,6
	-110,6
	-112,6
	-114,1

*Valores en ppm con respecto a CCl₃F a 0 ppm; referenciados por ajuste de la señal ¹⁹F del ácido trifluoroacético (TFA)-H₂O (1:1) para -76,54 ppm.

En un quinto aspecto, la presente invención está dirigida al ácido libre atorvastatina cristalino Forma B y sus hidratos, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X en polvo siguiente, expresado en términos de los valores 2θ, separaciones d, e Intensidades relativas con una intensidad relativa >20% medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación CuKα:

Grado 2θ	d (Å)	Intensidad Relativa* (>20%)
4,6	19,0	48,3
5,9	15,0	32,4
8,6	10,2	46,6
9,3	9,5	100,0
13,3	6,6	33,7
14,1	6,3	33,4
17,4	5,1	46,7
17,7	5,0	43,1
18,0	4,9	77,0
18,8	4,7	66,4
19,3	4,6	21,5
19,8	4,5	23,6
20,2	4,4	21,5
21,1	4,2	36,7
21,5	4,1	38,3
21,9	4,1	31,6
23,6	3,8	44,8

*Las Intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y la morfología del cristal.

5 Como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, las nuevas formas cristalinas de ácido libre atorvastatina son útiles como agentes hipolipidémicos e hipocolesterolémicos, y como agentes en el tratamiento de osteoporosis, hiperplasia prostática benigna, y Enfermedad de Alzheimer.

Otra realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica para administración de una cantidad eficaz de ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o Forma B en forma unitaria de dosificación en los métodos de
10 tratamiento mencionados anteriormente. Por último, la presente invención está dirigida a métodos para producción de ácido libre atorvastatina Formas A y B.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se describe adicionalmente por los ejemplos no limitantes siguientes que se refieren a las Figuras 1 a 4 adjuntas, de las cuales se dan a continuación
15 breves detalles.

Figura 1

Difractograma del ácido libre atorvastatina Forma A realizado en un difractoro Bruker D5000.

20 Figura 2

Difractograma del ácido libre atorvastatina Forma B realizado en un difractoro Bruker D5000.

Figura 3

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido del ácido
25 libre atorvastatina Forma A.

Figura 4

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{19}F en estado sólido del ácido libre atorvastatina Forma A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 El término "cristalino" tal como se utiliza en esta memoria, hace referencia a un sólido formado por repetición del patrón tridimensional de átomos, iones o moléculas y que tiene distancias fijas entre las partes constituyentes y que puede ser identificado adicionalmente por un experto en la técnica utilizando métodos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X, NMR en estado sólido, espectroscopia Raman, espectroscopia infrarroja y análogos. Ejemplos de sólidos cristalinos descritos en la presente
35

solicitud incluyen el ácido libre atorvastatina cristalino Forma A y Forma B. El ácido libre atorvastatina cristalino Forma A y Forma B puede caracterizarse por sus patrones de difracción de rayos X en polvo y/o por sus espectros de resonancia magnética nuclear en estado sólido.

5 **Difracción de Rayos X en Polvo**

Las Formas A y B del ácido libre atorvastatina se caracterizaron por sus patrones de difracción de rayos X en polvo. Así, los patrones de difracción de rayos X de las Formas A y B se realizaron en un difractómetro Bruker D5000 utilizando radiación de cobre (longitud de onda 1:1,54056). El voltaje y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 50 mA, respectivamente. Las rendijas de divergencia y dispersión se ajustaron a 1 mm, y la rendija de recepción se ajustó a 0,6 mm. La radiación difractada se detectó por medio de un detector Kevex PSI. Se utilizó un barrido continuo theta-dos theta a 2,4°/min (paso de 1 s/0,04°) desde 2θ 3,0 a 40°. Se analizó un patrón de alúmina para comprobar la alineación del instrumento. Los datos se recogieron y analizaron utilizando el soporte lógico Bruker Axis, Version 7.0. Las muestras se prepararon colocándolas en un soporte de cuarzo. Debe indicarse que Bruker Instruments ha adquirido Siemens; por tanto, el instrumento Bruker D5000 es esencialmente el mismo que un Siemens D5000.

La Tabla 1 enumera los valores 2θ y las intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa >20% en la muestra para el ácido libre atorvastatina cristalino Formas A y B:

TABLA 1: INTENSIDADES Y LOCALIZACIONES PICO DE LAS LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA EL ÁCIDO LIBRE ATORVASTATINA, FORMAS A Y B

FORMA A		FORMA B	
Grado 2θ	Intensidad Relativa (>20%)	Grado 2θ	Intensidad Relativa (>20%)
4,7	49,5	4,6	48,3
6,0	25,9	5,9	32,4
8,9	46,0	8,6	46,6
9,1	63,0	9,3	100,0
9,4	100,0	13,3	33,7
13,2	20,5	14,1	33,4
14,1	29,5	17,4	46,7
17,8	55,8	17,7	43,1
18,1	98,1	18,0	77,0
18,9	63,8	18,8	66,4
19,9	23,9	19,3	21,5
20,2	29,3	19,8	23,5

20,6	32,4	20,2	21,5
21,8	50,1	21,1	36,7
22,1	57,5	21,5	38,3
22,5	28,4	21,9	31,6
23,7	57,1	23,6	44,8
25,9	21,0		
26,7	20,0		

Dado que únicamente se conocen dos formas cristalinas de ácido libre atorvastatina, cada forma puede identificarse y distinguirse de la otra forma cristalina sea por una sola línea de difracción de rayos X en polvo, por una combinación de líneas o por un patrón que es diferente de la difracción de rayos X en polvo de la otra forma.

Por ejemplo, la Tabla 2 enumera picos 2 θ simples exclusivos para el ácido libre atorvastatina Formas A y B, es decir, una serie de líneas de difracción de rayos X que son exclusivas para cada forma.

TABLA 2: ÁCIDO LIBRE ATORVASTATINA, PICOS Y COMBINACIONES DE PICOS 2 θ EXCLUSIVOS DE LAS FORMAS A Y B

FORMA A Grado 2 θ	Forma B Grado 2 θ
8,9	8,6
20,6	17,4
22,5	21,1
25,9	21,5

Resonancia Magnética Nuclear en Estado Sólido

El ácido libre atorvastatina Forma A puede caracterizarse también por sus espectros de resonancia magnética nuclear en estado sólido. Así, se realizó el espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de la Forma A en un espectrómetro NMR Bruker-Biospin Avance DSX de 500 MHz.

¹⁹F SSNMR

Se compactaron fuertemente unos 15 mg de muestra en una giradora ("spinner") ZrO de 2,5 mm para cada muestra analizada. Se recogieron los espectros ¹⁹F unidimensionales a 295 K y a la presión atmosférica en una sonda de espín con ángulo mágico de polarización cruzada (CPMAS) Bruker-Biospin BL de 2,5 mm, posicionada en un espectrómetro NMR Bruker-Biospin Avance DSX de 500 MHz, de luz ancha. Las muestras se posicionaron en el ángulo mágico y se giraron a 35,0 kHz, correspondiente a la velocidad de espín máxima especificada para las giradoras de 2,5 mm. La rápida velocidad de espín minimizaba las intensidades de las bandas de espín secun-

darias y proporcionaba un desacoplamiento casi completo de las señales ^{19}F de los protones. El número de barridos se ajustó individualmente para cada muestra a fin de obtener una relación señal/ruido (S/N) adecuada. Típicamente, se adquirieron 150 barridos. Antes de la adquisición de ^{19}F , se midieron los tiempos de relajación de ^{19}F por una técnica de inversión con recuperación. El retraso de reciclo para cada muestra se ajustó luego a cinco veces el tiempo de relajación de ^{19}F más largo en la muestra, lo que aseguraba la adquisición de espectros cuantitativos. Se sustrajo un ruido de fondo debido a la vibración de la sonda en cada barrido alterno después de presaturación de la señal ^{19}F . Los espectros se referenciaron utilizando una muestra externa de ácido trifluoroacético (diluido al 50% v/v con agua), ajustando su resonancia a -76,54 ppm.

^{13}C SSNMR

Se compactaron fuertemente unos 80 mg de muestra en una giradora ("spinner") ZrO de 4 mm para cada muestra analizada. Se recogieron espectros ^{13}C unidimensionales a la presión atmosférica utilizando ^1H - ^{13}C CPMAS a 295 K en una sonda CPMAS Bruker BL de 4 mm, posicionada en un espectrómetro NMR Bruker-Biospin Avance DSX de 500 MHz, de luz ancha. Las muestras se giraron a 15,0 kHz correspondiente a la velocidad máxima de espín especificada para las giradoras de 4 mm. La velocidad de espín rápida minimizaba las intensidades de las bandas de espín secundarias. Para optimizar la sensibilidad de la señal, el tiempo de contacto en polimerización cruzada se ajustó a 1,5 ms, y el poder de desacoplamiento de los protones se ajustó a 100 kHz. El número de barridos se ajustó individualmente para cada muestra a fin de obtener una relación S/N adecuada. Típicamente, se adquirieron 1900 barridos con un retraso de reciclo de 5 segundos. Los espectros se referenciaron utilizando una muestra externa de adamantano, ajustando su resonancia en campo ascendente a 29,5 ppm.

Las Formas A y B cristalinas del ácido libre atorvastatina de la presente invención pueden existir tanto en formas anhidras como en formas hidratadas y solvatadas. En general, las formas hidratadas son equivalentes a las formas no hidratadas y deben considerarse abarcadas dentro del alcance de la presente invención. La Forma A cristalina existe preferiblemente como un hidrato. Preferiblemente, la Forma A contiene 0,6 moles de agua.

Las Formas A y B cristalinas del ácido libre atorvastatina de la presente invención, con indiferencia del grado de hidratación y/o solvatación, que tienen difractogra-

mas de rayos X en polvo, o SSNMR, equivalentes, están dentro del alcance de la presente invención.

Las nuevas formas cristalinas de ácido libre atorvastatina descritas en esta memoria tienen propiedades ventajosas. Por ejemplo, las Formas A y B tienen estabilidad química satisfactoria. Asimismo, la solubilidad de las Formas A y B en disolventes, con inclusión de agua y solución salina tamponada con fosfato, son comparables a la Forma I de atorvastatina cálcica (descrita en la Patente de los Estados Unidos Número 5.969.156).

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de ácido libre atorvastatina cristalino Formas A y B que comprende cristalizar ácido libre atorvastatina a partir de una solución en disolventes en condiciones que producen ácido libre atorvastatina cristalino Formas A y B.

Las condiciones precisas en las cuales se producen las Formas A y B cristalinas del ácido libre atorvastatina pueden determinarse empíricamente, y únicamente es posible dar cierto número de métodos que se han encontrado adecuados en la práctica.

Por ejemplo, la Forma A se puede obtener por preparación de una suspensión espesa de atorvastatina cálcica en agua con un disolvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo y análogos. La mezcla se filtra y el filtrado se acidifica con un ácido tal como, por ejemplo, un ácido inorgánico como ácido clorhídrico y análogos, seguido por eliminación del disolvente. El sólido se lava con agua y se seca para proporcionar la Forma A. Preferiblemente, la Forma I cristalina de atorvastatina cálcica se prepara en forma de suspensión espesa en una mezcla de aproximadamente 80 partes de agua y 20 partes de acetonitrilo, se filtra la mezcla, se acidifica el filtrado con HCl 1N, se elimina el disolvente, se lava el sólido resultante con agua y se seca a aproximadamente la temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas para proporcionar la Forma A.

Alternativamente, la Forma A se puede preparar por extracción con disolventes. Por ejemplo, la atorvastatina cálcica se prepara en forma de suspensión espesa en agua hasta que está mojada, seguido por la adición de un disolvente tal como, por ejemplo, metil-terc.butil-éter (MTBE), acetato de etilo y análogos. La suspensión se acidifica con un ácido como se describe anteriormente, se agita hasta que resulta una mezcla bifásica clara, se separa la fase orgánica, se elimina el disolvente, y el sólido resultante se disuelve en un disolvente tal como agua y acetonitrilo para proporcionar la Forma A. Pueden añadirse cristales de siembra de la Forma A después que el sólido

do se ha disuelto en la mezcla agua-acetonitrilo para acelerar la formación de la Forma A. Preferiblemente, la Forma I cristalina de atorvastatina cálcica se suspende en una mezcla de agua y MTBE, se acidifica la suspensión con HCl 1N, se separan las dos fases, se elimina el MTBE, se disuelve el sólido resultante en agua-acetonitrilo, se
5 añaden cristales de siembra de la Forma A y se aísla la Forma A por filtración.

La Forma B se prepara por calentamiento de la Forma A a aproximadamente 45°C a vacío durante aproximadamente un día. Preferiblemente, la Forma A se calienta en una estufa a aproximadamente 45°C a vacío durante aproximadamente un día. Alternativamente, la Forma A se expone a humedad relativa baja durante aproxima-
10 damente 72 días para proporcionar la Forma B. Preferiblemente, la Forma A se guarda en una cámara de humedad relativa baja preparada utilizando pentóxido de fósforo durante aproximadamente 72 días para proporcionar la Forma B.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una gran diversidad de formas de dosificación oral y parenteral. Así, los compuestos
15 de la presente invención pueden administrarse por inyección, es decir, por vías intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inhalación, por ejemplo por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica.

20 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubli-
25 zantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglomerantes, conservantes, agentes de desintegración de tabletas, o un material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se encuentra en mezcla con el componente activo finamente dividido.

En las tabletas, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las
30 propiedades aglomerantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y tabletas contienen preferiblemente desde dos o diez a aproximadamente setenta por ciento del compuesto activo. Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar común, lactosa, pectina, dextrina,
35 almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de

punto de fusión bajo, manteca de cacao, etcétera. El término "preparación" tiene por objeto incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un vehículo que proporciona una cápsula en la cual el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que se encuentra por tanto en asociación con él. Análogamente, se incluyen sellos y pastillas. Tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos, y pastillas pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparación de supositorios, se funde primeramente una cera de punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa homogéneamente en ella el componente activo, por ejemplo por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y se solidifica de este modo.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, enemas de retención, y emulsiones, por ejemplo soluciones en agua o agua-propilenglicol. Para inyección parenteral, pueden formularse preparaciones líquidas disueltas en solución acuosa de polietilenglicol.

Pueden prepararse soluciones acuosas adecuadas para uso oral por disolución del componente activo en agua y adición de colorantes, saborizantes, agentes estabilizadores, y agentes espesantes adecuados según se desee.

Pueden prepararse suspensiones acuosas adecuadas para uso oral por dispersión del componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboxi-metilcelulosa sólida, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco antes de su utilización, en preparaciones para administración oral en forma líquida. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, etcétera.

La preparación farmacéutica se encuentra preferiblemente en forma unitaria de dosificación. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de la preparación, tales como tabletas empaquetadas, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma unitaria de dosificación puede ser una cápsula,

tableta, sello, o pastilla proplamente dicha, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma empaquetada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede modificarse o ajustarse desde 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente 2,5 mg a 80 mg de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. En caso deseado, la composición puede contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

En el uso terapéutico como agentes hipolipídémicos y/o hipocolesterolémicos y agentes para tratar la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna, y la Enfermedad de Alzheimer, las Formas A y B cristalinas de ácido libre atorvastatina utilizadas en el método farmacéutico de esta invención se administran a la dosificación inicial de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 80 mg al día. Se prefiere un intervalo diario de dosificación de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg. Las dosificaciones, sin embargo, pueden modificarse dependiendo de los requerimientos del paciente, la gravedad de la condición que se esté tratando, y el compuesto que se emplee. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después de ello, la dosificación se aumenta por pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias de que se trate. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día, en caso deseado.

Los ejemplos no limitantes siguientes ilustran los métodos preferidos por los inventores para preparar los compuestos de la invención.

25

EJEMPLO 1

Ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenil-amino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico.

Ácido Libre Atorvastatina Forma A

Método A

30

En un vaso de precipitados de 600 ml, se preparó una suspensión espesa añadiendo 100 ml de acetonitrilo (ACN) y 400 ml de agua desionizada (20:80 ACN:agua) a 0,5 gramos de atorvastatina cálcica cristalina Forma I (Patente U.S. 5.989.156). La suspensión espesa se agitó en las condiciones del ambiente durante 15 minutos. Se separó por filtración a vacío todo el material no disuelto, utilizando un filtro de membrana de nailon-66 de 0,45 μ m. Se determinó que el pH del filtrado era 6,5-7,0, valor

35

que se ajustó luego a pH 2,35 con HCl 1N. Se formó un precipitado turbio y se determinó por PLM que estaba constituido por gotitas finas de aceite. Se evaporó el disolvente y se pasó nitrógeno sobre el espacio de cabeza de la solución con agitación hasta que se formó un precipitado blanco denso (~15 minutos). La suspensión espesa se filtró a vacío a través de un filtro de membrana de nailon-66 de 0,45 µm. Los sólidos se lavaron luego con 100 ml de agua desionizada y se secaron al aire en las condiciones del ambiente durante 24 horas para proporcionar 0,3 gramos de ácido libre atorvastatina cristalino Forma A.

Método B

Se puso atorvastatina cálcica cristalina Forma I (Patente U.S. 5.989.156) (10 gramos) en un matraz Erlenmeyer (4 l). Se añadió agua (1 l) al matraz junto con una varilla de agitación magnética. Se agitó el contenido hasta que los sólidos estuvieron totalmente mojados. Con agitación, se añadió MTBE (metil-terc.butil-éter - 1 l) a la mezcla de reacción para formar una suspensión blanca. Se añadió luego ácido clorhídrico (20 ml - solución 1N) a la suspensión con agitación. Los contenidos se agitaron hasta que se obtuvo una mezcla clara (2 fases) (aprox. 5 min). La mezcla se transfirió luego a un embudo separador (4 l). El contenido se mezcló bien, y se separaron las capas. La capa acuosa (fase inferior) se puso nuevamente en el embudo separador y se añadió MTBE adicional (1 l). Se mezclaron bien los contenidos, y se separaron las capas. Se desechó la capa acuosa, y la capa de MTBE se reunió con la capa de MTBE de la primera extracción. Las capas de MTBE reunidas se pusieron de nuevo en el embudo y se añadió agua (0,5 l). Se mezclaron bien los contenidos, y se separaron las capas. Se desechó la capa acuosa, y la capa de MTBE se puso en un matraz de fondo redondo (3 l). Se eliminó luego el MTBE por evaporación rotativa produciendo una película delgada o sólido amorfo. La película/sólido se disolvió con acetonitrilo (0,2 l) para formar una solución. Se añadió agua (0,8 l) a la solución con agitación, utilizando una varilla de agitación magnética. Se formó una suspensión blanca que aparecía en forma de gotitas de aceite por PLM (microscopía con luz polarizada). Se añadieron cristales de siembra del ácido libre atorvastatina Forma A. El contenido se agitó luego rápidamente bajo una purga de nitrógeno durante aproximadamente una hora. Se aislaron los sólidos por filtración a vacío utilizando un embudo Büchner provisto de un papel de filtro (#2). Los sólidos se enjuagaron utilizando agua (0,5 l), y se pusieron en una cápsula de cristalización. La cápsula se puso en una estufa a 25°C manteniendo nitrógeno hasta sequedad (aprox. 1 día). Este procedimiento proporcionó el ácido libre atorvastatina cristalino Forma A con un rendimiento de aproximadamente 92%.

Ácido Libre Atorvastatina Forma B**Método A**

Se mantuvo ácido libre atorvastatina cristalino Forma A (Ejemplo 1) en una estufa de vacío a 45°C (purga con nitrógeno, vacío del laboratorio) durante aproximadamente un día para proporcionar el ácido libre atorvastatina cristalino Forma B.

5

Método B

Se mantuvo ácido libre atorvastatina cristalino Forma A (Ejemplo 1) en una cámara de humedad relativa baja (preparada utilizando pentóxido de fósforo) durante aproximadamente 72 días para proporcionar el ácido libre atorvastatina cristalino Forma B.

10

REIVINDICACIONES

1.- Un ácido libre atorvastatina cristalino.

2.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2 θ siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 8,9, 20,6, 22,5, ó 25,9.

3.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2 θ siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 4,7, 6,0, 8,9, 9,1, 9,4, 13,2, 14,1, 17,8, 18,1, 18,9, 19,9, 20,2, 20,6, 21,8, 22,1, 22,5, 23,7, 25,9 y 26,7.

4.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A hidrato de ésta que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2 θ siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 8,9, 20,6, 22,5, ó 25,9.

5.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A hidrato de ésta que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2 θ siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 4,7, 6,0, 8,9, 9,1, 9,4, 13,2, 14,1, 17,8, 18,1, 18,9, 19,9, 20,2, 20,6, 21,8, 22,1, 22,5, 23,7, 25,9 y 26,7.

6.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: 18,1, 18,8, 20,5, y 21,2.

7.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: 161,5, 163,6, 166,3, 167,1, 174,3, y 180,6.

8.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: 18,1, 18,8, 20,5, 21,2, 25,0, 25,5, 26,2, 26,8, 37,1, 38,9, 40,0, 40,6, 41,8, 42,9, 43,5, 65,3, 68,6, 69,1, 70,0, 71,3, 112,3, 113,7, 115,1, 116,4, 118,4, 119,3, 121,6, 123,3, 125,4, 128,0, 128,8 (meseta), 130,0, 132,9, 134,1, 135,2, 137,9, 140,7, 141,8, 161,5, 163,6, 166,3, 167,1, 174,3, y 180,6.

9.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{19}F en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: -114,1, -112,6, -110,6, ó -105,6.

10.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A hidrato de ésta caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{19}F en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: -114,1, -112,6, -110,6, ó -105,6.

5 11.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma B o uno de sus hidratos que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2θ siguientes medidos utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$: 8,6, 17,4, 21,1, ó 21,5.

10 12.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma B o hidrato de ésta que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2θ siguientes medidos utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$: 4,6, 5,9, 8,6, 9,3, 13,3, 14,1, 17,4, 17,7, 18,0, 18,8, 19,3, 19,8, 20,2, 21,1, 21,5, 21,9, y 23,6.

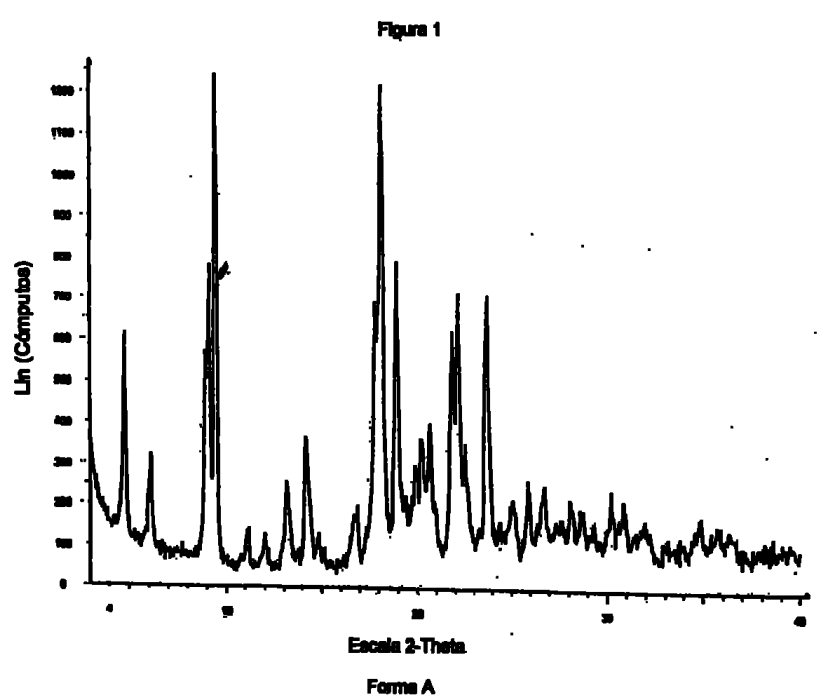
15 13.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma B que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2θ siguientes medidos utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$: 4,6, 5,9, 8,6, 9,3, 13,3, 14,1, 17,4, 17,7, 18,0, 18,8, 19,3, 19,8, 20,2, 21,1, 21,5, 21,9, y 23,6.

14.- Una composición farmacéutica que comprende ácido libre atorvastatina cristalino en mezcla con al menos un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 15.- Un método de tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna, y Enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un hospedador que padece de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en forma unitaria de dosificación.

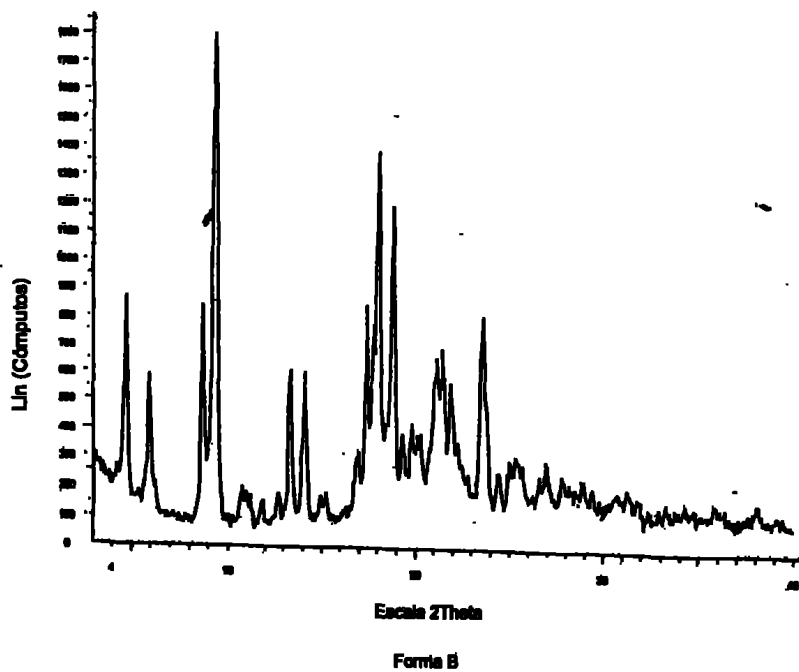
RESUMEN

Se describen nuevas formas cristalinas de ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (ácido libre atorvastatina) designadas Forma A y Forma B, caracterizadas por su patrón de difracción de rayos X en polvo y sus espectros NMR en estado sólido, así como métodos para la preparación y composición farmacéutica de las mismas, que son útiles como agentes para el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna, y Enfermedad de Alzheimer, y para preparar sales de atorvastatina.



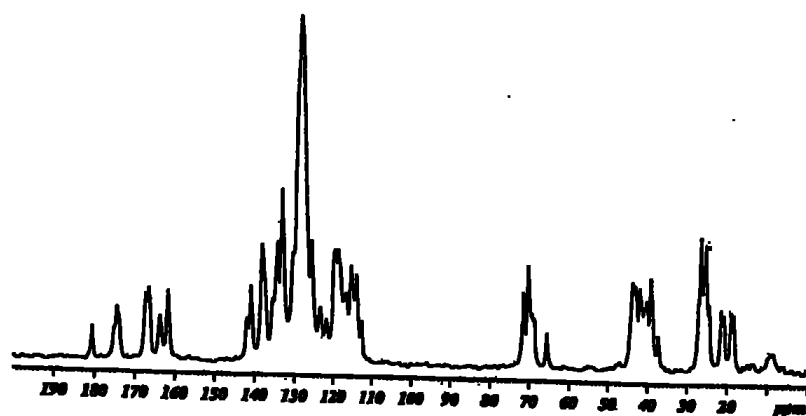
82

Figura 2



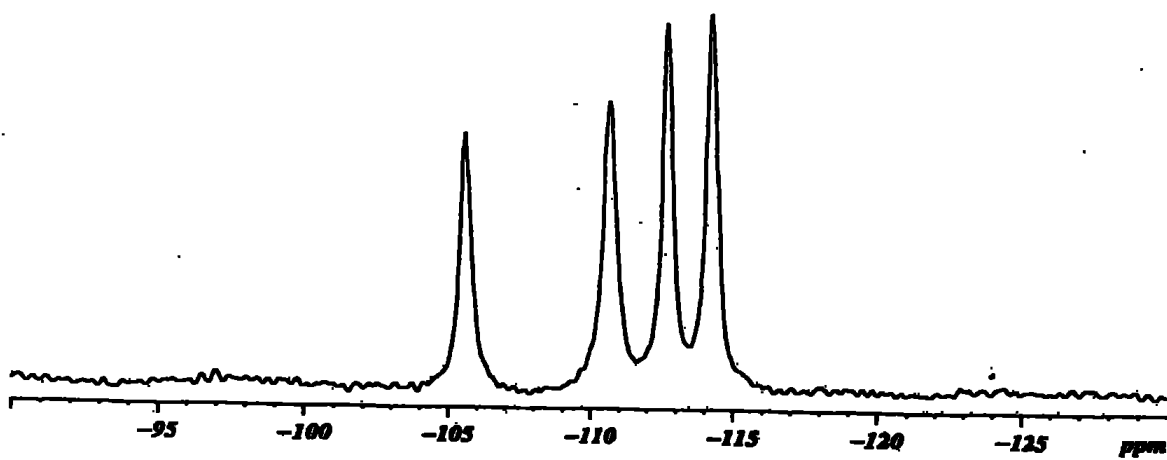
CP

Figure 3



54

Figura 4



55

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

FULLER, Grover, F. Jr.
Pfizer Inc
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América

Sello de Recibido del 12 de diciembre de 2005

Fecha de expedición: 08.12.2005

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25264A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002919

Fecha de presentación internacional: 06.09.2004

Fecha de prioridad: 17.09.2003

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Ambroa, J.R.
Tel: + 49 89 2399-8012

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25264A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002919

Fecha de presentación internacional: 06.09.2004

Fecha de prioridad: 17.09.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 207/34, A61K 31/40, A61P 3/06

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☒ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de 2 hojas, descritas a continuación:
 - ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 19.10.2004

Fecha de elaboración de este reporte: 08.12.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen

Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Seymour, L

Tel: + 49 89 2399-8694

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 – 16 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 16 recibida el 20.06.2005 con carta de fecha 13.07.2005

Dibujos, hojas

1/4-4/4 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 15 (con relación a la aplicación industrial)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 15 (con respecto a la aplicación industrial) en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

- La lista en papel ☐ no se presentó
☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-16
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-16
	No:	Reivindicaciones 1-40
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-14, 16
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002919

Re Sección III

La reivindicación 15 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones encontradas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Sección V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B-6 583 2951 D2: WO-A-02 43667 D3 US-A-4 681 893

2. La materia de la presente reivindicación es nueva (Art. 33(2) PCT), desde que ellos no revelan el ácido libre de atorvastatina cristalino: en D1 el ácido libre de atorvastatina es un aceite, en D2 se obtiene como una mezcla sólida con la forma lactona, y en D2 se obtiene como un material crudo que no se purifica.

3. Documento D1 se considera como el arte previo más anterior. El presente ácido libre de atorvastatina cristalino difiere de los revelados en D1 en que es cristalina sólida en lugar de aceite (ver D1, ejemplo 22) cuyo resultado es un producto más puro y estable (ver la presente descripción, p.3 líneas 27-29 y p.11, líneas 13-17).

El problema a ser resuelto por la presente invención puede estar relacionado como el suministro de un puro, una forma más estable de atorvastatina.

Previamente, este problema se ha resuelto por la formación de sales (ver D1-D3). La solución a este problema propuesto en las presentes reivindicaciones esta considerado como que involucra un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) desde que ninguno del arte anterior hace pensar en la formación de una forma del ácido libre de atorvastatina cristalino.

4. Aplicación Industrial (Artículo 33(4) del PCT)

Para la evaluación de la presente reivindicación 15 sobre si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo,

66
69

reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VIII

Las reivindicaciones 2-13 comprende todos los rasgos de la reivindicación 1 y 16 y no son por consiguiente apropiadamente formuladas como reivindicaciones dependientes en lo último (Artículo 6 y Regla 6.4 del PCT). Además una referencia a la Reivindicación 1 se ha omitido de la Reivindicación 14.

Contrario al Artículo 6 del PCT, la Reivindicación 1 no contiene un nombre químico completo de atorvastatina (cf. p.1, líneas 6-8).

65

Patente
Solicitud Internacional PCT/IB2004/002919
Número del Abogado PC25264A PCT
Página 2 a 3

REIVINDICACIONES

1. Un ácido libre de atorvastatina cristalino
2. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 20 siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 8.9, 20.6, 22.5 ó 25.9.
3. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 20 siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 4.7, 6.0, 8.9, 9.1, 9.4, 13.2, 14.1, 17.8, 18.1, 18.9, 19.9, 20.2, 20.6, 21.8, 22.1, 22.5, 23.7, 25.9 y 26.7.
4. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma A que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 20 siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 8.9, 20.6, 22.5 ó 25.9.
5. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma A que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 20 siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 4.7, 6.0, 8.9, 9.1, 9.4, 13.2, 14.1, 17.8, 18.1, 18.9, 19.9, 20.2, 20.6, 21.8, 22.1, 22.5, 23.7, 25.9 y 26.7.
6. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: 18.1, 18.8, 20.5 y 21.2.
7. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: 161.5, 163.6, 166.3, 167.1, 174.3, y 180.6.
8. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: 18.1, 18.8, 20.5, 21.2, 25.0, 25.5, 26.2, 26.8, 37.1, 38.9, 40.0, 40.6, 41.8, 42.9, 43.5, 65.3, 68.6, 69.1, 70.0, 71.3, 112.3, 113.7, 115.1, 116.4, 118.4, 119.3, 121.6, 123.3,

125.4, 128.0, 128.8, (meseta), 130.0, 132.9 134.1, 135.2 137.9, 140.7, 141.8, 161.5, 163.6, 166.3, 167.1, 174.3, y 180.6.

9. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{19}F en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: -114.1, -112.6, -110.6 y -105.6.

10. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma A caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{19}F en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: -114.1, -112.6, -110.6 y -105.6.

11. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma B o uno de sus hidratos que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 20 siguientes medidos utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$: 8.6, 17.4, 21.1, y 21.5.

12. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma B o hidrato de esta que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 20 siguientes medidos utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$: 4.6, 5.9, 8.6, 9.3, 13.3, 14.1, 17.4, 17.7, 18.0, 18.8, 19.3, 19.8, 20.2, 21.1, 21.5, 21.9, y 23.6.

13. Un ácido libre de atorvastatina cristalino Forma B que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 20 siguientes medidos utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$: 4.6, 5.9, 8.6, 9.3, 13.3, 14.1, 17.4, 17.7, 18.0, 18.8, 19.3, 19.8, 20.2, 21.1, 21.5, 21.9, y 23.6.

14. Una composición farmacéutica que comprende ácido libre de atorvastatina cristalino en mezcla con al menos un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un método de tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna, y enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un hospedador que padece de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en forma unitaria de dosificación.

16. Un ácido hidrato libre de atorvastatina cristalino.

PATENT COOPERATION TREATY

67

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07850
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

DEC 12 2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

08.12.2005

Applicant's or agent's file reference
PC25284A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/002919

International filing date (day/month/year)
06.09.2004

Priority date (day/month/year)
17.09.2003

Applicant
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ambroa, J.R.
Tel. +49 89 2369-8012



✓

68

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25284A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/16
International application No. PCT/IB2004/002819		International filing date (day/month/year) 06.09.2004	Priority date (day/month/year) 17.09.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D207/34, A61K31/40, A61P3/08				
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 2 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 19.10.2004		Date of completion of this report 08.12.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Seymour, L. Telephone No. +49 89 2399-8694 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **69**
PCT/IB2004/002919

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ International search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the International application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the International application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-16 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 received on 20.07.2005 with letter of 13.07.2005

Drawings, Sheets

1A-4A as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002919

70

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 15 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 15 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

71

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002919

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14,16
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Claim 15 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

1. Reference is made to the following documents:

D1: US-B-6 583 2951 D2: WO-A-02 43667 D3: US-A-4 681 893

2. The subject-matter of the present claims is new (Article 33(2) PCT), since they do not disclose crystalline atorvastatin free acid: in D1 the free acid of atorvastatin is an oil, in D2 it is obtained as a solid mixture with the lactone form, and in D3 it is obtained as a crude material which is not further purified.
3. Document D1 is regarded as being the closest prior art. The present atorvastatin free acid differs from that disclosed in D1 in that it is a crystalline solid rather than an oil (see D1, example 22), which results in a purer, more stable product (see present description, p. 3, lines 27-29 and p. 11, lines 13-17).

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of a purer, more stable form of atorvastatin.

Previously, this problem has been solved by formation of salts (see D1-D3). The solution to this problem proposed in the present claims is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) since none of the prior art suggests the formation of a crystalline form of atorvastatin free acid.

4. **Industrial applicability (Article 33(4) PCT)**

For the assessment of the present claim 15 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO,

for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Claims 2-13 comprise all the features of claims 1 and 16 and are therefore not appropriately formulated as claims dependent on the latter (Article 6 and Rule 6.4 PCT). In addition a reference to claim 1 has been omitted from claim 14.

Contrary to Article 6 PCT, claim 1 does not contain the full chemical name of atorvastatin (cf. p. 1, lines 6-8).

74

Patent
International Application No.: PCT/IB2004/002919
Attorney Docket No. PC25264A PCT
Page 2 of 3

CLAIMS

1. A crystalline atorvastatin free acid.
2. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 8.9, 20.6, 22.5, or 25.9.
3. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 4.7, 6.0, 8.9, 9.1, 9.4, 13.2, 14.1, 17.8, 18.1, 18.9, 19.9, 20.2, 20.6, 21.8, 22.1, 22.5, 23.7, 25.9, and 26.7.
4. A crystalline Form A atorvastatin free acid ~~hydrate thereof~~ having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 8.9, 20.6, 22.5, or 25.9.
5. A crystalline Form A atorvastatin free acid ~~hydrate thereof~~ having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 4.7, 6.0, 8.9, 9.1, 9.4, 13.2, 14.1, 17.8, 18.1, 18.9, 19.9, 20.2, 20.6, 21.8, 22.1, 22.5, 23.7, 25.9, and 26.7.
6. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof characterized by solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance having the following chemical shifts expressed in parts per million: 18.1, 18.8, 20.5, and 21.2.
7. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof characterized by solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance having the following chemical shifts expressed in parts per million: 161.5, 163.6, 166.3, 167.1, 174.3, and 180.6.
8. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof characterized by solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance having the following chemical shifts expressed in parts per million: 18.1, 18.8, 20.5, 21.2, 25.0, 25.5, 26.2, 26.8, 37.1, 38.9, 40.0, 40.6, 41.8, 42.9, 43.5, 65.3, 68.6, 69.1, 70.0, 71.3, 112.3, 113.7, 115.1, 116.4, 118.4, 119.3, 121.6, 123.3, 125.4, 128.0, 128.8 (shoulder), 130.0, 132.9, 134.1, 135.2, 137.9, 140.7, 141.8, 161.5, 163.6, 166.3, 167.1, 174.3, and 180.6.
9. A crystalline Form A atorvastatin free acid or a hydrate thereof characterized by solid-state ^{19}F nuclear magnetic resonance having the following chemical shifts expressed in parts per million: -114.1, -112.6, -110.6, ~~or~~ and -105.6.
10. A crystalline Form A atorvastatin free acid ~~hydrate thereof~~ characterized by solid-state ^{19}F nuclear magnetic resonance having the following chemical shifts expressed in parts per million: -114.1, -112.6, -110.6, ~~or~~ and -105.6.

AMENDED SHEET

75

Patent
International Application No.: PCT/IB2004/002919
Attorney Docket No.: PC25264A PCT
Page 3 of 3

11. A crystalline Form B atorvastatin free acid or a hydrate thereof having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 20 values measured using CuK_α radiation: 8.6, 17.4, 21.1, ~~or~~ and 21.5.
12. A crystalline Form B atorvastatin free acid or a hydrate thereof having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 20 values measured using CuK_α radiation: 4.6, 5.9, 8.6, 9.3, 13.3, 14.1, 17.4, 17.7, 18.0, 18.8, 19.3, 19.8, 20.2, 21.1, 21.5, 21.9, and 23.6.
13. A crystalline Form B atorvastatin free acid having a X-ray powder diffraction pattern containing the following 20 values measured using CuK_α radiation: 4.6, 5.9, 8.6, 9.3, 13.3, 14.1, 17.4, 17.7, 18.0, 18.8, 19.3, 19.8, 20.2, 21.1, 21.5, 21.9, and 23.6.
14. A pharmaceutical composition comprising crystalline atorvastatin free acid in admixture with at least one pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.
15. A method of treating hyperlipidemia, hypercholesterolemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, and Alzheimer's Disease comprising administering to a host suffering therefrom a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 in unit dosage form.
16. A crystalline atorvastatin free acid hydrate.

AMENDED SHEET

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/IB2004/002919

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D207/34 A61K31/40 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 583 295 B1 (PFLAUM ZLATKO) 24 June 2003 (2003-06-24) example 22	1-15
A	WO 02/43667 A (ISHAI ETI ; TEVA PHARMA (IL); NIDDAM VALERIE (IL); LIDOR HADAS RAMY (I) 6 June 2002 (2002-06-06) example 1	1-15
A	US 4 681 893 A (ROTH BRUCE D) 21 July 1987 (1987-07-21) column 13, line 50 - line 54 column 1, line 9 - line 20	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 2004

Date of mailing of the international search report

08/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5516 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002919

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB2004/002919

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6583295	B1	24-06-2003	SI 20070 A 30-04-2000
		AT 271026 T 15-07-2004	
		AU 765373 B2 18-09-2003	
		AU 5528599 A 10-04-2000	
		CA 2343646 A1 30-03-2000	
		DE 69918697 D1 19-08-2004	
		EP 1114021 A1 11-07-2001	
		JP 2002526467 T 20-08-2002	
		NZ 509583 A 31-10-2003	
		CN 1318046 T 17-10-2001	
		EP 1466886 A2 13-10-2004	
		HU 0103007 A2 29-05-2002	
		WO 0017150 A1 30-03-2000	
		US 2003120086 A1 26-06-2003	
WO 0243667	A	06-06-2002	AU 3289102 A 11-06-2002
			CA 2427255 A1 06-06-2002
			CZ 20031595 A3 12-11-2003
			EP 1341785 A2 10-09-2003
			HU 0303555 A2 01-03-2004
			JP 2004514687 T 20-05-2004
			NO 20032200 A 24-06-2003
			SK 7212003 A3 02-03-2004
			WO 0243667 A2 06-06-2002
			US 2002099224 A1 25-07-2002
			AU 1792702 A 11-06-2002
			BR 0115892 A 28-10-2003
			CA 2429590 A1 06-06-2002
			CN 1489463 T 14-04-2004
			CZ 20031766 A3 18-08-2004
			DE 01998348 T1 26-08-2004
			EP 1363621 A1 26-11-2003
			ES 2215495 T1 16-10-2004
			JP 2004514694 T 20-05-2004
			NO 20032425 A 25-07-2003
			SK 8062003 A3 07-07-2004
			TR 200400815 T3 21-07-2004
			WO 0243732 A1 06-06-2002
			US 2003212279 A1 13-11-2003
			US 2002183378 A1 05-12-2002
			LT 2004018 A 27-09-2004
US 4681893	A	21-07-1987	AT 60602 T 15-02-1991
			AU 601981 B2 27-09-1990
			AU 7315987 A 03-12-1987
			CA 1268768 A1 08-05-1990
			DE 3767770 D1 07-03-1991
			DK 171588 B1 10-02-1997
			EP 0247633 A1 02-12-1987
			FI 872365 A ,B, 01-12-1987
			GR 3001415 T3 25-09-1992
			HK 119493 A 12-11-1993
			IE 60014 B1 18-05-1994
			JP 2019432 C 19-02-1996
			JP 7057751 B 21-06-1995
			JP 62289577 A 16-12-1987
			KR 9401006 B1 08-02-1994
			LU 90147 A9 10-12-1997

Form PCT/IB/2004 (patent family annex) (January 2004)

79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/IB2004/002919

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4681893	A	MX 9203095 A1	01-07-1992
		NL 970034 I1	03-11-1997
		NO 872259 A ,B,	01-12-1987
		NZ 220409 A	27-10-1989
		PH 24661 A	07-09-1990
		PH 26330 A	29-04-1992
		PT 84975 A ,B	01-06-1987
		ZA 8703438 A	28-12-1988



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ☐	USUARIO	RADICADOR
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		☐	☒
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		☐	☒
-Descripción de la invención.		☐	☒
-Dibujos de ser estos pertinentes.		☐	☒
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		☐	☒
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ☐	☐	☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☐	☐
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora al diseño.	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☐	☐
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐

Firma Responsable:

Fecha:

OLARTE RAISBECK

06127

81

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REGISTRO DE PATENTES Y COMERCIO
Solicitud No. 61021154 002000390 Folios 79
Fecha de Solicitud: 2006-01-03 09:21:12
Tipo de Solicitud: 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Industria: 2020 SECTOR DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE: 2006 03 03

06-21164

17-04-2006

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
AP DERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

tro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ANTHONY MICHAEL CAMPETA, JOSEPH FRANCIS KRZYZANIAK, JASON ALBERT LEONARD

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002919

Fecha Septiembre 6, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/026116 A1

Fecha Marzo 24, 2005

Título (54) FORMAS CRISTALINAS DE ACIDO [R-(R*, R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-8,8-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)-CARBONIL]-1H-PIRROL-1-HEPTANOICO.

Clasificación Internacional (51) C07D 207/34, A61K 31/40, A61P 3/06

Prioridad

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 17, 2003

(31) Número de Solicitud

60/503.592

Probante de pago No. 06-14418; 16668

Fecha 21/02/06, 02/03/06

REIVINDICACIONES

- 1.- Un ácido libre atorvastatina cristalino.
- 2.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2 θ siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 8,9, 20,8, 22,5, ó 25,9.
- 3.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2 θ siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 4,7, 6,0, 8,9, 9,1, 9,4, 13,2, 14,1, 17,8, 18,1, 18,9, 19,9, 20,2, 20,6, 21,8, 22,1, 22,5, 23,7, 25,9 y 26,7.
- 10 4.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A hidrato de ésta que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2 θ siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 8,9, 20,8, 22,5, ó 25,9.
- 15 5.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A hidrato de ésta que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los valores 2 θ siguientes medidos utilizando radiación CuK α : 4,7, 6,0, 8,9, 9,1, 9,4, 13,2, 14,1, 17,8, 18,1, 18,9, 19,9, 20,2, 20,6, 21,8, 22,1, 22,5, 23,7, 25,9 y 26,7.
- 20 6.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: 18,1, 18,8, 20,5, y 21,2.
- 25 7.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: 161,5, 163,6, 166,3, 167,1, 174,3, y 180,6.
- 30 8.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: 18,1, 18,8, 20,5, 21,2, 25,0, 25,5, 26,2, 26,8, 37,1, 38,9, 40,0, 40,6, 41,8, 42,9, 43,5, 65,3, 66,6, 69,1, 70,0, 71,3, 112,3, 113,7, 115,1, 116,4, 118,4, 119,3, 121,6, 123,3, 125,4, 128,0, 128,8 (meseta), 130,0, 132,9, 134,1, 135,2, 137,9, 140,7, 141,8, 161,5, 163,6, 166,3, 167,1, 174,3, y 180,6.
- 35 9.- Un ácido libre atorvastatina cristalino Forma A o uno de sus hidratos caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{19}F en estado sólido que tiene los desplazamientos químicos siguientes expresados en partes por millón: -114,1, -112,6, -110,6, ó -105,6.

81

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

83

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

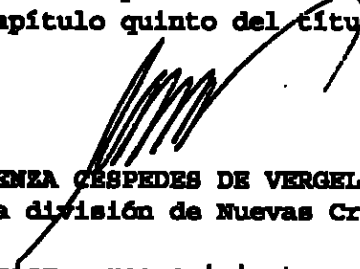
REFERENCIA	Radicación No.	06 21164
	Solicitud internacional	IB2004/002919
	Fecha inicio fase nacional	17/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	6534

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 JUN 2006
jramos