

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 157**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2001 E 10151205 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2192112**

54 Título: **Proceso para preparar la forma I de atorvastatina hemicálcica**

30 Prioridad:

30.11.2000 US 250072 P
09.02.2001 US 267897 P
05.04.2001 US 281872 P
13.08.2001 US 312144 P
01.10.2001 US 326529 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2014

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
(100.0%)
5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190
49131 PETAH TIQVA, IL

72 Inventor/es:

ARONHIME, JUDITH;
LIDOR-HADAS, RAMI;
NIDDAM-HILDESHEIM, VALERIE y
LIFSHITZ-LIRON, REVITAL

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 437 157 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar la forma I de atorvastatina hemicálcica

5 **Campo de la invención**

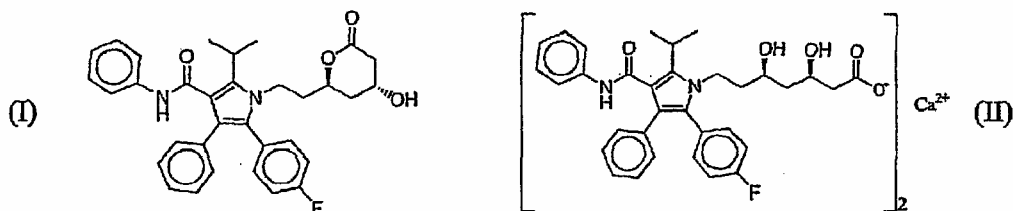
La presente invención se refiere a formas polimórficas cristalinas de atorvastatina hemicálcica, a procesos novedosos para preparar formas cristalinas de atorvastatina hemicálcica y a atorvastatina hemicálcica cristalina con una distribución de tamaño de partícula pequeña.

10

Antecedentes de la invención

La atorvastatina, (ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico), representada en forma de lactona en la fórmula (I) y en su sal cálcica trihidratada de fórmula (II) se conoce bien en la técnica, y se describen, entre otros, en las patentes estadounidenses n.ºs 4.681.893, 5.273.995, y en el documento de patente en tramitación junto con la presente USSN 60/166.153, presentado el 17 de noviembre de 2000, que se incorporan todos al presente documento como referencia.

15



20

La atorvastatina es un miembro de la clase de fármacos denominados estatinas. Los fármacos de estatina son actualmente los fármacos más eficaces terapéuticamente disponibles para reducir la concentración de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el torrente sanguíneo de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular. Un alto nivel de LDL en el torrente sanguíneo se ha vinculado con la formación de lesiones coronarias que obstruyen el flujo de sangre y pueden romperse y promover trombosis. Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 879 (9ª ed. 1996). Se ha mostrado que la reducción de los niveles de LDL plasmáticos reduce el riesgo de acontecimientos clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular y pacientes que están libres de enfermedad cardiovascular pero que tienen hipercolesterolemia. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b.

25

30

El mecanismo de acción de fármacos de estatina se ha dilucidado en algún detalle. Interfieren en la síntesis de colesterol y otros esteroides en el hígado, inhibiendo de manera competitiva la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa ("HMG-CoA reductasa"). La HMG-CoA reductasa cataliza la conversión de HMG en mevalonato, que es la etapa determinante de la velocidad en la biosíntesis de colesterol, y así, su inhibición conduce a una reducción en la concentración de colesterol en el hígado. La lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) es el vehículo biológico para transportar el colesterol y los triglicéridos desde el hígado hasta las células periféricas. La VLDL se cataboliza en las células periféricas, lo que libera ácidos grasos que pueden almacenarse en adipocitos u oxidarse por el músculo. La VLDL se convierte en lipoproteína de densidad intermedia (IDL), que o bien se elimina mediante un receptor de LDL o bien se convierte en LDL. La disminución de la producción de colesterol conduce a un aumento en el número de receptores de LDL y a la reducción correspondiente en la producción de partículas de LDL mediante el metabolismo de IDL.

35

40

La sal hemicálcica de atorvastatina trihidratada se comercializa con el nombre LIPITOR por Warner-Lambert Co. La atorvastatina se dio a conocer por primera vez al público y se reivindicó en la patente estadounidense n.º 4.681.893. La sal hemicálcica representada en la fórmula (II) se da a conocer en la en la patente estadounidense n.º 5.273.995. La patente '995 enseña que la sal hemicálcica se obtiene mediante cristalización en una disolución de salmuera que resulta de la transposición de la sal de sodio con CaCl_2 y se purifica adicionalmente mediante recristalización en una mezcla 5:3 de acetato de etilo y hexano.

45

50

La aparición de diferentes formas cristalinas (polimorfismo) es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una única molécula, como la atorvastatina en la fórmula (I) o el complejo de sal de fórmula (II), puede dar lugar a una variedad de sólidos que tienen propiedades físicas distintas, como el punto de fusión, patrón de difracción de rayos X, huella dactilar de absorción infrarroja y espectro de RMN. Las diferencias en las propiedades físicas de polimorfos resultan de la orientación y las interacciones intermoleculares de moléculas adyacentes (complejos) en el sólido a granel. Por consiguiente, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular pero que tienen propiedades físicas ventajosas y/o desventajosas distintas en comparación con otras formas en la familia del polimorfo. Una de las propiedades físicas más importantes de los polimorfos farmacéuticos es su solubilidad en disolución acuosa, particularmente su solubilidad en los jugos gástricos de un

55

paciente. Por ejemplo, cuando la absorción a través del tracto gastrointestinal es lenta, a menudo es deseable que un fármaco que es inestable en las condiciones en el estómago o intestino del paciente, se disuelva lentamente de modo que no se acumule en un entorno perjudicial. Por otro lado, cuando la eficacia de un fármaco se correlaciona con niveles pico del fármaco en el torrente sanguíneo, una propiedad que comparten los fármacos de estatina, y siempre que el fármaco se absorba rápidamente en el sistema GI, entonces es probable que una forma que se disuelve más rápidamente muestre un aumento de la eficacia con respecto a una cantidad comparable de una forma que se disuelve más lentamente.

Las formas cristalinas I, II, III y IV de atorvastatina hemicálcica son los objetos de las patentes estadounidenses n.ºs 5.959.156 y 6.121.461 cedidas a Warner-Lambert y la forma V de atorvastatina hemicálcica cristalina se da a conocer en la solicitud PCT n.º PCT/US00/31555 de titularidad conjunta. Existe una afirmación en la patente '156 de que la forma I presenta características de filtración y de secado más favorables que la forma amorfa conocida de atorvastatina hemicálcica. Aunque la forma I soluciona algunas de las deficiencias del material amorfo en cuanto a su capacidad de fabricación, sigue existiendo una necesidad de una mejora aún adicional de estas propiedades así como mejoras en otras propiedades tales como fluidez, impermeabilidad al vapor y solubilidad. Además, el descubrimiento de nuevas formas polimórficas cristalinas de un fármaco amplía el repertorio de materiales con el que cuenta un científico de formulación para diseñar una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigida u otra característica deseada.

Breve descripción de las figuras

La figura 2 es un patrón de difracción de rayos X de polvo característico de la forma VII de atorvastatina hemicálcica obtenido usando un generador de rayos X convencional con un ánodo de cobre.

La figura 3 es un patrón de difracción de rayos X de polvo característico de la forma VIII de atorvastatina hemicálcica obtenido usando un generador de rayos X convencional con un ánodo de cobre.

La figura 4 es un patrón de difracción de rayos X de polvo característico de la forma VIII de atorvastatina hemicálcica obtenido usando una fuente de rayos X de sincrotrón.

La figura 5 es un espectro de ^{13}C -RMN de estado sólido característico de la forma VIII de atorvastatina.

La figura 6 es un patrón de difracción de rayos X de polvo característico de la forma IX de atorvastatina hemicálcica obtenido usando un generador de rayos X convencional con un ánodo de cobre.

La figura 7 es un patrón de difracción de rayos X de polvo característico de la forma IX de atorvastatina hemicálcica obtenido usando una fuente de rayos X de sincrotrón.

La figura 8 es un espectro de ^{13}C -RMN de estado sólido característico de la forma IX de atorvastatina.

La figura 9 es un patrón de difracción de rayos X de polvo característica de la forma X de atorvastatina hemicálcica obtenido usando un generador de rayos X convencional con un ánodo de cobre.

La figura 10 es un patrón de difracción de rayos X de polvo característico de la forma X de atorvastatina hemicálcica obtenido usando una fuente de rayos X de sincrotrón.

La figura 11 es un espectro de ^{13}C -RMN de estado sólido característico de la forma X de atorvastatina.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un proceso para preparar la forma I de atorvastatina hemicálcica que comprende las etapas de:

a) suspender cualquier otra forma de atorvastatina hemicálcica en agua durante un periodo de tiempo suficiente para convertir la otra forma en la forma I, y

b) recuperar la forma I de la suspensión;

en el que la otra forma es la forma V, la forma VII, la forma VIII o la forma X;

en el que la forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 9,2, 9,5, 10,3, 10,6, 11,0 y 12,2 grados 2-theta, la forma V se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 5,5 y 8,3 grados 2-theta y un pico ancho a 18-23 grados 2-theta, la forma VII se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene dos picos anchos, uno en el intervalo de 18,5-21,8 grados dos-theta y uno en el intervalo 21,8-25,0 grados dos-theta, y picos anchos adicionales a 4,7,

7,8, 9,3, 12,0, 17,1, 18,2 ± 0,2 grados 2-theta, la forma VIII se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 4,8, 5,2, 5,9, 7,0, 8,0, 9,3, 9,6, 10,4, 11,9, 16,3, 17,1 (ancho), 17,9, 18,6, 19,2, 20,0, 20,8, 21,1, 21,6, 22,4, 22,8, 23,9, 24,7, 25,6, 26,5, 29,0 ± 0,2 grados 2-theta, la forma IX se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 4,7, 5,2, 5,7, 7,0, 7,9, 9,4, 10,2, 12,0, 17,0, 17,4, 18,2, 19,1, 19,9, 21,4, 22,5, 23,5, 24,8 (ancho), 26,1, 28,7, 30,0 ± 0,2 grados 2-theta, y la forma X se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 4,8, 5,3, 5,9, 9,6, 10,3, 11,5, 12,0, un pico doble a 16,1 y 16,3, 16,9, 17,4, 18,2, 19,2, 19,4, 20,0, 20,8, 21,6, 22,0, 22,8, 23,6, 24,6, 25,0, 25,5, 26,2, 26,8, 27,4, 28,0 y 30,3 ± 0,2 grados 2-theta.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Algunas formas cristalinas de atorvastatina hemicálcica de la presente divulgación existen en estado solvatado y estado hidratado. Se han analizado hidratos mediante análisis termogravimétrico y de Karl-Fisher.

Se realizó un análisis de difracción de rayos X de polvo ("PXRD") que emplea radiación de CuK_α convencional mediante métodos conocidos en la técnica usando un difractómetro de rayos X de polvo SCINTAG, modelo X'TRA equipado con un detector de estado sólido. Se usó la radiación de cobre de $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$. Intervalo de medición: 2-40 grados 2 θ . Se introdujo la muestra usando un portamuestras de aluminio convencional redondo con placa de cuarzo redonda que no genera ruido de fondo en la parte inferior. Las muestras en polvo se molieron cuidadosamente y se llenaron en la cavidad redonda del portamuestras mediante prensado con una placa de vidrio.

Se realizó un análisis de PXRD usando una fuente de rayos X de sincrotrón en la fuente de luz de sincrotrón nacional (*National Synchrotron Light Source*) del Laboratorio Nacional de Brookhaven (*Brookhaven National Laboratory*) (estación de difractómetro X3B1). Se empaquetaron las muestras de manera suelta en capilares de vidrio de pared delgada. La radiación de rayos X era de aproximadamente 1,15 Å. Puesto que la longitud de onda de la luz incidente corresponde con la longitud de onda usada más comúnmente en un análisis de PXRD convencional, las posiciones de los picos de rayos X en los patrones de difracción obtenidos a partir de la fuente de sincrotrón se expresan en términos de espaciados d , que son invariantes con respecto a los cambios en la longitud de onda de la radiación de rayos X usada para producir el patrón. El ancho de barrido era de desde 1 hasta 20 grados 2 θ . La resolución de los espectros está en el intervalo de 0,01 a 0,03 grados de ancho completo a la mitad del máximo. Las posiciones los picos bien resueltos son precisas dentro de 0,003 a 0,01 grados.

Las mediciones de CP/MAS- ^{13}C -RMN se realizaron a 125,76 MHz y se llevaron a cabo en un espectrómetro de FT-RMN digital DMX-500 de Bruker equipado con un cabezal de sonda de CP/MAS BL-4 y un preamplificador ^1H de alta resolución/alto rendimiento para sólidos: velocidad de rotación de 5,0 kHz, secuencia de pulsos SELTICS, portamuestras: rotor de zircona de 4 mm de diámetro.

La forma VII de atorvastatina hemicálcica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (figura 2) que tiene dos picos anchos, uno en el intervalo 18,5-21,8 y el otro en el intervalo de 21,8-25,0 grados 2 θ , y otros picos anchos adicionales a 4,7, 7,8, 9,3, 12,0, 17,1, 18,2 ± 0,2 grados 2 θ . Las muestras de la forma VII pueden contener hasta el 12% de agua.

La forma VII se distingue fácilmente de las formas conocidas de atorvastatina hemicálcica por los picos anchos a 7,8 y 9,3 ± 0,2 grados 2 θ . Por ejemplo, la forma I tiene picos a 9,2, 9,5, 10,3, 10,6, 11,0 y 12,2 grados 2 θ según la información proporcionada en la patente estadounidense n.º 5.969.156. En esta región, la forma II tiene dos picos agudos a 8,5 y 9,0 grados 2 θ y la forma IV tiene un pico intenso a 8,0 grados 2 θ . Los otros picos anchos en la región de 15-25 grados 2 θ distinguen la forma VII de todas las demás formas. Las formas I, III y IV tienen todos picos agudos en esta región.

La forma VII de atorvastatina hemicálcica puede prepararse mediante el tratamiento de las formas I o V de atorvastatina cálcica con etanol, preferiblemente etanol absoluto, a temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante un periodo de desde aproximadamente 1 h hasta aproximadamente 24 h, preferiblemente de 2,5-16 h. Si el proceso se lleva a cabo en EtOH a reflujo, la conversión se completa en aproximadamente 2,5 h. Si el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente, se requiere un periodo más largo.

La forma VIII de atorvastatina hemicálcica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (figura 3) obtenido usando radiación de CuK_α convencional que tiene picos a 4,8, 5,2, 5,9, 7,0, 8,0, 9,3, 9,6, 10,4, 11,9, 16,3, 17,1 (ancho), 17,9, 18,6, 19,2, 20,0, 20,8, 21,1, 21,6, 22,4, 22,8, 23,9, 24,7, 25,6, 26,5, 29,0 ± 0,2 grados dos-theta. Los picos más característicos están a 6,9, 9,3, 9,6, 16,3, 17,1, 19,2, 20,0, 21,6, 22,4, 23,9, 24,7, 25,6 y 26,5 ± 0,2 grados 2 θ . Se encontró que las muestras de la forma VIII de atorvastatina hemicálcica contenían hasta el 7% de agua mediante Karl Fisher. La forma VIII se distingue fácilmente de las formas I-IV por sus picos agudos característicos a 9,3 y 9,6 grados 2 θ . Según la información proporcionada en la patente estadounidense n.º 5.969.156, la forma I tiene un pico medio a 6,9 y picos agudos a 9,2, 9,5, 10,3, 10,6, 11,0 y 12,2 ± 0,2 grados 2 θ . Se

dice que la forma IV tiene dos picos a 8,0 y 9,7 grados 2θ . Se dice que la forma II tiene en esta región dos picos agudos a 8,5 y 9,0 grados 2θ . La forma III tiene en esta región un pico agudo intenso a 8,7 grados 2θ según la información proporcionada en la patente estadounidense n.º 6.121.461. Los rasgos no se observan en el patrón de PXRD de la forma VIII. Además, en el patrón de PXRD de la forma VIII hay un pico agudo, de intensidad media a 7,0 que se distingue bien de otros picos en la región. Una comparación del patrón de PXRD de la forma VIII con los patrones de las formas I-IV revela que este rasgo del patrón de la forma VIII es distintivo.

Otros picos en el patrón de la forma VIII que son únicos de esta forma son los dos picos agudos e intensos a 19,2 y 20,0 grados 2θ . En esta región, la forma I tiene picos agudos a 21,6, 22,7, 23,3 y 23,7 grados 2θ según la información proporcionada en la patente '156. Se dice que la forma IV tiene picos a 18,4 y 19,6 grados 2θ , mientras que la forma II tiene dos picos principales a 17,0 y 20,5 y la forma III tiene picos a 17,7, 18,2, 18,9, 20,0 y $20,3 \pm 0,2$ grados 2θ .

Se realizó un análisis de difracción en polvo de rayos X de sincrotrón de la forma VIII para determinar su sistema cristalino y las dimensiones de la celdilla unidad. La forma VIII tiene una celdilla unidad monoclinica con dimensiones de la red cristalina: $a = 18,55-18,7 \text{ \AA}$, $b = 5,52-5,53 \text{ \AA}$, $c = 31,0-31,2 \text{ \AA}$ y un ángulo β entre los ejes a y c de $97,5-99,5^\circ$. Se determinaron los parámetros de la celdilla unidad usando el método de Le Bail.

El difractograma de la figura 4 obtenido usando una fuente de rayos X de sincrotrón tiene muchos picos bien resueltos, agudos. Los espaciados d de algunos de los picos más prominentes se enumeran a continuación en la tabla 1, junto con las posiciones en unidades de dos-theta que tendrían los picos usando radiación de CuK_α de $1,5418 \text{ \AA}$.

Tabla 1

$d \text{ (\AA)}$	$2\theta^a$
30,81	2,87
18,46	4,79
16,96	5,21
15,39	5,74
14,90	5,93
12,78	6,92
11,05	8,00
9,58	9,23
9,22	9,59
7,42	11,93
6,15	14,40
5,43	16,32
4,62	19,21
4,44	20,00
3,98	22,34

^a Calculado a partir de d para la radiación de CuK_α .

Debido a la variación natural entre mediciones y muestras independientes, las posiciones de pico pueden desviarse de las posiciones notificadas en hasta el 0,5% de los valores de d . Puede haber mayores desplazamientos si el material experimenta reducción de tamaño tal como micronización.

La forma VIII de atorvastatina hemiacálica produjo el espectro de ^{13}C -RMN de estado sólido mostrado en la figura 5. La forma VIII se caracteriza por los siguientes desplazamientos químicos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en ppm: 17,8, 20,0, 24,8, 25,2, 26,1, 40,3, 40,8, 41,5, 43,4, 44,1, 46,1, 70,8, 73,3, 114,1, 116,0, 119,5, 120,1, 121,8, 122,8, 126,6, 128,8, 129,2, 134,2, 135,1, 137,0, 138,3, 139,8, 159,8, 166,4, 178,8, 186,5. La forma VIII se caracteriza por una resonancia magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido que tiene las siguientes diferencias de desplazamientos químicos entre la resonancia de ppm más baja y otras resonancias: 2,2, 7,0, 7,4, 8,3, 22,5, 23,0, 23,7, 25,6, 26,3, 28,3, 53,0, 55,5, 96,3, 98,2, 101,7, 102,3, 104,0, 105,0, 108,8, 111,0, 111,4, 116,4, 117,3, 119,2, 120,5, 122,0, 142,0, 148,6, 161,0 y 168,7. Los desplazamientos químicos notificados para la forma VIII se promedian a partir de espectros tomados de cuatro muestras de la forma VIII. Las partes características del patrón se encuentran a 24-26 ppm (rango alifático), 119-140 ppm (rango aromático) y otras regiones. Los valores de

desplazamiento son precisos hasta dentro de $\pm 0,1$ ppm, excepto para el pico de carbonilo a 178,8 ppm que tiene una fluctuación de $\pm 0,4$ ppm.

5 La forma VIII de atorvastatina hemicálcica puede existir como un solvato de etanol que contiene hasta aproximadamente el 3% de etanol en peso.

Se ha encontrado que los siguientes métodos son adecuados para generar la forma VIII. Sin embargo, esta forma también puede ser accesible mediante el desarrollo empírico y mediante la modificación de rutina de estos procedimientos.

10 La forma VIII de atorvastatina hemicálcica puede obtenerse mediante la formación de una suspensión espesa de atorvastatina hemicálcica en una mezcla de etanol y agua a temperatura elevada, preferiblemente de aproximadamente 78-80°C. El procedimiento de formación de una suspensión espesa puede incorporarse en la última etapa de un proceso para preparar atorvastatina hemicálcica, que normalmente es la generación de la sal hemicálcica a partir de la lactona o el ácido libre de atorvastatina mediante tratamiento con una fuente de ion calcio. En un procedimiento combinado de este tipo, se genera la sal en un sistema de disolventes que comprende etanol y agua. De manera conveniente, tras la precipitación de la sal hemicálcica de atorvastatina mediante una cantidad adicional de agua, puede formarse la suspensión espesa de la sal en la mezcla de reacción durante un periodo de varias horas, preferiblemente de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 16 horas para obtener la forma VIII de atorvastatina hemicálcica.

25 La forma VIII también puede obtenerse partiendo de la forma V, mediante el tratamiento de la forma V con una mezcla de EtOH:H₂O, preferiblemente en la razón de aproximadamente 5:1 a una temperatura elevada inferior al reflujo, preferiblemente de 78-80°C. Una mezcla de EtOH:H₂O especialmente preferida contiene aproximadamente el 4% en volumen de agua en etanol. Durante el calentamiento, la forma V de atorvastatina se disuelve gradualmente y en el punto de 78-80°C se observa turbidez, con o sin siembra. En este punto, la suspensión se enfría inmediatamente hasta temperatura ambiente.

30 La forma VIII puede obtenerse mediante el tratamiento de atorvastatina hemicálcica en EtOH, preferiblemente EtOH absoluto, a temperatura elevada, preferiblemente EtOH en ebullición. En estas condiciones, la atorvastatina se disuelve y vuelve a precipitar. Puede añadirse MeOH a reflujo. El MeOH añadido puede afectar de manera adversa al rendimiento, pero puede mejorar la pureza química del producto. Los materiales de partida para preparar la forma VIII mediante este proceso pueden ser formas cristalinas de atorvastatina hemicálcica, preferiblemente las formas I y V y mezclas de las mismas o atorvastatina hemicálcica amorfa.

35 La cantidad de EtOH o mezcla del mismo con agua está preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 ml g⁻¹, más preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 ml g⁻¹.

40 Se ha descubierto que la atorvastatina hemicálcica que contiene más del 0,1% de des-fluoro-atorvastatina hemicálcica y/o más del 1% de trans-atorvastatina hemicálcica, puede purificarse mediante la suspensión en una disolución de aproximadamente el 96% de etanol y aproximadamente el 4% de agua a temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo. Normalmente, la atorvastatina hemicálcica se recupera con menos del 0,07% de contaminación con des-fluoro-atorvastatina hemicálcica y menos del 0,6% de contaminación con trans-atorvastatina hemicálcica.

45 La forma VIII también puede prepararse mediante la suspensión de atorvastatina hemicálcica en determinadas mezclas de 1-butanol/agua y etanol/agua durante un periodo de tiempo suficiente para provocar la conversión de la atorvastatina hemicálcica en la forma VIII. Las mezclas de 1-butanol/agua deben contener aproximadamente el 20% de 1-butanol en volumen a temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo.

50 La forma IX de atorvastatina hemicálcica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (figura 5) con picos a 4,7, 5,2, 5,7, 7,0, 7,9, 9,4, 10,2, 12,0, 17,0, 17,4, 18,2, 19,1, 19,9, 21,4, 22,5, 23,5, 24,8 (ancho), 26,1, 28,7, 30,0 \pm 0,2 grados dos-theta. Los picos más característicos de la forma IX están a 6,9, 17,0, 17,4, 18,2, 18,6, 19,1, 19,9, 21,4, 22,5 y 23,5 \pm 0,2 grados dos-theta. La forma IX puede contener hasta el 7% de agua. La forma IX también puede existir como un solvato de butanol que contiene hasta aproximadamente el 5% de butanol.

55 La forma IX se distingue fácilmente por sus picos agudos característicos a 18,6, 19,1, 19,9, 21,4, 22,5, 23,5 grados 2 θ . Para la comparación, la forma I tiene picos agudos a 21,6, 22,7, 23,3 y 23,7 grados 2 θ , mientras que la forma IV tiene en esta región picos agudos a 18,4 y 19,6 grados 2 θ y la forma II tiene dos picos principales a 17,0 y 20,5 grados 2 θ , según la información en la patente '156. La forma III tiene en esta región picos a 17,7, 18,3, 18,9, 20,0 y 20,3 grados 2 θ . Además, en el patrón de PXRD de la forma IX, al igual que en el patrón de la forma VIII, existe un pico agudo, bien distinguido de intensidad media a 7,0 grados 2 θ .

60 Se determinaron el sistema cristalino y las dimensiones de la celdilla unidad de la forma IX usando un análisis de difracción de polvo de rayos X de sincrotrón. La forma IX tiene una red cristalina monoclinica con dimensiones de la

red cristalina: $a = 18,75-18,85 \text{ \AA}$, $b = 5,525-5,54 \text{ \AA}$, $c = 30,9-31,15 \text{ \AA}$ y un ángulo β entre los ejes a y c de $96,5-97,5^\circ$.

Los espaciados d de algunos de los picos más prominentes en el difractograma de polvo de rayos X de sincrotrón de la figura 7 se enumeran en la tabla 2, junto con las posiciones en unidades de dos-theta que tendrían los picos usando radiación de CuK_α .

5

Tabla 2

$d \text{ (\AA)}$	$2\theta^a$
30,86	2,86
18,67	4,73
16,91	5,23
15,17	5,83
12,66	6,98
11,20	7,89
9,50	9,31
9,28	9,53
8,63	10,25
7,69	11,51
7,38	11,99
6,51	13,60
5,45	16,26
5,26	16,86
5,20	17,05
5,12	17,32
4,87	18,22
4,76	18,64
4,63	19,17
4,47	19,86
4,14	21,46
4,08	21,78
3,78	23,54
3,73	23,86
3,62	24,59
3,58	24,87

^a Calculado a partir de d para la radiación de CuK_α .

10 Debido a la variación natural entre mediciones y muestras independientes, las posiciones de pico pueden desviarse de las posiciones notificadas en hasta el 0,5% de los valores de d . Puede haber mayores desplazamientos si el material experimenta reducción de tamaño, tal como micronización.

15 La forma IX de atorvastatina hemiacética produjo el espectro de ^{13}C -RMN de estado sólido mostrado en la figura 8. La forma IX se caracteriza por los siguientes desplazamientos químicos de resonancia nuclear de ^{13}C de estado sólido en ppm: 18,0, 20,4, 24,9, 26,1, 40,4, 46,4, 71,0, 73,4, 114,3, 116,0, 119,5, 120,2, 121,7, 122,8, 126,7, 128,6, 129,4, 134,3, 135,1, 136,8, 138,3, 139,4, 159,9, 166,3, 178,4, 186,6. La forma IX se caracteriza por una resonancia nuclear de ^{13}C de estado sólido que tiene las siguientes diferencias de desplazamientos químicos entre la resonancia de ppm más baja y otras resonancias: 2,4, 6,9, 8,1, 22,4, 28,4, 53,0, 55,4, 96,3, 98,0, 101,5, 102,2, 103,7, 104,8, 108,7, 110,6, 111,4, 116,3, 117,1, 118,8, 120,3, 121,4, 141,9, 148,3, 160,4, 168,6. Las partes características del patrón se encuentran a 24-26 ppm (rango alifático), 119-140 ppm (rango aromático) y otras regiones. Los desplazamientos químicos de la forma IX son un promedio tomado a partir de espectros en dos muestras de la forma IX. Los valores de desplazamiento son precisos hasta dentro de $\pm 0,1$ ppm.

20

La forma IX puede prepararse mediante los siguientes procesos aunque puede accederse a esta forma mediante el desarrollo empírico y mediante la modificación de rutina de estos procedimientos.

5 La forma IX de atorvastatina hemicálcica puede prepararse mediante la formación de una suspensión espesa de atorvastatina hemicálcica en butanol y el aislamiento de la forma IX mediante, por ejemplo, filtración o decantación del butanol, preferiblemente mediante filtración. Los intervalos de temperatura preferidos para la formación de una suspensión espesa son de desde 78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente. La recuperación de la sal hemicálcica de atorvastatina a partir de la suspensión espesa puede potenciarse mediante la adición de un
10 antidisolvente a la suspensión espesa antes de aislar la forma IX. Los antidisolventes preferidos incluyen isopropanol y *n*-hexano. Los materiales de partida para preparar la forma IX mediante este proceso pueden ser atorvastatina hemicálcica amorfa o cristalina, preferiblemente las formas I y V y mezclas de las mismas.

15 La forma IX puede prepararse mediante la suspensión de la forma VIII en etanol, preferiblemente etanol absoluto, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo suficiente para convertir la forma VIII en la forma IX, que puede oscilar entre unas pocas horas y 24 horas y normalmente requiere aproximadamente 16 horas. Después de eso, la forma IX se recupera a partir de la suspensión. La forma IX también puede prepararse manteniendo la forma VIII en una atmósfera húmeda.

20 La forma IX también puede prepararse mediante la suspensión de la forma V de atorvastatina hemicálcica en mezclas de 1-butanol y o bien etanol o bien agua a la temperatura de reflujo durante un periodo de tiempo suficiente para convertir la forma V en la forma IX y recuperar la forma IX a partir de la suspensión. Preferiblemente, las mezclas contienen aproximadamente el 50 por ciento en volumen de cada componente.

25 La forma X de atorvastatina hemicálcica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (figura 7) que tiene picos a 4,8, 5,3, 5,9, 9,6, 10,3, 11,5, 12,0, un pico doble a 16,1 y 16,3, 16,9, 17,4, 18,2, 19,2, 19,4, 20,0, 20,8, 21,6, 22,0, 22,8, 23,6, 24,6, 25,0, 25,5, 26,2, 26,8, 27,4, 28,0, 30,3 ± 0,2 grados 2θ. Los picos más característicos son dos picos a 20,0 y 20,8 ± 0,2 grados 2θ y otros picos a 19,1, 19,4, 22,8, 23,6, 25,0, 28,0, 30,3 ± 0,2 grados 2θ. La forma X contiene hasta el 2% de etanol y puede contener hasta el 4% de agua.

30 La forma X se distingue de la forma IV porque tiene picos característicos a 7,0, 19,9, 20,7, 24,1, 25,0, 28,0 y 30,3 ± 0,2 grados 2θ. Estos rasgos se distinguen claramente de los que aparecen en las regiones correspondientes de los patrones de PXRD de las formas I-IV que se han descrito previamente.

35 Se determinaron el sistema cristalino y las dimensiones de la celdilla unidad de la forma X usando un análisis de difracción de polvo de rayos X de sincrotrón. La forma X tiene una red cristalina monoclinica con dimensiones de la red cristalina: a = 18,55-18,65 Å, b = 5,52-5,53 Å, c = 30,7-30,85 Å y un ángulo β entre los ejes a y c de 95,7-96,7°.

40 Los espaciados *d* de algunos de los picos más prominentes en el difractograma de polvo de rayos X de sincrotrón de la figura 10 se enumeran en la tabla 3, junto con las posiciones en unidades de dos-theta que tendrían los picos usando radiación de CuK_α.

Tabla 3

<i>d</i> (Å)	2θ ^a
30,63	2,88
18,49	4,78
16,66	5,30
15,12	5,85
12,49	7,08
11,19	7,90
10,20	8,67
9,38	9,43
9,24	9,57
9,13	9,69
8,58	10,31
7,64	11,58
7,36	12,02

7,26	12,19
6,81	13,00
6,50	13,62
6,16	14,38
5,91	14,99
5,24	16,92
5,19	17,08
5,06	17,53
4,86	18,25
4,74	18,72
4,65	19,09
4,61	19,25
4,56	19,47
4,12	21,57
4,10	21,95
3,93	22,62
3,90	22,80
3,77	23,60

^a Calculado a partir de *d* para la radiación de CuK_α

Debido a la variación natural entre mediciones y muestras independientes, las posiciones de pico pueden desviarse de las posiciones notificadas en hasta el 0,5%. Puede haber mayores desplazamientos si el material experimenta reducción de tamaño, tal como micronización.

La forma X de atorvastatina hemicálcica produjo el espectro de ¹³C-RMN de estado sólido mostrado en la figura 11. La forma X se caracteriza por los siguientes desplazamientos químicos de resonancia nuclear de ¹³C de estado sólido en ppm: 17,7, 18,7, 19,6, 20,6, 24,9, 43,4, 63,1, 66,2, 67,5, 71,1, 115,9, 119,5, 122,4, 126,7, 128,9, 134,5, 138,0, 159,4, 166,2, 179,3, 181,1, 184,3, 186,1. La forma X se caracteriza por una resonancia magnética nuclear de ¹³C de estado sólido que tiene las siguientes diferencias de desplazamientos químicos entre la resonancia de ppm más baja y otras resonancias: 1,0, 1,9, 2,9, 7,2, 25,7, 45,4, 48,5, 49,8, 53,4, 98,2, 101,8, 104,7, 109,0, 111,2, 116,8, 120,3, 141,7, 148,5, 161,6, 163,4, 166,6, 168,4. Las partes características del patrón se encuentran a 24-26 ppm (rango alifático), 119-140 ppm (rango aromático) y otras regiones. Los desplazamientos químicos de la forma X se promedian a partir de tres espectros tomados de tres muestras de la forma X. Los valores notificados están dentro de ± 0,1 ppm, excepto para el pico de carbonilo a 179,3 ppm que es preciso dentro de ± 0,4 ppm.

La forma X de atorvastatina hemicálcica puede prepararse mediante el tratamiento de atorvastatina hemicálcica cristalina, preferiblemente la forma V o la forma I o mezclas de las mismas, o atorvastatina hemicálcica amorfa con una mezcla de etanol y agua, preferiblemente en una razón de aproximadamente 5:1, a temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante un periodo de desde aproximadamente media hora hasta unas pocas horas, preferiblemente durante aproximadamente 1 h. El material de partida puede añadirse a la mezcla de EtOH:agua a temperatura ambiente, seguido por calentamiento gradual de la suspensión hasta reflujo. Alternativamente, la forma de partida de atorvastatina hemicálcica puede añadirse a la mezcla de disolventes a reflujo. En cualquier caso, debe observarse que la atorvastatina hemicálcica se disuelve en la mezcla y entonces vuelve a precipitar en la forma X. La razón de atorvastatina hemicálcica con respecto a la mezcla de EtOH:agua oscila preferiblemente entre aproximadamente 1:16 y aproximadamente 1:25 (g:ml), más preferiblemente entre aproximadamente 1:16 y aproximadamente 1:21 (g:ml) y lo más preferiblemente es de aproximadamente 1:16 (g:ml). La forma X puede recogerse mediante filtración poco después de enfriar hasta temperatura ambiente o la suspensión puede agitarse durante un periodo adicional de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 horas, más preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 16 horas, antes de recoger la forma X.

65°C, hasta que la atorvastatina hemicálcica precipita. En este punto, la temperatura se aumenta hasta que se obtiene una vez más una disolución transparente. Entonces se permite que se enfríe la mezcla, dando como resultado la precipitación de atorvastatina hemicálcica. El precipitado aislado es la forma XII de atorvastatina hemicálcica.

La presente invención proporciona un proceso novedoso para preparar la forma I de atorvastatina hemicálcica tal como se expone en la reivindicación 1.

5 La forma I puede obtenerse mediante el tratamiento de cualquier forma de atorvastatina hemicálcica con agua a de temperatura ambiente a 100°C. El proceso se lleva a cabo durante un periodo de entre unas pocas hasta aproximadamente 25 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas. Los materiales de partida son las formas V, VII, VIII, IX y X de atorvastatina hemicálcica.

10 La forma V puede prepararse a partir de PAE según el proceso descrito con referencia a la preparación de la forma XII de atorvastatina hemicálcica. La forma V puede obtenerse mediante el secado de la forma XII a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 24 horas. La forma V de atorvastatina hemicálcica obtenida de esta manera es de alta pureza. Sin embargo, puede purificarse adicionalmente mediante la suspensión en una mezcla de aproximadamente el 10% de agua y aproximadamente el 90% de etanol y re

15 Ejemplos

General

20 Se adquirió etanol absoluto que contenía menos del 0,2% de agua de Biolab®. Otros reactivos eran de calidad para reactivo y se usaron tal como se recibieron.

Se realizó molienda en molino de bolas usando un molino de bolas centrífugo S-100 de Retsch equipado con una cámara de molienda de acero inoxidable de 250 ml y veintisiete bolas de acero inoxidable de 10 mm de diámetro como medios de molienda.

25 (Preparación de la forma VII de atorvastatina hemicálcica)

Ejemplo de referencia A

30 Se agitó la forma V de atorvastatina hemicálcica (1,00 g) en EtOH absoluto (400 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 h para dar la forma VII de atorvastatina hemicálcica (40 mg, 40%).

Ejemplo de referencia B

35 Se agitó la forma I de atorvastatina hemicálcica (75 mg) en EtOH absoluto (30 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 h para dar la forma VII de atorvastatina hemicálcica (0,60 g, 80%).

40 (Preparación de la forma VIII de atorvastatina hemicálcica)

Ejemplo de referencia C

45 A un matraz equipado con un agitador magnético se le puso 1,0 g ($1,59 \times 10^{-3}$ moles) de éster [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β,δ -dioxano-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-terc-butilheptanoico en suspensión en una disolución acuosa al 90% de ácido acético (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C durante tres horas y entonces se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción tal como se determinó mediante HPLC. Se evaporó el disolvente y se eliminaron las trazas de ácido acético mediante destilación azeotrópica con tolueno (3x100 ml) para obtener un aceite con cierta cantidad de tolueno. Se disolvió este aceite en EtOH (10 ml) y agua (2 ml). Entonces se añadieron 5,5 eq. ($8,4 \times 10^{-3}$ moles, 622 mg) de Ca(OH)₂ y bromuro de tetrabutilamonio (5%, 0,05 g). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 5 horas hasta completarse la reacción según HPLC. Entonces se realizó una filtración en caliente a vacío para eliminar el exceso de Ca(OH)₂. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. A esta disolución se le añadió agua (50 ml) mientras se agitaba. Se agitó el precipitado de color blanco a TA durante la noche, se filtró a vacío y se secó a 65°C durante 18 horas para dar 145 mg (16%) de la forma VIII de la sal hemicálcica de atorvastatina.

55

Ejemplo de referencia D

60 Se formó una suspensión espesa de la forma I de atorvastatina hemicálcica (1 g) en EtOH absoluto (80 ml), a reflujo, durante 24 h. Entonces se filtró el sólido de color blanco y se secó a 65°C durante 20 h para obtener la forma VIII de atorvastatina hemicálcica (0,85 g, 85%).

Ejemplo de referencia E

65 Se vertió la forma I de atorvastatina hemicálcica (1 g) en EtOH absoluto en ebullición (40 ml). En primer lugar, el compuesto comenzó a hacerse soluble y luego volvió a precipitar. A esta mezcla se le añadió MeOH (20 ml).

Entonces se filtró el sólido de color blanco y se secó a 50°C durante 20 h en un horno de vacío para obtener la forma VIII de atorvastatina hemicálcica (188 mg, 19%).

Ejemplo de referencia F

5 Se calentó una suspensión de 1,0 g de la forma V de la sal hemicálcica de atorvastatina en 1-butanol (4 ml) y H₂O (16 ml) hasta la temperatura de reflujo durante 1 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h adicionales. Se filtró el sólido y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 16 h para dar 0,9 g (91%) de la forma VIII de la sal hemicálcica de atorvastatina.

10 Ejemplo de referencia G

15 Se añadieron 5,0 g de la forma V de la sal hemicálcica de atorvastatina a una disolución en ebullición de etanol al 96% (150 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2,5 h. Entonces se enfrió hasta 20°C durante 1,5 h, y se agitó a esta temperatura durante 16 h adicionales. Se filtró el sólido, se lavó con etanol al 96% (2x25 ml) y se secó a 65°C durante 20 h para dar 4,4 g (88%) de la forma VIII de la sal hemicálcica de atorvastatina. Durante este proceso se produce purificación química, de modo que este proceso también es bueno para la purificación.

20 Ejemplo de referencia H

25 Se añadieron 5,0 g de la forma V de la sal hemicálcica de atorvastatina, con un nivel del 0,12% de des-fluoro-atorvastatina, a una disolución en ebullición de etanol al 96% (150 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2,5 h. Entonces se enfrió hasta 20°C durante 1,5 h y se agitó a esta temperatura durante 16 h adicionales. Se filtró el sólido, se lavó con etanol al 96% (2x25 ml) y se secó a 65°C durante 20 h para dar 4,4 g (88%) de la sal hemicálcica de atorvastatina con un nivel del 0,06% de des-fluoro-atorvastatina. Se obtiene la atorvastatina en la forma VIII mediante este procedimiento.

Ejemplo de referencia I

30 Se sometió a reflujo la forma V de atorvastatina hemicálcica (5 g) en EtOH absoluto (35 ml) durante 2,5 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Entonces se añadió etanol absoluto (15 ml) y se filtró la suspensión y se secaron los sólidos recogidos a 65°C durante 20 h para proporcionar la forma VIII de atorvastatina hemicálcica (4,7 g, 94%).

35 (Preparación de la forma IX de atorvastatina hemicálcica)

Ejemplo de referencia J

40 Se formó una suspensión espesa de la forma I de atorvastatina hemicálcica (1 g) en 1-butanol (20 ml) a reflujo durante 30 minutos. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Entonces se filtró el sólido de color blanco y se secó a 50°C a vacío durante 20 h para proporcionar la forma IX de atorvastatina hemicálcica (0,94 g, 94%). KF = 0,9.

45 Ejemplo de referencia K

50 Se formó una suspensión espesa de la forma I de atorvastatina hemicálcica (1 g) en 1-butanol (20 ml) a reflujo durante 30 minutos. Entonces se añadió n-hexano (40 ml) para precipitación adicional y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se filtró el sólido de color blanco y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 20 h para proporcionar la forma IX de atorvastatina (0,96 g, 96%).

Ejemplo de referencia L

55 Se formó una suspensión espesa de la forma I de atorvastatina hemicálcica (1 g) en 1-butanol (20 ml) a reflujo durante 30 minutos. Entonces, se añadió IPA (40 ml) para precipitación adicional y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se filtró el sólido de color blanco y se secó a 50°C durante 20 h en un horno de vacío para proporcionar la forma IX de atorvastatina hemicálcica (0,94 g, 94%) que contenía el 0,9% de agua mediante análisis de Karl Fisher.

60 Ejemplo de referencia M

Se agitó la forma VIII de atorvastatina hemicálcica (800 mg) en EtOH absoluto (320 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 horas para dar la forma IX de atorvastatina hemicálcica (630 mg, 79%).

65 Ejemplo de referencia N

Se sometió a reflujo una mezcla de la forma V de atorvastatina hemicálcica (2,00 g) y 1-butanol (40 ml) a 118°C durante media hora. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales. Entonces se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 horas para dar la forma IX de atorvastatina hemicálcica (1,83 g, 92%).

5

Ejemplo de referencia O

Se almacenó la forma VIII de atorvastatina hemicálcica con humedad relativa del 100% a temperatura ambiente durante nueve días. Se identificó el sólido resultante como la forma IX mediante análisis de difracción de rayos X de polvo.

10

Ejemplo de referencia P

Se calentó 1 g de la forma V de la sal hemicálcica de atorvastatina en 1-BuOH (10 ml) y H₂O (10 ml) hasta reflujo durante 1 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h adicionales. La filtración y el secado a 65°C durante 24 h dieron 0,79 g (79%) de la forma IX de la sal hemicálcica de atorvastatina.

15

Ejemplo de referencia Q

20

Se calentó 1 g de la forma V de la sal hemicálcica de atorvastatina en 1-BuOH (10 ml) y EtOH (10 ml) hasta reflujo durante 1 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h adicionales. La filtración y el secado a 65°C durante 24 h dieron 0,98 g (98%) de la forma IX de la sal hemicálcica de atorvastatina.

25

(Preparación de la forma X de atorvastatina hemicálcica)

Ejemplo de referencia R

30

Se suspendió la forma V de atorvastatina hemicálcica (10,00 g) en una mezcla de EtOH (135 ml) y agua (24 ml) y se calentó hasta reflujo durante 1 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 h para dar la forma X de atorvastatina hemicálcica (8,26 g, 83%).

35

Ejemplo de referencia S

Se sometió a reflujo la forma V de atorvastatina hemicálcica (1,00 g) en una mezcla de EtOH (9 ml) y agua (1,6 ml) durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y entonces se agitó 3 h adicionales. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 h para dar la forma X de atorvastatina hemicálcica (0,80 g, 80%).

40

(Preparación de la forma I de atorvastatina hemicálcica conocida)

Ejemplo 1

45

Se agitó la forma V de atorvastatina hemicálcica (1,00 g) en agua (400 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 horas para proporcionar la forma I de atorvastatina hemicálcica (0,7 g, 70%).

50

Ejemplo 2

Se sometió a reflujo una mezcla de la forma VII de atorvastatina hemicálcica (10,00 g) en agua (100 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 h para proporcionar la forma I de atorvastatina hemicálcica (9,64 g, 96%).

55

Ejemplo 3

Se agitó la forma VIII de atorvastatina hemicálcica (800 mg) en agua (320 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 h para proporcionar la forma I de atorvastatina hemicálcica (350 mg, 44%).

60

Ejemplo 4

Se agitó la forma X de atorvastatina hemicálcica (1,0 g) en agua (400 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a 65°C durante 24 h para proporcionar la forma I de atorvastatina hemicálcica (720 mg, 72%).

65

Ejemplo 5

- 5 Se agitó la forma IX de atorvastatina hemicálcica (750 mg) en agua (300 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se recogió el sólido y se secó a 65°C durante 20 h para dar la forma I de atorvastatina cálcica (420 mg, 56%).

Ejemplo 6

- 10 Se agitó la forma VII de atorvastatina hemicálcica (1,00 g) en EtOH absoluto (20 ml) a temperatura ambiente. Entonces se puso la suspensión en un sonicador durante 1,5 min. (energía = 235 kJ, amp. = 50%) para obtener una disolución transparente. Tras la adición de agua (14 ml), se formó un precipitado y se puso la suspensión en el sonicador durante otros 2 min. (energía = 3,16 kJ, amp. = 50%) lo que provocó que la suspensión espesa gelificara. Se secó el gel a 65°C durante 20 h para dar la forma I de atorvastatina hemicálcica (0,50 g, 50%).

Ejemplo 7

- 15 Se agitó la forma VII de atorvastatina hemicálcica (1,00 g) en agua (200 ml) a temperatura ambiente. Entonces se puso la suspensión en un sonicador durante 2 min. (energía = 3,0 kJ, amp. = 50%) lo que provocó que la suspensión espesa gelificara. Se secó el gel a 65°C durante 20 h para proporcionar la forma I de atorvastatina hemicálcica (0,92 g, 92%).

(Preparación de la forma V de atorvastatina hemicálcica)

Ejemplo de referencia T

- 25 A un reactor cilíndrico equipado con un aparato de destilación y un agitador mecánico, se le pusieron 20 g (30,6 mmoles) de éster [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dioxano-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-terc-butilheptanoico (=éster de acetónido de pirrol =PAE) en suspensión en 250 ml de etanol absoluto y 50 ml de ácido clorhídrico al 1,5% acuoso. Se calentó la mezcla de reacción hasta 40°C durante 9-11 h, mientras que se realizaba una destilación continua de una mezcla de etanol, acetona y agua, a presión reducida (500-600 mbar). Se realizó la reposición de etanol absoluto cada hora (35-40 ml). Tras 9-11 horas, hubo una reducción en el nivel de PAE hasta ser inferior al 0,1% (según HPLC). Sin ningún tratamiento adicional, se añadió Ca(OH)₂ (1,5 eq., 3,4 g). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 4-5 h. Entonces se recogió el exceso de Ca(OH)₂ mediante filtración. Al filtrado caliente (65°C), se le añadieron lentamente 350 ml de agua (usando una bomba de dosificación) durante ¾-1 hora a 65°C. Durante la adición de agua precipitó la sal hemicálcica de atorvastatina. Tras la adición de agua, se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo (84°C) hasta que se obtuvo una disolución transparente. Entonces se enfrió la mezcla hasta 20°C durante 3 h y se agitó a esta temperatura durante 20 h adicionales. Entonces se filtró el sólido para dar 45,0 g de torta húmeda de la forma XII cristalina de la sal hemicálcica de atorvastatina. Se secó este sólido a 65°C durante 24 h para dar 16,7 g (95%) de la forma V cristalina de la sal hemicálcica de atorvastatina.

KF=2,8%-6,6%.

(Proceso para purificar la forma V de atorvastatina hemicálcica)

45

Ejemplo de referencia U

- 50 Se añadieron 5,0 g de la forma V de la sal hemicálcica de atorvastatina a una disolución acuosa en ebullición de etanol al 90% (150 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2,5 h. Entonces se enfrió hasta 20°C durante 1,5 h y se agitó a esta temperatura durante 16 h adicionales. Entonces se filtró el sólido, se lavó con etanol al 90% (2x25 ml) y se secó a 65°C durante 20 h para dar 3,4 g (68%) de la forma V de la sal hemicálcica de atorvastatina.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar la forma I de atorvastatina hemicálcica, que comprende las etapas de:

- 5 a) suspender cualquier otra forma de atorvastatina hemicálcica en agua durante un periodo de tiempo suficiente para convertir la otra forma en la forma I, y
b) recuperar la forma I de la suspensión;

10 en el que la otra forma es la forma V, la forma VII, la forma VIII o la forma X;

en el que la forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 9,2, 9,5, 10,3, 10,6, 11,0 y 12,2 grados 2-theta, la forma V se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 5,5 y 8,3
15 grados 2-theta y un pico ancho a 18-23 grados 2-theta, la forma VII se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene dos picos anchos, uno en el intervalo de 18,5-21,8 grados dos-theta y uno en el intervalo 21,8-25,0 grados dos-theta, y picos anchos adicionales a 4,7, 7,8, 9,3, 12,0, 17,1, $18,2 \pm 0,2$ grados 2-theta, la forma VIII se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de
20 polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 4,8, 5,2, 5,9, 7,0, 8,0, 9,3, 9,6, 10,4, 11,9, 16,3, 17,1 (ancho), 17,9, 18,6, 19,2, 20,0, 20,8, 21,1, 21,6, 22,4, 22,8, 23,9, 24,7, 25,6, 26,5, $29,0 \pm 0,2$ grados 2-theta, la forma IX se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 4,7, 5,2, 5,7, 7,0, 7,9, 9,4, 10,2, 12,0, 17,0, 17,4, 18,2, 19,1, 19,9, 21,4, 22,5, 23,5, 24,8 (ancho), 26,1, 28,7, $30,0 \pm 0,2$ grados 2-theta y la forma X se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X
25 de polvo obtenido usando radiación de CuK_α ($\lambda=1,5148 \text{ \AA}$) que tiene picos a 4,8, 5,3, 5,9, 9,6, 10,3, 11,5, 12,0, un pico doble a 16,1 y 16,3, 16,9, 17,4, 18,2, 19,2, 19,4, 20,0, 20,8, 21,6, 22,0, 22,8, 23,6, 24,6, 25,0, 25,5, 26,2, 26,8, 27,4, 28,0 y $30,3 \pm 0,2$ grados 2-theta.

2. Proceso según la reivindicación 1, en el que el tiempo suficiente para convertir la otra forma en la forma I es de desde unas pocas hasta 25 horas.

30 3. Proceso según la reivindicación 2, en el que el tiempo suficiente para convertir la otra forma en la forma I es de 16 horas.

35 4. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que temperatura de la suspensión es de desde temperatura ambiente hasta 100°C .

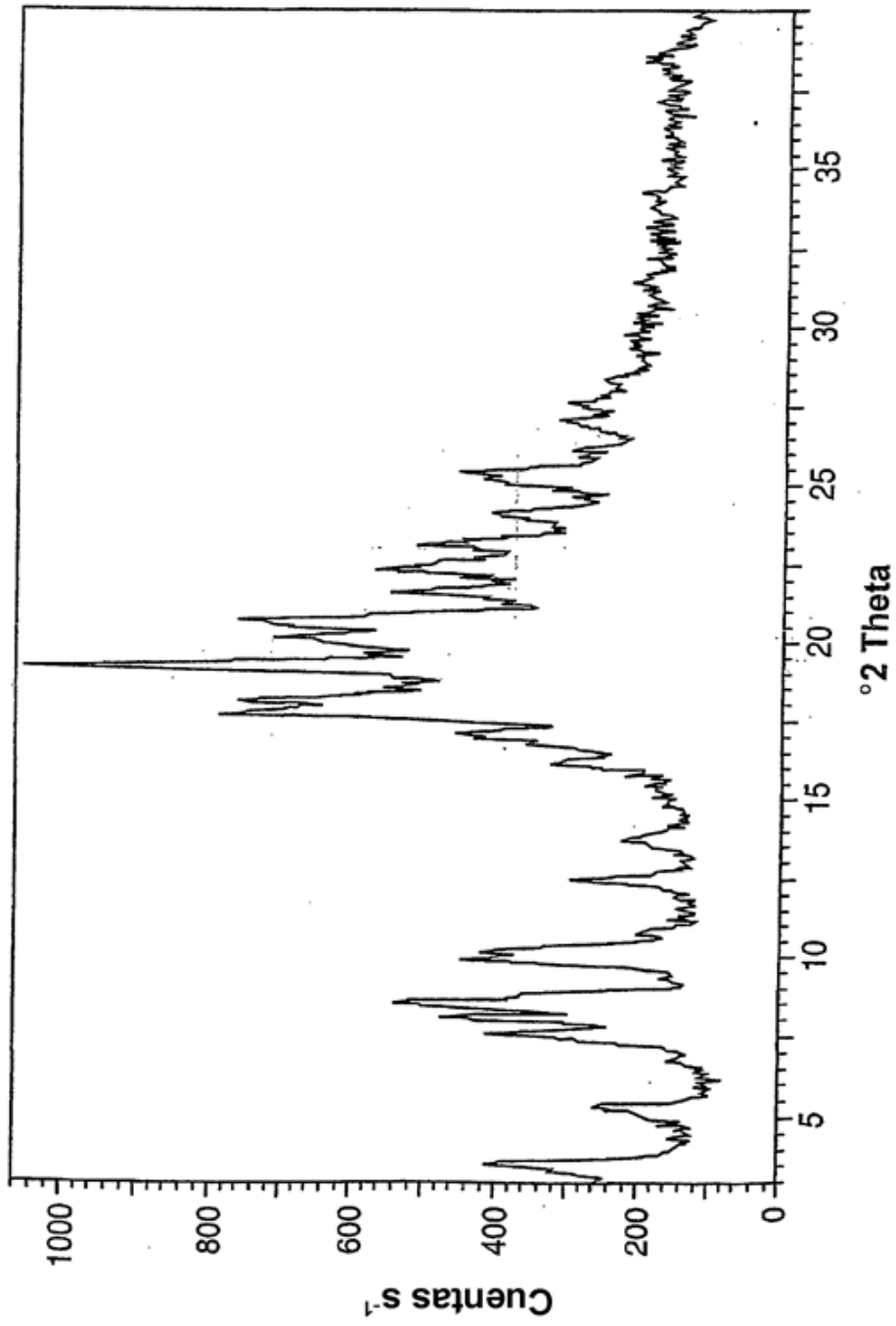


FIG. 1

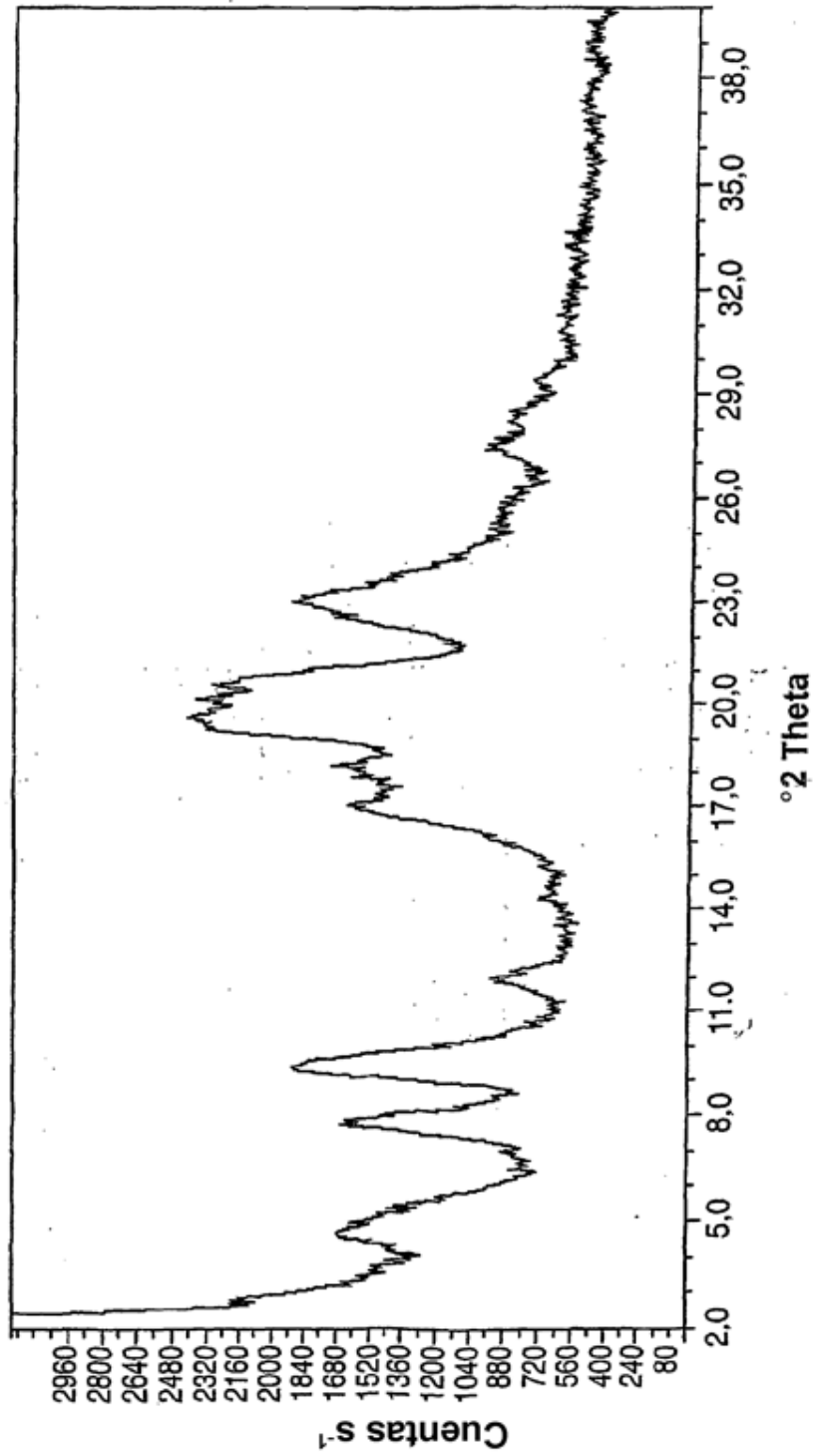


FIG. 2

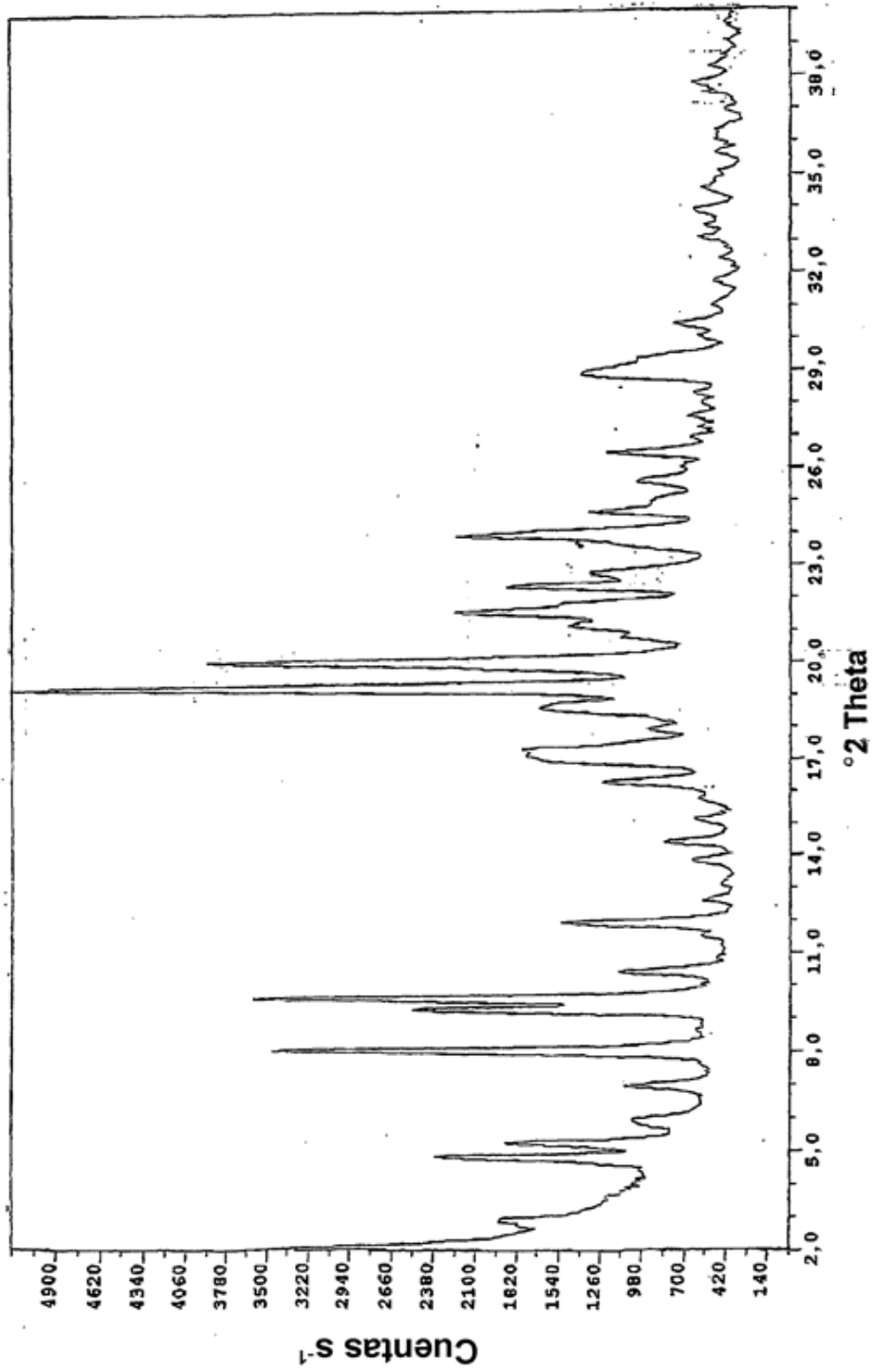


FIG. 3

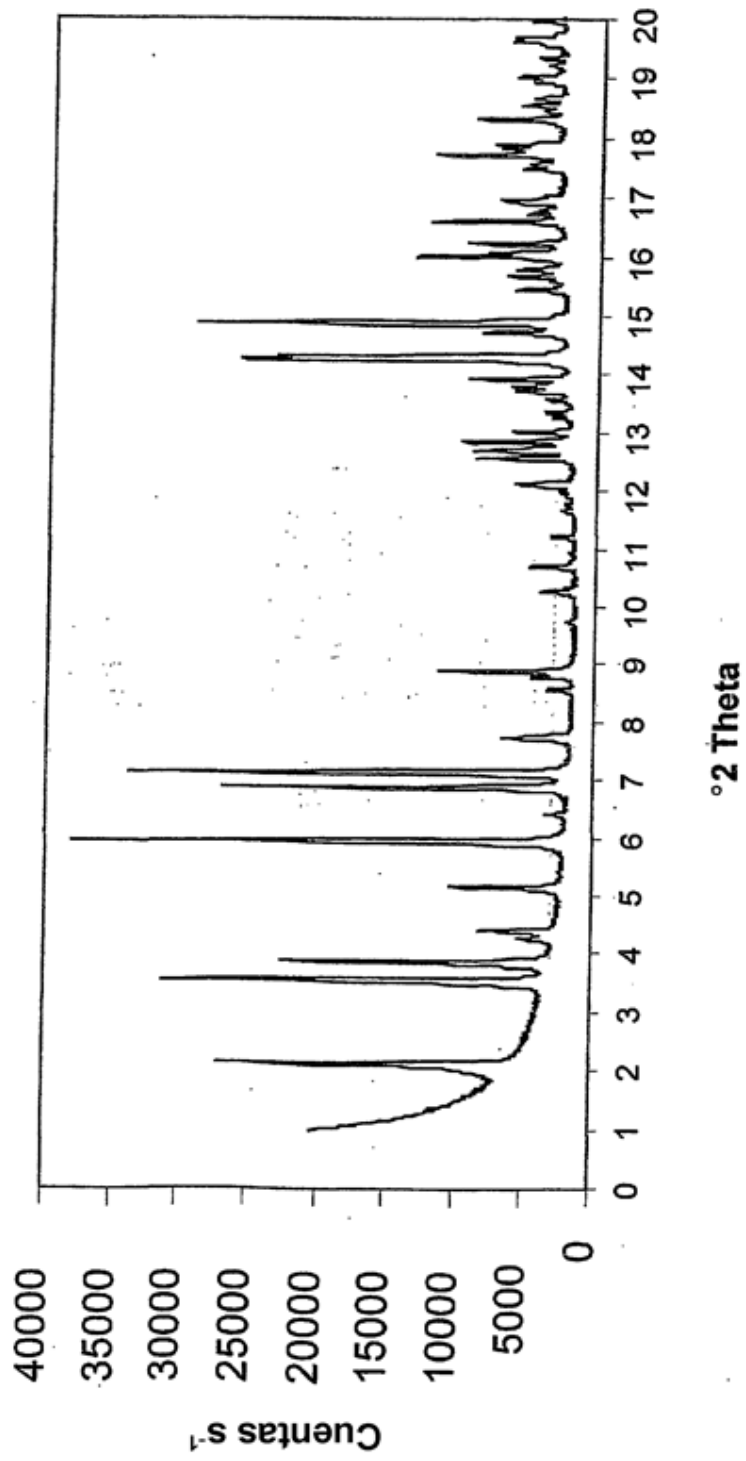


FIG. 4

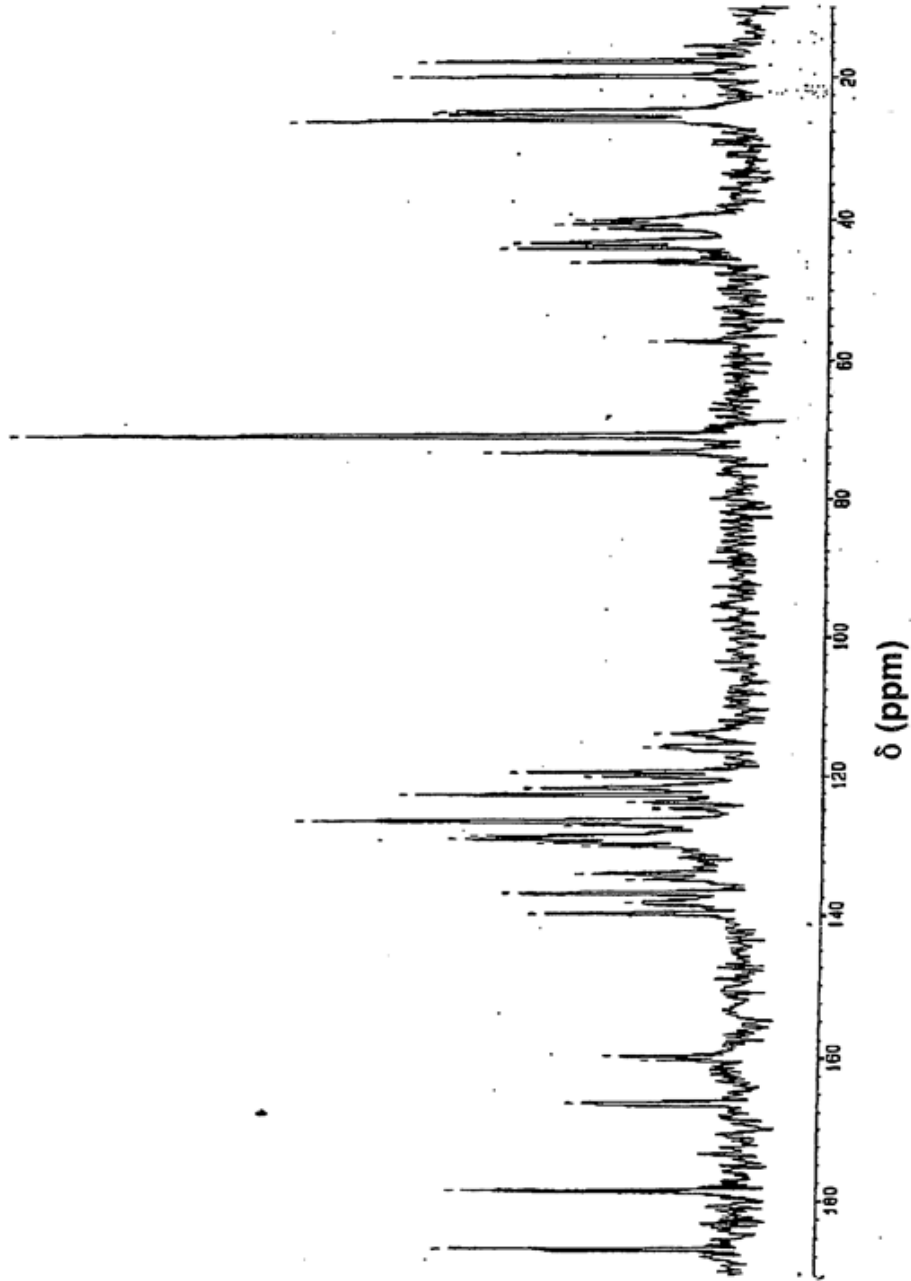


FIG. 5

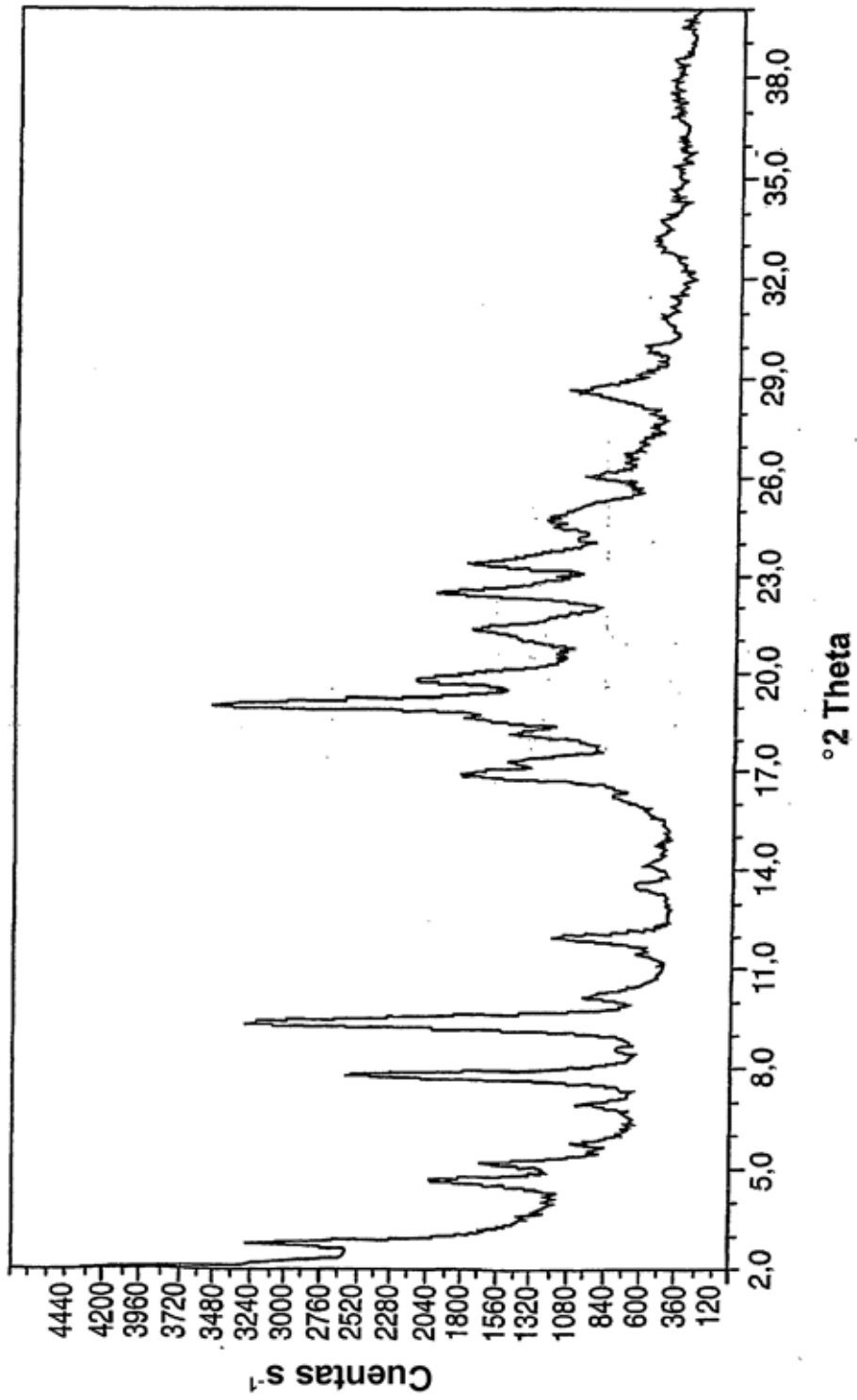


FIG. 6

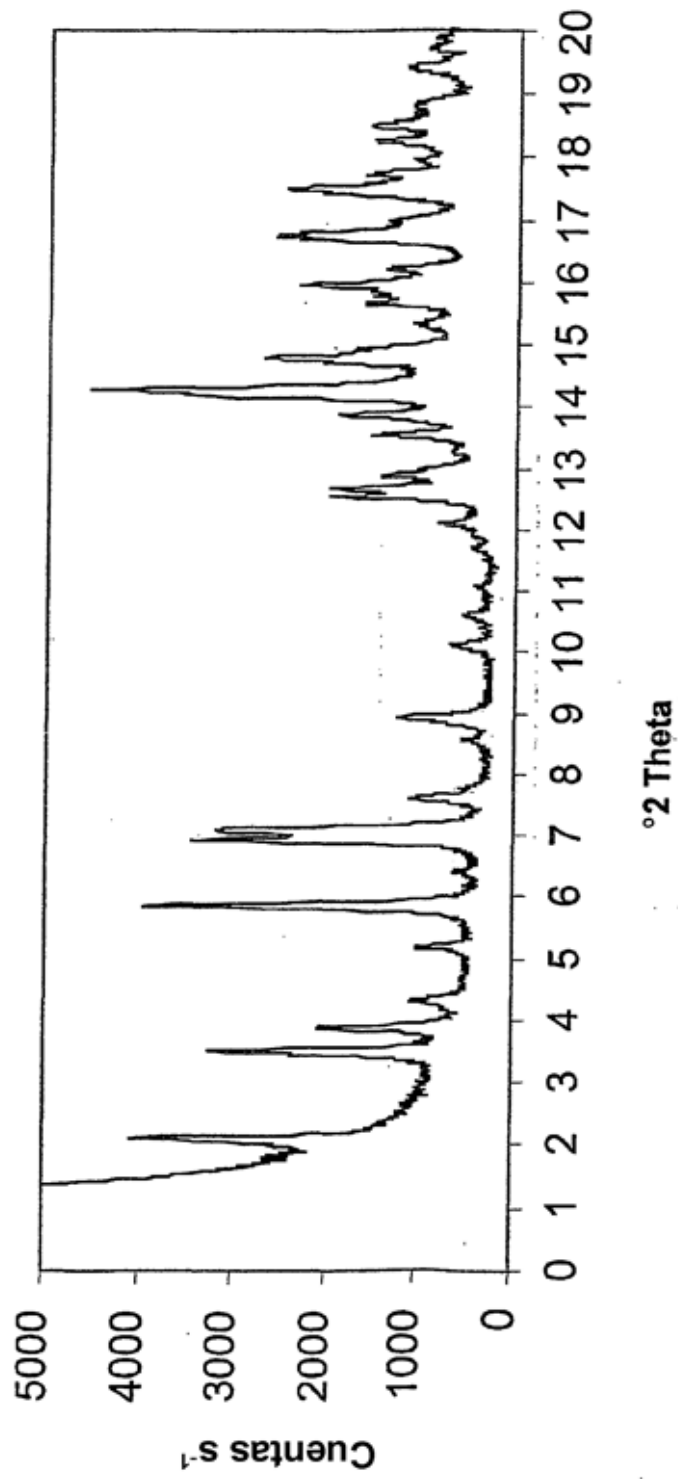


FIG. 7

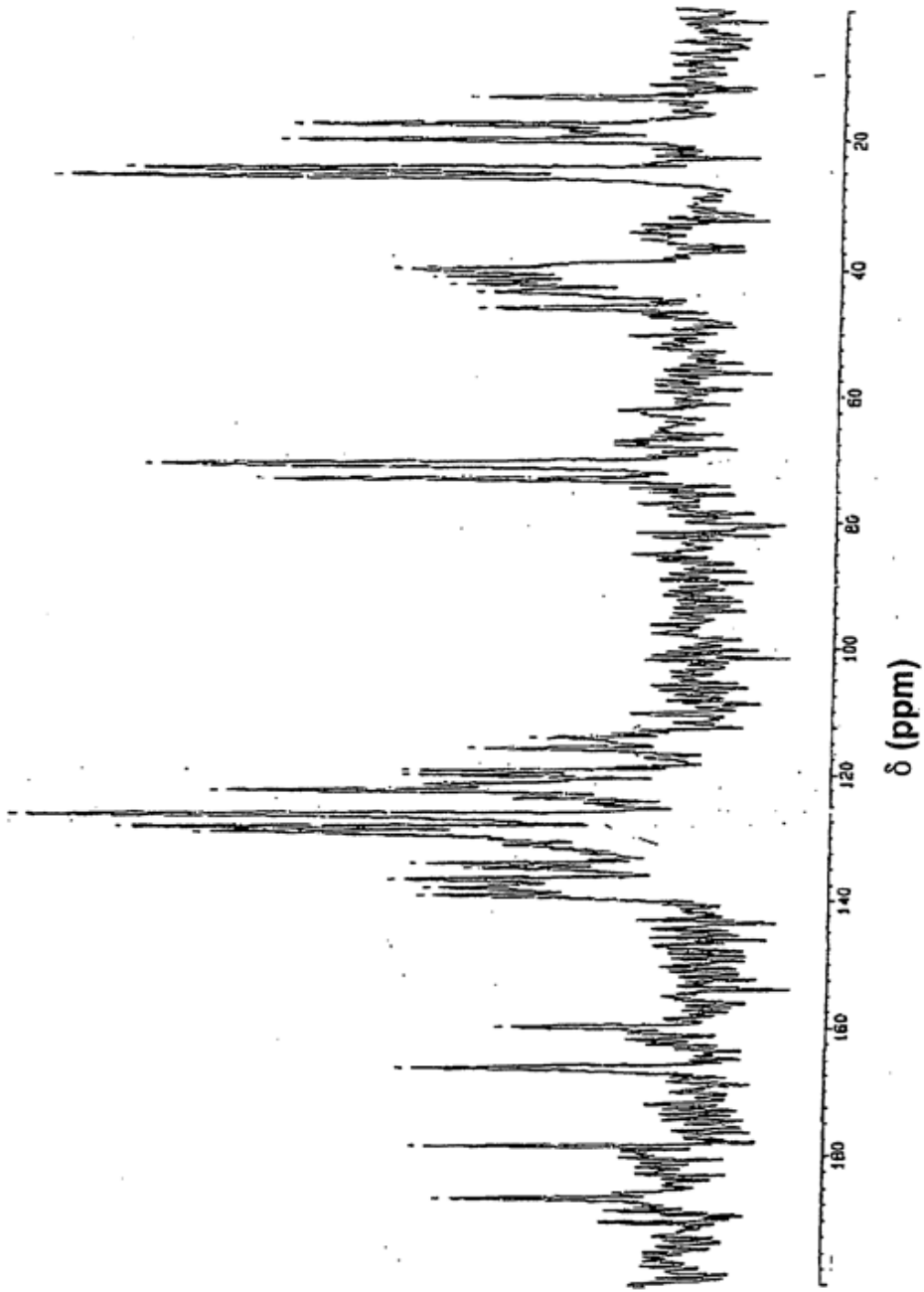


FIG. 8

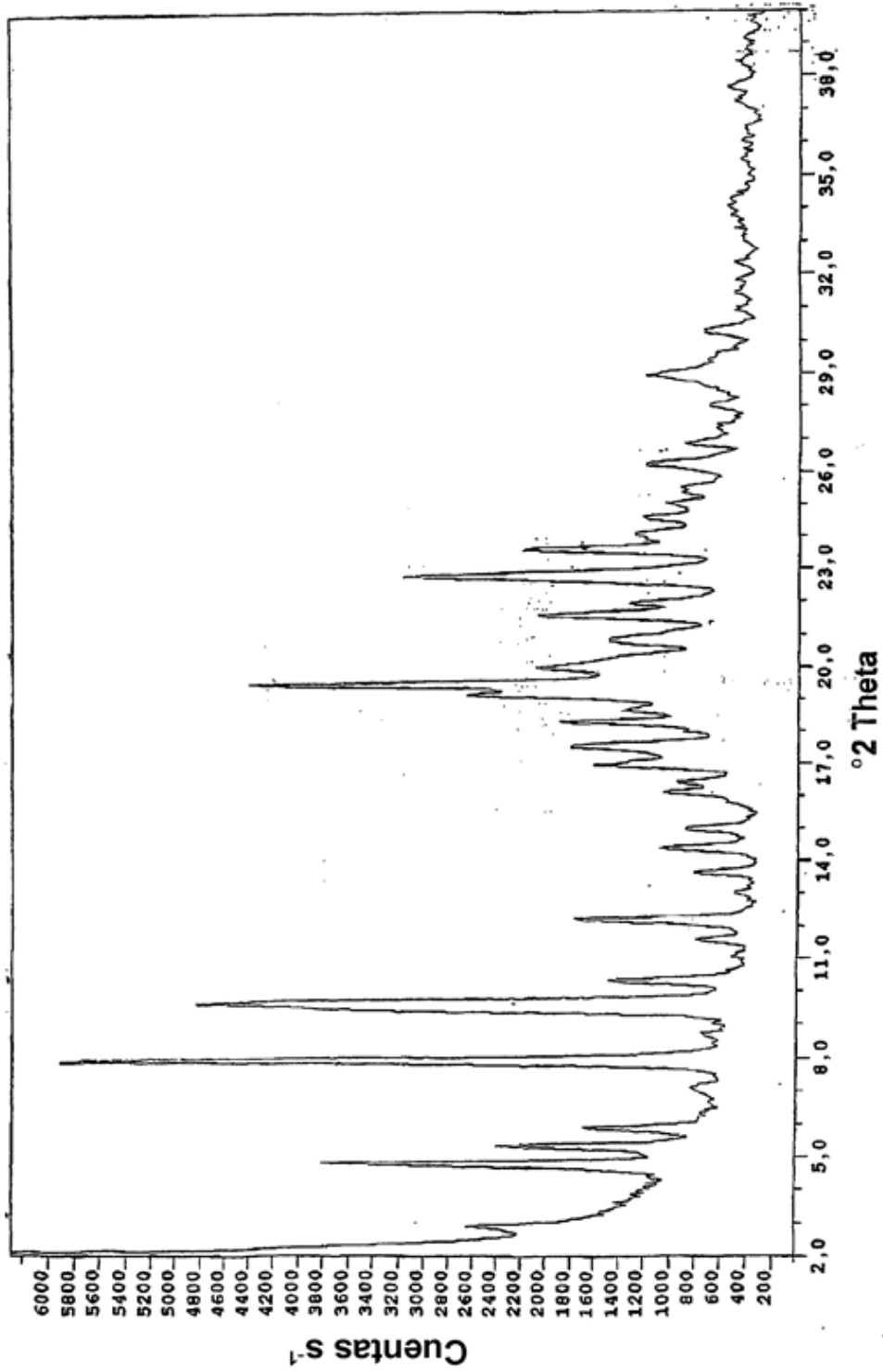


FIG. 9

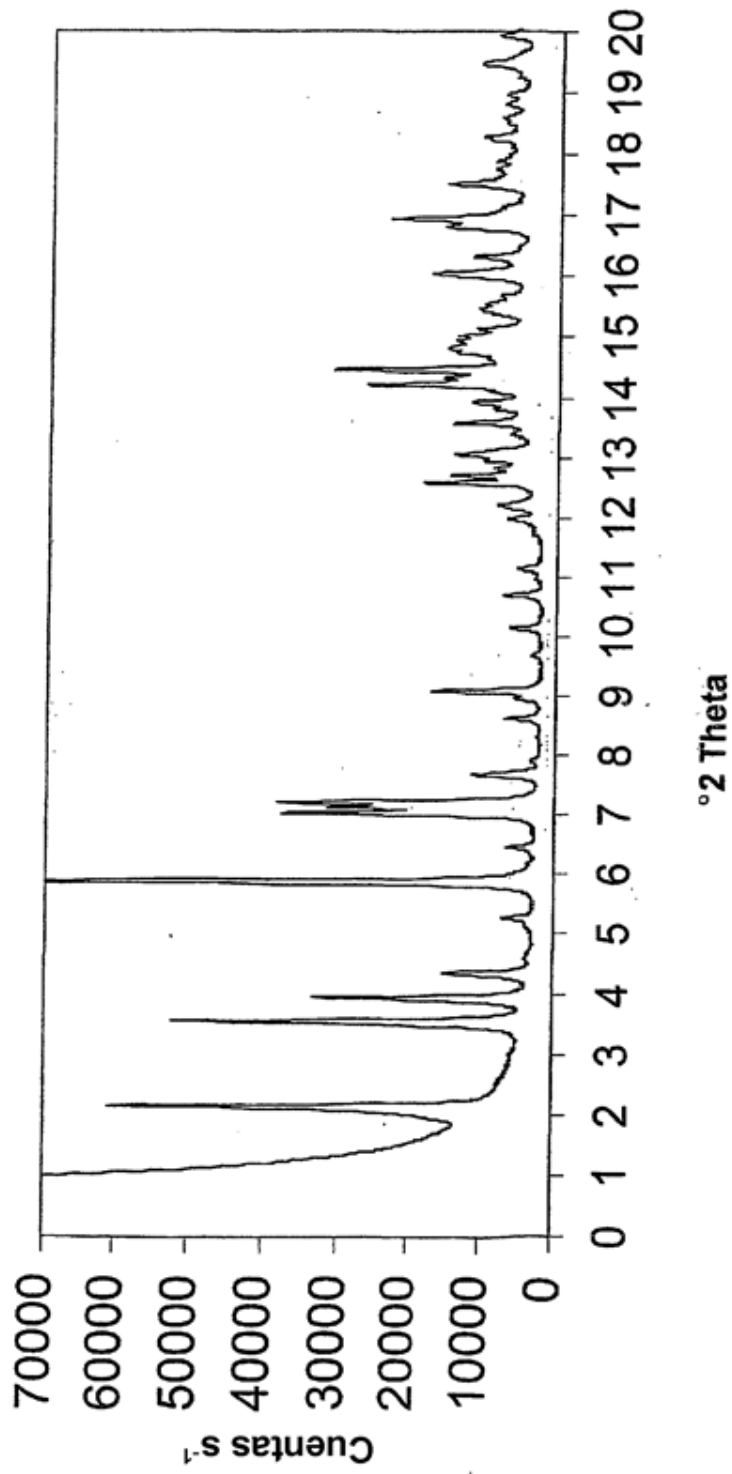


FIG. 10

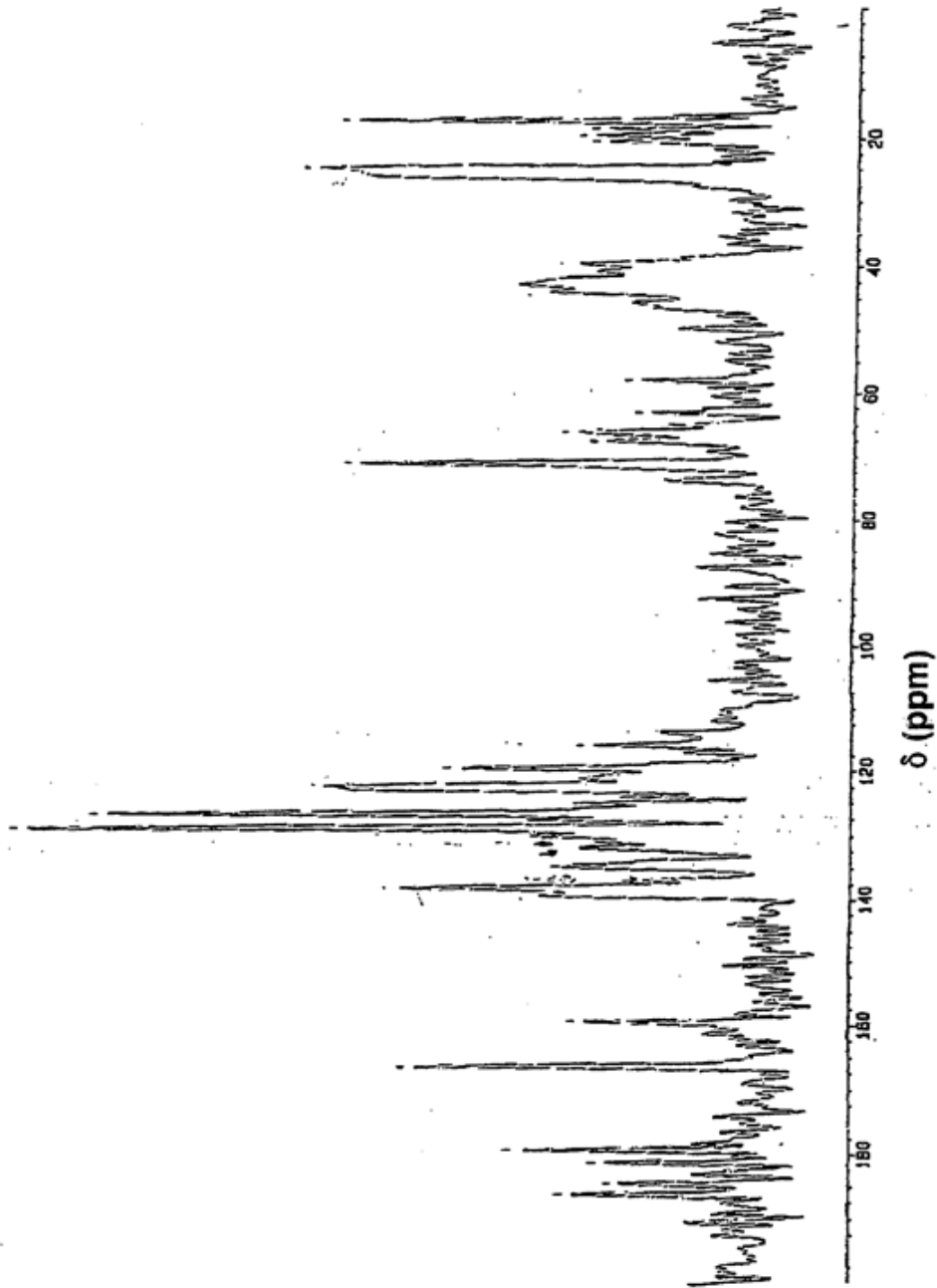


FIG. 11

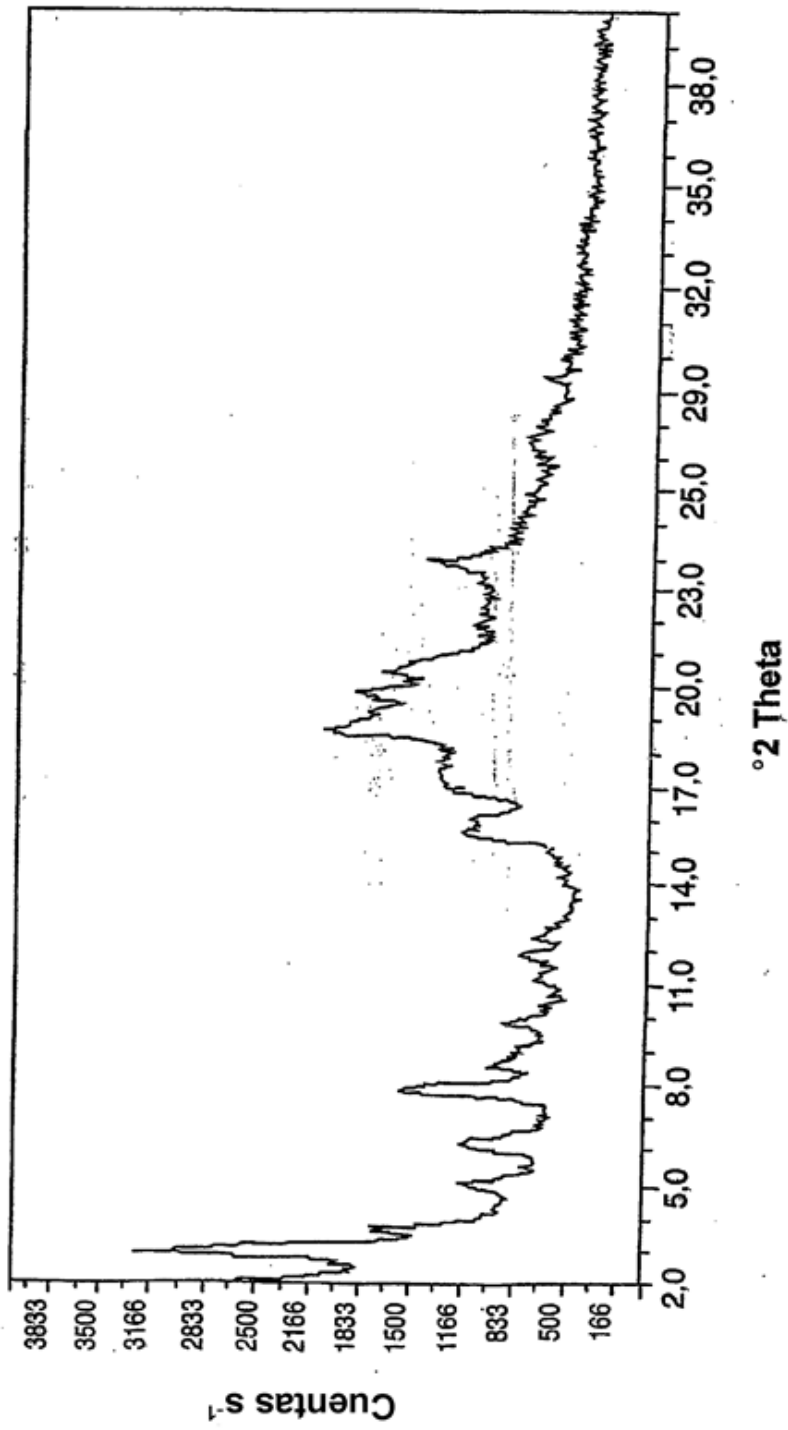


FIG. 12

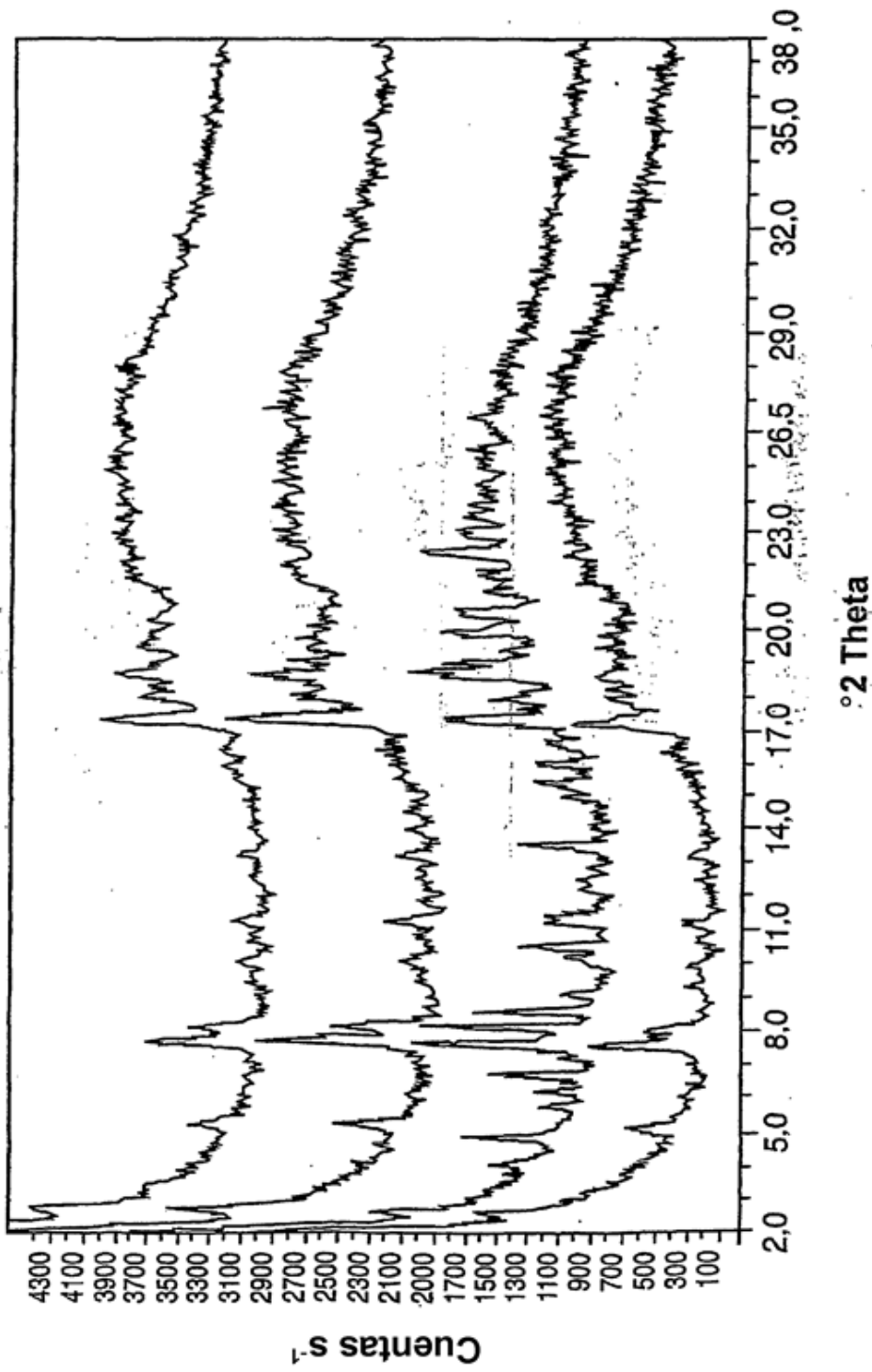


FIG. 13