

DIVISIONAL

684

Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-107810-A-00000-0000

Fecha: 2003-12-09 17:04:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 202

EXP: 03 107 810 00010

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

03-107810-A

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL DE CALCIO DEL ACIDO [R-(R*,
R*)]-2-(4-ELUOROFEENIL)- β , δ -DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-
[(FENILAMINO)CARBONIL]-1H-PIRROL-1-HEPTANOICO (2:1)

SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

DIRECCION: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07350, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 09 de Noviembre de 2007

P2503000151.A

75



No. 03-107810- -00010-0000

Fecha: 2007-11-09 12:48:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 230

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 03.107.810

Solicitud de patente titulada: "FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL DE CALCIO
DEL ACIDO [R-(R*, R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)- β , δ -DIHIDROXI-5-(1-
METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)CARBONIL]-1H-PIRROL-1-
HEPTANOICO (2:1)"

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL** para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional.



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2003/000154A

SOLICITUD DE:

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
O APODERADO

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. X NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/01796

Fecha Mayo 21, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/004470

Fecha Enero 16, 2003

6

Título (54) FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL DE CALCIO DEL ACIDO [R-(R*, R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)- β , δ -DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)CARBONIL]-1H-PIRROL-1-HEPTANOICO (2:1)

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

Prioridad

SI

X

NO

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 29, 2001

(31) Número de Solicitud

60/302.049

9

Comprobante de pago No. 07-89,494

Fecha Octubre 31, 2007

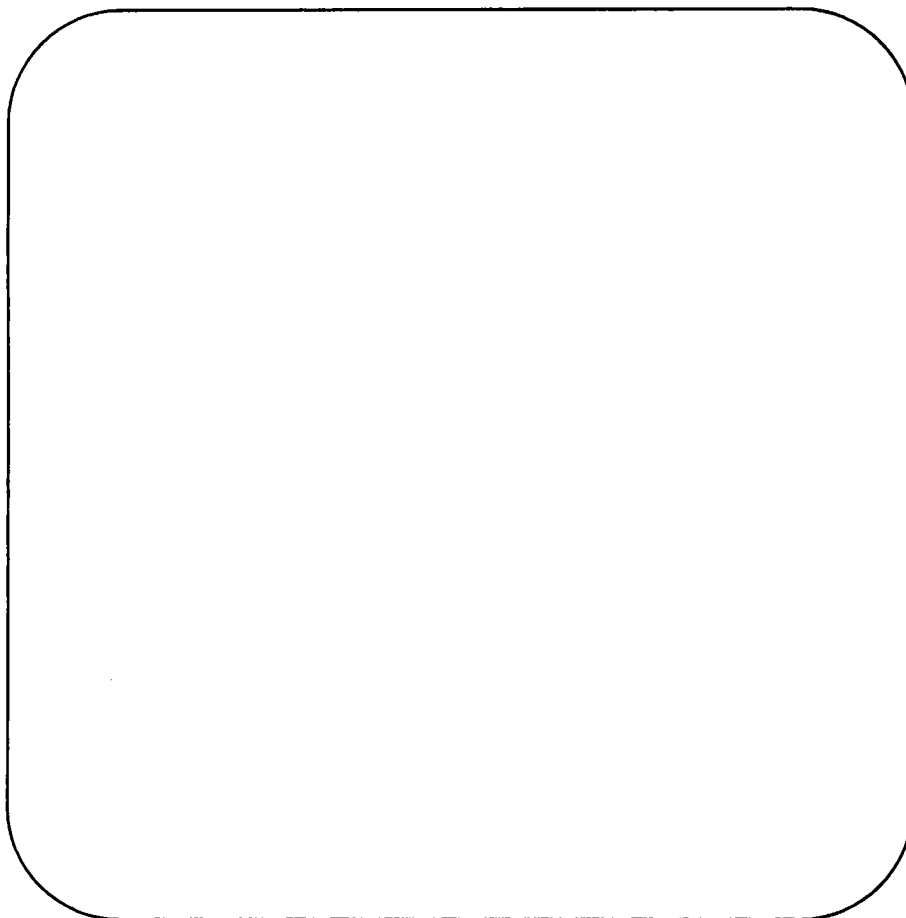
10

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. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 05-124.741
- ☐ Documento de cesión del interventor al solicitante o a su causante Ver expediente No. 03-107810
- ☐ 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. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

STEPHEN ROBERT BYRN

824 Barlow Street,
West Lafayette, Indiana 47906
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DAVID ANDREW COATES

2435 Neil Armstrong Dr. Apt 24,
West Lafayette, Indiana 47906
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

KAREN SUE GUSHURST

807 Columbia Street,
Lafayette, Indiana 47901
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

HENRY GRANT MORRISON II

2304 Osage Ct. Apt. 70,
Lafayette, Indiana 47909
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

AERI PARK

1717 Southworth Branco Dr.,
West Lafayette, Indiana 47906
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Koreana

PETINKA IVANOVA VLAHOVA

4702 Admirals Pointe Dr.,
Lafayette, Indiana 47909
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Búlgara

ZHENG JANE LI

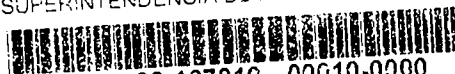
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

JOSEPH FRANCIS KRZYZANIAK

Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-107810-00010-0000

Fecha: 2007-11-09 12:48:31 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act: 329 CTOINFORMACION Folios: 230

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 89,494
FECHA : OCTUBRE 31 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67933953	31/10/2007	4,894,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

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 ejerce
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. Marlen Neira C

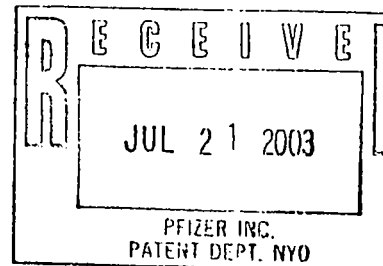
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución Mc. 2117 del 7 de octubre de 2003

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

El suscrito,

domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

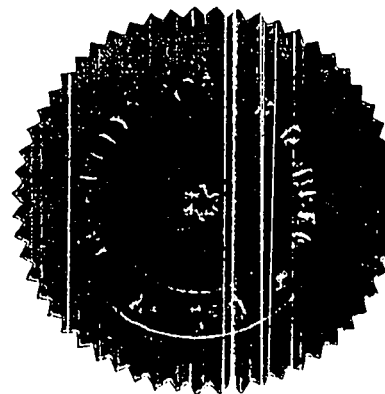
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which 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.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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

8

Notarial Certification

Certificación Notarial

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):

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

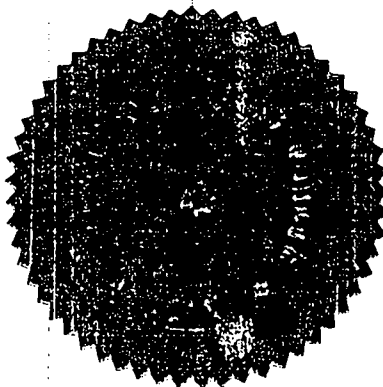
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

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



9

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

5. at London/à Londres

6. the/le 17 July 2003

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/sous No

G210433

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



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.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

W

(43) International Publication Date
16 January 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/004470 A1(51) International Patent Classification⁷: **C07D 207/34**,
A61K 31/40

(21) International Application Number: PCT/IB02/01796

(22) International Filing Date: 21 May 2002 (21.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/302,049 29 June 2001 (29.06.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BYRN, Stephen, Robert** [US/US]; 824 Barlow Street, West Lafayette, IN 47906 (US). **COATES, David, Andrew** [US/US]; 2435 Neil Armstrong Dr., Apt. 24, West Lafayette, IN 47906 (US). **GUSHURST, Karen, Sue** [US/US]; 807 Columbia Street, Lafayette, IN 47901 (US). **MORRISON, Henry, Grant, H** [US/US]; 2304 Osage Ct., Apt. 70, Lafayette, IN 47909 (US). **PARK, Aeri** [KR/US]; 1717 Southworth Branch Dr., West Lafayette, IN 47906 (US). **VLAHOVA, Petinka Ivanova** [BG/US]; 4702 Admirals Pointe Dr., Lafayette, IN 47909 (US). **LI, Zheng, Jane** [US/US];Pfizer Global Research and 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).(74) Agents: **LUMB, J., Trevor** et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

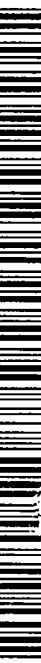
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning 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 CALCIUM SALT (2:1) (ATORVASTATIN)

(57) Abstract: Novel crystalline forms of [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β, Δ:-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt atorvastatin designated Form V, Form VI, Form VII, Form VIII, Form IX, Form X, Form XI, Form XII, Form XIII, Form XIV, Form XV, Form XVI, Form XVII, Form XVIII, and Form XIX are characterized by their X-ray powder diffraction, solid-state NMR, and/or Raman spectroscopy 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, and Alzheimer's disease.



WO 03/004470 A1

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 CALCIUM SALT (2:1) (ATORVASTATIN)

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel crystalline forms of atorvastatin which is known by the chemical name [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt useful as pharmaceutical agents, to methods for their production and isolation, to pharmaceutical compositions which include these compounds and a pharmaceutically acceptable carrier, as well as methods of using such compositions to treat subjects, including human subjects, suffering from hyperlipidemia, hypercholesterolemia, osteoporosis, and Alzheimer's disease.

10

15

BACKGROUND OF THE INVENTION

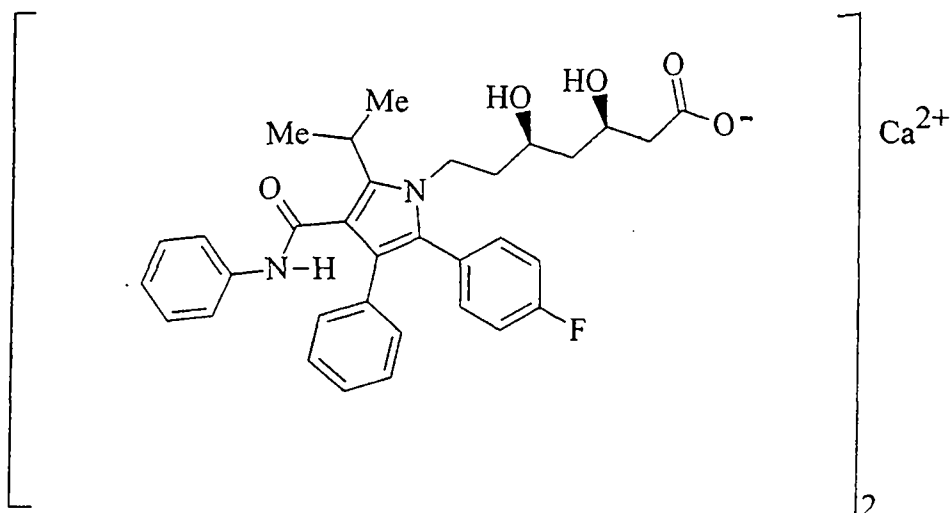
The conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) to mevalonate is an early and rate-limiting step in the cholesterol biosynthetic pathway. This step is catalyzed by the enzyme HMG-CoA reductase. Statins inhibit HMG-CoA reductase from catalyzing this conversion. As such, statins are collectively potent lipid lowering agents.

20

Atorvastatin calcium, disclosed in United States Patent No. 5,273,995, which is incorporated herein by reference, is currently sold as Lipitor® having the chemical name [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt (2:1) trihydrate and the formula

25

-2-



Atorvastatin calcium is a selective, competitive inhibitor 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.

5 United States Patent Number 4,681,893, which is incorporated herein by reference, discloses certain *trans*-6-[2-(3- or 4-carboxamido-substituted-pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxy-pyran-2-ones including *trans* ($\pm$)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N, 4-diphenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.

10 United States Patent Number 5,273,995, which is herein incorporated by reference, discloses the enantiomer having the R form of the ring-opened acid of *trans*-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N, 4-diphenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide, ie, [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)-carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid which is atorvastatin.

15 United States Patent Numbers 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; 5,998,633; and 6,087,511, which are herein incorporated by reference, disclose
20 various processes and key intermediates for preparing amorphous atorvastatin. Amorphous atorvastatin has unsuitable filtration and drying characteristics for large-scale production and must be protected from heat, light, oxygen, and moisture.

-3-

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.

International Published Patent Application Number WO 01/36384
5 allegedly discloses a polymorphic form of atorvastatin calcium.

Stable oral formulations of atorvastatin calcium are disclosed in United States Patent Numbers 5,686,104 and 6,126,971.

Atorvastatin is prepared as its calcium salt, ie, [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-
10 [(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt (2:1). The calcium salt is desirable since it enables atorvastatin to be conveniently formulated in, for example, tablets, capsules, lozenges, powders, and the like for oral administration. Additionally, there is a need to produce atorvastatin in a pure and crystalline form to enable formulations to meet exacting pharmaceutical
15 requirements and specifications.

Furthermore, the process by which atorvastatin is produced needs to be one which is amenable to large-scale production. Additionally, it is desirable that the product should be in a form that is readily filterable and easily dried. Finally, it is economically desirable that the product be stable for extended periods of time
20 without the need for specialized storage conditions.

We have now surprisingly and unexpectedly found novel crystalline forms of atorvastatin. Thus, the present invention provides atorvastatin in new crystalline forms designated Forms V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, and XIX. The new crystalline forms of atorvastatin are purer, more
25 stable, or have advantageous manufacturing properties than the amorphous product.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, the present invention is directed to crystalline Form V atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder
30 diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a

-4-

relative intensity of >10% measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

2 θ	Relative Intensity (>10%) ^a
4.9 (broad)	9
6.0	15
7.0	100
8.0 (broad)	20
8.6	57
9.9	22
16.6	42
19.0	27
21.1	35

^a Relative intensity of 4.9 (broad) 2 θ is 9.

Additionally, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form V atorvastatin expressed in terms of the 2 θ values was measured on an Inel (capillary) diffractometer:

5

2 θ
5.0
6.1
7.5
8.4 (broad)
8.7 (broad)
9.9
16.7
19.0
21.2

-5-

Further, the present invention is directed to crystalline Form V atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance (ssNMR) spectrum wherein chemical shift is expressed in parts per million:

Assignment	Chemical Shift
C12 or C25	185.7
C12 or C25	176.8
C16	166.9
<u>Aromatic Carbons</u>	138.7
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	136.3
	133.0
	128.4
	122.0
	117.0
	116.3
C8, C10	68.0
<u>Methylene Carbons</u>	43.1
C6, C7, C9, C11	
C33	25.6
C34	19.9

5

Additionally, the present invention is directed to crystalline Form V atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following Raman spectrum having peaks expressed in cm^{-1} :

-6-

3062

1652

1604

1528

1478

1440

1413

1397

1368

1158

1034

1001

825

245

224

130

16

In a preferred embodiment of the first aspect of the invention, crystalline Form V atorvastatin is a trihydrate.

In a second aspect, the present invention is directed to crystalline Form VI atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of $>10\%$ measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

5

-7-

2 θ	Relative Intensity (>10%) ^a
7.2	11
8.3	77
11.0	20
12.4	11
13.8	9
16.8	14
18.5	100
19.7 (broad)	22
20.9	14
25.0 (broad)	15

^a Relative intensity of 13.8 (broad) 2 θ is 9.

Additionally, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form VI atorvastatin expressed in terms of the 2 θ values was measured on an Inel (capillary) diffractometer:

2 θ
7.3
8.5
11.2
12.7
14.0
17.1 (broad)
18.7
19.9
21.1 (broad)
25.2 (broad)

Further, the present invention is directed to crystalline Form VI
atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following solid-state

-8-

^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum wherein chemical shift is expressed in parts per million:

Assignment	Chemical Shift
C12 or C25	176.5
C16 or C12 or C25	168.2
C16 or C12 or C25	163.1
C16 or C12 or C25	159.8
<u>Aromatic Carbons</u>	136.8
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	127.8
	122.3
	118.8
	113.7
C8, C10	88.2
C8, C10	79.3
	70.5
<u>Methylene Carbons</u>	43.3
C6, C7, C9, C11	36.9
	31.9
C33, C34	25.9
C33, C34	22.5

In a third aspect, the present invention is directed to crystalline Form VII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of >10% measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

-9-

2 θ	Relative Intensity (>10%)
8.6	76
10.2	70
12.4 (broad)	12
12.8 (broad)	15
17.6	20
18.3 (broad)	43
19.3	100
22.2 (broad)	14
23.4 (broad)	23
23.8 (broad)	26
25.5 (broad)	16

Additionally, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form VII atorvastatin expressed in terms of the 2 θ values was measured on an Inel (capillary) diffractometer:

2 θ
8.7
10.2
12.4
12.9
17.6
18.4
19.4
22.2
23.5
23.9
25.6

-10-

Further, the present invention is directed to crystalline Form VII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum wherein chemical shift is expressed in parts per million:

Assignment	Chemical Shift
C12 or C25	186.5
C12 or C25	183.3
C12 or C25	176.8
C16	166.5
	159.2
<u>Aromatic Carbons</u>	137.6
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	128.3
	122.3
	119.2
C8, C10	74.5
C8, C10	70.3
C8, C10	68.3
C8, C10	66.2
<u>Methylene Carbons</u>	43.5
C6, C7, C9, C11	40.3
C33, C34	26.3
C33, C34	24.9
C33, C34	20.2

5 Additionally, the present invention is directed to crystalline Form VII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following Raman spectrum having peaks expressed in cm^{-1} :

-11-

Raman Spectrum

3060

2927

1649

1603

1524

1476

1412

1397

1368

1159

1034

998

824

114

In a preferred embodiment of the third aspect of the invention, crystalline Form VII atorvastatin is a sesquihydrate.

In a fourth aspect, the present invention is directed to crystalline Form VIII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of $>10\%$ measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

-12-

22

2 θ	Relative Intensity (>10%) ^a
7.5	61
9.2	29
10.0	16
12.1	10
12.8	6
13.8	4
15.1	13
16.7 (broad)	64
18.6 (broad)	100
20.3 (broad)	79
21.2	24
21.9	30
22.4	19
25.8	33
26.5	20
27.4 (broad)	38
30.5	20

^a Relative intensity of 12.8 2 θ is 6 and
13.8 2 θ is 4.

Additionally, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form VIII atorvastatin expressed in terms of the 2 θ values was measured on an Inel (capillary) diffractometer:

2 θ
7.5
9.3
10.1
12.2
12.8



-13-
20
13.8
15.1
16.6-16.9
18.5-18.9
20.2-20.6
21.3
22.0
22.5
25.9
26.5
27.4 (broad)
30.6

Further, the present invention is directed to crystalline Form VIII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum wherein chemical shift is expressed in parts per million:



Assignment	Chemical Shift
C12 or C25	186.1
C12 or C25	179.5
C16	167.9
C16	161.0
<u>Aromatic Carbons</u>	139.4
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	132.9
	128.7
	124.7
	121.8
	116.6
C8, C10	67.0

-14-

Assignment	Chemical Shift
<u>Methylene Carbons</u>	43.3
C6, C7, C9, C11	
C33, C34	26.7
C33, C34	24.7
C33, C34	20.9
C33, C34	20.1

Additionally, the present invention is directed to crystalline Form VIII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following Raman spectrum having peaks expressed in cm^{-1} :

<u>Raman Spectrum</u>
3065
2923
1658
1603
1531
1510
1481
1413
997
121

5 In a preferred embodiment of the fourth aspect of the invention, crystalline Form VIII atorvastatin is a dihydrate.

In a fifth aspect, the present invention is directed to crystalline Form IX atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of $>10\%$ measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

10

-15-

2 θ	Relative Intensity (>10%)
8.8	50
9.4 (broad)	32
11.2-11.7 (broad)	26
16.7	59
17.5 (broad)	33
19.3 (broad)	55
21.4 (broad)	100
22.4 (broad)	33
23.2 (broad)	63
29.0 (broad)	15

Additionally, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form IX atorvastatin expressed in terms of the 2 θ values was measured on an Inel (capillary) diffractometer:

2 θ
9.0
9.4
10.0 - 10.5 (broad)
11.8 - 12.0 (broad)
16.9
17.5 (broad)
19.4 (broad)
21.6 (broad)
22.6 (broad)
23.2 (broad)
29.4 (broad)

In a sixth aspect, the present invention is directed to crystalline Form X atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder

-16-

diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of $>10\%$ measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

2θ	Relative Intensity ($>10\%$)
4.7	35
5.2	24
5.8	11
6.9	13
7.9	53
9.2	56
9.5	50
10.3 (broad)	13
11.8	20
16.1	13
16.9	39
19.1	100
19.8	71
21.4	49
22.3 (broad)	36
23.7 (broad)	37
24.4	15
28.7	31

5 Additionally, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form X atorvastatin expressed in terms of the 2θ values was measured on an Inel (capillary) diffractometer:

27

-17-
20
4.7
5.2
5.8
6.9
7.9
9.2
9.6
10.2-10.4
11.9
16.2
16.9
19.1
19.9
21.5
22.3-22.6
23.7-24.0 (broad)
24.5
28.8

Further, the present invention is directed to crystalline Form X atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum wherein chemical shift is expressed in parts per million:

Assignment	Chemical Shift
C12 or C25	187.0
C12 or C25	179.5
C16	165.5
C16	159.4

-18-



Assignment	Chemical Shift
<u>Aromatic Carbons</u>	137.9
C2-C5, C13-C18,	134.8
C19-C24, C27-C32	129.4
	127.9
	123.2
	119.9
C8, C10	71.1
<u>Methylene Carbons</u>	43.7
C6, C7, C9, C11	40.9
C33	26.4
	25.3
C34	20.3
	18.3

Additionally, the present invention is directed crystalline Form X atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following Raman spectrum having peaks expressed in cm^{-1} :

Raman Spectrum
3062
2911
1650
1603
1525
1478
1411
1369
1240
1158
1034
999

-19-

Raman Spectrum
824
116

29

In a preferred embodiment of the sixth aspect of the invention, crystalline Form X atorvastatin is a trihydrate.

5 In a seventh aspect, the present invention is directed to crystalline Form XI atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of $>10\%$ measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

2θ	Relative Intensity ($>10\%$)
10.8 (broad)	58
12.0	12
13.5	11
16.5	52
17.6-18.0 (broad)	35
19.7	82
22.3	100
23.2	26
24.4	28
25.8	17
26.5	30
27.3	31
28.7	19
29.5	12
30.9 (broad)	17
32.8 (broad)	11
33.6 (broad)	15
36.0 (broad)	15
38.5 (broad)	14

-20-

In an eighth aspect, the present invention is directed to crystalline Form XII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of $>10\%$ measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

2θ	Relative Intensity ($>10\%$) ^a
5.4	11
7.7	24
8.0	25
8.6	42
8.9	25
9.9	36
10.4 (broad)	24
12.5	18
13.9 (broad)	9
16.2	10
17.8	70
19.4	100
20.8	51
21.7	13
22.4-22.6 (broad)	18
24.3	19
25.5	24
26.2	11
27.1	8

^a Relative intensity of 13.9 (broad) 2θ is 9 and 27.1 2θ is 8.

Additionally, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form XII atorvastatin expressed in terms of the 2θ values was measured on an Inel (capillary) diffractometer:

-21-



20
5.4
7.7
8.1
8.6
8.9
10.0
10.5
12.6
14.0 (broad)
16.2
17.9
19.4
20.9
21.8
22.5 - 22.8 (broad)
24.4
25.6
26.4
27.2

Additionally, the present invention is directed crystalline Form XII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following Raman spectrum having peaks expressed in cm^{-1} :

Raman Spectrum
3064
2973
2926
1652
1603
1527

-22-

Raman Spectrum

1470

1410

1367

1240

1159

1034

1002

823

In a ninth aspect, the present invention is directed to crystalline Form XIII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of $>10\%$ measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

5

2θ	Relative Intensity ($>10\%$)
8.4	100
8.9	82
15.7 (broad)	45
16.4 (broad)	46
17.6 (broad)	57
18.1 (broad)	62
19.7 (broad)	58
20.8 (broad)	91
23.8 (broad)	57

In a tenth aspect, the present invention is directed to crystalline Form XIV atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a

-23-

relative intensity of >10% measured on a Bruker D5000 diffractometer with
CuK $_{\alpha}$ radiation:

23

2 θ	Relative Intensity (>10%)
5.4	41
6.7	31
7.7	100
8.1	35
9.0	65
16.5 (broad)	15
17.6 (broad)	17
18.0 – 18.7 (broad)	21
19.5 (broad)	18

In an eleventh aspect, the present invention is directed to crystalline
Form XV atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray
5 powder diffraction pattern expressed in terms of the 2 θ and relative intensities
with a relative intensity of >10% measured on a Bruker D5000 diffractometer
with CuK $_{\alpha}$ radiation:

2 θ	Relative Intensity (>10%)
5.7	26
6.1	21
6.8	18
7.5	39
8.1	39
8.5	42
9.5	33
10.5 (broad)	18
19.1 - 19.6 (broad)	32

-24-

In a twelfth aspect, the present invention is directed to crystalline Form XVI atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of >10% measured on a Bruker D5000 diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

2θ	Relative Intensity (>10%)
5.2	37
6.4	34
7.5	100
8.7	79
10.5 (broad)	19
12.0 (broad)	10
12.7 (broad)	17
16.7	26
18.3 (broad)	27
19.5	23
20.1 - 20.4 (broad)	37
21.2 - 21.9 (broad)	32
22.9 - 23.3 (broad)	38
24.4 - 25.0 (broad)	35

Additionally, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form XVI atorvastatin expressed in terms of the 2θ values was measured on a Shimadzu diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

2θ
7.6
8.8
10.2
12.5

35

-25-
2 θ
16.8
18.2
19.3
20.5
23.0
24.8

In addition, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form XVI atorvastatin expressed in terms of the 2 θ values was measured on an Inel (capillary) diffractometer:

2 θ
5.1
6.2
7.3
8.7
10.2 (broad)
12.0 (broad)
12.7 (broad)
16.7
18.0 (broad)
19.5 (broad)
20.0 - 20.5 (broad)
21.5 - 21.6 (broad)
22.9 - 23.3 (broad)
24.0 - 25.0 (broad)

In a thirteenth aspect, the present invention is directed to crystalline
5 Form XVII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray
powder diffraction pattern expressed in terms of the 2 θ and relative intensities

-26-

36

with a relative intensity of >10% measured on a Bruker D5000 diffractometer
with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

2 θ	Relative Intensity (>10%)
5.0	27
6.1	33
7.3	100
7.9	30
8.5	29
9.1	22
10.0	45
12.1 (broad)	24
14.8	17
16.0 - 16.5 (broad)	20
17.5 (broad)	28
19.0 (broad)	46
19.5	65
20.2 (broad)	47
21.3	64
21.6	55
22.0	45

5 In a fourteenth aspect, the present invention is directed to crystalline
Form XVIII atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following
X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2 θ and relative
intensities with a relative intensity of >10% measured on a Bruker D5000
diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

-27-

2 θ	Relative Intensity (>10%)
8.0	100
9.2 (broad)	52
9.7 (broad)	40
12.1	24
16.6 (broad)	48
18.5	67

27

Additionally, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form XVIII atorvastatin expressed in terms of the 2 θ values was measured on a Shimadzu diffractometer with CuK α radiation:

2 θ
7.7
9.3
9.9
12.2
16.8
18.5

5 In addition, the following X-ray powder diffraction pattern of crystalline Form XVIII atorvastatin expressed in terms of the 2 θ values was measured on an Inel (capillary) diffractometer:

2 θ
7.9
9.2 (broad)
9.8 (broad)
12.2 (broad)
16.7 (broad)
18.5

-28-

In a fifteenth aspect, the present invention is directed to crystalline Form XIX atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of the 2θ and relative intensities with a relative intensity of $>10\%$ measured on a Bruker D5000 diffractometer with $\text{CuK}\alpha$ radiation:

2θ	Relative Intensity ($>10\%$)
5.2	32
6.3	28
7.0	100
8.6	74
10.5	34
11.6 (broad)	26
12.7 (broad)	35
14.0	15
16.7 (broad)	30
18.9	86
20.8	94
23.6 (broad)	38
25.5 (broad)	32

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

A still further embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition for administering an effective amount of crystalline Form V, Form VI, Form VII, Form VIII, Form IX, Form X, Form XI, Form XII, Form XIII, Form XIV, Form XV, Form XVI, Form XVII, Form XVIII, or Form XIX atorvastatin in unit dosage form in the treatment methods mentioned above. Finally, the present invention is directed to methods for production of Form V, Form VI, Form VII, Form VIII, Form IX, Form X, Form XI, Form XII,

-29-

39

Form XIII, Form XIV, Form XV, Form XVI, Form XVII, Form XVIII, or
Form XIX atorvastatin.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

5 The invention is further described by the following nonlimiting examples
which refer to the accompanying Figures 1 to 35, short particulars of which are
given below.

Figure 1

Diffractiongram of Form V atorvastatin carried out on Shimadzu XRD-6000
diffractometer.

10 Figure 2

Diffractiongram of Form VI atorvastatin carried out on Shimadzu
XRD-6000 diffractometer.

Figure 3

15 Diffractiongram of Form VII atorvastatin carried out on Shimadzu
XRD-6000 diffractometer.

Figure 4

Diffractiongram of Form VIII atorvastatin carried out on Shimadzu
XRD-6000 diffractometer.

Figure 5

20 Diffractiongram of Form IX atorvastatin carried out on Shimadzu
XRD-6000 diffractometer.

Figure 6

Diffractiongram of Form X atorvastatin carried out on Shimadzu XRD-6000
diffractometer.

25 Figure 7

Diffractiongram of Form XI atorvastatin carried out on Shimadzu
XRD-6000 diffractometer.

40

Figure 8

Diffractiongram of Form XII atorvastatin carried out on Shimadzu XRD-6000 diffractometer.

Figure 9

5 Diffractiongram of Form XIII atorvastatin carried out on Shimadzu XRD-6000 diffractometer.

Figure 10

Diffractiongram of Form XIV atorvastatin carried out on Bruker D 5000 diffractometer.

10 Figure 11

Diffractiongram of Form XV atorvastatin carried out on Bruker D 5000 diffractometer.

Figure 12

15 Diffractiongram of Form XVI atorvastatin carried out on Bruker D 5000 diffractometer.

Figure 13

Diffractiongram of Form XVII atorvastatin carried out on Bruker D 5000 diffractometer.

Figure 14

20 Diffractiongram of Form XVIII atorvastatin carried out on Bruker D 5000 diffractometer.

Figure 15

Diffractiongram of Form XIX atorvastatin carried out on Bruker D 5000 diffractometer.

25 Figure 16

Diffractiongram of Form V atorvastatin carried out on Inel XRG-3000 diffractometer.

21

Figure 17

Diffractiongram of Form VI atorvastatin carried out on Inel XRG-3000 diffractometer.

Figure 18

5 Diffractiongram of Form VII atorvastatin carried out on Inel XRG-3000 diffractometer.

Figure 19

Diffractiongram of Form VIII atorvastatin carried out on Inel XRG-3000 diffractometer.

10 Figure 20

Diffractiongram of Form IX atorvastatin carried out on Inel XRG-3000 diffractometer.

Figure 21

15 Diffractiongram of Form X atorvastatin carried out on Inel XRG-3000 diffractometer.

Figure 22

Diffractiongram of Form XII atorvastatin carried out on Inel XRG-3000 diffractometer.

Figure 23

20 Diffractiongram of Form XVI atorvastatin carried out on Inel XRG-3000 diffractometer.

Figure 24

Diffractiongram of Form XVIII atorvastatin carried out on Inel XRG-3000 diffractometer.

25 Figure 25

Solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum with spinning side bands identified by an asterisk of Form V atorvastatin.

42

Figure 26

Solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum with spinning side bands identified by an asterisk of Form VI atorvastatin.

Figure 27

5 Solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum with spinning side bands identified by an asterisk of Form VII atorvastatin.

Figure 28

Solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum with spinning side bands identified by an asterisk of Form VIII atorvastatin.

10 Figure 29

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

Figure 30

Raman spectrum of Form V.

15 Figure 31

Raman spectrum of Form VI.

Figure 32

Raman spectrum of Form VII.

Figure 33

20 Raman spectrum of Form VIII.

Figure 34

Raman spectrum of Form X.

Figure 35

Raman spectrum of Form XII.

25

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Crystalline Form V, Form VI, Form VII, Form VIII, Form IX, Form X, Form XI, Form XII, Form XIII, Form XIV, Form XV, Form XVI, Form XVII,

43

Form XVIII, and Form XIX atorvastatin may be characterized by their X-ray powder diffraction patterns, by their solid state nuclear magnetic resonance spectra (NMR), and/or their Raman spectra.

X-RAY POWDER DIFFRACTION

5 Forms V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, and XIX

Forms V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, or XIX atorvastatin were characterized by their X-ray powder diffraction pattern. Thus, the X-ray diffraction patterns of Forms V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, or
10 Form XIII atorvastatin were carried out on a Shimadzu XRD-6000 X-ray powder diffractometer using $\text{CuK}\alpha$ radiation. The instrument is equipped with a fine-focus X-ray tube. The tube voltage and amperage were set at 40 kV and 40 mA, respectively. The divergence and scattering slits were set at 1° , and the receiving slit was set at 0.15 mm. Diffracted radiation was detected by a NaI scintillation
15 detector. A theta-two theta continuous scan at $3^\circ/\text{min}$ ($0.4 \text{ sec}/0.02^\circ \text{ step}$) from 2.5 to $40^\circ 2\theta$ was used. A silicon standard was analyzed each day to check the instrument alignment. The X-ray diffraction patterns of Forms XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, and XIX were carried out on a Bruker D5000 diffractometer using copper radiation, fixed slits (1.0, 1.0, 0.6 mm), and a Kevex solid state detector.
20 Data was collected from 3.0 to 40.0 degrees in 2θ using a step size of 0.04 degrees and a step time of 1.0 seconds. It should be noted that Bruker Instruments purchased Siemens; thus, a Bruker D 5000 instrument is essentially the same as a Siemens D 5000.

25 The X-ray diffraction patterns of Forms V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XVI, and XVIII were also carried out on an Inel diffractometer. X-ray diffraction analyses were carried out on an Inel XRG-3000 diffractometer, equipped with a Curved Position Sensitive (CPS) detector with a 2θ range of 120 degrees. Real time data were collected using $\text{CuK}\alpha$ radiation starting at approximately $4^\circ 2\theta$ at a resolution of $0.03^\circ 2\theta$. The tube voltage and amperage were set to 40 kV and

44

30 mA, respectively. Samples were prepared for analysis by packing them into thin-walled glass capillaries. Each capillary was mounted onto a goniometer head that is motorized to permit spinning of the capillary during data acquisition. Instrument calibration was performed daily using a silicon reference standard. The

5 Inel diffractograms for the available forms are shown in the figures without baseline subtraction. Calculating the intensities from these diffractograms is within the skill of the art and involves using baseline subtraction to account for background scattering (e.g., scattering from the capillary).

To perform an X-ray powder diffraction measurement on a Shimadzu or

10 Bruker instrument like the ones used for measurements reported herein, the sample is typically placed into a holder which has a cavity. The sample powder is pressed by a glass slide or equivalent to ensure a random surface and proper sample height. The sample holder is then placed into the instrument (Shimadzu or Bruker). The source of the X-ray beam is positioned over the sample, initially at a

15 small angle relative to the plane of the holder, and moved through an arc that continuously increases the angle between the incident beam and the plane of the holder. Measurement differences associated with such X-ray powder analyses result from a variety of factors including: (a) errors in sample preparation (e.g., sample height), (b) instrument errors (e.g., flat sample errors), (c) calibration

20 errors, (d) operator errors (including those errors present when determining the peak locations), and (e) preferred orientation. Calibration errors and sample height errors often result in a shift of all the peaks in the same direction and by the same amount. Small differences in sample height on a flat holder lead to large displacements in XRPD peak positions. A systematic study showed that, using a

25 Shimadzu XRD-6000 in the typical Bragg-Brentano configuration, sample height differences of 1 mm led to peak shifts as high as $1^\circ 2\theta$ (Chen, *et al.*, *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2001;26:63). These shifts can be identified from the X-ray diffractogram and can be eliminated by compensating for the shift (applying a systematic correction factor to all peak position values) or

30 recalibrating the instrument. In contrast, the Inel instrument used herein places the sample in a capillary which is positioned at the center of the instrument. This minimizes sample height errors (a) and preferred orientation (e). Since, when

-35-

using capillaries, the sample height is not established manually, the peak locations from the Inel measurements are typically more accurate than those from the Shimadzu or the Bruker instrument. As mentioned above, it is possible to rectify measurements from the various machines by applying a systematic correction factor to bring the peak positions into agreement. In general, this correction factor will bring the peak positions from the Shimadzu and Bruker into agreement with the Inel and will be in the range of 0 to 0.2 °2θ.

Table 1 lists the 2θ and relative intensities of all lines in the sample with a relative intensity of >10% for crystalline Forms V-XIX atorvastatin. The numbers listed in this table are rounded numbers.

Table 1. Intensities and Peak Locations of All Diffraction Lines With Relative Intensity Greater Than 10%^a for Forms V to XIX
(Measured on Shimadzu Diffractometer)

(Page 1 of 3)

Form V		Form VI		Form VII		Form VIII		Form IX		Form X		Form XI		Form XII	
2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)
4.9*	9	7.2	11	8.6	76	7.5	61	8.8	50	4.7	35	10.8*	58	5.4	11
6.0	15	8.3	77	10.2	70	9.2	29	9.4*	32	5.2	24	12.0	12	7.7	24
7.0	100	11.0	20	12.4*	12	10.0	16	11.2-11.7*	26	5.8	11	13.5	11	8.0	25
8.0*	20	12.4	11	12.8*	15	12.1	10	16.7	59	6.9	13	16.5	52	8.6	42
8.6	57	13.8	9	17.6	20	12.8	6	17.5*	33	7.9	53	17.6-18.0*	35	8.9	25
9.9	22	16.8	14	18.3*	43	13.8	4	19.3*	55	9.2	56	19.7	82	9.9	36
16.6	42	18.5	100	19.3	100	15.1	13	21.4*	100	9.5	50	22.3	100	10.4*	24
19.0	27	19.7*	22	22.2*	14	16.7*	64	22.4*	33	10.3*	13	23.2	26	12.5	18
21.1	35	20.9	14	23.4*	23	18.6*	100	23.2*	63	11.8	20	24.4	28	13.9*	9
		25.0*	15	23.8*	26	20.3*	79	29.0*	15	16.1	13	25.8	17	16.2	10
				25.5*	16	21.2	24			16.9	39	26.5	30	17.8	70
						21.9	30								
						22.4	19			19.1	100	27.3	31		

* Broad

^a Relative intensity for Form V 4.9 (broad) 2 θ is 9; Form VI 13.8 2 θ is 9; Form VIII 12.8 2 θ is 6 and 13.8 2 θ is 4; and Form XII 13.9 (broad) 2 θ is 9 and 27.1 2 θ is 8.

46

Table 1. Intensities and Peak Locations of All Diffraction Lines With Relative Intensity Greater Than 10%^a Forms V to XIX
(Measured on Shimadzu Diffractometer)

(Page 2 of 3)

Form V		Form VI		Form VII		Form VIII		Form IX		Form X		Form XI		Form XII	
2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)	2 θ	Relative Intensity (>10%)
						25.8	33			19.8	71	28.7	19	19.4	100
						26.5	20			21.4	49	29.5	12	20.8	51
						27.4*	38			22.3*	36	30.9*	17	21.7	13
						30.5	20			23.7*	37	32.8*	11	22.4-22.6*	18
										24.4	15	33.6*	15	24.3	19
										28.7	31	36.0*	15	25.5	24
												38.5*	14	26.2	11
														27.1	8

* Broad

^a Relative intensity for Form V 4.9 (broad) 2 θ is 9; Form VI 13.8 2 θ is 9; Form VIII 12.8 2 θ is 6 and 13.8 2 θ is 4; and Form XII 13.9 (broad) 2 θ is 9 and 27.1 2 θ is 8.

47

Table 1. Intensities and Peak Locations of All Diffraction Lines With Relative Intensity Greater Than 10%^a for Forms V to XIX
(Measured on Shimadzu Diffractometer)

(Page 3 of 3)

Form XIII		Form XIV		Form XV		Form XVI		Form XVII		Form XVIII		Form XIX	
2θ	Relative Intensity (>10%)	2θ	Relative Intensity (>10%)	2θ	Relative Intensity (>10%)	2θ	Relative Intensity (>10%)	2θ	Relative Intensity (>10%)	2θ	Relative Intensity (>10%)	2θ	Relative Intensity (>10%)
8.4	100	5.4	41	5.7	26	5.2	37	5.0	27	8.0	100	5.2	32
8.9	82	6.7	31	6.1	21	6.4	34	6.1	33	9.2*	52	6.3	28
15.7*	45	7.7	100	6.8	18	7.5	100	7.3	100	9.7*	40	7.0	100
16.4*	46	8.1	35	7.5	39	8.7	79	7.9	30	12.1	24	8.6	74
17.6*	57	9.0	65	8.1	39	10.5*	19	8.5	29	16.6*	48	10.5	34
18.1*	62	16.5*	15	8.5	42	12.0*	10	9.1	22	18.5	67	11.6*	26
19.7*	58	17.6*	17	9.5	33	12.7*	17	10.0	45			12.7*	35
20.8*	91	18.0-18.7*	21	10.5*	18	16.7	26	12.1*	24			14.0	15
23.8*	57	19.5*	18	19.1-19.6*	32	18.3*	27	14.8	17			16.7*	30
						19.5	23	16.0-16.5*	20			18.9	86
						20.1-20.4*	37	17.5*	28			20.8	94
						21.2-21.9*	32	19.0*	46			23.6*	38
						22.9-23.3*	38	19.5	65			25.5*	32
						24.4-25.0*	35	20.2*	47				
								21.3	64				
								21.6	55				
								22.0	45				

* Broad

Forms XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, and XIX were measured on Bruker D-5000 Diffractometer.

^a Relative intensity for Form V 4.9 (broad) 2θ is 9; Form VI 13.8 2θ is 6 and 13.8 2θ is 4; and Form XII 13.9 (broad) 2θ is 9 and 27.1 2θ is 8.

48

-39-

49

Because only 19 crystalline forms of atorvastatin are known, each form can be identified and distinguished from the other crystalline forms by either a combination of lines or a pattern that is different from the X-ray powder diffraction of the other forms.

- 5 For example, Table 2 lists combination of 2 θ peaks for Forms V to XIX atorvastatin, i.e., a set of X-ray diffraction lines that are unique to each form. Forms I to IV atorvastatin disclosed in United States Patent Numbers 5,969,156 and 6,121,461 are included for comparison.

Table 2. Forms I to XIX Unique Combination of 20 Peaks

Form I	Form II	Form III	Form IV	Form V	Form VI	Form VII	Form VIII	Form IX	Form X
9.0	8.5	8.3	4.7	6.0	7.2	8.6	7.5	8.8	4.7
9.3	9.0	16.4	5.2	7.0	8.3	10.2	9.2	9.4*	6.9
10.1	17.1-17.4	19.9	7.7	8.0*	11.0	12.8*	10.0	16.7	7.9
10.4	20.5	24.2	9.4	9.9	18.5	17.6	16.7*	17.5*	9.2
11.7			10.1	16.6		18.3*	18.6*	19.3*	9.5
12.0						19.3	20.3*	21.4*	19.1
16.8								29.0*	19.8
								30.0	

Form XI	Form XII	Form XIII	Form XIV	Form XV	Form XVI	Form XVII	Form XVIII	Form XIX
10.8*	7.7	8.4	5.4	5.7	5.2	6.1	8.0	5.5
16.5	8.0	8.9	6.7	6.1	6.4	7.3	9.2*	7.0
19.7	8.6	20.8*	7.7	7.5	7.5	7.9	16.6*	8.6
22.3	8.9	23.8*	8.1	8.1	8.7	10.0	18.5	10.5
	9.9		9.0	8.5	16.7	19.0*		12.7*
	17.8			9.5	20.1-20.4*	19.5		18.9
	19.4			19.1-19.6*	22.9-23.3*	21.3		20.8
						21.6		

* Broad

Forms I to XIII were measured on Shimadzu XRD-6000 diffractometer. Forms XIV to XIX were measured on Bruker D 50001 diffractometer. Form II 20 peaks from US Patent Number 5,969,156.

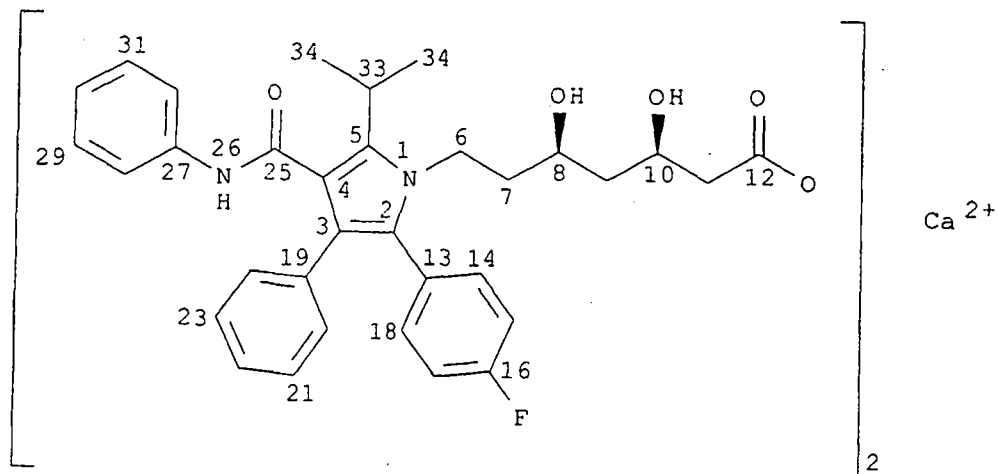
50

SOLID STATE NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE (NMR)

Methodology

Solid-state ^{13}C NMR spectra were obtained at 270 or 360 MHz Tecmag instruments. High-power proton decoupling and cross-polarization with magic-angle spinning at approximately 4.7 and 4.2 kHz or 4.6 and 4.0 kHz were used for 68 MHz (^{13}C frequency) data acquisition, 4.9 and 4.4 kHz were used for 91 MHz (^{13}C frequency) data acquisition. The magic angle was adjusted using the Br signal of KBr by detecting the side bands. A sample was packed into a 7 mm Doty rotor and used for each experiment. The chemical shifts were referenced externally to adamantane except for Form X where the chemical shifts are arbitrary.

Table 3 shows the solid-state NMR spectrum for crystalline Forms V, VI, VII, VIII, and X atorvastatin.



-42-

52

Table 3. Chemical Shifts for Forms V, VI, VII, VIII, and X Atorvastatin

Chemical Shift				
V	VI	VII	VIII	X
185.7		186.5	186.1	187.0
		183.3	179.5	
176.8	176.5	176.8		179.5
166.9	168.2	166.5	167.9	165.5
	163.1		161.0	
	159.8	159.2		159.4
138.7	136.8	137.6	139.4	137.9
136.3			132.9	134.8
133.0				
				129.4
128.4	127.8	128.3	128.7	127.9
			124.7	123.2
122.0	122.3	122.3		
			121.8	
	118.8	119.2		119.9
117.0				
116.3			116.6	
	113.7			
	88.2	74.5		
	79.3			
	70.5	70.3		71.1
68.0		68.3	67.0	
		66.2		
43.1	43.3	43.5	43.3	43.7
		40.3		
	36.9			40.9
	31.9			

-43-

Table 3. Chemical Shifts for Forms V, VI, VII, VIII and X Atorvastatin (cont)

Chemical Shift				
V	VI	VII	VIII	X
25.6	25.9	26.3	26.7	26.4
		24.9	24.7	25.3
	22.5	20.2	20.9	20.3
19.9			20.1	
				18.3

Forms V, VI, VII, VIII, and X: Relative peak intensity over 20 are shown here (4.5, 4.6, 4.7, or 4.9 kHz CPMAS). Spectra were obtained using two different magic-angle spinning rates to determine spinning sidebands.

Form X: Relative peak intensity over 20 are shown here (5.0 kHz CPMAS).

Table 4 shows unique solid-state NMR peaks for Forms V, VI, VII, VIII and X atorvastatin, ie, peaks within ± 1.0 ppm. Forms I to IV atorvastatin are included for comparison.

Table 4. Forms I to VIII and X Unique Solid-State NMR Peaks

Form I	Form II	Form III	Form IV	Form V	Form VI	Form VII	Form VIII	Form X
182.8	181.0	161.0	181.4	176.8	163.1	183.3	132.9	18.3
131.1	163.0	140.1	63.5		36.9	176.8		
73.1	161.0	131.8	17.9		31.9	74.5		
64.9	140.5	69.8						
		35.4						

51

RAMAN SPECTROSCOPY

ES

Methodology

The Raman spectrum was obtained on a Raman accessory interfaced to a Nicolet Magna 860 Fourier transform infrared spectrometer. The accessory
5 utilizes an excitation wavelength of 1064 nm and approximately 0.45 W of neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser power. The spectrum represents 64 or 128 co-added scans acquired at 4 cm^{-1} resolution. The sample was prepared for analysis by placing a portion into a 5-mm diameter glass tube and positioning this tube in the spectrometer. The spectrometer was
10 calibrated (wavelength) with sulfur and cyclohexane at the time of use.

Table 5 shows the Raman spectra for Forms V, VI, VII, VIII, X, and XII atorvastatin.

-46-

Table 5. Raman Peak Listing for Forms V, VI, VII, VIII, X and XII
Atorvastatin

Form V	Form VI	Form VII	Form VIII	Form X	Form XII
3062	3058	3060	3065	3062	3064
					2973
	2935	2927	2923	2911	2926
1652	1651	1649	1658	1650	1652
1604	1603	1603	1603	1603	1603
1528	1556	1524	1531	1525	1527
	1525		1510		
			1481		
1478	1478	1476		1478	1470
1440					
1413	1412	1412	1413	1411	1410
1397		1397			
1368		1368		1369	1367
				1240	1240
1158	1157	1159		1158	1159
1034		1034		1034	1034
1001	997	998	997	999	1002
825		824		824	823
245					
224					
130					
		114	121	116	

Relative peak intensity over 20 are shown.

Table 6 lists unique Raman peaks for Forms V, VI, VII, VIII, X, and XII atorvastatin, ie, only one other form has a peak with $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$. In the case of Forms VI and X, it is a unique combination of peaks. Forms I to IV atorvastatin are included for comparison.

Table 6. Forms I to VIII, X and XII Unique Raman Peaks

Form I	Form II	Form III	Form IV	Form V	Form VI*	Form VII	Form VIII	Form X*	Form XII
3080	1663	2938	423	1440	3058	1397	1510	3062	2973
1512	359	1660	215	1397	2935		1481	2911	
1439		1510	132	130	1556		1413	1525	
142		1481			1525		121	1240	
		1427							
		1182							
		859							

* Unique combination of Raman peaks

57

59

Crystalline Forms V to XIX atorvastatin 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 XIV contains about 6 mol of water. Preferably, Form XIV contains 6 mol of water. Crystalline Forms V, X, and XV atorvastatin contain about 3 mol of water. Preferably, Forms V, X, and XV atorvastatin contain 3 mol of water.

Crystalline Form VII contains about 1.5 mol of water. Preferably, Form VII atorvastatin contains 1.5 mol of water. Crystalline Form VIII contains about 2 mol of water. Preferably, Form VIII atorvastatin contains 2 mol of water.

Crystalline Forms XVI-XIX may exist as a solvate.

Crystalline forms of atorvastatin of the present invention, regardless of the extent of hydration and/or solvation having equivalent x-ray powder diffractograms, ssNMR, or Raman spectra are within the scope of the present invention.

Crystalline forms, in general, can have advantageous properties. A polymorph, solvate, or hydrate is defined by its crystal structure and properties. The crystal structure can be obtained from X-ray data or approximated from other data. The properties are determined by testing. The chemical formula and chemical structure does not describe or suggest the crystal structure of any particular polymorphic or crystalline hydrate form. One cannot ascertain any particular crystalline form from the chemical formula, nor does the chemical formula tell one how to identify any particular crystalline solid form or describe its properties. Whereas a chemical compound can exist in three states—solid, solution, and gas-crystalline solid forms exist only in the solid state. Once a chemical compound is dissolved or melted, the crystalline solid form is destroyed and no longer exists (Wells J.I., Aulton M.E. *Pharmaceutics. The 'Science of Dosage Form Design. Reformulation*, Aulton M.E. ed., Churchill Livingstone, 1988;13:237).

The new crystalline forms of atorvastatin described herein have advantageous properties. Form VII has good chemical stability, which is comparable to Form I (disclosed in United States Patent Number 5,969,156).

5

Since noncrystalline forms of atorvastatin are not chemically stable, this is a significant advantage, which would translate into enhanced shelf life and longer expiration dating. Form VII can be prepared from acetone/water, whereas Form I is prepared from the more toxic methanol/water system. Form VII is the
5 sesquihydrate and contains less water, meaning that a unit weight of Form VII contains more atorvastatin molecules, meaning it is of higher potency.

The ability of a material to form good tablets at commercial scale depends upon a variety of drug physical properties, such as the Tableting Indices described in Hiestand H. and Smith D., *Indices of Tableting Performance, Powder*
10 *Technology*, 1984;38:145-159. These indices may be used to identify forms of atorvastatin calcium which have superior tableting performance. One such index is the Brittle Fracture Index (BFI), which reflects brittleness, and ranges from 0 (good - low brittleness) to 1 (poor - high brittleness). For example, Form VII has a BFI value 0.09, while Form I has a BFI value 0.81. Thus, Form VII is less brittle
15 than Form I. This lower brittleness indicates greater ease of manufacture of tablets.+

Form VIII also has less water than Form I (dihydrate vs trihydrate) and thus a gram of Form VIII contains more atorvastatin molecules.

Form X is advantageous in that it can be prepared from the less toxic
20 isopropanol (IPA):water system, thus avoiding the more toxic methanol:water system.

Form XII has the highest melting point (210.6). Since high melting point correlates with stability at high temperature, this means this form is most stable at temperatures near the melting point. High melting forms can be advantageous
25 when process methods involving high temperatures are used. Form XII is also prepared from the less toxic tetrahydrofuran (THF) water system.

Form XIV is prepared using the less toxic THF/water system.

The present invention provides a process for the preparation of crystalline
30 Forms V to XIX atorvastatin which comprises crystallizing atorvastatin from a solution in solvents under conditions which yield crystalline Forms V to XIX atorvastatin.

The precise conditions under which crystalline Forms V to XIX atorvastatin 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.

5 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
10 compounds of the present invention can be administered transdermally. It will be obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component, either compounds or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of a compound of the present invention.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the
15 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,
20 or an encapsulating material.

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
25 and size desired.

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,
30 cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the 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 can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

5 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 homogenous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

10 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.

15 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 synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

20 Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. 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, 25 solubilizing agents, and the like.

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 30 packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit 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.

62

-52-

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 can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

5 In therapeutic use as hypolipidemic and/or hypocholesterolemic agents and agents to treat osteoporosis and Alzheimer's disease, the crystalline Forms V to XIX atorvastatin utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at the initial dosage of 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, 10 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 dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the 15 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 methods for preparing the compounds of the invention.

EXAMPLE 1

20 [R-(R*,R*)]-2-(4-Fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-
[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt
(Forms V-XIX atorvastatin)

Form V Atorvastatin

Method A

25 Amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) was slurried in a mixture of acetonitrile/water (9:1) to afford crystalline Form V atorvastatin.

63

Method B

Crystalline Form I atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,969,156) was slurried in a mixture of acetonitrile/water (9:1) at 60°C overnight, filtered, and air dried to afford crystalline Form V atorvastatin.

5 Method C

Amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) was stressed under vapors of acetonitrile/water (9:1) to afford crystalline Form V atorvastatin.

Method D

10 Acetonitrile was added to a solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in tetrahydrofuran/water (9:1) and cooled to afford crystalline Form V atorvastatin.

Method E

15 Acetonitrile was added to a solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in dimethylformamide/water and fast evaporation affords crystalline Form V atorvastatin.

Method F

20 Amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) diffused in a vapor of acetonitrile/water (9:1) to afford crystalline Form V atorvastatin.

Crystalline Form V atorvastatin, mp 171.4°C, trihydrate
Karl Fischer 4.88% (3 mol of water).

Form VI AtorvastatinMethod A

25 Amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) was placed into a vapor jar containing dimethylformamide/water (9:1) for 20 days to afford crystalline Form VI atorvastatin.

69

-54-

Method B

Fast evaporation of a dimethylformamide/water solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) afforded crystalline Form VI atorvastatin.

5 Method C

Fast evaporation of a dimethylformamide/water (saturated) solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) seeded with crystalline Form VI afforded crystalline Form VI atorvastatin.

Crystalline Form VI atorvastatin, mp 145.9°C.

10 **Form VII Atorvastatin**Method A

A solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in acetone/water (1:1) (5.8 mg/mL) was stirred overnight. A solid formed which was filtered to afford crystalline Form VII atorvastatin.

15 Method B

A solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in acetone/water (1:1) was evaporated at 50°C to afford crystalline Form VII atorvastatin.

Method C

20 A saturated solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in acetone/water (1:1) was seeded with crystalline Form VII atorvastatin to afford crystalline Form VII atorvastatin.

Method D

25 Fast evaporation of a saturated solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in acetone/water (1:1) was seeded with crystalline Form VII to afford crystalline Form VII atorvastatin.

Crystalline Form VII atorvastatin, mp 195.9°C, 1.5 hydrate
Karl Fischer 2.34% (1.5 mol of water).

65

Form VIII AtorvastatinMethod A

5 A solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in dimethylformamide/water (saturated) (9:1), was seeded with crystalline Form VII and evaporated to afford crystalline Form VIII atorvastatin.

Method B

10 Fast evaporation of a solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in dimethylformamide/water (9:1) affords crystalline Form VIII atorvastatin.

Crystalline Form VIII atorvastatin, mp 151°C, dihydrate
Karl Fischer 2.98% (2 mol of water).

Form IX AtorvastatinMethod A

15 A solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in acetone/water (6:4) (3.4 mg/mL) was evaporated on a rotary evaporator to afford crystalline Form IX atorvastatin.

Method B

20 A solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in acetone/water (6:4) was filtered, seeded with crystalline Form IX evaporated on a rotary evaporator to afford crystalline Form IX atorvastatin.

Method C

25 A solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in acetone/water (6:4) was stirred for 0.5 hours, filtered, evaporated on rotary evaporator to concentrate the solution, and dried in a vacuum oven to afford crystalline Form IX atorvastatin.

66

-56-

Form X AtorvastatinMethod A

5 A slurry of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in isopropanol/water (9:1) was stirred for a few days, filtered, and air dried to afford crystalline Form X atorvastatin.

Method B

A slurry of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in isopropanol/water (9:1) was stirred for 5 days, filtered, and air dried to afford crystalline Form X atorvastatin.

10 Method C

A saturated solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in isopropanol/water (9:1) was stirred for 2 days, filtered, and air dried to afford crystalline Form X atorvastatin.

15 Crystalline Form X atorvastatin, mp 180.1°C, trihydrate
Karl Fischer 5.5% (3.5 mol of water).

Form XI Atorvastatin

A solution of amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995) in acetonitrile/water (9:1) was filtered and allowed to evaporate slowly to afford crystalline Form XI atorvastatin.

20 **Form XII Atorvastatin**

Crystalline Form I atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,969,156) was slurried in tetrahydrofuran/water (2:8) at 90°C for 5 days, filtered, and air dried to afford crystalline Form XII atorvastatin.

Crystalline Form XII atorvastatin, mp 210.6°C.

25 **Form XIII Atorvastatin**

Crystalline Form I atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,969,156) was added to 10 mL 2:8 water:methanol to leave a layer of solid on the bottom of a vial. The slurry was heated to about 70°C for 5 days. The supernatant was removed, and the solid air dried to afford crystalline Form XIII atorvastatin.

67

Form XIV Atorvastatin

Amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995), 1 g, was slurried for 3 weeks in 45 mL of isopropyl alcohol/5 mL of water (9:1) at ambient temperature. The mixture was filtered to afford crystalline Form XIV atorvastatin after drying at ambient temperature.

Differential scanning calorimetry (DSC) indicates a low desolvation event at about 60°C (peak) followed by a melt at about 150°C. Combustion analysis indicates that the compound is a hexahydrate. Thermographic infrared spectroscopy (TG-1R) shows the compound contains water. Karl Fischer shows the compound contains 5.8% water.

Form XV Atorvastatin

Amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995), 1 g, was slurried for 3 weeks in 45 mL acetonitrile/5 mL of water (9:1) at ambient temperature. The mixture was filtered to afford crystalline Form XV atorvastatin after drying at ambient temperature. DSC indicates a low desolvation event at about 78°C (peak) followed by a melt at about 165°C. Combustion analysis indicates that the compound is a trihydrate. TG-1R shows the compound contains water.

Form XVI Atorvastatin

Amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995), 1 g, was slurried for about 1 day in 9:1 acetonitrile/water at room temperature. The mixture was filtered to afford crystalline Form XVI atorvastatin after drying at ambient temperature. DSC indicates a broad endotherm at peak temperature of 72°C and an endotherm with onset temperature of 164°C. The weight loss profile by thermographic analysis (TGA) indicates a total weight loss of about 7% at 30°C to 160°C. Combustion analysis indicates that TGA and Karl Fischer analysis (shows 7.1% water) indicates the compound is a tetrahydrate/acetonitrile solvate.

Form XVII Atorvastatin

Amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995), 0.5 g, was slurried for about 2 days in 5 mL of 9:1 dimethylformamide (DMF)/water containing 25 mL of acetonitrile at room temperature. The mixture

-58-

68

was filtered to afford crystalline Form XVII atorvastatin after drying at ambient temperature. DSC showed multiple broad endotherms indicating the compound was a solvate.

Form XVIII Atorvastatin

- 5 Crystalline Form XVI atorvastatin, 0.5 g, was dried for about 1 day at room temperature to afford crystalline Form XVIII atorvastatin. DSC showed a broad endotherm at low temperature indicating the compound was a solvate. Karl Fischer analysis showed the compound contained 4.4% water.

Form XIX Atorvastatin

- 10 Amorphous atorvastatin calcium (United States Patent Number 5,273,995), 0.4 g, was slurried for about 7 days in 4 mL methyl ethyl ketone at room temperature. The mixture was filtered to afford crystalline Form XIX atorvastatin after drying at ambient temperature. DSC indicated a low desolvation event at about 50°C (peak) followed by a melt at about 125°C. TGA analysis indicates that
- 15 the compound is a solvate that desolvates at low temperature.

CLAIMS

69

What is claimed is:

1. A crystalline Form V atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 4.9 (broad), 6.0, 7.0, 8.0 (broad), 8.6, 9.9, 16.6, 19.0, and 21.1.
5
2. A crystalline Form VI atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 7.2, 8.3, 11.0, 12.4, 13.8, 16.8, 18.5, 19.7 (broad), 20.9, and 25.0.
10
3. A crystalline Form VII atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 8.6, 10.2, 12.4 (broad), 12.8 (broad), 17.6, 18.3 (broad), 19.3, 22.2 (broad), 23.4 (broad), 23.8 (broad), and 25.5 (broad).
- 15 4. A crystalline Form VIII atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 7.5, 9.2, 10.0, 12.1, 12.8, 13.8, 15.1, 16.7 (broad), 18.6 (broad), 20.3 (broad), 21.2, 21.9, 22.4, 25.8, 26.5, 27.4 (broad), and 30.5.
- 20 5. A crystalline Form IX atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 8.8, 9.4 (broad), 11.2-11.7 (broad), 16.7, 17.5 (broad), 19.3 (broad), 21.4 (broad), 22.4 (broad), 23.2 (broad), and 29.0 (broad).
6. A crystalline Form X atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using

-60-

70

CuK α radiation: 4.7, 5.2, 5.8, 6.9, 7.9, 9.2, 9.5, 10.3 (broad), 11.8, 16.1, 16.9, 19.1, 19.8, 21.4, 22.3 (broad), 23.7 (broad), 24.4, and 28.7.

- 5 7. A crystalline Form XI atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using CuK α radiation: 10.8 (broad), 12.0, 13.5, 16.5, 17.6-18.0 (broad), 19.7, 22.3, 23.2, 24.4, 25.8, 26.5, 27.3, 28.7, 29.5, 30.9 (broad), 32.8 (broad), 33.6 (broad), 36.0 (broad), and 38.5 (broad).
- 10 8. A crystalline Form XII atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using CuK α radiation: 5.4, 7.7, 8.0, 8.6, 8.9, 9.9, 10.4 (broad), 12.5, 13.9 (broad), 16.2, 17.8, 19.4, 20.8, 21.7, 22.4-22.6 (broad), 24.3, 25.5, 26.2, and 27.1.
- 15 9. A crystalline Form XIII atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using CuK α radiation: 8.4, 8.9, 15.7 (broad), 16.4 (broad), 17.6 (broad), 18.1 (broad), 19.7 (broad), 20.8 (broad), and 23.8 (broad).
- 20 10. A crystalline Form XIV atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using CuK α radiation: 5.4, 6.7, 7.7, 8.1, 9.0, 16.5 (broad), 17.6 (broad), 18.0-18.7 (broad), and 19.5 (broad).
11. A crystalline Form XV atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using CuK α radiation: 5.7, 6.1, 6.8, 7.5, 8.1, 8.5, 9.5, 10.5 (broad), and 19.1-19.6 (broad).

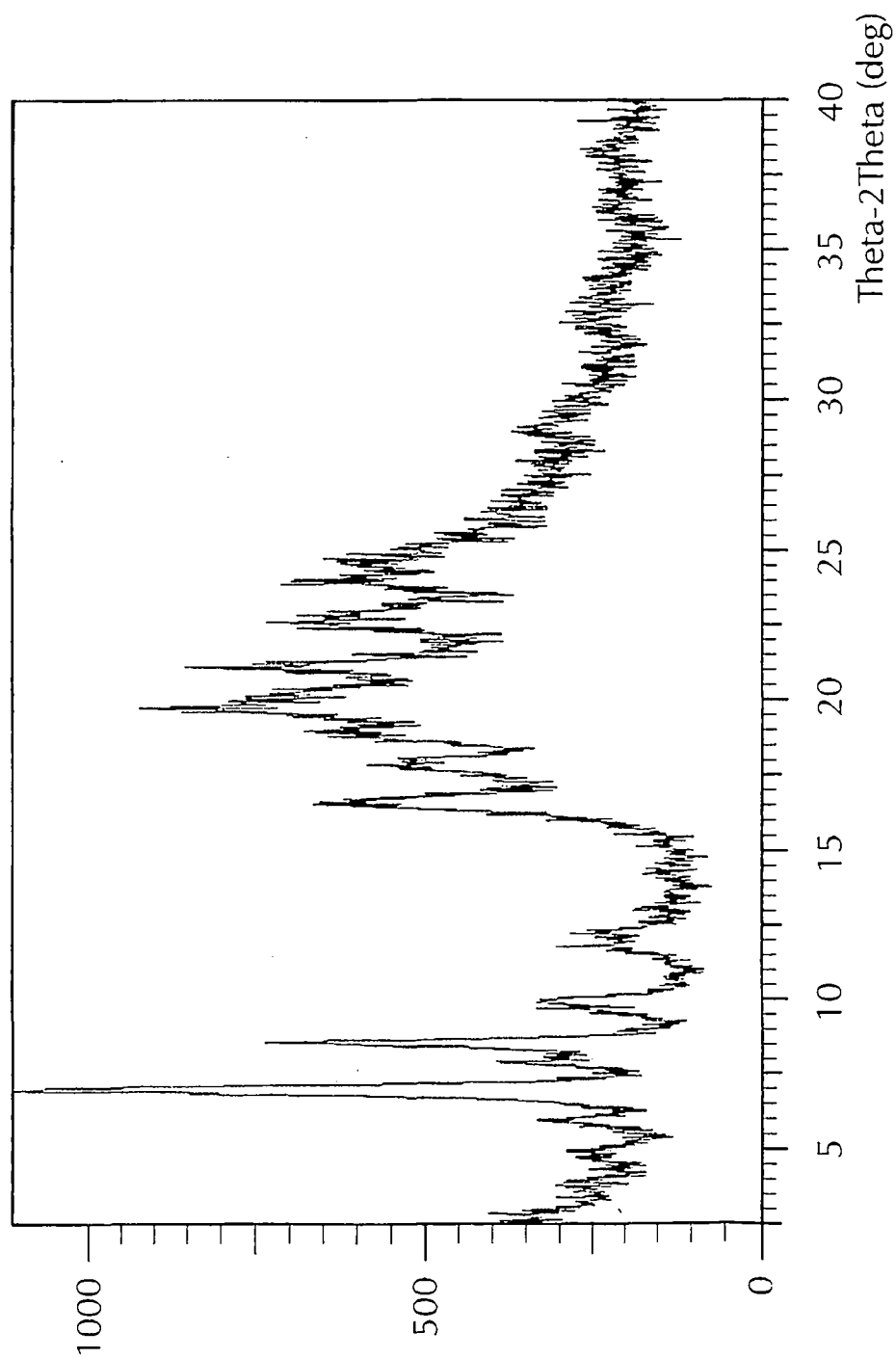
-61-

71

12. A crystalline Form XVI atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 5.2, 6.4, 7.5, 8.7, 10.5 (broad), 12.0 (broad), 12.7 (broad), 16.7, 18.3 (broad), 19.5, 20.1-20.4 (broad), 21.2-21.9 (broad), 22.9-23.3 (broad), and 24.4-25.0 (broad).
13. A crystalline Form XVII atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 5.0, 6.1, 7.3, 7.9, 8.5, 9.1, 10.0, 12.1 (broad), 14.8, 16.0-16.5 (broad), 17.5 (broad), 19.0 (broad), 19.5, 20.2 (broad), 21.3, 21.6, and 22.0.
14. A crystalline Form XVIII atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 8.0, 9.2 (broad), 9.7 (broad), 12.1, 16.6 (broad), and 18.5.
15. A crystalline Form XIX atorvastatin or a hydrate thereof having an X-ray powder diffraction containing the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 5.2, 6.3, 7.0, 8.6, 10.5, 11.6 (broad), 12.7 (broad), 14.0, 16.7 (broad), 18.9, 20.8, 23.6 (broad), and 25.5 (broad).

1/35

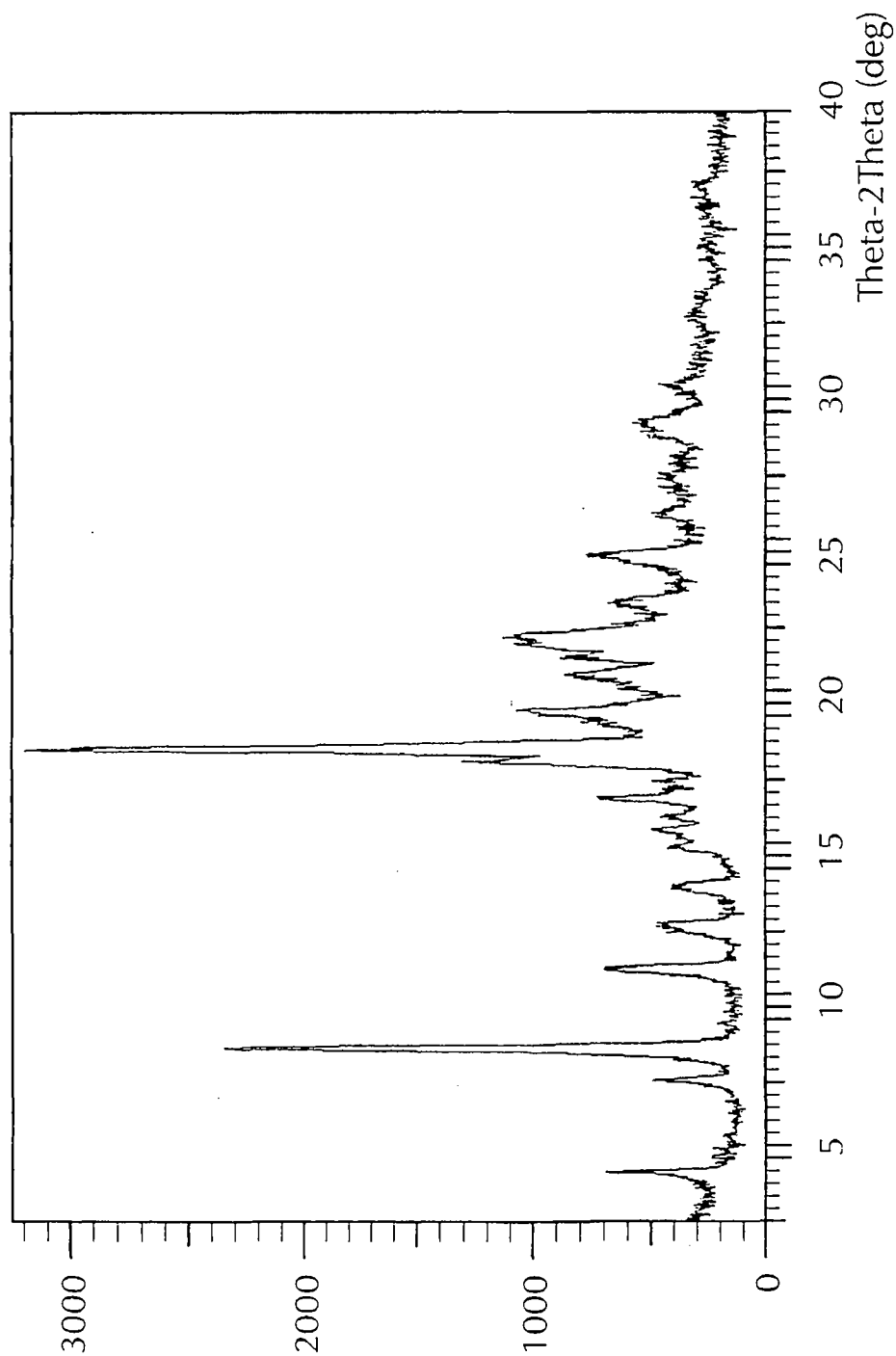
22

FIG. 1

2/35

B

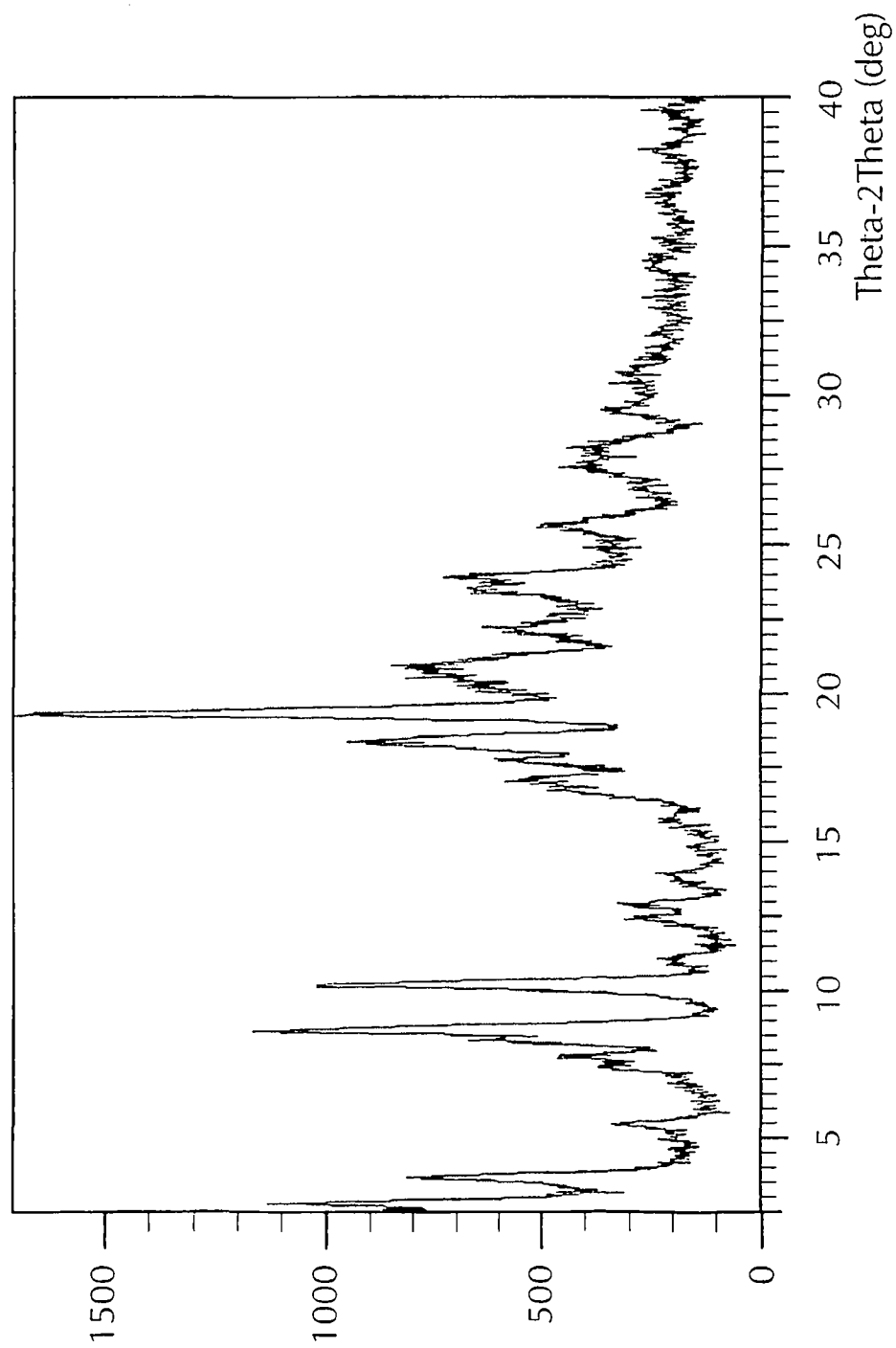
FIG. 2



3/35

24

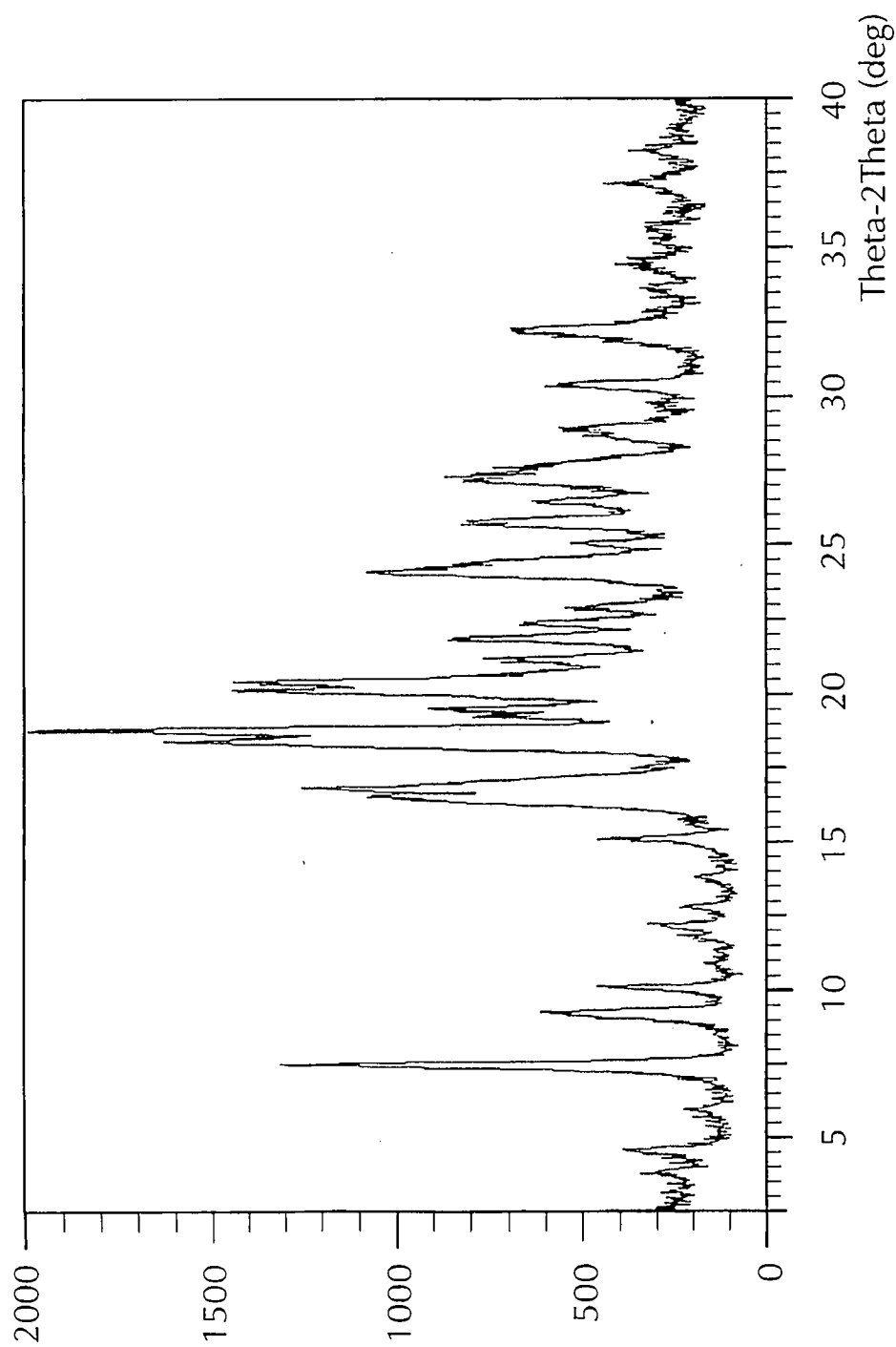
FIG. 3



4/35

SE

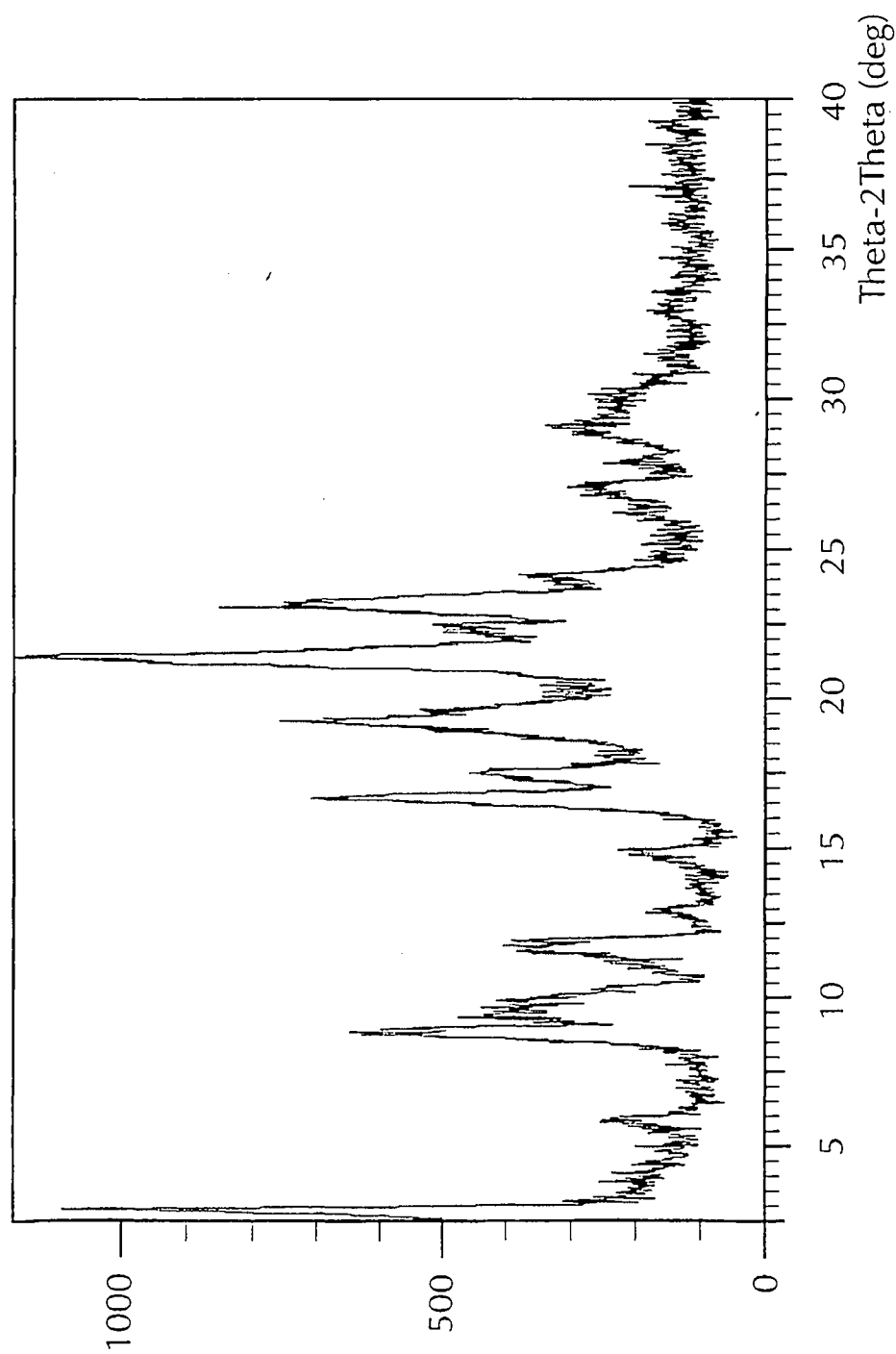
FIG. 4



5/35

76

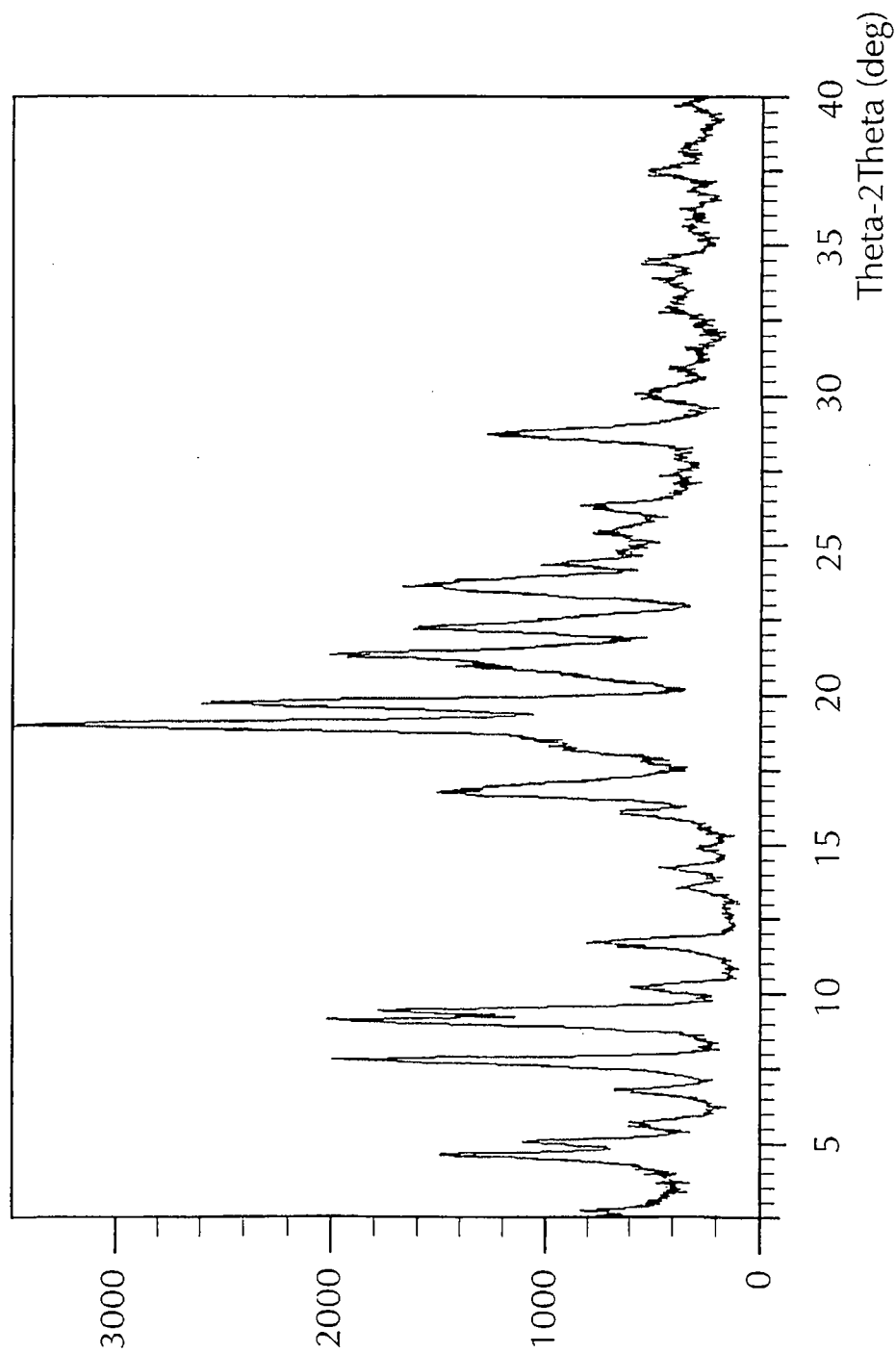
FIG. 5



6/35

27

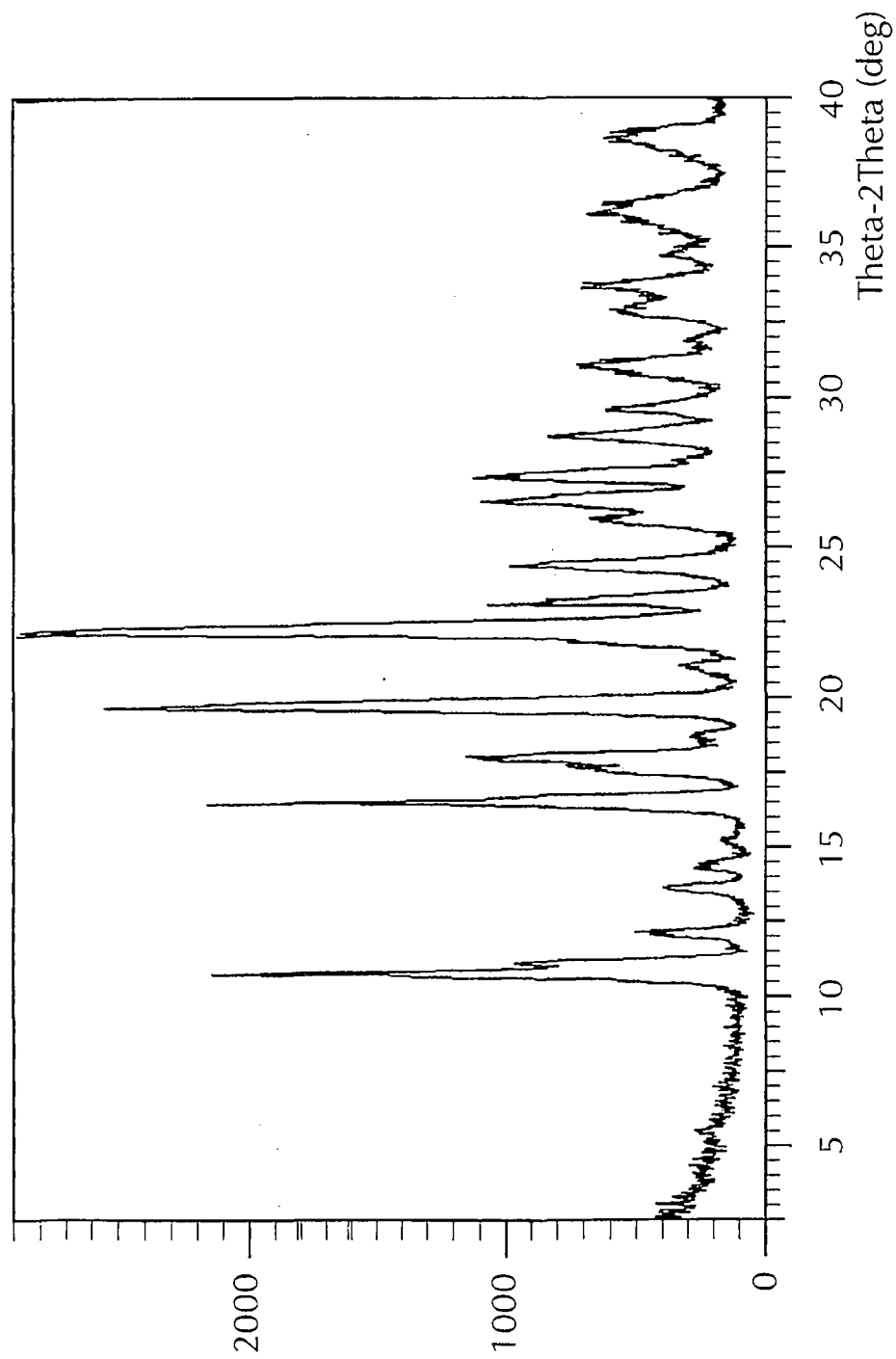
FIG. 6



7/35

28

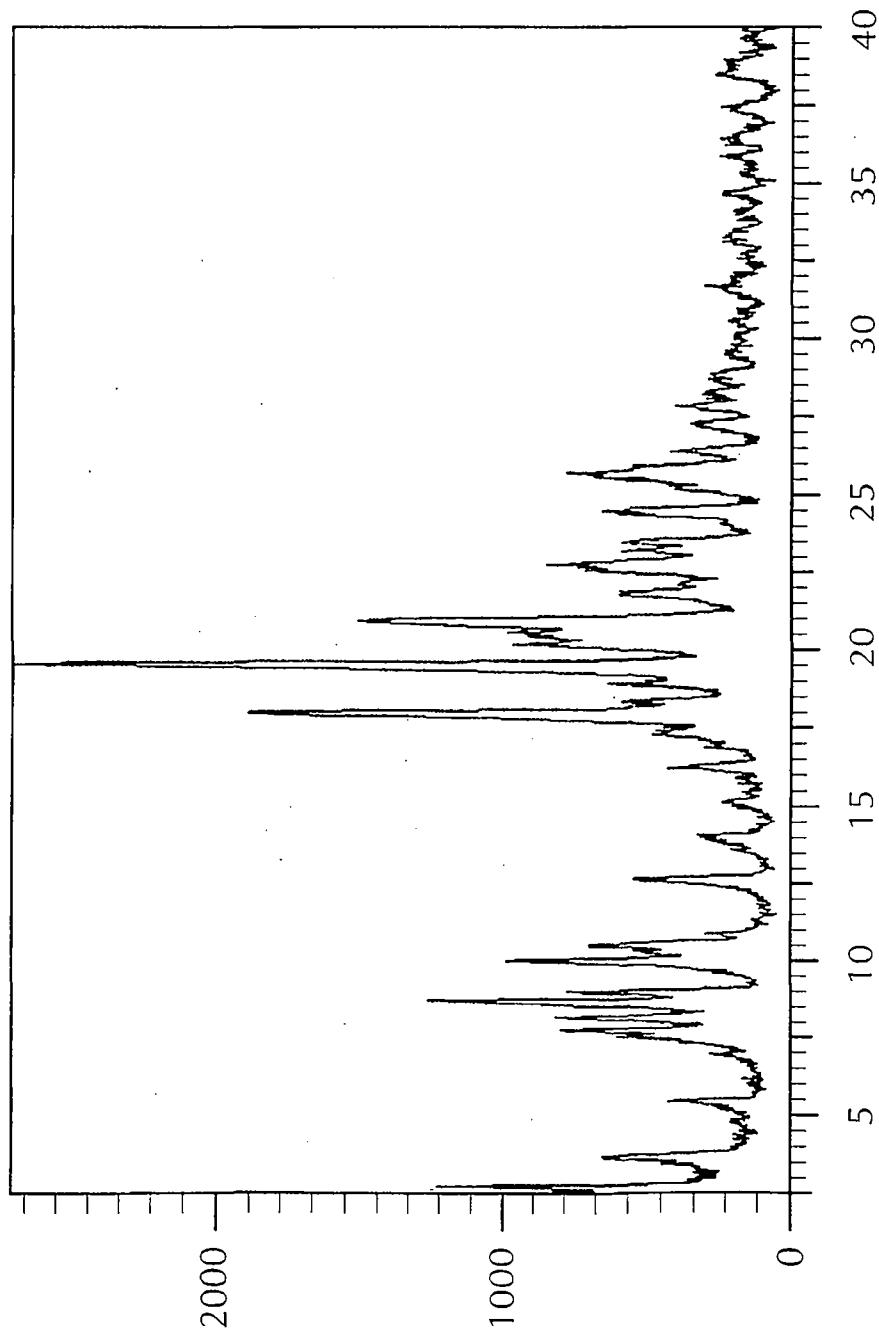
FIG. 7



8/35

29

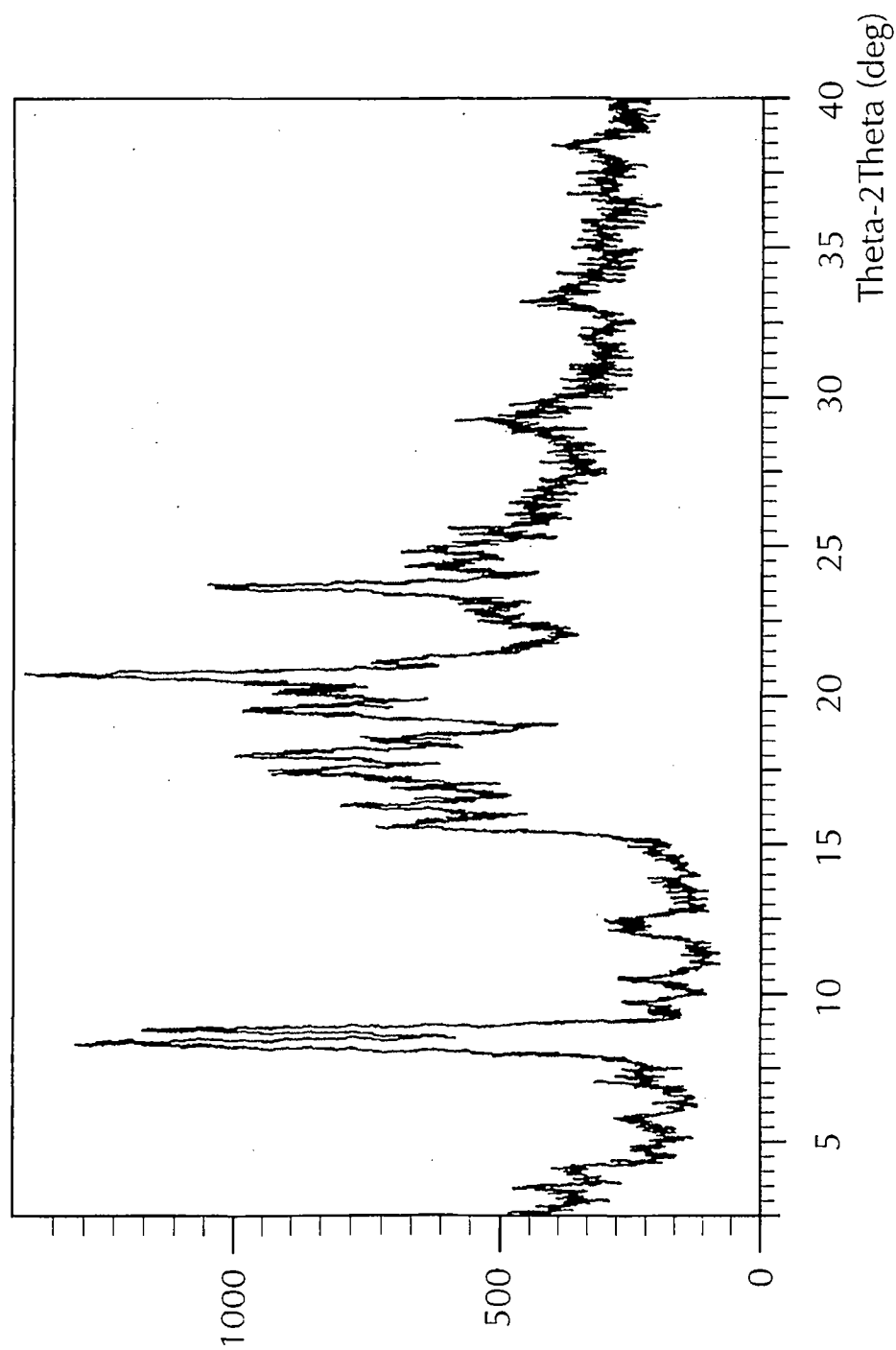
FIG. 8



9/35

80

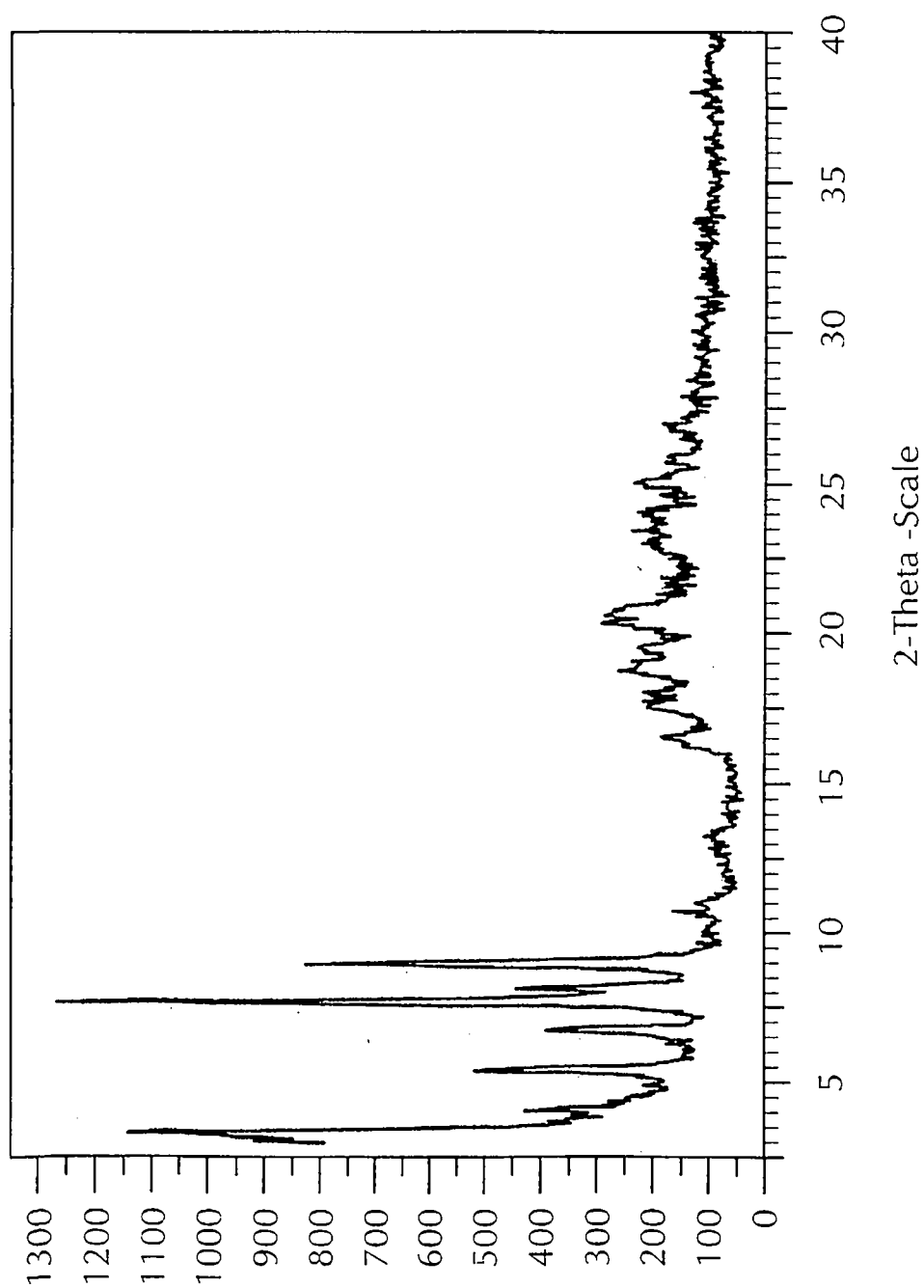
FIG. 9



10/35

81

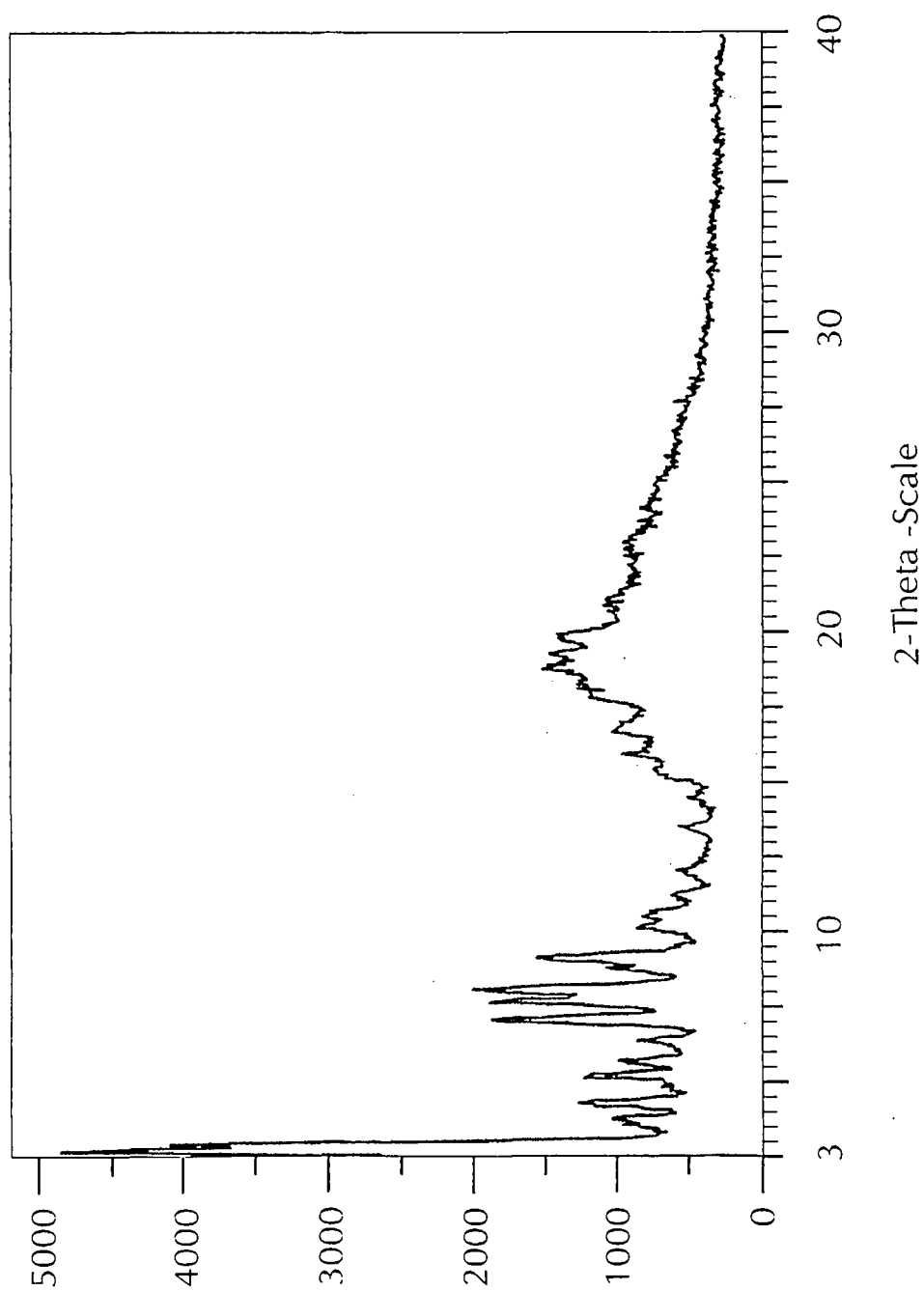
FIG. 10



11/35

82

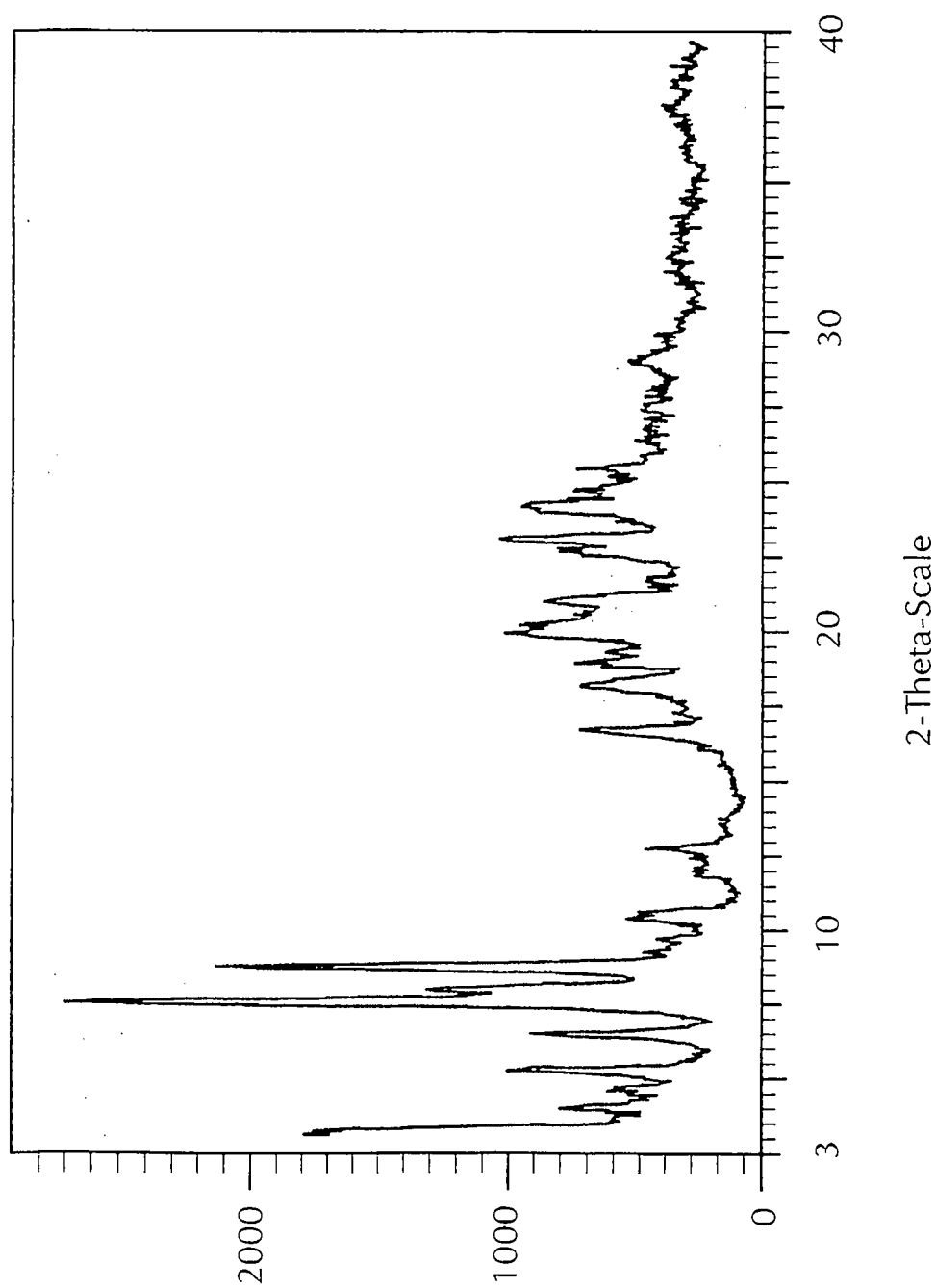
FIG. 11



12/35

93

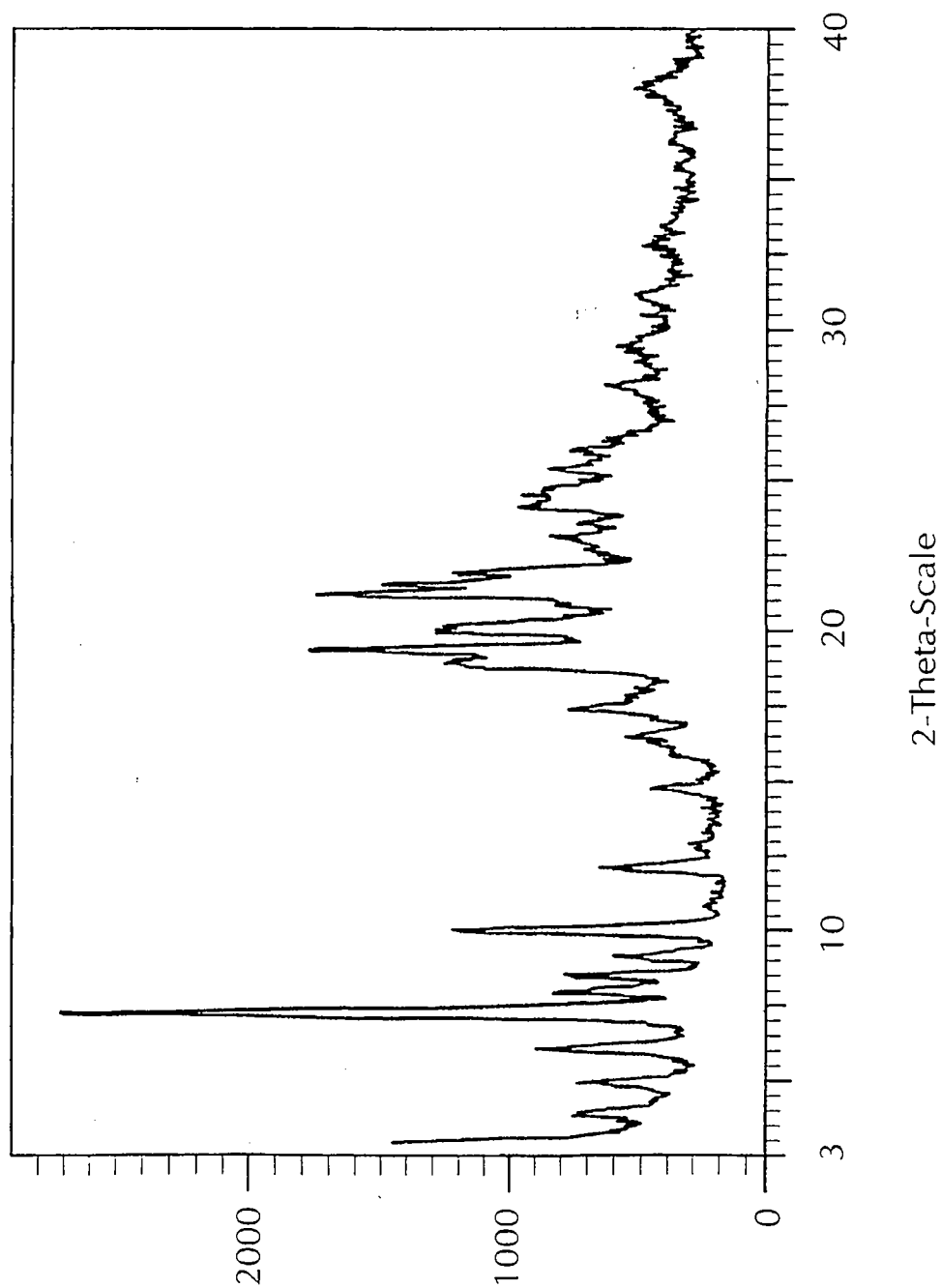
FIG. 12



13/35

84

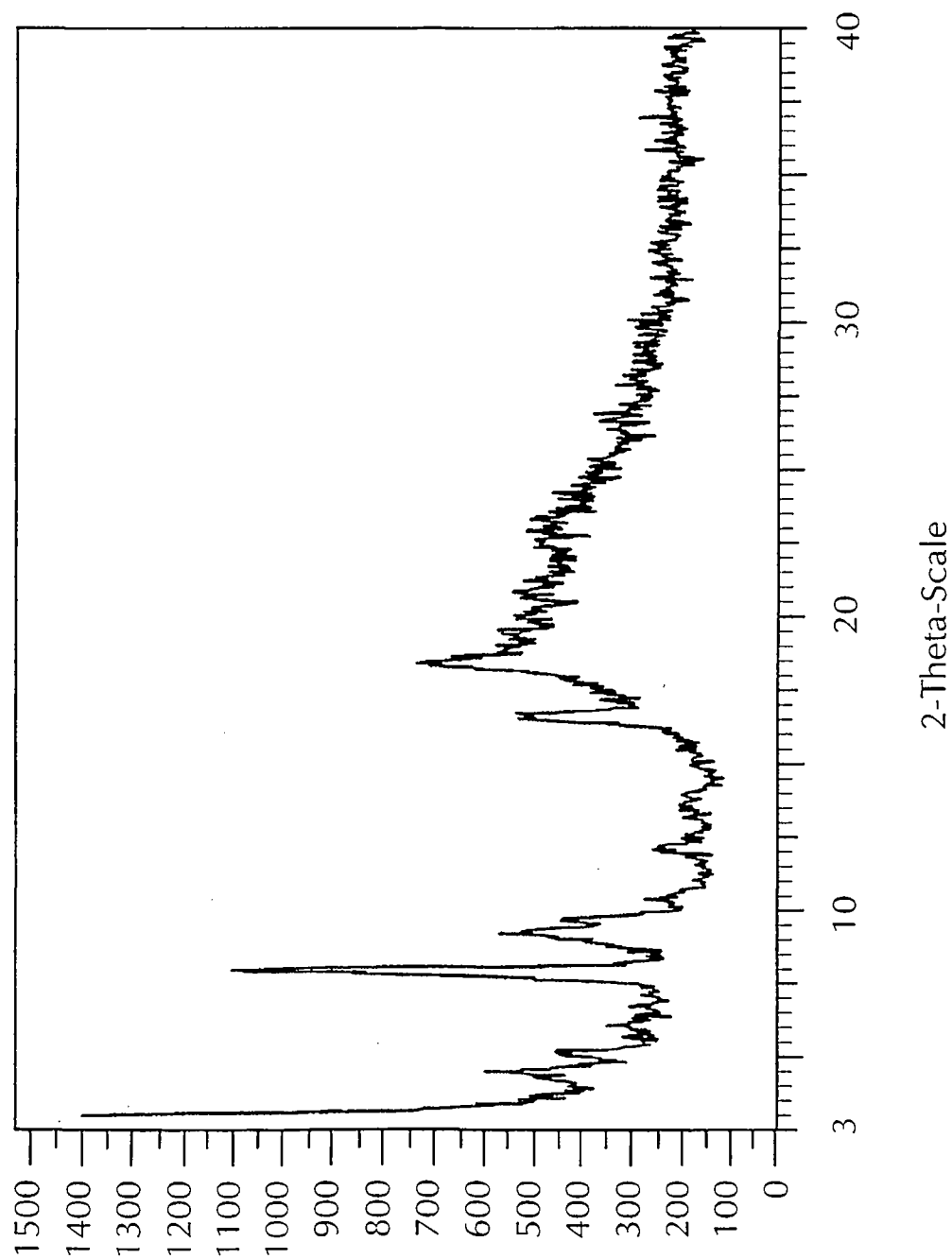
FIG. 13



14/35

95

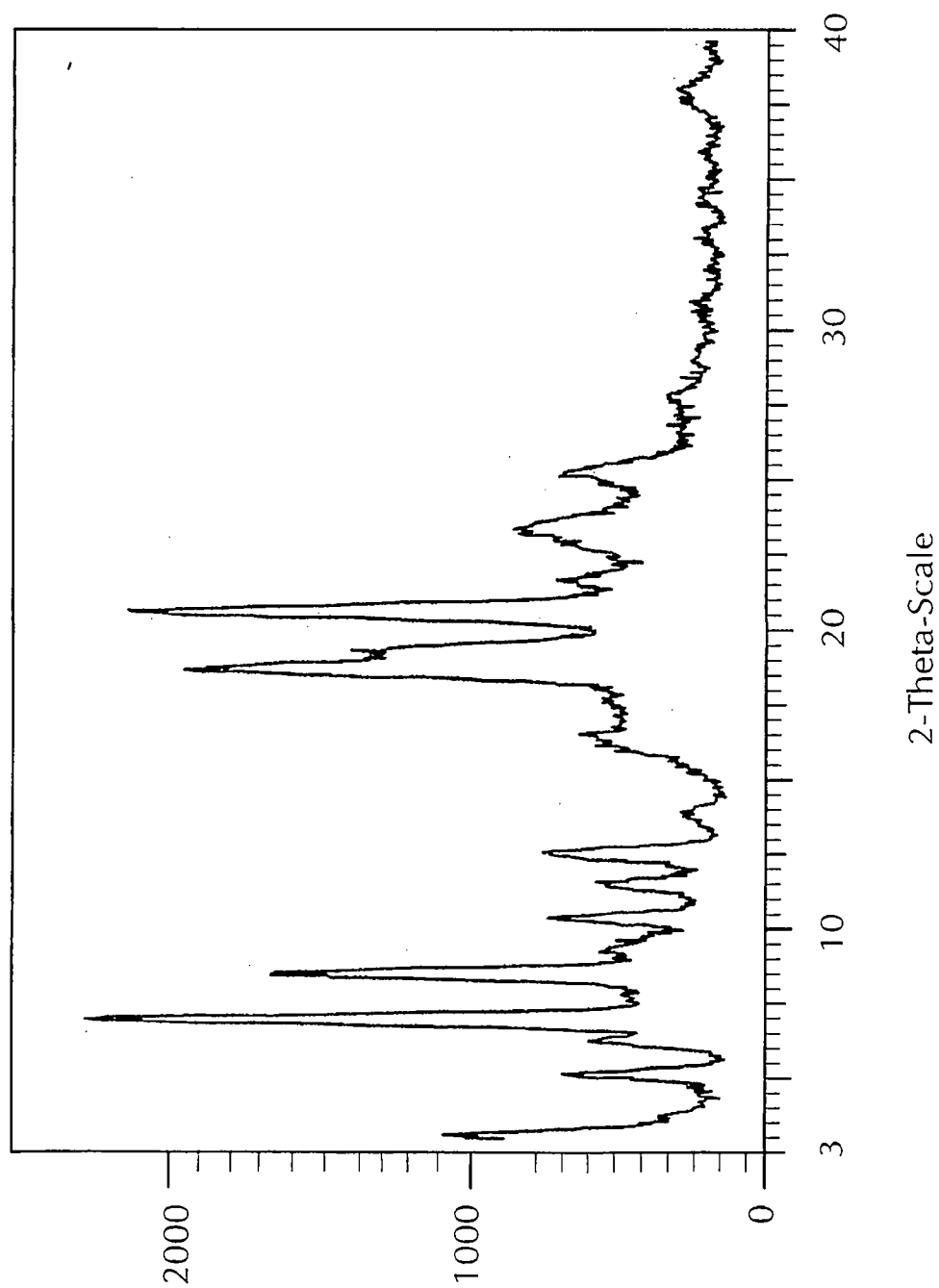
FIG. 14



15/35

36

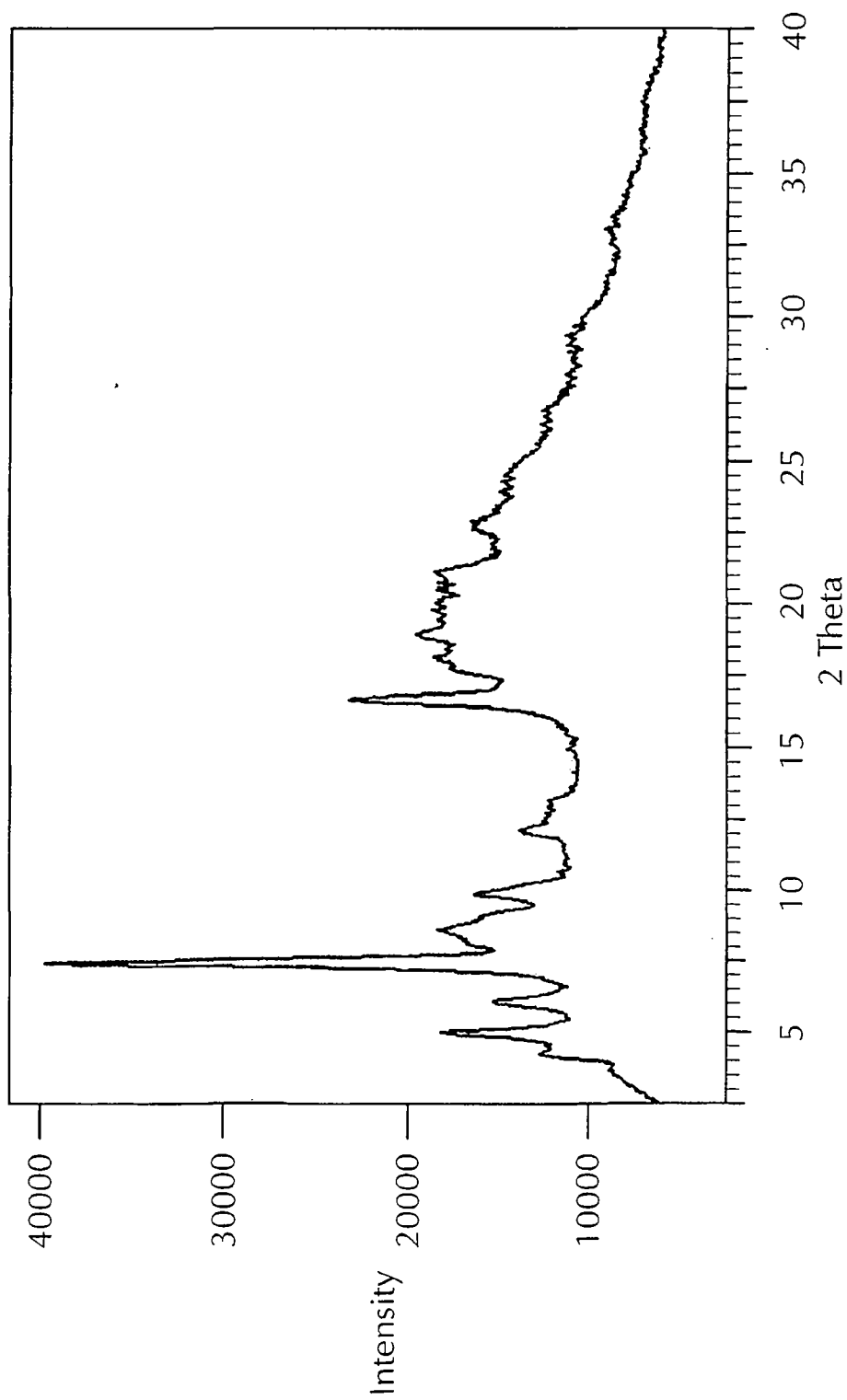
FIG. 15



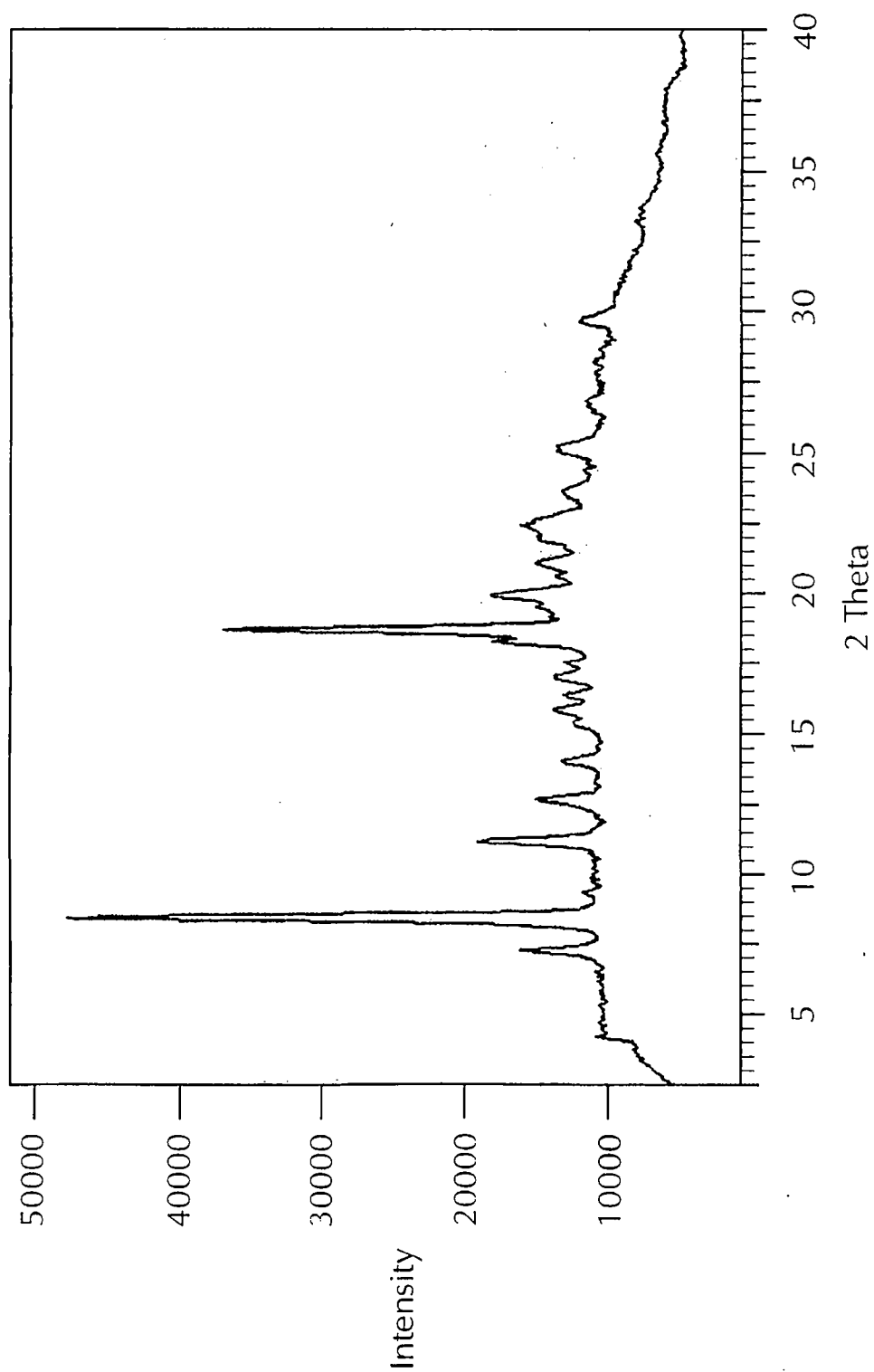
16/35

97

FIG. 16



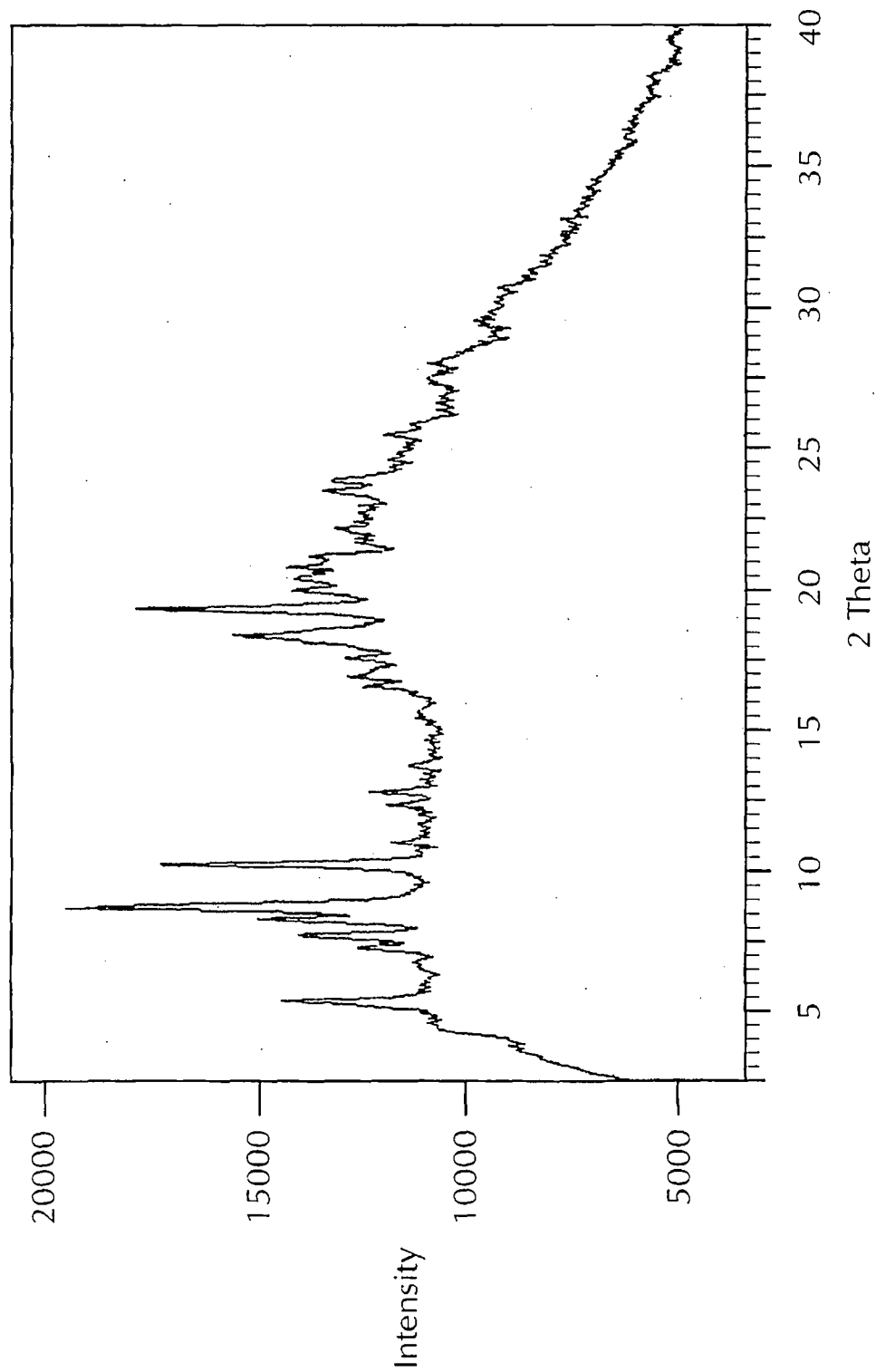
17/35

**FIG. 17**

18/35

29

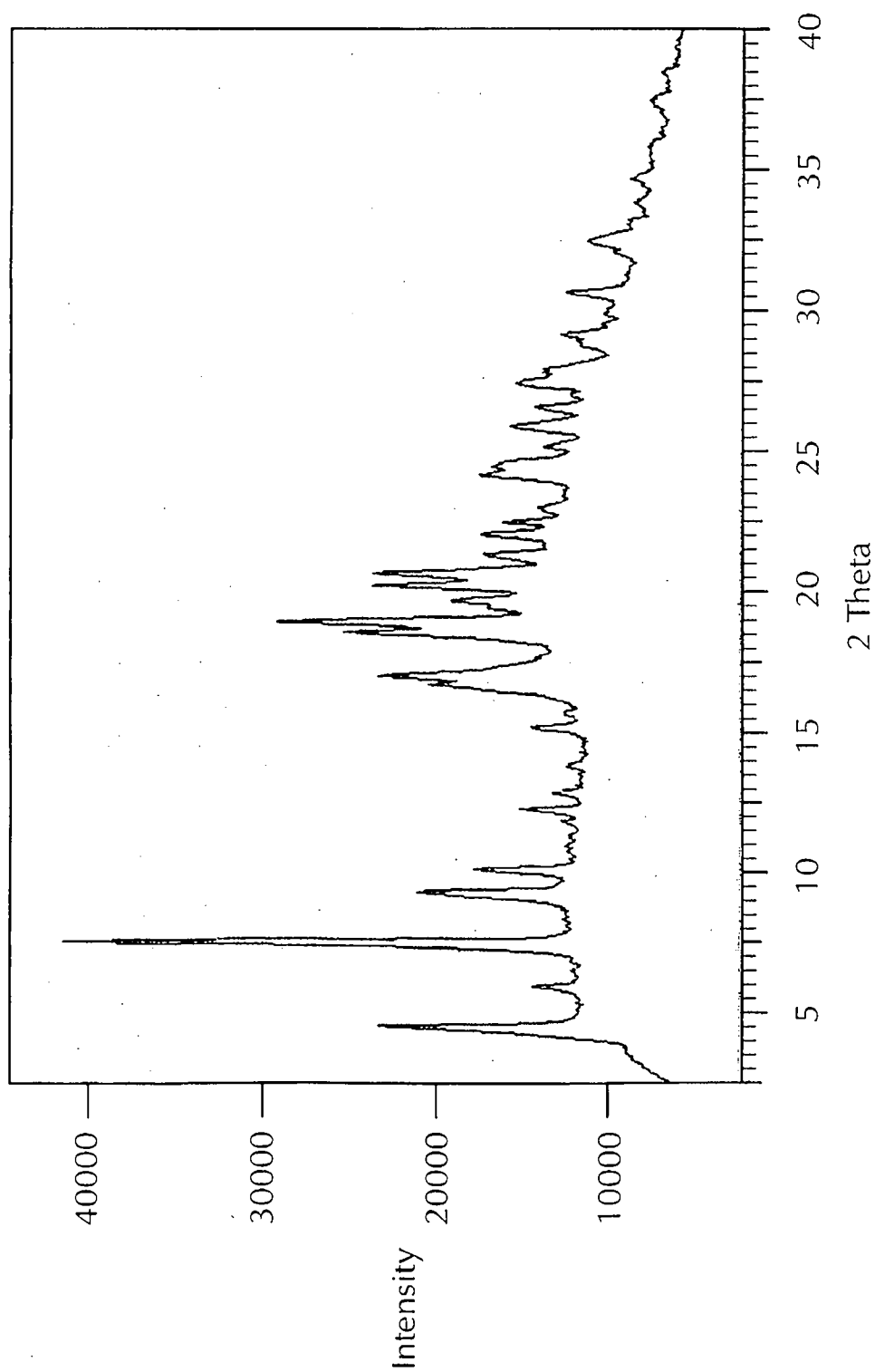
FIG. 18



19/35

20

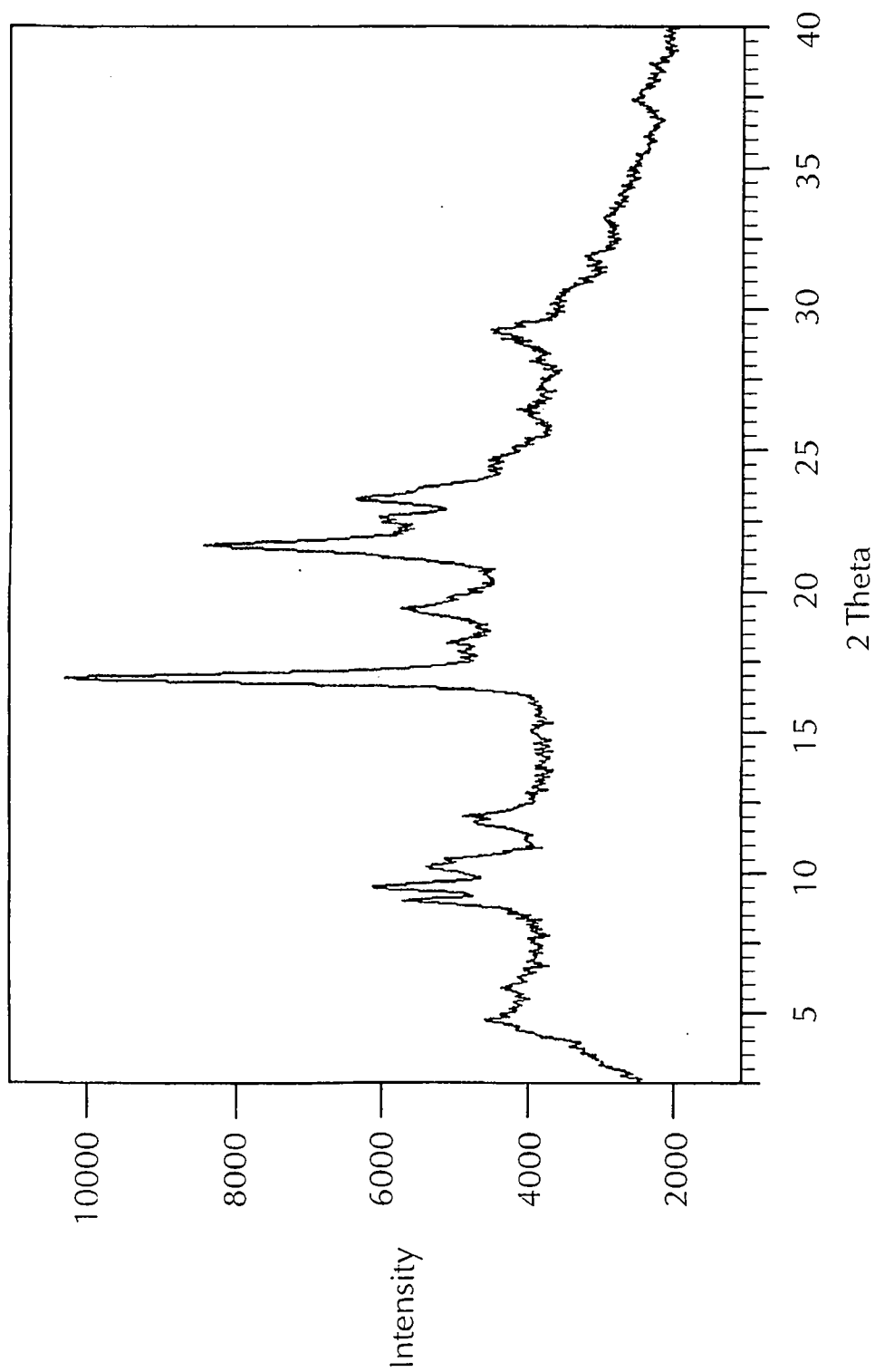
FIG. 19



20/35

a1

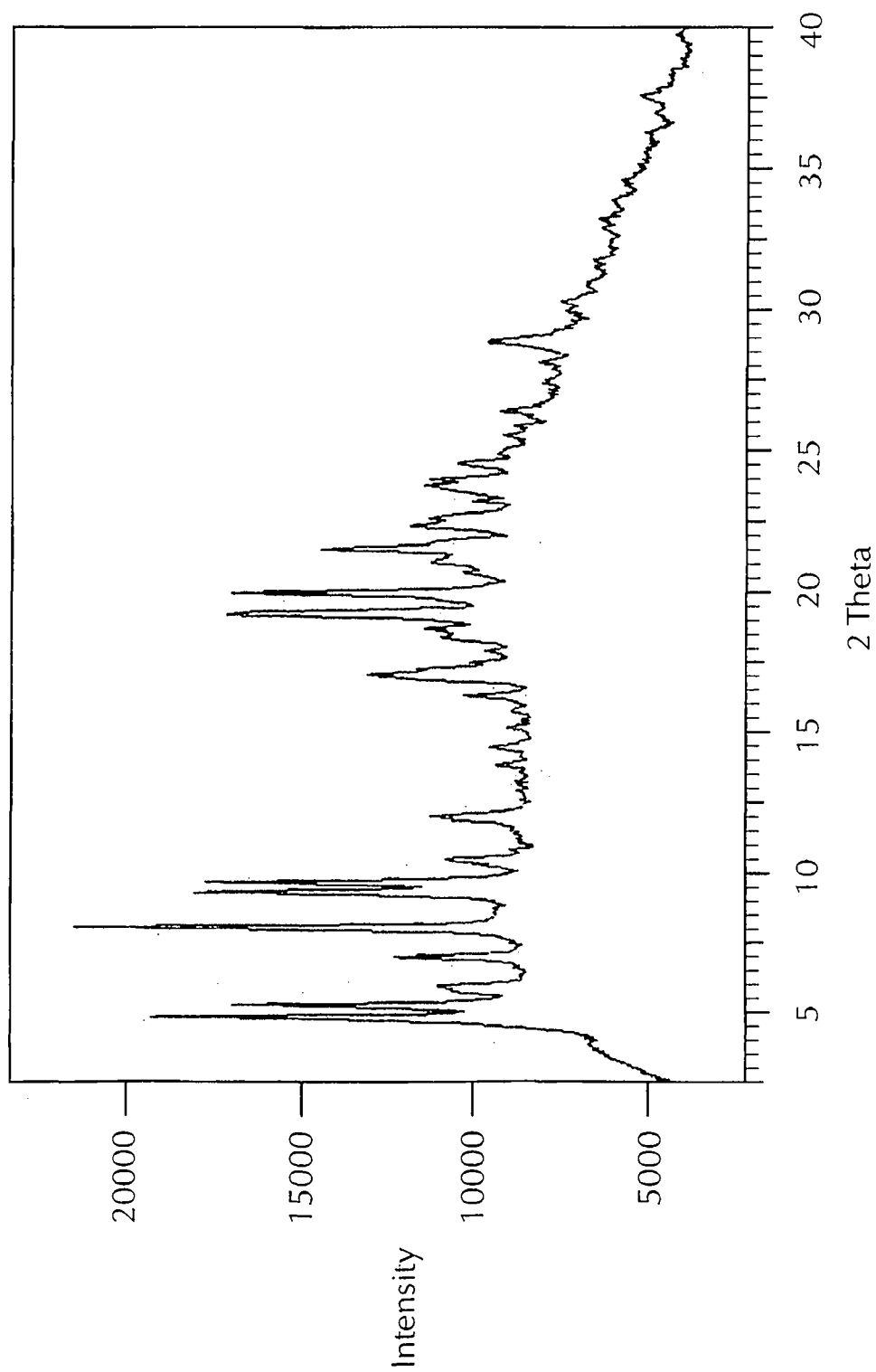
FIG. 20



21/35

92

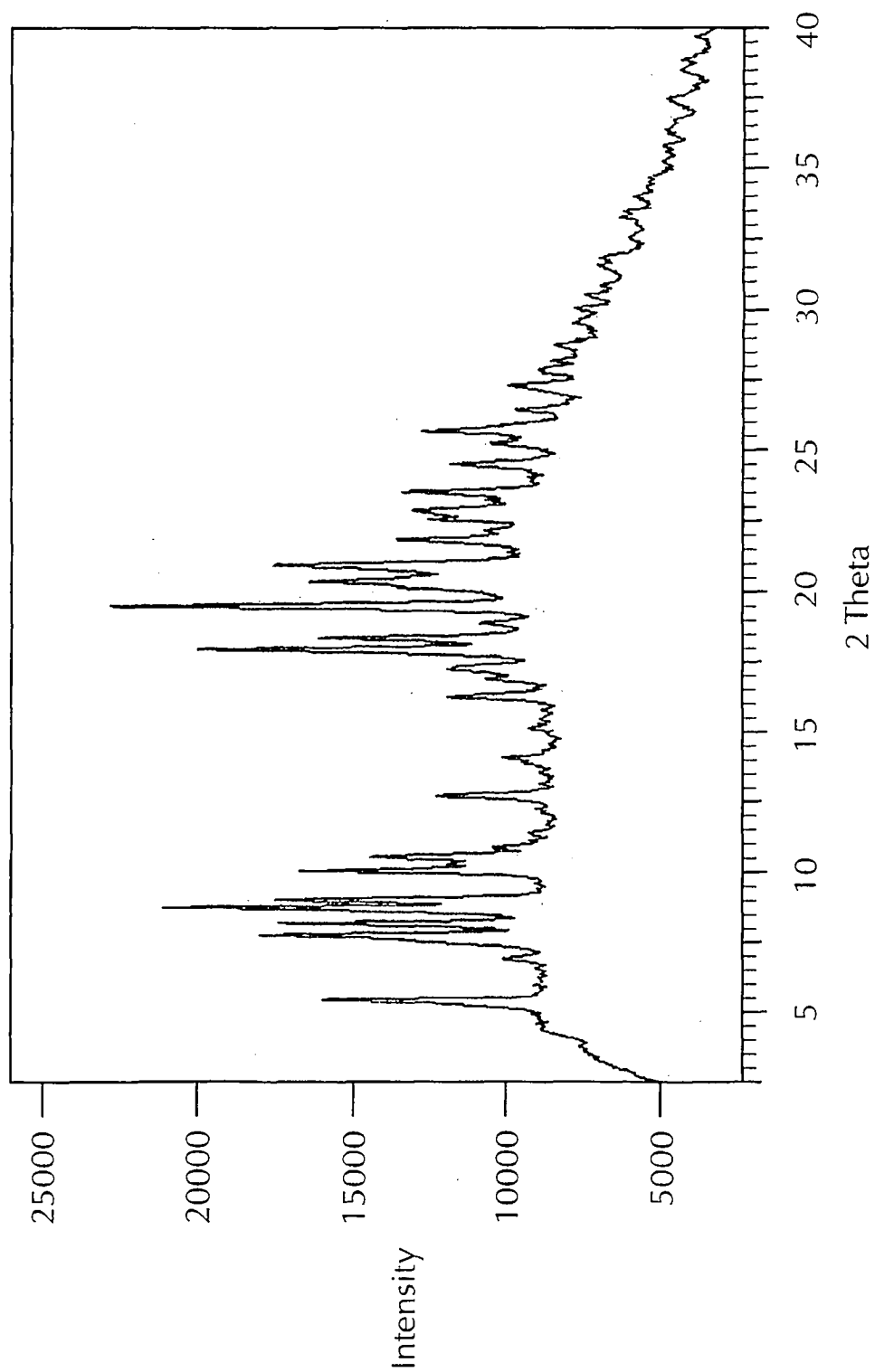
FIG. 21



22/35

93

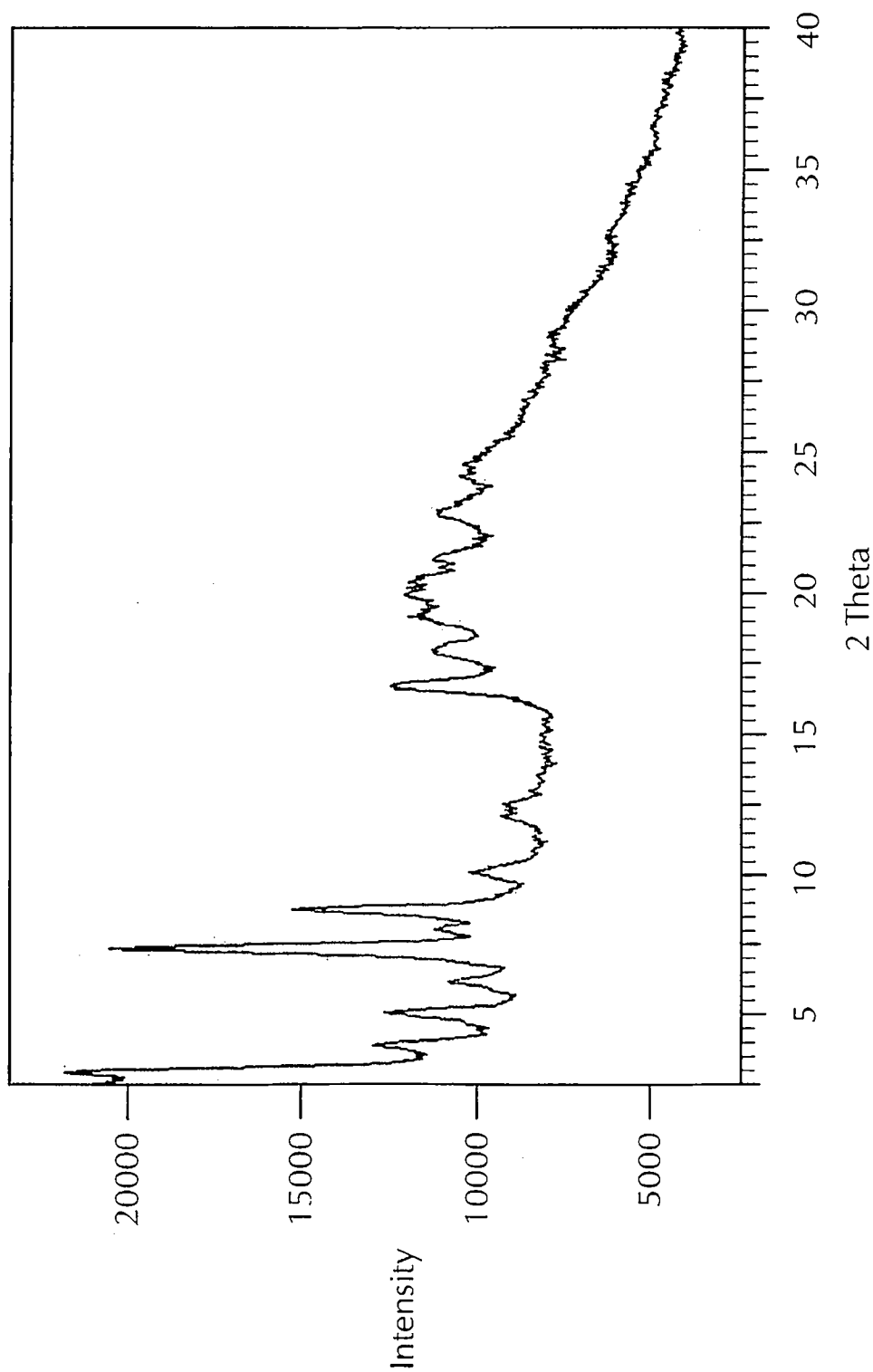
FIG. 22



23/35

99

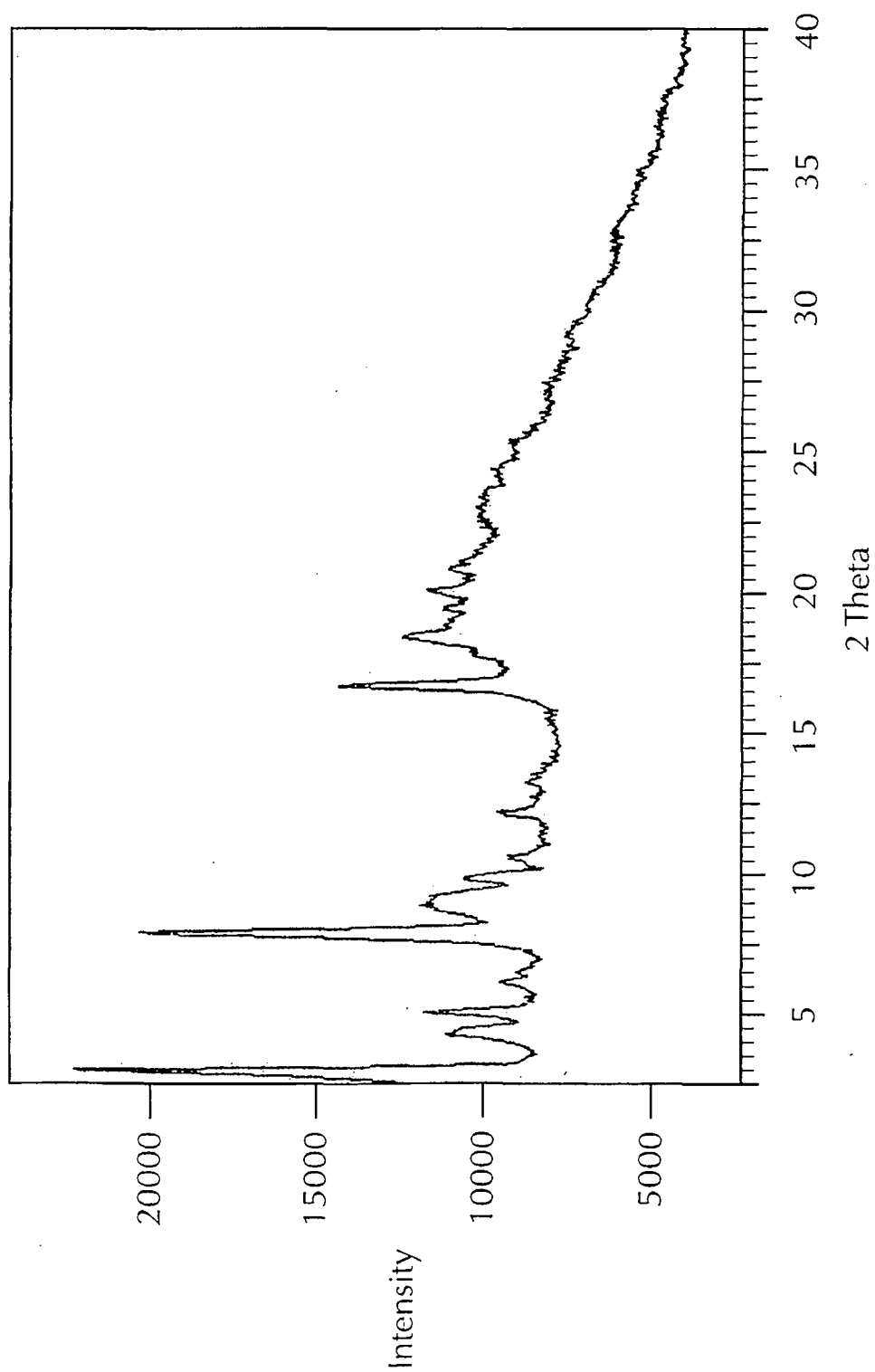
FIG. 23



24/35

OK

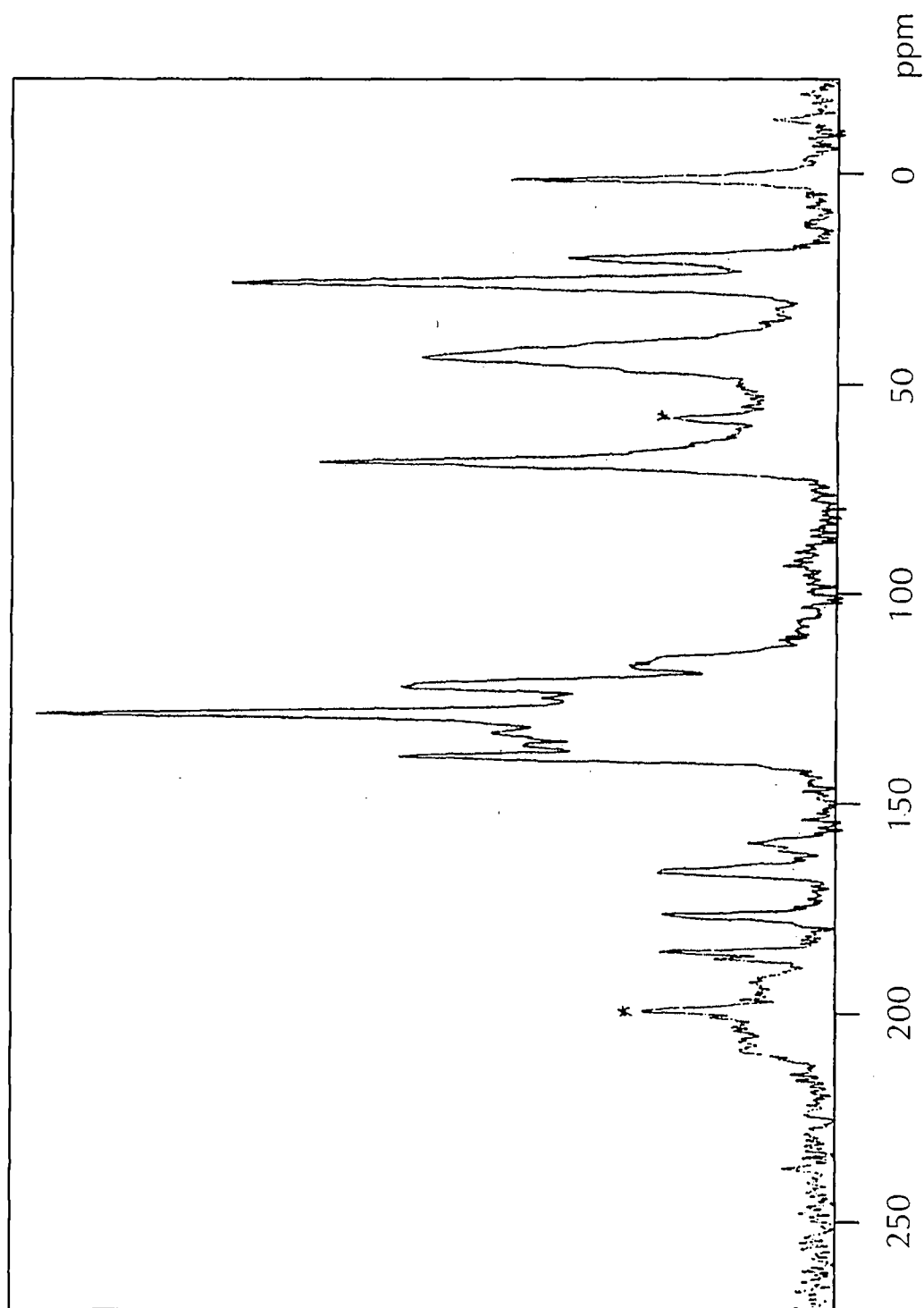
FIG. 24



25/35

96

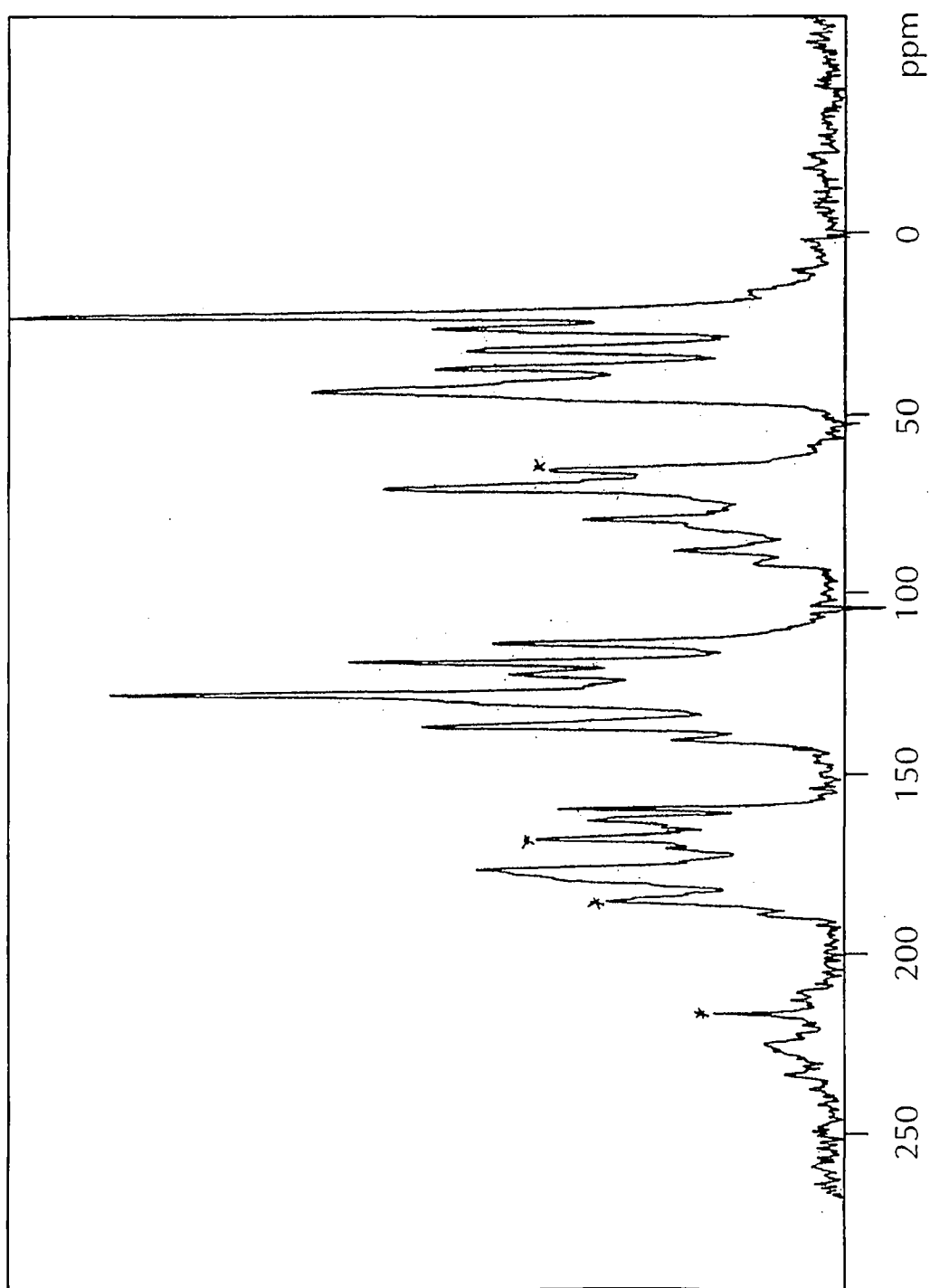
FIG. 25



26/35

97

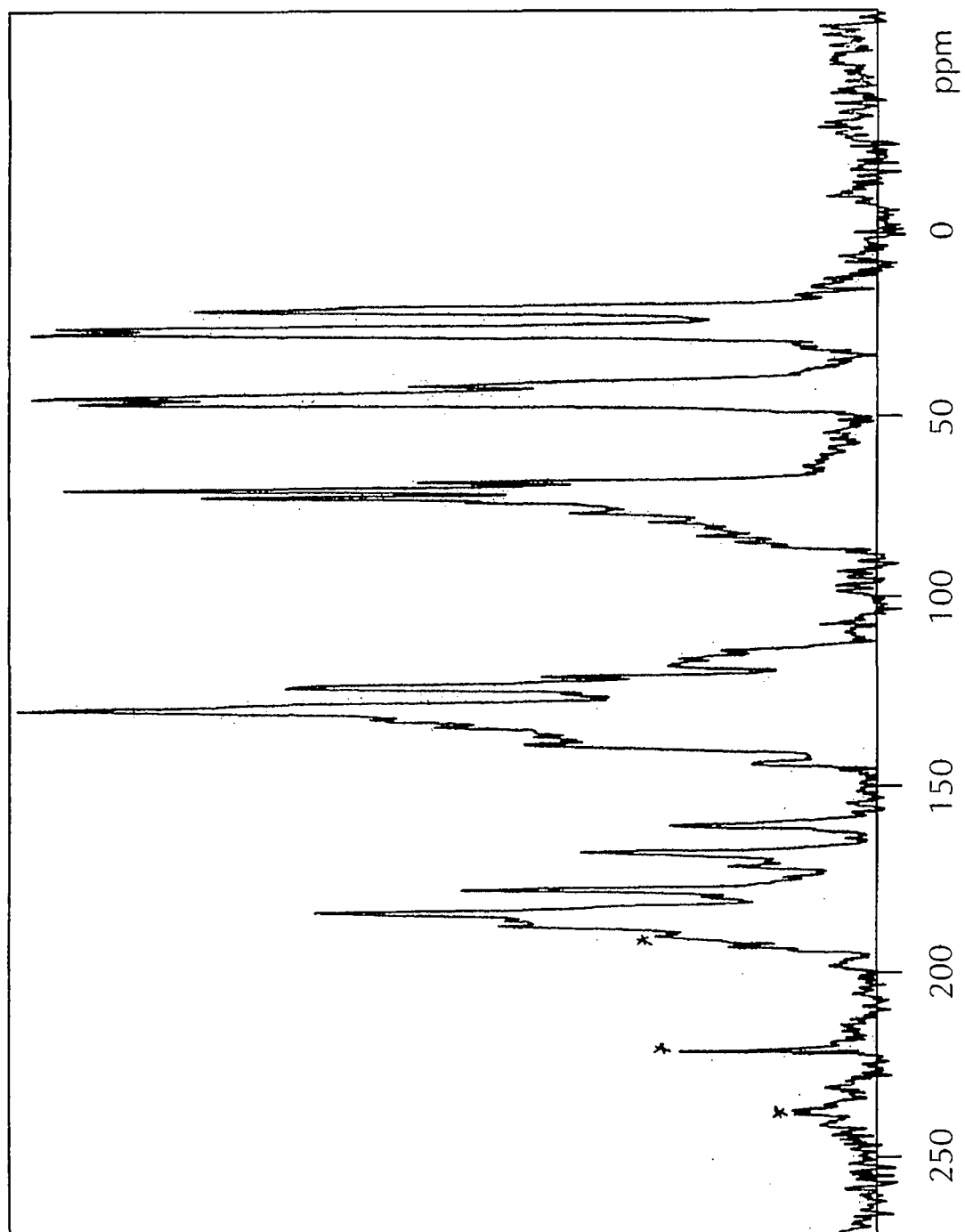
FIG. 26



27/35

28

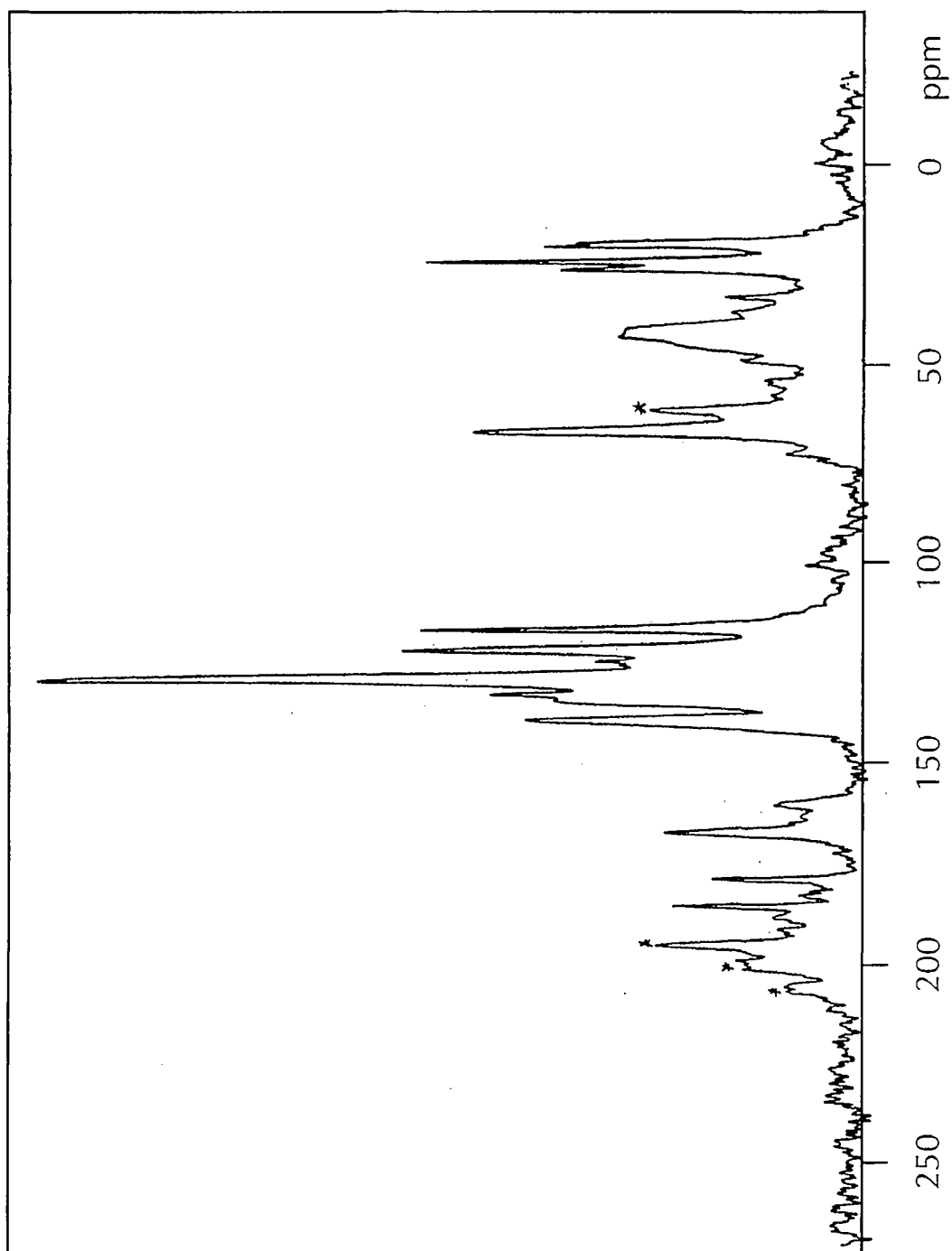
FIG. 27



28/35

99

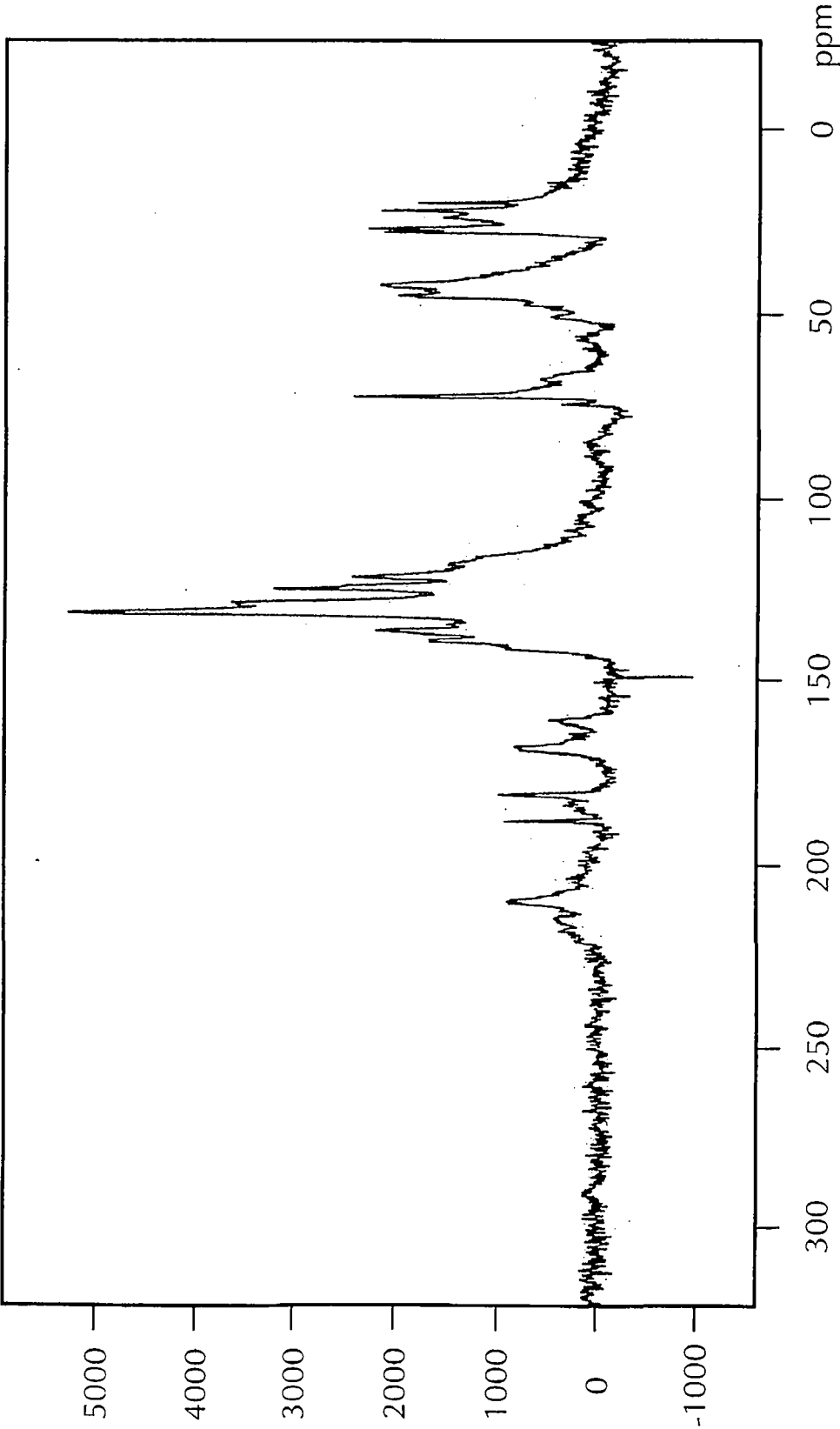
FIG. 28



29/35

20

FIG. 29



30/35

61

FIG. 30

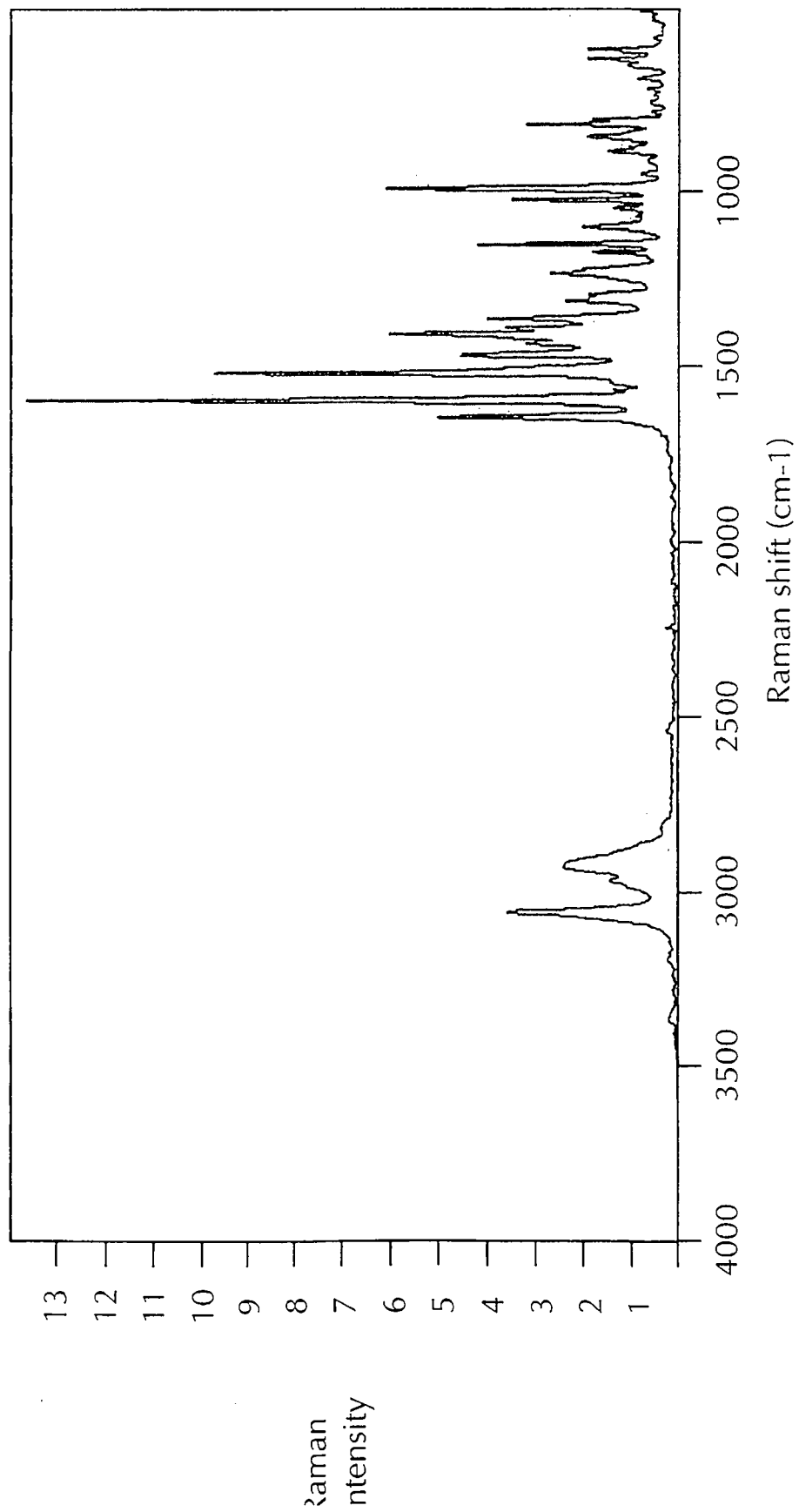
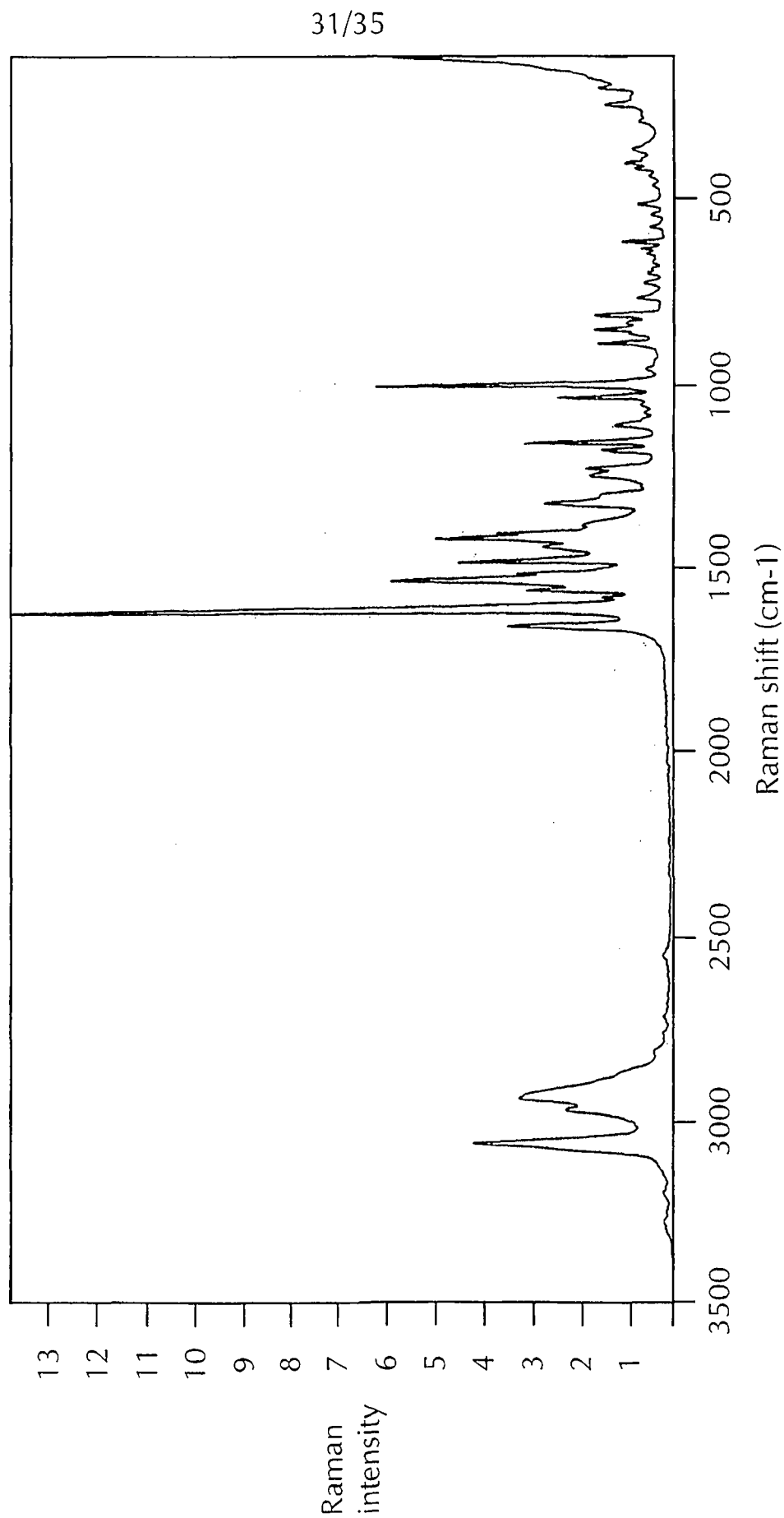


FIG. 31

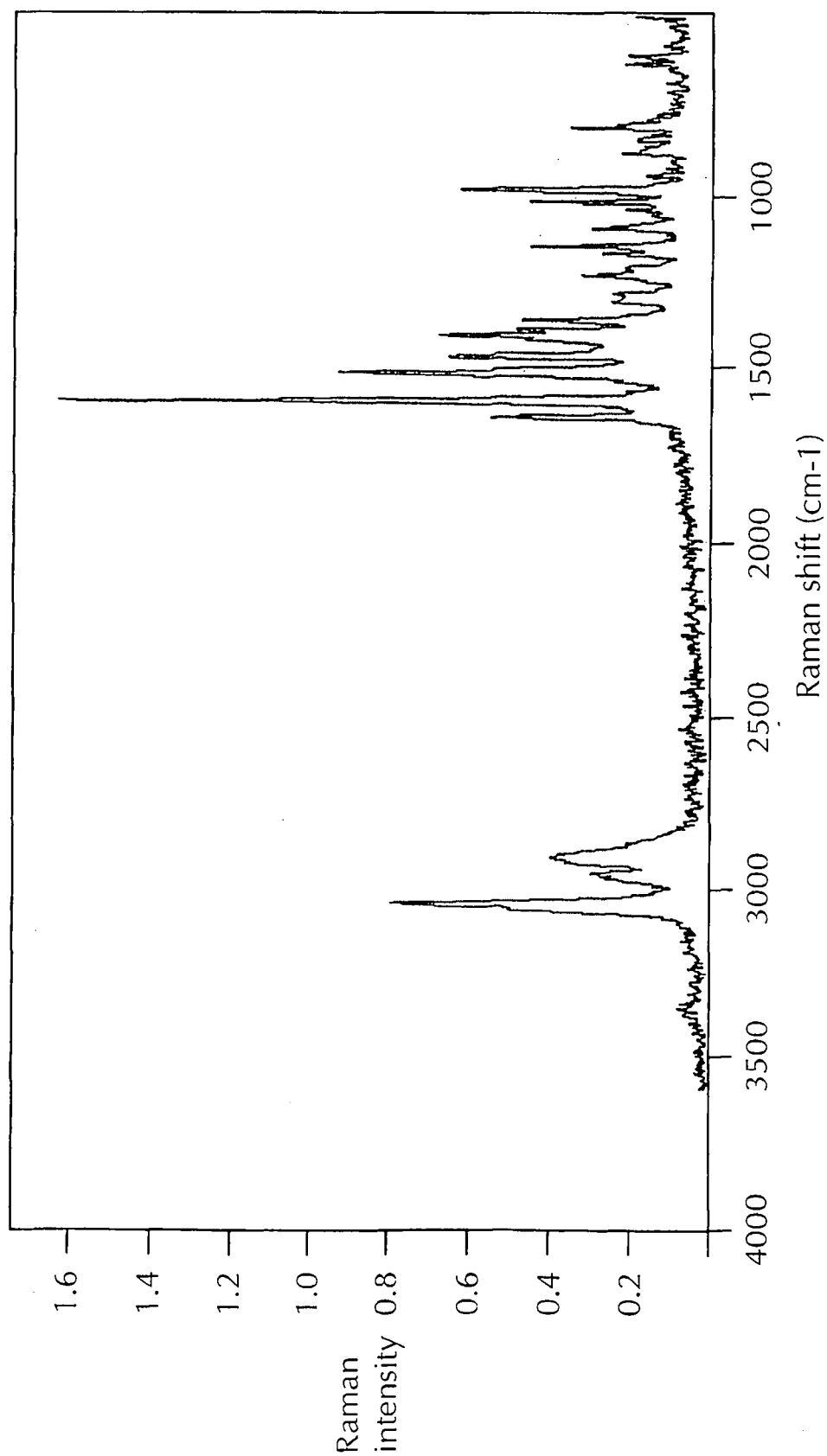


102

32/35

B3

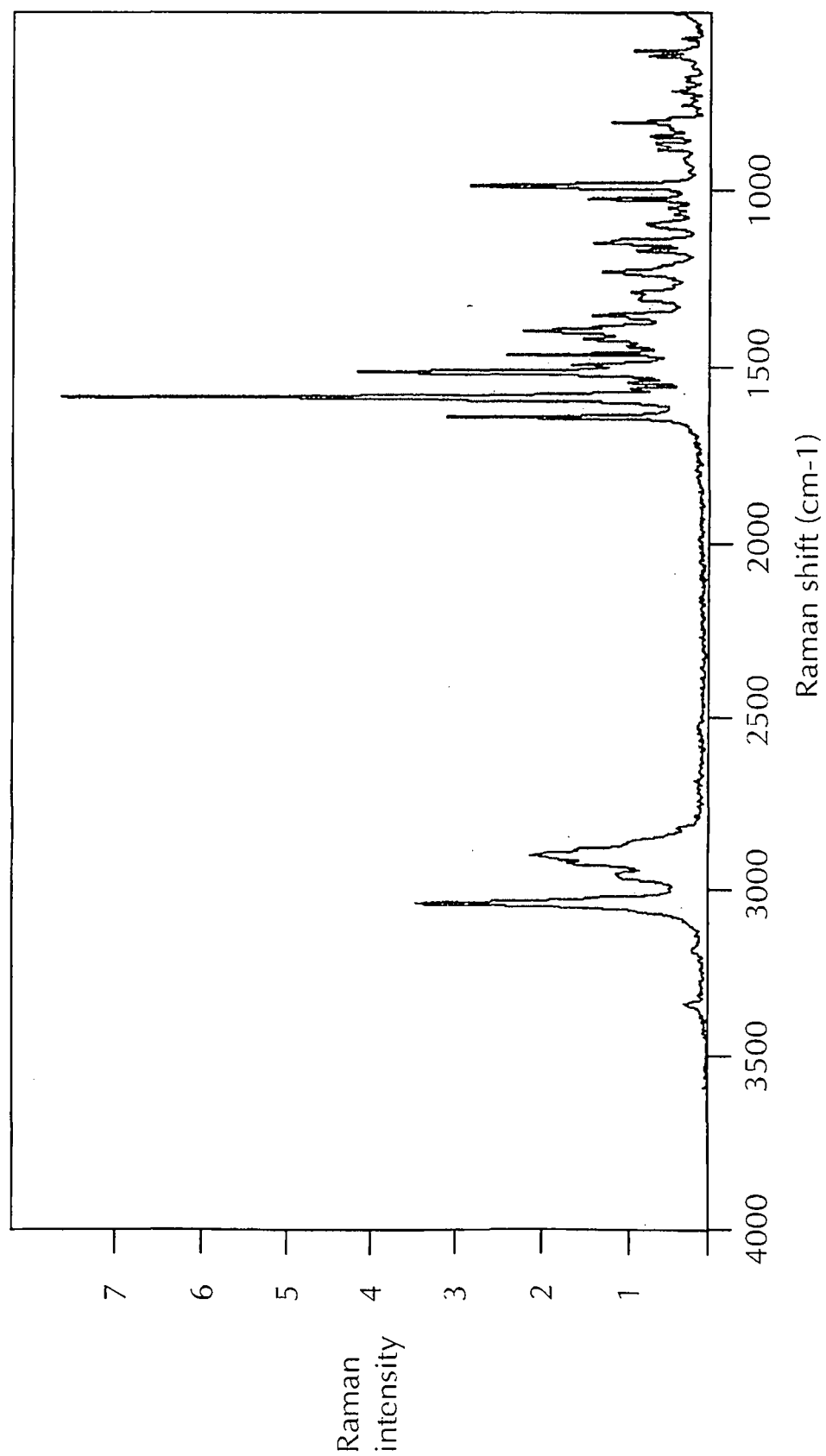
FIG. 32



33/35

104

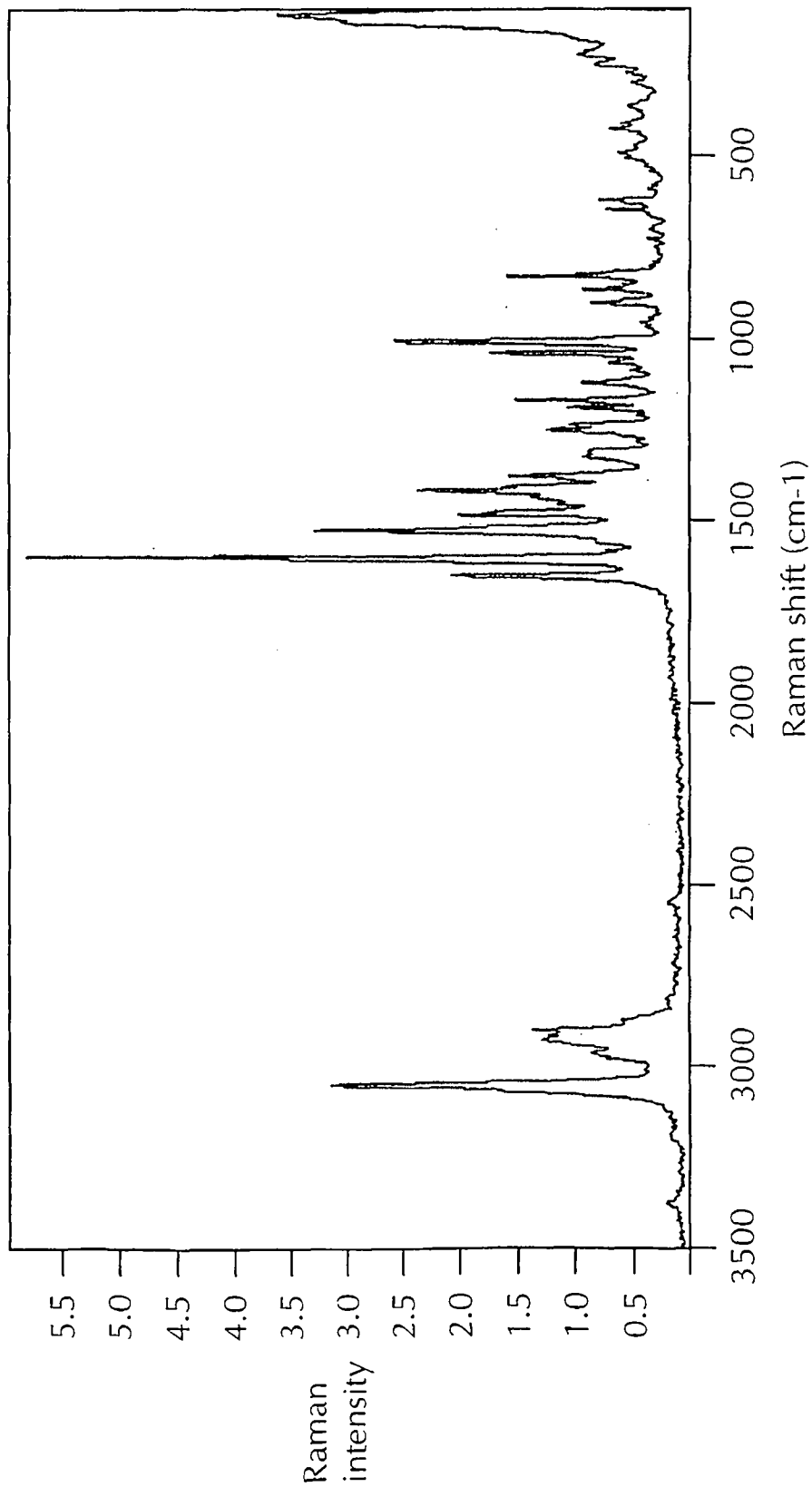
FIG. 33



34/35

605

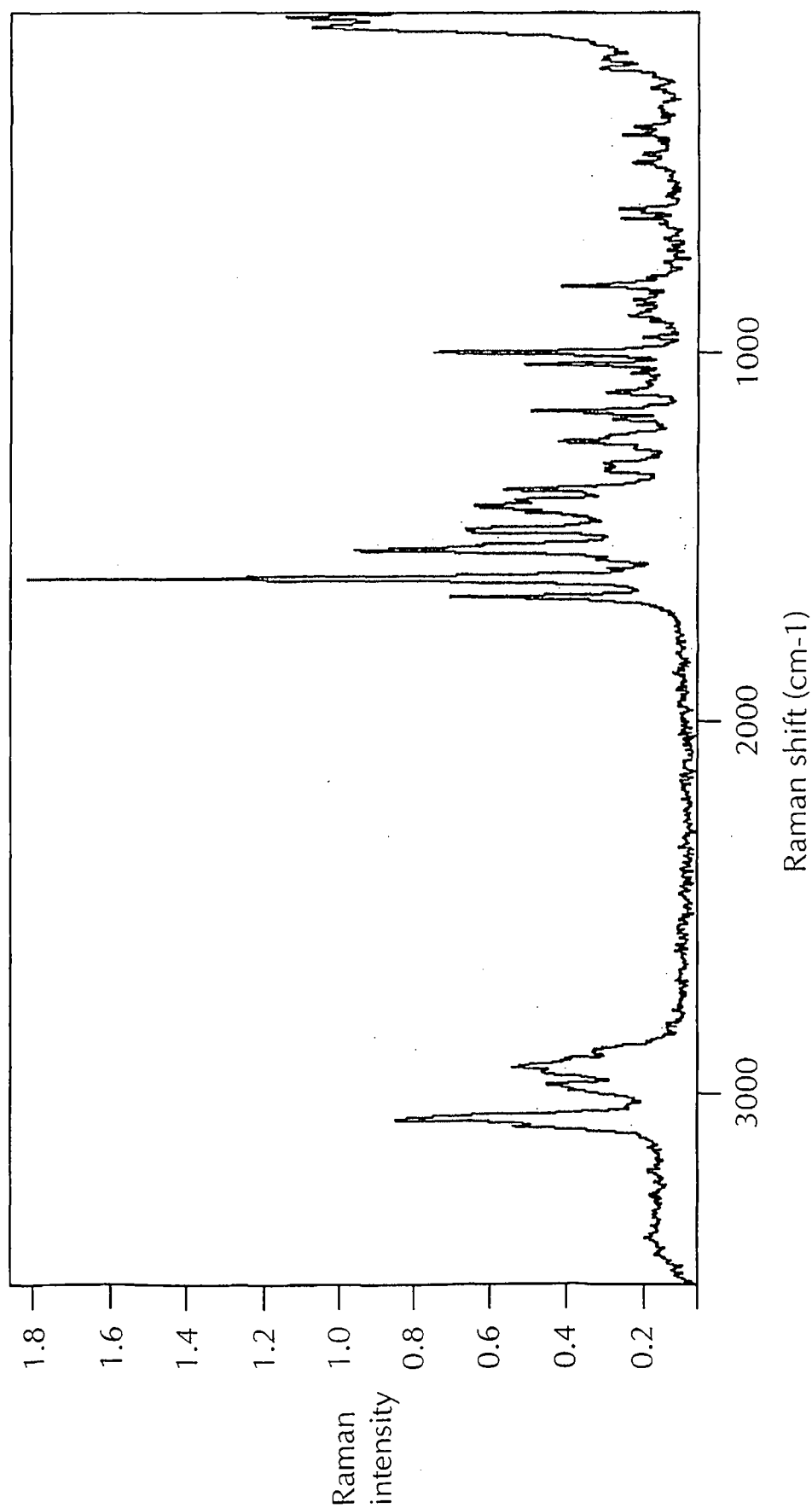
FIG. 34



35/35

106

FIG. 35



007

FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL DE CALCIO DEL ÁCIDO [R-
(R',R')]-2-(4-FLUOROFENIL)-β,δ-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-
3-FENIL-4-[(FENILAMINO)CARBONIL]-1H-PIRROL-1-HEPTANOICO
(2:1)

5

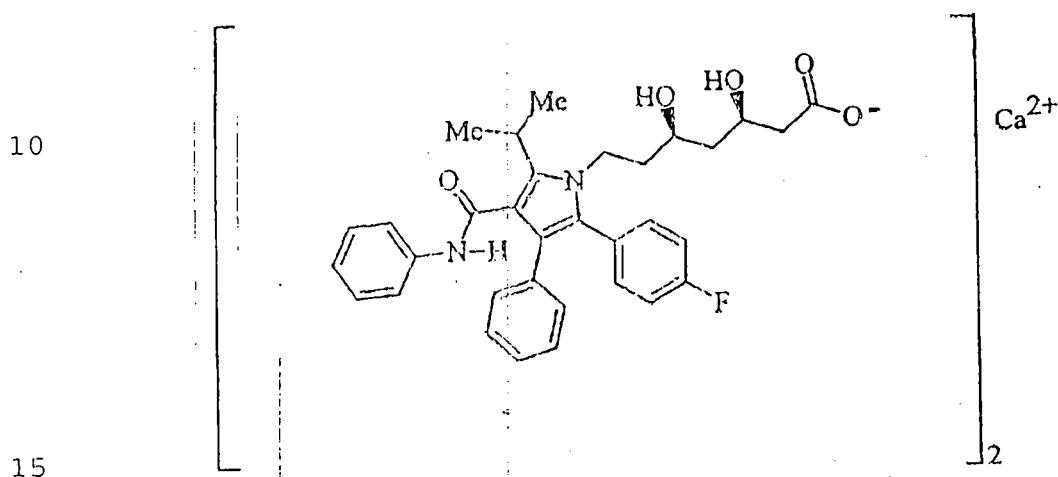
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de atorvastatina, que se conoce por el nombre químico de sal hemicálcica del ácido [R-(R',R')]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-
10 [(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, útiles como agentes farmacéuticos, a procedimientos para su producción y aislamiento, a composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como a procedimientos para usar tales composiciones
15 para tratar a sujetos, incluyendo seres humanos, que sufren hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis y enfermedad de Alzheimer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
20 (HMG-CoA) en mevalonato es una de las primeras etapas y limitante de la velocidad de la ruta de biosíntesis del colesterol. Esta etapa se cataliza por la enzima HMG-CoA reductasa. Las estatinas inhiben a la HMG-CoA reductasa que cataliza esta conversión. Como tales, las estatinas son en
25 conjunto potentes agentes reductores de los niveles de lípidos.

La atorvastatina cálcica, descrita en la Patente de Estados Unidos No. 5273995 que se incorpora en este documento como referencia, actualmente se vende como Lipitor®, el cual tiene el nombre químico de sal cálcica del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (2:1) trihidrato y la fórmula:



La atorvastatina cálcica es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa. Como tal, la atorvastatina cálcica es un potente compuesto reductor de los niveles de lípidos y, de esta forma, es útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico.

La Patente de Estados Unidos No. 4681893, que se incorpora en este documento como referencia, describe ciertas trans-6-[2-(3-ó 4-carboxamido-pirrol-sustituido-1-il)alquil]-4-hidroxipirran-2-onas, incluyendo la trans (±)-

5- (4-fluorofenil) -2- (1-metiletil) -N,4-difenil-1- [(2-tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida.

La Patente de Estados Unidos Número 5273995, que se
5 incorpora en este documento como referencia, describe el enantiómero que tiene la forma R del ácido de anillo abierto de la trans-5- (4-fluorofenil) -2- (1-metiletil) -N,4-difenil-1- [(2-tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida, es decir, el ácido [R-
10 (R',R')] -2- (4-fluorofenil) - β , δ -dihidroxi-5- (1-metiletil) -3-fenil-4- [(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, que es la atorvastatina.

Las Patentes de Estados Unidos Números 5003080; 5097045; 5103024; 5124482; 5149837; 5155251; 5216174;
15 5245047; 5248793; 5280126; 5397792; 5342952, 5298627; 5446054; 5470981; 5489690; 5489691; 5510488; 5998633 y 6087511, que se incorporan en este documento como referencia describen diversos procedimientos e intermedios clave para preparar atorvastatina amorfa. La atorvastatina
20 amorfa tiene características de filtración y secado inadecuadas para la producción a gran escala y tiene que protegerse del calor, la luz, el oxígeno y la humedad.

En las Patentes de Estados Unidos Números 5969156 y 6121461, que se incorporan en este documento como
25 referencia, se describen formas cristalinas de

atorvastatina cálcica.

La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 01/36384 describe, según se afirma, una forma polimórfica de atorvastatina cálcica.

5 En las Patentes de Estados Unidos Números 5686104 y 6126971 se describen formulaciones orales estables de atorvastatina cálcica.

La atorvastatina se prepara como su sal de calcio, es decir, sal cálcica del ácido [R-(R',R')]-2-(4-fluorofenil)-
10 β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-
[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (2:1). La sal de calcio es deseable porque permite formular la atorvastatina convenientemente en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos y similares para
15 la administración oral. Además, se necesita producir atorvastatina en una forma pura y cristalina para que las formulaciones cumplan las especificaciones y los requisitos farmacéuticos exactos.

Además, se necesita que el procedimiento por medio del
20 cual se produce la atorvastatina sea susceptible de producción a gran escala. Además, es deseable que el producto esté en una forma que se pueda filtrar y secar fácilmente. Finalmente, desde el punto de vista económico, es deseable que el producto sea estable durante largos
25 períodos de tiempo sin necesidad de condiciones de

almacenamiento especiales.

Sorprendente e inesperadamente, los presentes solicitantes ahora han descubierto nuevas formas cristalinas de atorvastatina. De esta forma, la presente invención proporciona atorvastatina en nuevas formas cristalinas denominadas Formas V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX. Las nuevas formas cristalinas de atorvastatina son más puras, más estables o tienen propiedades de fabricación ventajosas con respecto al producto amorfo.

SUMARIO DE LA INVENCION

Por consiguiente, la presente invención se refiere a la Forma V cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa $>10\%$ medida en un difractómetro Shimadzu con radiación de CuK_α :

20

25

2θ	Intensidad Relativa
	(>10%) ^a
4,9 (ancho)	9
6,0	15
7,0	100
8,0 (ancho)	20
8,6	57
9,9	22
16,6	42
19,0	27
21,1	35

La intensidad relativa de 2θ de 4,9 (ancho) es 9.

Además, en un difractómetro Inel (capilar) se midió el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma V cristalina de atorvastatina, expresado en términos de los valores 2θ:

113

7

20

5,0

6,1

7,5

8,4 (ancho)

8,7 (ancho)

9,9

16,7

19,0

21,2

5

10

Además, la presente invención se refiere a la Forma V
cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma,
caracterizada por el siguiente espectro de resonancia
magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido (ssRMN), en el que
15 los desplazamientos químicos se expresan en partes por
millón:

20

25

Asignación	Desplazamiento Químico
C12 o C25	185,7
C12 o C25	176,8
C16	166,8
<u>Carbonos Aromáticos</u>	138,7
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	136,3
	133,0
	128,4
	122,0
	117,0
	116,3
<u>C8 C10</u>	68,0
<u>Metilencarbonos</u>	43,1
C6, C7, C9, C11	
C33	25,6
C34	19,9

Además, la presente invención se refiere a la Forma V cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente espectro de Raman, con los picos expresados en cm^{-1} :

	3062
	1652
	1604
	1528
	1478
5	1440
	1413
	1397
	1368
	1158
	1034
10	1001
	825
	245
	224
	130'

15 En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la Forma V cristalina de atorvastatina es un trihidrato.

20 En segundo aspecto, la presente invención se refiere a la Forma VI cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa $>10\%$ medida en un difractómetro Shimadzu con radiación de CuK_α :

2θ	Intensidad Relativa (>10%) ^a
7,2	11
8,3	77
11,0	20
12,4	11
13,8	9
16,8	14
18,5	100
19,7 (ancho)	22
20,9	14
25,0 (ancho)	15

^aLa intensidad relativa de 2θ de 13,8 (ancho) es 9.

Además, en un difractómetro Inel (capilar) se midió el
siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la
Forma VI cristalina de atorvastatina, expresado en términos
de los valores 2θ:

117

	11
	20
	7,3
	8,5
	11,2
5	12,7
	14,0
	17,1 (ancho)
	18,7
	19,9
	21,1 (ancho)
10	25,2 (ancho)

Además, la presente invención se refiere a la Forma VI
cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma,
caracterizada por el siguiente espectro de resonancia
15 magnética nuclear de ¹³C en estado sólido, en el que los
desplazamientos químicos se expresan en partes por millón:

20

25

118

5

10

15

Asignación	Desplazamiento Qulmico
C12 o C25	176,5
C16 o C12 o C25	168,2
C16 o C12 o C25	163,1
C16 o C12 o C25	159,8
<u>Carbonos Aromáticos</u>	136,8
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	127,8
	122,3
	118,8
	113,7
C8, C10	88,2
C8, C10	79,3
	70,5
<u>Metilencarbonos</u>	43,3
C6, C7, C9, C11	36,9
	31,9
C33, C34	25,9
C33, C34	22,5

20

25

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a la Forma VII cristalina de atorvastatina y a hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa $>10\%$ medida en un difractómetro Shimadzu con radiación de CuK_α :

119

2 θ	Intensidad Relativa (>10%)
8,6	76
10,2	70
12,4 (ancho)	12
12,8 (ancho)	15
17,6	20
18,3 (ancho)	43
19,3	100
22,2 (ancho)	14
23,4 (ancho)	23
23,3 (ancho)	26
25,5 (ancho)	16

Además, en un difractómetro Inel (capilar) se midió el
siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la
Forma VII cristalina de atorvastatina, expresado en
términos de los valores 2θ :

14

120

20

8,7

10,2

12,4

12,9

17,6

18,4

19,4

22,2

23,5

23,9

25,6

Además, la presente invención se refiere a la Forma
VII cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la
misma, caracterizada por el siguiente espectro de
resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido, en el
que los desplazamientos químicos se expresan en partes por
millón:

Asignación	Desplazamiento Químico
C12 o C25	186,5
C12 o C25	183,3
C12 o C25	176,7
C16	166,5
	159,2
<u>Carbonos Aromáticos</u>	137,6
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	128,3
	122,3
	119,2
C8, C10	74,5
C8, C10	70,3
C8, C10	68,3
C8, C10	66,2
<u>Metilencarbonos</u>	43,5
C6, C7, C9, C11	40,3
C33, C34	26,3
C33, C34	24,9
C33, C34	20,2

Además, la presente invención se refiere a la Forma VII cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente espectro de Raman, con los picos expresados en cm^{-1} :

102

Espectro de Raman

3060

2927

1649

1603

1524

1476

1412

1397

1368

1159

1034

998

824

114

5

10

En una realización preferida del tercer aspecto de la
15 invención, la forma VII cristalina de atorvastatina es un
sesquihidrato.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere
a la Forma VIII cristalina de atorvastatina y a los
hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón
20 de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de
20 e intensidades relativas, con una intensidad relativa
>10% medida en un difractómetro Shimadzu con radiación de
CuK_α:

25

	2θ	Intensidad Relativa (>10%) ^a
	7,5	61
	9,2	29
5	10,0	16
	12,1	10
	12,8	6
	13,8	4
	15,1	13
	16,7 (ancho)	64
10	18,6 (ancho)	100
	20,3 (ancho)	79
	21,2	24
	21,9	30
	22,4	19
	25,8	33
15	26,5	20
	27,4 (ancho)	38
	30,5	20

"La Intensidad relativa de 2θ de 12,8 es 6 y de 13,8 es 4.

Además, en un difractómetro Inel (capilar) se midió el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma VIII cristalina de atorvastatina, expresado en términos de los valores 2θ:

124

	18
	20
	7,5
	9,3
	10,1
5	12,2
	12,8
	20
	13,8
10	15,1
	16,6-16,9
	18,5-18,9
	20,2-20,6
	21,3
	22,0
15	22,5
	25,9
	26,5
	27,4 (ancho)
	30,6

20

Además, la presente invención se refiere a la Forma VIII cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C en estado sólido, en el

25 que los desplazamientos químicos se expresan en partes por

125

millón:

5

10

15

Asignación	Desplazamiento Químico
C12 o C25	186,1
C12 o C25	179,5
C16	167,9
C16	161,0
<u>Carbonos Aromáticos</u>	139,4
C2-C5, C13-C18,	132,9
C19-C24, C27-C32	128,7
	124,7
	121,8
	116,6
C8, C10	67,0
<u>Metilencarbonos</u>	43,3
C6, C7, C9, C11	
C33, C34	26,7
C33, C34	24,7
C33, C34	20,9
C33, C34	20,1

Además, la presente invención se refiere a la Forma VIII cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente espectro de Raman, con los picos expresados en cm^{-1} :

25

126

Espectro de Raman

3065

2923

1658

1603

1531

1510

1483

1481

997

121

5

10

En una realización preferida del cuarto aspecto de la invención, la Forma VIII cristalina de atorvastatina es un dihidrato.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a la Forma IX cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa $>10\%$ medida en un difractómetro Shimadzu con radiación de CuK_α :

20

25

127

	2 θ	Intensidad relativa
		(>10%)
5	8,8	50
	9,4 (ancho)	32
	11,2-11,7 (ancho)	26
	16,7	59
	17,5 (ancho)	33
	19,3 (ancho)	55
	21,4 (ancho)	100
10	22,4 (ancho)	33
	23,2 (ancho)	63
	29,0 (ancho)	15

Además, en un difractómetro Inel (capilar) se midió el
siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la
15 Forma IX cristalina de atorvastatina, expresado en términos
de los valores 2 θ :

20

25

128

	22
	2θ
	9,0
	9,4
	10,0 - 10,5 (ancho)
5	11,8 - 12,0 (ancho)
	16,9
	17,5 (ancho)
	19,4 (ancho)
	21,6 (ancho)
	22,6 (ancho)
10	23,2 (ancho)
	29,4 (ancho)

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a la Forma X cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa >10% medida en un difractómetro Shimadzu con radiación de CuK_α:

20

25

129

5

10

15

20

25

2 θ	Intensidad Relativa (>10%)
4,7	35
5,2	24
5,8	11
6,9	13
7,9	53
9,2	56
9,5	50
10,3 (ancho)	13
11,3	20
16,1	13
16,9	39
19,1	100
19,8	71
21,4	49
22,3 (ancho)	36
23,7 (ancho)	37
24,4	15
28,7	31

Además, en un difractómetro Inel (capilar) se midió el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma X cristalina de atorvastatina, expresado en términos de los valores 2θ :

130

	24
	20
	4,7
	5,2
	5,8
5	6,9
	7,9
	9,2
	9,6
	10,2-10,4
	11,9
10	16,2
	16,9
	19,1
	19,9
	21,5
	22,3-22,6
15	23,7-24,0 (ancho)
	24,5
	28,8

Además, la presente invención se refiere a la Forma X
20 cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma,
caracterizada por el siguiente espectro de resonancia
magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido, en el que los
desplazamientos químicos se expresan en partes por millón:

25

137

Asignación	Desplazamiento Químico
C12 o C25	187,0
C12 o C25	179,5
C16	165,5
C16	159,4
Carbonos Aromáticos	137,9
C2-C5, C13-C18,	134,8
C19-C24, C27-C32	129,4
	127,9
	123,2
	119,9
C8, C10	71,1
Metilencarbonos	43,7
C6, C7, C9, C11	40,9
C33	26,4
	25,3
C34	20,3
	18,3

Además, la presente invención se refiere a la Forma X cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente espectro de Raman, con los picos expresados en cm^{-1} :

132

Espectro de Raman

3062

2911

1650

1603

1525

1478

1411

1369

1240

1158

1034

999

824

116

5

10

En una realización preferida del sexto aspecto de la
15 invención, la Forma X cristalina de atorvastatina es un
trihidrato.

En un séptimo aspecto, la presente invención se
refiere a la Forma XI cristalina de atorvastatina y a los
hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón
20 de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de
2 θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa
>10% medida en un difractómetro Shimadzu con radiación de
CuK α :

25

5

10

15

2 θ	Intensidad relativa (>10%)
10,8 (ancho)	58
12,0	12
13,5	11
16,5	52
17,6-18,0 (ancho)	35
19,7	82
22,3	100
23,2	26
24,4	28
25,8	17
26,5	30
27,3	31
28,7	19
29,5	12
30,9 (ancho)	17
32,8 (ancho)	11
33,6 (ancho)	15
36,0 (ancho)	15
38,5 (ancho)	14

20

En un octavo aspecto, la presente invención se refiere a la Forma XII cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa >10% medida en un difractómetro Shimadzu con radiación de CuK_α :

25

134

	2 θ	Intensidad relativa
		(>10%) ^a
5	5,4	11
	7,7	24
	8,0	25
	8,6	42
	8,9	25
	9,9	36
10	10,4 (ancho)	24
	12,5	18
	13,9 (ancho)	9
	16,2	10
	17,8	70
	19,4	100
15	20,8	51
	21,7	13
	22,4-22,6 (ancho)	18
	24,3	19
	25,5	24
	26,2	11
20	27,1	8

^a La intensidad relativa de 2 θ de 13,9 (ancho) es 9 y de 27,1 es 8.

Además, en un difractómetro Inel (capilar) se midió el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la
 25 Forma XII cristalina de atorvastatina, expresado en

términos de los valores 20:

	20
	5,4
	7,7
5	8,1
	8,6
	8,9
	10,0
	10,5
	12,6
10	14,0 (ancho)
	16,2
	17,9
	19,4
	20,9
	21,8
15	22,5 - 22,8 (ancho)
	24,4
	25,6
	26,4
	27,2

20

Además, la presente invención se refiere a la Forma XII cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente espectro de Raman, con los picos expresados en cm^{-1} :

25

Espectro de Raman

3064

2973

2926

1652

1603

1527

1470

1410

1367

1240

1159

1034

1002

823

5

10

En un noveno aspecto, la presente invención se refiere
15 a la Forma XIII cristalina de atorvastatina y a los
hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón
de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de
20 e intensidades relativas, con una intensidad relativa
>10% medida en un difractómetro Shimadzu con radiación de
20 CuK_α:

25

137

2θ	Intensidad relativa (>10%)
8,4	100
8,9	82
15,7 (ancho)	45
16,4 (ancho)	46
17,6 (ancho)	57
18,1 (ancho)	62
19,7 (ancho)	58
20,8 (ancho)	91
23,8 (ancho)	57

5

10

En un décimo aspecto, la presente invención se refiere a la Forma XIV cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa >10% medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de CuK_α:

20

25

2 θ	Intensidad Relativa (>10%)
5,4	41
6,7	31
7,7	100
8,1	35
9,0	65
16,5 (ancho)	15
17,6 (ancho)	17
18,0 - 18,7 (ancho)	21
19,5 (ancho)	18

5

10

15

20

25

En un decimoprimer aspecto, la presente invención se refiere a la Forma XV cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2 θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa >10% medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de CuK α :

139

2θ	Intensidad relativa (>10%)
5,7	26
6,1	21
6,8	18
7,5	39
8,1	39
8,5	42
9,5	33
10,5 (ancho)	18
19,1 - 19,6 (ancho)	32

En un decimosegundo aspecto, la presente invención se refiere a la Forma XVI cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa >10% medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de CuK_α:

140

2 θ	Intensidad Relativa (>10%)
5,2	37
6,4	34
7,5	100
8,7	79
10,5 (ancho)	19
12,0 (ancho)	10
12,7 (ancho)	17
16,7	26
18,3 (ancho)	27
19,5	23
20,1 - 20,4 (ancho)	37
21,2 - 21,9 (ancho)	32
22,9 - 23,3 (ancho)	38
24,4 - 25,0 (ancho)	35

Además, se midió en un difractómetro Shimadzu con radiación de CuK_α el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma XVI cristalina de atorvastatina, expresado en términos de los valores 2θ :

2 θ
7,6
8,8
10,2
12,5

741

	35
	2θ
	16,8
	18,2
	19,3
5	20,5
	23,0
	24,8

Además, en un difractómetro Inel (capilar) se midió el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la

10 Forma XVI cristalina de atorvastatina, expresado en términos de los valores 2θ:

	2θ
	5,1
	6,2
	7,3
	8,7
	10,2 (ancho)
	12,0 (ancho)
	12,7 (ancho)
	16,7
20	18,0 (ancho)
	19,5 (ancho)
	20,0 - 20,5 (ancho)
	21,5 - 21,6 (ancho)
	22,9 - 23,3 (ancho)
	24,0 - 25,0 (ancho)
25	

242

En un decimotercer aspecto, la presente invención se refiere a la Forma XVII cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 20 θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa >10% medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de CuK_α :

20	Intensidad Relativa (>10%)
5,0	27
6,1	33
7,3	100
7,9	30
8,5	29
9,1	22
10,0	45
12,1 (ancho)	24
14,8	17
16,0 - 16,5 (ancho)	20
17,5 (ancho)	28
19,0 (ancho)	46
19,5	65
20,2 (ancho)	47
21,3	64
21,6	55
22,0	45

143

En un decimocuarto aspecto, la presente invención se refiere a la Forma XVIII cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 2θ e intensidades relativas, con una intensidad relativa $>10\%$ medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de CuK_α :

10	2θ	Intensidad Relativa ($>10\%$)
	8,0	100
	9,2 (ancho)	52
	9,7 (ancho)	40
	12,1	24
	16,6 (ancho)	48
	18,5	67

15

Además, se midió en un difractómetro Shimadzu con radiación de CuK_α el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma XVIII cristalina de atorvastatina, expresado en términos de los valores 2θ :

20

25

142

5

38
20
7,7
9,3
9,9
12,2
16,8
18,5

Además, en un difractómetro Inel (capilar) se midió el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma XVIII cristalina de atorvastatina, expresado en términos de los valores 20:

15

20
7,9
9,2 (ancho)
9,8 (ancho)
12,2 (ancho)
16,7 (ancho)
18,5

En un decimoquinto aspecto, la presente invención se refiere a la Forma XIX cristalina de atorvastatina y a los hidratos de la misma, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo, expresado en términos de 20 e intensidades relativas, con una intensidad relativa >10% medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación de CuK_α:

20	Intensidad Relativa (>10%)
5,2	32
6,3	28
7,0	100
8,6	74
10,5	34
11,6 (ancho)	26
12,7 (ancho)	35
14,0	15
16,7 (ancho)	30
18,9	86
20,8	94
23,6 (ancho)	38
25,5 (ancho)	32

5
10
15 Como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, las nuevas formas cristalinas de atorvastatina son útiles agentes hipolipidémicos e hipocolesterolémicos, así como agentes en el tratamiento de la osteoporosis y de la enfermedad de Alzheimer.

20 Otra realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica para administrar una cantidad eficaz de la Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, Forma IX, Forma X, Forma XI, Forma XII, Forma XIII, Forma XIV, Forma XV, Forma XVI, Forma XVII, Forma XVIII o Forma
25 XIX cristalina de atorvastatina en una forma de

145

dosificación unitaria en los procedimientos de tratamiento mencionados anteriormente. Finalmente, la presente invención se refiere a procedimientos para la producción de la Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, Forma IX, 5 Forma X, Forma XI, Forma XII, Forma XIII, Forma XIV, Forma XV, Forma XVI, Forma XVII, Forma XVIII o Forma XIX de atorvastatina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se describe adicionalmente por medio de 10 los siguientes ejemplos no limitantes que hacen referencia a las Figuras 1 a 35 adjuntas, cuyas características resumidas se proporcionan a continuación.

Figura 1

Difractograma de la Forma V de atorvastatina realizado 15 en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 2

Difractograma de la Forma VI de atorvastatina realizado en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 3

20 Difractograma de la Forma VII de atorvastatina realizado en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 4

Difractograma de la Forma VIII de atorvastatina realizado en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

25 Figura 5

1246

Difractograma de la Forma IX de atorvastatina
realizado en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 6

Difractograma de la Forma X de atorvastatina realizado
5 en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 7

Difractograma de la Forma XI de atorvastatina
realizado en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 8

10 Difractograma de la Forma XII de atorvastatina
realizado en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 9

Difractograma de la Forma XIII de atorvastatina
realizado en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

15 Figura 10

Difractograma de la Forma XIV de atorvastatina
realizado en un difractómetro Bruker D 5000.

Figura 11

Difractograma de la Forma XV de atorvastatina
20 realizado en un difractómetro Bruker D 5000.

Figura 12

Difractograma de la Forma XVI de atorvastatina
realizado en un difractómetro Bruker D 5000.

Figura 13

25 Difractograma de la Forma XVII de atorvastatina

realizado en un difractómetro Bruker D 5000.

Figura 14

Difractograma de la Forma XVIII de atorvastatina realizado en un difractómetro Bruker D 5000.

5 Figura 15

Difractograma de la Forma XIX de atorvastatina realizado en un difractómetro Bruker D 5000.

Figura 16

10 Difractograma de la Forma V de atorvastatina realizado en un difractómetro Inel XRG-3000.

Figura 17

Difractograma de la Forma VI de atorvastatina realizado en un difractómetro Inel XRG-3000.

Figura 18

15 Difractograma de la Forma VII de atorvastatina realizado en un difractómetro Inel XRG-3000.

Figura 19

Difractograma de la Forma VIII de atorvastatina realizado en un difractómetro Inel XRG-3000.

20 Figura 20

Difractograma de la Forma IX de atorvastatina realizado en un difractómetro Inel XRG-3000.

Figura 21

25 Difractograma de la Forma X de atorvastatina realizado en un difractómetro Inel XRG-3000.

Figura 22

Difractograma de la Forma XII de atorvastatina realizado en un difractómetro Inel XRG-3000.

Figura 23

- 5 Difractograma de la Forma XVI de atorvastatina realizado en un difractómetro Inel XRG-3000.

Figura 24

Difractograma de la Forma XVIII de atorvastatina realizado en un difractómetro Inel XRG-3000.

10 Figura 25

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido de la Forma V de atorvastatina, con las bandas laterales de rotación, identificadas por un asterisco.

15 Figura 26

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido de la Forma VI de atorvastatina, con las bandas laterales de rotación, identificadas por un asterisco.

20 Figura 27

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido de la Forma VII de atorvastatina, con las bandas laterales de rotación, identificadas por un asterisco.

25 Figura 28

149

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido de la Forma VIII de atorvastatina, con las bandas laterales de rotación, identificadas por un asterisco.

5 Figura 29

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido de la Forma X de atorvastatina.

Figura 30

Espectro de Raman de la Forma V.

10 Figura 31

Espectro de Raman de la Forma VI.

Figura 32

Espectro de Raman de la Forma VII.

Figura 33

15 Espectro de Raman de la Forma VIII.

Figura 34

Espectro de Raman de la Forma X

Figura 35

Espectro de Raman de la Forma XII -

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las Formas V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX cristalinas de atorvastatina pueden caracterizarse por sus patrones de difracción de rayos X en polvo, por sus espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de estado sólido y/o por

25

sus espectros de Raman.

DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN POLVO

Formas V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX

- 5 Las Formas V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX de atorvastatina se caracterizaron por su patrón de difracción de Rayos X en polvo. De esta forma, los patrones de difracción de rayos X de las Formas V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII o de la
- 10 Forma XIII de atorvastatina se llevaron a cabo en un difractómetro de rayos X en polvo Shimadzu XRD-6000 usando radiación de CuK_α . El instrumento está equipado con un tubo de rayos X con foco de alta definición. El voltaje y el amperaje del tubo se fijaron a 40 kV y 40 mA,
- 15 respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión se fijaron a 1° , y la ranura de recepción se fijó a 0,15 mm. La radiación difractada se detectó por un detector de centelleo de NaI. Se usó un barrido continuo theta-dos theta a $3^\circ/\text{min}$ ($0,4 \text{ seg}/0,02^\circ$ etapa) de $2,5$ a $40^\circ 2\theta$. Cada
- 20 día se analizó un patrón de silicio para comprobar la alineación del instrumento. Los patrones de difracción de rayos X de las Formas XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX se realizaron en un difractómetro Bruker D5000 usando radiación de cobre, ranuras fijas (1,0, 1,0, 0,6 mm) y un
- 25 detector de estado sólido Kevex. Los datos se recogieron

187

desde 3,0 a 40,0 grados en 2 θ usando un tamaño de etapa de 0,04 grados y un tiempo de etapa de 1,0 segundos. Debe indicarse que Bruker Instruments compró a Siemens; de esta manera, un instrumento Bruker D 5000 es esencialmente lo mismo que Siemens D 5000.

Los patrones de difracción de rayos X de las Formas V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XVI y XVIII también se realizaron en un difractómetro Inel. Los análisis de difracción de rayos X se realizaron en un difractómetro Inel XRG-3000, equipado con un detector Curved Position Sensitive (CPS) con un intervalo 2 θ de 120 grados. Los datos a tiempo real se recogieron usando radiación de CuK α a partir de aproximadamente 4° 2 θ a una resolución de 0,03° 2 θ . El voltaje y el amperaje del tubo se fijaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. Las muestras se prepararon para el análisis empaquetándolas en capilares de vidrio de pared fina. Cada capilar se montó en una cabeza de goniómetro motorizada para permitir la rotación del capilar durante la adquisición de los datos. La calibración del instrumento se realizó diariamente usando un patrón de referencia de silicio. Los difractogramas Inel para las formas disponibles se muestran en las figuras sin restar la línea basal. El cálculo de las intensidades a partir de estos difractogramas está dentro de la experiencia en la técnica e implica el uso de resta de la línea basal para tener en

152

cuenta la dispersión de fondo (por ejemplo, la dispersión del capilar).

Para realizar una medición de la difracción de rayos X en polvo en un instrumento Shimadzu o Bruker como los
5 usados para las mediciones indicadas en este documento, la muestra típicamente se pone en un soporte que tiene una cavidad. El polvo de la muestra se prensa por un portaobjetos de vidrio o equivalente para asegurar una superficie aleatoria y la altura apropiada de la muestra.
10 El soporte de la muestra después se pone en el instrumento (Shimadzu o Bruker). La fuente del haz de rayos X se coloca sobre la muestra, inicialmente a un ángulo pequeño con respecto al plano del soporte, y se mueve a través de un arco que aumenta continuamente el ángulo entre el haz
15 incidente y el plano del soporte. Las diferencias de medición asociadas con tales análisis de rayos X de polvo se deben a una diversidad de factores que incluyen: (a) errores en la preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra), (b) errores instrumentales (por
20 ejemplo, errores de muestras planas), (c) errores de calibración, (d) errores del operario (incluyendo los errores presentes cuando se determinan las localizaciones de los picos), y (e) orientación preferida. Los errores de calibración y los errores de altura de la muestra a menudo
25 producen un desplazamiento de todos los picos en la misma

153

dirección y en la misma cantidad. Pequeñas diferencias en la altura de la muestra en un soporte plano conducen a grandes desplazamientos en las posiciones de los picos XRPD. Un estudio sistemático demostró que, usando un Shimadzu XRD-6000 en la configuración típica Bragg-Brentano, las diferencias de altura de la muestra de 1 mm condujeron a desplazamientos de los picos tan altos como de $1^{\circ}2\theta$ (Chen, y col., *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2001; 26:63). Estos desplazamientos pueden identificarse a partir del difractograma de rayos X y pueden eliminarse compensando el desplazamiento (aplicando un factor de corrección sistemático a todos los valores de posición de los picos) o recalibrando el instrumento. Por el contrario, el instrumento Inel usado en este documento sitúa la muestra en un capilar que se coloca en el centro del instrumento. Esto minimiza los errores de altura de la muestra (α) y la orientación preferida (ϵ). Puesto que, cuando se usan capilares, la altura de la muestra no se establece manualmente, las localizaciones de los picos a partir de las mediciones Inel típicamente son más exactas que las del instrumento Shimadzu o Bruker. Como se ha mencionado anteriormente, es posible rectificar las mediciones de las diversas máquinas aplicando un factor de corrección sistemático para poner de acuerdo las posiciones de los picos. En general, este factor de corrección pondrá

131

de acuerdo las posiciones de los picos del Shimadzu y Bruker con las del Inel y estará en el intervalo de 0 a $0,2^{\circ} 2\theta$.

La Tabla 1 indica los valores de 2θ y las intensidades
5 relativas de todas las líneas en la muestra, con una intensidad relativa $>10\%$ para las Formas V-XIX cristalinas de atorvastatina. Los números indicados en esta Tabla son números redondeados.

TABLA 1. Intensidades y localizaciones de los picos de todas las líneas de difracción con intensidad relativa mayor del 10% para las formas V a XIX (medidas en un difractómetro Shimadzu)

(ángulos 1 de 3)

Forma V		Forma VI		Forma VII		Forma VIII		Forma IX		Forma X		Forma XI		Forma XII	
2θ	Intensidad Relativa	2θ	Intensidad Relativa	2θ	Intensidad Relativa	2θ	Intensidad Relativa	2θ	Intensidad Relativa	2θ	Intensidad Relativa	2θ	Intensidad Relativa	2θ	Intensidad Relativa
4,9*	9	7,2	11	8,6	76	7,5	61	8,8	50	4,7	35	10,8*	58	5,4	11
6,0	15	8,3	77	10,2	70	9,2	29	9,4*	32	5,2	24	12,0	12	7,7	24
7,0	100	11,0	20	12,4*	12	10,0	16	11,2-11,7*	26	5,8	11	13,5	11	8,0	25
8,0*	20	12,4	11	12,8*	15	12,1	10	16,7	59	6,9	13	16,5	52	8,5	42
8,6	57	13,8	9	17,6	20	12,8	6	17,5*	33	7,9	53	17,6-18,0*	35	8,9	25
9,9	22	16,8	14	18,3*	43	13,8	4	19,3*	55	9,2	56	19,7	82	9,9	36
16,6	42	18,5	100	19,3	100	15,1	13	21,4*	100	9,5	50	22,3	100	10,4*	24
19,0	27	19,7*	22	22,2*	14	16,7*	64	22,4*	33	10,3*	13	23,2	26	12,5	13
21,1	35	20,9	14	23,4*	23	18,6*	100	23,2*	63	11,8	20	24,4	28	13,9*	9
		25,0*	15	23,8*	26	20,3*	79	29,0*	15	16,1	13	25,8	17	16,2	10
				25,5*	16	21,2	24			16,9	39	26,5	30	17,8	70
						21,9	30			19,1	100	27,3	31		
						22,4	19								

5 = Ancho

* La Intensidad relativa para la forma V 4,9 (ancho) 20 es 9; para la Forma VI 13,8 20 es 9; para la Forma VIII 12,8 20 es 6 y 13,8 20 es 4; y para la Forma XII 13,9 (ancho) 20 es 9 y 27,1 20 es 8.

155

TABLA 1. Intensidades y localizaciones de los picos de todas las líneas de difracción con intensidad relativa mayor del 10% para las formas V a XIV (medidas en un difractómetro Shimadzu)

(Tabla 2 de 3)

Forma V		Forma VI		Forma VII		Forma VIII		Forma IX		Forma X		Forma XI		Forma XII	
2θ	Intensidad Relativa (>10%)	2θ	Intensidad Relativa (>10%)	2θ	Intensidad Relativa (>10%)	2θ	Intensidad Relativa (>10%)	2θ	Intensidad Relativa (>10%)	2θ	Intensidad Relativa (>10%)	2θ	Intensidad Relativa (>10%)	2θ	Intensidad Relativa (>10%)
				25,8	33			19,3	71	23,7	19	19,4	100		
				26,5	20			21,4	49	29,5	12	20,3	51		
				27,4*	38			22,3*	36	30,9*	17	21,7	13		
				30,5	20			23,7*	37	32,8*	11	22,4-22,6*	18		
								24,4	15	33,6*	15	24,3	19		
								26,7	31	36,0*	15	25,5	24		
										38,5*	14	26,2	11		
												27,1	8		

5 * Ancho

* La Intensidad relativa para la forma V 4,9 (ancho) 20 es 9; para la Forma VI 13,8 20 es 9; para la Forma VIII 12,8 20 es 6 y 13,8 20 es 4; y para la Forma XII 13,9 (ancho) 20 es 9 y 27,1 20 es 8.

756

TABLA 1. Intensidades y localizaciones de los picos de todas las líneas de difracción con intensidad relativa mayor del 10%* para las formas V a XIX (medidas en un difractómetro Shimadzu)

(página 3 de 3)

Forma XIII		Forma XIV		Forma XV		Forma XVI		Forma XVII		Forma XVIII		Forma XIX	
2 θ	Intensidad Relativa	2 θ	Intensidad Relativa	2 θ	Intensidad Relativa	2 θ	Intensidad Relativa	2 θ	Intensidad Relativa	2 θ	Intensidad Relativa	2 θ	Intensidad Relativa
(>10%)		(>10%)		(>10%)		(>10%)		(>10%)		(>10%)		(>10%)	
8,4	100	5,4	41	5,7	26	5,2	37	5,0	27	8,0	100	5,2	32
8,9	82	6,7	31	6,1	21	6,4	34	6,1	33	9,2*	52	6,3	28
15,7*	45	7,7	100	6,8	18	7,5	100	7,3	100	9,7*	40	7,0	100
16,4*	46	8,1	35	7,5	39	8,7	79	7,9	30	12,1	24	8,6	74
17,6*	57	9,0	65	8,1	39	10,5*	19	8,5	29	16,6*	48	10,5	34
18,1*	62	16,5*	15	8,5	42	12,0*	10	9,1	22	13,5	67	11,6*	25
19,7*	58	17,6*	17	9,5	33	12,7*	17	10,0	45			12,7*	35
20,8*	91	13,0-13,7*	21	10,5*	18	16,7	26	12,1*	24			14,0	15
23,8*	57	19,5*	18	19,1-19,6*	32	18,3*	27	14,8	17			16,7*	30
						19,5	23	16,0-16,3*	20			18,9	86
						20,1-20,4*	37	17,5*	28			20,8	94
						21,2-21,9*	32	19,0*	46			23,6*	38
						22,9-23,3*	38	19,5	65			25,5*	32
						24,4-25,0*	35	20,2*	47				
								21,3	64				
								21,6	55				
								22,0	45				

5 * Ancho

Las Formas XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX se midieron en un Difractómetro Bruker D-5000.

* La Intensidad relativa para la forma V 4,9 (ancho) 20 es 9; para la Forma VI 13,8 20 es 9; para la Forma VIII 12,8 20 es 6 y 13,8 20 es 4; y para la Forma XII 13,9 (ancho) 20 es 9 y 27,1 20 es 8.

157

158

Como sólo se conocen 19 formas cristalinas de atorvastatina, cada forma puede identificarse y distinguirse de las demás formas cristalinas por una combinación de líneas o un patrón que es diferente de la
5 difracción de rayos X en polvo de las otras formas.

Por ejemplo, la Tabla 2 presenta la combinación de los picos 2 θ para las Formas V a XIX de atorvastatina, es decir, una serie de líneas de difracción de rayos X que son únicas para cada forma. Las Formas I a IV de atorvastatina
10 descritas en las Patentes de Estados Unidos Números 5.969.156 y 6.121.461 se incluyen con fines comparativos.

TABLA 2. Combinación Única de picos 20 de las Formas I a XIX

Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V	Forma VI	Forma VII	Forma VIII	Forma IX	Forma X
9,0	8,5	8,3	4,7	5,0	7,2	8,6	7,5	8,8	4,7
9,3	9,0	16,4	5,2	7,0	8,3	10,2	9,2	9,4*	6,9
10,1	17,1-17,4	19,9	7,7	8,0*	11,0	12,8*	10,0	16,7	7,9
10,4	20,5	24,2	9,4	9,9	18,5	17,6	16,7*	17,5*	9,2
11,7			10,1	16,6		18,3*	18,6*	19,3*	9,5
12,0						19,3	20,3*	21,4*	19,1
15,8								29,0*	19,8
								30,0	

	Forma XI	Forma XII	Forma XIII	Forma XIV	Forma XV	Forma XVI	Forma XVII	Forma XVIII	Forma XIX
	10,8*	7,7	8,4	5,4	5,7	5,2	6,1	8,0	5,5
	16,5	8,0	8,0	6,7	6,1	6,4	7,3	9,2*	7,0
	19,7	8,6	20,8*	7,7	7,5	7,5	7,9	16,6*	8,6
	22,3	8,9	23,8*	8,1	8,1	8,7	10,0	18,5	10,5
		9,9		9,0	8,5	16,7	19,0*		12,7*
5		17,8			9,5	20,1-20,4*	19,5		18,9
		19,4			19,1-19,6*	22,9-23,3*	21,3		20,8
							21,6		

* Ancho

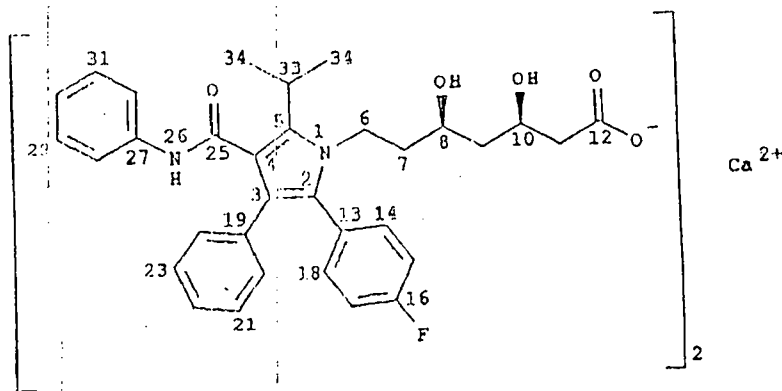
Las Formas I a XIII se midieron en un difractómetro Shimadzu XRD-6000. Las Formas XIV a XIX se midieron en un difractómetro Bruker D 50001. Los picos 20 de la Forma II proceden de la Patente de Estados Unidos Número 5.969.156.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE ESTADO SÓLIDO

Metodología

Los espectros de RMN de ^{13}C en estado sólido se obtuvieron en instrumentos Tecmag a 270 ó 360 MHz. Se usaron desacoplamiento de protones de alta energía y polarización cruzada con rotación sobre el ángulo mágico a aproximadamente 4,7 y 4,2 KHz o 4,6 y 4,0 KHz para la adquisición de datos de 68 MHz (frecuencia de ^{13}C), y se usaron 4,9 y 4,4 KHz para la adquisición de datos de 91 MHz (frecuencia de ^{13}C). El ángulo mágico se ajustó usando la señal Br de KBr por detección de las bandas laterales. Se introdujo una muestra en un rotor Doty de 7 mm y se usó para cada experimento. Los desplazamientos químicos se referenciaron externamente a adamantino, excepto la Forma X, en la que los desplazamientos químicos son arbitrarios.

La Tabla 3 muestra el espectro de RMN en estado sólido para las Formas V, VI, VII, VIII y X cristalinas de atorvastatina.



162

TABLA 3. Desplazamientos químicos para las formas V, VI, VII, VIII y X de atorvastatina.

	Desplazamiento Químico				
	V	VI	VII	VIII	X
5	185,7		186,5	186,1	187,0
			183,3	179,5	
	176,8	176,5	176,7		179,5
	166,8	168,2	166,5	167,9	165,5
		163,1		161,0	
		159,8	159,2		159,4
	138,7	136,8	137,6	129,4	137,9
10	136,3			132,9	134,8
	133,0				
					129,4
	128,4	127,8	128,3	128,7	127,9
				124,7	123,2
	122,0	122,3	122,3		
				121,8	
15		118,8	119,2		119,9
	117,0				
	116,3			116,6	
		113,7			
		88,2	74,5		
		79,3			
		70,5	70,3		71,1
20	68,0		68,3	67,0	
			66,2		
	43,1	43,3	43,5	43,3	43,7
			40,3		
		36,9			40,9
		31,9			
25					

(63)

TABLA 3. Desplazamientos químicos para las formas V, VI, VII, VIII y X de atorvastatina (continuación).

		Desplazamiento Químico				
		V	VI	VII	VIII	X
5		25,6	25,9	26,3	26,7	26,4
				24,9	24,7	25,3
			22,5	20,2	20,9	20,3
		19,9			20,1	
						18,3

10 Formas V, VI, VII, VIII y X: Aquí se muestra la intensidad relativa de los picos sobre 2θ (CPMAS de 4,5, 4,6, 4,7 ó 4,9 KHz). Los espectros se obtuvieron usando dos velocidades diferentes de rotación sobre el ángulo mágico para determinar las bandas laterales de rotación.

15 Forma X: Aquí se muestra la intensidad relativa de los picos sobre 2θ (CPMAS de 5,0 KHz).

La Tabla 4 muestra los picos únicos de RMN de estado sólido para las Formas V, VI, VII, VIII, y X de atorvastatina, es decir, los picos dentro de ±1,0 ppm. Como
20 comparación, se incluyen las Formas I a IV de atorvastatina.

TABLA 4. Picos únicos de RMN en estado sólido de las formas I a VIII y X.

Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V	Forma VI	Forma VII	Forma VIII	Forma X
182,8	131,0	161,0	181,4	176,8	163,1	183,3	132,9	18,3
131,1	163,0	140,1	63,5		36,9	176,7		
73,1	161,0	131,8	17,9		31,9	74,5		
64,9	140,5	69,8						
		35,4						

5

164

ESPECTROSCOPIA DE RAMAN

Metodología

El espectro de Raman se obtuvo en un accesorio Raman acoplado a un espectrómetro de infrarrojos de transformada de Fourier Nicolet Magna 860. El accesorio utiliza una longitud de onda de excitación de 1.064 nm y aproximadamente 0,45 W de potencia del láser de itrio aluminio granate aumentado con neodimio (Nd:YAG). El espectro representa 64 o 128 barridos coañadidos adquiridos a una resolución de 4 cm⁻¹. La muestra se preparó para el análisis poniendo una porción en un tubo de vidrio de 5 mm de diámetro y situando este tubo en el espectrómetro. El espectrómetro se calibró (longitud de onda) con azufre y ciclohexano en el momento de uso.

La Tabla 5 muestra los espectros de Raman para las Formas V, VII, VIII, X y XII de atorvastatina.

166

TABLA 5. Lista de picos de Raman para las formas V, VI, VII, VIII, X y XII de atorvastatina.

	Forma V	Forma VI	Forma VII	Forma VIII	Forma X	Forma XII
5	3062	3058	3060	3065	3062	3064
						2973
		2935	2927	2923	2911	2926
	1652	1651	1649	1658	1650	1652
	1604	1603	1603	1603	1603	1603
	1528	1556	1524	1531	1525	1527
		1525		1510		
10				1483		
				1481		
	1478	1478	1476		1478	1470
	1440					
	1418	1412	1412		1411	1410
	1397		1397			
15	1368		1368		1369	1367
					1240	1240
	1158	1157	1159		1158	1159
	1034		1034		1034	1034
	1001	997	998	997	999	1002
	825		824		824	823
	245					
20	224					
	130					
			114	121	116	

Se muestra la intensidad relativa del pico sobre 20.
 La Tabla 7 indica los picos únicos de Raman para las

167

Formas V, VI, VII, VIII, X y XII de atorvastatina, es decir, sólo una forma de cada tiene un pico con $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$. En el caso de las Formas VI y X, hay una combinación única de picos. Como comparación, se incluyen las Formas I a IV de 5 atorvastatina.

TABLA 6. Picos únicos de Raman de las Formas I a VIII, X y XII

Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V	Forma VI*	Forma VII	Forma VIII	Forma X*	Forma XII
3080	1663	2938	423	1440	3058	1397	1510	3062	2973
1512	359	1660	215	1397	2935		1483	2911	
1439		1510	132	130	1556		1481	1525	
142		1481			1525		121	1240	
		1427							
		1182							
		859							

5

* Combinación única de Picos de Raman

168

169

Las Formas V a XIX cristalinas de atorvastatina de la presente invención pueden existir en forma anhidra así como en formas hidratadas y solvatadas. En general, las formas hidratadas son equivalentes a las formas no hidratadas y se pretenden incluir dentro del alcance de la presente invención. La Forma XIV cristalina contiene aproximadamente 6 mol de agua. Preferiblemente, la Forma XIV contiene 6 mol de agua. Las Formas V, X y XV de atorvastatina contienen aproximadamente 3 mol de agua. Preferiblemente, las formas V, X y XV de atorvastatina contienen aproximadamente 3 mol de agua.

La Forma VII cristalina contiene aproximadamente 1,5 mol de agua. Preferiblemente, la Forma VII de atorvastatina contiene 1,5 mol de agua. La Forma VIII cristalina contiene aproximadamente 2 mol de agua. Preferiblemente, la Forma VIII de atorvastatina contiene 2 mol de agua.

Las Formas cristalinas XVI-XIX pueden existir como un solvato.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen las formas cristalinas de atorvastatina de la presente invención, independientemente del grado de hidratación y/o solvatación, que tienen difractogramas de rayos X en polvo, ssRMN, o espectros de Raman equivalentes.

Las formas cristalinas, en general, pueden tener propiedades ventajosas. Un polimorfo, solvato o hidrato se

define por su estructura cristalina y sus propiedades. La estructura cristalina puede obtenerse a partir de los datos de rayos X o aproximarse a partir de otros datos. Las propiedades se determinan por ensayo. La fórmula química y la estructura química no describen ni sugieren la estructura cristalina de ninguna forma hidrato polimórfica o cristalina particular. No se puede averiguar una forma cristalina particular a partir de la fórmula química, ni la fórmula química dice cómo identificar una forma sólida cristalina particular ni describe sus propiedades. Mientras que un compuesto químico puede existir en tres estados - sólido, solución y gas-, las formas cristalinas sólo existen en estado sólido. Una vez que un compuesto químico se ha disuelto o fundido, la forma sólida cristalina se destruye y ya no existe (Wells J.I., Aulton M.E. *Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design. Reformulation*, Aulton M.E. ed., Churchill Livingstone, 1988; 13:237).

Las nuevas formas cristalinas de atorvastatina descritas en este documento tienen propiedades ventajosas. La Forma VII tiene una buena estabilidad química, que es comparable con la Forma I (descrita en la Patente de Estados Unidos Número 5.969.156). Como las formas no cristalinas de atorvastatina no son estables químicamente, esto es una ventaja significativa que se traduciría en una

vida media aumentada y una fecha de caducidad posterior. La Forma VII puede prepararse en acetona/agua, mientras que la Forma I se prepara en el sistema de metanol/agua más tóxico. La Forma VII es el sesquihidrato y contiene menos agua, lo que significa que un peso unitario de la Forma VII contiene más moléculas de atorvastatina, lo cual quiere decir que tiene mayor potencia.

La capacidad de un material de formar buenos comprimidos a escala comercial depende de una diversidad de propiedades físicas del fármaco, tales como los índices de Compresión descritos en Hiestand H. y Smith D., *Indices of Tableting Performance, Powder Technology*, 1984; 38: 145-159. Estos índices pueden usarse para identificar formas de atorvastatina cálcica que tienen un comportamiento superior en la formación de comprimidos. Uno de tales índices es el índice de Fractura Brittle (BFI), que refleja la fragilidad, y varía de 0 (bueno - baja fragilidad) a 1 (deficiente - alta fragilidad). Por ejemplo, la Forma VII tiene un valor de BFI de 0,09, mientras que la Forma I tiene un valor de BFI de 0,81. De esta manera, la Forma VII es menos frágil que la Forma I. Esta menor fragilidad indica una mayor facilidad de fabricación de los comprimidos.

La Forma VIII también tiene menos agua que la Forma I (dihidrato frente a trihidrato) y, de esta manera, un gramo

de Forma VIII contiene más moléculas de atorvastatina.

La Forma X es ventajosa, ya que puede prepararse en el sistema de isopropanol (IPA):agua menos tóxico, evitando de esta manera el sistema de metanol:agua más tóxico.

5 La Forma XII tiene el mayor punto de fusión (210,6). Puesto que el alto punto de fusión se correlaciona con la estabilidad a alta temperatura, esto significa que esta forma es más estable a temperaturas próximas al punto de fusión. Las formas de alto punto de fusión pueden ser
10 ventajosas cuando se usan procedimientos que implican altas temperaturas. La Forma XII también se prepara a partir del sistema de tetrahidrofurano (THF):agua menos tóxico.

La Forma XIV se prepara usando el sistema THF/agua menos tóxico.

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de Formas V a XIX cristalinas de atorvastatina, que comprende cristalizar la atorvastatina, en una solución en disolventes, en condiciones que produzcan las Formas V a XIX cristalinas de atorvastatina.

20 Las condiciones precisas en las que se forman las Formas cristalinas V a XIX de atorvastatina pueden determinarse empíricamente, y sólo es posible proporcionar varios métodos que se han considerado adecuados en la práctica.

25 Los compuestos de la presente invención pueden

173

prepararse y administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación orales y parenterales. De esta forma, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse transdérmicamente. Será evidente para los especialistas en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender como componente activo tanto los compuestos como una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente de un compuesto de la presente invención.

15 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación.

25 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente

dividido que está en mezcla con el componente activo finamente dividido.

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

Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen del dos o diez a aproximadamente el setenta por ciento del compuesto activo. Son vehículos adecuados el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con un material de encapsulación como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que a su vez está en asociación con el mismo. De forma similar se incluyen sellos y pastillas. Pueden usarse comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa el

175

componente activo homogéneamente en su interior mediante agitación. Después, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, y se deja enfriar, con lo que se solidifica.

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

Pueden prepararse soluciones acuosas adecuadas para uso oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes y espesantes adecuados cuando se desee.

15 Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden obtenerse dispersando en agua el componente activo finamente dividido con un material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión
20 bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y
25 emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del

176

componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

5 La preparación farmacéutica preferiblemente está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación
10 envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria pueden ser una cápsula, comprimido, sello o gragea, o puede ser el número apropiado de
15 cualquiera de éstos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosificación unitaria puede variarse o ajustarse de 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente de 2,5 mg a 80 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente
20 activo. Si se desea, la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles.

En el uso terapéutico como agentes hipolipidémicos y/o hipocolesterolémicos y como agentes para tratar la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer, las Formas V a
25 XII cristalinas de atorvastatina utilizadas en el

177

procedimiento farmacéutico de esta invención se administran a la dosis inicial de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 80 mg al día. Se prefiere un intervalo de dosificación diario de aproximadamente 2,5 mg a 5 aproximadamente 20 mg. Sin embargo, las dosis pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto que se esté empleando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia 10 de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en esas circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria 15 total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea.

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

20

EJEMPLO 1

Sal hemiacálica del ácido [R-(R',R'')]-2-(4-fluorofenil)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico. (Formas V-XIX de atorvastatina)

Forma V de atorvastatina

25 Procedimiento A

178

Se suspendió atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en una mezcla de acetonitrilo/agua (9:1) produciendo la Forma V cristalina de atorvastatina.

5 Procedimiento B

Se suspendió la Forma I cristalina de atorvastatina cálcica (Patente de Estados Unidos Número 5969156) en una mezcla de acetonitrilo/agua (9:1) a 60°C durante una noche, se filtró y se secó al aire produciendo la Forma V
10 cristalina de atorvastatina.

Procedimiento C

Se sometió atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) a vapores de acetonitrilo/agua (9:1) produciendo la Forma V cristalina
15 de atorvastatina.

Procedimiento D

Se añadió acetonitrilo a una solución de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en tetrahidrofurano/agua (9:1) y se enfrió produciendo la
20 Forma V cristalina de atorvastatina.

Procedimiento E

Se añadió acetonitrilo a una solución de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5.273.995) en dimetilformamida/agua y la evaporación rápida produjo la
25 Forma V cristalina de atorvastatina.

179

Procedimiento F

Se difundió atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en vapor de acetonitrilo/agua (9:1) produciendo la Forma V cristalina de atorvastatina.

Forma V cristalina de atorvastatina, p.f. 171,4°C, trihidratada.

Karl Fischer 4,88% (3 mol de agua).

Forma VI de atorvastatina

10 Procedimiento A

Se puso atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en un recipiente con vapor que contenía dimetilformamida/agua (9:1) durante 20 días, produciendo la Forma VI cristalina de atorvastatina.

15 Procedimiento B

La evaporación rápida de una solución en dimetilformamida/agua de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) produjo la Forma VI cristalina de atorvastatina.

20 Procedimiento C

La evaporación rápida de una solución saturada en dimetilformamida/agua de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) sembrada con la forma VI cristalina produjo la Forma VI cristalina de atorvastatina.

100

Forma V cristalina de atorvastatina, p.f. 145,9°C.

Forma VII de atorvastatina

Procedimiento A

Se agitó durante una noche una solución de
5 atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos
Número 5273995) en acetona/agua (1:1) (5,8 mg/ml). Se formó
un sólido, que se filtró, produciendo la Forma VII
cristalina de atorvastatina.

Procedimiento B

10 Una solución de atorvastatina cálcica amorfa (Patente
de Estados Unidos Número 5273995) en acetona/agua (1:1) se
evaporó a 50°C, produciendo la Forma VII cristalina de
atorvastatina.

Procedimiento C

15 Una solución saturada de atorvastatina cálcica amorfa
(Patente de Estados Unidos Número 5273995) en acetona/agua
(1:1) se sembró con la Forma VII cristalina de
atorvastatina, produciendo la Forma VII cristalina de
atorvastatina.

20 Procedimiento D

La evaporación rápida de una solución saturada de
atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos
Número 5273995) en acetona/agua (1:1) se sembró con la
Forma VII cristalina produciendo la Forma VII cristalina de
25 atorvastatina.

181

Forma VII cristalina de atorvastatina p.f. 195,9°C, 1,5 hidratada.

Karl Fischer 2,34% (1,5 mol de agua).

Forma VIII de atorvastatina

5 Procedimiento A

Una solución saturada de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en dimetilformamida/agua (9:1), se sembró con la Forma VII cristalina de atorvastatina, y se evaporó produciendo la
10 Forma VIII cristalina de atorvastatina.

Procedimiento B

La evaporación rápida de una solución de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en dimetilformamida/agua (9:1), produjo la Forma VIII
15 cristalina de atorvastatina.

Forma VIII cristalina de atorvastatina, p.f. 151°C, dihidratada.

Karl Fischer 2,98% (2 mol de agua).

Forma IX de atorvastatina

20 Procedimiento A

Una solución de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en acetona/agua (6:4) (3,4 mg/ml), se evaporó en un evaporador rotatorio, produciendo la Forma IX cristalina de atorvastatina.

25 Procedimiento B

182

Una solución de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en acetona/agua (6:4) se filtró, se sembró con la forma IX cristalina y se evaporó en un evaporador rotatorio, produciendo la Forma IX cristalina de atorvastatina.

Procedimiento C

Una solución de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en acetona/agua (6:4) se agitó durante 0,5 horas, se filtró, se evaporó en un evaporador rotatorio para concentrar la solución y se secó en una estufa al vacío, produciendo la Forma IX cristalina de atorvastatina.

Forma X de atorvastatina

Procedimiento A

Una suspensión de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en isopropanol/agua (9:1) se agitó durante unos cuantos días, se filtró y se secó al aire, produciendo la Forma X cristalina de atorvastatina.

Procedimiento B

Una suspensión de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en isopropanol/agua (9:1) se agitó durante 5 días, se filtró y se secó al aire, produciendo la Forma X cristalina de atorvastatina.

103

Procedimiento C

Una solución saturada de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en isopropanol/agua (9:1) se agitó durante 2 días, se filtró y se secó al aire, produciendo la Forma X cristalina de atorvastatina.

Forma X cristalina de atorvastatina, p.f. 180,1°C, trihidratada.

Karl Fischer 5,5% (3,5 mol de agua).

10 Forma XI de atorvastatina

Una solución de atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995) en acetonitrilo/agua (9:1) se filtró y se dejó evaporar lentamente produciendo la Forma XI cristalina de atorvastatina.

15 Forma XII de atorvastatina

Se suspendió la Forma I cristalina de atorvastatina cálcica (Patente de Estados Unidos Número 5969156) en tetrahidrofurano/agua (2:8) a 90°C durante 5 días, se filtró y se secó al aire produciendo la Forma XI cristalina

20 de atorvastatina.

Forma XII cristalina de atorvastatina p.f. 210,6°C.

Forma XIII de atorvastatina

Se añadió la Forma I cristalina de atorvastatina cálcica (Patente de Estados Unidos Número 5969156) a 10 ml de una mezcla 2:8 de agua:metanol dejando una capa de

25

1304
sólido en el fondo de un vial. La suspensión se calentó a aproximadamente 70°C durante 5 días. El sobrenadante se retiró y el sólido se secó al aire produciendo la Forma XIII cristalina de atorvastatina.

5 Forma XIV de atorvastatina

Se suspendió atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995), 1 g, durante 3 semanas en 45 ml de alcohol isopropílico/5 ml de agua (9:1) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró produciendo la

10 Forma XIV cristalina de atorvastatina después del secado a temperatura ambiente.

La calorimetría de barrido diferencial (DSC) indica un acontecimiento de baja desolvatación a aproximadamente 60°C (pico) seguido de una fusión a aproximadamente 150°C. El análisis de combustión indica que el compuesto es un hexahidrato. La espectroscopía termográfica de infrarrojos (TG-IR) demuestra que el compuesto contiene agua. El análisis Karl Fischer demuestra que el compuesto contiene un 5,8% de agua.

20 Forma XV de atorvastatina

Se suspendió atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995), 1 g, durante 3 semanas en 45 ml de acetonitrilo/5 ml de agua (9:1) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró produciendo la Forma XV

25 cristalina de atorvastatina después del secado a

temperatura ambiente. La DSC indica un acontecimiento de baja desolvatación a aproximadamente 78°C (pico) seguido de una fusión a aproximadamente 165°C. El análisis de combustión indica que el compuesto es un trihidrato. TG-1R
5 demuestra que el compuesto contiene agua.

Forma XVI de atorvastatina

Se suspendió atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995), 1 g, durante aproximadamente 1 día en una mezcla 9:1 de
10 acetonitrilo/agua a temperatura ambiente. La mezcla se filtró produciendo la Forma XVI cristalina de atorvastatina después del secado a temperatura ambiente. La DSC indica una endotermia amplia a una temperatura pico de 72°C y una endotermia con una temperatura inicial de 164°C. El perfil
15 de pérdida de peso por análisis termográfico (TGA) indica una pérdida de peso total de aproximadamente un 7% a una temperatura de 30°C a 160°C. El análisis de combustión indica que el TGA y el análisis de Karl Fischer (muestra un 7,1% de agua) indican que el compuesto es un solvato de
20 tetrahidrato/acetonitrilo.

Forma XVII de atorvastatina

Se suspendió atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995), 0,5 g, durante aproximadamente 2 días en 5 ml de una mezcla 9:1 de
25 dimetilformamida (DMF)/agua que contenía 25 ml de

106

acetoniitrilo a temperatura ambiente. La mezcla se filtró produciendo la Forma XVII cristalina de atorvastatina después del secado a temperatura ambiente. La DSC mostró amplias endotermias, indicando que el compuesto era un solvato.

Forma XVIII de atorvastatina

- Se secó la Forma XVI cristalina de atorvastatina, 0,5 g, durante aproximadamente 1 día a temperatura ambiente para producir la Forma XVIII cristalina de atorvastatina.
- 10 La DSC mostró una endoterma amplia a baja temperatura, indicando que el compuesto era un solvato. El análisis de Karl Fischer demostró que el compuesto contenía un 4,4% de agua.

Forma XIX de atorvastatina

- 15 Se suspendió atorvastatina cálcica amorfa (Patente de Estados Unidos Número 5273995), 0,4 g, durante aproximadamente 7 días en 4 ml de metil etil cetona a temperatura ambiente. La mezcla se filtró produciendo la Forma XIX cristalina de atorvastatina después del secado a temperatura ambiente. La DSC indicó un acontecimiento de baja desolvatación a aproximadamente 50° (pico) seguido de una fusión a aproximadamente 125°C. El análisis TGA indica que el compuesto es un solvato que se desolvata a temperatura ambiente.
- 20

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

(Solicitud divisional de 03-107.810)

127

1. La Forma cristalina X de atorvastatina o un hidrato de la misma, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación de $\text{CuK}\alpha$: 4.7, 5.2, 5.8, 6.9, 7.9, 9.2, 9.5, 10.3 (ancho), 11.8, 16.1, 16.9, 19.1, 19.8, 21.4, 22.3 (ancho), 23.7 (ancho), 24.4 y 28.7.

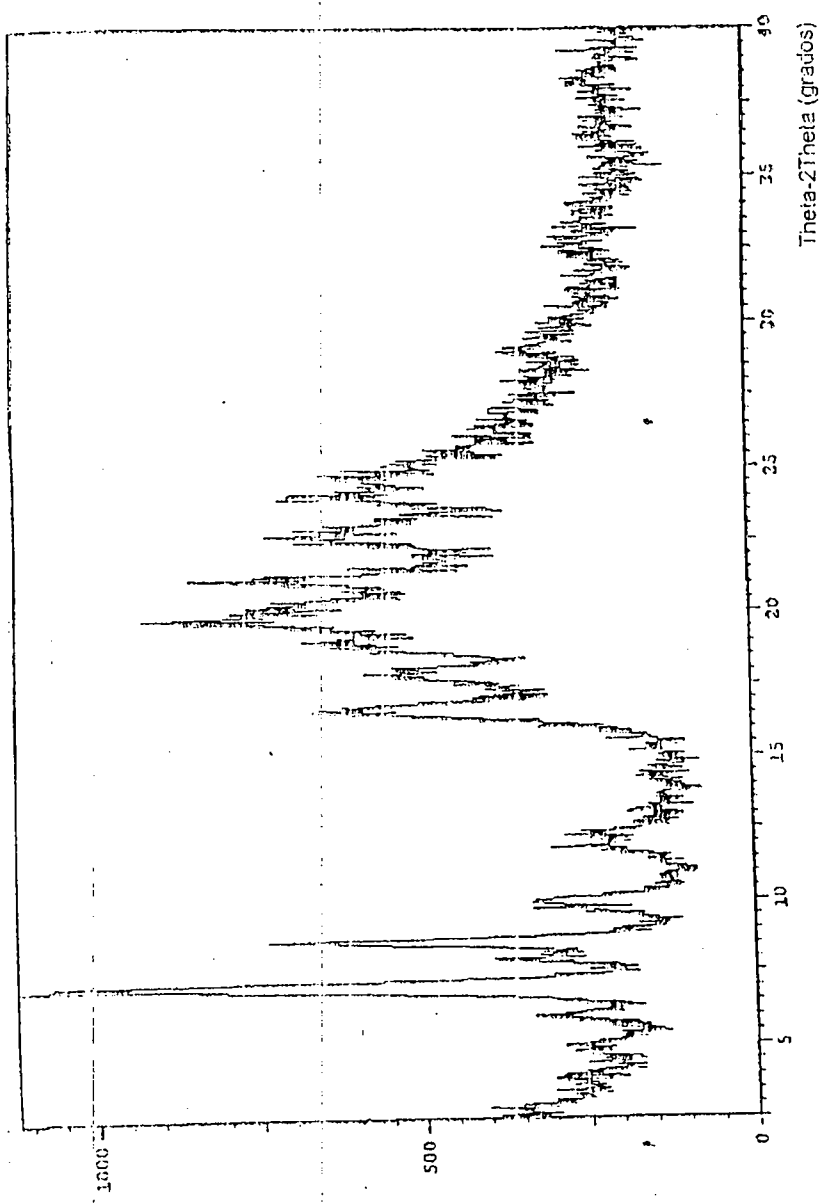
2. La Forma cristalina XII de atorvastatina o un hidrato de la misma, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene los siguientes valores 2θ medidos usando radiación de $\text{CuK}\alpha$: 5.4, 7.7, 8.0, 8.6, 8.9, 9.9, 10.4 (ancho), 12.5, 13.9 (ancho), 16.2, 17.8, 19.4, 20.8, 21.7, 22.4-22.6 (ancho), 24.3, 25.5, 26.2 y 27.1.

RESUMEN

Se describen nuevas formas cristalinas de la sal hemiacálica del ácido [R-(R',R'')]-2-(4-fluorofenil)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, denominadas Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, Forma IX, Forma X, Forma XI, Forma XII, Forma XIII, Forma XIV, Forma XV, Forma XVI, Forma XVII, Forma XVIII y Forma XIX, que se caracterizan por sus patrones de difracción de rayos X en polvo, RMN de estado sólido y/o espectroscopia de Raman; así como procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas de las mismas, que son útiles como agentes para el tratamiento de la hiperlipidemia, de la hipercolesterolemia, de la osteoporosis y de la enfermedad de Alzheimer.

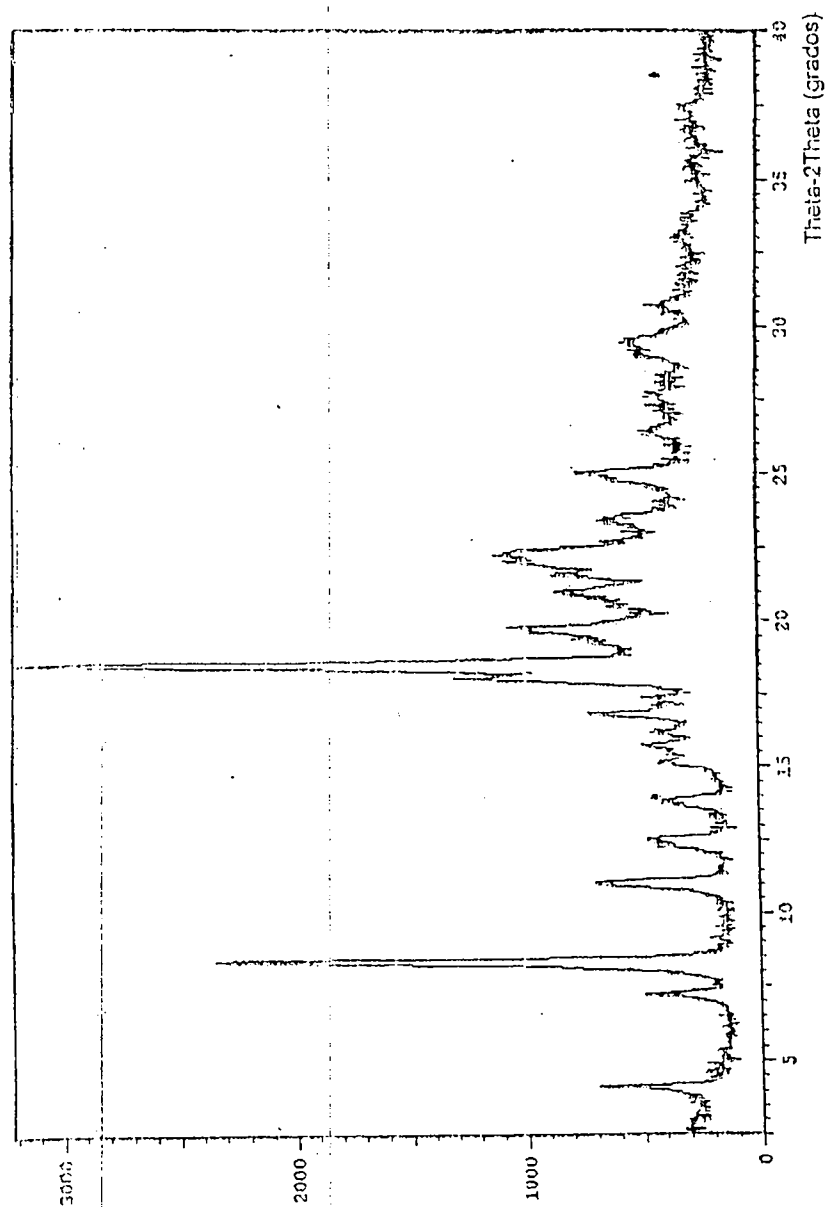
129

Figure 1



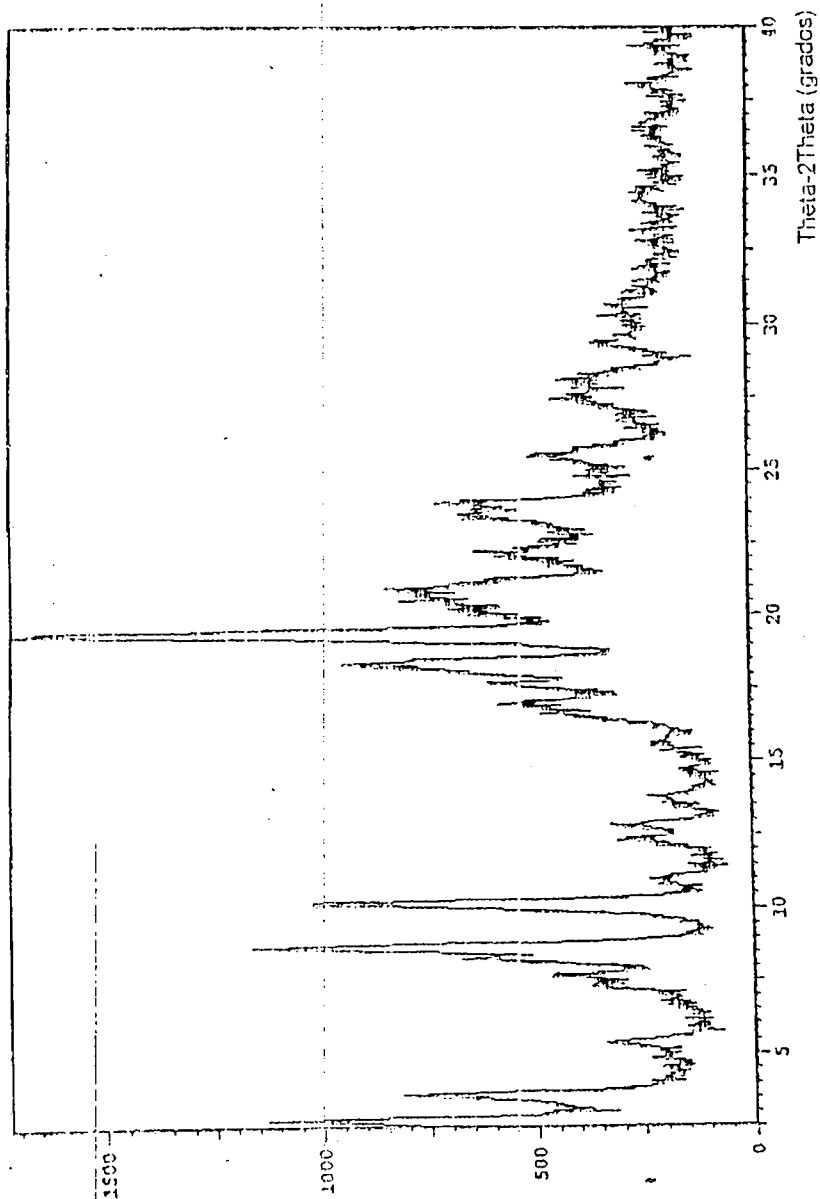
Forma V

Figure 2



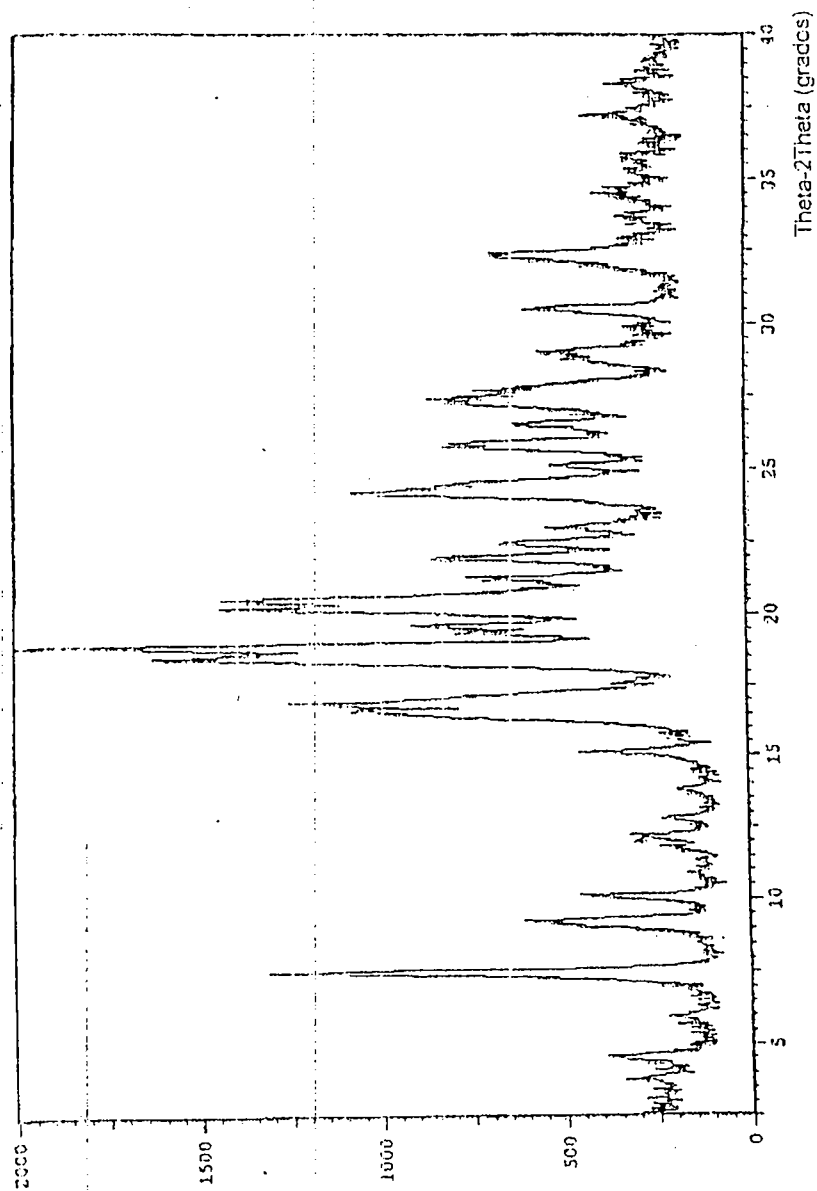
Forma VI

Figura 3



Forma VII

Figura 4

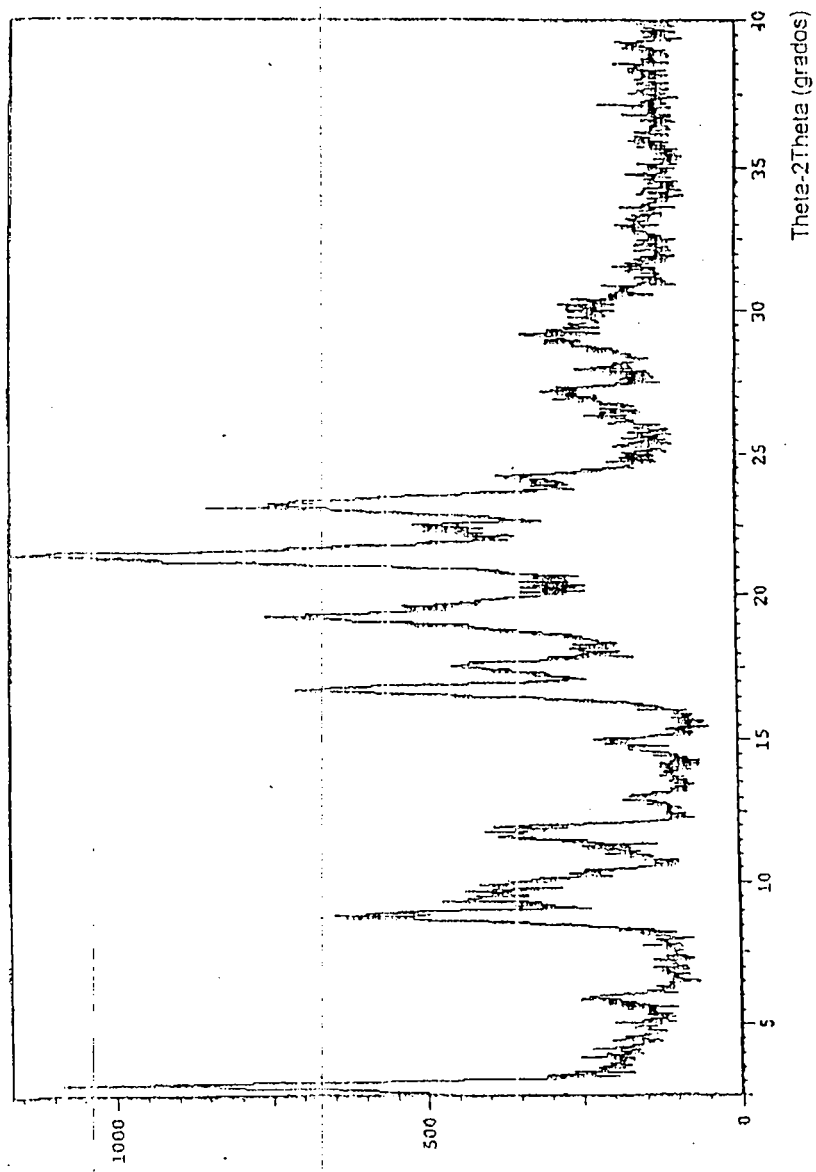


Forma VIII

192

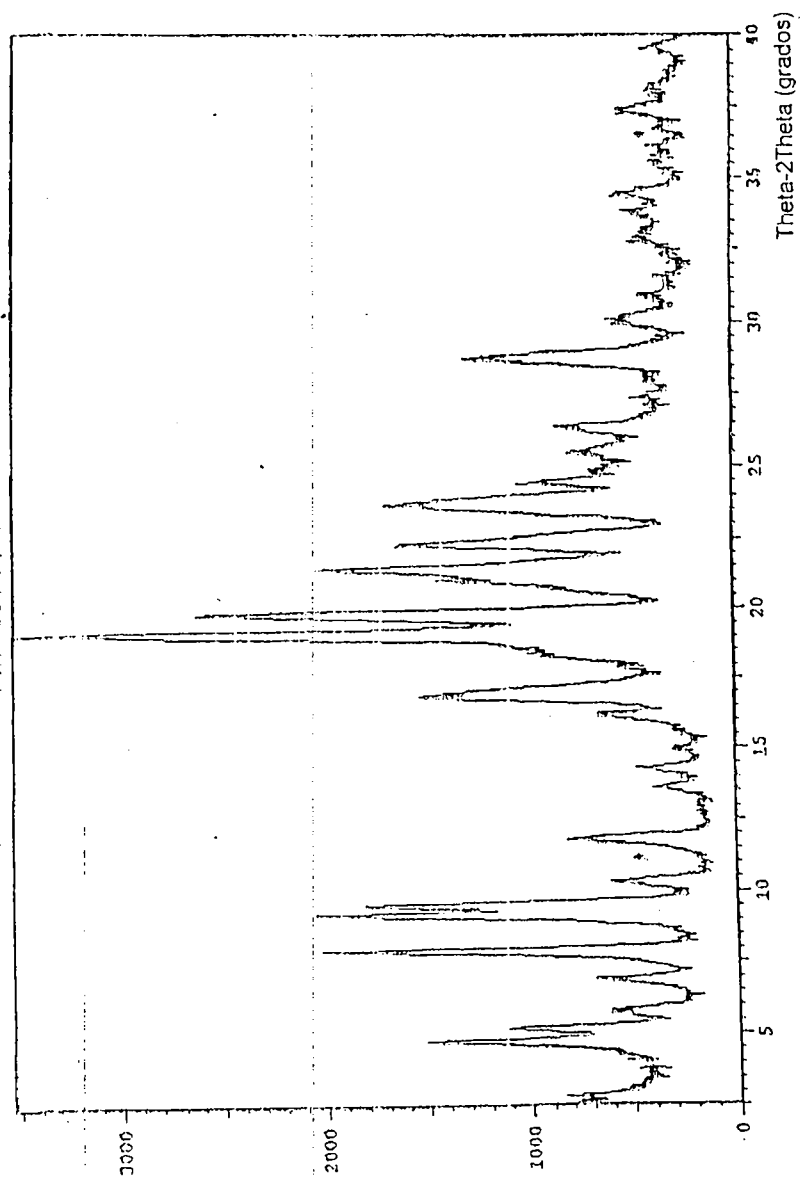
193

Figura 5



Forma IX

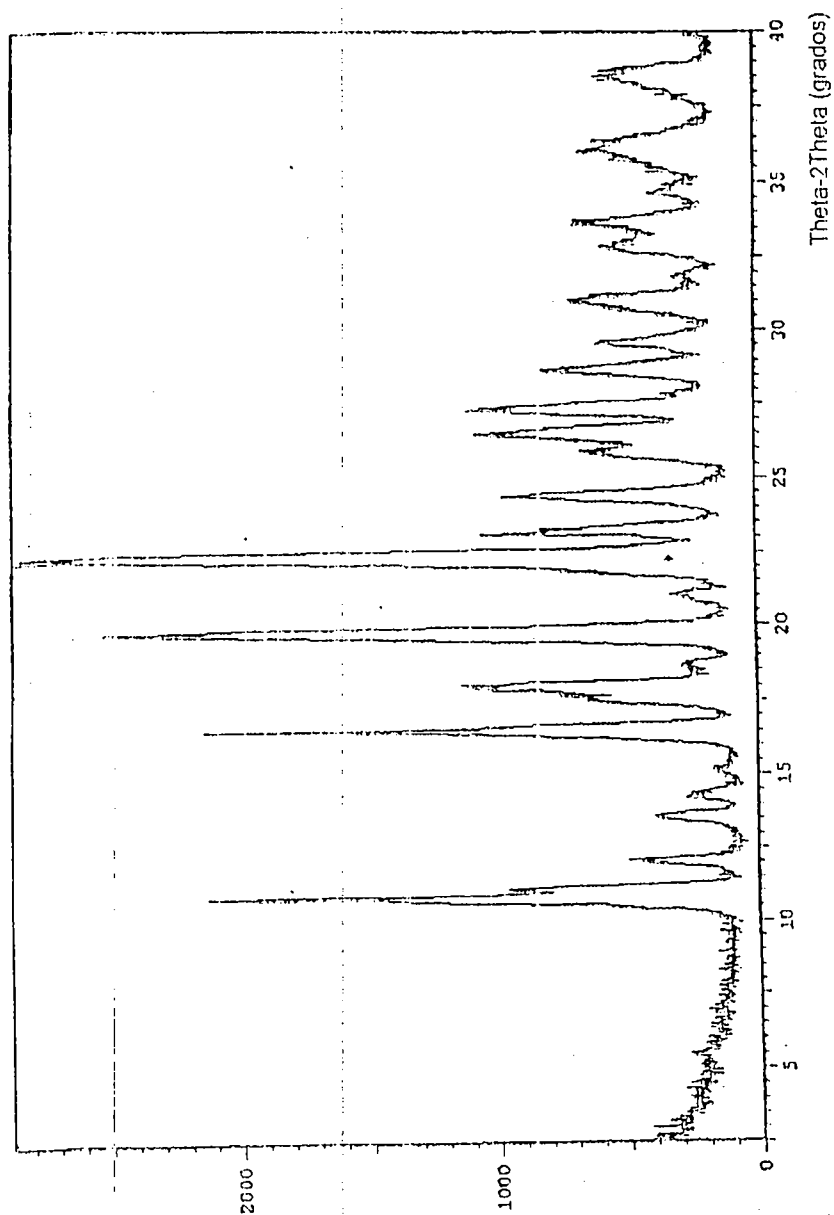
Figura 6



Forma X

199

Figura 7

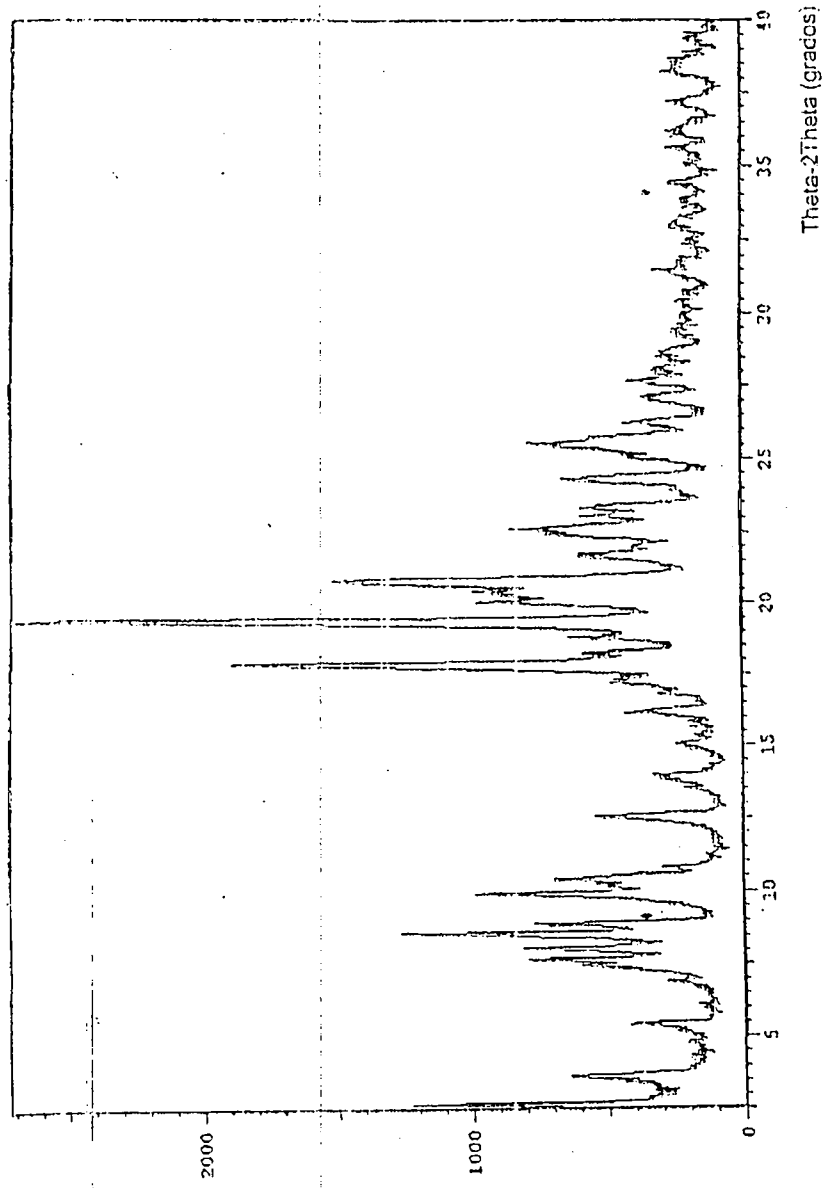


Forma XI

196

95

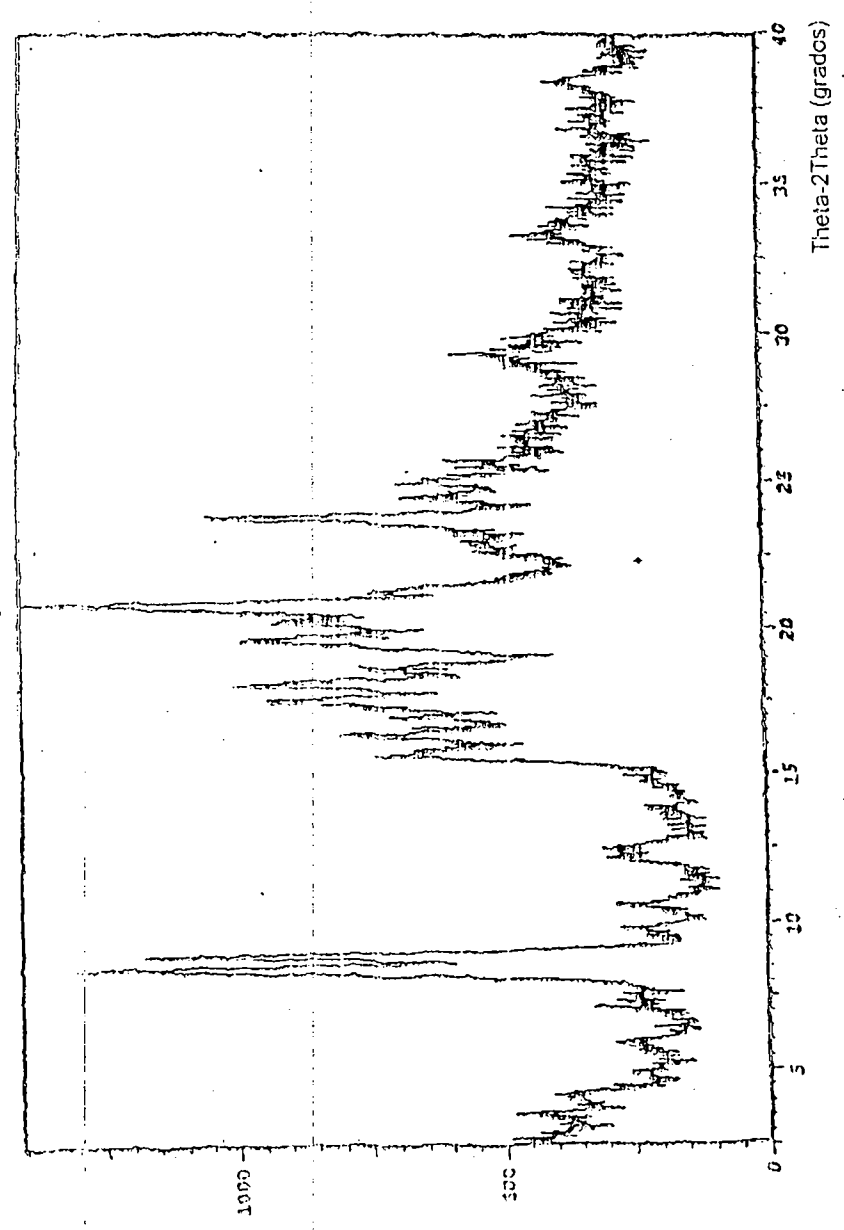
Figure 8



Forma XII

197

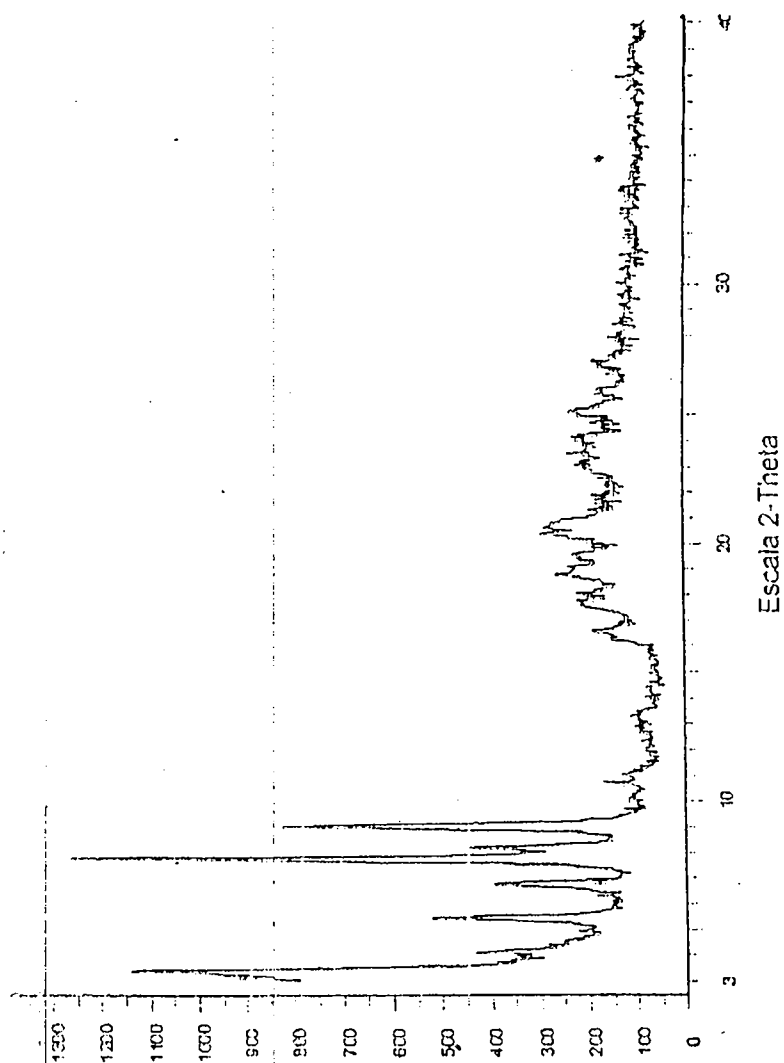
Figure 9



Forma XIII

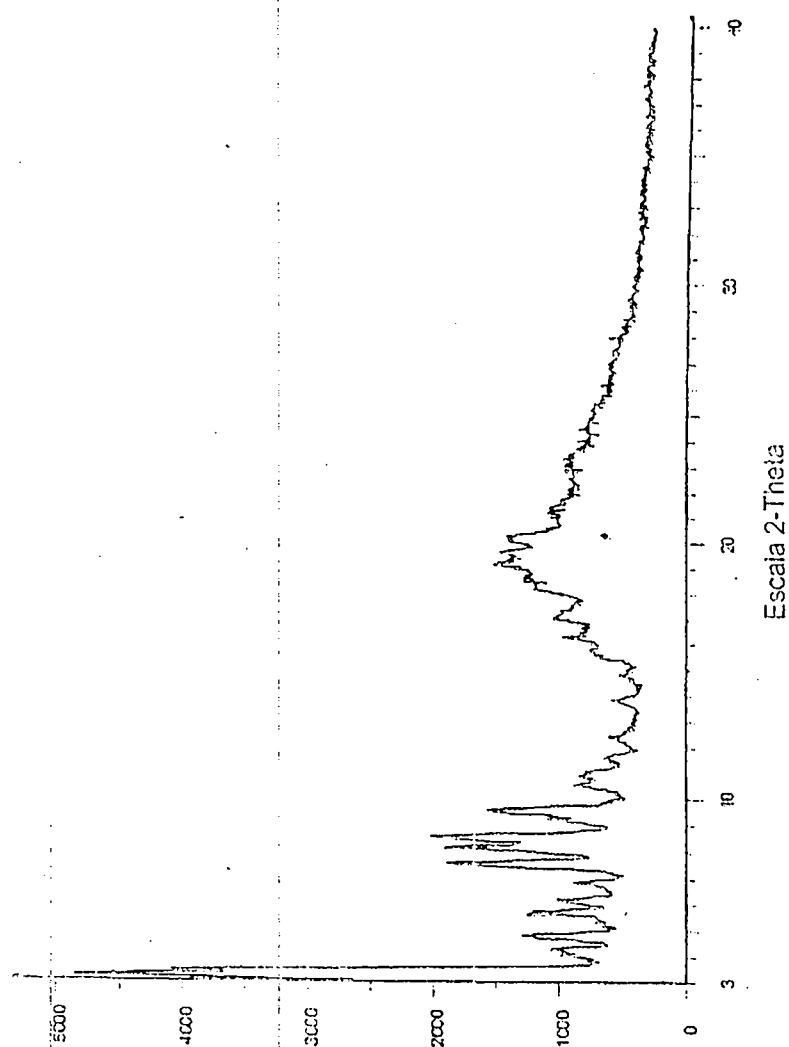
198

Figura 10



Forma XIV

Figura 11

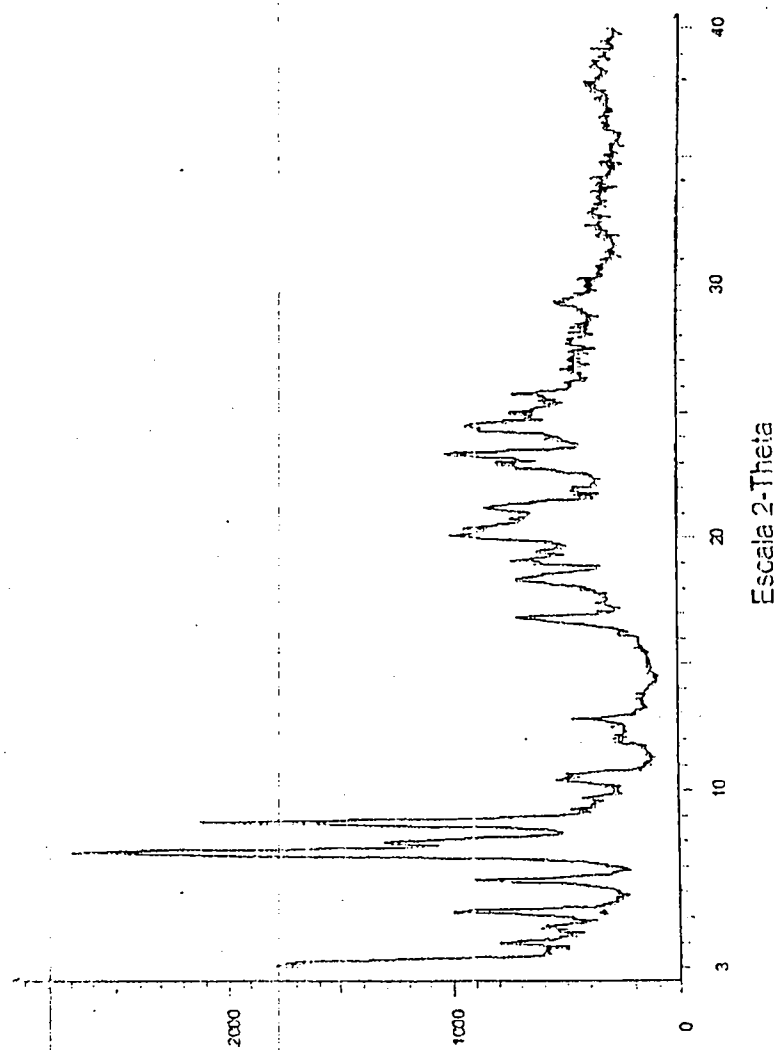


Escala 2-Theta

Forma XV

199

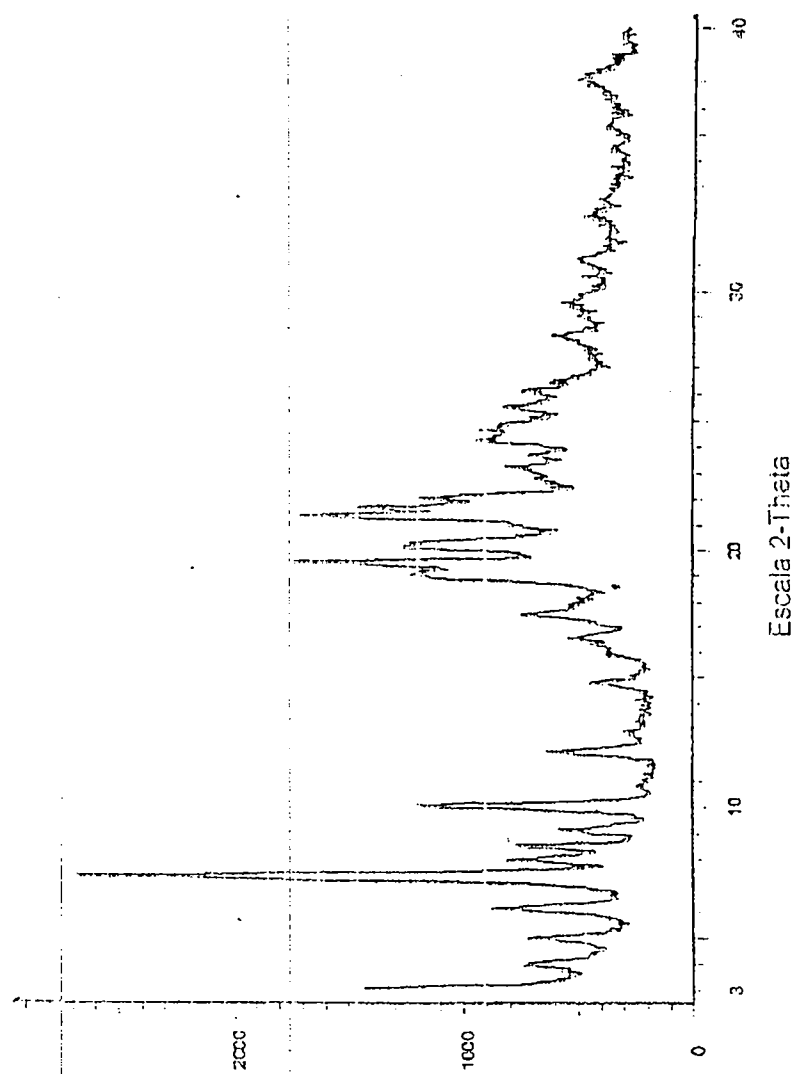
Figura 12



Forma XVI

200

Figura 13



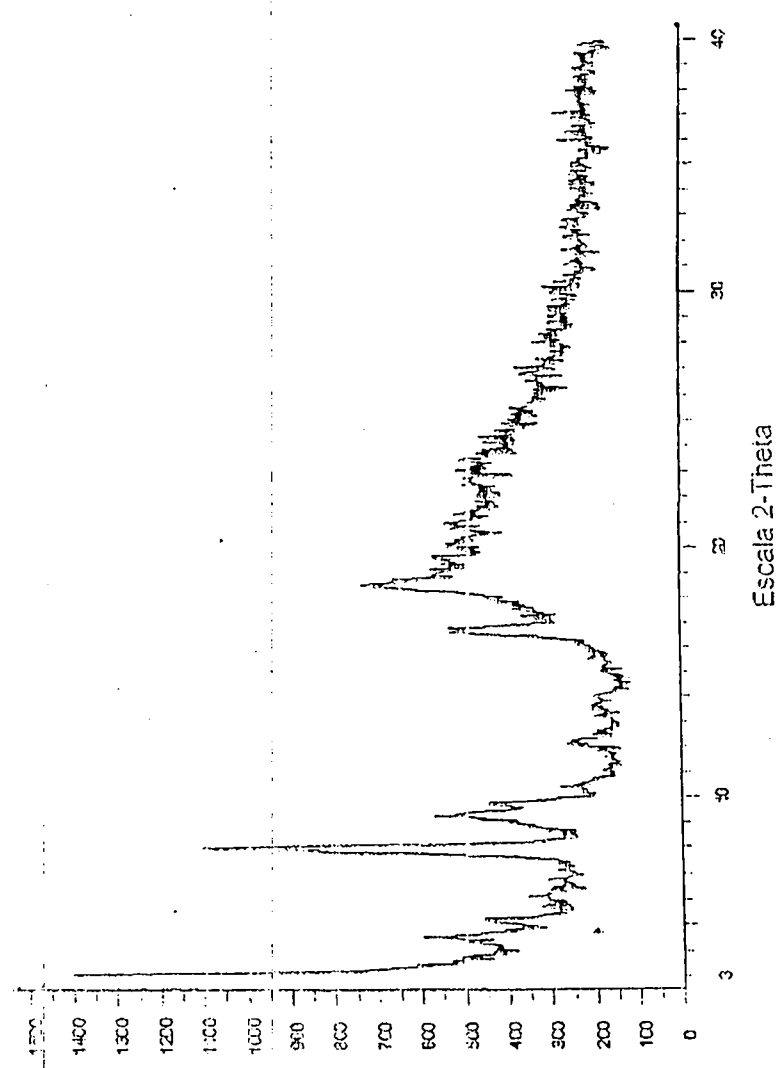
Forma XVII

201

202

101

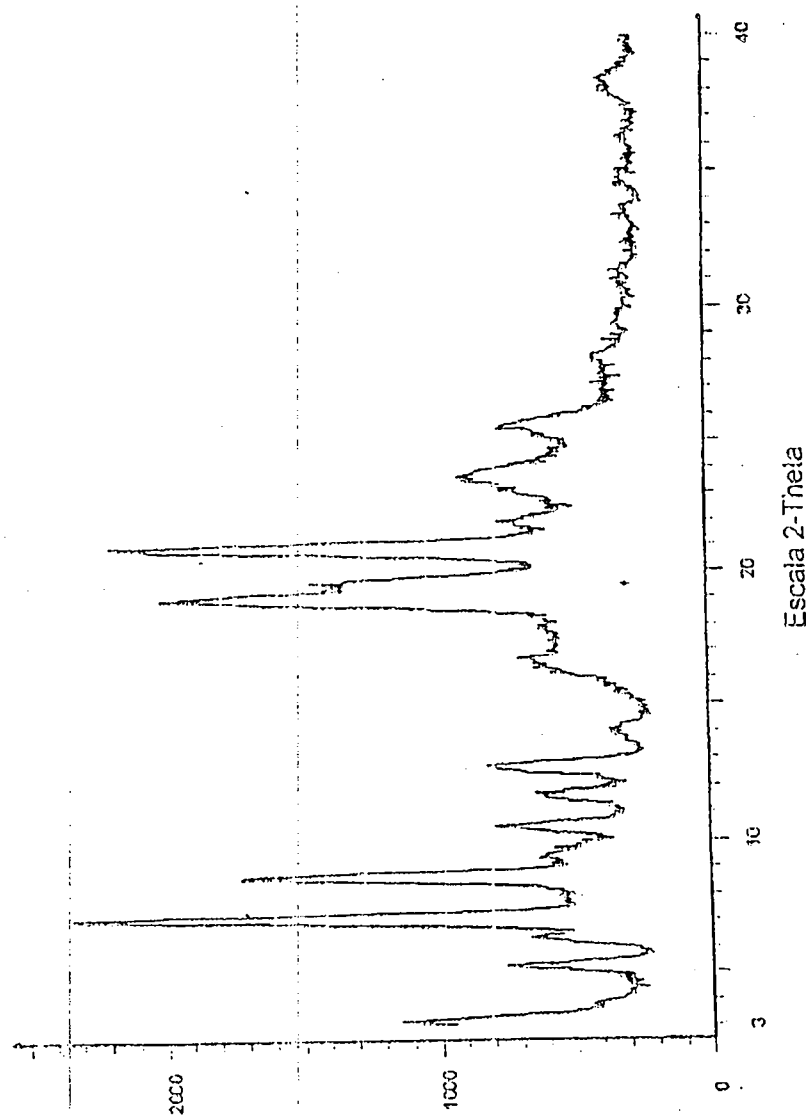
Figura 14



Forma XVIII

Escala 2-Theta

Figura 15



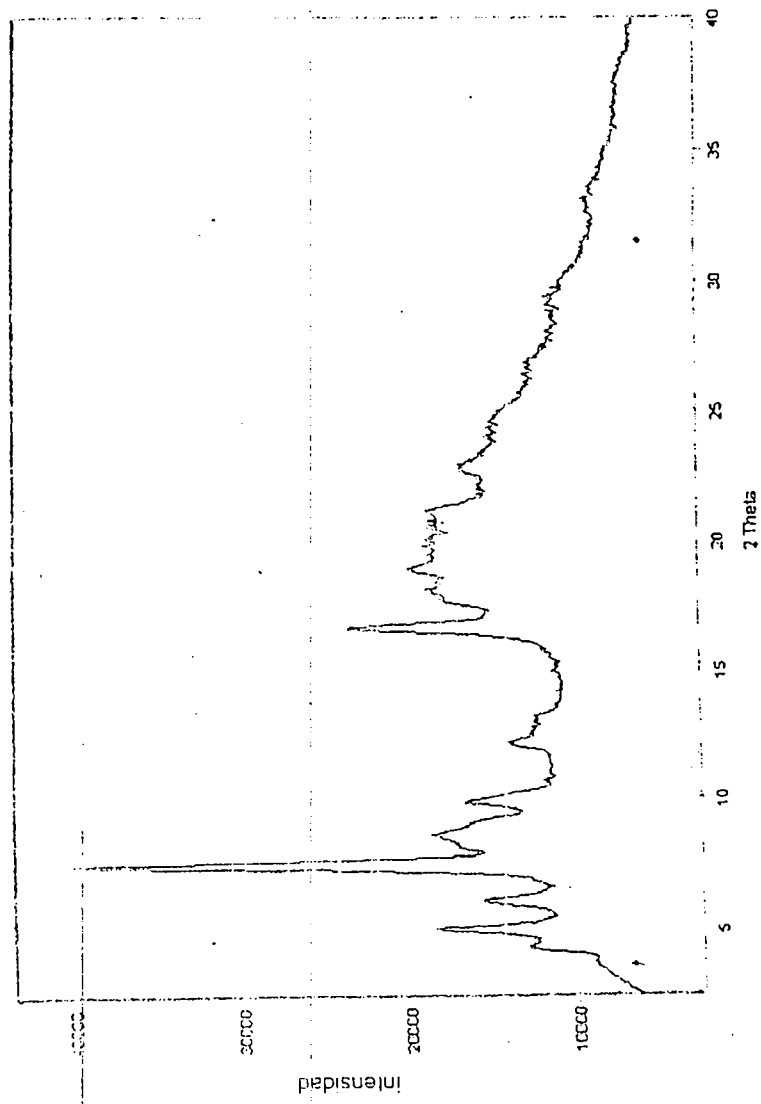
Forma XIX

203

209

103

Figura 16

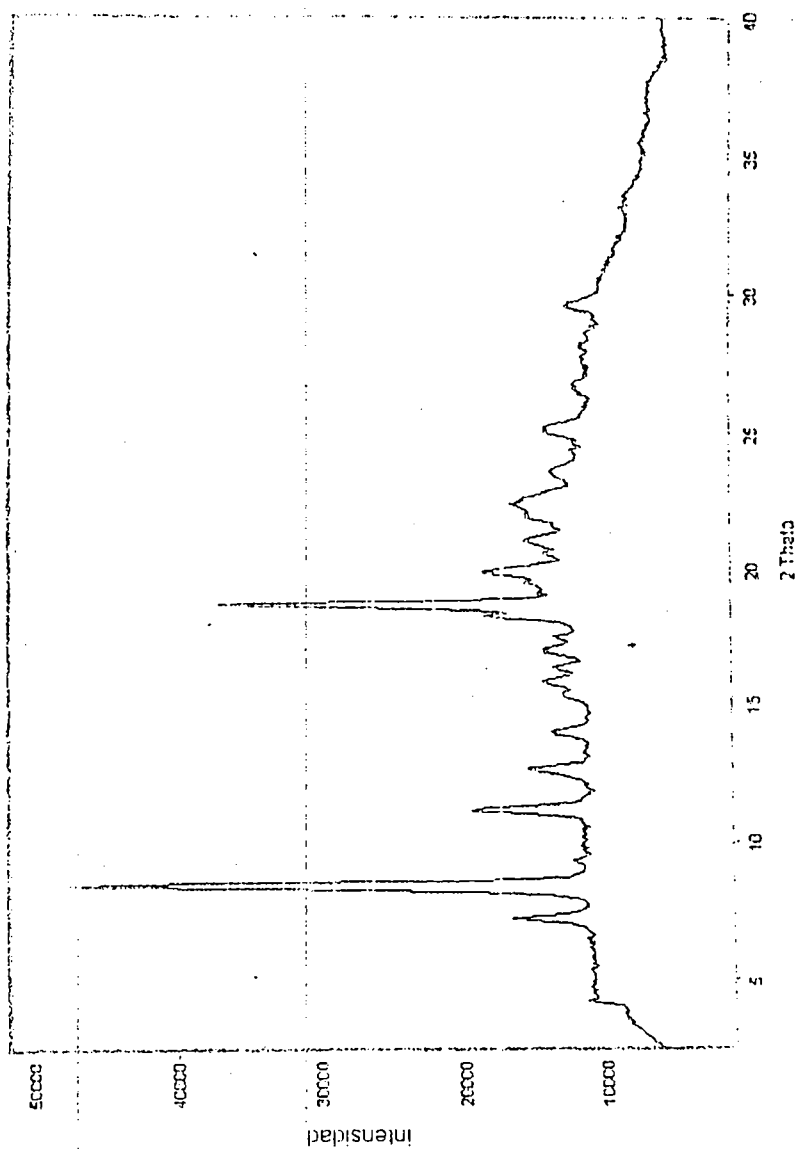


Forma V

205

104

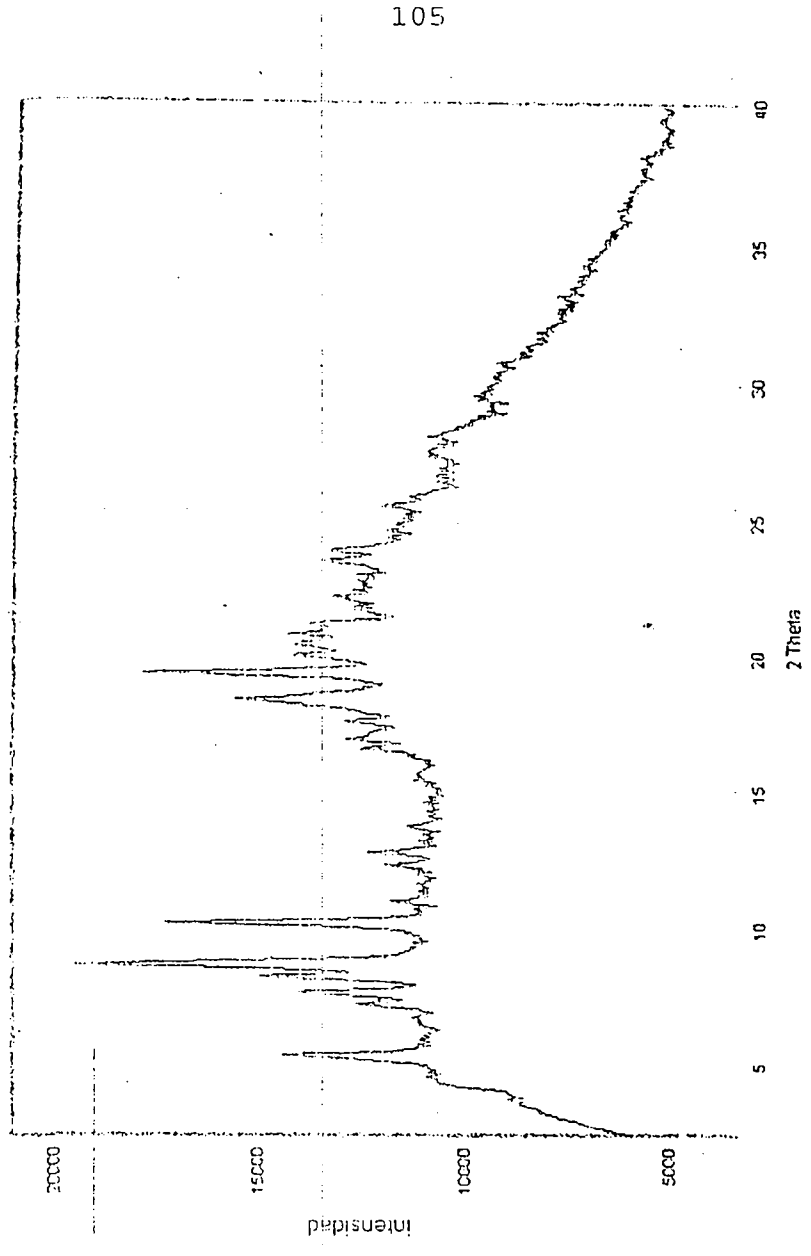
Figure 17



Forma VI

206

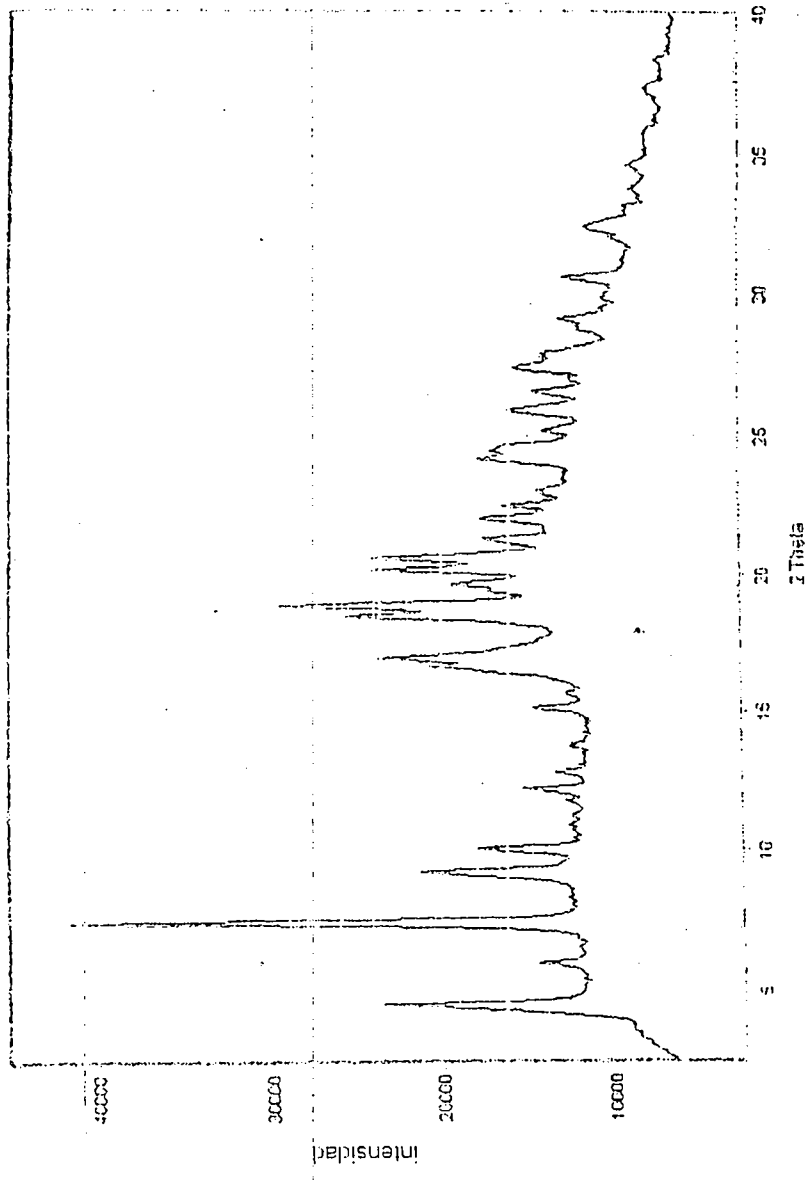
Figure 13



Forma VII

207

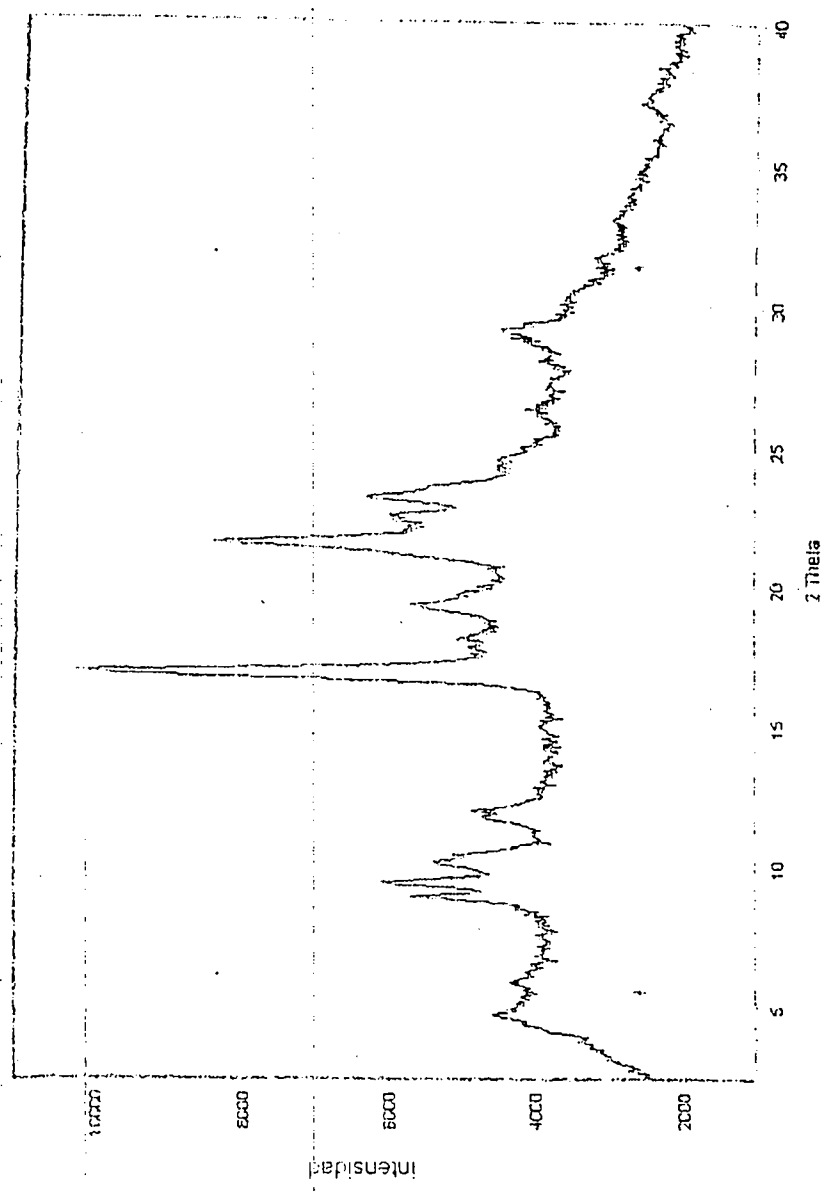
Figura 19



Forma VIII

208

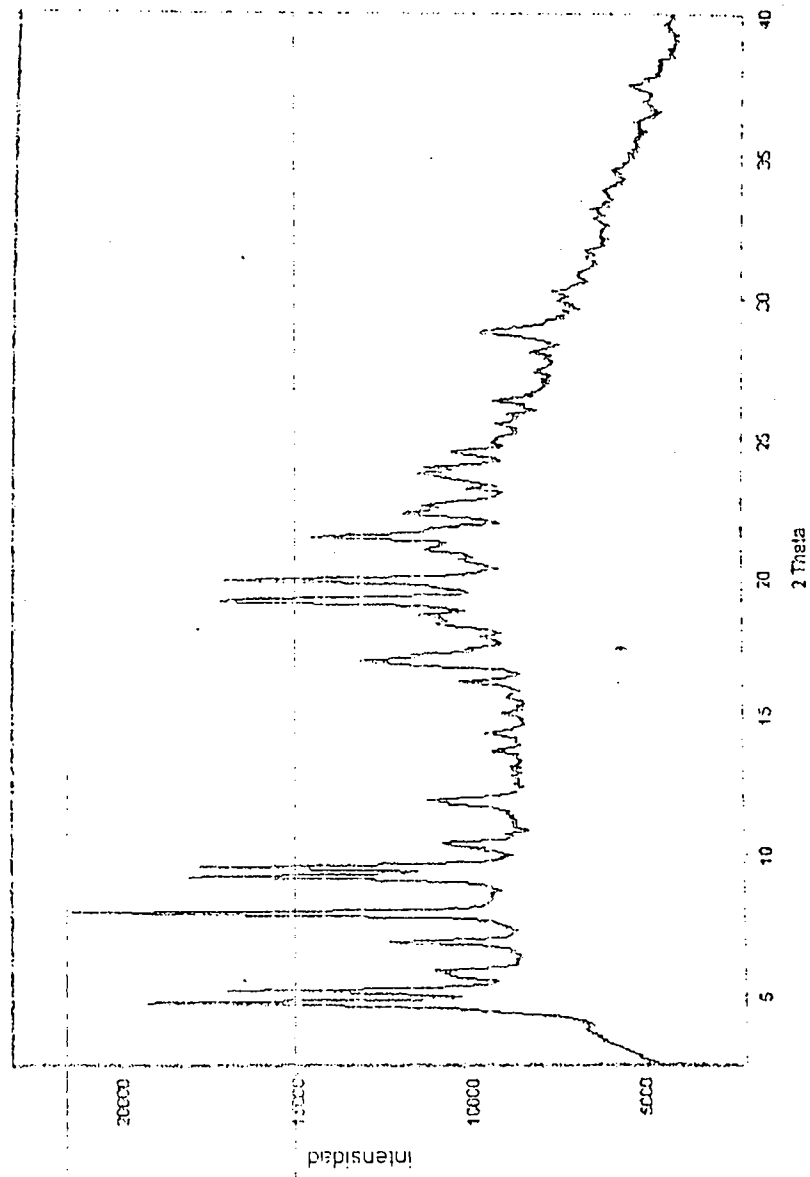
Figura 20



Forma IX

2009

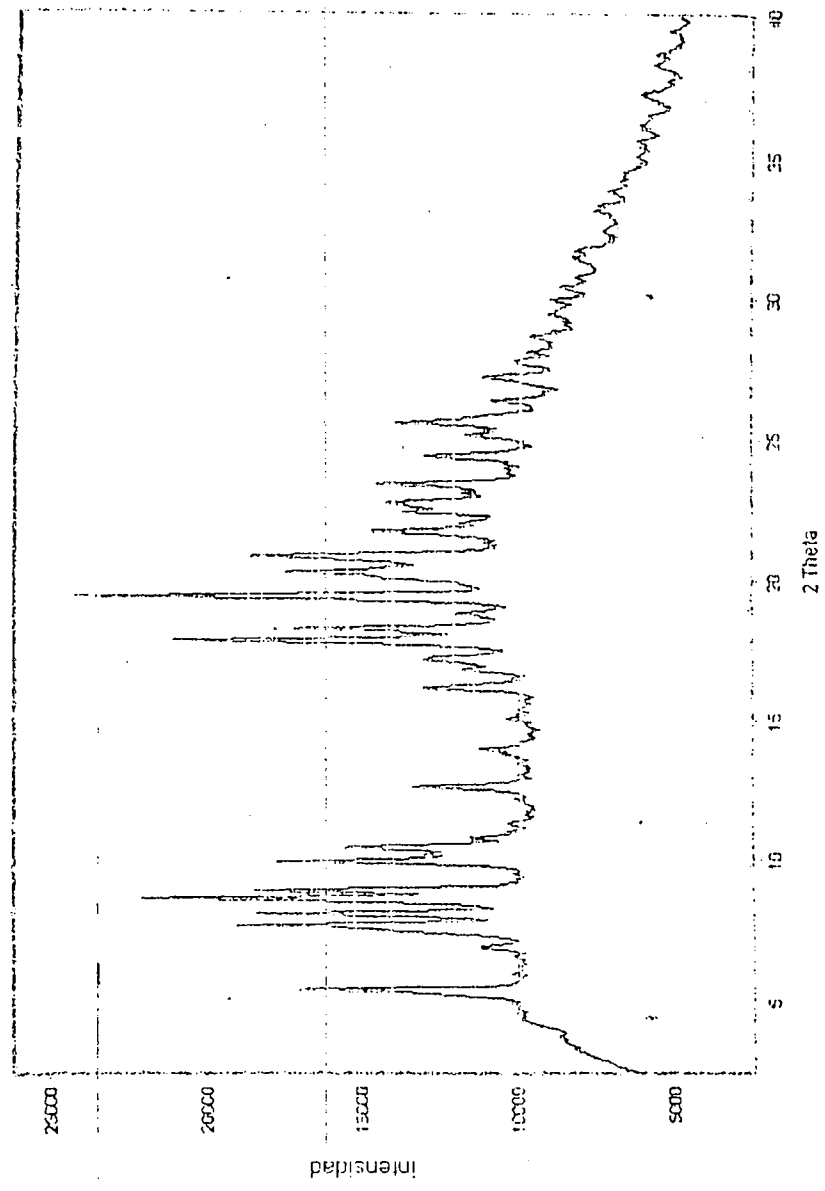
Figura 21



Forma X

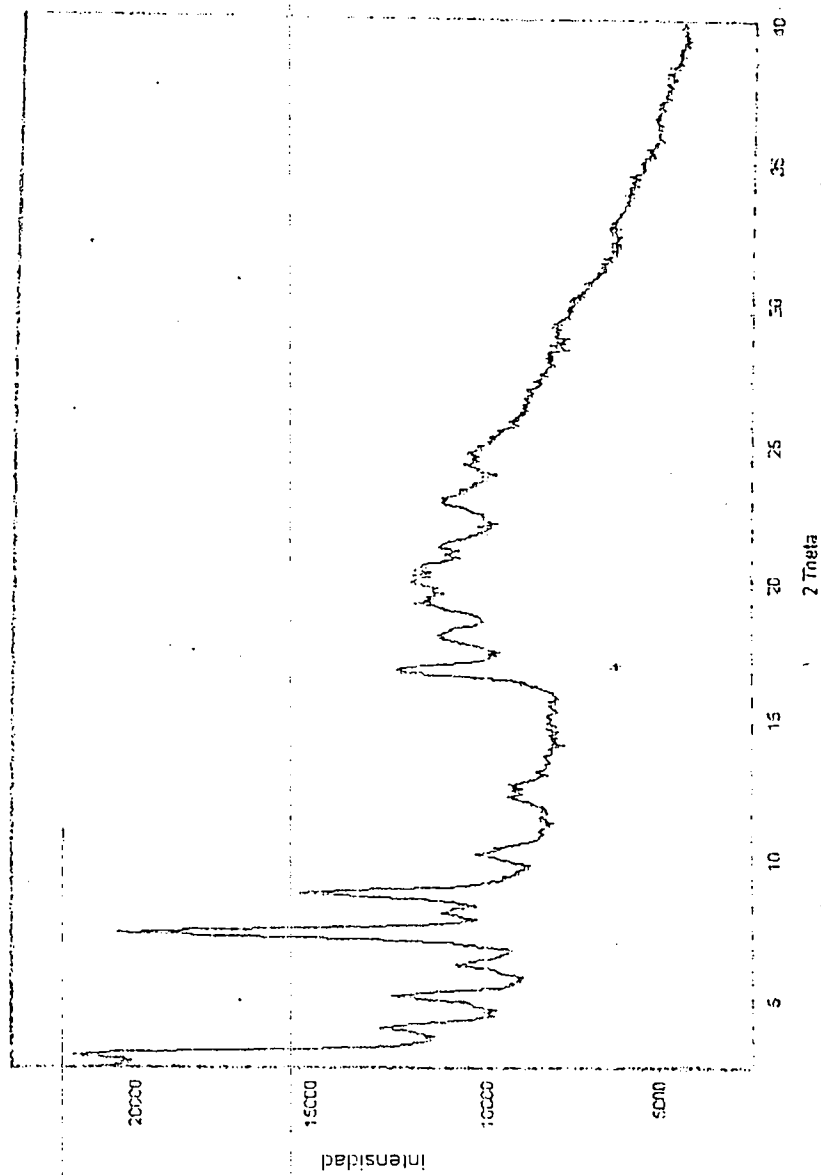
240

Figura 22



Forma XII

Figura 23



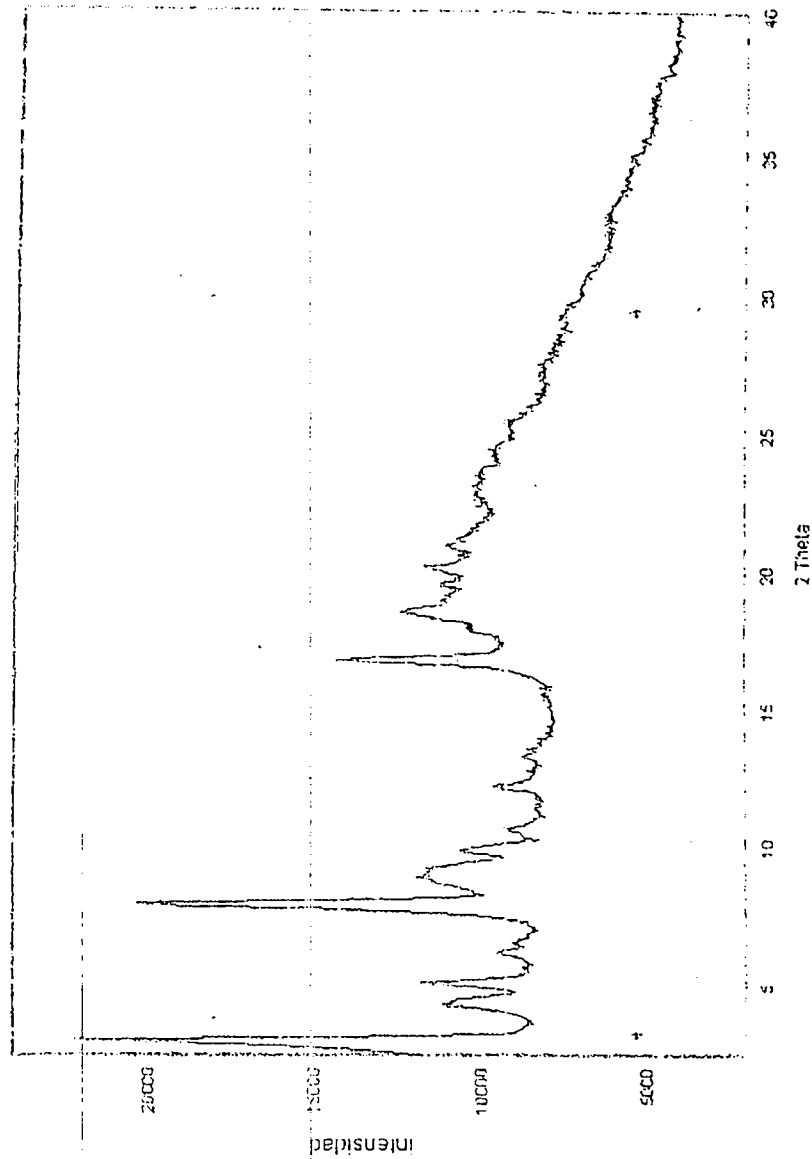
Forma XVI

211

212

111

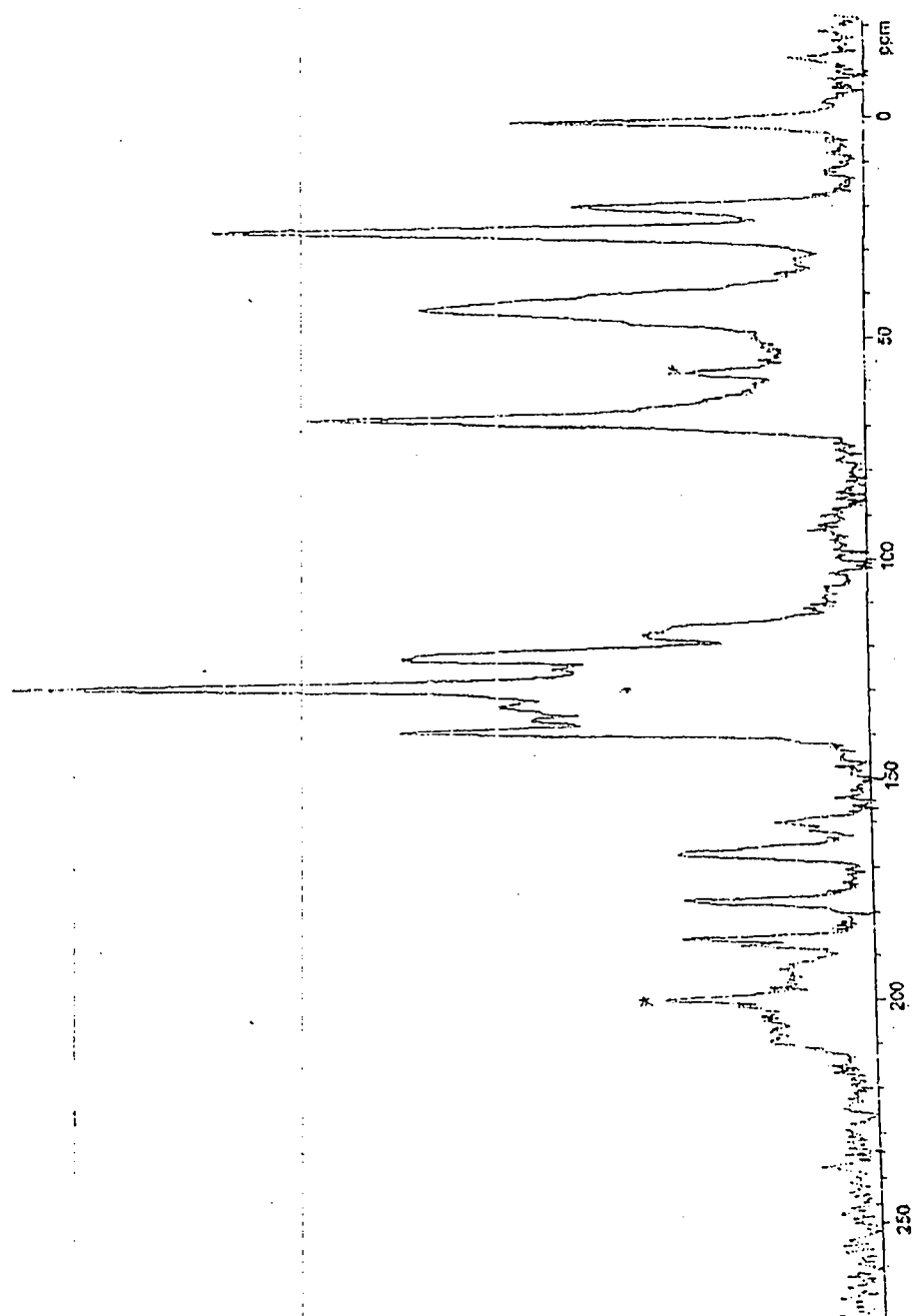
Figura 24



Forma XVIII

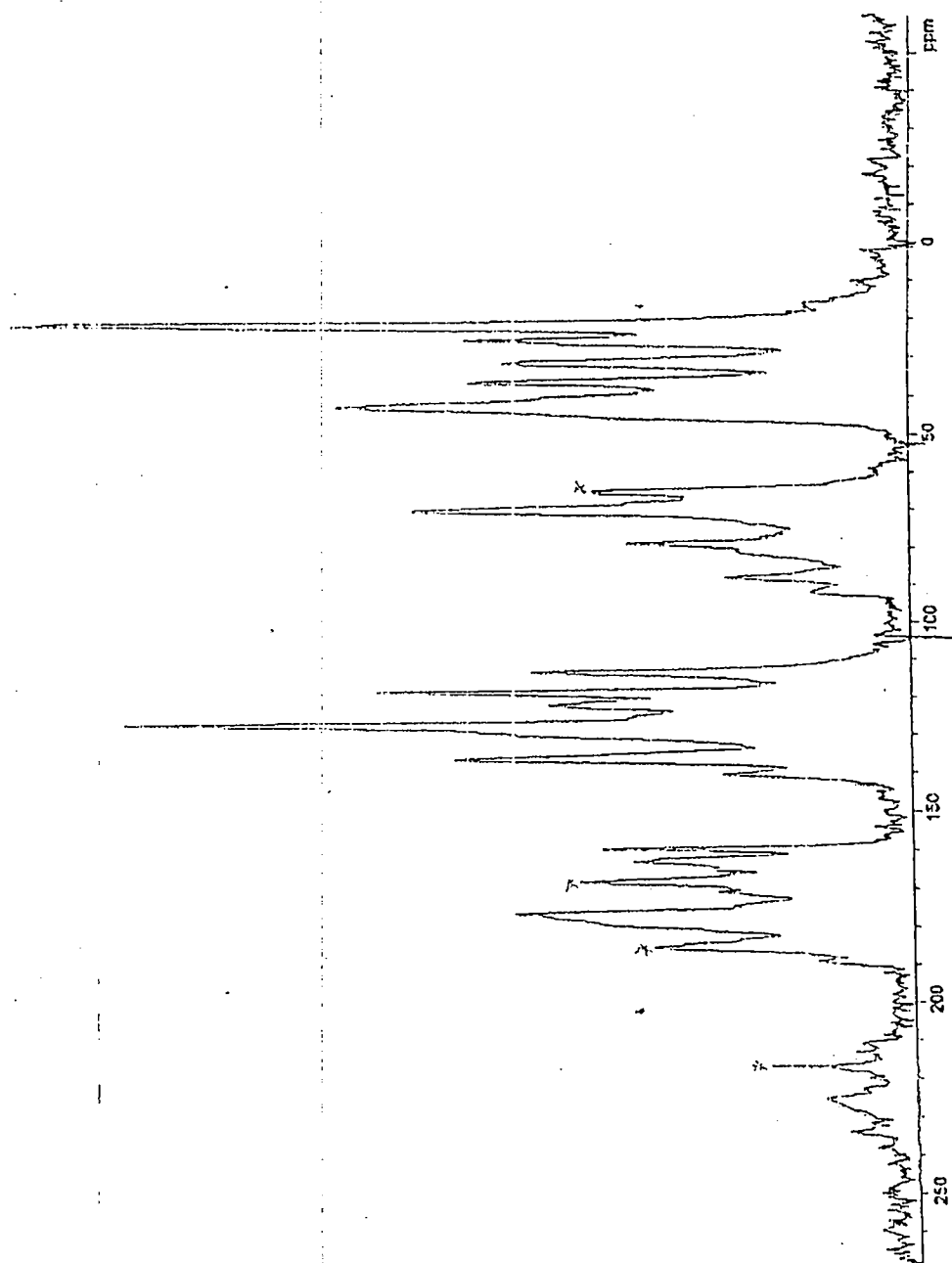
25

Figura 25



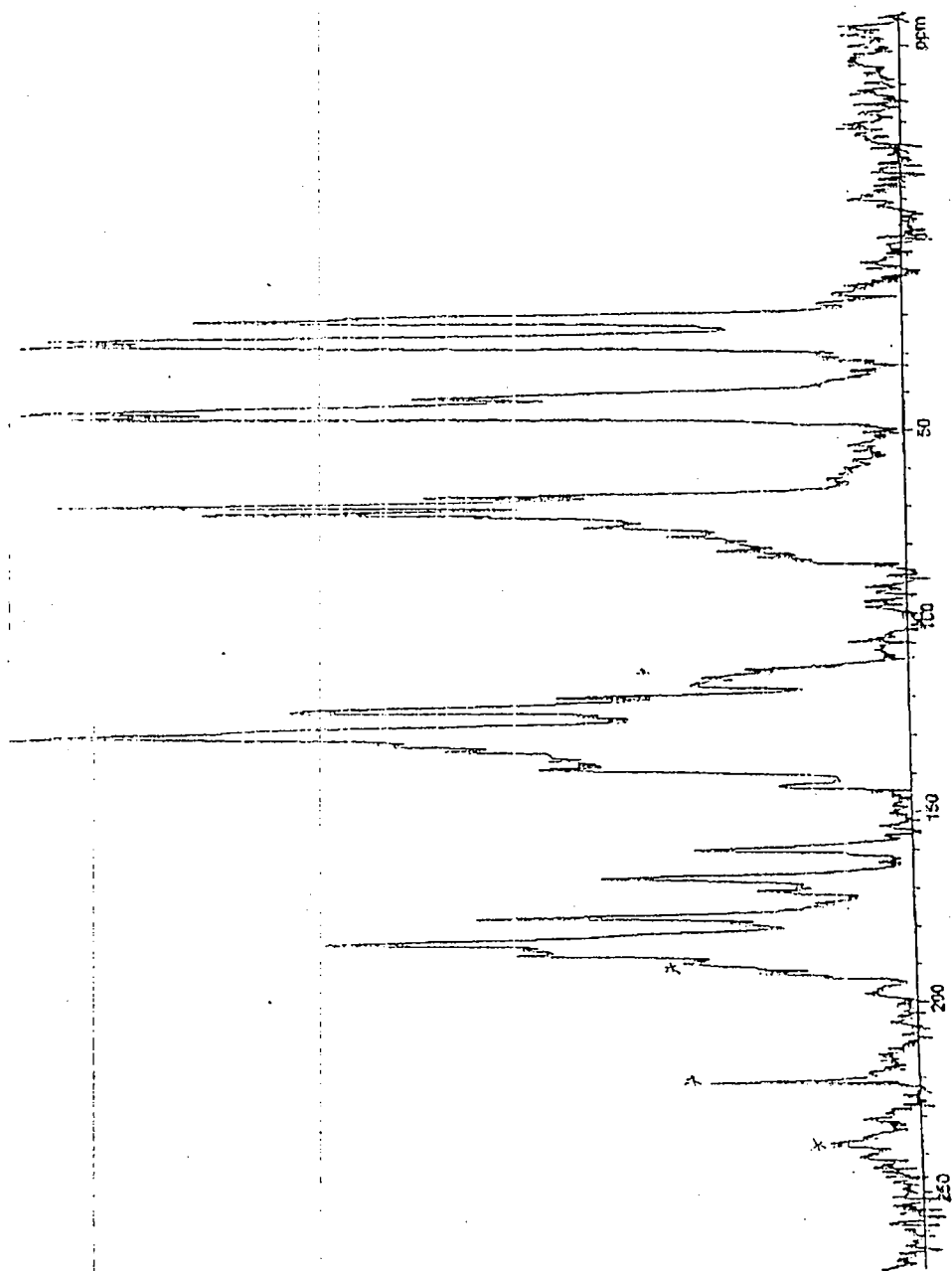
2124

Figure 26



2/5

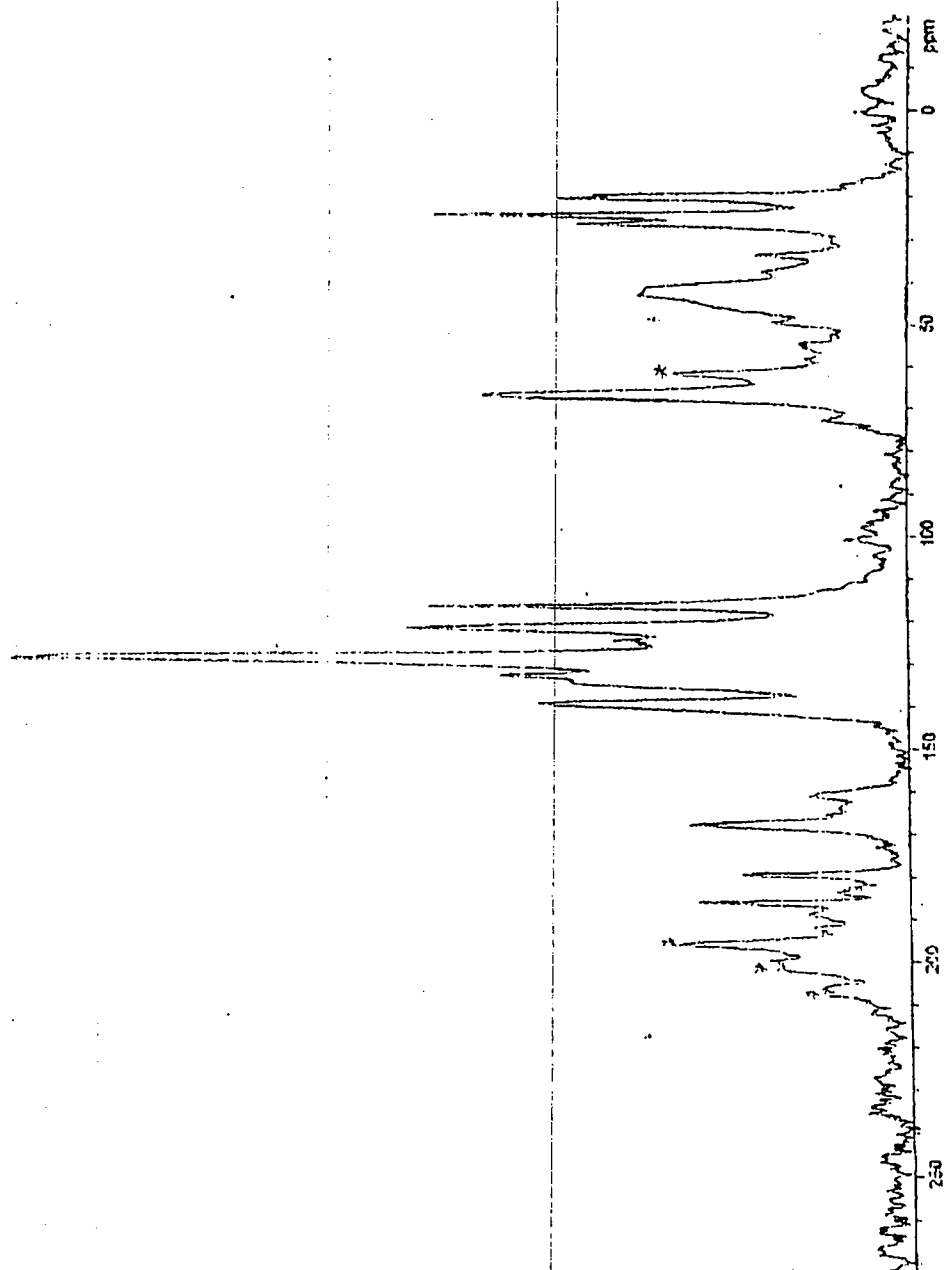
Figure 27



216

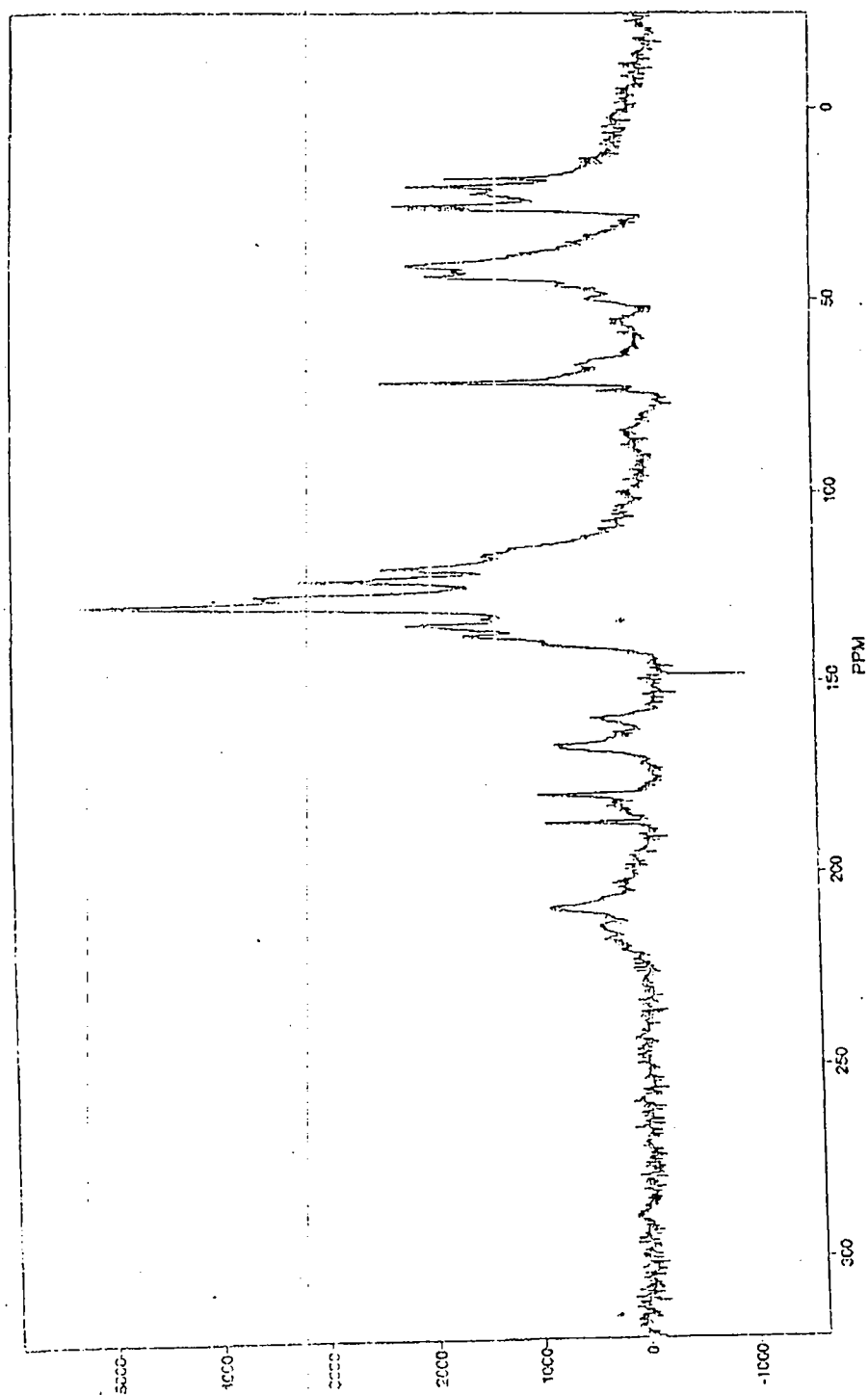
11.5

Figure 28



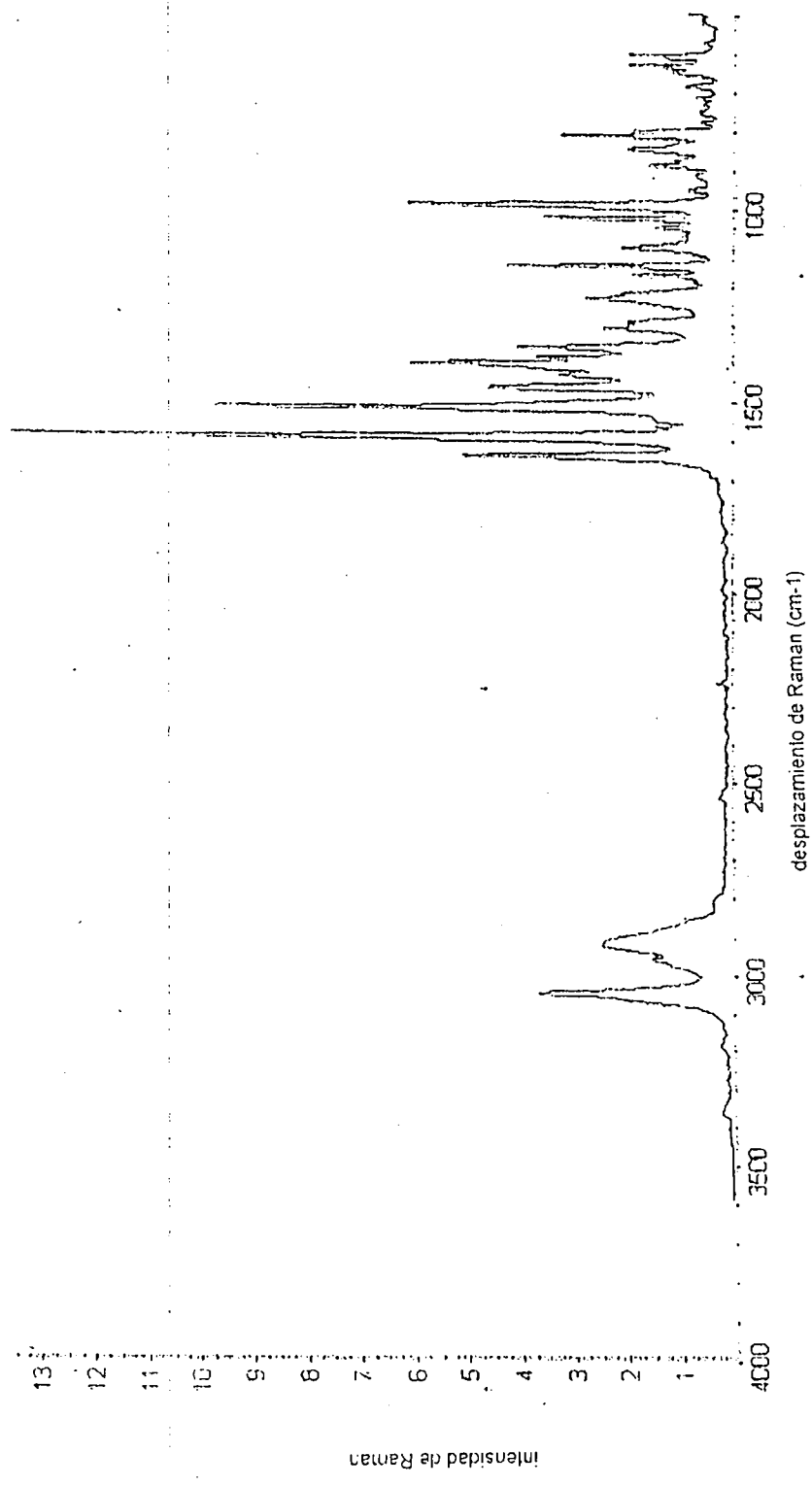
217

Figure 29



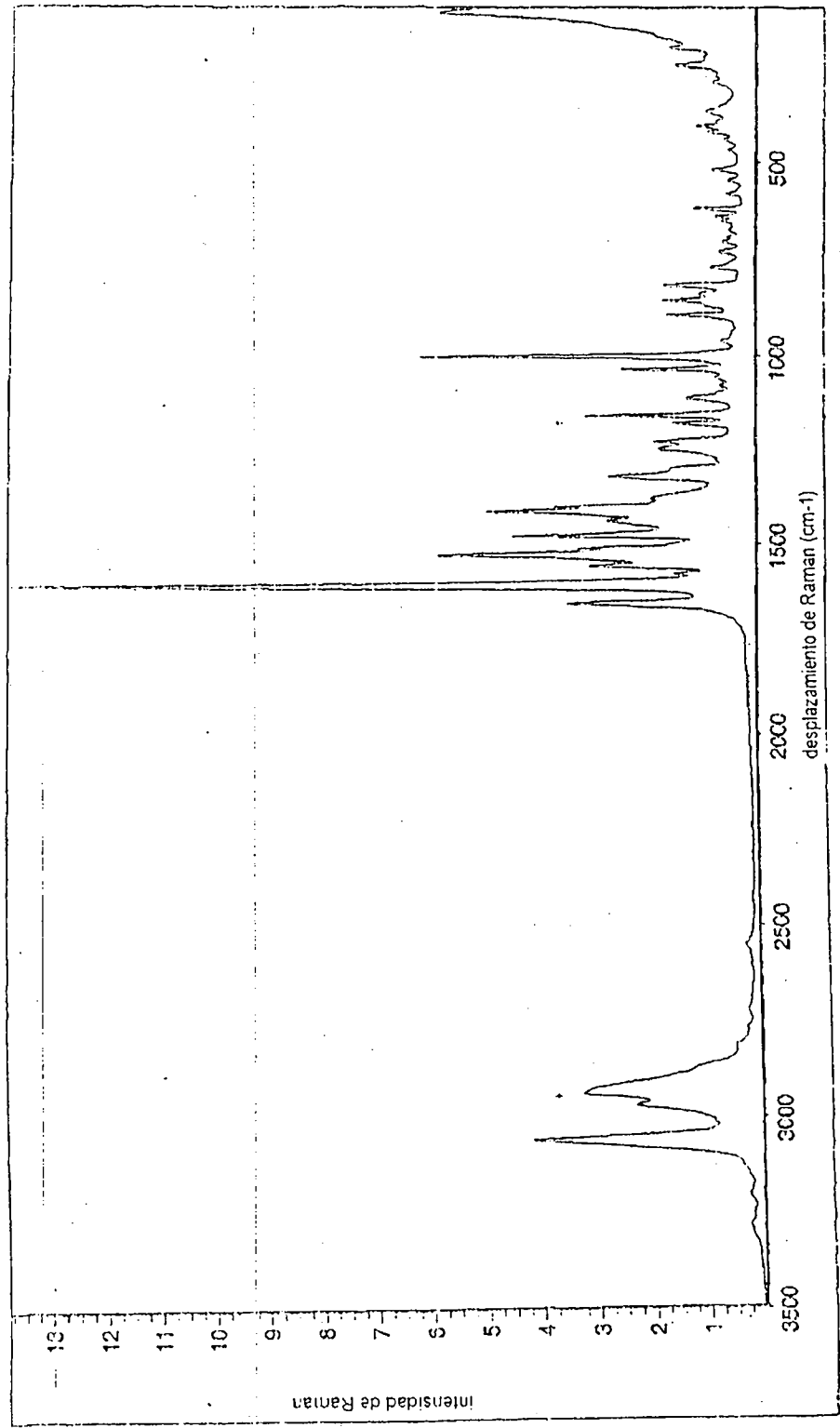
20

Figura 30



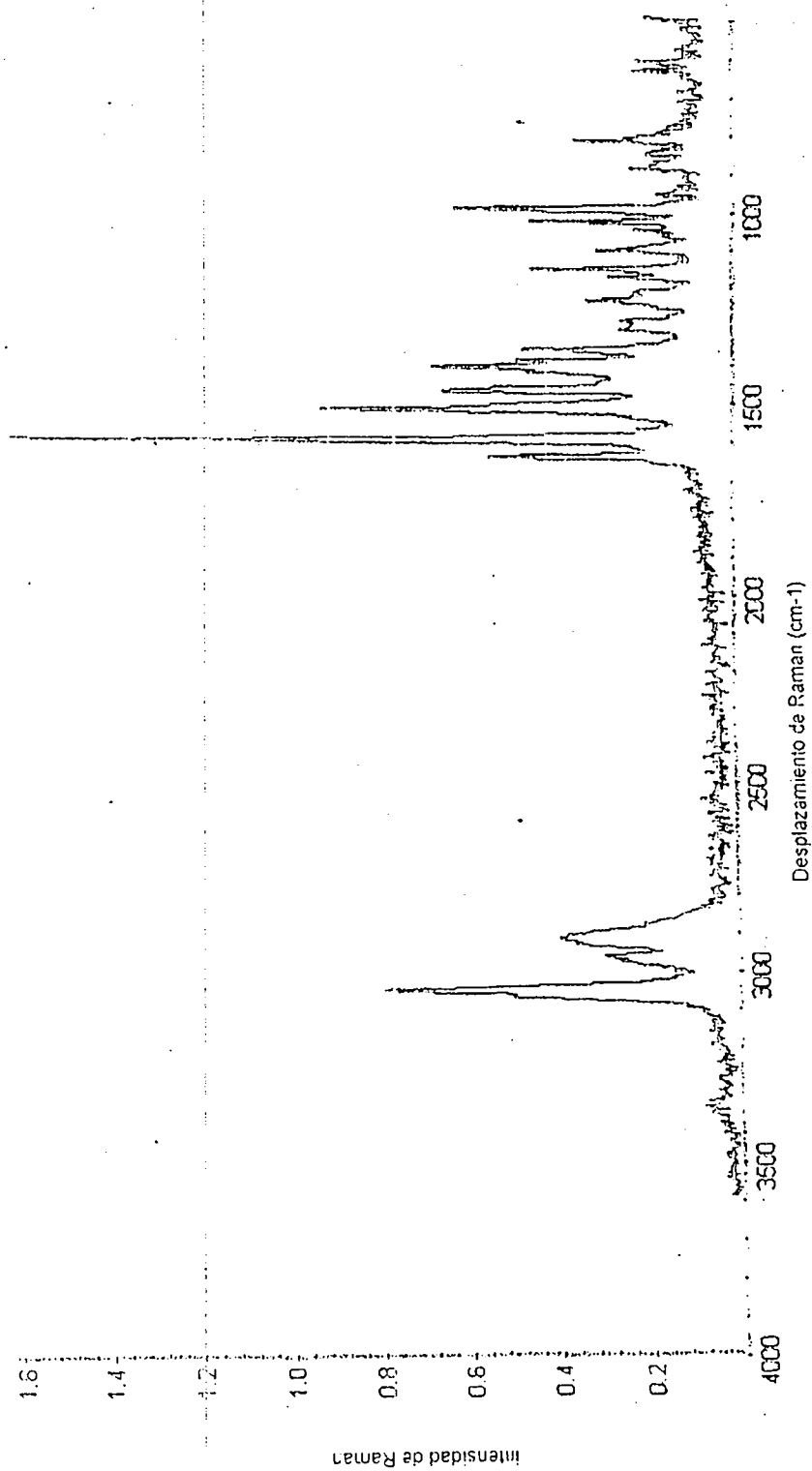
249

Figura 51



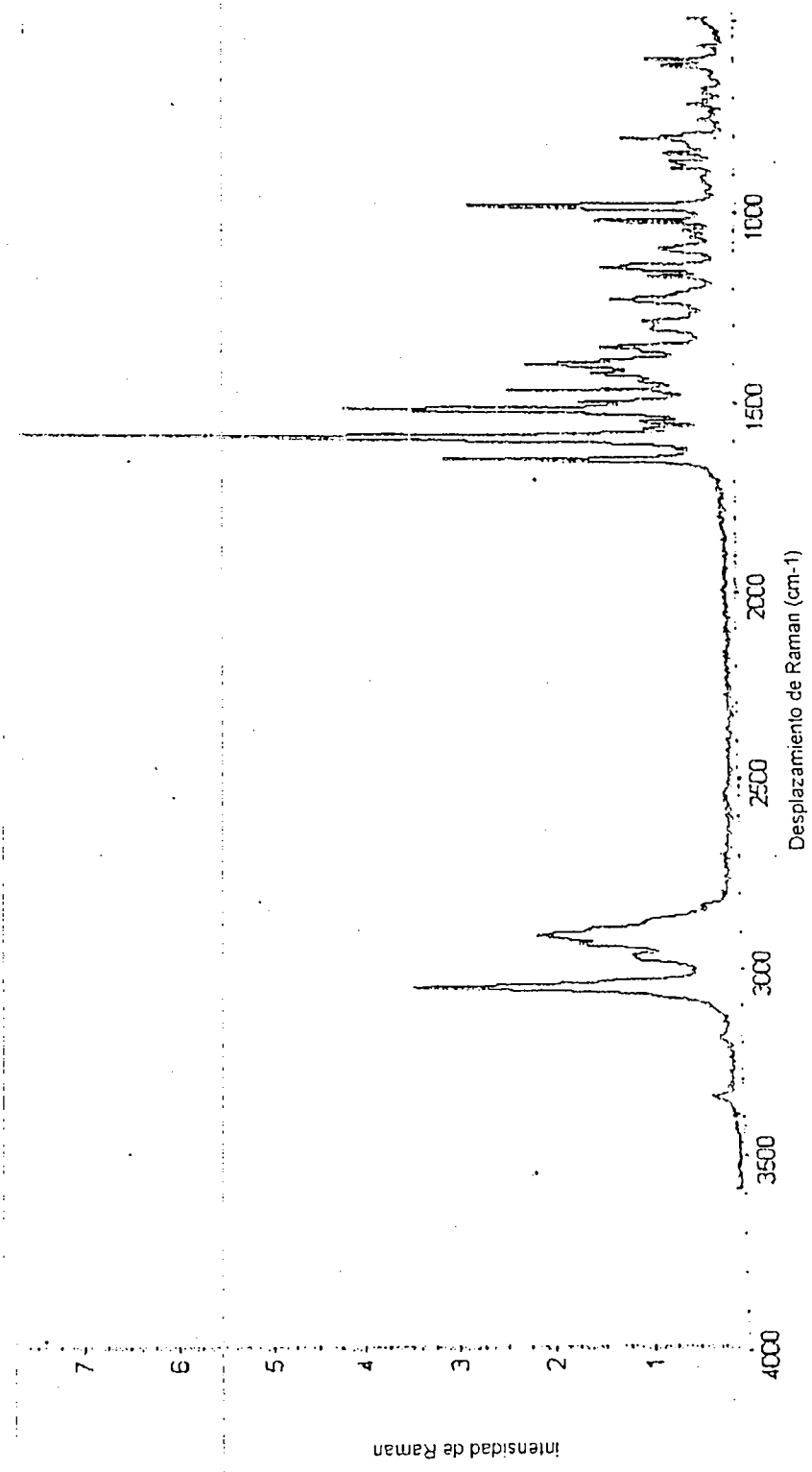
220

Figura 32



221

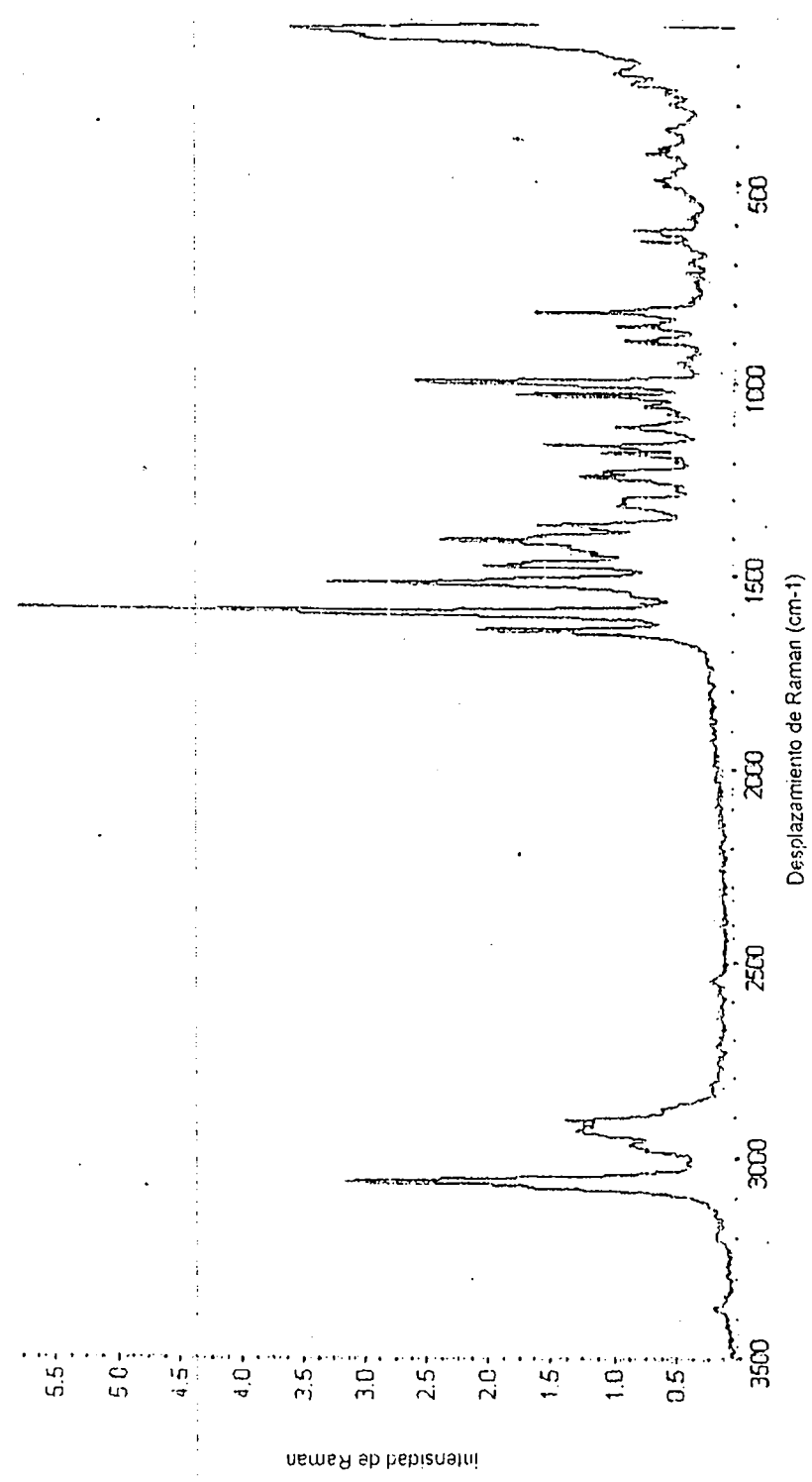
Figura 33



222

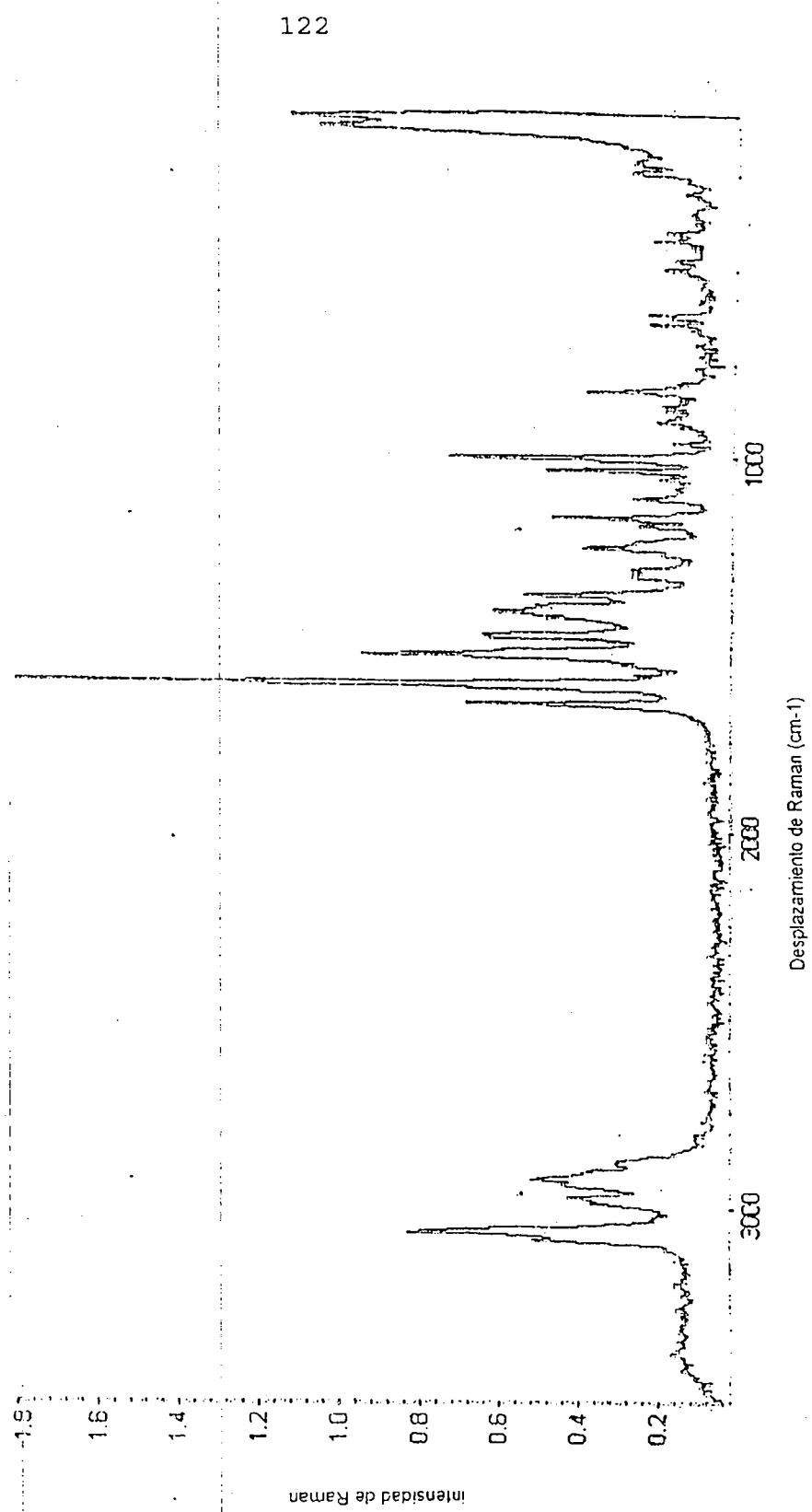
121

Figura 34



223

Figura 35



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

OCT 16 2002

PCT

229

To:

Lumb, Trevor J.
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

10/10/2002

Applicant's or agent's file reference
PCA430-01FJT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/ 01796

International filing date (day/month/year)

21/05/2002

Priority date (day/month/year)

29/06/2001

Applicant

WARNER-LAMBERT COMPANY et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report 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 examination report. 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 inventions 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 IPEA/



European Patent Office
D-80293 Munich
Tel. (+49-89) 23399-0, Tx: 523656 epimud

Authorized officer

PITTORRU R



PATENT COOPERATION TREATY

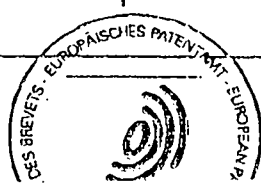
PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCA430-01FJT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB 02/ 01796	International filing date (day/month/year) 21/05/2002	Priority date (day/month/year) 29/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D207/34		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17/07/2002	Date of completion of this report 07/10/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d	Authorized officer BARTHL-WAGNER J C R 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ IB 02/ 01796

26

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

227

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

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 A61K

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 03959 A (WARNER LAMBERT CO ; BRIGGS CHRISTOPHER A (US); JENNINGS REX ALLEN () 6 February 1997 (1997-02-06) the whole document ---	1-15
A	WO 97 03958 A (WARNER LAMBERT CO ; MCKENZIE ANN T (US)) 6 February 1997 (1997-02-06) the whole document ---	1-15
A	WO 01 44181 A (TULLY WILLIAM ; CONNELL JOHN O (IE); MADIGAN EVELYN (IE); WARNER LA) 21 June 2001 (2001-06-21) the whole document ---	1-15
A	WO 01 44180 A (TULLY WILLIAM ; WARNER LAMBERT RES AND DEV IRE (IE)) 21 June 2001 (2001-06-21) the whole document ---	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 citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 2002

Date of mailing of the international search report

12/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, J-C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 36384 A (TEVA PHARMA ; AYALON ARI (IL); NIDDAM VALERIE (IL); ROYTBAT SOFIA) 25 May 2001 (2001-05-25) cited in the application the whole document ---	1-15
E	WO 02 41834 A (TEVA PHARMA ; TEVA PHARMACEUTICALS USA INC (US)) 30 May 2002 (2002-05-30) the whole document ---	1-15
E	WO 02 43732 A (ISHAI ETI ; SAMBURSKY GUY (IL); TEVA PHARMA (IL); ARONHIME JUDITH ()) 6 June 2002 (2002-06-06) the whole document -----	1-15

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9703959	A	06-02-1997	AT 208375 T 15-11-2001
		AU 725424 B2 12-10-2000	
		AU 6484296 A 18-02-1997	
		BG 102187 A 30-10-1998	
		BR 9609872 A 23-03-1999	
		CA 2220018 A1 06-02-1997	
		CN 1190955 A 19-08-1998	
		CZ 9800121 A3 14-10-1998	
		DE 69616808 D1 13-12-2001	
		DE 69616808 T2 29-05-2002	
		DK 848705 T3 04-02-2002	
		EE 9800015 A 17-08-1998	
		EP 1148049 A1 24-10-2001	
		EP 0848705 A1 24-06-1998	
		ES 2167587 T3 16-05-2002	
		HR 960339 A1 30-04-1998	
		HU 9900678 A2 28-07-1999	
		IL 122118 A 14-07-1999	
		JP 11509230 T 17-08-1999	
		NO 980207 A 16-01-1998	
		NZ 312907 A 22-12-2000	
		PL 324496 A1 25-05-1998	
		PT 848705 T 28-02-2002	
		SI 848705 T1 30-04-2002	
		SK 6298 A3 07-10-1998	
		WO 9703959 A1 06-02-1997	
		US 5969156 A 19-10-1999	
WO 9703958	A	06-02-1997	AT 207465 T 15-11-2001
		AU 725368 B2 12-10-2000	
		AU 6484196 A 18-02-1997	
		BG 102186 A 30-10-1998	
		BR 9610567 A 06-07-1999	
		CA 2220458 A1 06-02-1997	
		CN 1190957 A ,B 19-08-1998	
		CZ 9800123 A3 17-06-1998	
		DE 69616358 D1 29-11-2001	
		DK 848704 T3 04-02-2002	
		EE 9800016 A 17-08-1998	
		EP 0848704 A1 24-06-1998	
		ES 2166456 T3 16-04-2002	
		HR 960313 A1 30-04-1998	
		HU 9901687 A2 28-10-1999	
		IL 122162 A 14-07-1999	
		JP 11509229 T 17-08-1999	
		NO 980208 A 16-01-1998	
		NZ 312906 A 22-12-2000	
		PL 324532 A1 08-06-1998	
		SK 5998 A3 06-05-1998	
		TW 401399 B 11-08-2000	
		WO 9703958 A1 06-02-1997	
		US 6121461 A 19-09-2000	
WO 0144181	A	21-06-2001	AU 2214301 A 25-06-2001
			WO 0144181 A1 21-06-2001
WO 0144180	A	21-06-2001	AU 2544001 A 25-06-2001
			WO 0144180 A1 21-06-2001

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0136384	A	25-05-2001	AU WO	1617301 A 0136384 A1	30-05-2001 25-05-2001
WO 0241834	A	30-05-2002	WO	0241834 A2	30-05-2002
WO 0243732	A	06-06-2002	WO WO	0243732 A1 0243667 A2	06-06-2002 06-06-2002



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: C07D 207/34, A61K 31/40	A1	(11) International Publication Number: WO 97/03959 (43) International Publication Date: 6 February 1997 (06.02.97)
(21) International Application Number: PCT/US96/11368 (22) International Filing Date: 8 July 1996 (08.07.96) (30) Priority Data: 60/001,452 17 July 1995 (17.07.95) US (71) Applicant (for all designated States except US): WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BRIGGS, Christopher, A. [US/US]; 643 East 12th Street, Holland, MI 49423 (US). JENNINGS, Rex, Allen [US/US]; 405 Lincoln Avenue, Holland, MI 49423 (US). WADE, Robert, A. [US/US]; 3882 62nd Street, Holland, MI 49423 (US). HARASAWA, Kikuko [JP/JP]; 202 Liberty Palace Odakyusagami-hara, 18-15, Minamidai 6-chome, Sagami-hara-shi, Kanagawa 228 (JP). ICHIKAWA, Shigeru [JP/JP]; D-403 CI-Heights, 1356 Yamasaki-cho, Machida-shi, Tokyo 195 (JP). MINOHARA, Kazuo [JP/JP]; 702 Park-Heights Sagami-hara, 4-4, Sagami-hara 5-chome, Sagami-hara-shi, Kanagawa 229 (JP). NAKAGAWA, Shinsuke [JP/JP]; 303 Seishin-Hills, 14-30, Seishin 7-chome, Sagami-hara-shi, Kanagawa 229 (JP).		(74) Agents: RYAN, M., Andrea; Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) et al. (81) Designated States: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, UZ, Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: CRYSTALLINE [R-(R*,R*)]-2-(4-FLUOROPHENYL)-BETA,DELTA-DIHYDROXY-5-(1-METHYLETHYL)-3-PHENYL-4-[(PHENYLAMINO)CARBONYL]-1H-PYRROLE-1-HEPTANOIC ACID HEMI CALCIUM SALT (ATORVASTATIN) (57) Abstract Novel crystalline forms of [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt designated Form I, Form II, and Form IV are characterized by their X-ray powder diffraction and/or solid state NMR are described, as well as methods for the preparation and pharmaceutical composition of the same, which are useful as agents for treating hyperlipidemia and hypercholesterolemia.		

5

CRYSTALLINE [R-(R*,R*)]-2-(4-FLUOROPHENYL)-BETA,DELTA-DIHYDROXY-5-(1-METHYLETHYL)-3-PHENYL-4-[(PHENYLAMINO)CARBONYL]-1H-PYRROLE-1-HEPTANOIC ACID HEMI CALCIUM SALT (ATORVASTATIN)

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to novel crystalline forms of atorvastatin which is known by the chemical name [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β,δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt useful as pharmaceutical agents, to methods for their production and isolation, to pharmaceutical compositions which include these compounds and a pharmaceutically acceptable carrier, and to pharmaceutical methods of treatment. The novel crystalline compounds of the present invention are useful as inhibitors of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) and are thus useful hypolipidemic and hypocholesterolemic agents.

25

United States Patent Number 4,681,893, which is herein incorporated by reference, discloses certain trans-6-[2-(3- or 4-carboxamido-substituted-pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxy-pyran-2-ones including trans ($\pm$)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.

30

United States Patent Number 5,273,995, which is herein incorporated by reference, discloses the enantiomer having the R form of the ring-opened acid of trans-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide, i.e., [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β,δ -dihydroxy-5-(1-

35

methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid.

United States Patent Numbers 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; and 5,342,952, which are herein incorporated by reference, disclose various processes and key intermediates for preparing atorvastatin.

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-heptanoic acid calcium salt (2:1). The calcium salt is desirable since it enables atorvastatin to be conveniently formulated in, for example, tablets, capsules, lozenges, powders, and the like for oral administration. Additionally, there is a need to produce atorvastatin in a pure and crystalline form to enable formulations to meet exacting pharmaceutical requirements and specifications.

Furthermore, the process by which atorvastatin is produced needs to be one which is amenable to large-scale production. Additionally, it is desirable that the product should be in a form that is readily filterable and easily dried. Finally, it is economically desirable that the product be stable for extended periods of time without the need for specialized storage conditions.

The processes in the above United States Patents disclose amorphous atorvastatin which has unsuitable filtration and drying characteristics for large-scale production and must be protected from heat, light, oxygen, and moisture.

We have now surprisingly and unexpectedly found that atorvastatin can be prepared in crystalline form. Thus, the present invention provides atorvastatin in new crystalline forms designated Form I, Form II, and

-5-

234

Assignment (7 kHz)		Chemical Shift
5	C12 or C25	182.8
	C12 or C25	178.4
	C16	166.7 (broad) and 159.3
	Aromatic Carbons	
	C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	137.0
10		134.9
		131.1
		129.5
		127.6
		123.5
15		120.9
		118.2
		113.8
	C8,C10	73.1
		70.5
20		68.1
		64.9
	Methylene Carbons	
	C6, C7, C9, C11	47.4
		41.9
25		40.2
	C33	26.4
		25.2
	C34	21.3

30 In a preferred embodiment of the first aspect of the invention, crystalline Form I atorvastatin is a trihydrate.

In a second aspect, the present invention is directed to crystalline Form II atorvastatin and hydrates thereof characterized by the following X-ray

Crystalline Form I, Form II, and Form IV atorvastatin of the present invention may exist in anhydrous forms as well as hydrated 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 I atorvastatin contains about 1 to 8 mol of water. Preferably, Form I atorvastatin contains 3 mol of water.

The present invention provides a process for the preparation of crystalline Form I atorvastatin which comprises crystallizing atorvastatin from a solution in solvents under conditions which yield crystalline Form I atorvastatin.

The precise conditions under which crystalline Form I atorvastatin is 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.

Thus, for example, crystalline Form I atorvastatin may be prepared by crystallization under controlled conditions. In particular, it can be prepared either from an aqueous solution of the corresponding basic salt such as, an alkali metal salt, for example, lithium, potassium, sodium, and the like; ammonia or an amine salt; preferably, the sodium salt by addition of a calcium salt, such as, for example, calcium acetate and the like, or by suspending amorphous atorvastatin in water. In general, the use of a hydroxylic co-solvent such as, for example, a lower alkanol, for example methanol and the like, is preferred.

When the starting material for the preparation of the desired crystalline Form I atorvastatin is a solution of the corresponding sodium salt, one preferred preparation involves treating a solution of the sodium salt in water containing not less than about 5% v/v methanol, preferably about 5% to 33% v/v

-21-

236

methanol, particularly preferred about 10% to 15% v/v methanol, with an aqueous solution of calcium acetate, preferably at an elevated temperature at up to about 70°C such as, for example, about 45-60°C, particularly preferred about 47-52°C. It is preferable to use calcium acetate and, in general, 1 mole of calcium acetate to 2 moles of the sodium salt of atorvastatin. Under these conditions, calcium salt formation as well as crystallization should preferably be carried out at an elevated temperature, for example within the above-mentioned temperature ranges. It has been found that it may be advantageous to include in the starting solution a small amount of methyl ~~tert~~-butyl ether (MTBE) such as, for example, about 7% w/w. It has frequently been found desirable to add "seeds" of crystalline Form I atorvastatin to the crystallization solution in order to consistently produce crystalline Form I atorvastatin.

~~When the starting material is amorphous atorvastatin or a combination of amorphous and crystalline Form I Atorvastatin, the desired crystalline Form I atorvastatin may be obtained by suspending the solid in water containing up to about 40% v/v, such as, for example, about 0% to 20% v/v, particularly preferred about 5% to 15% v/v co-solvent such as, for example, methanol, ethanol, 2-propanol, acetone, and the like until conversion to the required form is complete, followed by filtration. It has frequently been found desirable to add "seeds" of crystalline Form I atorvastatin to the suspension in order to ensure complete conversion to crystalline Form I atorvastatin. Alternatively, a water-wet cake consisting principally of amorphous atorvastatin can be heated at elevated temperatures such as, for example, up to about 75°C, particularly preferred about 65-70°C, until a significant amount of crystalline Form I~~

23⁸

-22-

atorvastatin is present, whereupon the amorphous/
crystalline Form I mixture can be slurried as described
above.

5 Crystalline Form I atorvastatin is significantly
easier to isolate than amorphous atorvastatin and can
be filtered from the crystallization medium after
cooling, and washed and dried. For example, filtration
of a 50 mL slurry of crystalline Form I atorvastatin
was complete within 10 seconds. A similarly sized
10 sample of amorphous atorvastatin took more than an hour
to filter.

The present invention also provides a process for
the preparation of crystalline Form II atorvastatin
which comprises suspending atorvastatin in solvents
15 under conditions which yield crystalline Form II
atorvastatin.

The precise conditions under which Form II of
crystalline atorvastatin is formed may be empirically
determined and it is only possible to give a method
20 which has been found to be suitable in practice.

Thus, for example, when the starting material is
amorphous, a combination of amorphous and Form I, or
crystalline Form I atorvastatin, the desired Form II of
crystalline atorvastatin may be obtained by suspending
25 the solid in methanol containing about 40% to about 50%
water until conversion to the required form is
complete, followed by filtration.

The present invention also provides a process for
the preparation of crystalline Form IV atorvastatin
30 which comprises crystallizing atorvastatin from a
solution thereof in solvents under conditions which
yield crystalline Form IV atorvastatin.

The precise conditions under which Form IV of
crystalline atorvastatin is formed may be empirically
35 determined and it is only possible to give a method
which has been found to be suitable in practice.

2B⁴

-27-

30 minutes. The mixture is seeded with a slurry of crystalline Form I atorvastatin (1.1 kg in 11 L water and 5 L methanol) shortly after addition of the calcium acetate solution. The mixture is then heated to
5 51-57°C for at least 10 minutes and then cooled to 15-40°C. The mixture is filtered, washed with a solution of water (300 L) and methanol (150 L) followed by water (450 L). The solid is dried at 60-70°C under vacuum for 3 to 4 days to give crystalline Form I
10 atorvastatin (72.2 kg).

Method B

Amorphous atorvastatin (9 g) and crystalline Form I atorvastatin (1 g) are stirred at about 40°C in
15 a mixture of water (170 mL) and methanol (30 mL) for a total of 17 hours. The mixture is filtered, rinsed with water, and dried at 70°C under reduced pressure to give crystalline Form I atorvastatin (9.7 g).

20

EXAMPLE 2

IR-(R*,R*)1-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt (Form II Atorvastatin)

25

A mixture of amorphous and crystalline Form I atorvastatin (100 g) was suspended in a mixture of methanol (1200 mL) and water (800 mL) and stirred for 3 days. The material was filtered, dried at 70°C under reduced pressure to give crystalline Form II
30 atorvastatin.

-28- 239

EXAMPLE 3

[R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt (Form IV Atorvastatin)

5 A mixture of (2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide (atorvastatin lactone) (United States Patent Number
10 5,273,995)(12 kg), MTBE (50 kg), methanol (30 L) is reacted with an aqueous solution of sodium hydroxide (1.83 kg in 150 L) at 50-55°C for 30-45 minutes to form the ring-opened sodium salt. After cooling to 20-25°C, the organic layer is discarded and the aqueous layer is
15 again extracted with MTBE (37 kg). The organic layer is discarded and the aqueous solution of the sodium salt is heated to 70-80°C and the residual MTBE is removed by distillation. The solution is then cooled to 60-70°C. To this solution is added a solution of
20 calcium acetate hemihydrate (1.91 kg) dissolved in water/methanol (72 L water + 16 L methanol). The mixture is seeded with crystalline Form I atorvastatin (180 g) shortly after addition of the calcium acetate solution. The mixture is heated at 65-75°C for at
25 least 5 minutes and then cooled to 50-55°C. The mixture is filtered and slurried in methanol (about 200 L) at 55-65°C and then cooled to 25-30°C and filtered. The solid is dried at 66-70°C under vacuum to give Form IV of crystalline atorvastatin (about 3 kg
30 isolated).

240

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 May 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/36384 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 207/335.
A61K 31/40

Even-Yeouda (IL). LIFSHITZ, Revital [IL/IL]; 12a/8
Kibush Haavoda, 46322 Herzilia (IL).

(21) International Application Number: PCT/US00/31555

(74) Agents: BRAINARD, Charles, R. et al.: Kenyon &
Kenyon, One Broadway, New York, NY 10004 (US).

(22) International Filing Date:

16 November 2000 (16.11.2000)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/166,153 17 November 1999 (17.11.1999) US

(71) Applicant (for all designated States except BB, US):
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
[IL/IL]; Basel Street 5, P.O. Box 3190, 49131 Petah Tiqva
(IL).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
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,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for BB only): **TEVA PHARMACEUTICALS
USA, INC.** [US/US]; 1090 Horsham Road, P.O. Box 1090,
North Wales, PA 19454-1090 (US).

Published:

- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **AYALON, Ari**
[IL/IL]; HaAri Street 8, Haifa (IL). **LEVINGER, Michael**
[IL/IL]; Rehov Eitanim, P.O. Box 207, Nofit (IL). **ROYT-
BLAT, Sofia** [IL/IL]; Netiv Chen 6, Haifa (IL). **NIDDAM,
Valerie** [IL/IL]; 9 Keren Hayessod, P.O. Box 1343, 40500

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: POLYMORPHIC FORM OF ATORVASTATIN CALCIUM

(57) Abstract: The present invention relates to atorvastatin calcium, a useful agent for lowering serum cholesterol levels. New atorvastatin calcium Form V, processes for preparing the new form, and pharmaceutical compositions and dosage forms containing the new form are disclosed.



WO 01/36384 A1

241

POLYMORPHIC FORM OF ATORVASTATIN CALCIUM

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a novel crystalline form of atorvastatin calcium, to
5 processes for preparing it and to pharmaceutical compositions and dosages containing it.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Atorvastatin is a member of the class of drugs called statins. Statin drugs are
currently the most therapeutically effective drugs available for reducing low density
10 lipoprotein (LDL) particle concentration in the blood stream of patients at risk for
cardiovascular disease. A high level of LDL in the bloodstream has been linked to the
formation of coronary lesions which obstruct the flow of blood and can rupture and
promote thrombosis. Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*
879 (9th ed. 1996). Reducing plasma LDL levels has been shown to reduce the risk of
15 clinical events in patients with cardiovascular disease and patients who are free of
cardiovascular disease but who have hypercholesterolemia. Scandinavian Simvastatin
Survival Study Group. 1994; Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b.

The mechanism of action of statin drugs has been elucidated in some detail. They
interfere with the synthesis of cholesterol and other sterols in the liver by competitively
20 inhibiting the 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase enzyme ("HMG-CoA
reductase"). HMG-CoA reductase catalyzes the conversion HMG to mevalonate, which

of as analogous to a unit cell in metallurgy, yet having distinct advantageous and/or disadvantageous physical properties compared to other forms in the polymorph family. One of the most important physical properties of pharmaceutical polymorphs is their solubility in aqueous solution, particularly their solubility in the gastric juices of a patient.

5 For example, where absorption through the gastrointestinal tract is slow, it is often desirable for a drug that is unstable to conditions in the patient's stomach or intestine to dissolve slowly so that it does not accumulate in a deleterious environment. On the other hand, where the effectiveness of a drug correlates with peak bloodstream levels of the drug, a property shared by statin drugs, and provided the drug is rapidly absorbed by the
10 GI system, then a more rapidly dissolving form is likely to exhibit increased effectiveness over a comparable amount of a more slowly dissolving form.

U.S. Patent No. 5,969,156 discloses three polymorphs of atorvastatin designated Forms I, II, and IV by the inventors of those forms. While the inventors of U.S. Patent No. 5,969,156 claim certain processing and therapeutic advantages of their forms over
15 amorphous atorvastatin calcium, advantages may yet be realized by other heretofore undiscovered forms of atorvastatin calcium.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides new Form V of atorvastatin calcium in both
20 anhydrate and hydrate states, which possesses the advantage of higher solubility in water than atorvastatin Form I. The present invention further provides a process for preparing

Atorvastatin calcium Form V may contain up to 12% water, which corresponds to the stoichiometric value of 9 water molecules per molecule of atorvastatin calcium. Thus, atorvastatin calcium Form V can be in various states of hydration, between 0 and 9 moles of water.

5 The present invention further provides a process for the preparation of atorvastatin calcium Form V. The process comprises the steps of dissolving a salt of atorvastatin in a solvent to form an atorvastatin salt solution, optionally removing impurities from the atorvastatin salt solution, contacting the atorvastatin salt solution with a calcium salt and isolating atorvastatin calcium in new Form V.

10 The atorvastatin salt of the present invention includes alkali metal salts, e.g. lithium, sodium, and potassium salts; alkaline-earth metal salts such as magnesium salts; as well as ammonium and alkyl, aryl or alkaryl ammonium salts. The preferred atorvastatin salts are alkali metal salts; most preferred is the sodium salt.

Any solvent capable of dissolving the atorvastatin salt and from which atorvastatin
15 calcium Form V may be isolated is a suitable solvent of the invention. The choice of solvent will therefore depend upon the selection of the atorvastatin salt and the calcium salt. The solvent should be selected from those in which the atorvastatin salt and calcium salt are at least sparingly soluble. By sparingly soluble is meant not substantially less
soluble than 0.02 g/ml at 50-60°C for the atorvastatin salt and not substantially less
20 soluble than 0.0002 M at 10-15°C for the calcium salt.

2004

Suitable solvents include but are not limited to hydroxylic solvents like water, alcohols and mixtures thereof, including hydroxylic solvents and hydroxylic solvent mixtures which have been made either acidic or basic by addition of a mineral acid or base. Preferred solvents are water, methanol, ethanol and mixtures thereof.

5 The calcium salt of the present invention includes organic and inorganic salts of calcium which are capable of dissociating into Ca^{2+} and an anionic component when added to the atorvastatin salt solution. Among the organic salts that may be used are carboxylates and sulfonates. Among the carboxylates are lower alkyl carboxylates like acetate, propionate, butyrate and tartrate and aryl carboxylates like benzoate and
10 phthalate as well as higher alkyl carboxylates like stearate, dodecanoate and the like. Also included are calcium ascorbate and succinate. Among the sulfonates that may be used are lower alkyl and aryl sulfonates like calcium methane sulfonate, calcium benzene sulfonate and calcium *p*-toluene sulfonate. The preferred organic calcium salts are lower carboxylate salts, the most preferred organic calcium salt is calcium acetate.

15 Depending upon solubility, inorganic salts which may be used include halide salts such as CaCl_2 , CaF_2 , CaBr_2 and CaI_2 , as well as calcium borate (B_4CaO_7), calcium tetrafluoroborate (CaBF_4), calcium carbonate (CaCO_3), monobasic calcium phosphate ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$), dibasic calcium phosphate (CaHPO_4) and tribasic calcium phosphate ($\text{Ca}(\text{PO}_4)_2$), calcium sulfate (CaSO_4) and calcium hydroxide ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), and hydrates
20 thereof.

245

provides about a 20 to 30 millimolar solution of the calcium salt, more preferably about a 25 millimolar solution.

In addition, the atorvastatin and calcium salts are preferably combined at elevated temperature and at concentrations disclosed above and in the examples, which follow, in order that crystallization of Form V may be induced by cooling of the so-formed atorvastatin calcium solution. The elevated temperature is preferably above 40°C and below 80°C, more preferably above 50°C and below 70°C and most preferably about 60°C. One skilled in the art will appreciate that by adjusting temperature and concentration, the yield of atorvastatin calcium Form V may be optimized. Crystallization of atorvastatin calcium Form V may also be induced by addition of a seed crystal of atorvastatin calcium, preferably Form V although other forms also may be used.

Once crystals of atorvastatin Form V have crystallized, either spontaneously, upon cooling, upon seeding or by another inducement, the crystals may be isolated by filtration or other conventional means known to the art. The isolated crystals may also be dried by conventional means.

It has also been found that atorvastatin calcium can be crystallized in Form V by dissolving atorvastatin calcium in THF or alcohols like methanol or ethanol, and subsequently adding water as an antisolvent.

A further aspect of the present invention is a pharmaceutical composition and dosage form containing the novel form of atorvastatin calcium.

242

charcoal and celite being rinsed with methanol (1540 ml), and the rinsate and filtrate then being combined into one atorvastatin sodium salt solution.

The quantity of atorvastatin obtained by purification was determined by calibrated HPLC analysis of the purified atorvastatin sodium salt solution. Based on this analysis, a
5 quantity of calcium acetate (8.38 g, 0.5 eq.) was dissolved in water (1.9 L) and heated to 60 °C. The atorvastatin sodium salt solution was heated to 63 °C and the solutions were combined by slow addition of the calcium acetate solution to the atorvastatin sodium salt solution. Upon completing the addition, the mixture was cooled. Crystallization of Form V began to occur at a temperature of 43 °C and cooling was continued until the flask
10 temperature reached 13 °C.

The crystals were isolated by slow vacuum filtration and then dried over anhydrous silica for 5 days to yield atorvastatin calcium salt Form V.

EXAMPLE 2

15 Atorvastatin calcium (10 g) was dissolved in methanol (400 ml) at room temperature. Water (300 ml) was added slowly to the methanolic solution with stirring and the resulting solution was heated to 60°C. The solution was then cooled to between 10 and 15 °C within 3 h. Precipitation started at about 40°C. The thick slurry was then dried at 50°C under reduced pressure for 48 h to yield atorvastatin calcium Form V.

218

EXAMPLE 3

Atorvastatin calcium (5 g) was dissolved in methanol (100 ml) at room temperature. To this methanolic solution, water (100 ml) was added while stirring. Precipitation occurred instantly and after cooling the slurry to 15°C the precipitate was filtered and dried at 50°C under reduced pressure for 48 h to yield atorvastatin calcium Form V.

EXAMPLE 4

Atorvastatin calcium (5 g) was dissolved in methanol (200 ml). The methanolic solution was placed into a stirred reactor containing water (150 ml) at 45°C. The obtained slurry was cooled to 10°C, filtered and dried at 50°C under reduced pressure for 48 h to yield atorvastatin calcium Form V.

EXAMPLE 5

Atorvastatin calcium (1 g) was dissolved in ethanol (15 ml) after heating. To this ethanolic solution, water (10 ml) was added while stirring. Precipitation occurred instantly. The gel-like precipitate was filtered without vacuum and dried at 50°C under reduced pressure for 24 h to yield atorvastatin calcium Form V.

248

EXAMPLE 6

Atorvastatin calcium (1 g) was dissolved in THF (25 ml) at room temperature. To this solution, water (60 ml) was added while stirring. The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature and the precipitate (gel) was filtered without vacuum and
5 dried at 50°C under reduced pressure for 24 h to yield atorvastatin calcium Form V.

The invention has been described with reference to its preferred embodiments. From this description, those skilled in the art may appreciate changes that could be made in the invention which do not depart from the scope and spirit of the invention as described above and claimed hereafter.

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C., (03 de Diciembre de 2007).

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	03107810-00010
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	16779
	Folios	027

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/IB02/01796		
Fecha de Presentación Internal.	21 de Mayo de 2002		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

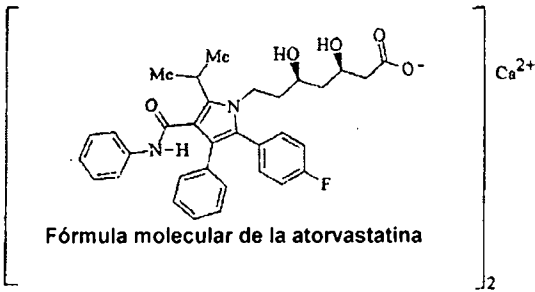
- 1.1. Descripción: Folios: 107 a 186 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folio : 187 (como se radicó inicialmente)
- 1.3. Dibujos: Folios 189 a 223 (como se radicó inicialmente)
- 1.4. Prioridad: Folio 2 (29 de Junio de 2001, US, 60/302049).

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL DE CALCIO DEL ÁCIDO [R-(R*, R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-β, δ-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)CARBONIL]-1H-PIRROL-1-HEPTANOICO (2:1).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en nuevas formas cristalinas de la sal hemicálcica del ácido [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β, δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, o un hidrato de las mismas.

Reivindicaciones 1-2 : Formas cristalinas de atorvastatina (X y XII) o un hidrato de las mismas caracterizadas por su patrón de difracción de rayos X en polvo.



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas cristalinas de atorvastatina, que garanticen una mejor estabilidad química con una vida media aumentada y fecha de caducidad posterior , que se puedan preparar en solventes menos tóxicos, una mejor propiedad para el tableteo y tengan menos contenido de agua

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formas cristalinas de atorvastatina ,denominadas forma X y forma XII o un hidrato de las mismas, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen .

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/40, C07D207/34.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 29 de Junio de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9703959	Crystalline [R-(R*,R*)]- 2-(4-fluorophenyl)-Beta,Delta-Dihydroxy -5-(1-Methylethyl)-3-Phenyl-4-[(Phenylamino)Carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt (atorvastatin).	6 de Febrero de 1997.
D2	WO0136384	Polymorphic form of atorvastatin calcium	25 de Mayo de 2001

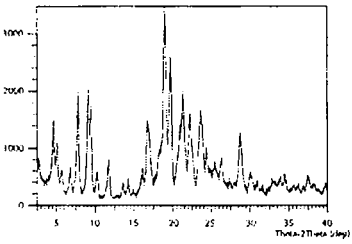
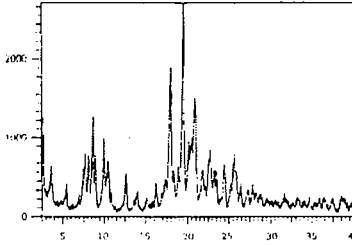
4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

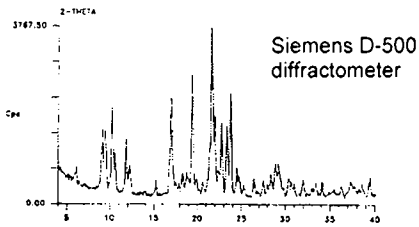
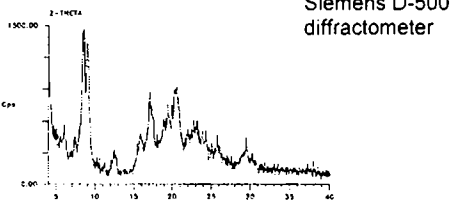
4.1 Nivel inventivo (artículo18 D486)

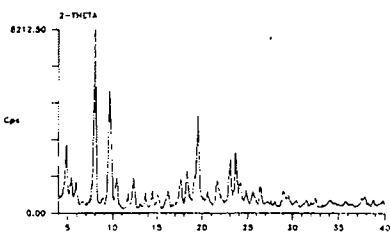
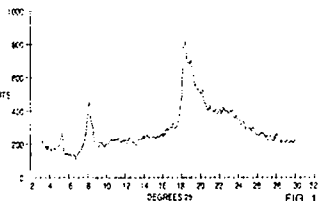
Se aclara que para el presente análisis de patentabilidad el término : sal hemicálcica del ácido [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β, δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-

[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico hace referencia a la ATORVASTATINA CALCICA.

Para hacer más claro el análisis se realizó el siguiente cuadro comparativo entre las formas cristalina X y XII de la presente solicitud y las anterioridades encontradas:

SOLICITUD FORMA CRISTALINA X	RAYOS x  <u>Figure 6</u> Diffractogram of Form X atorvastatin carried out on Shimadzu XRD-6000 diffractometer. Moles De agua: 3 Las formas cristalinas pueden ser anhidras o o ser hidratadas y estas últimas son equivalentes a las no hidratadas Como las formas no cristalinas no son estables químicamente esto sería una ventaja significativa, vida media aumentada y fecha de caducidad posterior. Puede prepararse en isopropanol agua por lo que es menos tóxico que metanol agua. Se hace una suspensión de atorvastatina calcica amorfa en isopropanol:agua (9:1), se filtra y se seca al aire . Forma X cristalina de atorvastatina pf. 180,1oC trihidratada Kart Fisher 5,5 % (3,5 moles de agua)
SOLICITUD FORMA CRISTALINA XII	RAYOS x  <u>Figure 8</u> Diffractogram of Form XII atorvastatin carried out on Shimadzu XRD-6000 diffractometer. Las formas cristalinas pueden ser anhidras o o ser hidratadas y estas últimas son equivalentes a las no hidratadas Como las formas no cristalinas no son estables químicamente esto sería una ventaja significativa, vida media aumentada y fecha de caducidad posterior. Tiene un mayor punto de fusión (210,6 °C) lo que le daría una estabilidad a alta temperatura. Es más estable a temperaturas próximas al punto de fusión. Puede prepararse en el sistema (tetrahidrofurano: agua que es menos tóxico). Se suspende la forma cristalina I de atorvastatina

	cálcica en THF :agua (2:8) se filtra y se seca al aire produciendo la forma XII cristalina. p.f. 210,6°C
ANTERIORIDAD 1 WO9703959 FORMA CRISTALINA I	RAYOS X 
	Puede contener de 1 a 8 moles de agua . Preferiblemente 3 mol (Trihidrato). Las formas cristalinas pueden ser anhidras o ser hidratadas Las formas hidratadas son equivalentes a las no Hidratadas.
	Tiene partículas pequeñas y una distribución uniforme del tamaño. Es más pura y más estable que la amorfa
	Cuando el material de partida es atorvastatina amorfa o combinación de amorfa y forma cristalina de atorvastatina I , la forma cristalina de atorvastatina I deseada puede ser obtenida por la suspensión del sólido en agua que contiene cerca del 40%v/v , cerca del (0-20%) y más preferiblemente (5-15%) de un cosolvente como por ejemplo metanol,etanol, 2-propanol y acetona. Según ejemplo 1 método B se usa una mezcla de atorvastatina amorfa (9 g) y forma cristalina I (1 g) en una concentración de 50 mg/mL. La proporción de metanol es de 15 % . Se filtra y se seca a 70oC bajo presión reducida.
ANTERIORIDAD 1 WO9703959 FORMA CRISTALINA II	RAYOS X 
	Las formas cristalinas pueden ser anhidras o ser hidratadas Las formas hidratadas son equivalentes a las no hidratadas
	Cuando el material de partida es atorvastatina amorfa o combinación de amorfa y forma cristalina de atorvastatina I o solo la forma cristalina I , la forma cristalina de atorvastatina II deseada puede ser obtenida por la suspensión del sólido en metanol que contiene cerca del 40%- 50% v/v de agua, seguida por filtración. Ejemplo 2 se usa una mezcla de atorvastatina amorfa y forma cristalina I (100 g) en una concentración de 50 mg/mL. la proporción de metanol es del 60% en el ejemplo . Se filtra y se seca a 70oC bajo presión reducida.

ANTERIORIDAD 1 WO9703959 FORMA CRISTALINA IV	RAYOS X 
	Las formas cristalinas pueden ser anhidras o ser hidratadas Las formas hidratadas son equivalentes a las no hidratadas
	Cuando el material de partida es la forma cristalina de atorvastatina I , la forma cristalina de atorvastatina IV deseada puede ser obtenida por la disolución del del sólido en metanol . El sólido seca a 66-70oC bajo vacío .
ANTERIORIDAD 2 WO0136384 FORMA CRISTALINA V.	RAYOS X 
	La forma cristalina pueden ser anhidra o ser hidratada La forma V puede variar en los moles de agua de 0-9 moles
	No habla de estabilidad. Posee una mayor solubilidad en agua que la atorvastatina I.
	Un solvente capaz de disolver la sal de atorvastatina y a partir de la cual la atorvastatina calcica forma cristalina V, pueda ser aislada de un solvente apropiado. Los solventes son pero no se limitan a solventes hidróxicos como el agua, alcoholes y mezclas de ellos , preferiblemente , agua , metanol, etanol y mezclas de ellos. Ejemplo 2 y 4 (con metanol al 57 % aprox en agua) y atorvastatina a 14,3g/mL). Finalmente se seca a 50oC bajo presión reducida. Ejemplo 3 (con metanol al 50% aprox en agua) y atorvastatina a 25 mg/mL. También utiliza etanol ejemplo 5 y THF:agua (ejemplo 3: 7) aproximadamente. Se filtra y se seca al vacío a 50°C

El documento del estado de la técnica mas cercano es D1 forma cristalina I(Folios 231 - 239) el cual enseña formas cristalinas de la atorvastatina forma I, II y IV, que es útil como agente hipolipídémico y/o hipocolesterolémico .

La diferencia con D1 es que en esta solicitud las formas cristalinas X y XII de la atorvastatina cálcica o un hidrato de la misma, presentan un patrón de difracción de rayos X (valores 2Φ medidos usando radiación CuKα) diferente a la anterioridad.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a las formas cristalinas reivindicadas en comparación con las formas cristalinas del Estado

de la Técnica más cercano; porque **estas formas cristalinas siguen siendo útiles como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico**

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud la necesidad de formas cristalinas de atorvastatina, que garanticen una mejor estabilidad química con una vida media aumentada y fecha de caducidad posterior, que se puedan preparar en solventes menos tóxicos, una mejor propiedad para el tableteo y tengan menos contenido de agua, se había solucionado previamente mediante el desarrollo de formas cristalinas diferentes de la atorvastatina. De manera que las nuevas formas cristalinas **son una alternativa a las formas cristalinas conocidas** porque no presentan un mayor efecto como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico.

El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 y D2 (que enseña la forma cristalina V, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen Folios 240-248) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre las técnicas de cristalización y recristalización, basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio para el estudio del polimorfismo¹ por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar una secuencia de cristalización –recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc..., con el fin de obtener las formas cristalinas reivindicadas que siguen siendo útiles como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico

En cuanto a la técnica de Difracción de Rayos X, técnica que permite poner de manifiesto una propiedad física del estado sólido y una definición relativa de la molécula, en términos de los grupos espaciales posibles, es un método que detecta un fenómeno físico, a través del cual se manifiesta la interacción fundamental de los rayos X con los cristales, que consiste en medir las intensidades de la mayor cantidad posible de haces difractados del espectro tridimensional de difracción, de tal manera que se puedan obtener de ellas los módulos de los factores de estructura, y de sus valores mediante algún procedimiento de asignación de fases a cada uno de estos factores, también permite reconstruir la distribución electrónica en la celdilla elemental, cuyos máximos corresponderán a las posiciones atómicas y de esta manera obtener la información de la estructura atómica dentro de la celdilla unidad. Es decir el método permite una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada mediante la cuantificación de una propiedad inherente al estado sólido de los cristales, descripción que incluye desde las dimensiones de la unidad de celda, el tipo de retículo y el sistema cristalino hasta la determinación de los posibles grupos espaciales.

En este sentido, los patrones de difracciones adjuntos, es el resultado de la cuantificación de una propiedad física inherente al cristal de atorvastatina cálcica, motivo por el cual su caracterización solo son la medida de la distancia entre planos cristalinos.

¹ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. pág 1139 a 1143.

En este orden de ideas, si se reclama protección para una misma estructura química que cuenta con una capacidad particular de cristalización, es decir una propiedad inherente a la naturaleza de las moléculas de atorvastatina cálcica, químicamente se trata del mismo núcleo estructural, solo que debido a su capacidad de estado sólido, es capaz de cristalizar en una forma particular, determinada única y exclusivamente por la naturaleza del compuesto.

Aunque se trata de unos nuevos estados cristalinos de atorvastatina cálcica, los polimorfos obtenidos son producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula y basado en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, definida en términos de su patrón de Difracción de Rayos X, resonancia magnética y espectro de Ramàn

Adicionalmente las ventajas de las formas cristalinas X y XII (Folios 170,172) están afectadas por nivel inventivo por los documentos D1 y D2 **que contemplaban ya dentro de las diversas propiedades del núcleo estructural su capacidad de cristalizar en diferentes hábitos** y adicionalmente dichas formas cristalinas no muestran un efecto inesperado o sorprendente por las siguientes razones :

En cuanto a la forma cristalina X la cual presenta la ventaja de prepararse en un sistema de isopropanol :agua y no de metanol: agua, como se observa en D1 para la forma cristalina I , también puede ser empleada la combinación de isopropanol:agua solo que en diferentes proporciones .

En cuanto a que la forma cristalina XII presenta la ventaja de tener un punto de fusión " más alto" , por lo que la hace más estable . Es conocido por el experto en la materia que al utilizar la técnica de recristalización , para cualquier sustancia , dicha técnica sirve para purificarla y al ser esta más pura el punto de fusión obtenido es más alto. Adicionalmente para esta forma cristalina se habla de la ventaja de ser preparada en un sistema de tetrahidrofurano:agua que es menos tóxico. Como se observa en D2 para la forma cristalina V , también puede ser empleada la combinación de tetrahidrofurano:agua solo que en diferentes proporciones.

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

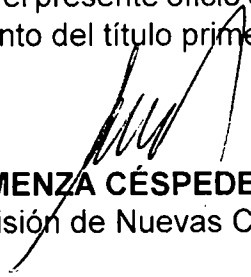
5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9703959	1-2	Nivel inventivo
D2	WO0136384	1-2	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ **20 DIC. 2007**

CONCEPTO TÉCNICO No. 2458	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
-------------------------------------	---

Handwritten mark