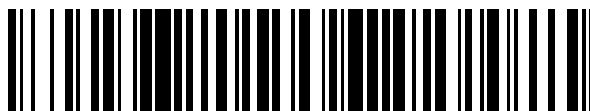


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 565**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2002 E 02727946 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 1423364**

54 Título: **Formas cristalinas de sal de calcio del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-beta,delta-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (2:1) (atorvastatina)**

30 Prioridad:

29.06.2001 US 302049 P

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

05.02.2016

73 Titular/es:

**WARNER-LAMBERT COMPANY LLC (100.0%)
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BYRN, STEPHEN ROBERT;
COATES, DAVID ANDREW;
GUSHURST, KAREN SUE;
MORRISON, HENRY GRANT, II;
PARK, AERI;
VLAHOVA, PETINKA IVANOVA;
LI, ZHENG J. y
KRZYZANIAK, J.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 558 565 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

Formas cristalinas de sal de calcio del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-beta,delta-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (2:1) (atorvastatina)

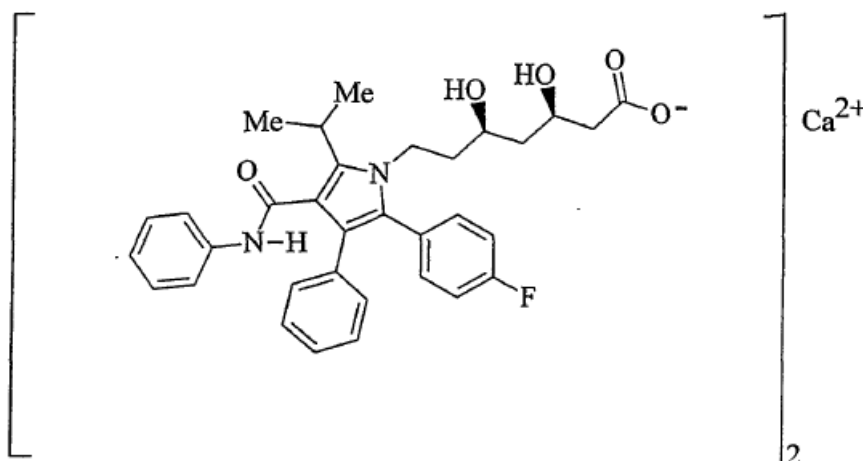
Campo de la invención

La presente invención se refiere a la forma cristalina novedosa VII de atorvastatina sesquihidratada. La atorvastatina 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-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico útil como agentes farmacéuticos, para tratar sujetos, incluyendo sujetos humanos, que padecen de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis, y enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

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

La atorvastatina cálcica, divulgada en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.273.995, actualmente se vende como Lipitor®, que 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) trihidratada y la fórmula



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

La patente de Estados Unidos con n.º 4.681.893, divulga ciertas *trans*-6-[2-(3- o 4-carboxamido-sustituidas-pirrol-1-il)alquil]-4-hidroxi-piran-2-onas incluyendo *trans* (6)-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N, 4-difenil-1-[(2-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida.

La patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995, divulga el enantiómero que tiene la forma R del ácido de anillo abierto de *trans*-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N, 4-difenil-1-[(2-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida, es decir, ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico que es atorvastatina.

Las patentes de los Estados Unidos con n.º 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; y 6.087.511, divulgan diversos procesos y productos intermedios clave para la preparación de atorvastatina amorfa. La atorvastatina amorfa tiene características de filtración y de secado inadecuadas para la producción a gran escala y debe protegerse del calor, la luz, el oxígeno y la humedad.

Formas cristalinas de atorvastatina cálcica se divulgan en las patentes de los Estados Unidos con n.º 5.969.156 y 6.121.461 que se incorporan en el presente documento por referencia.

La solicitud de patente internacional publicada con número WO 01/36384 WO 02/41834 y WO 02/43732 divulgan pretendidamente formas polimorfas de atorvastatina cálcica.

5 Formulaciones orales estables de atorvastatina cálcica se divulgan en las patentes de los Estados Unidos con n.º 5.686.104 y 6.126.971.

10 La atorvastatina se prepara como su sal de calcio, es decir, 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). La sal de calcio es deseable puesto que permite que la atorvastatina se formule convenientemente en, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, polvos, y similares para la administración oral. Adicionalmente, existe una necesidad de producir atorvastatina en una forma pura y cristalina para permitir que las formulaciones satisfagan los requisitos y especificaciones farmacéuticos exactamente.

15 Además, es necesario que el proceso mediante el cual se produce atorvastatina pueda someterse a la producción a gran escala. Adicionalmente, es deseable que el producto esté en una forma que pueda filtrarse fácilmente y secarse fácilmente. Finalmente, es económicamente deseable que el producto sea estable durante periodos de tiempo prolongados sin la necesidad de condiciones de almacenamiento especializadas.

20 Se ha hallado ahora de manera sorprendente e inesperada, una forma cristalina novedosa de atorvastatina. Se describen atorvastatina en formas cristalinas designadas formas V, VI, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, y XIX. La nueva forma VII cristalina sesquihidratada de atorvastatina más pura, más estable, o tiene propiedades de fabricación más ventajosas que el producto amorfo.

25 Sumario de la invención

La forma V cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida con un difractómetro Shimadzu con radiación CuK_α:

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

^a Intensidad relativa de 4,9 (ancho) 2θ es 9.

30 Adicionalmente, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma V cristalina de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió en un difractómetro Inel (capilar):

2θ
5,0
6,1
7,5
8,4 (ancho)
8,7 (ancho)
9,9
16,7
19,0
21,2

35 Además, la forma V cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear ¹³C de estado sólido (ssNMR) en el que el desplazamiento químico se expresa en

partes por millón:

Asignación	Desplazamiento químico
C12 o C25	185,7
C12 o C25	176,8
C16	166,9
<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
C8, C10	68,0
Carbonos de metileno	43,1
C6, C7, C9, C11	
C33	25,6
C34	19,9

- 5 La forma V cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan mediante el siguiente espectro Raman que tiene picos expresados en cm^{-1} :

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

En una realización preferida la forma V cristalina de atorvastatina es un trihidrato.

- 10 En un segundo aspecto, la forma VI cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida con un difractómetro Shimadzu con radiación $\text{CuK}\alpha$:

2θ	Intensidad relativa (>10 %) ^a
7,2	11
8,3	77
11,0	20
12,4	11
13,8	9

ES 2 558 565 T3

16,8	14
18,5	100
19,7 (ancho)	22
20,9	14
25,0 (ancho)	15
^a Intensidad relativa de 13,8 (ancho) 2θ es 9.	

Adicionalmente, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma VI cristalina de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió en un difractómetro Inel (capilar):

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

5

Además, la forma VI cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear ¹³C de estado sólido en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

Asignación	Desplazamiento químico
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>Carbonos de metileno</u>	43,3
C6, C7, C9, C11	36,9
	31,9
C33, C34	25,9
C33, C34	22,5

10

La presente invención se refiere a la forma VII cristalina de atorvastatina sesquihidratada caracterizada por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida con un difractómetro Shimadzu con radiación CuK_α:

15

ES 2 558 565 T3

2θ	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
23,8 (ancho)	26
25,5 (ancho)	16

Adicionalmente, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma VII cristalina de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió en un difractómetro Inel (capilar):

5

2θ
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 sesquihidratada caracterizada por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear ¹³C de estado sólido en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

10

Asignación	Desplazamiento químico
C12 o C25	186,5
C12 o C25	183,3
C12 o C25	176,8
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>Carbonos de metileno</u>	43,5
C6, C7, C9, C11	40,3
C33, C34	26,3
C33, C34	24,9
C33, C34	20,2

ES 2 558 565 T3

Adicionalmente, la presente invención se refiere a la forma VII cristalina de atorvastatina sesquihidratada caracterizada mediante el siguiente espectro Raman que tiene picos expresados en cm^{-1} :

Espectro Raman
3060
2927
1649
1603
1524
1476
1412
1397
1368
1159
1034
998
824
114

- 5 La forma VIII cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de $>10\%$ medida con un difractómetro Shimadzu con radiación $\text{CuK}\alpha$:

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

^a Intensidad relativa de 12,8 2θ es 6 y 13,8 2θ es 4.

- 10 Adicionalmente, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma VIII cristalina de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió en un difractómetro Inel (capilar):

2θ
7,5
9,3
10,1
12,2
12,8

ES 2 558 565 T3

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 (ancho)
30,6

5 La forma VIII cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

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, C19-C24, C27-C32	132,9
	128,7
	124,7
	121,8
	116,6
C8, C10	67,0
<u>Carbonos de metileno</u>	43,3
C6, C7, C9, C11	
C33, C34	26,7
C33, C34	24,7
C33, C34	20,9
C33, C34	20,1

10 Adicionalmente, la forma VIII cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan mediante el siguiente espectro Raman que tiene picos expresados en cm^{-1} :

Espectro Raman
3065
2923
1658
1603
1531
1510
1481
1413
997
121

ES 2 558 565 T3

En una realización preferida la forma VIII cristalina de atorvastatina es un dihidrato. La forma IX cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida con un difractómetro Shimadzu con radiación $\text{CuK}\alpha$:

5

2θ	Intensidad relativa (>10 %)
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
22,4 (ancho)	33
23,2 (ancho)	63
29,0 (ancho)	15

Adicionalmente, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma IX cristalina de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió en un difractómetro Inel (capilar):

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

10

La forma X cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida con un difractómetro Shimadzu con radiación $\text{CuK}\alpha$:

2θ	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
11,8	20
16,1	13
16,9	39
19,1	100
19,8	71
21,4	49
22,3 (ancho)	36
23,7 (ancho)	37

ES 2 558 565 T3

24,4	15
28,7	31

Adicionalmente, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma X cristalina de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió en un difractómetro Inel (capilar):

2θ
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 (ancho)
24,5
28,8

5

Además, la forma X cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

Asignación	Desplazamiento químico
C12 o C25	187,0
C12 o C25	179,5
C16	165,5
C16	159,4
<u>Carbonos aromáticos</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>Carbonos de metileno</u>	43,7
C6, C7, C9, C11	40,9
C33	26,4
	25,3
C34	20,3
	18,3

10

Adicionalmente, la forma X cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan mediante el siguiente espectro Raman que tiene picos expresados en cm^{-1} :

Espectro Raman
3062
2911
1650
1603
1525
1478
1411
1369
1240
1158
1034
999
824
116

- 5 En una realización preferida, la forma X cristalina de atorvastatina es un trihidrato. La forma XI cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida con un difractómetro Shimadzu con radiación $\text{CuK}\alpha$:

2θ	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

- 10 La forma cristalina XII de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida con un difractómetro Shimadzu con radiación $\text{CuK}\alpha$:

2θ	Intensidad relativa (>10 %) ^a
5,4	11
7,7	24
8,0	25
8,6	42
8,9	25

ES 2 558 565 T3

9,9	36
10,4 (ancho)	24
12,5	18
13,9 (ancho)	9
16,2	10
17,8	70
19,4	100
20,8	51
21,7	13
22,4-22,6 (ancho)	18
24,3	19
25,5	24
26,2	11
27,1	8

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

Adicionalmente, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina XII de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió en un difractómetro Inel (capilar):

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

5

Adicionalmente, la forma cristalina XII de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan mediante el siguiente espectro Raman que tiene picos expresados en cm^{-1} :

Espectro Raman
3064
2973
2926
1652
1603
1527

ES 2 558 565 T3

1470
1410
1367
1240
1159
1034
1002
823

La forma XIII cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida con un difractómetro Shimadzu con radiación $\text{CuK}\alpha$:

5

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

La forma XIV cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación $\text{CuK}\alpha$:

10

2θ	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

La forma XV cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación $\text{CuK}\alpha$:

15

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

ES 2 558 565 T3

La forma XVI cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación $\text{CuK}\alpha$:

2θ	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

- 5 Adicionalmente, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma XVI cristalina de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió con un difractómetro Shimadzu con radiación $\text{CuK}\alpha$:

2θ
7,6
8,8
10,2
12,5
16,8
18,2
19,3
20,5
23,0
24,8

- 10 Además, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma XVI cristalina de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió en un difractómetro Inel (capilar):

2θ
5,1
6,2
7,3
8,7
10,2 (ancho)
12,0 (ancho)
12,7 (ancho)
16,7
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)

ES 2 558 565 T3

La forma XVII cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación $\text{CuK}\alpha$:

2θ	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

5

La forma cristalina XVIII de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación $\text{CuK}\alpha$:

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

10

Adicionalmente, el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina XVIII de atorvastatina expresada en términos de valores de 2θ se midió con un difractómetro Shimadzu con radiación $\text{CuK}\alpha$:

2θ
7,7
9,3
9,9
12,2
16,8
18,5

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

2θ
7,9
9,2 (ancho)
9,8 (ancho)
12,2 (ancho)

16,7 (ancho)
18,5

La forma XIX cristalina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de >10 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación $\text{CuK}\alpha$:

5

2θ	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

Como inhibidores de HMG-CoA reductasa, la forma VII cristalina novedosa de atorvastatina es útil como agente hipolipidémico y hipocolesterolémico así como agente en el tratamiento de la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer.

10

Aún una realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica para administrar una cantidad efectiva de forma VII cristalina sesquihidratada de atorvastatina en forma farmacéutica unitaria en los métodos de tratamiento mencionados anteriormente. Finalmente, la presente invención se refiere a métodos para la producción de la Forma VII, de atorvastatina.

15

Breve descripción de los dibujos

Figura 1

Difractograma de la Forma V de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

20

Figura 2

Difractograma de la Forma VI de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 3

Difractograma de la Forma VII de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

25

Figura 4

Difractograma de la Forma VIII de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

30

Figura 5

Difractograma de la Forma IX de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 6

Difractograma de la Forma X de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

35

Figura 7

Difractograma de la Forma XI de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

Figura 8

Difractograma de la Forma XII de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

40

Figura 9

Difractograma de la Forma XIII de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Shimadzu XRD-6000.

45

- Figura 10
Difractograma de la Forma XIV de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D 5000.
- 5 Figura 11
Difractograma de la Forma XV de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D 5000.
- Figura 12
Difractograma de la Forma XVI de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D 5000.
- 10 Figura 13
Difractograma de la Forma XVII de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D 5000.
- Figura 14
Difractograma de la Forma XVIII de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D 5000.
- 15 Figura 15
Difractograma de la Forma XIX de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D 5000.
- Figura 16
Difractograma de la Forma V de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Inel XRG-3000.
- 20 Figura 17
Difractograma de la Forma VI de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Inel XRG-3000.
- Figura 18
Difractograma de la Forma VII de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Inel XRG-3000.
- 25 Figura 19
Difractograma de la Forma VIII de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Inel XRG-3000.
- 30 Figura 20
Difractograma de la Forma IX de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Inel XRG-3000.
- Figura 21
Difractograma de la Forma X de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Inel XRG-3000.
- 35 Figura 22
Difractograma de la Forma XII de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Inel XRG-3000.
- Figura 23
Difractograma de la Forma XVI de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Inel XRG-3000.
- 40 Figura 24
Difractograma de la Forma XVIII de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Inel XRG-3000.
- 45 Figura 25
Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido con bandas laterales de rotación identificadas por un asterisco de la Forma V de atorvastatina.
- 50 Figura 26
Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido con bandas laterales de rotación identificadas por un asterisco de la Forma VI de atorvastatina.
- Figura 27
Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido con bandas laterales de rotación identificadas por un asterisco de la Forma VII de atorvastatina.
- 55 Figura 28
Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido con bandas laterales de rotación identificadas por un asterisco de la Forma VIII de atorvastatina.
- 60 Figura 29
Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido de la Forma X de atorvastatina.
- 65 Figura 30
Espectro Raman de la Forma V.

Figura 31

Espectro Raman de la Forma VI.

Figura 32

Espectro Raman de la Forma VII.

Figura 33

Espectro Raman de la Forma VIII.

Figura 34

Espectro Raman de la Forma X.

Figura 35

Espectro Raman de la Forma XII.

Descripción detallada de la invención

La forma cristalina 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 de atorvastatina pueden caracterizarse por sus patrones de difracción de rayos X de polvo, por sus espectros de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN), y/o sus espectros Raman.

Difracción de rayos X de polvo

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

Las Formas V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, o XIX de atorvastatina se caracterizaron por sus patrones de difracción de rayos X de polvo. Por lo tanto, los patrones de difracción de rayos X de las Formas V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o la Forma XIII de atorvastatina se llevaron a cabo en un difractor de rayos X de polvo Shimadzu XRD-6000 usando radiación $\text{CuK}\alpha$. El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del tubo se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y de dispersión se fijaron a 1° , y la ranura de recepción se fijó a 0,15 mm. La radiación difractada se detectó mediante un detector de centelleo de NaI. Se usó un barrido continuo theta-dos theta a $3^\circ/\text{min}$ ($0,4 \text{ s}/0,02^\circ$ etapa) desde $2,5$ hasta $40^\circ 2\theta$. Se analizó un patrón de silicio cada día para comprobar la alineación del instrumento. Los patrones de difracción de rayos X de las Formas XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, y XIX se llevaron a cabo en un difractor Bruker D5000 usando radiación de cobre, ranuras fijas (1,0, 1,0, 0,6 mm), y un detector de estado sólido KeveX. Se recogieron datos desde $3,0$ hasta $40,0$ grados en 2θ usando un tamaño de etapa de $0,04$ grados y un tiempo de etapa de 1,0 segundos. Debe indicarse que Bruker Instruments adquirió Siemens; por lo tanto, un instrumento Bruker D 5000 es esencialmente el mismo que un 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 llevaron a cabo en un difractor Inel. Los análisis de difracción de rayos X se llevaron a cabo en un difractor Inel XRG-3000, equipado con un detector Curved Position Sensitive (CPS) con un intervalo 2θ de 120 grados. Los datos en tiempo real se recogieron usando radiación $\text{CuK}\alpha$ iniciando a aproximadamente $4^\circ 2\theta$ a una resolución de $0,03^\circ 2\theta$. 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 cuenta la dispersión de fondo (por ejemplo, la dispersión del capilar).

Para realizar una medición de difracción de rayos X de polvo en un instrumento Shimadzu o Bruker como los usados para las mediciones indicadas en este documento, la muestra normalmente 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 de muestra apropiada. 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 incidente y el plano del soporte. Las diferencias de medición asociadas con tales análisis de rayos X de polvo resultan de varios factores que incluyen: (a) errores en la preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra), (b) errores instrumentales (por ejemplo, errores de muestras planas), (c) errores de calibración, (d) errores del operario (incluyendo los errores presentes cuando se determinan las ubicaciones de los picos), y (e) orientación preferida. Los errores de calibración y los errores de altura de muestra a menudo dan como resultado un desplazamiento de todos los picos en la misma dirección y en la misma cantidad. Pequeñas diferencias en la altura de 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 muestra de 1 mm condujeron a desplazamientos de los picos tan altos como de $1^\circ 2\theta$ (Chen, et al., *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 muestra (a) y la orientación preferida (e). Puesto que, cuando se usan capilares, la altura de la muestra no se establece manualmente, las ubicaciones de los picos a partir de las mediciones Inel normalmente son más precisas que las del instrumento Shimadzu o Bruker. Tal 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 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 enumera los 2θ e intensidades relativas de todas las líneas en la muestra con una intensidad relativa de $>10\%$ para las formas cristalinas V-XIX de atorvastatina. Los números enumerados en esta tabla son números redondeados.

Tabla 1. Intensidades y ubicaciones de pico de todas las líneas de difracción con intensidad relativa mayor del 10 %^a para las Formas V a XIX (medido en un difractómetro Shimadzu)

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 %)
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		
						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-	18
														22,6*	
										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

Forma XII		Forma XIV		Forma XV		Forma XVI		Forma XVII		Forma XVIII		Forma XIX	
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 %)
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-	20			18,9	86
						20,1-	37	16,5*	28			20,8	94
						20,4*	32	17,5*	46			23,6*	38
						21,2-	38	19,0*	65			25,5*	32
						21,9*	35	19,5	47				
						22,9-	35	20,2*	64				
						23,3*	35	21,3	55				
						24,4-	35	21,6	45				
						25,0*	35	22,0					

* Ancho

Formas XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, y XIX se midieron en un difractor Brucker D-5000.

^a Intensidad relativa para la Forma V 4,9 (ancho) 2θ es 9; Forma VI 13,8 2θ es 9; Forma VIII 12,8 2θ es 6 y 13,8 2θ es 4; y Forma XII 13,9 (ancho) 2θ es 9 y 27,1 2θ es 8.

Debido a que solo se conocen 19 formas cristalinas de atorvastatina, cada forma puede identificarse y distinguirse de las otras formas cristalinas por o bien una combinación de líneas o un patrón que es diferente de la difracción de rayos X de polvo de las otras formas.

- 5 Por ejemplo, la Tabla 2 enumera la combinación de picos 2θ para las Formas V a XIX de atorvastatina, es decir, un conjunto de líneas de difracción de rayos X que son únicas para cada forma. Las Formas I a IV de atorvastatina divulgadas en las patentes de los Estados Unidos con n.º 5.969.156 y 6.121.461 se incluyen para la comparación.

Tabla 2. Combinación única de picos 2θ 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	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	

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	8,9	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		

* Ancho

Las Formas I a XIII se midieron en un difractor Shimadzu XRD-6000. Las Formas XIV a XIX se midieron en un difractor Bruker D 5000I. Los picos 2θ de la Forma II proceden de la patente de Estados Unidos con n.º 5.969.156.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR EN ESTADO SÓLIDO (RMN)

Metodología

5 Los espectros de RMN de ^{13}C en estado sólido se obtuvieron en instrumentos Tecmag a 270 o 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 de 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 cristalinas V, VI, VII, VIII y X de atorvastatina.

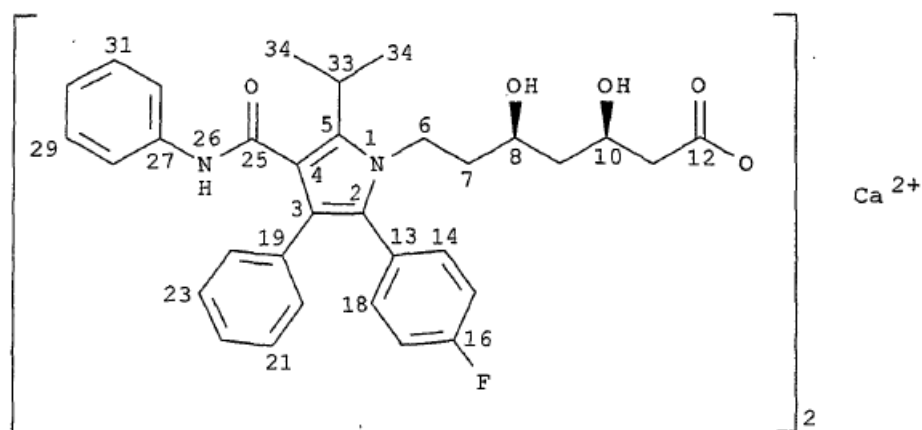


Tabla 3. Desplazamiento químicos para las Formas V, VI, VII, VIII y X de atorvastatina

V	Desplazamiento químico			
	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				
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

5 Formas V, VI, VII, VIII y X: Aquí se muestra la intensidad relativa de los picos sobre 20 (CPMAS de 4,5, 4,6, 4,7 o 4,9 KHz). Los espectros se obtuvieron usando dos velocidades diferentes de rotación sobre el ángulo mágico para determinar las bandas laterales de rotación. Forma X: Aquí se muestra la intensidad relativa de los picos sobre 20 (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 $\pm 1,0$ ppm. Como comparación, se incluyen las Formas I a IV de atorvastatina.

10

Tabla 4. Picos únicos de RMN de 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	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						

Espectroscopía Raman

Metodología

15 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 1064 nm y aproximadamente 0,45 W de potencia del láser de itrio aluminio granate dopado 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.

20

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

25

Tabla 5. Lista de picos 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
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	

Se muestra la intensidad relativa de picos sobre 20.

La Tabla 6 enumera picos Raman únicos para las Formas V, VI, VII, VIII, X y XII de atorvastatina, es decir, solo una forma de cada tiene un pico con $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$. En el caso de las Formas VI y X, es una combinación única de picos. Para la comparación se incluyen las Formas I a IV de atorvastatina.

5

Tabla 6. Picos únicos 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		1481	2911	
1439		1510	132	130	1556		1413	1525	
142		1481			1525		121	1240	
		1427							
		1182							
		859							

* Combinación única de picos Raman

Las Formas V a XIX cristalinas de atorvastatina pueden existir en formas anhidras así como en formas hidratadas y solvatadas. En general, las formas hidratadas son equivalentes a las formas no hidratadas. 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 cristalinas de atorvastatina contienen aproximadamente 3 mol de agua. Preferiblemente, las formas V, X y XV de atorvastatina contienen aproximadamente 3 mol de agua.

10

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

15

Las Formas XVI-XIX cristalinas pueden existir como solvato.

Las formas cristalinas de atorvastatina independientemente de la magnitud de la hidratación y/o solvatación tienen difractogramas de rayos X de polvo equivalentes, ssNMR, o espectros Raman.

20

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 de 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 gaseoso, las formas cristalinas solo 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. *Pharmaceuticals. The Science of Dosage Form Design. Reformulation*, Aulton M.E. ed., Churchill Livingstone, 1988;13:237).

25

30

Las nuevas formas cristalinas de atorvastatina descritas en el presente documento tienen propiedades ventajosas. La Forma VII tiene una buena estabilidad química, que es comparable con la Forma I (divulgada en la patente de Estados Unidos con n.º 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.

40

La capacidad de un material de formar buenos comprimidos a escala comercial depende de varias 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

45

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.+

5 Es decir, la Forma VIII tiene menos agua que la Forma I (dihidrato frente a trihidrato) y por lo tanto un gramo de Forma VIII contiene más moléculas de atorvastatina.

La Forma X es ventajosa porque puede prepararse a partir del sistema isopropanol (IPA):agua menos tóxico, evitando así el sistema metanol:agua más tóxico.

10 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 ventajosas cuando se usan métodos que implican altas temperaturas. La Forma XII también se prepara a partir del sistema de tetrahidrofurano (THF) - agua menos tóxico.

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

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de las formas cristalinas V a XIX de atorvastatina que comprende cristalizar atorvastatina en una solución en condiciones que proporcionan formas cristalinas V a XIX de atorvastatina.

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

25 El compuesto de la presente invención puede prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede administrarse por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Es decir, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención puede administrarse transdérmicamente. Será evidente para los expertos en la técnica que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender como componente activo o bien el compuesto o bien una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la presente invención.

35 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir del compuesto de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser o bien sólidos o bien 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.

40 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente dividido.

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

45 Los polvos y comprimidos preferentemente contienen del dos o diez a aproximadamente el setenta por ciento del compuesto activo. Son vehículos adecuados 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 para chupar como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para administración oral.

55 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 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.

60 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 disolución en solución acuosa de polietilenglicol.

65 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.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse 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 bien conocidos.

5 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 emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

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

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

20 En el uso terapéutico como agentes hipolipidémicos y/o hipocolesterolémicos y como agentes para tratar la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer, la Forma VII cristalina de atorvastatina se administra a una dosificación inicial de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 80 mg al día. Se prefiere un intervalo de dosis diario de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg. Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad del estado a tratar y el compuesto que se emplea. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en esas circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea.

30 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los procedimientos preferidos de los inventores para preparar el compuesto de la invención. Los ejemplos que entran en la materia objeto reivindicada representan realizaciones de la invención. Todos los otros ejemplos son ejemplos de referencia.

35 EJEMPLO 1

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 (Formas V-XIX de atorvastatina)

40 **Forma V de atorvastatina**

Método A

45 Atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) se suspendió en una mezcla de acetonitrilo/agua (9:1) para proporcionar la forma V cristalina de atorvastatina.

Método B

50 La forma I cristalina de atorvastatina cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.969.156) se suspendió en una mezcla de acetonitrilo/agua (9:1) a 60 °C durante la noche, se filtró y se secó al aire para proporcionar la forma V cristalina de atorvastatina.

Método C

55 Atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) se sometió a vapores de acetonitrilo/agua (9:1) para proporcionar la forma V cristalina de atorvastatina.

Método D

60 Se añadió acetonitrilo a una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en tetrahidrofurano/agua (9:1) y se enfrió para proporcionar la forma V cristalina de atorvastatina.

Método E

Se añadió acetonitrilo a una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en dimetilformamida/agua y la evaporación rápida proporciona la forma V cristalina de atorvastatina.

5

Método F

Atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) se difundió en un vapor de acetonitrilo/agua (9:1) para proporcionar la forma V cristalina de atorvastatina.

10 Forma V cristalina de atorvastatina, p.f. 171,4 °C, trihidrato
Karl Fischer 4,88 % (3 mol de agua).

Forma VI de Atorvastatina15 Método A

Atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) se colocó en una jarra de vapor que contenía dimetilformamida/agua (9:1) durante 20 días para proporcionar la forma VI cristalina de atorvastatina.

20 Método B

La evaporación rápida de una solución de dimetilformamida/agua de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) proporcionó la forma VI cristalina de atorvastatina.

25 Método C

La evaporación rápida de una solución de dimetilformamida/agua (saturada) de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) sembrada con la forma VI cristalina proporcionó la forma VI cristalina de atorvastatina.

30

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

Forma VII de Atorvastatina35 Método A

Una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en acetona/agua (1:1) (5,8 mg/ml) se agitó durante la noche. Se formó un sólido que se filtró para proporcionar la forma VII cristalina de atorvastatina.

40

Método B

Una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en acetona/agua (1:1) se evaporó a 50 °C para proporcionar la forma VII cristalina de atorvastatina.

45

Método C

Una solución saturada de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en acetona/agua (1:1) se sembró con la forma VII cristalina de atorvastatina para proporcionar la forma VII cristalina de atorvastatina.

50

Método D

La evaporación rápida de una solución saturada de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en acetona/agua (1:1) se sembró con la forma VII cristalina para proporcionar la forma VII cristalina de atorvastatina.

55

Forma VII cristalina de atorvastatina, p.f. 195,9 °C, 1,5 hidrato
Karl Fischer 2,34 % (1,5 mol de agua).

60 **Forma VIII de Atorvastatina**Método A

Una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en dimetilformamida/agua (saturada) (9:1), se sembró con la forma VII cristalina y se evaporó para proporcionar la forma VIII cristalina de atorvastatina.

65

Método B

La evaporación rápida de una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en dimetilformamida/agua (9:1) proporciona la forma VIII cristalina de atorvastatina.

5 Forma VIII cristalina de atorvastatina, p.f. 151 °C, dihidrato
Karl Fischer 2,98 % (2 mol de agua).

Forma IX de Atorvastatina10 Método A

Una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en acetona/agua (6:4) (3,4 mg/ml) se evaporó en un evaporador rotatorio para proporcionar la forma IX cristalina de atorvastatina.

15 Método B

Una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en acetona/agua (6:4) se filtró, se sembró con la forma IX cristalina evaporada en un evaporador rotatorio para proporcionar la forma IX cristalina de atorvastatina.

20 Método C

Una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en acetona/agua (6:4) se agitó durante 0,5 horas, se filtró, se evaporó en el evaporador rotatorio para concentrar la solución, y se secó en un horno de vacío para proporcionar la forma IX cristalina de atorvastatina.

25

Forma X de Atorvastatina30 Método A

Una suspensión de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en isopropanol/agua (9:1) se agitó durante algunos días, se filtró y se secó al aire para proporcionar la forma X cristalina de atorvastatina.

35 Método B

Una suspensión de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en isopropanol/agua (9:1) se agitó durante 5 días, se filtró y se secó al aire para proporcionar la forma X cristalina de atorvastatina.

40 Método C

Una solución saturada de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en isopropanol/agua (9:1) se agitó durante 2 días, se filtró y se secó al aire para proporcionar la forma X cristalina de atorvastatina.

45 Forma X cristalina de atorvastatina, p.f. 180,1 °C, trihidrato
Karl Fischer 5,5 % (3,5 mol de agua).

Forma XI de Atorvastatina

50 Una solución de atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995) en acetonitrilo/agua (9:1) se filtró y se dejó evaporar lentamente para proporcionar la forma XI cristalina de atorvastatina.

Forma XII de Atorvastatina

55 La forma I cristalina de atorvastatina cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.969.156) se suspendió en tetrahidrofurano/agua (2:8) a 90 °C durante 5 días, se filtró y se secó al aire para proporcionar la forma cristalina XII de atorvastatina.

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

60 **Forma XIII de Atorvastatina**

La forma I cristalina de atorvastatina cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.969.156) se añadió a 10 ml de agua:metanol 2:8 para dejar una capa de sólido en el fondo de un vial. La suspensión se calentó hasta aproximadamente 70 °C durante 5 días. El sobrenadante se retiró, y el sólido se secó al aire para proporcionar la forma XIII cristalina de atorvastatina.

65

Forma XIV de Atorvastatina

5 Atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995), 1 g, se suspendió durante 3 semanas en 45 ml de alcohol isopropílico/5 ml de agua (9:1) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para proporcionar la forma XIV cristalina de atorvastatina después de secar a temperatura ambiente.

10 La calorimetría diferencial de barrido (DSC) indica un acontecimiento de desolvatación lenta 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 infrarroja termográfica (TG-1R) muestra que el compuesto contiene agua. Karl Fischer muestra que el compuesto contiene un 5,8 % de agua.

Forma XV de Atorvastatina

15 Atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995), 1 g, se suspendió durante 3 semanas en 45 ml de acetonitrilo/5 ml de agua (9:1) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para proporcionar la forma XV cristalina de atorvastatina después de secar a temperatura ambiente. DSC indica un acontecimiento de desolvatación lenta 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 muestra que el compuesto contiene agua.

Forma XVI de Atorvastatina

20 Atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995), 1 g, se suspendió durante aproximadamente 1 día en 9:1 acetonitrilo/agua a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para proporcionar la forma XVI cristalina de atorvastatina después de secar a temperatura ambiente. DSC indica una endoterma ancha a una temperatura pico de 72 °C y una endoterma con temperatura de aparición de 164 °C. El perfil de pérdida de peso mediante análisis termográfico (TGA) indica una pérdida de peso total de aproximadamente el 7 % a de 30 °C a 160 °C. El análisis de combustión indica que el análisis de TGA y Karl Fischer (muestra un 7,1 % de agua) indica que el compuesto es un solvato de tetrahidrato/acetonitrilo.

Forma XVII de Atorvastatina

30 Atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995), 0,5 g, se suspendió durante aproximadamente 2 días en 5 ml de dimetilformamida (DMF)/agua 9:1 que contiene 25 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para proporcionar la forma XVII cristalina de atorvastatina después de secar a temperatura ambiente. DSC mostró múltiples endotermas anchas indicando que el compuesto era un solvato.

Forma XVIII de Atorvastatina

40 La forma XVI cristalina de atorvastatina, 0,5 g, se secó durante aproximadamente 1 día a temperatura ambiente para proporcionar la forma cristalina XVIII de atorvastatina. DSC mostró una endoterma ancha a baja temperatura indicando que el compuesto era un solvato. El análisis de Karl Fischer mostró que el compuesto contenía un 4,4 % de agua.

Forma XIX de Atorvastatina

50 Atorvastatina amorfa cálcica (patente de Estados Unidos con n.º 5.273.995), 0,4 g, se suspendió durante aproximadamente 7 días en 4 ml de metil etil cetona a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para proporcionar la forma XIX cristalina de atorvastatina después de secar a temperatura ambiente. DSC indicó un acontecimiento de desolvatación lenta a aproximadamente 50 °C (pico) seguido de una fusión a aproximadamente 125 °C. El análisis de TGA indica que el compuesto es un solvato que se desolvata a baja temperatura.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma VII cristalina de atorvastatina sesquihidratada que tienen una difracción de rayos X de polvo que contiene los siguientes valores de 2θ medidos usando radiación $\text{CuK}\alpha$: 8,6, 10,2, 12,4 (ancho), 12,8 (ancho), 17,6, 18,3 (ancho), 19,3, 22,2 (ancho), 23,4 (ancho), 23,8 (ancho) y 25,5 (ancho).
- 10 2. Una forma VII cristalina de atorvastatina sesquihidratada de acuerdo con la reivindicación 1 además **caracterizada por** un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón: 20,2, 24,9, 26,3, 40,3, 43,5, 66,2, 68,3, 70,3, 74,5, 119,2, 122,3, 128,3, 137,6, 159,2, 166,5, 176,8, 183,3 y 186,5.
- 15 3. Una forma VII cristalina de atorvastatina sesquihidratada de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, además **caracterizada por** un espectro Raman que tiene los siguientes picos expresados en cm^{-1} : 114, 824, 998, 1034, 1159, 1368, 1397, 1412, 1476, 1524, 1603, 1649, 2927 y 3060.
- 20 4. Un método para la preparación de la forma VII cristalina de atorvastatina sesquihidratada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende las etapas de agitar una solución de atorvastatina amorfa cálcica en acetona/agua (1:1) durante la noche y filtrar un sólido formado para proporcionar la forma VII cristalina de atorvastatina.
- 25 5. Un método para la preparación de la forma VII cristalina de atorvastatina sesquihidratada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende la etapa de evaporar una solución de atorvastatina amorfa cálcica en acetona/agua (1:1) a $50\text{ }^\circ\text{C}$ para proporcionar la forma VII cristalina de atorvastatina.
- 30 6. Una composición farmacéutica que comprende la forma VII cristalina de atorvastatina sesquihidratada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
7. La forma VII cristalina de atorvastatina sesquihidratada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, osteoporosis o enfermedad de Alzheimer.

FIG. 1

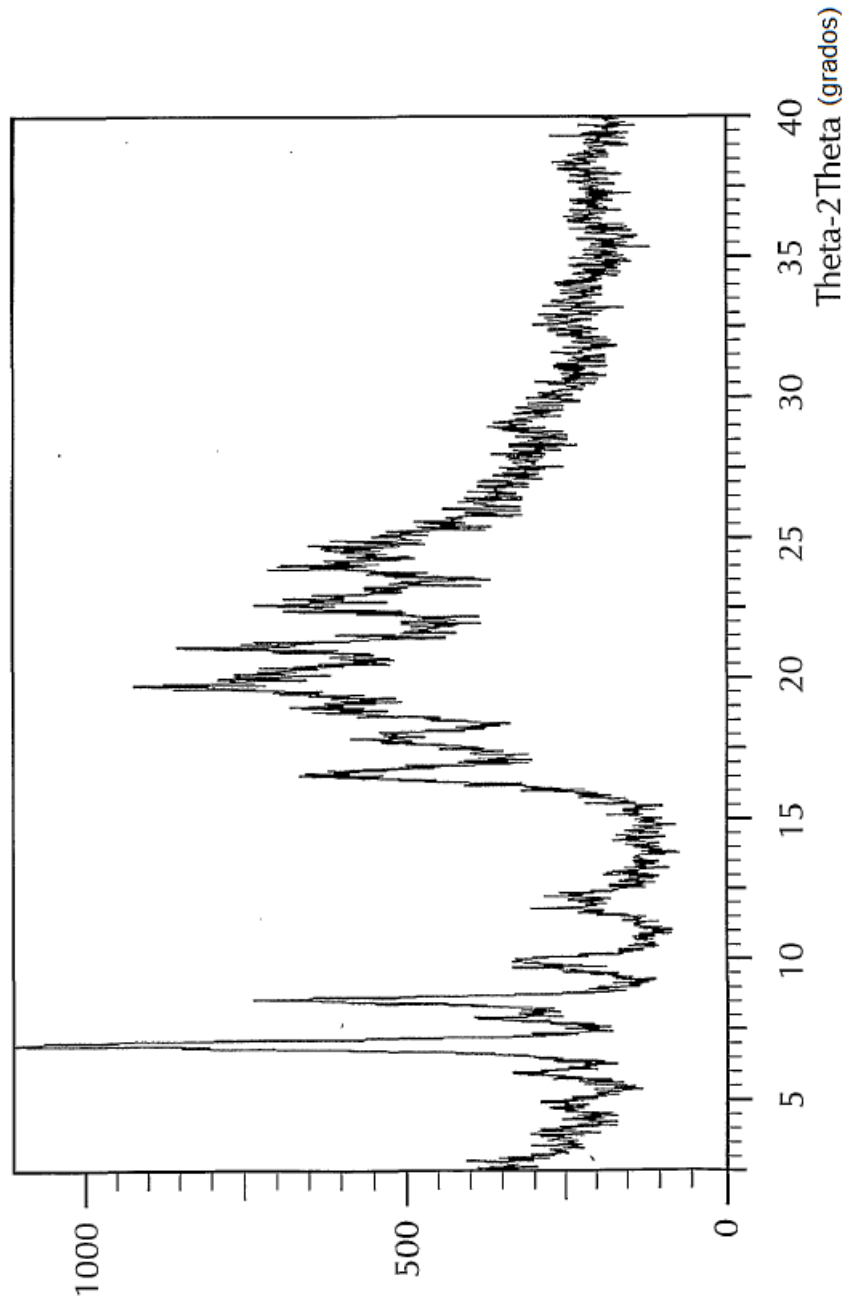


FIG. 2

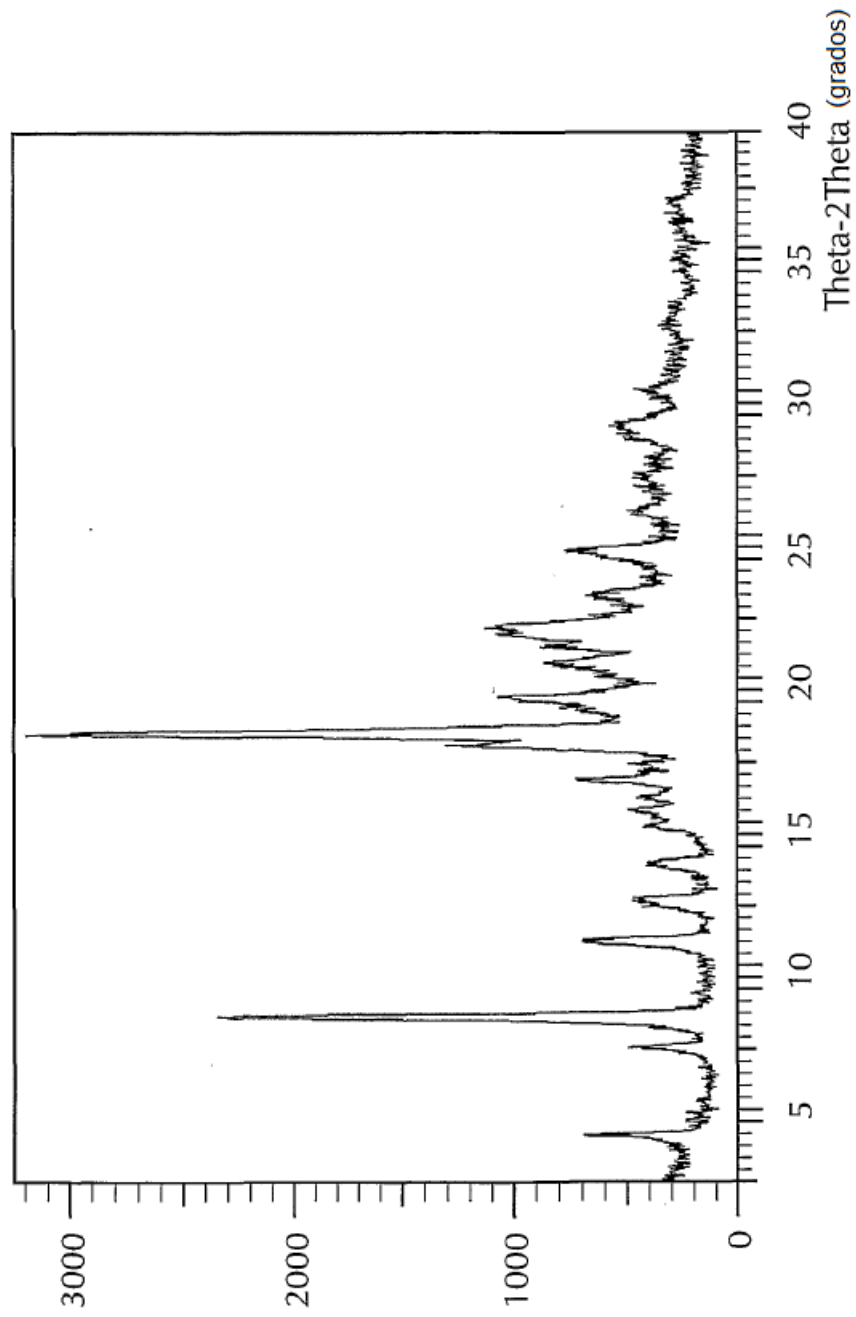


FIG. 3

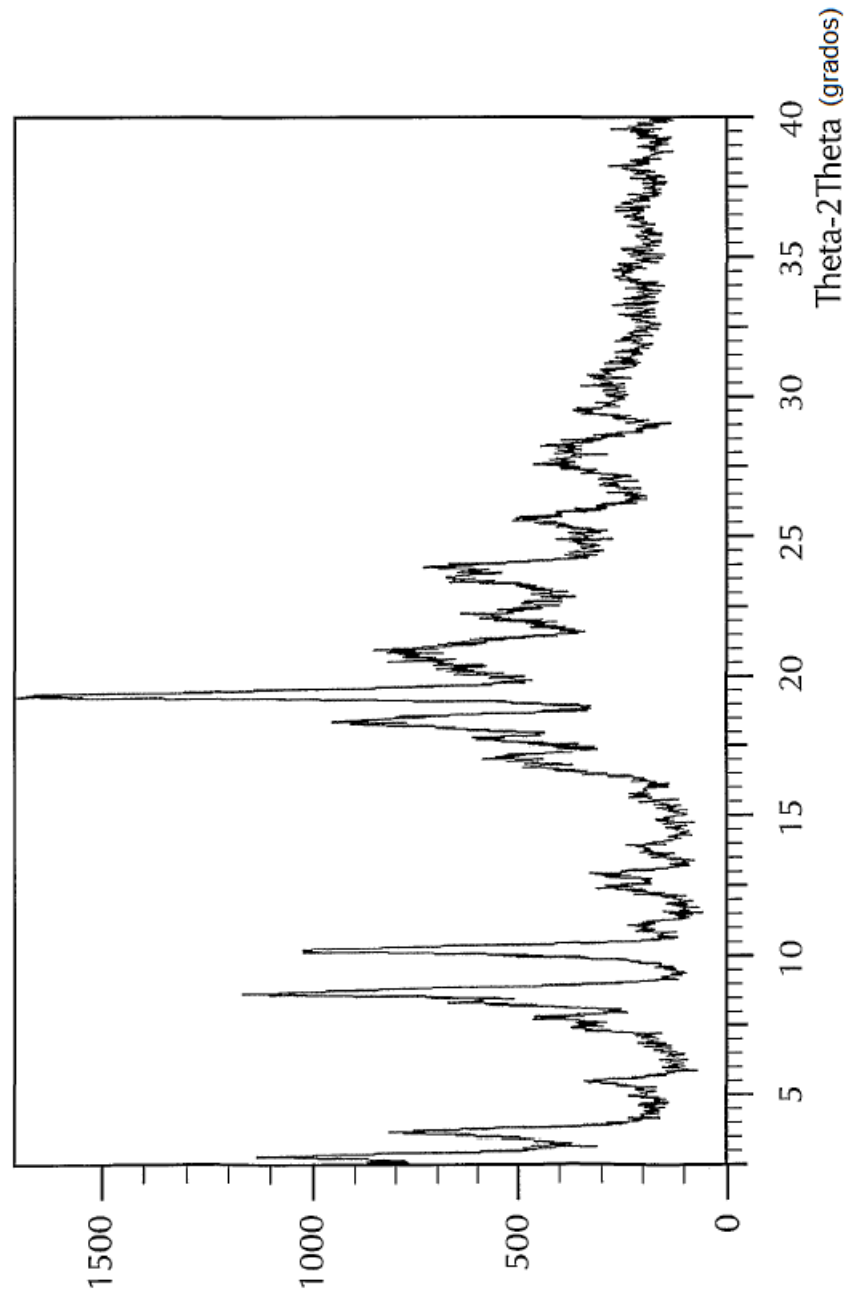


FIG. 4

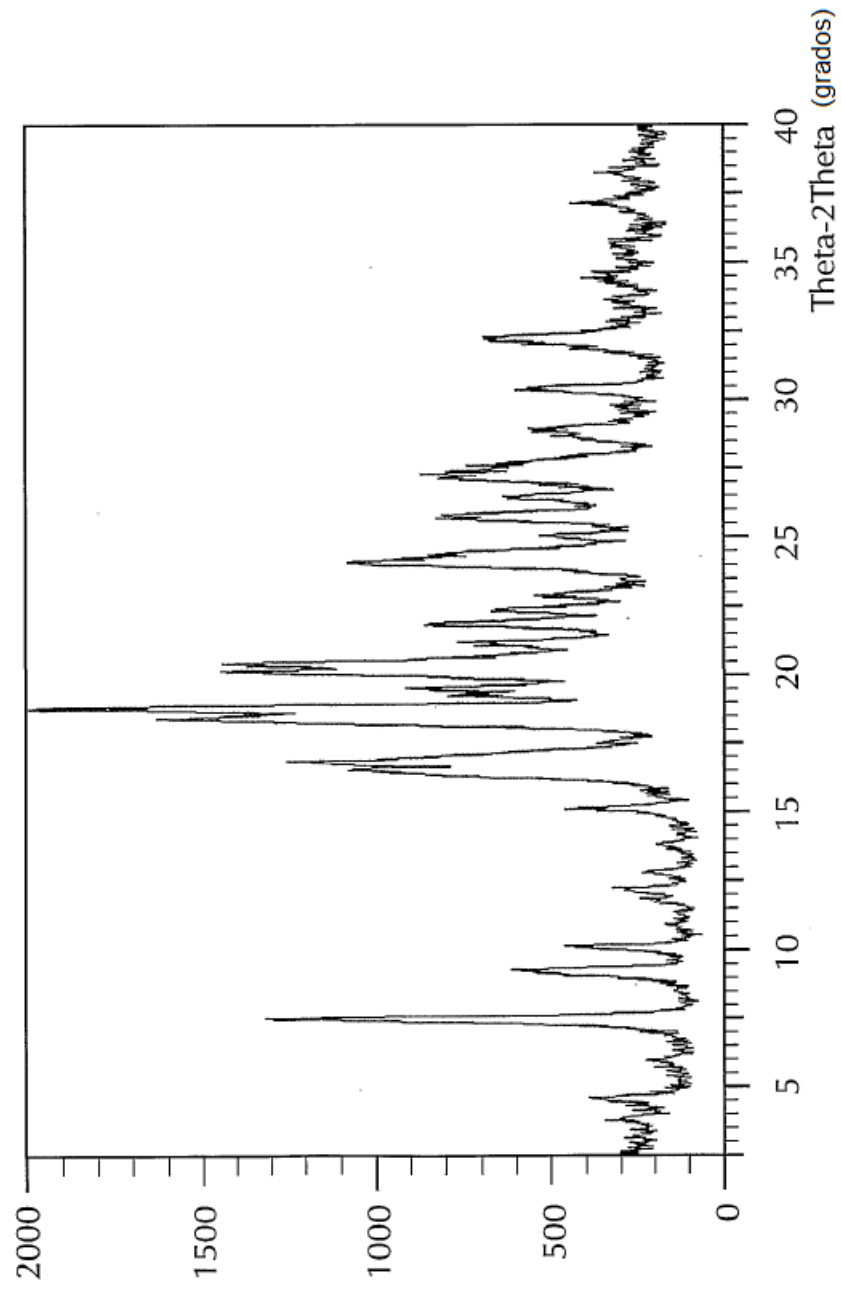


FIG. 5

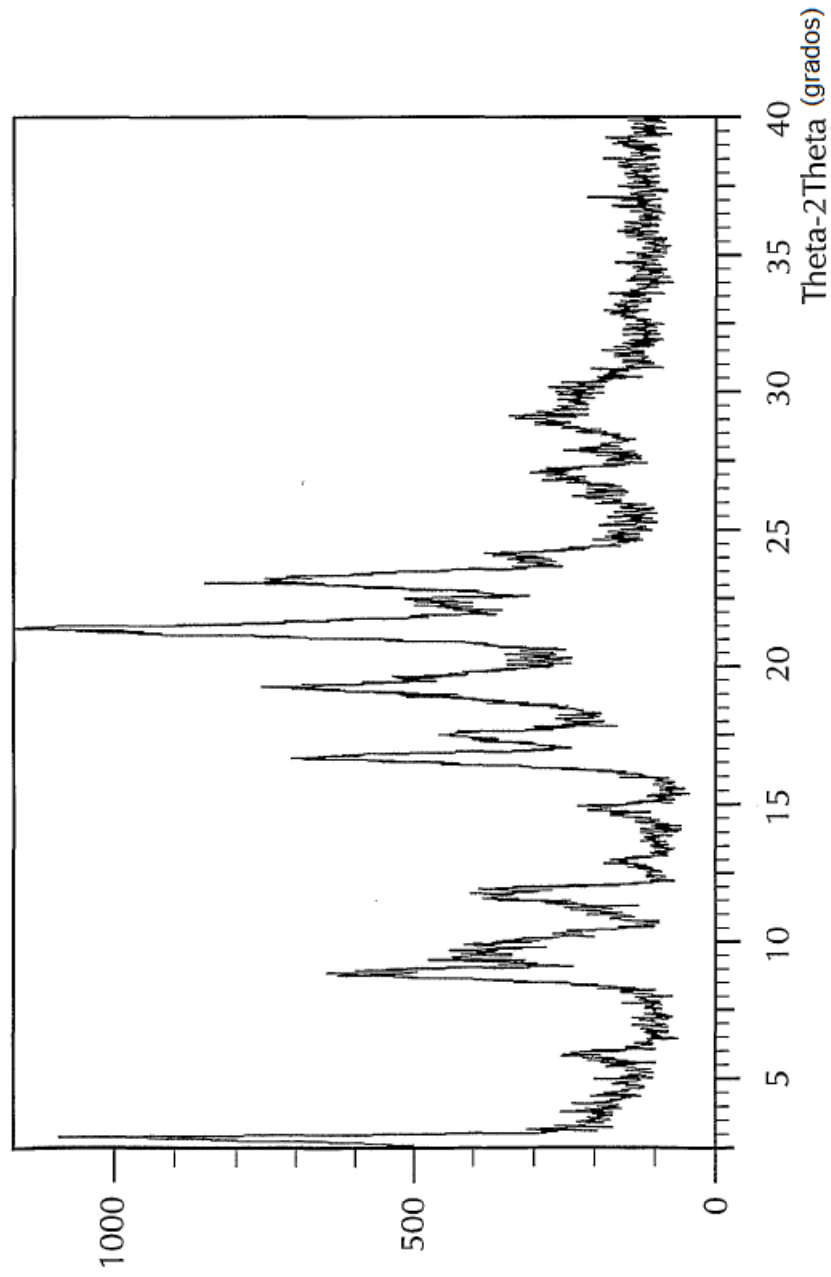


FIG. 6

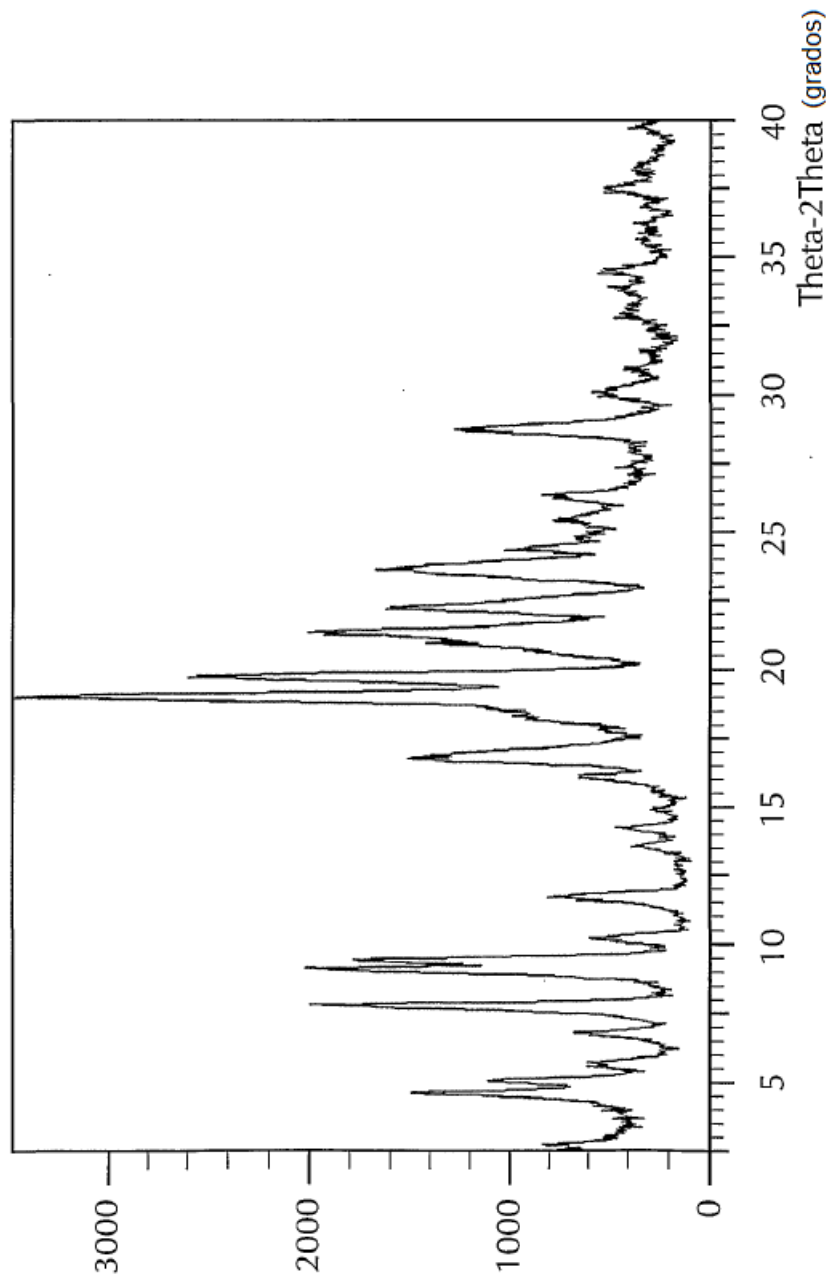


FIG. 7

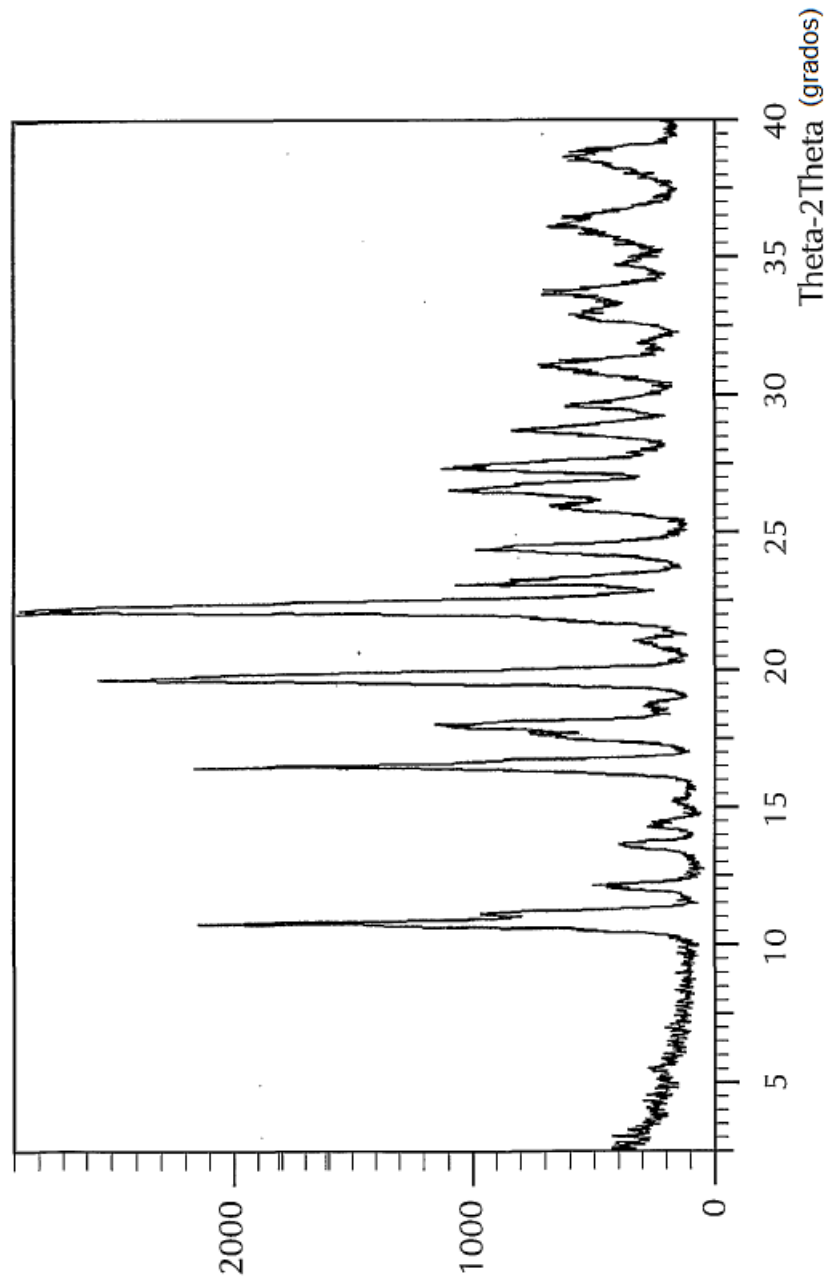


FIG. 8

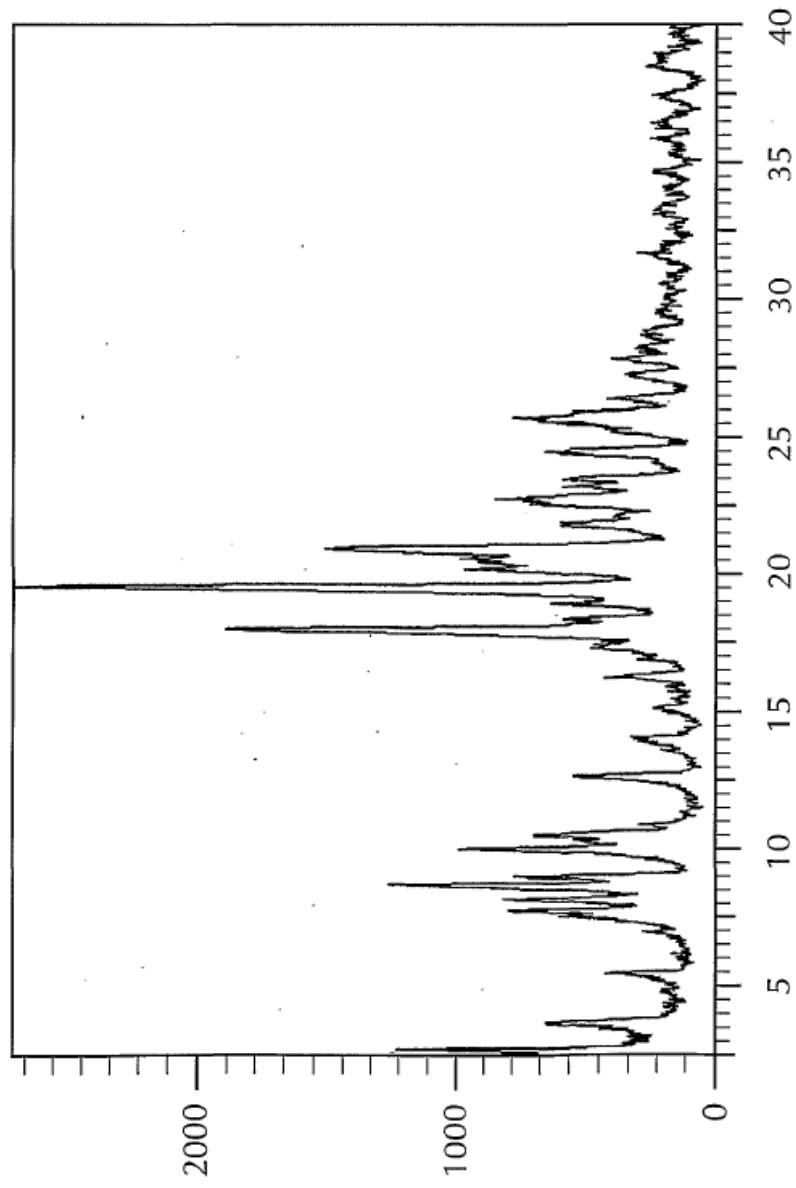


FIG. 9

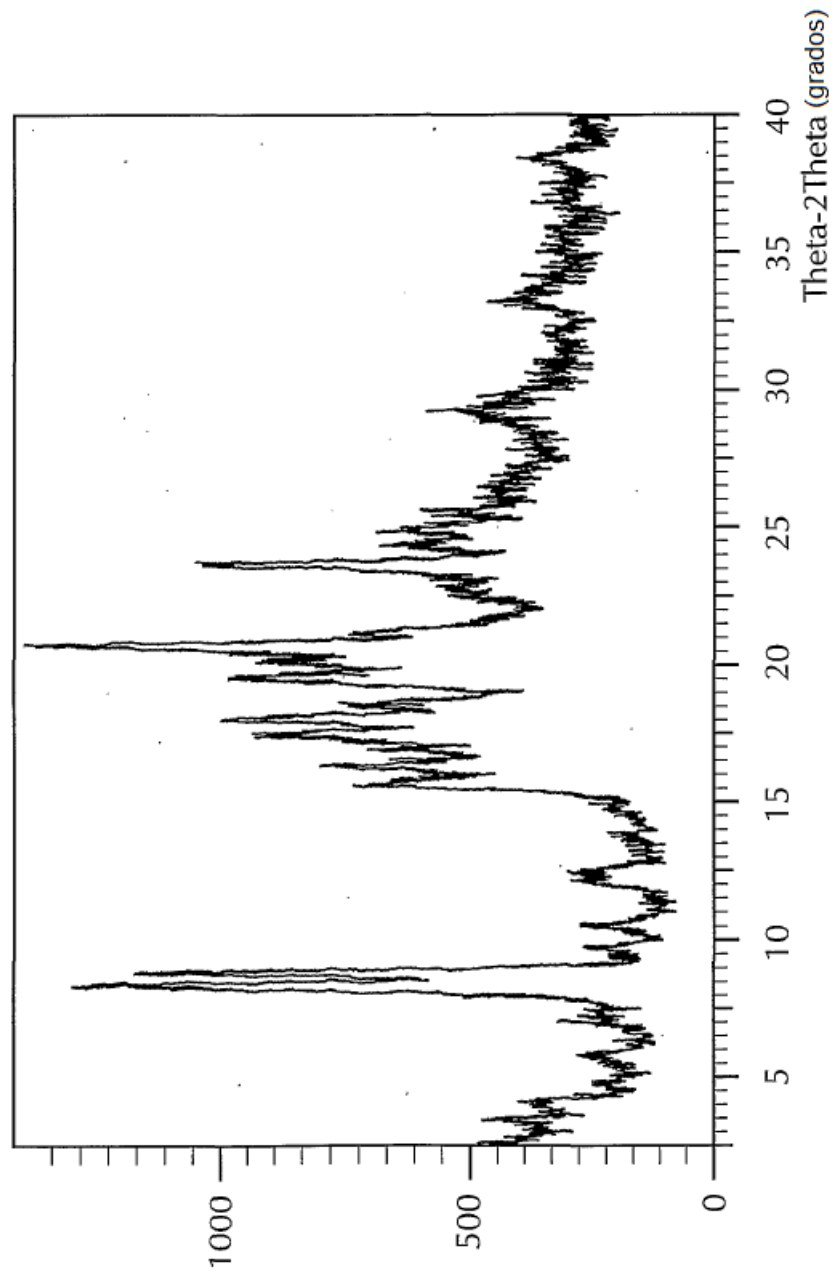


FIG. 10

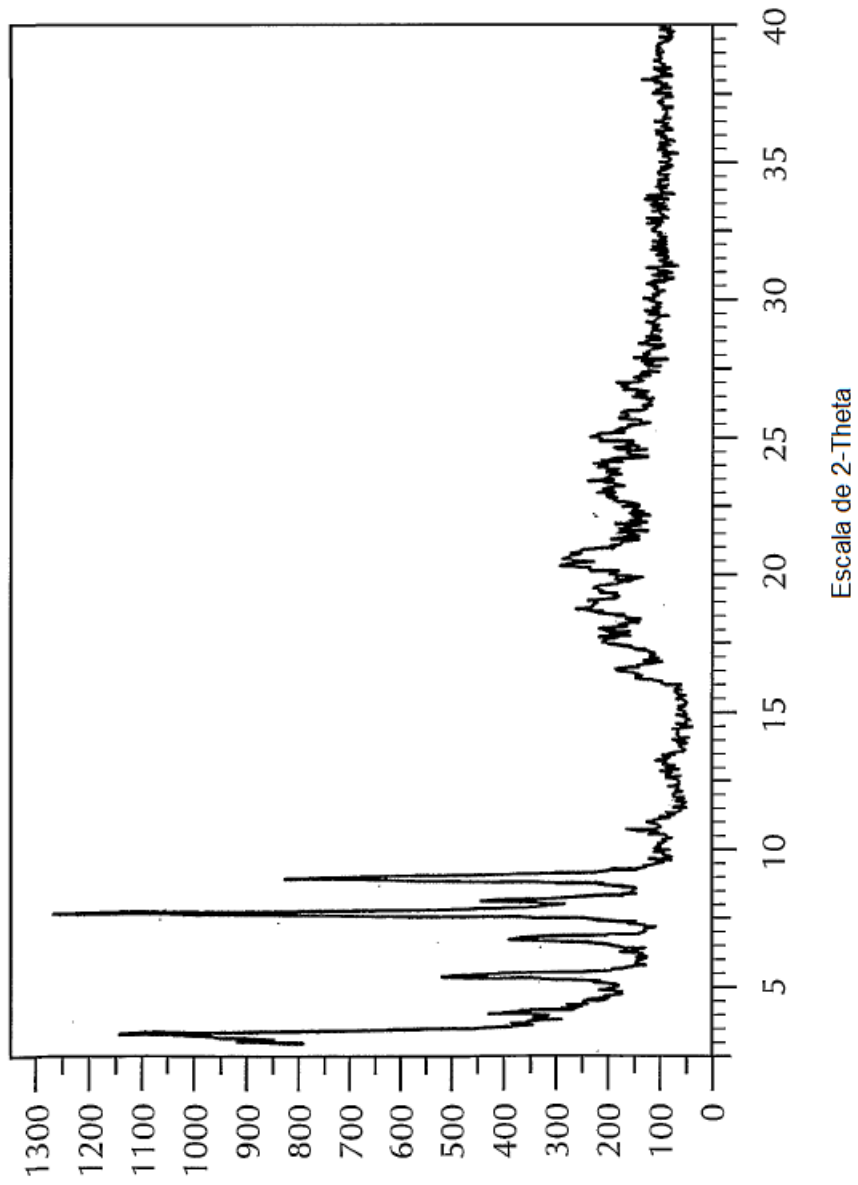


FIG. 11

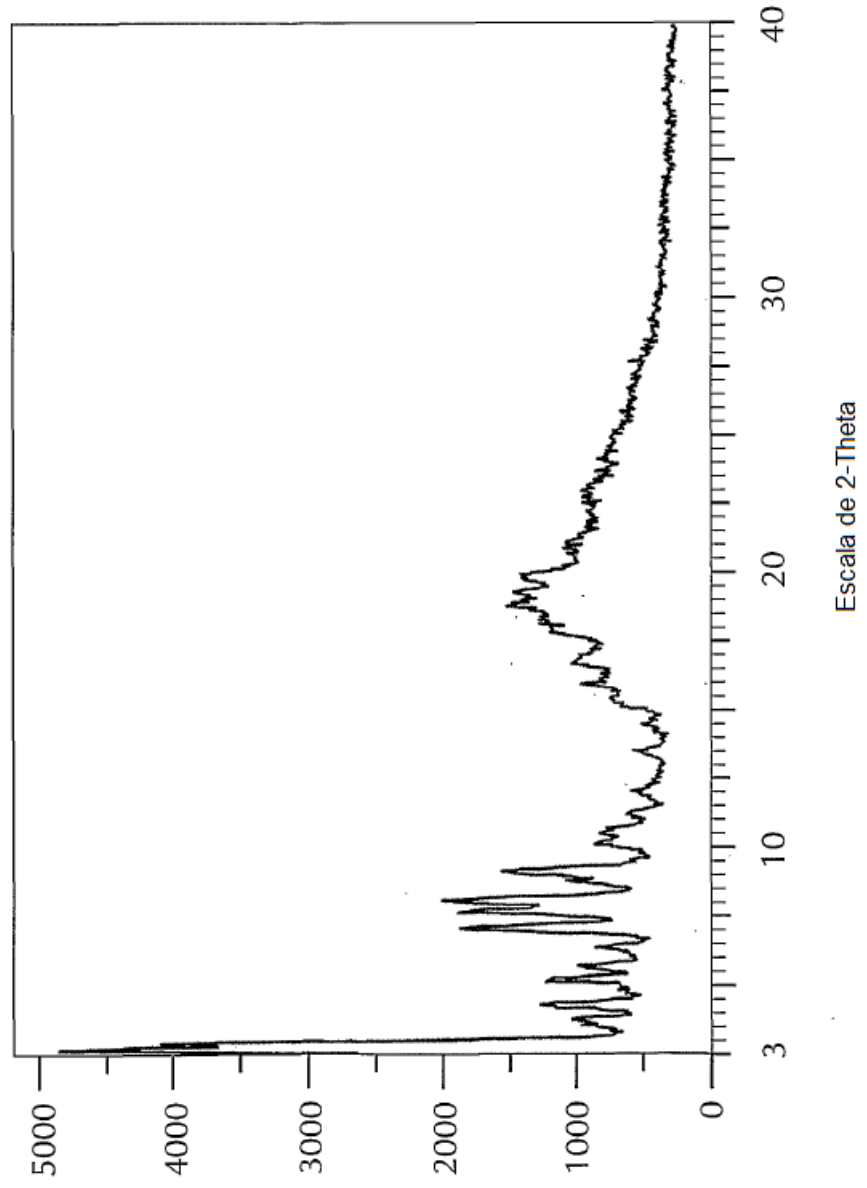


FIG. 12

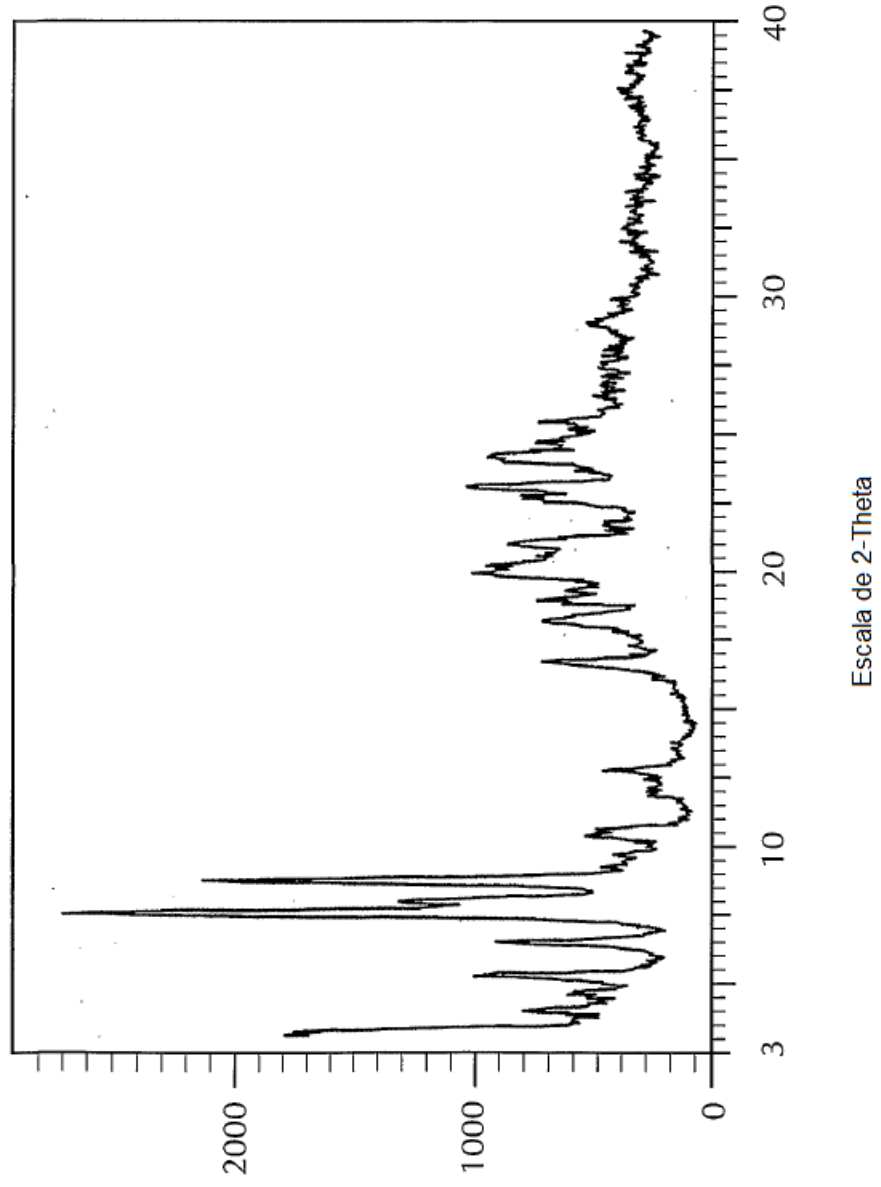


FIG. 13

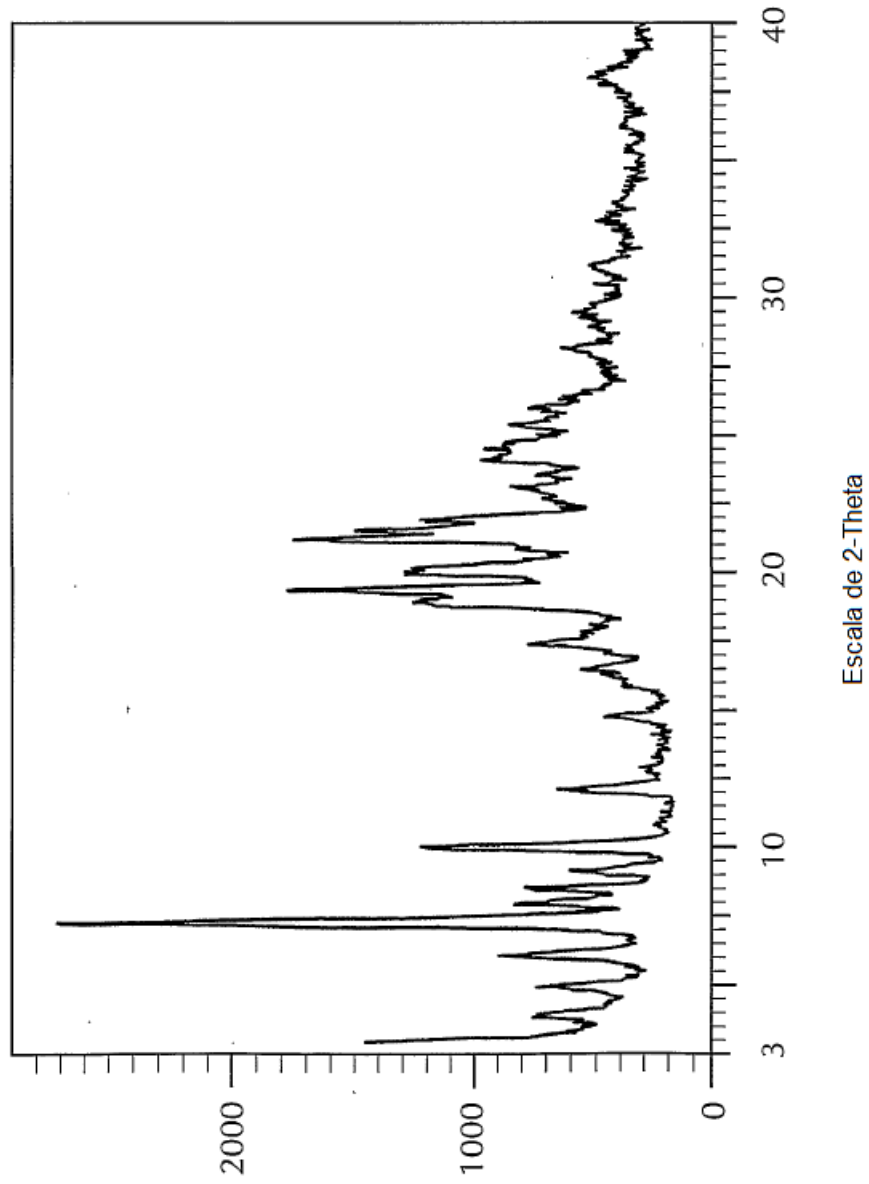


FIG. 14

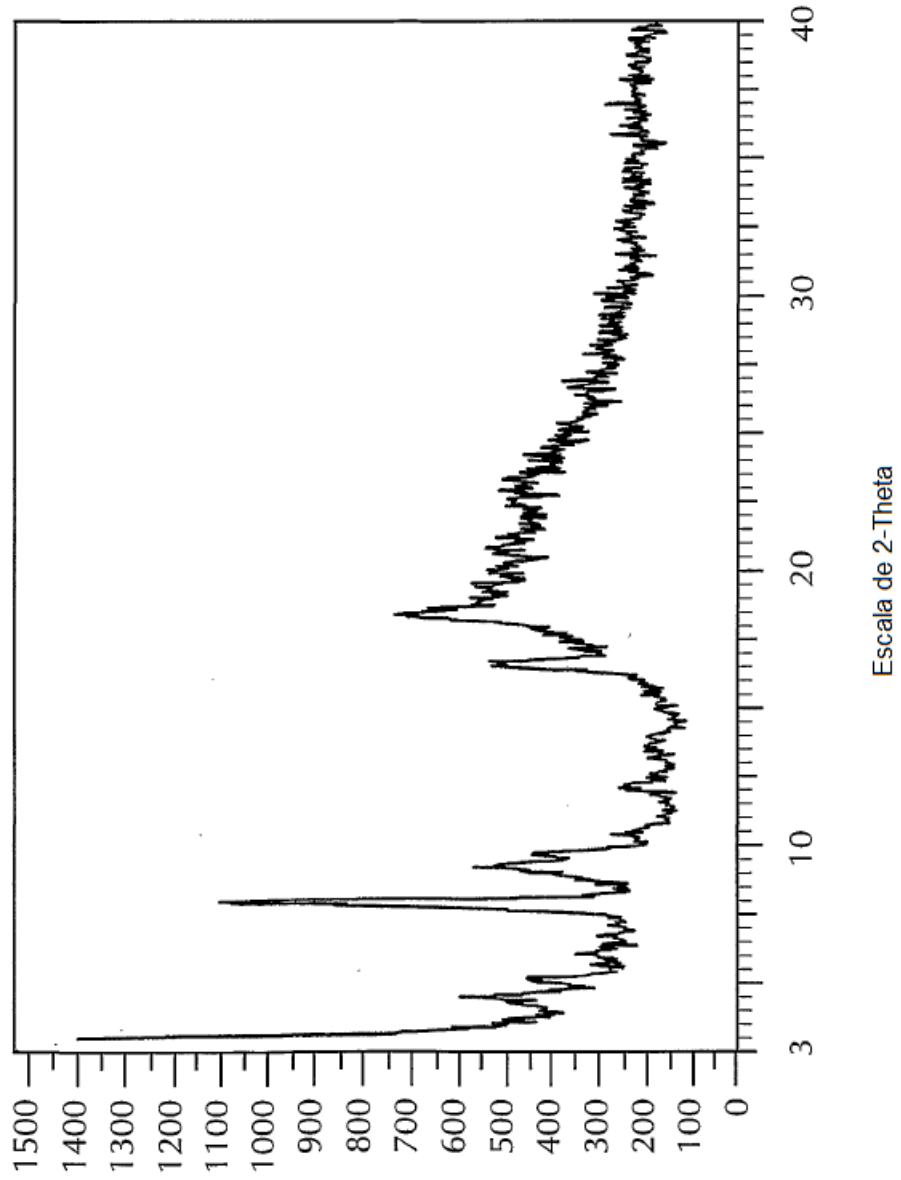


FIG. 15

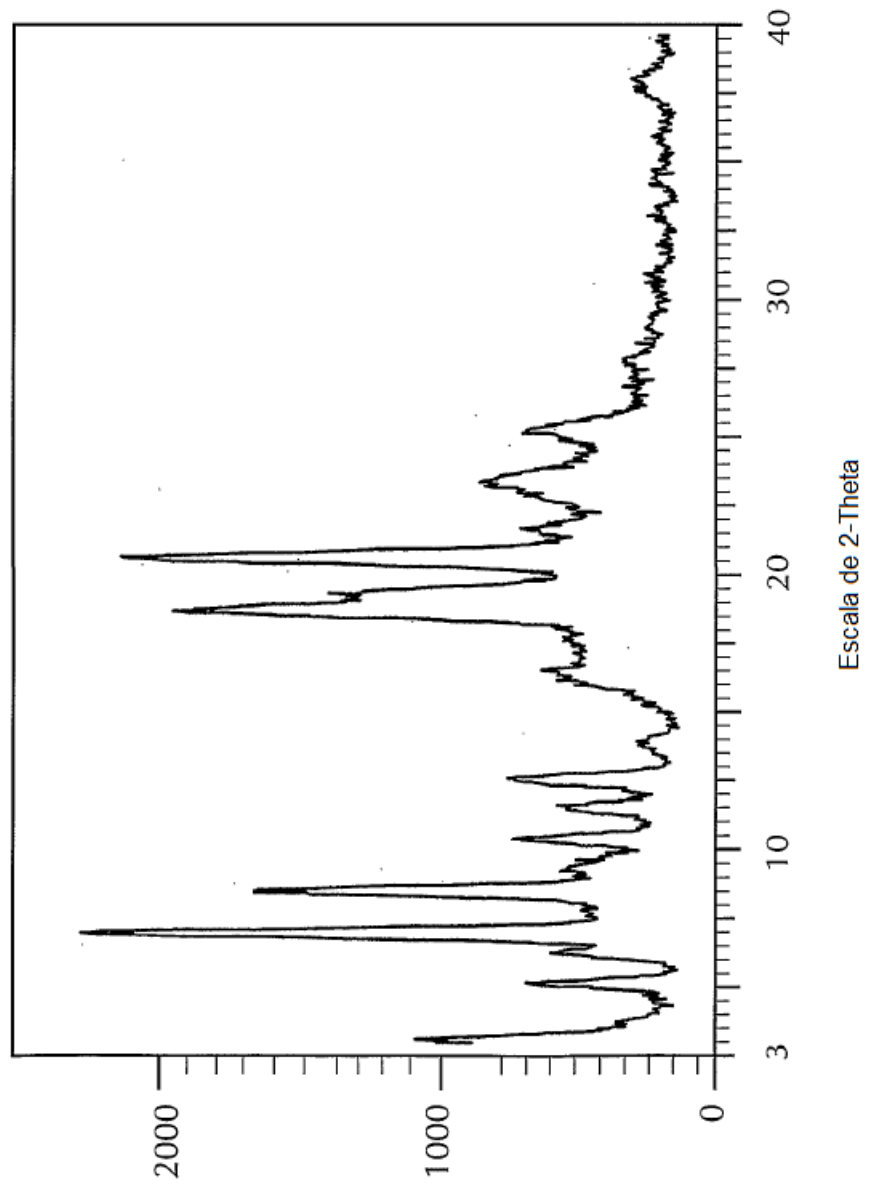


FIG. 16

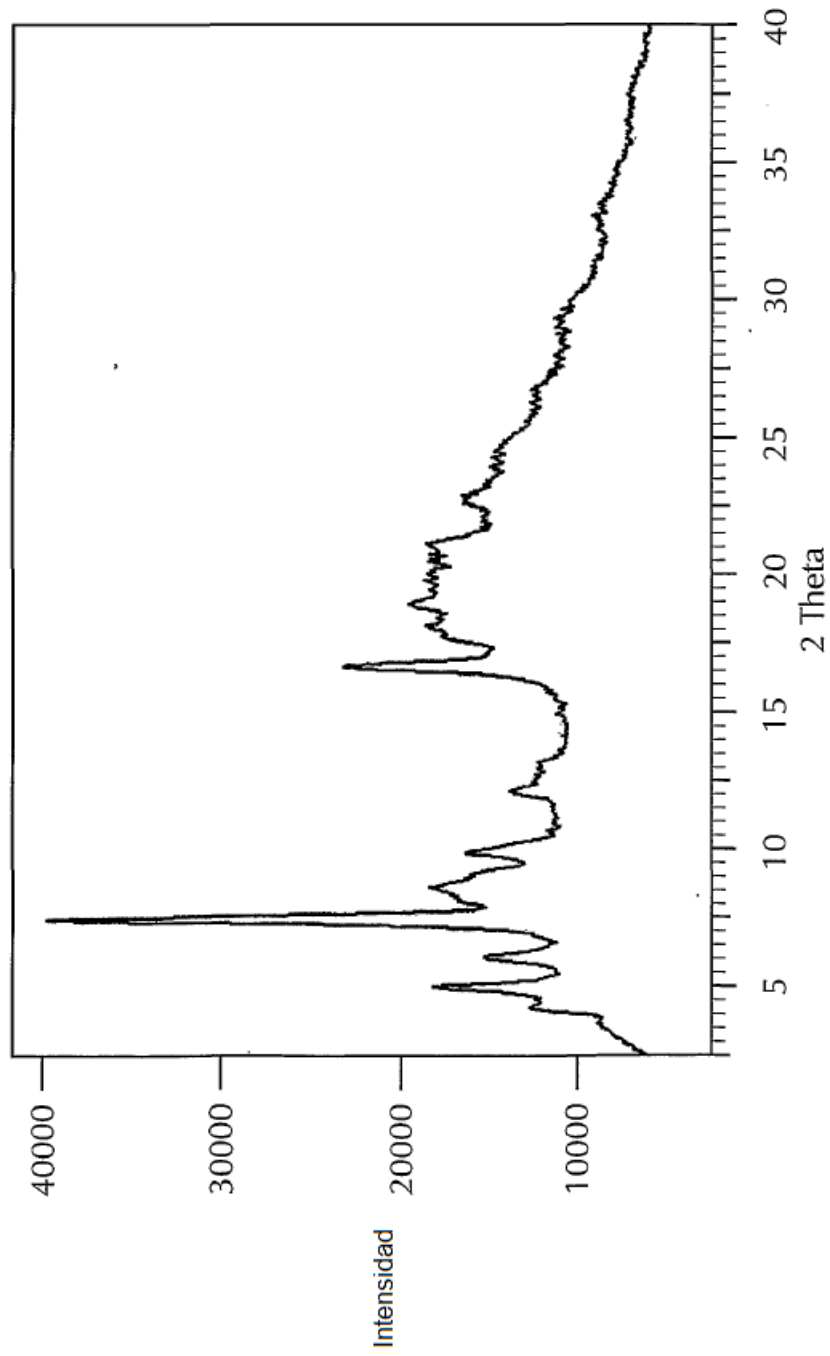


FIG. 17

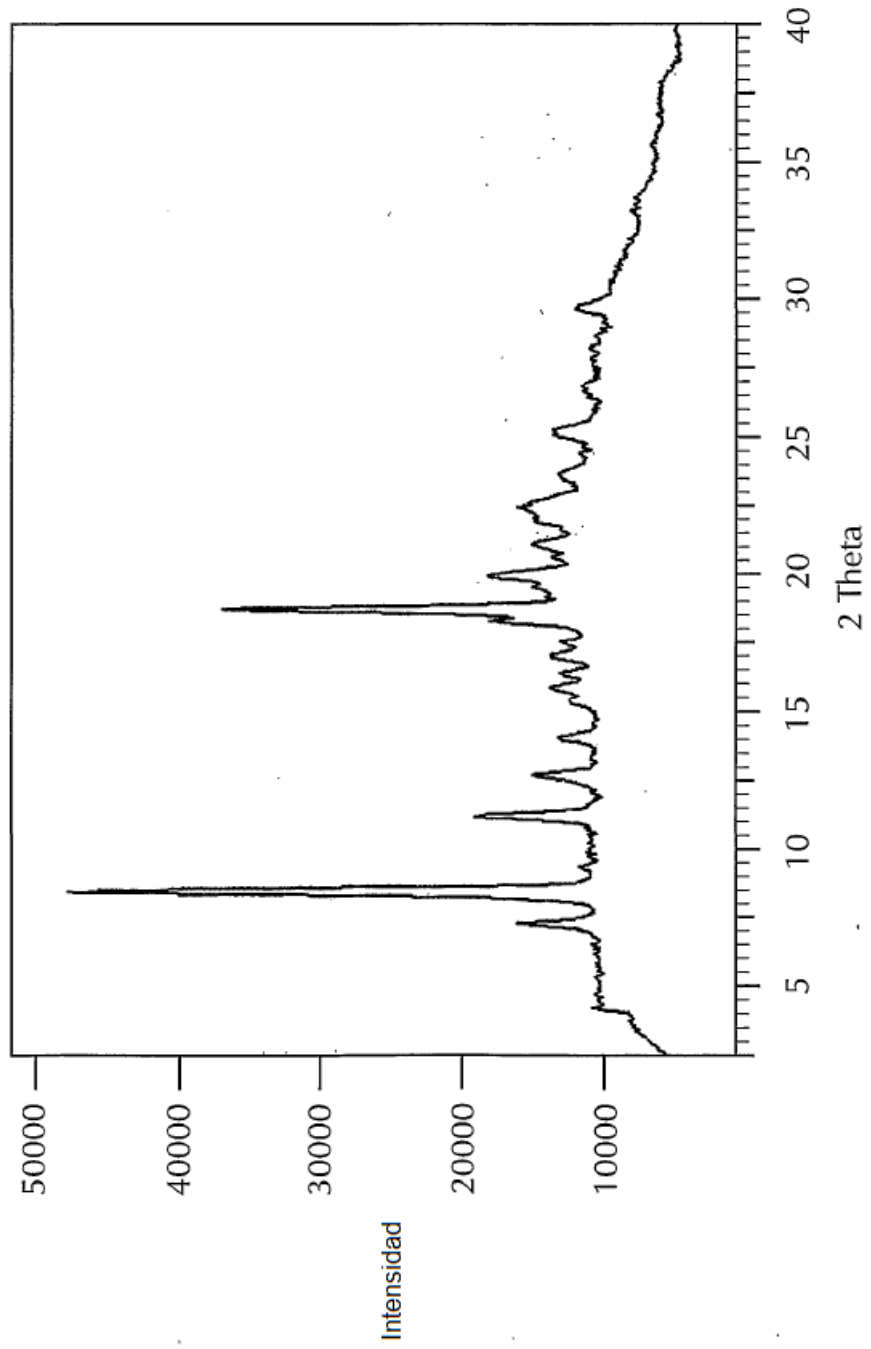


FIG. 18

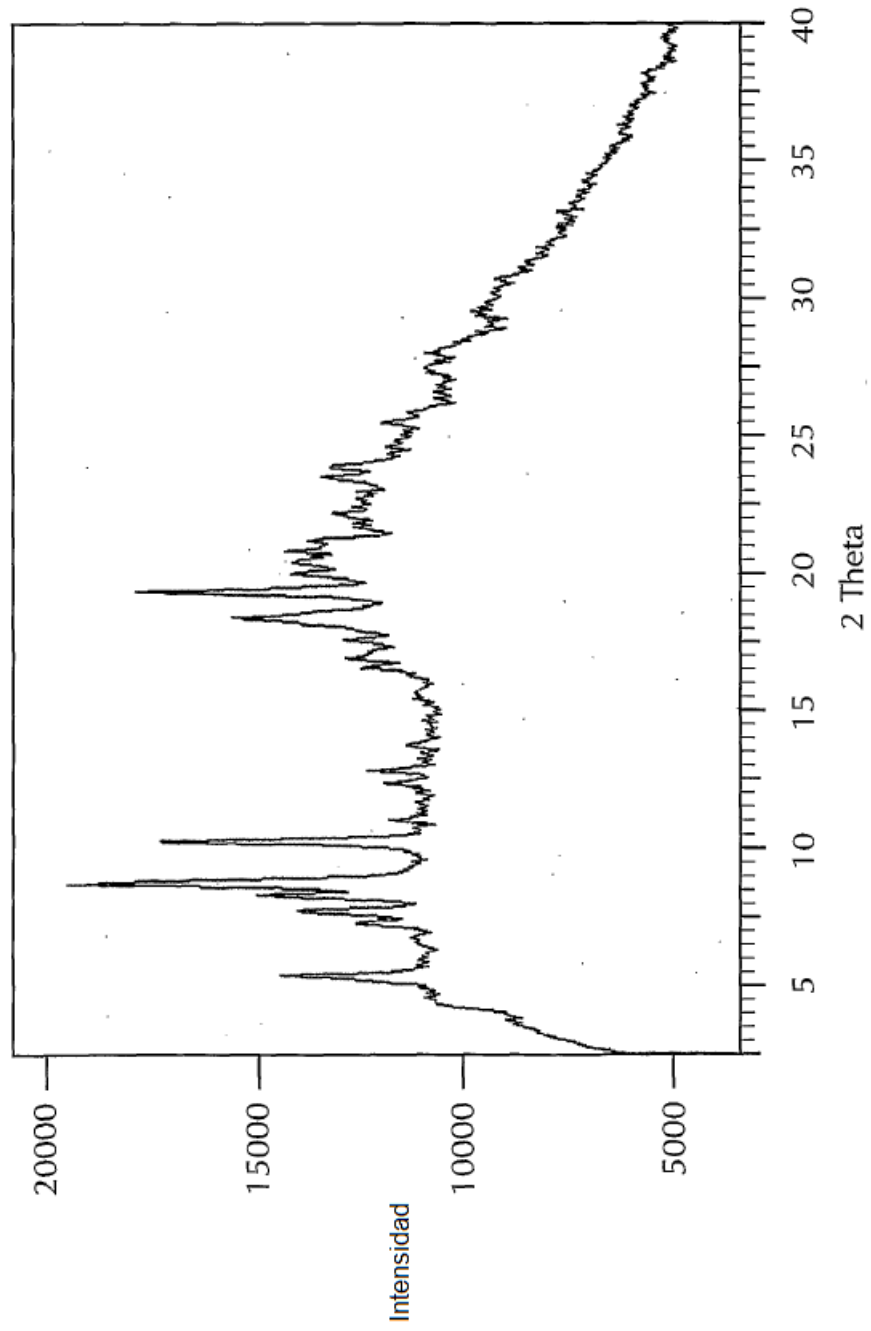


FIG. 19

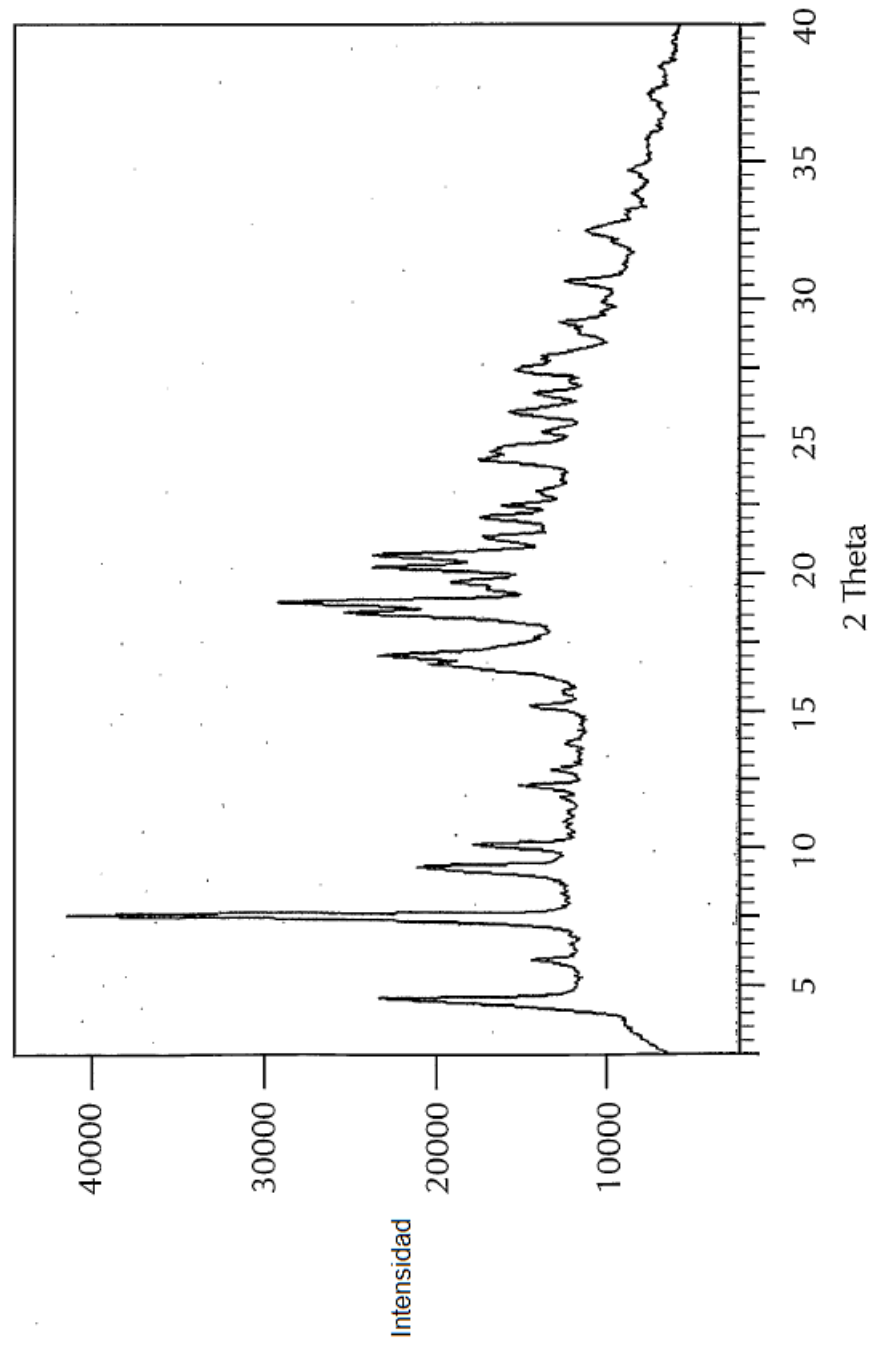


FIG. 20

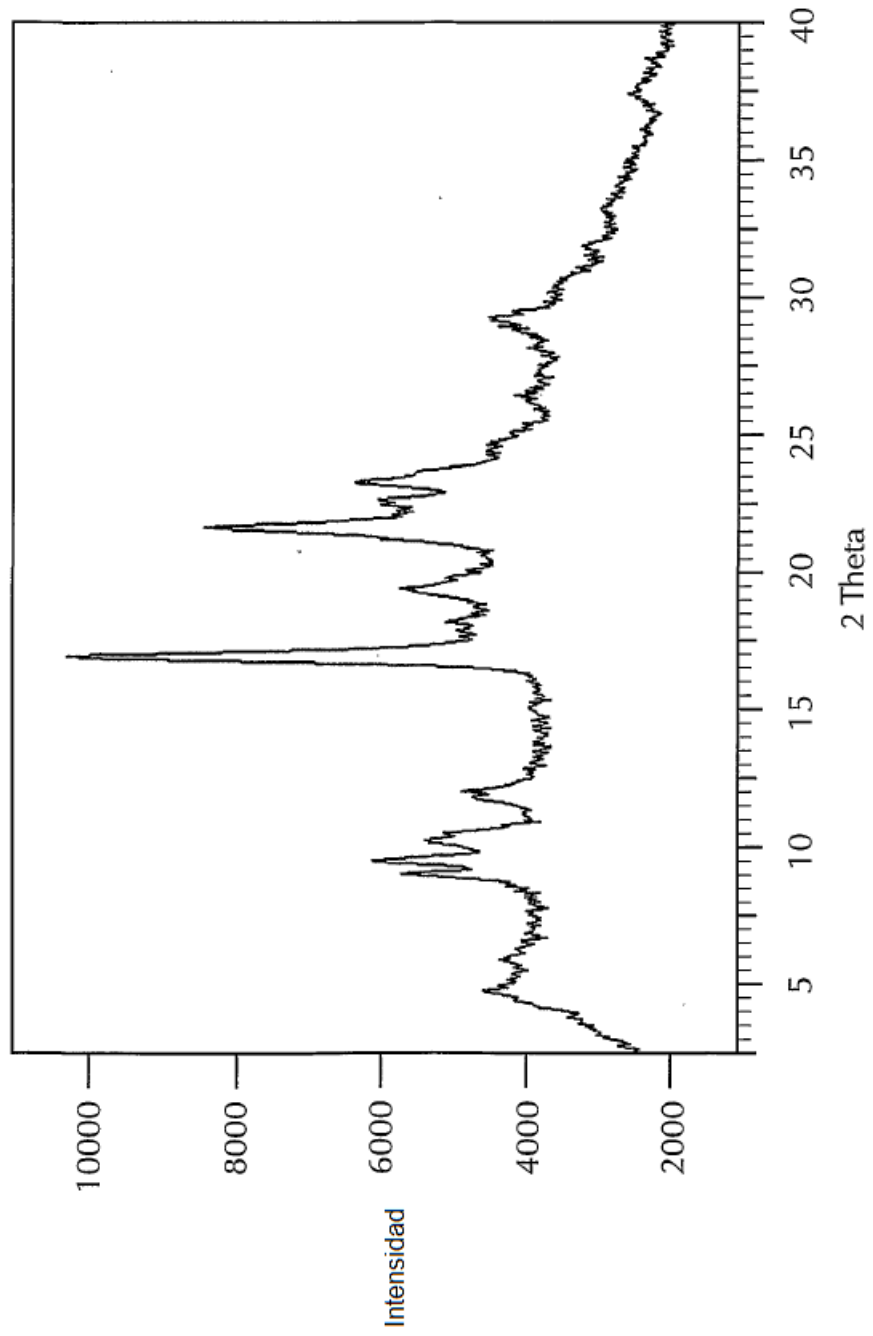


FIG. 21

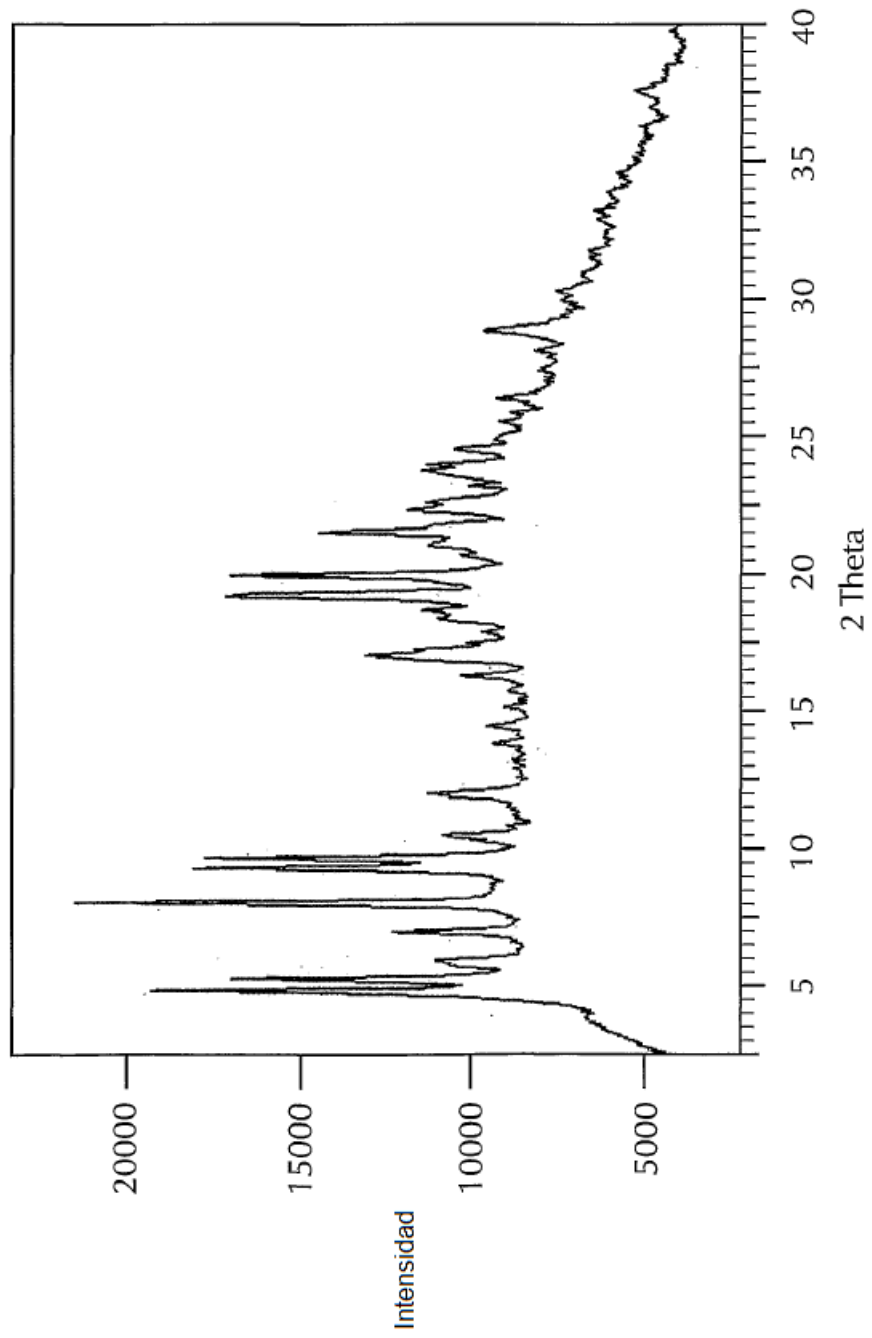


FIG. 22

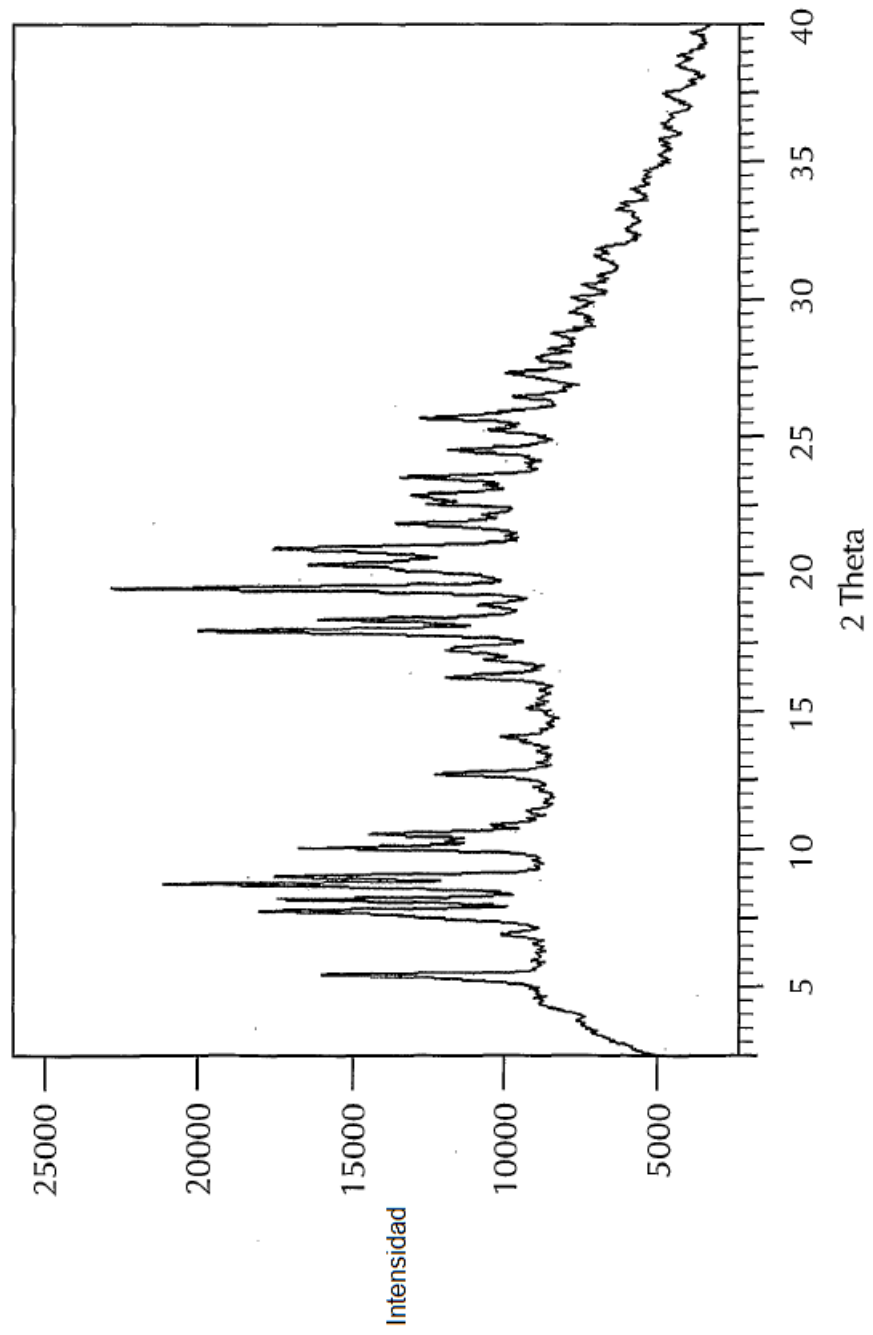


FIG. 23

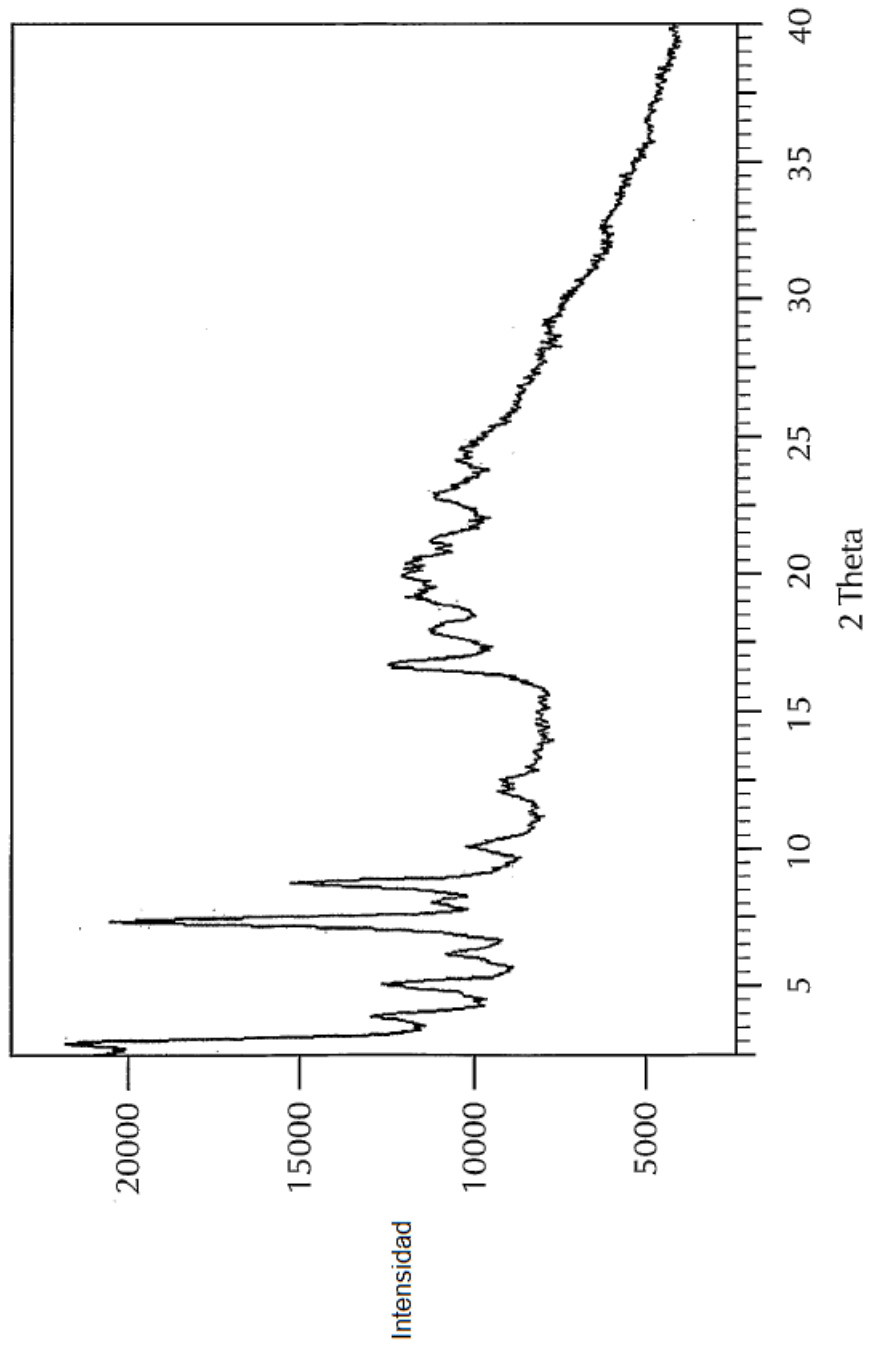


FIG. 24

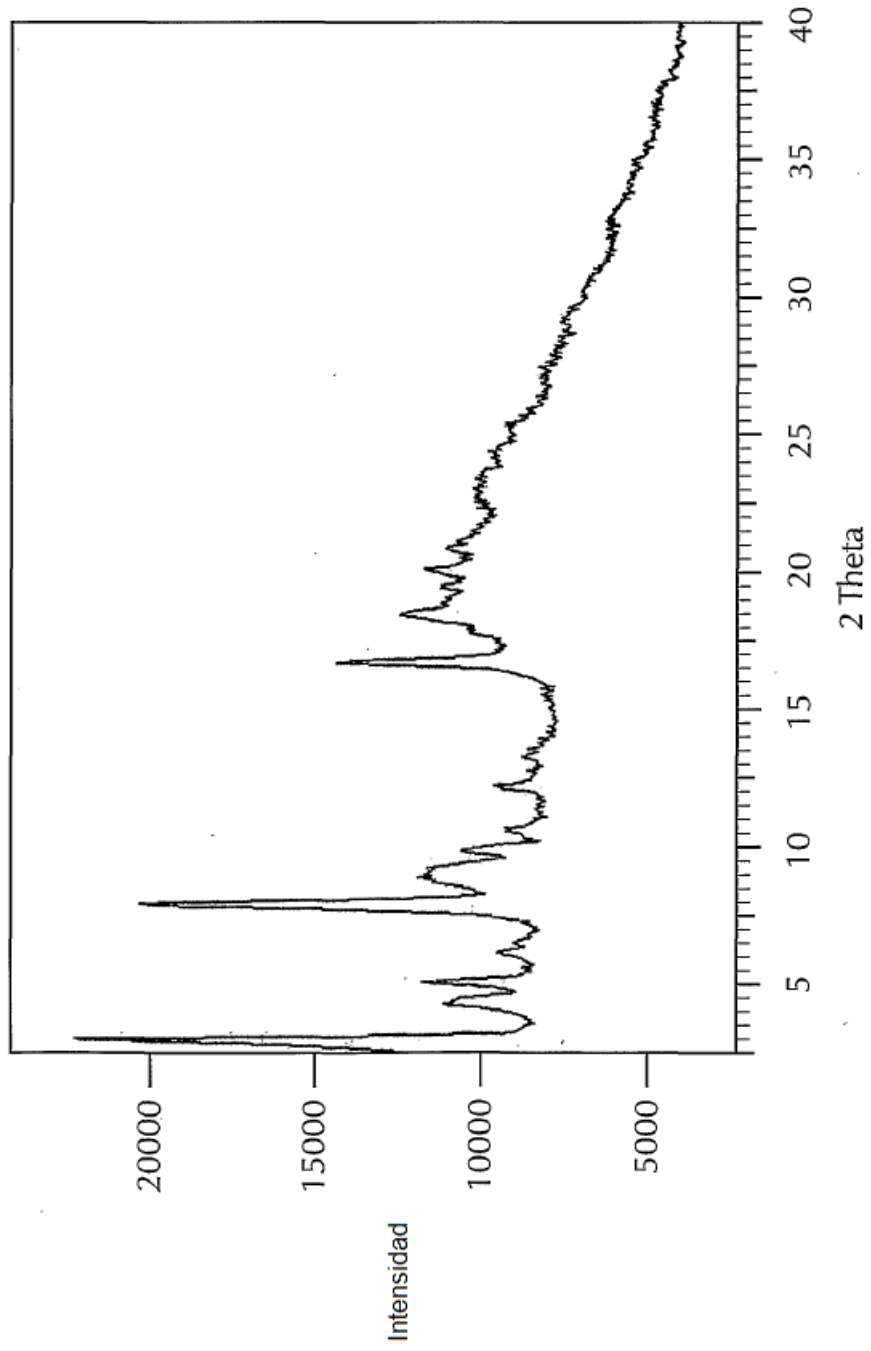


FIG. 25

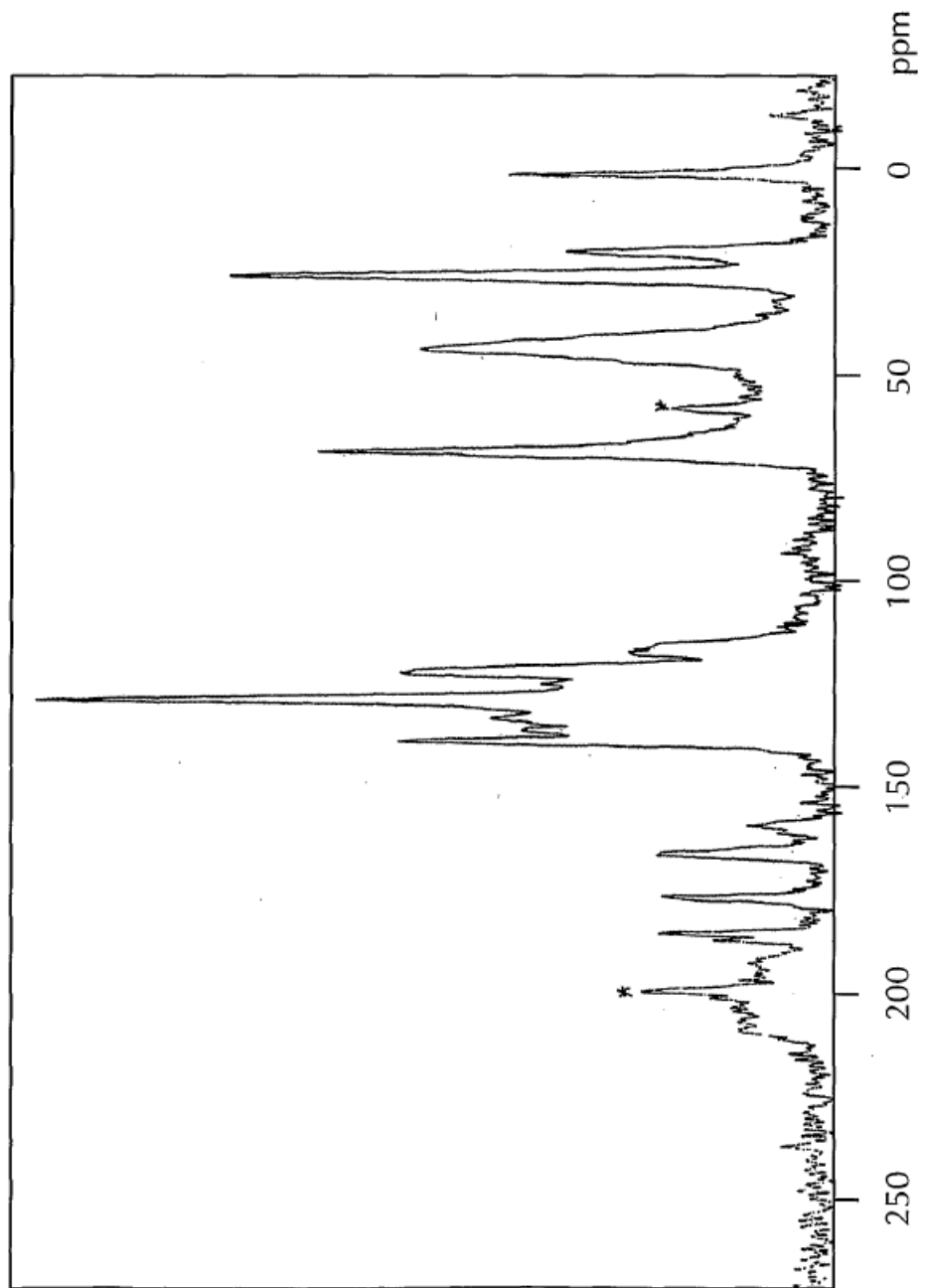


FIG. 26

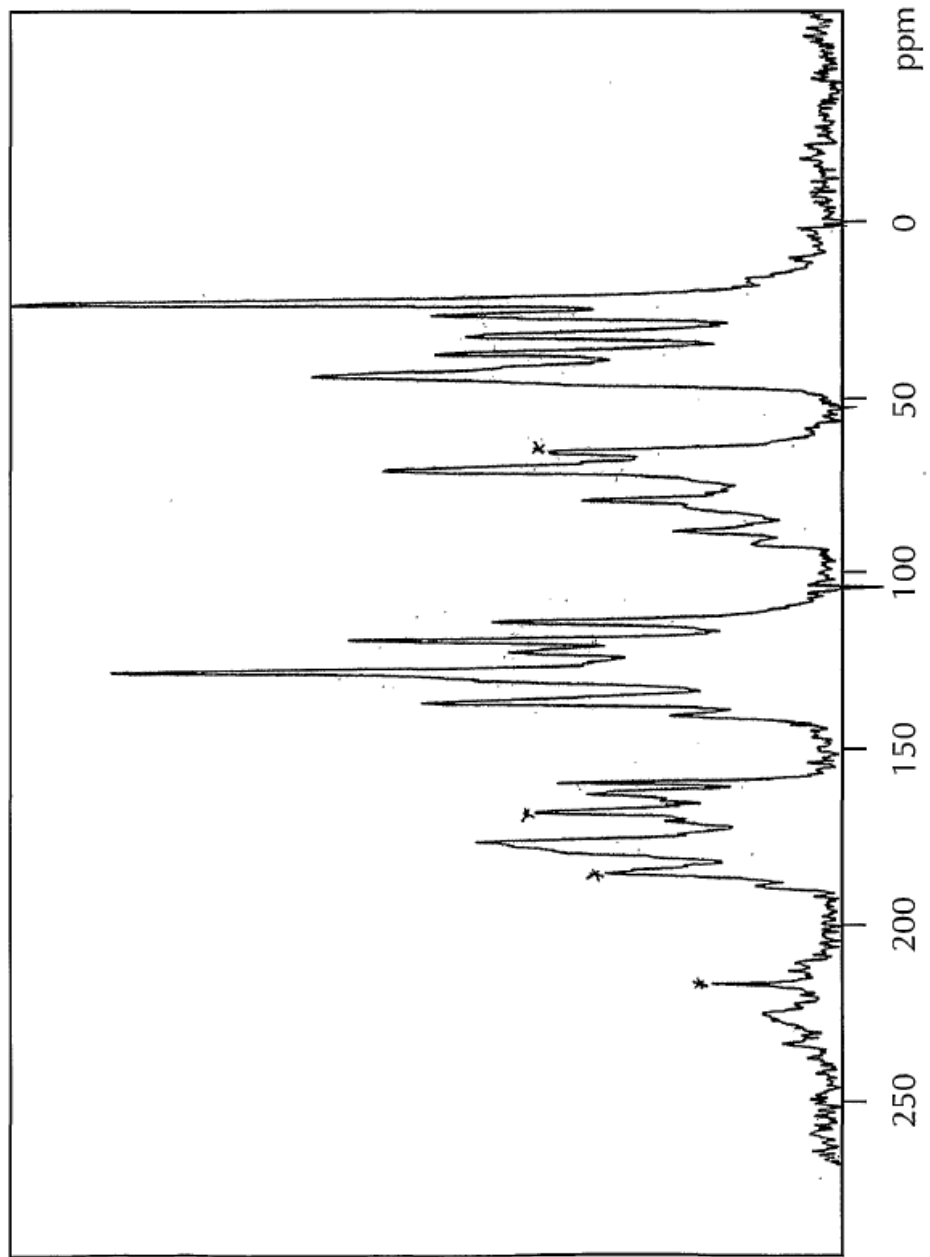


FIG. 27

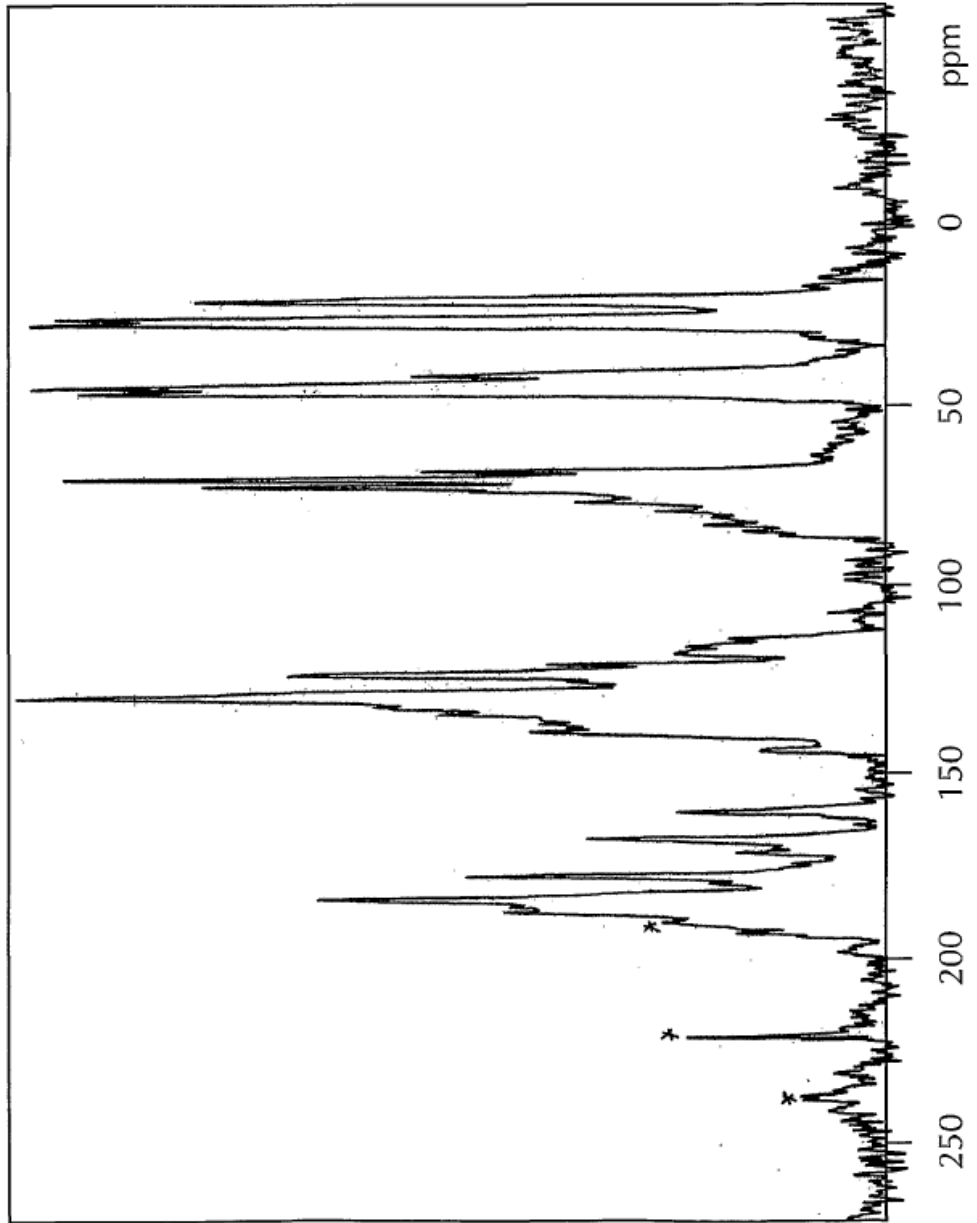


FIG. 28

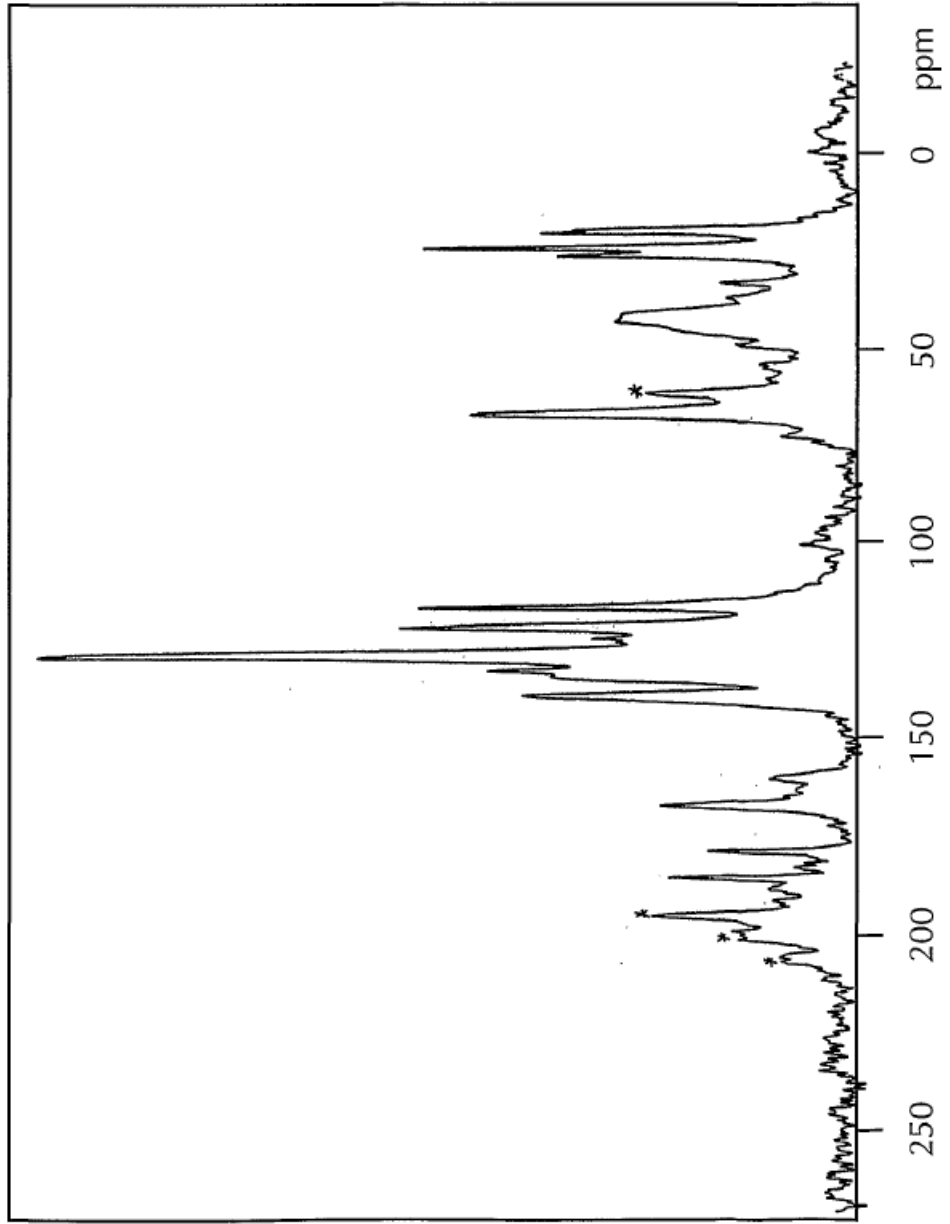


FIG. 29

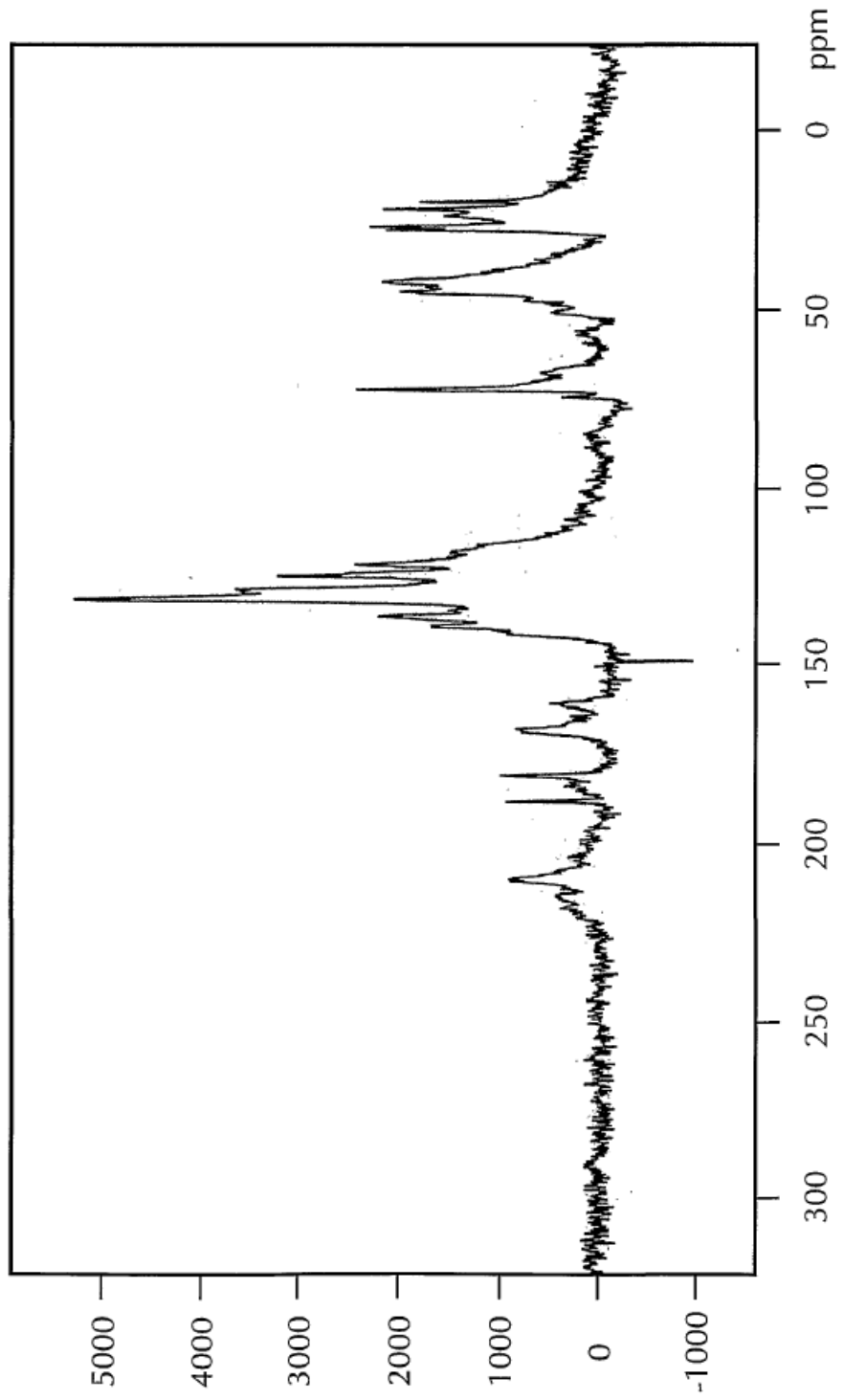


FIG. 30

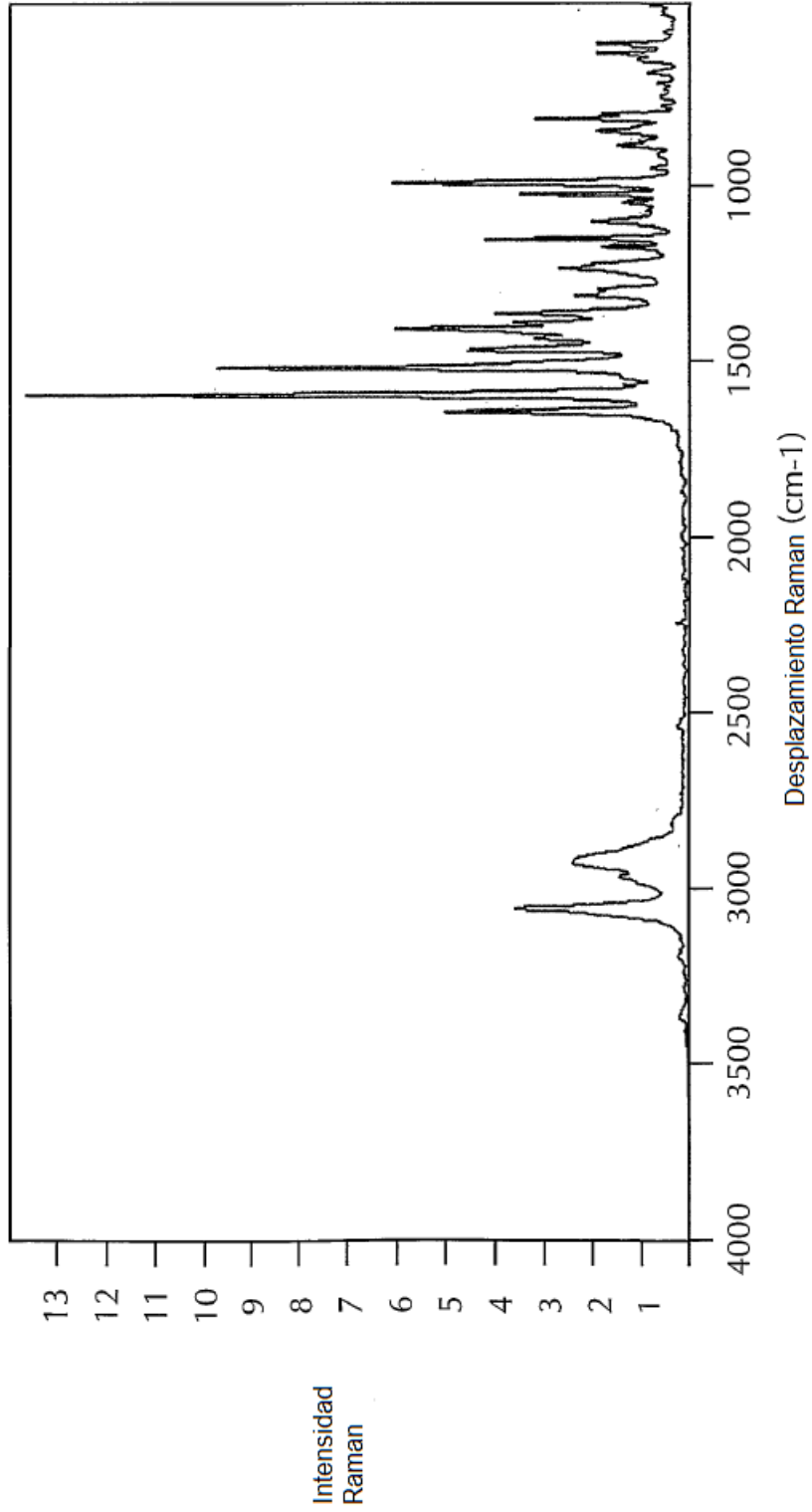


FIG. 31

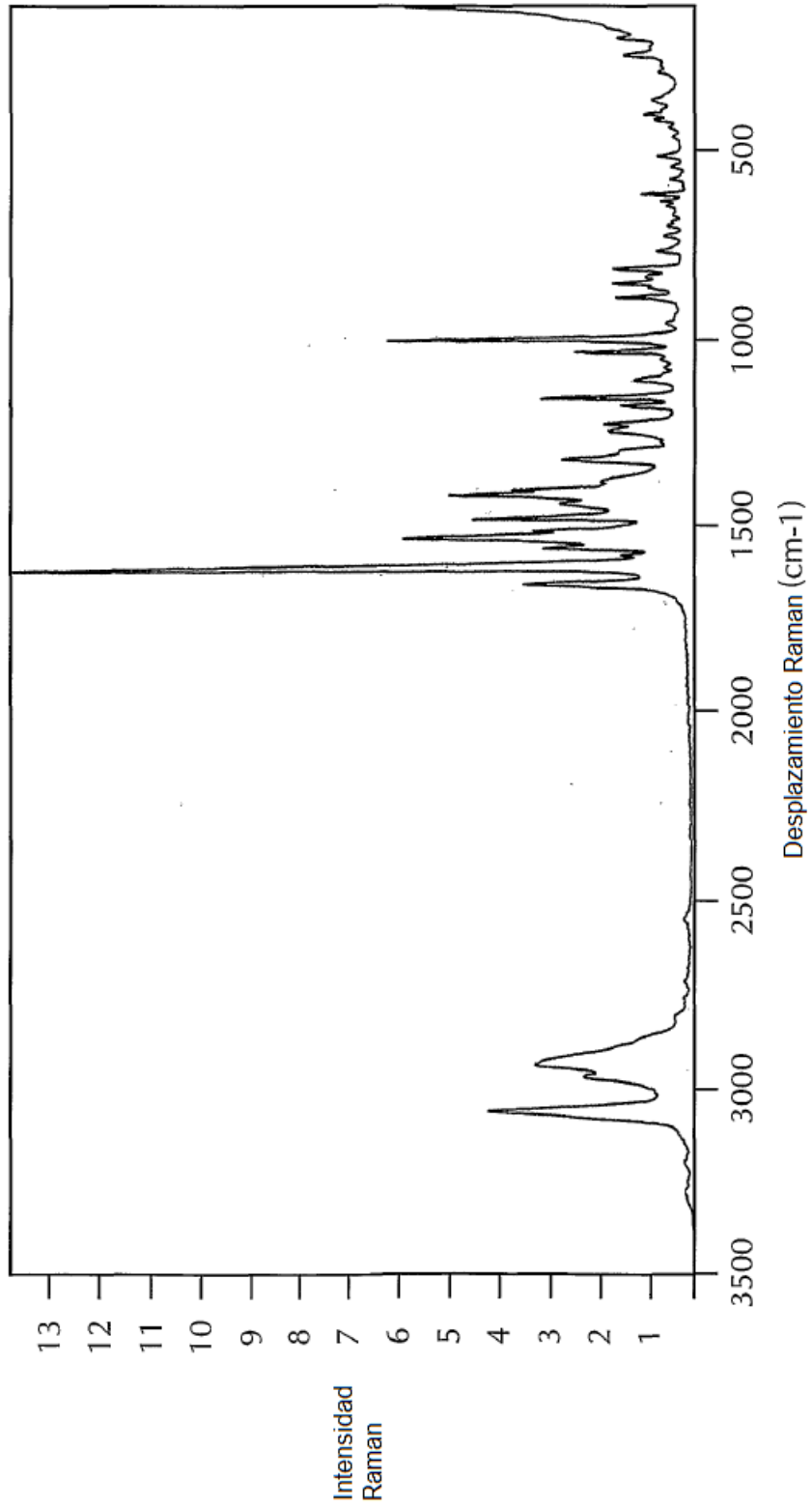


FIG. 32

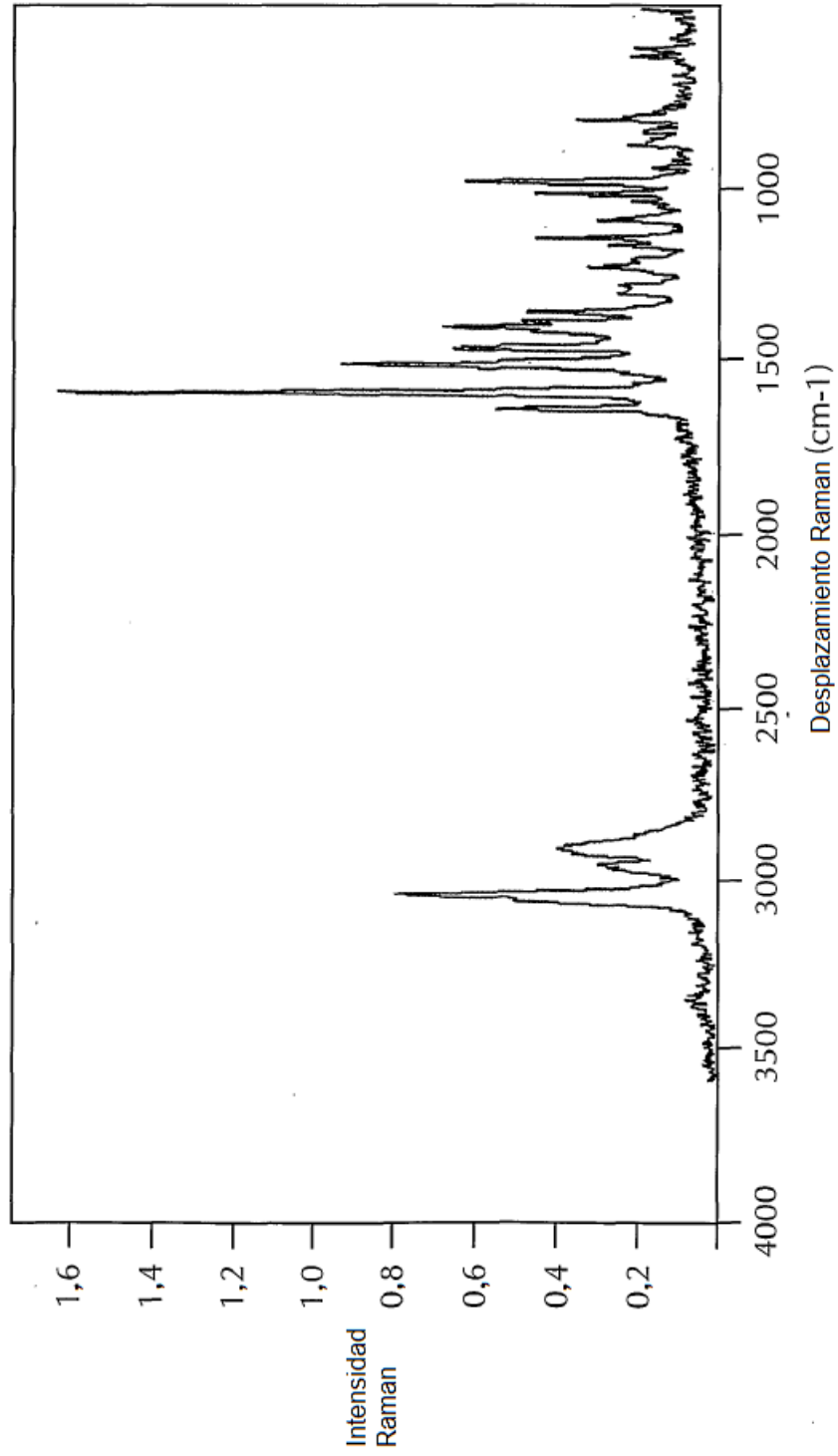


FIG. 33

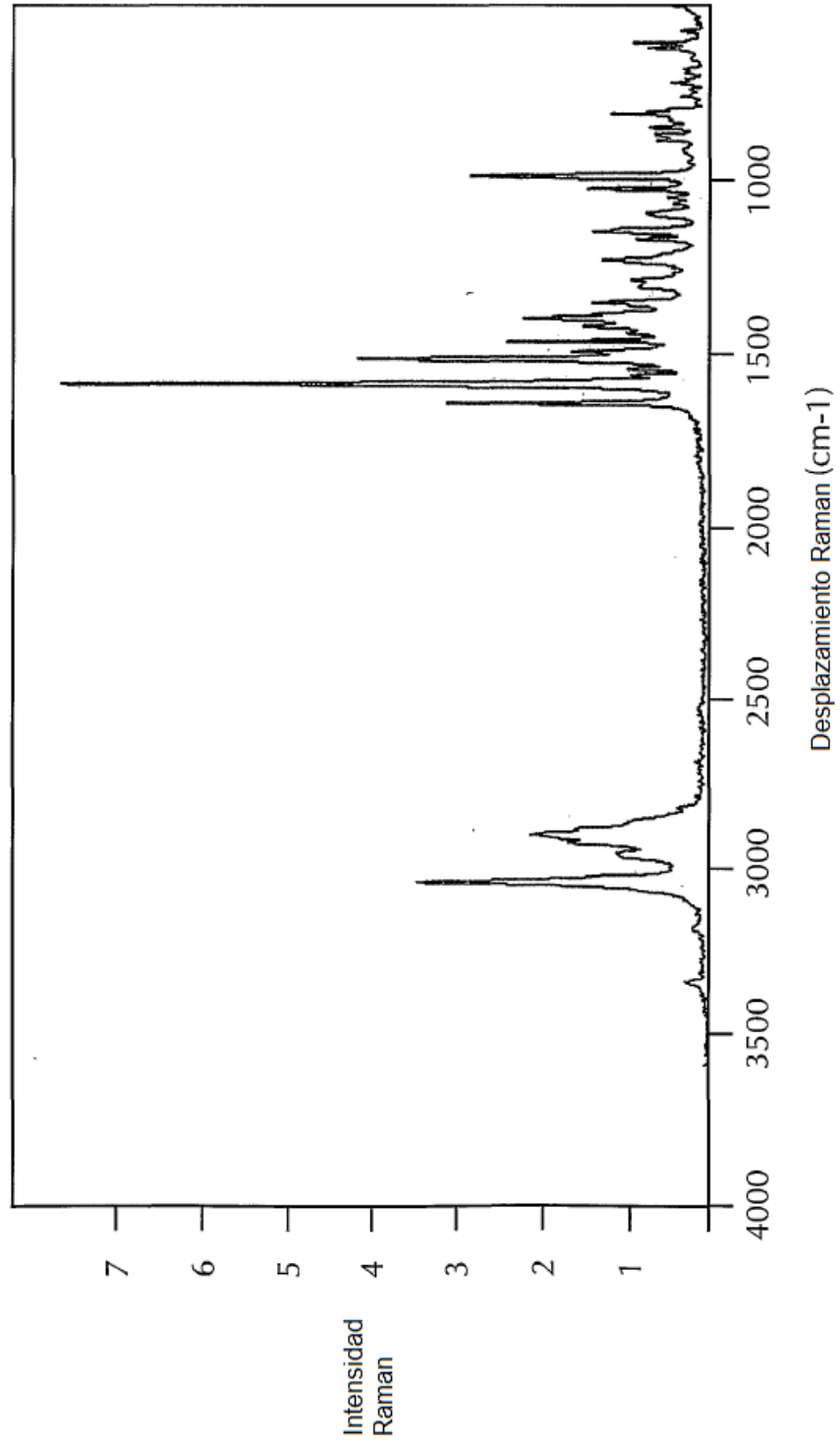


FIG. 34

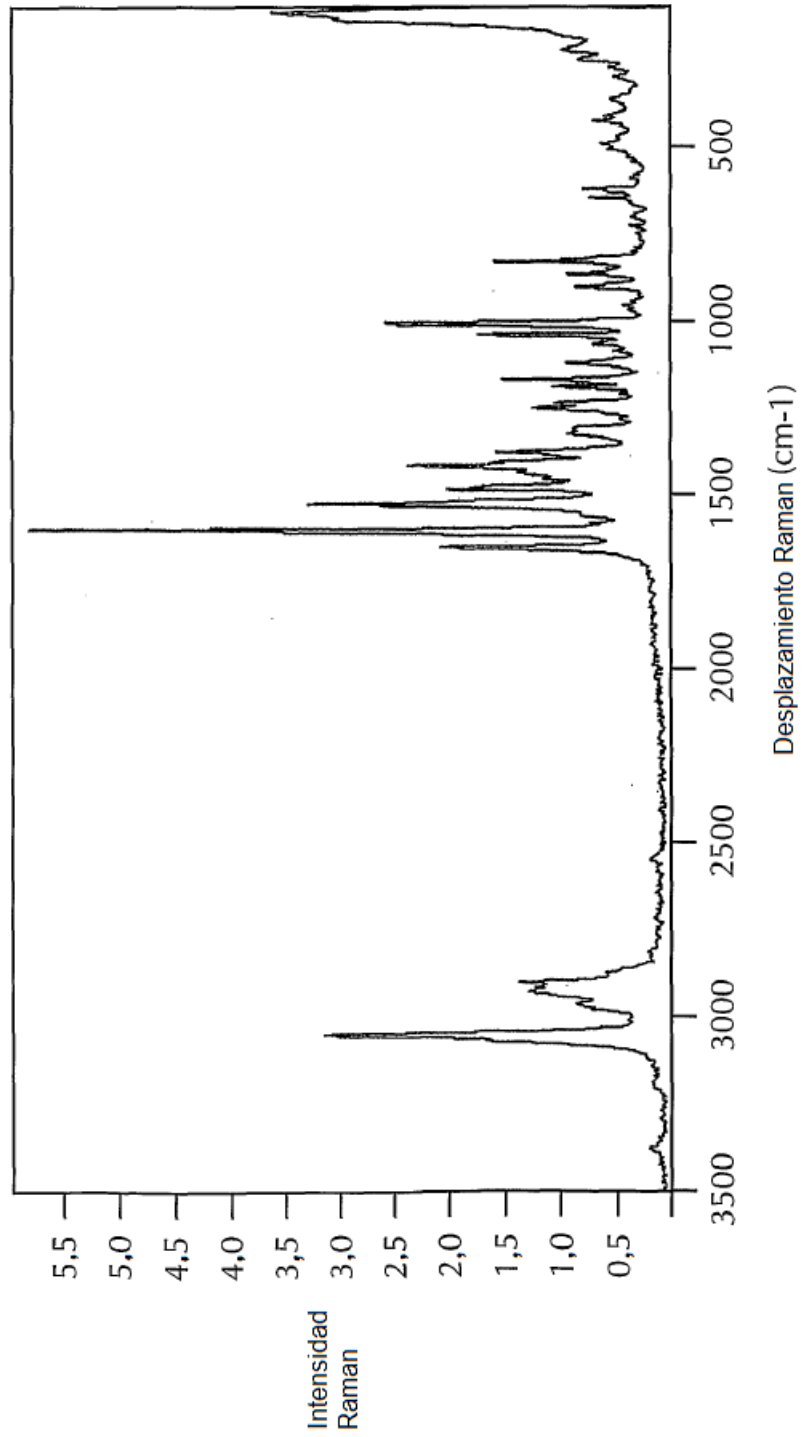


FIG. 35

