

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 493**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/34** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2005** E 12181391 (9)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019** EP 2540704

54 Título: **Formas de sal de de atorvastatina con benetamina**

30 Prioridad:

**05.05.2004 US 568379 P**

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

**31.01.2020**

73 Titular/es:

**PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)  
Eastern Point Road  
Groton, CT 06340, US**

72 Inventor/es:

**CAMPETA, ANTHONY, MICHAEL;  
KRZYZANIAK, JOSEPH, F. y  
LEONARD, JASON, A.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 739 493 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

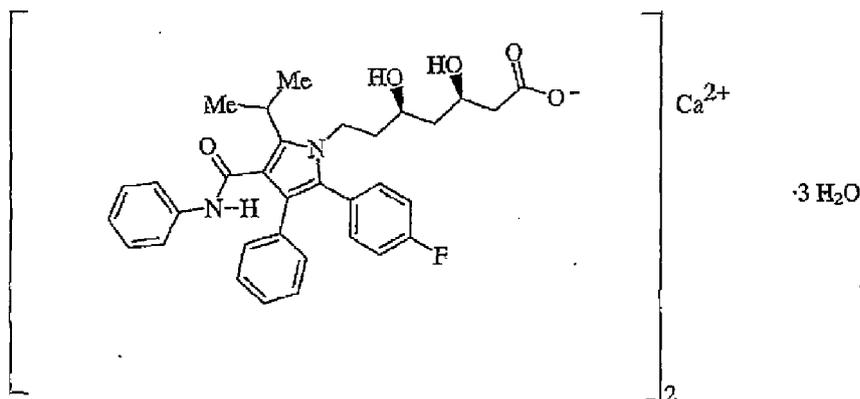
Formas de sal de de atorvastatina con benetamina

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a formas de sal novedosas de atorvastatina la cual se conoce por el nombre químico de ácido de [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, útiles como agentes farmacéuticos, a procedimientos para su producción y aislamiento en composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como a procedimientos de uso de tales composiciones para tratar sujetos, incluyendo sujetos humanos, que padecen hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperplasia prostática benigna, osteoporosis y enfermedad de Alzheimer.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La conversión de la coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutarilo (HMG-CoA) en mevalonato es una etapa temprana y limitante de velocidad en la trayectoria biosintética 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 colectivamente potentes agentes que hacen disminuir los lípidos.
- 15 El calcio de atorvastatina se comercializa actualmente como Lipitor® que tiene el nombre químico de sal de calcio de ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (2:1) trihidrato y la fórmula:



- 20 La denominación común designada por USAN (Nombre Adoptado en los Estados Unidos) es calcio de atorvastatina y por INN (Nombre común internacional) es atorvastatina. Según los principios rectores establecidos de USAN, la sal se incluye en el nombre mientras que según las directrices de INN, no está incluida en la denominación una descripción de la sal.

- 25 El calcio de atorvastatina es un inhibidor selectivo, competitivo de la HMG-CoA reductasa. Como tal, el calcio de atorvastatina es un potente compuesto que hace disminuir los lípidos y, de este modo, es útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico, así como en el tratamiento de la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna y la enfermedad de Alzheimer.

- 30 Se ha presentado una cantidad se patentes que desvelan calcio de atorvastatina, formulaciones de calcio de atorvastatina, así como procedimientos e intermediarios clave para preparar calcio de atorvastatina. Estas incluyen: las patentes de Estados Unidos números 4.681.893; 5.273.995; 5.003.080; 5.097.045; 5.103.024; 5.124.482; 5.149.837; 5.155.251; 5.216.174; 5.245.047; 5.248.793; 5.280.126; 5.397.792; 5.342.952; 5.298.627; 5.446.054; 5.470.981; 5.489.690; 5.489.691; 5.510.488; 5.686.104; 5.998.633; 6.087.511; 6.126.971; 6.433.213; y 6.476.235.

El calcio de atorvastatina puede existir en formas cristalina, cristalina líquida, no cristalina y amorfa.

Las formas cristalinas del calcio de atorvastatina están desveladas en las patentes de los Estados Unidos números 5.969.156, 6.121.461 y 6.605.729.

- 35 Adicionalmente, diversas solicitudes de patente internacional publicadas han desvelado formas cristalinas de calcio de atorvastatina, así como procedimientos de preparación de calcio de atorvastatina amorfa. Estas incluyen: WO 00/71116; WO 01/28999; WO 01/36384; WO 01/42209; WO 02/41834; WO 02/43667; WO 02/43732; WO 02/051804; WO 02/057228; WO 02/057229; WO 02/057274; WO 02/059087; WO 02/072073; WO 02/083637; WO 02/083638; y WO 02/089788.

- 40 La atorvastatina se prepara como su sal de calcio, es decir, sal de calcio de ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-

dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-1-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 y polvos para su administración oral.

5 La patente de los EE.UU. 5.273.995 desvela las sales de monosodio, monopotasio, hemicalcio, N-metilglucamina, hemimagnesio, hemicinc y 1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (N-metilglucamina) de la atorvastatina.

Asimismo, el ácido libre de la atorvastatina, desvelado en la patente de los EE.UU. 5.273.995, se puede usar para preparar estas sales de atorvastatina.

10 Adicionalmente, la patente de los EE.UU. 6.583.295 B1 desvela una serie de sales amina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se usan en un procedimiento para el aislamiento y/o la purificación de estas HMG-CoA reductasa. Se desvelan las sales de butilamina terciaria y dicitlohexilamina de atorvastatina.

La publicación de patente internacional WO-2003/082816 desvela sales de atorvastatina con los aminoácidos lisina, arginina y ornitina y formas amorfas y polimórficas de las mismas.

Berge y col. (J. Pharm Sci., 1977, 66(1), 1-19) desvela las formas de sales comunes de compuestos farmacéuticos y sus propiedades.

15 Ahora hemos hallado de forma sorprendente e inesperada formas de sales novedosas de atorvastatina que incluyen sales con amonio, benetamina, benzatina, dibencilamina, dietilamina, L-lisina, morfina, olamina, piperazina y 2-amino-2-metilpropan-1-ol que tiene propiedades deseables. Adicionalmente, hemos hallado de forma sorprendente e inesperada formas cristalinas novedosas de atorvastatina que incluyen sales con erbumina y sodio que tienen propiedades deseables. Como tal, estas formas de sal son farmacéuticamente aceptables y pueden usarse para  
20 preparar formulaciones farmacéuticas. La presente invención proporciona sales básicas de atorvastatina que son puras, tiene buena estabilidad y tienen propiedades de formulación ventajosas en comparación con formas de sales anteriores de atorvastatina.

### Sumario de la invención

25 La invención va dirigida a formas A y B de benetamina de atorvastatina, composiciones farmacéuticas que contienen estas formas y tales formas para su uso como medicamentos.

El amonio de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de  $2\theta$  e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 30 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación  $\text{CuK}\alpha$ :

Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 30 %)
3,5	49,0
4,4	34,8
7,4	36,5
7,8	58,0
8,8	53,9
9,3	44,1
9,9	43,8
10,6	80,3
12,4	35,1
14,1	30,1
16,8	54,5
18,3	56,2
19,0	67,8
19,5	100,0
20,3	81,4
21,4	69,0
21,6	63,8
23,1	65,5
23,9	63,8
24,8	69,0

30 La forma A de benetamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de  $2\theta$  e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 8 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación  $\text{CuK}\alpha$ :

ES 2 739 493 T3

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 8 %)
4,7	42,2
5,3	21,7
6,0	12,9
7,8	9,6
8,9	53,3
9,5	84,4
10,5	10,6
12,0	11,5
13,8	12,1
14,3	13,3
15,6	20,1
16,7	24,6
16,9	19,9
17,6	52,7
17,8	53,1
18,1	59,7
18,8	100,0
19,1	39,1
19,9	42,4
21,3	36,2
21,9	22,8
22,7	19,8
23,6	52,4
24,3	23,5
25,9	23,5
26,3	36,2
27,0	13,5
27,9	11,8
28,8	9,4
29,6	9,8

La forma A de benetamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (SSRMN) en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón (ppm):

n.º máximo	ppm*
1	180,1
2	178,8
3	165,1
4	164,1
5	162,8
6	161,7
7	160,7
8	140,6
9	139,6
10	137,9
11	136,1
12	133,0
13	129,6
14	127,3
15	126,4
16	125,4
17	123,1
18	122,5
19	121,6

(continuación)

n.º máximo	ppm*
20	121,1
21	119,9
22	116,4
23	115,4
24	114,5
25	114,0
26	66,0
27	65,5
28	64,6
29	53,6
30	51,5
31	51,0
32	47,8
33	44,6
34	43,3
35	41,4
36	40,9
37	38,5
38	37,7
39	36,8
40	34,0
41	32,7
42	26,5
43	25,1
44	23,5
45	23,1
46	19,7
47	19,1

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La forma A de benetamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	-113,2
2	-114,2

\*Valores en ppm con respecto a  $\text{CCl}_3\text{F}$  a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en agua) a -76,54 ppm.

- 5 La forma B de benetamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de  $2\theta$  e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 6 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación  $\text{CuK}\alpha$ :

Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 6 %)
4,1	9,8
5,0	11,3
5,8	8,8
7,1	10,4
8,4	13,3
8,9	53,2
10,0	8,1
11,6	13,6
12,6	16,6
14,4	46,3

(continuación)

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 6 %)
14,8	13,5
16,5	15,4
17,7	23,6
18,6	20,2
20,2	100,0
21,4	30,6
21,6	24,7
22,3	5,9
22,7	6,3
23,4	8,4
23,6	12,8
25,0	10,2
25,2	12,2
25,9	19,2
26,2	30,1
28,0	6,9
28,3	5,4
29,3	6,4
29,7	5,9
31,8	5,3
33,5	12,1
35,2	6,6
35,8	5,9

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

n.º máximo	ppm*
1	179,4
2	165,6
3	162,4
4	140,1
5	138,6
6	133,6
7	132,8
8	129,9
9	128,2
10	125,7
11	123,6
12	114,8
13	69,6
14	69,0
15	52,3
16	49,8
17	43-1
18	42,2
19	39,6
20	38,9
21	31,5
22	26,5
23	23,5
24	19,6

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

## ES 2 739 493 T3

La forma B de benetamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	-113,7
2	-114,4

\*Valores en ppm con respecto a CCl<sub>3</sub>F a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en agua) a -76,54 ppm.

- 5 La forma A de benetamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 12 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación CuK<sub>α</sub>:

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 12 %)
9,1	97,5
14,0	40,3
15,1	13,8
15,5	13,7
16,1	15,3
16,4	16,8
18,2	40,0
19,1	58,5
19,6	18,1
20,5	100,0
21,3	66,3
22,1	15,5
22,5	21,7
23,0	43,8
25,2	18,8
25,9	12,9
26,1	15,6
26,5	14,4
28,0	14,2
28,6	17,1

La forma B de benetamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 9 %, medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación CuK<sub>α</sub>:

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 9 %)
8,3	100,0
9,1	9,4
10,2	62,6
11,7	9,1
13,2	10,2
14,4	21,1
15,8	18,1
16,6	20,0
17,1	14,8
18,6	34,0
19,1	40,7
19,4	23,0
19,7	14,8
20,6	24,0
20,9	13,1
21,4	28,8
21,8	29,3

(continuación)

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 9 %)
22,3	24,9
22,6	29,2
23,3	46,1
23,5	31,3
24,3	11,0
25,0	18,9
26,5	14,8
26,8	11,6
27,4	13,2
27,9	12,3
28,2	9,3
28,9	9,3
29,1	9,8
29,7	10,9

La forma C de benztatina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 13 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación CuK<sub>α</sub>:

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 13 %)
3,9	59,5
6,9	23,3
7,9	30,5
9,7	70,6
11,9	100,0
12,8	17,8
13,2	41,4
15,5	15,3
16,3	13,1
16,8	17,4
17,2	39,5
18,9	18,4
19,5	31,5
19,9	31,7
20,4	58,2
20,7	43,9
21,4	29,2
23,0	19,0
23,4	18,7
24,0	26,6
24,3	33,6
24,6	41,4
25,9	21,5
26,2	28,4

- 5 Dibencilamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 8 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación CuK<sub>α</sub>:

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 8 %)
4,6	10,6
8,3	50,8
9,6	13,8
9,8	10,0
10,3	14,9

(continuación)

Grado 2 $\theta$	Intensidad relativa (> 8 %)
10,4	12,1
10,6	19,8
11,8	13,9
12,4	7,7
13,3	10,0
14,5	10,2
14,9	11,6
15,9	11,8
16,7	10,4
17,4	23,6
18,4	19,7
18,7	38,5
19,4	24,2
19,8	48,0
20,7	100,0
21,3	56,4
21,6	26,7
22,1	13,4
22,5	21,9
23,0	9,7
23,4	29,5
23,7	29,7
24,3	11,0
24,6	13,6
25,1	13,0
25,8	31,9
26,7	8,5
28,0	10,8
29,2	12,2
33,4	9,8
34,6	8,1
34,8	9,1

La dibencilamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	179,1
2	166,2
3	163,1
4	160,8
5	140,6
6	135,2
7	134,3
8	133,4
9	131,9
10	131,1
11	129,4
12	128,3
13	125,6
14	124,2
15	122,9
16	119,7
17	115,4

(continuación)

n.º máximo	ppm*
18	69,7
19	68,6
20	52,6
21	51,3
22	43,0
23	41,9
24	38,8
25	38,2
26	26,7
27	23,3
28	20,0

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La dibencilamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	-107,8

\*Valores en ppm con respecto a  $\text{CCl}_3\text{F}$  a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % VN en agua) a -76,54 ppm.

- 5 La forma A de dietilamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de  $2\theta$  e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 20 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación  $\text{CuK}_\alpha$ :

Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 20 %)
7,0	53,0
8,2	32,0
10,8	59,3
12,3	36,0
13,3	60,8
14,4	56,0
16,1	35,5
16,5	39,3
17,0	40,0
18,2	49,3
18,4	100,0
19,4	23,0
20,0	20,5
21,0	54,5
21,7	24,5
22,3	30,5
23,0	68,8
24,3	25,5
25,1	38,5
25,4	26,9
26,3	41,3
26,8	21,8
28,4	23,8

La forma B de dietilamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de  $2\theta$  e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 8 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación  $\text{CuK}_\alpha$ :

ES 2 739 493 T3

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 8 %)
6,1	8,3
7,0	10,6
8,3	26,0
10,8	8,5
11,5	21,4
12,2	28,2
12,5	12,7
13,4	16,5
14,5	10,0
15,3	34,2
16,1	17,1
16,6	12,8
16,8	16,6
17,4	17,3
17,9	8,1
18,4	12,8
18,7	8,5
19,3	52,2
20,5	21,4
21,0	100,0
22,3	13,0
23,2	34,2
24,6	23,7
25,4	8,2
25,9	8,1
26,4	16,9
27,6	25,6
29,2	10,6
31,2	8,5
32,8	9,1

Erbumina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 6 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación CuK<sub>α</sub>:

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 6 %)
5,4	11,9
7,3	12,0
9,5	100,0
12,6	14,3
15,2	15,6
16,6	13,7
17,8	21,0
18,6	20,2
19,2	77,6
20,0	28,3
20,4	8,2
20,9	22,3
21,6	14,3
22,2	26,6
22,4	13,3
22,6	14,5
23,7	8,7
24,2	31,6
25,0	15,5

(continuación)

Grado 2 $\theta$	Intensidad relativa (> 6 %)
26,5	12,3
28,2	7,9
29,5	6,3
30,6	6,5

La erbumina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	179,3
2	164,5
3	163,0
4	160,9
5	141,3
6	140,9
7	135,3
8	134,5
9	132,8
10	129,0
11	127,7
12	124,5
13	121,8
14	120,2
15	116,5
16	115,5
17	112,4
18	71,3
19	50,3
20	47,7
21	42,6
22	41,0
23	28,5
24	26,4
25	22,6
26	21,6

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

- 5 La erbumina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	-110,4

\*Valores en ppm con respecto a  $\text{CCl}_3\text{F}$  a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en agua) a -76,54 ppm.

La L-lisina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de  $2\theta$  e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 40 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación  $\text{CuK}\alpha$ :

Grado 2 $\theta$	Intensidad relativa (> 40 %)
6,7	100,0
9,5	62,1
9,8	74,3
17,1	80,4
18,7	86,5

(continuación)

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 40 %)
19,6	76,8
21,1	77,1
22,1	72,1
22,5	77,9
24,0	59,5

La morfina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 9 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación CuK<sub>α</sub>:

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 9 %)
4,8	15,9
5,7	10,7
6,4	11,6
8,6	9,2
9,7	52,5
12,8	6,8
14,1	10,3
14,6	22,5
16,0	42,1
16,3	26,7
16,5	21,3
17,3	19,6
17,5	29,3
18,1	16,5
18,9	46,1
19,2	27,3
19,6	85,9
19,9	19,8
20,8	42,2
21,2	16,9
22,1	89,9
23,1	19,6
23,9	100,0
24,6	26,0
25,0	39,0
25,7	11,0
27,0	14,1
28,1	10,1
28,5	25,8
29,6	11,8
30,1	9,9
30,9	13,4
31,0	14,1
32,0	13,0
32,4	16,5
33,4	14,1
33,9	11,0
34,6	18,0
35,4	14,3
36,8	18,2
37,6	11,4

- 5 La morfina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

ES 2 739 493 T3

n.º máximo	ppm*
1	179,3
2	165,9
3	162,7
4	160,5
5	139,6
6	137,8
7	134,3
8	131,2
9	129,6
10	128,7
11	127,4
12	122,9
13	120,8
14	117,9
15	116,3
16	70,8
17	69,5
18	63,4
19	42,4
20	41,2
21	40,5
22	24,8
23	20,6

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La morfina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear <sup>19</sup>F en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	-117,6

\*Valores en ppm con respecto a CCl<sub>3</sub>F a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % VN en agua) a -76,54 ppm.

La lamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de 2θ e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 15 % medida en un difractorómetro Bruker D5000 con radiación CuK<sub>α</sub>:

5

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 15 %)
8,5	100,0
9,8	74,7
11,4	17,3
12,0	15,6
16,3	27,7
17,4	43,9
18,6	85,5
19,6	45,8
20,1	43,9
20,9	96,0
21,4	31,6
22,0	30,5
22,5	66,1
22,8	35,6
23,5	20,5
24,1	42,7
25,1	23,3
25,9	25,0
26,2	33,1

(continuación)

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 15 %)
27,8	19,3
28,8	27,5
29,6	20,0
31,7	20,5
37,7	22,5

La olamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	182,0
2	178,9
3	165,4
4	161,6
5	159,5
6	137,4
7	134,8
8	133,8
9	131,0
10	128,7
11	128,0
12	127,0
13	123,1
14	122,6
15	121,9
16	120,9
17	120,1
18	117,3
19	115,6
20	114,3
21	66,5
22	66,0
23	65,2
24	58,5
25	58,2
26	51,1
27	47,8
28	46,0
29	43,9
30	42,4
31	41,3
32	40,6
33	39,8
34	25,7
35	23,1
36	21,1
37	20,7

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

5 La olamina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear  $^{19}\text{F}$  en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	-118,7

\*Valores en ppm con respecto a  $\text{CCl}_3\text{F}$  a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % VN en agua) a -76,54 ppm.

## ES 2 739 493 T3

La piperazina de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de  $2\theta$  e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 20 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación  $\text{CuK}\alpha$ :

Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 20 %)
4,4	20,4
7,8	25,5
9,3	27,2
11,8	29,7
13,2	22,9
16,1	30,0
17,7	30,9
19,7	100,0
20,4	55,0
22,2	31,9
22,9	36,2
23,8	30,7
26,4	32,6

- 5 La atorvastatina sódica e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de  $2\theta$  e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 25 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación  $\text{CuK}\alpha$ :

Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 25 %)
3,4	57,8
4,1	29,2
4,9	53,0
5,6	32,4
6,8	25,2
7,6	68,5
8,0	75,7
8,5	42,0
9,9	66,1
10,4	51,5
12,8	25,5
18,9	100,0
19,7	64,5
21,2	32,8
22,1	33,3
22,9	45,4
23,3	43,6
24,0	42,7
25,2	26,1

El 2-amino-2-metilpropano-1-ol de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo expresado en términos de  $2\theta$  e intensidades relativas con una intensidad relativa de > 20 % medida en un difractómetro Bruker D5000 con radiación  $\text{CuK}\alpha$ :

Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 20 %)
4,2	95,2
6,0	59,9
6,2	43,7
8,3	26,3
11,5	20,9
12,5	36,5
12,6	31,1
16,0	44,4
17,5	54,3
18,3	52,8

## ES 2 739 493 T3

(continuación)

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 20 %)
18,8	34,0
19,4	55,3
19,7	100,0
21,3	26,7
22,0	31,3
22,8	21,7
23,4	29,7
23,8	28,6

El 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear <sup>13</sup>C en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	179,8
2	166,3
3	163,3
4	161,5
5	161,2
6	140,5
7	139,5
8	134,4
9	132,3
10	131,6
11	129,8
12	128,1
13	126,1
14	125,1
15	122,2
16	120,7
17	116,4
18	114,0
19	113,4
20	72,6
21	71,4
22	67,6
23	66,3
24	64,7
25	64,4
26	53,1
27	46,9
28	43,9
29	43,5
30	42,7
31	39,7
32	36,1
33	26,8
34	26,3
35	24,3
36	23,8
37	23,1
38	22,0
39	20,4

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

El 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina e hidratos de la misma se caracterizan por el siguiente espectro de

resonancia magnética nuclear  $^{19}\text{F}$  en el que el desplazamiento químico se expresa en partes por millón:

n.º máximo	ppm*
1	-113,6
2	-116,5
*Valores en ppm con respecto a $\text{CCl}_3\text{F}$ a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en agua) a -76,54 ppm.	

Como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, son útiles las formas de sal de atorvastatina como agentes hipolipidémicos e hipocolesterolémicos, así como agentes en el tratamiento de la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna y la enfermedad de Alzheimer.

5 **Breve descripción de los dibujos**

La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes los cuales se refieren a las Figuras adjuntas 1 a 30, los detalles se los cuales se proporcionan a continuación.

Figura 1 Difractograma de amonio de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

10 Figura 2 Difractograma de benetamina de atorvastatina de Forma A llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 3 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de benetamina de atorvastatina de Forma A.

Figura 4 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  de benetamina de atorvastatina de Forma A.

15 Figura 5 Difractograma de benetamina de atorvastatina de Forma B llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 6 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de benetamina de atorvastatina de Forma B.

20 Figura 7 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  de benetamina de atorvastatina de Forma B.

Figura 8 Difractograma de benzatina de atorvastatina de Forma A llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 9 Difractograma de benzatina atorvastatina de Forma B llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

25 Figura 10 Difractograma de benzatina de atorvastatina de Forma C llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 11 Difractograma de dibencilamina de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 12 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de dibencilamina de atorvastatina.

Figura 13 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  de dibencilamina de atorvastatina.

30 Figura 14 Difractograma de dietilamina de atorvastatina de Forma A llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 15 Difractograma de dietilamina de atorvastatina de Forma B llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 16 Difractograma de erbumina de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 17 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de erbumina de atorvastatina.

35 Figura 18 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  de erbumina de atorvastatina.

Figura 19 Difractograma L-lisina de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 20 Difractograma de morfolina de atorvastatina llevado a cabo en un difractómetro Bruker D5000.

Figura 21 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de morfolina de atorvastatina.

Figura 22 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  de morfolina de atorvastatina.

Figura 23 Difractograma de olamina de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D5000.

Figura 24 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C de olamina de atorvastatina.

Figura 25 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F de olamina de atorvastatina.

Figura 26 Difractograma de piperazina de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D5000.

5 Figura 27 Difractograma de atorvastatina sódica llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D5000.

Figura 28 Difractograma de 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina llevado a cabo en un difractorómetro Bruker D5000.

Figura 29 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C de 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina.

10 Figura 30 Espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F de 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina.

**Descripción detallada de la invención**

Las formas de sal de atorvastatina pueden caracterizarse por sus patrones de difracción de rayos X de polvo y/o por su espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido.

15 **Difracción de rayos X de polvo**

Se caracterización las sales de atorvastatina por sus patrones de difracción de rayos X de polvo. De este modo, se llevó a cabo el patrón de difracción de rayos x en un difractorómetro Bruker D5000 utilizando radiación de cobre (longitud de onda 1:1,54056). La tensión y el amperaje del tubo se establecieron a 40 kV y 50 mA, respectivamente. Las hendiduras de divergencia y dispersión se establecieron a 1 mm y la hendidura de recepción se estableció a 0,6 mm. Se detecto la radiación difractada mediante un detector de Kevex PSI. Se usó un barrido continuo theta de dos-theta a 2,4 °/min (1 s/0,04° de inclinación) de 3,0 a 40 ° 2θ. Se analizó un patrón de aluminio para examinar el alineamiento del instrumento. Se recopilaron los datos y se analizaron usando un software de eje Bruker versión 7.0. Se prepararon las muestras colocándolas en un soporte de cuarzo. Cabe destacar que Bruker Instruments adquirió Siemens; de este modo, el instrumento Bruker D5000 es esencialmente el mismo de que Siemens D5000.

25 Las siguientes tablas enumeran la 2θ e intensidades de líneas de las sales de atorvastatina e hidratos de la misma. Adicionalmente, hay tablas que enumeran máximos 2θ individuales de sales de atorvastatina e hidratos de la misma. En casos en los que hay dos o más formas cristalinas de una sal de atorvastatina o hidrato de la misma, cada forma puede identificarse y distinguiera de la otra forma cristalina mediante o bien una única línea de difracción de rayos x, una combinación de línea o bien, un patrón que es distinto de la difracción de rayos X de polvo de las otras formas.

30 La Tabla 1 enumera la 2θ e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 30 % en la muestra para amonio de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 1: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN EN AMONIO DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 30 %)
3,5	49,0
4,4	34,8
7,4	36,5
7,8	58,0
8,8	53,9
9,3	44,1
9,9	43,8
10,6	80,3
12,4	35,1
14,1	30,1
16,8	54,5
18,3	56,2
19,0	67,8
19,5	100,0
20,3	81,4
21,4	69,0
21,6	63,8

(continuación)

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 30 %)
23,1	65,5
23,9	63,8
24,8	69,0

La Tabla 2 enumera máximos individuales de amonio de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 2: AMONIO DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

GRADO 2θ
7,8
8,8
9,3
9,9
10,6
12,4
19,5

5 La Tabla 3 enumera la 2θ e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 8 % en la muestra para Formas A y B de benetamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 3: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA BENETAMINA DE ATORVASTATINA, FORMAS A Y B E HIDRATOS DE LA MISMA

Forma A		Forma B	
Grado 2θ	Intensidad relativa (> 8 %)	Grado 2θ	Intensidad relativa (> 6 %)
4,7	42,2	4,1	9,8
5,3	21,7	5,0	11,3
6,0	12,9	5,8	8,8
7,8	9,6	7,1	10,4
8,9	53,3	8,4	13,3
9,5	84,4	8,9	53,2
10,5	10,6	10,0	8,1
12,0	11,5	11,6	13,6
13,8	12,1	12,6	16,6
14,3	13,3	14,4	46,3
15,6	20,1	14,8	13,5
16,7	24,6	16,5	15,4
16,9	19,9	17,7	23,6
17,6	52,7	18,6	20,2
17,8	53,1	20,2	100,0
18,1	59,7	21,4	30,6
18,8	100,0	21,6	24,7
19,1	39,1	22,3	5,9
19,9	42,4	22,7	6,3
21,3	36,2	23,4	8,4
21,9	22,8	23,6	12,8
22,7	19,8	25,0	10,2
23,6	52,4	25,2	12,2
24,3	23,5	25,9	19,2
25,9	23,5	26,2	30,1
26,3	36,2	28,0	6,9
27,0	13-5	28,3	5,4
27,9	11,8	29,3	6,4
28,8	9,4	29,7	6,9
29,6	9,8	31,8	5,3
		33,5	12,1
		35,2	6,6
		35,8	5,9

La Tabla 4 enumera máximos  $2\theta$  individuales para benetamina de atorvastatina, Formas A y B e hidratos de la misma.

TABLA 4: FORMAS A Y B DE BENETAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Forma A	Forma B
Grado $2\theta$	Grado $2\theta$
4,7	5,0
5,3	7,1
9,5	8,4
12,0	10,0
15,6	11,6
18,1	12,6
19,9	14,8
	20,2

5 La Tabla 5 enumera la  $2\theta$  e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de  $> 9\%$  en la muestra para las Formas A, B y C de benetamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 5: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA BENZATINA DE ATORVASTATINA, DE FORMAS A, B, Y C E HIDRATOS DE LA MISMA

Forma A		Forma B		Forma C	
Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 12 %)	Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 9 %)	Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 13 %)
9,1	97,5	8,3	100,0	3,9	59,5
14,0	40,3	9,1	9,4	6,9	23,3
15,1	13,8	10,2	62,6	7,9	30,5
15,5	13,7	11,7	9,1	9,7	70,6
16,1	15,3	13,2	10,2	11,9	100,0
16,4	16,8	14,4	21,1	12,8	17,8
18,2	40,0	15,8	18,1	13,2	41,4
19,1	58,5	16,6	20,0	15,5	15,3
19,6	18,1	17,1	14,8	16,3	13,1
20,5	100,0	18,6	34,0	16,8	17,4
21,3	66,3	19,1	40,7	17,2	39,5
22,1	15,5	19,4	23,0	18,9	18,4
22,5	21,7	19,7	14,8	19,5	31,5
23,0	43,8	20,6	24,0	19,9	31,7
25,2	18,8	20,9	13,1	20,4	58,2
25,9	12,9	21,4	28,8	20,7	43,9
26,1	15,6	21,8	29,3	21,4	29,2
26,5	14,4	22,3	24,9	23,0	19,0
28,0	14,2	22,6	29,2	23,4	18,7
28,6	17,1	23,3	46,1	24,0	26,6
		23,5	31,3	24,3	33,6
	24,3	24,3	11,0	24,6	41,4
		25,0	18,9	25,9	21,5
		26,5	14,8	26,2	28,4
		26,8	11,6		
		27,4	13,2		
		27,9	12,3		
		28,2	9-3		
		28,9	9,3		
		29,1	9,8		
		29,7	10,9		

## ES 2 739 493 T3

La Tabla 6 enumera máximos  $2\theta$  individuales para benzatina de atorvastatina, de Formas A, B y C e hidratos de la misma.

TABLA 6: BENZATINA DE ATORVASTATINA DE FORMAS A, B y C e HIDRATOS DE LA MISMA

Forma A	Forma B	Forma C
Grado $2\theta$	Grado $2\theta$	Grado $2\theta$
14,0	8,3	3,9
15,1	10,2	6,9
	14,4	7,9
	15,8	9,7
18,6	18,6	12,8
	21,8	
	23,3	

5 La Tabla 7 enumera la  $2\theta$  e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de  $> 8\%$  en la muestra para dibencilamina e hidratos de la misma:

TABLA 7: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA DIBENCILAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado $2\theta$	Intensidad relativa ( $> 8\%$ )
4,6	10,6
8,3	50,8
9,6	13,8
9,8	10,0
10,3	14,9
10,4	12,1
10,6	19,8
11,8	13,9
12,4	7,7
13,3	10,0
14,5	10,2
14,9	11,6
15,9	11,8
16,7	10,4
17,4	23,6
18,4	19,7
18,7	38,5
19,4	24,2
19,8	48,0
20,7	100,0
21,3	56,4
21,6	26,7
22,1	13,4
22,5	21,9
23,0	9,7
23,4	29,5
23,7	29,7
24,3	11,0
24,6	13,6
25,1	13,0
25,8	31,9
26,7	8,5
28,0	10,8
29,2	12,2
33,4	9,8
34,6	8,1
34,8	9,1

La Tabla 8 enumera los máximos 2θ individuales de dibencilamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 8: DIBENCILAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ
8,3
18,7
19,8
20,7
21,3
25,8

La Tabla 9 enumera la 2θ e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 8 % en la muestra para Formas A y B de dietilamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

5 TABLA 9: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA DIETILAMINA DE ATORVASTATINA, FORMAS A Y B E HIDRATOS DE LA MISMA

Forma A		Forma B	
Grado 2θ	Intensidad relativa (> 20 %)	Grado 2θ	Intensidad relativa (> 8 %)
7,0	53,0	6,1	8,3
8,2	32,0	7,0	10,6
10,8	59,3	8,3	26,0
12,3	36,0	10,8	8,5
13,3	60,8	11,5	21,4
14,4	56,0	5 12,2	28,2
16,1	35,5	12,5	12,7
16,5	39,3	13,4	16,5
17,0	40,0	14,5	10,0
18,2	49,3	15,3	34,2
18,4	100,0	16,1	17,1
19,4	23,0	16,6	12,8
20,0	20,5	16,8	16,6
21,0	54,5	17,4	17,3
21,7	24,5	17,9	8,1
22,3	30,5	18,4	12,8
23,0	68,8	18,7	8,5
24,3	25,5	19,3	52,2
25,1	38,5	20,5	21,4
25,4	26,9	21,0	100,0
26,3	41,3	22,3	13,0
26,8	21,8	23,2	34,2
28,4	23,8	24,6	23,7
		25,4	8,2
		25,9	8,1
		26,4	16,9
		27,6	25,6
		29,2	10,6
		31,2	8,5
		32,8	9,1

La Tabla 10 enumera máximos 2θ individuales para dietilamina de atorvastatina, de Formas A, B y C e hidratos de la misma.

TABLA 10: DIETILAMINA DE ATORVASTATINA DE FORMAS A y B E HIDRATOS DE LA MISMA

Forma A	Forma B
Grado	Grado
2θ	2θ
17,0	6,1
18,2	11,5
20,0	15,3

(continuación)

Forma A	Forma B
Grado	Grado
21,7	17,4
23,0	20,5
	23,2
	27,6

La Tabla 11 enumera la  $2\theta$  e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 6 % en la muestra para erbumina de atorvastatina e hidratos de la misma:

5 TABLA 11: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA ERBUMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 6 %)
5,4	11,9
7,3	12,0
9,5	100,0
12,6	14,3
15,2	15,6
16,6	13,7
17,8	21,0
1 B,6	20,2
19,2	77,6
20,0	28,3
20,4	8,2
20,9	22,3
21,6	14,3
22,2	26,6
22,4	13,3
22,6	14,5
23,7	8,7
24,2	31,6
25,0	15,5
26,5	12,3
28,2	7,9
29,5	6,3
30,6	6,5

La Tabla 12 enumera máximos  $2\theta$  individuales para erbumina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 12: ERBUMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado $2\theta$
5,4
7,3
9,5
17,8
19,2
20,0
22,2
24,2

La Tabla 13 enumera la  $2\theta$  e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 40 % en la muestra para L-lisina de atorvastatina e hidratos de la misma:

10 TABLA 13: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA L-LISINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado $2\theta$	Intensidad relativa (> 40 %)
6,7	100,0
9,5	62,1

(continuación)

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 40 %)
9,8	74,3
17,1	80,4
18,7	86,5
19,6	76,8
21,1	77,1
22,1	72,1
22,5	77,9
24,0	59,5

La Tabla 14 enumera máximos 2θ individuales para L-lisina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 14: L-LISINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ
6,7
9,8
17,1
24,0

5 La Tabla 15 enumera la 2θ e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 9 % en la muestra para morfina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 15: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA MORFINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 9 %)
4,8	15,9
5,7	10,7
6,4	11,6
8,6	9,2
9,7	52,5
12,8	6,8
14,1	10,3
14,6	22,5
16,0	42,1
16,3	26,7
16,5	21,3
17,3	19,6
17,5	29,3
18,1	16,5
18,9	46,1
19,2	27,3
19,6	85,9
19,9	19,8
20,8	42,2
21,2	16,9
22,1	89,9
23,1	19,6
23,9	100,0
24,6	26,0
25,0	39,0
25,7	11,0
27,0	14,1
28,1	10,1
28,5	25,8
29,6	11,8

(continuación)

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 9 %)
30,1	9,9
30,9	13,4
31,0	14,1
32,0	13,0
32,4	16,5
33,4	14,1
33,9	11,0
34,6	18,0
35,4	14,3
36,8	18,2
37,6	11,4

La Tabla 16 enumera máximos 2θ individuales para morfolina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 16: MORFOLINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ
9,7
16,0
18,9
19,6
20,8
22,1
23,9
25,0

5 La Tabla 17 enumera la 2θ e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 15 % en la muestra para olamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 17: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA OLAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 15 %)
8,5	100,0
9,8	74,7
11,4	17,3
12,0	15,6
16,3	27,7
17,4	43,9
18,6	85,5
19,6	45,8
20,1	43,9
20,9	96,0
21,4	31,6
22,0	30,5
22,5	66,1
22,8	35,6
23,5	20,5
24,1	42,7
25,1	23,3
25,9	25,0
26,2	33,1
27,8	19,3
28,8	27,5
29,6	20,0
31,7	20,5
37,7	22,5

La Tabla 18 enumera máximos 2θ individuales para olamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 18: OLAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ
8,5
9,8
17,4
18,6
20,9
22,5
24,1

La Tabla 19 enumera la 2θ e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 20 % en la muestra para piperazina de atorvastatina e hidratos de la misma:

5 TABLA 19: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA PIPERAZINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 20 %)
4,4	20,4
7,8	25,5
9,3	27,2
11,8	29,7
13,2	22,9
16,1	30,0
17,7	30,9
19,7	100,0
20,4	55,0
22,2	31,9
22,9	36,2
23,8	30,7
26,4	32,6

La Tabla 20 enumera los máximos 2θ individuales para piperazina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 20: PIPERAZINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ
7,8
9,3
11,8
16,1
19,7

10 La Tabla 21 enumera la 2θ e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 25 % en la muestra para sodio de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 21: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA ATORVASTATINA SÓDICA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 25 %)
3,4	57,8
4,1	29,2
4,9	53,0
5,6	32,4
6,8	25,2
7,6	68,5
8,0	75,7
8,5	42,0
9,9	66,1
10,4	51,5
12,8	25,5
18,9	100,0

(continuación)

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 25 %)
19,7	64,5
21,2	32,8
22,1	33,3
22,9	45,4
23,3	43,6
24,0	42,7
25,2	26,1

La Tabla 22 enumera máximos 2θ individuales para atorvastatina sódica e hidratos de la misma:

TABLA 22: ATORVASTATINA SÓDICA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ
3,4
4,9
7,6
8,0
9,9
18,9
19,7

5 La Tabla 23 enumera la 2θ e intensidades e intensidades relativas de todas las líneas que tienen una intensidad relativa de > 25 % en la muestra para 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 23: INTENSIDADES Y EMPLAZAMIENTOS MÁXIMOS DE LÍNEAS DE DIFRACCIÓN PARA 2-AMINO-2- DE ATORVASTATINA

Grado 2θ	Intensidad relativa (> 20 %)
4,2	95,2
6,0	59,9
6,2	43,7
8,3	26,3
11,5	20,9
12,5	36,5
12,6	31,1
16,0	44,4
17,5	54,3
18,3	52,8
18,8	34,0
19,4	55,3
19,7	100,0
21,3	26,7
22,0	31,3
22,8	21,7
23,4	29,7
23,8	28,6

La Tabla 24 enumera máximos individuales para 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 24: 2-AMINO-2-METILPROPANO-1-OL DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

Grado 2θ
4,2
8,3
16,0
17,5
18,3
19,4
19,7

**Resonancia Magnética Nuclear de estado sólido**

También se pueden caracterizar formas de sal de atorvastatina mediante su espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido. De este modo, el espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de las formas de sal de atorvastatina se llevó a cabo en un espectrómetro de RMN de Bruker-Biospin Avance DSX de 500 MHz.

**5 SSRMN <sup>19</sup>F**

Se envasaron de forma compacta aproximadamente 15 mg de muestra en un centrifugador de ZrO de 2,5 mm para cada muestra analizada. Se recolectaron los espectros <sup>19</sup>F unidimensionales a 295 K y la presión ambiental en una sonda de giro sobre ángulo mágico y polarización cruzada (CPMAS) de Bruker-Biospin de 2,5 mm BL posicionada en un espectrómetro de RMN de Bruker-Biospin Avance DSX de 500 MHz de gran calibre. Las muestras se posicionaron en el ángulo mágico y se centrifugaron a 35,0 kHz sin polarización cruzada de protones, que se corresponde con la velocidad de giro especificada máxima para los centrifugadores de 2,5 mm. La rápida velocidad de centrifugación minimizó las intensidades de las bandas laterales de centrifugación y proporcionó un desacoplamiento casi completo de las señales <sup>19</sup>F de los protones. El número de barridos se ajustó individualmente para cada muestra para obtener la adecuada señal/ruido (S/N). Típicamente, se adquirieron 150 barridos. Antes de la adquisición de <sup>19</sup>F, se midieron los tiempos de relajación de <sup>19</sup>F mediante una técnica de recuperación de inversión. El retardo de reciclado para cada muestra se ajustó, a continuación, a cinco veces el tiempo de relajación de <sup>19</sup>F más largo en la muestra, que aseguró la adquisición de espectros cuantitativos. Se sustrajo un fondo de sonda de flúor en cada barrido alternativo después de presaturar la señal de <sup>19</sup>F. Los espectros se referenciaron usando una muestra externa de ácido trifluoroacético (diluida al 50 % VN mediante H<sub>2</sub>O), estableciendo su resonancia a -76,54 ppm.

**SSRMN <sup>13</sup>C**

Se envasaron de forma compacta aproximadamente 80 mg de muestra en un centrifugador de ZrO de 4 mm para cada muestra analizada. Se recolectaron los espectros <sup>13</sup>C unidimensionales a presión ambiente usando <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C CPMAS a 295 K en una sonda de CPMAS de Bruker 4 de mm BL posicionada en un espectrómetro de RMN de Bruker-Biospin Avance DSX de 500 MHz de gran calibre. Las muestras se centrifugaron a 15,0 kHz que se corresponde con la velocidad de centrifugación especificada máxima para los centrifugadores de 7 mm. La rápida velocidad de centrifugación minimizó las intensidades de las bandas laterales de centrifugación. Para optimizar la sensibilidad de señal, el tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó a 1,5 ms y la potencia de desacoplamiento de protones se estableció a 100 kHz. El número de barridos se ajustó individualmente para cada muestra para obtener una S/N adecuada. Típicamente, se adquirieron 1.900 barridos con un retardo de reciclado de 5 segundos. Los espectros se referenciaron mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La Tabla 25 y Tabla 25a enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C para benetamina de atorvastatina de Forma A y B e hidratos de la misma:

35

TABLA 25: BENETAMINA DE FORMA A E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	180,1
2	178,8
3	165,1
4	164,1
5	162,8
6	161,7
7	160,7
8	140,6
9	139,6
10	137,9
11	136,1
12	133,0
13	129,6
14	127,3
15	126,4
16	125,4
17	123,1
18	122,5
19	121,6
20	121,1

(continuación)

n.º máximo	ppm*
21	119,9
22	116,4
23	115,4
24	114,5
25	114,0
26	66,0
27	65,5
28	64,6
29	53,6
30	51,5
31	51,0
32	47,8
33	44,6
34	43,3
35	41,4
36	40,9
37	38,5
38	37,7
39	36,8
40	34,0
41	32,7
42	26,5
43	25,1
44	23,5
45	23,1
46	19,7
47	19,1
*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.	

TABLA 25a: BENETAMINA DE FORMA B E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,4
2	165,6
3	162,4
4	140,1
5	138,6
6	133,6
7	132,8
8	129,9
9	128,2
10	125,7
11	123,6
12	114,8
13	69,6
14	69,0
15	52,3
16	49,8
17	43,1
18	42,2
19	39,6
20	38,9
21	31,5

(continuación)

n.º máximo	ppm*
22	26,5
23	23,5
24	19,6

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La Tabla 26 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C para benetamina de atorvastatina de Forma A:

TABLA 26: BENETAMINA DE ATORVASTATINA DE FORMA A E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	180,1
2	178,8
3	165,1
4	164,1
5	161,7
6	160,7
7	26,5
8	25,1
9	23,5
10	23,1
11	19,7
12	19,1

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La Tabla 27 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C para benetamina de atorvastatina de Forma B:

5

TABLA 27: BENETAMINA DE ATORVASTATINA DE FORMA B E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,4
2	165,6
22	26,5
23	23,5
24	19,6

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La Tabla 28 y 28a enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>19</sup>F para benetamina de atorvastatina DE Formas A y B e hidratos de la misma:

TABLA 28: BENETAMINA DE ATORVASTATINA DE FORMA A E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	-113,2
2	-114,2

\*Valores en ppm con respecto a CCl<sub>3</sub>F a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % VN en agua) a -76,54 ppm.

TABLA 28a: BENETAMINA DE ATORVASTATINA DE FORMA B E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	-113,7
2	-114,4

\*Valores en ppm con respecto a CCl<sub>3</sub>F a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % VN en agua) a -76,54 ppm.

10

La Tabla 29 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C para dibencilamina e hidratos de la misma:

TABLA 29: DIBENCILAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,1
2	166,2
3	163,1
4	160,8
5	140,6
6	135,2
7	134,3
8	133,4
9	131,9
10	131,1
11	129,4
12	128,3
13	125,6
14	124,2
15	122,9
16	119,7
17	115,4
18	69,7
19	68,6
20	52,6
21	51,3
22	43,0
23	41,9
24	38,8
25	38,2
26	26,7
27	23,3
28	20,0
*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.	

La Tabla 30 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C individuales para dibencilamina e hidratos de la misma:

5

TABLA 30: DIBENCILAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,1
2	166,2
3	163,1
4	160,8
26	26,7
27	23,3
28	20,0
*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados usando una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.	

La Tabla 31 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>19</sup>F para dibencilamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 31: DIBENCILAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	-107,8
*Valores en ppm con respecto a CCl <sub>3</sub> F a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % VN en agua) a -76,54 ppm.	

La Tabla 32 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C para erbumina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 32: ERBUMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,3
2	164,5
3	163,0
4	160,9
5	141,3
6	140,9
7	135,3
B	134,5
9	132,8
10	129,0
11	127,7
12	124,5
13	121,8
14	120,2
15	116,5
16	115,5
17	112,4
18	71,3
18	50,3
20	47,7
21	42,6
22	41,0
23	28,5
24	26,4
25	22,6
26	21,6
*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.	

5 La Tabla 33 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C individuales para erbumina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 33: ERBUMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,3
2	164,5
3	163,0
4	160,9
23	28,5
24	26,4
25	22,6
26	21,6
*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.	

La Tabla 34 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>19</sup>F para erbumina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 34: ERBUMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA:

n.º máximo	ppm*
1	-110,4
*Valores en ppm con respecto a CCl <sub>3</sub> F a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en agua) a -76,54 ppm.	

La Tabla 35 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C para morfolina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 35: MORFOLINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,3
2	165,9
3	162,7
4	160,5
5	139,6
6	137,8
7	134,3
8	131,2
9	129,6
10	128,7
11	127,4
12	122,9
13	120,8
14	117,9
15	116,3
16	70,8
17	69,5
18	63,4
19	42,4
20	41,2
21	40,5
22	24,8
23	20,6

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

5 La Tabla 36 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C individuales para morfolina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 36: MORFOLINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,3
2	165,9
4	160,5
22	24,8
23	20,6

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La Tabla 37 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>19</sup>F individuales para morfolina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 37: MORFOLINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	-117,6

\*Valores en ppm con respecto a CCl<sub>3</sub>F a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % VN en agua) a -76,54 ppm.

10 La Tabla 38 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C para olamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 38: OLAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	182,0
2	178,9

(continuación)

n.º máximo	ppm*
3	165,4
4	161,6
5	159,5
6	137,4
7	134,8
8	133,8
9	131,0
10	128,7
11	128,0
12	127,0
13	123,1
14	122,6
15	121,9
16	120,9
17	120,1
18	117,3
19	115,6
20	114,3
21	66,5
22	66,0
23	65,2
24	58,5
25	58,2
26	51,1
27	47,8
28	46,0
29	43,9
30	42,4
31	41,3
32	40,6
33	39,8
34	25,7
35	23,1
36	21,1
37	20,7

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La Tabla 39 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C individuales para olamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 39: OLAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	n.º de PPM
1	182,0
2	178,9
3	165,4
4	161,6
5	159,5
34	25,7
35	23,1
36	21,1
37	20,7

\*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.

La Tabla 40 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>19</sup>F para olamina de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 40: OLAMINA DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	-118,7
*Valores en ppm con respecto a CCl <sub>3</sub> F a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en agua) a -76,54 ppm.	

5 La Tabla 41 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C para 2-amino-2-metil-propan-1-ol de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 41: 2-AMINO-2-METIL-PROPANO-1-OL DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,8
2	166,3
3	163,3
4	161,5
5	161,2
6	140,5
7	139,5
8	134,4
9	132,3
10	131,6
11	129,8
12	128,1
13	126,1
14	125,1
15	122,2
16	120,7
17	116,4
18	114,0
19	113,4
20	72,6
21	71,4
22	67,6
23	66,3
24	64,7
25	64,4
26	53,1
27	46,9
28	43,9
29	43,5
30	42,7
31	39,7
32	36,1
33	26,8
34	26,3
35	24,3
36	23,8
37	23,1
38	22,0
39	20,4
*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.	

La Tabla 42 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>13</sup>C individuales para 2-amino-2-metil-propan-1-ol de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 42: 2-AMINO-2-METIL-PROPANO-1-OL DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	179,8
2	166,3
3	163,3
38	22,0
39	20,4
*Valores en ppm con respecto a trimetilsilano (TMS) a 0 ppm; referenciados mediante el uso de una muestra externa de adamantano, estableciendo su resonancia campo arriba a 29,5 ppm.	

5 La Tabla 43 enumera los desplazamientos químicos de la RMN <sup>19</sup>F para 2-amino-2-metil-propan-1-ol de atorvastatina e hidratos de la misma:

TABLA 43: 2-AMINO-2-METIL-PROPANO-1-OL DE ATORVASTATINA E HIDRATOS DE LA MISMA

n.º máximo	ppm*
1	-113,6
2	-116,5
*Valores en ppm con respecto a CCl <sub>3</sub> F a 0 ppm, referenciados mediante el uso de un patrón externo de ácido trifluoroacético (50 % v/v en agua) a -76,54 ppm.	

10 Adicionalmente, la benetamina de atorvastatina de Forma A y B, la dibencilamina de atorvastatina, la erbumina de atorvastatina, la morfolina de atorvastatina, la olamina de atorvastatina y el 2-amino-2-metil-propan-1-ol de atorvastatina o un hidrato de la misma de las sales anteriormente mencionadas puede caracterizarse mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo o un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F. Por ejemplo:

Un amonio de atorvastatina o hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 7,8, 8,8, 9,3, 9,9, 10,6, 12,4 y 19,5.

15 Una benetamina de atorvastatina de Forma A o hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 4,7, 5,3, 9,5, 12,0, 15,6, 18,1 y 13,9 o una resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón: -113,2 y -114,2.

20 Una benetamina de atorvastatina de Forma B o hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 5,0, 7,1, 8,4, 10,0, 11,6, 12,6, 14,8 y 20,2 o una resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón: -113,7 y -114,4.

Una benzatina de atorvastatina de Forma A o hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 14,0 y 15,1.

25 Una benzatina de atorvastatina de Forma B o hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 8,3, 10,2, 14,4, 15,8, 18,6, 21,8 y 23,3.

Una benzatina de atorvastatina de Forma C o hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 3,9, 6,9, 7,9, 9,7 y 12,8.

30 Una dibencilamina de atorvastatina o hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 8,3, 18,7, 19,8, 20,7, 21,3 y 25,8, o una resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón: -107,8.

Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

35 (a) Una dietilamina de atorvastatina de Forma A o hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 17,0, 18,2, 20,0, 21,7 y 23,0; y

(b) Una dietilamina de atorvastatina de Forma B o un hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 6,1, 11,5, 15,3, 17,4, 20,5, 28,2 y 27,6.

Una erbumina de atorvastatina o un hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 5,4, 7,3, 9,5, 17,8, 19,2, 20,0, 22,2 y 24,2 o una resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón: -110,4.

- 5 Una L-lisina de atorvastatina o un hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 6,7, 9,8, 17,1 y 24,0.

- 10 Una morfolina de atorvastatina o un hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 9,7, 16,0, 18,9, 19,6, 20,8, 22,1, 23,9 y 25,0 o una resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón: -117,6.

Una olamina de atorvastatina o un hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 8,5, 9,8, 17,4, 18,6, 20,9, 22,5 y 24,1 o una resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F que tiene los siguientes desplazamientos químicos medidos en partes por millón: -118,7.

- 15 Una piperazina de atorvastatina o un hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 7,8, 9,3, 11,8, 16,1 y 19,7.

Una atorvastatina sódica o un hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 3,4, 4,9, 7,6, 8,0, 9,9, 18,9 y 19,7.

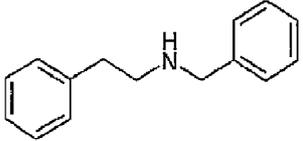
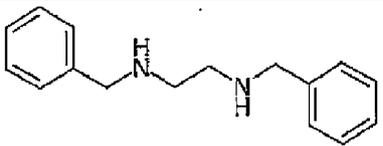
- 20 Un 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina o un hidrato de la misma que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos 2θ medidos usando radiación CuK<sub>α</sub>: 4,2, 8,3, 16,0, 17,5, 18,3, 19,4 y 19,7 o una resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>19</sup>F que tiene los siguientes desplazamientos químicos medidos en partes por millón: -113,6 y -116,5.

- 25 Las formas de sal de atorvastatina de la presente invención, independientemente del grado de hidratación y/o solvatación que tiene difractogramas de rayos x en polvo, o SSRMN, se encuentra dentro del ámbito de la presente invención.

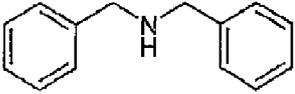
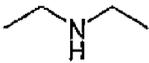
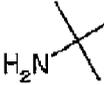
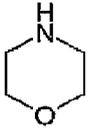
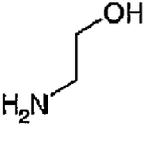
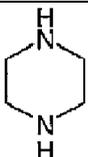
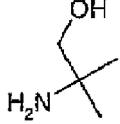
- 30 Las nuevas formas de sal de atorvastatina descritas en el presente documento tienen propiedades ventajosas. Por ejemplo, las sales de benetamina, benzatina, dibencilamina, dietilamina, erbumina y morfolina se determinó que eran anhídridas, con alta fusión así como que se consideró que eran compuestos no higroscópicos. Se determinó que las sales de 2-amino-2-metilpropan-1-ol y olamina eran anhídridas y con alta fusión también. Asimismo, las sales de dietilamina, erbumina, morfolina, olamina y 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina mostraron solubilidad acuosa superior en comparación con calcio de atorvastatina de Forma I (desvelado en la patente de los EE.UU. n.º 5.969.156).

- 35 También se proporciona un procedimiento para la preparación de formas de sal de atorvastatina que comprende preparar una solución de ácido libre de atorvastatina (patente de los EE.UU. 5.213.995) en uno de los siguientes disolventes: acetona, acetonitrilo, THF, 1:1 de acetona/agua (v/v), isopropanol (IPA) o cloroformo. Las soluciones de contraion catiónico se prepararon usando o bien 0,5 o bien 1,0 equivalente en el mismo disolvente. Se añadió agua a algunos contraiones para aumentar su solubilidad. La solución de ácido libre de la atorvastatina se añadió a la solución de contraiones mientras que se agitaba. La reacción se agitó durante al menos 48 horas a temperatura ambiente. Las muestras que contenían sólidos se filtraron al vacío, se lavaron con el disolvente de reacción y se secaron al aire durante la noche en condiciones ambiente. Si no hubo precipitación después de -2 semanas, la solución se evaporó lentamente. Todas las muestras se almacenaron a temperatura ambiente y se caracterizaron como se describe a continuación en el presente documento.
- 40

TABLA 44. Estructura de contraiones usados en la preparación de sales de atorvastatina.

Estructura	Nombre	Nombre común
*NH <sub>4</sub>	Amonio	Amonio
	N-bencil-2-Feniletilamina	Benetamina
	N,N'-Bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina	Benzatina
		

(continuación)

Estructura	Nombre	Nombre común
	N-(Fenilmetil)benzenometanamina	Dibencilamina
	N-Etiletamina	Dietilamina
	terc-butilamina	Erbumina
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\   \\ (\text{CH}_2)_4 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ácido (S)-2,6-diaminohexanoico	L-lisina
	Tetrahydro-2H-1,4-oxazina	Morfolina
	2-aminoetanol	Olamina
Na	Sodio	Sodio
	Hexahidropirazina	Piperazina
	2,2-Dietiletanolamina	2-amino-2-metilpropan-1-ol

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación orales y parenterales. De este modo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, esto es, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodénica o intraperitoneal. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo, intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica.

5

10

Para la preparación de composiciones farmacéuticas que proceden de compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, 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 comprimidos o un material encapsulado.

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

15

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

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente del dos o diez a aproximadamente el setenta por ciento del compuesto activo. Vehículos adecuados son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión y manteca de cacao. El término "preparación" se pretende que incluya la formación del compuesto activo con el material de encapsulado como un vehículo que proporciona una cápsula en el que el compuesto activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está, de este modo, asociado con este. De forma similar, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Se pueden usar comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar como formas de dosificación sólida adecuadas para su administración oral.

Para la preparación se supositorios, cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, se funde en primer lugar y el componente activo se dispersa homogéneamente en el mismo, como mediante agitación. La mezcla homogénea molida se vierte, a continuación, en moldes con tamaños convenientes, se deja enfriar y, de este modo, solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, enemas de retención y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de propilenglicol de agua. Para su inyección parenteral, se pueden formular preparaciones líquidas en solución en solución de polietilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas adecuadas para su uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, aromas, estabilizantes y agentes espesantes según se desee.

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

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están previstas para que se conviertan, al poco tiempo después de su uso, en preparaciones de forma líquida para su administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y agentes solubilizantes.

La preparación farmacéutica se encuentra preferentemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades individuales de la preparación, tal como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales y ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar si mima o puede ser el número adecuado de cualquiera de estos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse desde 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. La composición puede, si se desea, también contener otros agentes terapéuticos compatibles.

En su uso terapéutico como agentes hipolipidémicos y/o hipocolesterolémicos y agentes para tratar osteoporosis, hiperplasia prostática benigna y enfermedad de Alzheimer, las formas de sal de atorvastatina utilizadas en el procedimiento farmacéutico de la presente invención se administran en la dosificación inicial de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 80 mg diariamente. Un intervalo de dosis diario de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg es preferente. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosis correcta para una situación particular se encuentra dentro de la experiencia en la materia. Generalmente, el tratamiento se inicia en dosificaciones inferiores que son menos que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo según la circunstancia. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si así se desea.

Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos preferentes de los inventores para preparar los compuestos de la invención.

### Ejemplo 1

Sal de amonio (amonio de atorvastatina) de ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico.

La sal de amonio de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de los EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (ACN) (0,634 g en 25 ml de ACN). Se preparó una solución disolviendo 12,04 mg de hidróxido de amonio (1,0 equivalentes) en acetonitrilo (0,5 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina (2,24 ml) se añadió a la solución de contraiones mientras que se agitaba. Si se forma un gel, se añadió acetonitrilo y agua adicional según fuera necesario. Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un filtro de membrana de nailon 66 de 0,45 μm. Se aclararon los sólidos con acetonitrilo y se secaron al aire en condiciones ambientales para producir amonio de

atorvastatina.

### Ejemplo 2

Ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, N-bencil-2-feniletilamina (benetamina de atorvastatina).

5 Procedimiento A: La sal de benetamina de atorvastatina (Forma A) se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de los EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó una solución de N-bencil-2-feniletilamina (benetamina) disolviendo 378,59, mg (1,0 equivalentes) en acetonitrilo (10 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. Con el tiempo, se añadieron 40 ml adicionales de acetonitrilo para evitar la formación de un gel.  
10 Después de 5 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Se aclararon los sólidos con acetonitrilo (75 ml) y se colocaron en un horno de 25 °C con nitrógeno para secarse durante la noche para producir Forma A de benetamina de atorvastatina.

15 Procedimiento B: La sal de benetamina de atorvastatina (Forma B) se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de los EE.UU. 5.273.995) en 2-propanol (IPA) (1 g en 40 ml de IPA). Se preparó una solución de N-bencil-2-feniletilamina (benetamina) disolviendo 388,68 mg (1,1 equivalentes) en 2-propanol (100 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. Se añadieron cristales sembrados de la sal de benetamina. La mezcla se redujo a un sólido húmedo con un flujo de nitrógeno y los sólidos resultantes se suspendieron en 2-propanol (40 ml). Después de 7 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Se aclararon los sólidos con 2-propanol (25 ml) y se colocaron en un horno de 25 °C con nitrógeno para secarse durante la noche para producir Forma B de benetamina de atorvastatina.

### Ejemplo 3

25 Ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanedlamina (benzatina de atorvastatina).

30 Procedimiento A: La sal de benzatina de atorvastatina (Forma A) se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó una solución de N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina (benzatina) disolviendo 220,64 mg (0,5 equivalentes) en acetonitrilo (80 ml) y agua (20 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Se aclararon los sólidos con acetonitrilo (75 ml) y se colocaron en un horno de 25 °C con nitrógeno para secarse durante la noche para producir Forma A de benzatina.

35 Procedimiento B: La sal de benzatina de atorvastatina (Forma B) se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó una solución de N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina (benzatina) disolviendo 220,64 mg (0,5 equivalentes) en acetonitrilo (80 ml) y agua (20 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Los sólidos se aclararon con acetonitrilo (75 ml) para producir Forma B de benzatina de atorvastatina. Cabe destacar que este procedimiento es el mismo que el anterior excepto en la que muestra no se secó al horno.

45 Procedimiento C: La sal de benzatina de atorvastatina (Forma C) se sintetizó añadiendo benzatina de atorvastatina de Forma A a 3 ml de agua desionizada en exceso de solubilidad. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se aisló mediante filtración al vacío y se secó en condiciones ambiente para proporcionar Forma C de benzatina de atorvastatina.

### Ejemplo 4

Ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, N-(fenilmetil)benzenometanamina (dibencilamina de atorvastatina).

50 La sal de dibencilamina de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó dibencilamina disolviendo 351,05 mg (1,0 equivalentes) en acetonitrilo (100 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. Con el tiempo, se añadió acetonitrilo adicional para evitar la formación de un gel (100 ml) y el sólido se dejó en agitación. Después de 4 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Los sólidos se aclararon con acetonitrilo (75 ml) y se colocaron en un horno de 25 °C con nitrógeno para secarse durante

la noche para producir dibencilamina de atorvastatina.

#### Ejemplo 5

Ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, N-etiletanamina (dietilamina de atorvastatina).

5 Procedimiento A: La sal de dietilamina de atorvastatina (Forma A) se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó una solución de dietilamina disolviendo 132,33 mg (1,0 equivalentes) en acetonitrilo (20 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. Con el tiempo, se añadieron 40 ml adicionales de acetonitrilo para evitar la formación de un gel. Después de 5 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Se aclararon los sólidos con acetonitrilo (75 ml) y se colocaron en un horno de 25 °C con nitrógeno para secarse durante la noche para producir Forma A de dietilamina de atorvastatina.

10 Procedimiento B: La sal de dietilamina de atorvastatina (Forma B) se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó una solución de dietilamina disolviendo 132,33 mg (1,0 equivalentes) en acetonitrilo (20 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. Con el tiempo, se añadieron 40 ml adicionales de acetonitrilo para evitar la formación de un gel. Después de 5 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Los sólidos se aclararon con acetonitrilo (75 ml) para producir Forma B de dietilamina de atorvastatina. Cabe destacar que este procedimiento es el mismo que el anterior excepto en la que muestra no se secó al horno.

#### Ejemplo 6

Ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, butilamina terciaria (erbumina de atorvastatina).

25 La sal de erbumina de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó una solución de terc-butilamina (erbumina) disolviendo 128,00 mg (1,0 equivalentes) en acetonitrilo (10 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. Con el tiempo, se añadieron 120 ml adicionales de acetonitrilo para evitar la formación de un gel. Después de 5 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Los sólidos se aclararon con acetonitrilo (75 ml) y se colocaron en un horno de 25 °C con nitrógeno para secarse durante la noche para producir erbumina de atorvastatina.

#### Ejemplo 7

35 Ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, L-lisina (L-lisina de atorvastatina).

La sal de L-lisina de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de los EE.UU. 5.273.995) en alcohol de isopropilo (IPA) (2,577 g en 50 ml de IPA). Se preparó una solución de L-lisina disolviendo 28,0 mg (1,0 equivalentes) en alcohol de isopropilo (1 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina (2,08 ml) se añadió a la solución de contraiones mientras que se agitaba. Después de 7 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un filtro de membrana de nailon 66 de 0,45 µm. Los sólidos se aclararon con IPA y se dejaron secar a temperatura ambiente para proporcionar L-lisina.

#### Ejemplo 8

45 Ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, tetrahidro-2H-1,4-oxazina (morfolina de atorvastatina).

La sal de morfolina de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó una solución de morfolina disolviendo 160,28 mg (1,1 equivalentes) en acetonitrilo (100 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. No se formó sal, de modo que la solución se evaporó con N<sub>2</sub> hasta que se formó un sólido blanco. A continuación, se añadió acetonitrilo al sólido (50 ml) y el sólido se dejó en agitación. Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Los sólidos se aclararon con acetonitrilo (25 ml) y se colocaron en un horno de 25 °C con nitrógeno para secarse durante la noche para producir morfolina de atorvastatina.

**Ejemplo 9**

Ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, 2-aminoetanol (olamina de atorvastatina).

5 Procedimiento A - La sal de olamina de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (0,8 g en 25 ml de ACN). La solución de olamina se preparó disolviendo 15,0 mg de olamina (~2,7 equivalentes) en 0,5 ml de acetonitrilo. La solución madre de ácido libre de atorvastatina (3,0 ml) se añadió a la solución de contraoiones mientras que se agitaba. Si se forma un gel, se añadió acetonitrilo adicional según fuera necesario. Después de 6 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un filtro de membrana de nailon 66 de 0,45 μm. Se aclararon los sólidos con acetonitrilo y se secaron al aire en condiciones ambiente para producir amonio de atorvastatina.

15 Procedimiento B - La sal de olamina de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó una solución de 2-aminoetanol (olamina) disolviendo 139,77 mg (1,1 equivalentes) en acetonitrilo (100 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraoiones con agitación. Se añadieron cristales sembrados de la sal de olamina. Con el tiempo, se añadió acetonitrilo adicional para ayudar en la agitación (300 ml) y el sólido se dejó en agitación. Después de 4 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Los sólidos se aclararon con acetonitrilo (75 ml) y se colocaron en un horno de 25 °C con nitrógeno para secarse durante dos días para producir olamina de atorvastatina.

**Ejemplo 10**

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

25 La sal de piperazina de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de los EE.UU. 5.273.995) en alcohol de isopropilo (2,577 g en 50 ml de IPA). Se preparó una solución de piperazina disolviendo 14,4 mg (1,0 equivalentes) en alcohol de isopropilo (1 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina (1,85 ml) se añadió a la solución de contraoiones mientras que se agitaba. Después de 7 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un filtro de membrana de nailon 66 de 0,45 μm. Se aclararon los sólidos con alcohol de isopropilo y se secaron al aire en condiciones ambiente para producir piperazina de atorvastatina.

**Ejemplo 11**

Ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, de sodio (atorvastatina sódica).

35 La sal de sodio de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (0,634 g en 25 ml de ACN). Se preparó una solución disolviendo 2,67 mg de hidróxido de sodio (1,0 equivalentes) en 0,5 acetonitrilo y 0,05 ml de agua. La solución madre de ácido libre de atorvastatina (1,55 ml) se añadió a la solución de contraoiones mientras que se agitaba. Si se forma un gel, se añadió acetonitrilo y agua adicional según fuera necesario. Después de 6 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un filtro de membrana de nailon 66 de 0,45 μm. Se aclararon los sólidos con acetonitrilo y se secaron al aire en condiciones ambiente para producir atorvastatina sódica.

**Ejemplo 12**

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

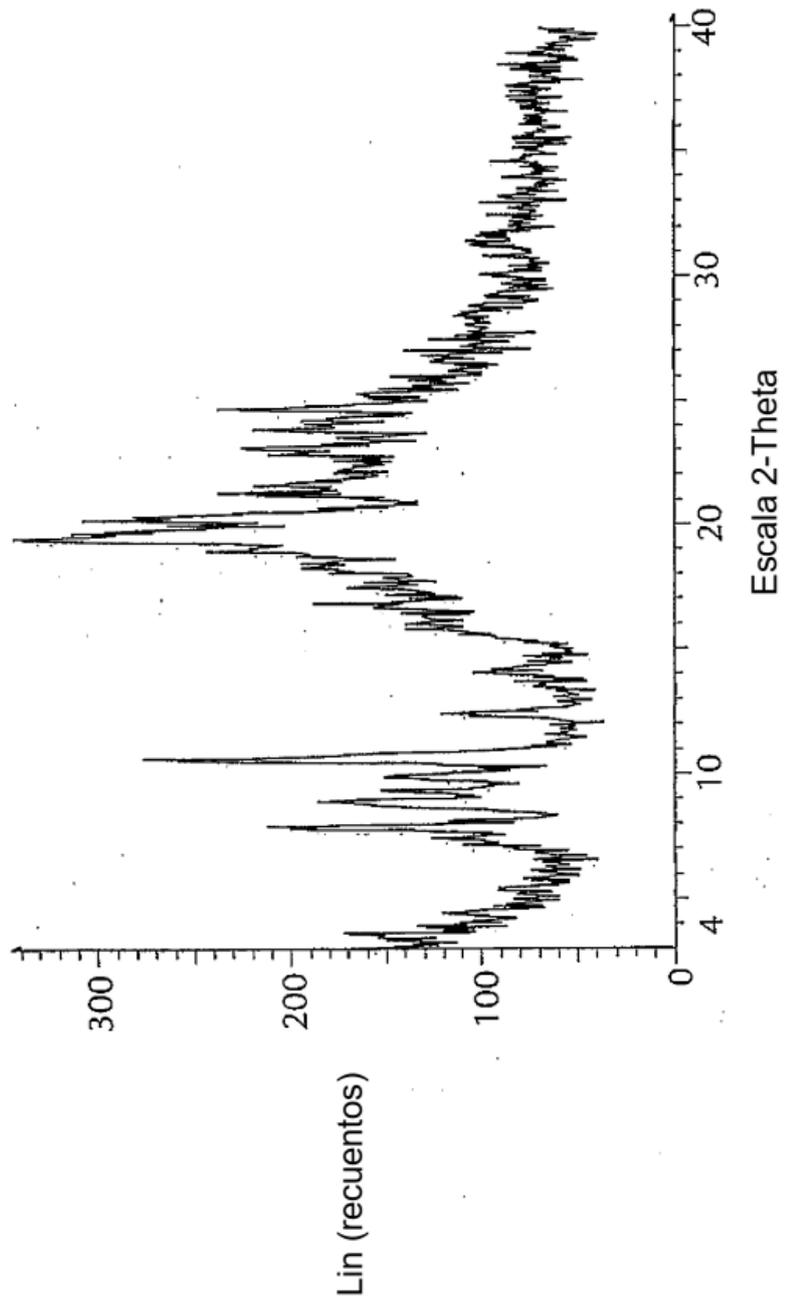
45 Procedimiento A - La sal de 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (0,8 g en 25 ml de ACN). Se preparó una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol disolviendo 6,1 mg de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (1 equivalente) en 0,5 ml de acetonitrilo. La solución madre de ácido libre de atorvastatina (1,27 ml) se añadió a la solución de contraoiones mientras que se agitaba. Si se forma un gel, se añadió acetonitrilo adicional según fuera necesario. Después de 6 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un filtro de membrana de nailon 66 de 0,45 μm. Se aclararon los sólidos con acetonitrilo y se secaron al aire en condiciones ambiente para producir 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina.

55 Procedimiento B - La sal de 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina se sintetizó preparando una solución madre del ácido libre de atorvastatina (documento de EE.UU. 5.273.995) en acetonitrilo (1 g en 40 ml de ACN). Se preparó una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol disolviendo 173,08 mg (1,1 equivalentes) en acetonitrilo

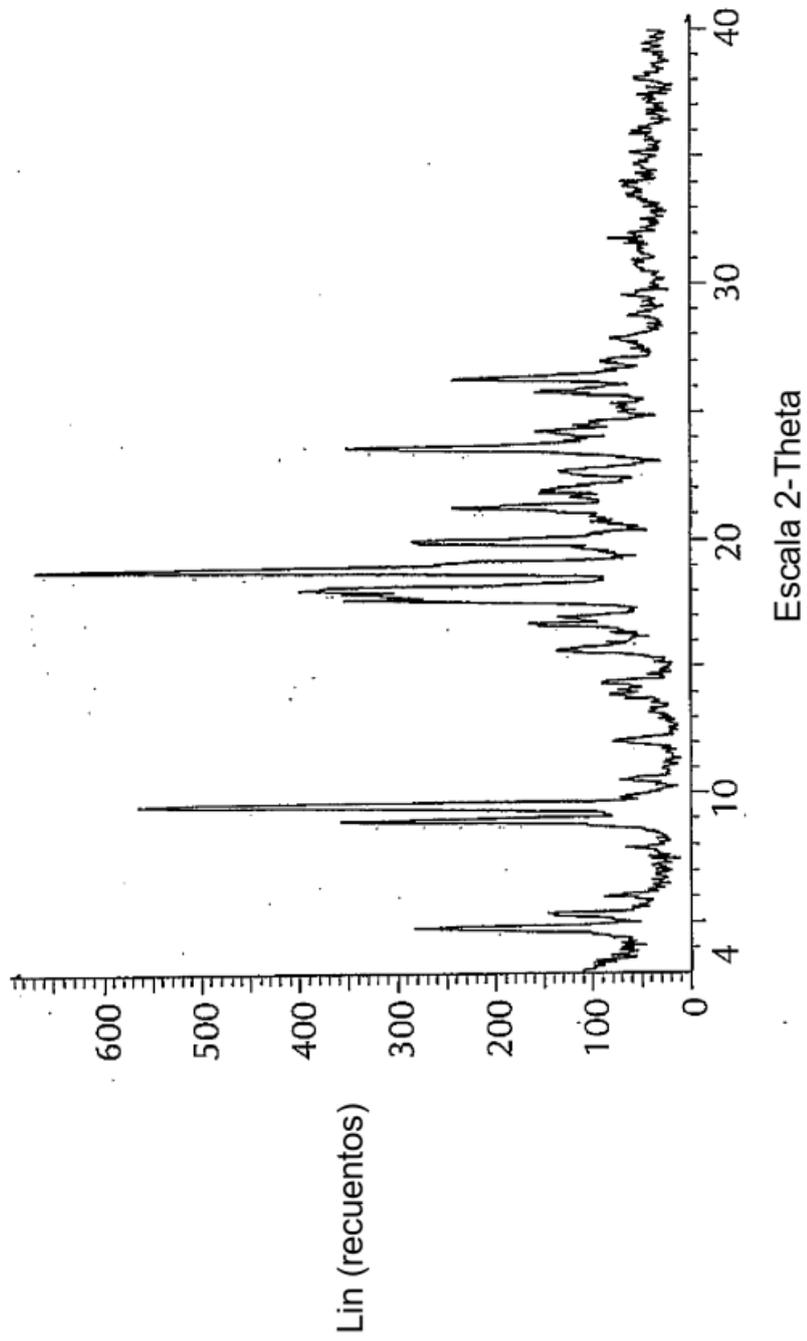
5 (100 ml). La solución madre de ácido libre de atorvastatina se añadió a la solución de contraiones con agitación. Se añadieron cristales sembrados de la sal de 2-amino-2-metilpropan-1-ol. Con el tiempo, se añadió acetonitrilo adicional para ayudar en la agitación (100 ml) y el sólido se dejó en agitación. Después de 4 días de agitación a temperatura ambiente, se aislaron los sólidos mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner con un filtro de papel (n.º 2 Whatman). Los sólidos se aclararon con acetonitrilo (75 ml) y se colocaron en un horno de 25 °C con nitrógeno para secarse durante dos días para producir 2-amino-2-metilpropan-1-ol de atorvastatina.

**REIVINDICACIONES**

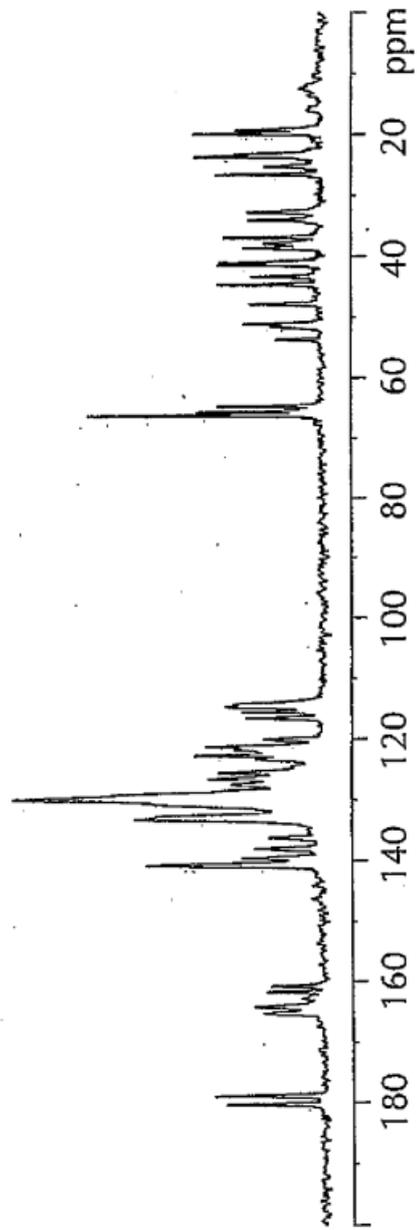
- 5 1. Una Forma A de atorvastatina con benetamina que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos  $2\theta$  medidos usando radiación  $\text{CuK}\alpha$ : 4,7, 5,3, 9,5, 12,0, 15,6, 18,1 y 19,9 o una resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón: -113,2 y -114,2.
2. Una Forma B de atorvastatina con benetamina que tiene un patrón de difracción de rayos x en polvo que contiene los siguientes máximos  $2\theta$  medidos usando radiación  $\text{CuK}\alpha$ : 5,0, 7,1, 8,4, 10,0, 11,6, 12,6, 14,8 y 20,2 o una resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{19}\text{F}$  que tiene los siguientes desplazamientos químicos expresados en partes por millón: -113,7 y -114,4.
- 10 3. Una composición farmacéutica que incluye la forma A de atorvastatina con benetamina de la reivindicación 1 o la forma B de atorvastatina con benetamina de la reivindicación 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. La forma A de atorvastatina con benetamina de la reivindicación 1 o la forma B de atorvastatina con benetamina de la reivindicación 2 para su uso como un medicamento.
- 15 5. La forma A de atorvastatina con benetamina de la reivindicación 1 o la forma B de atorvastatina con benetamina de la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperplasia prostática benigna, osteoporosis o enfermedad de Alzheimer.



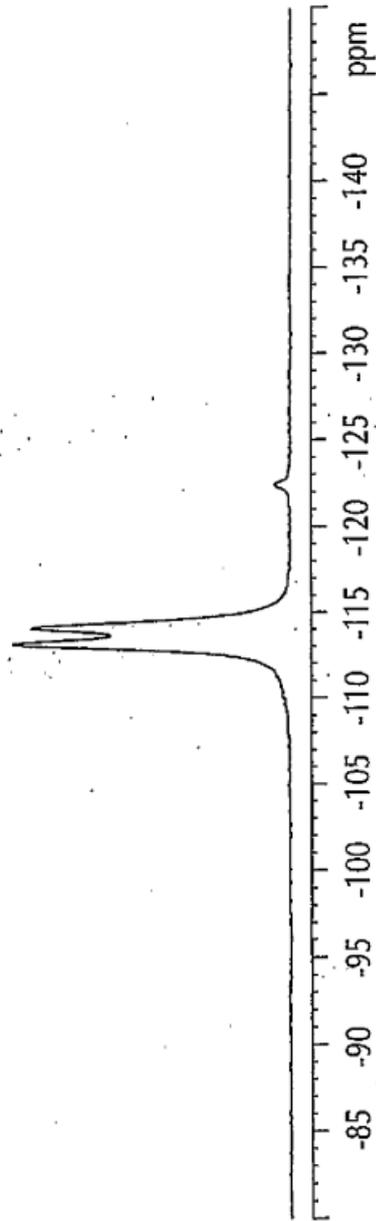
**FIG. 1**



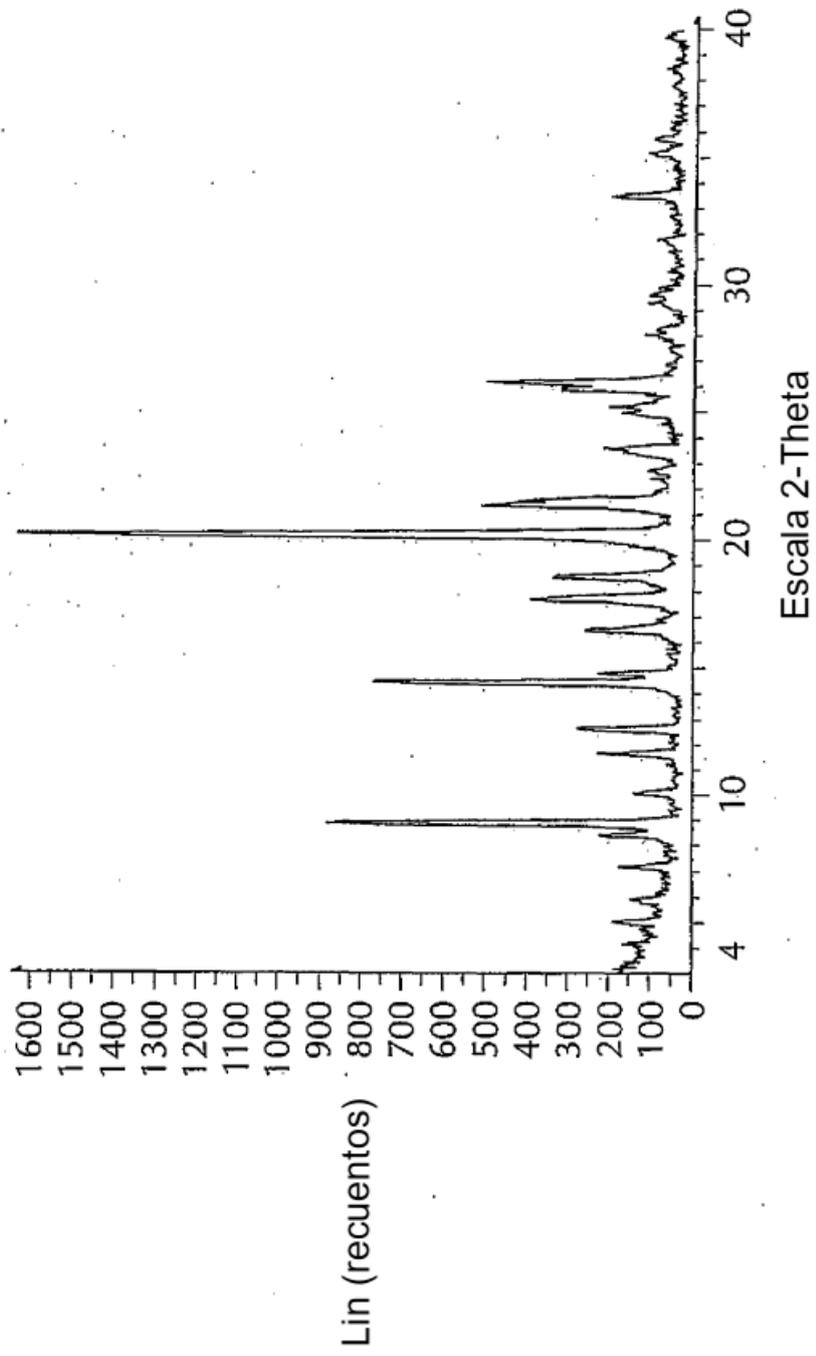
**FIG. 2**



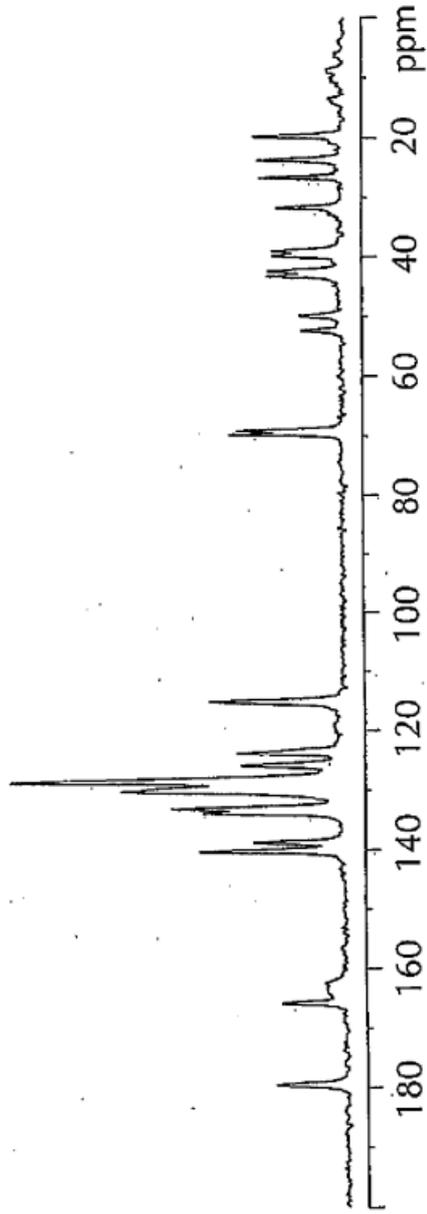
**FIG. 3**



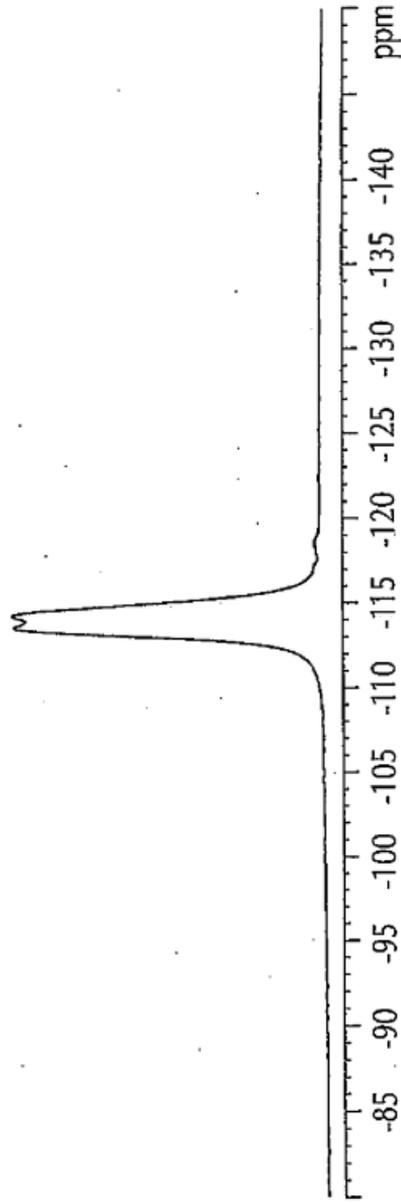
**FIG. 4**



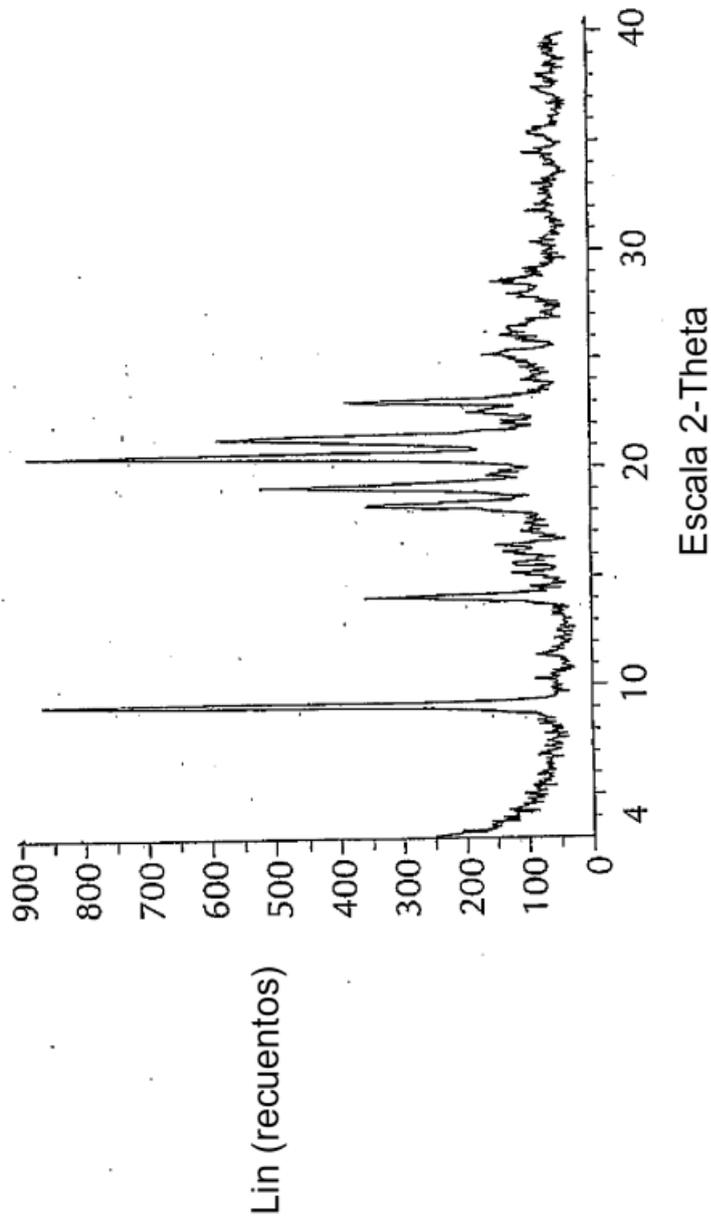
**FIG. 5**



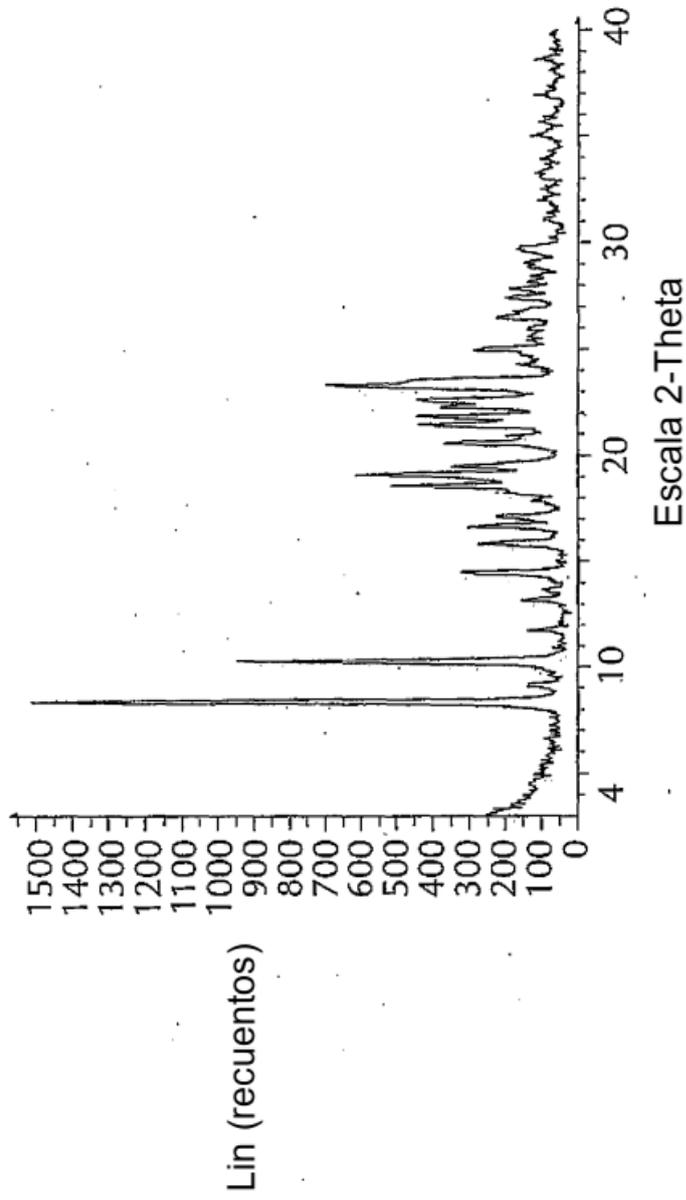
**FIG. 6**



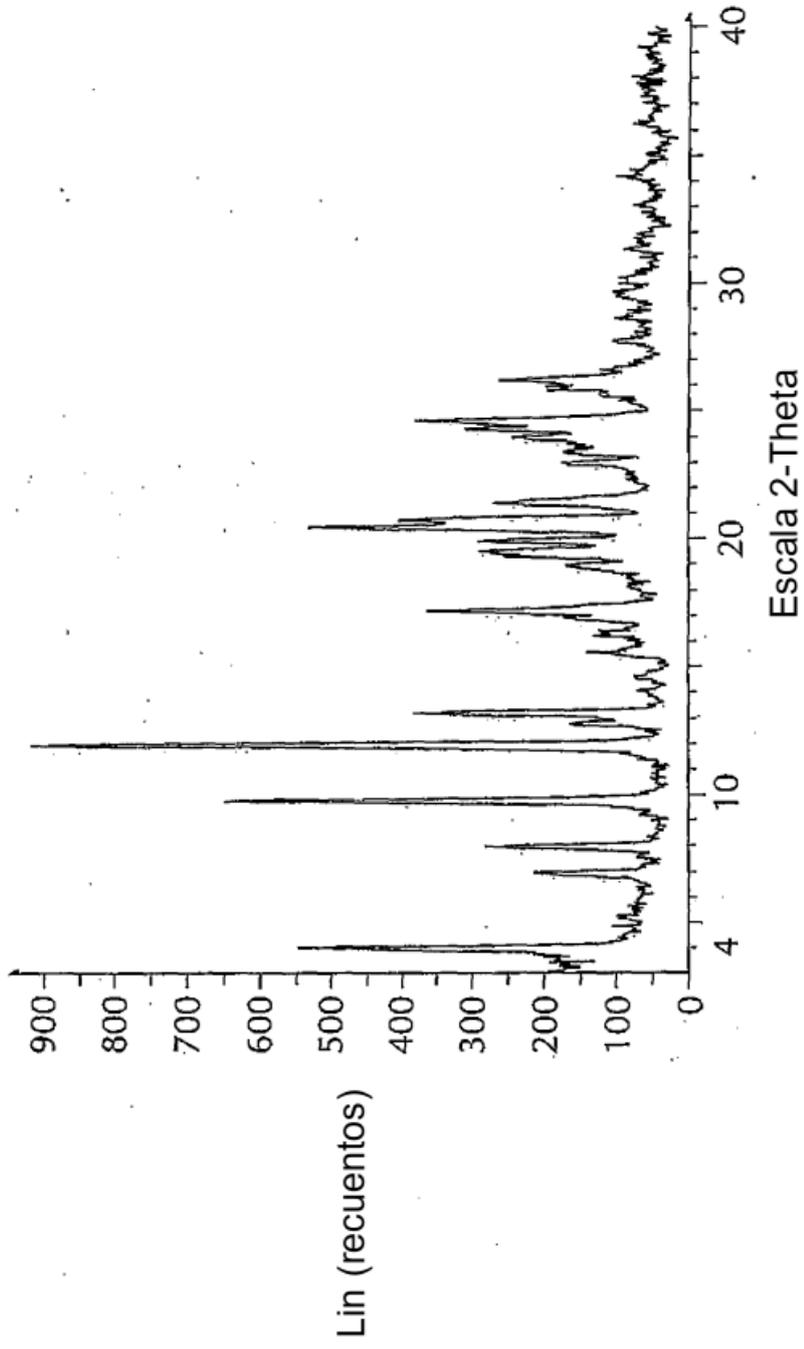
**FIG. 7**



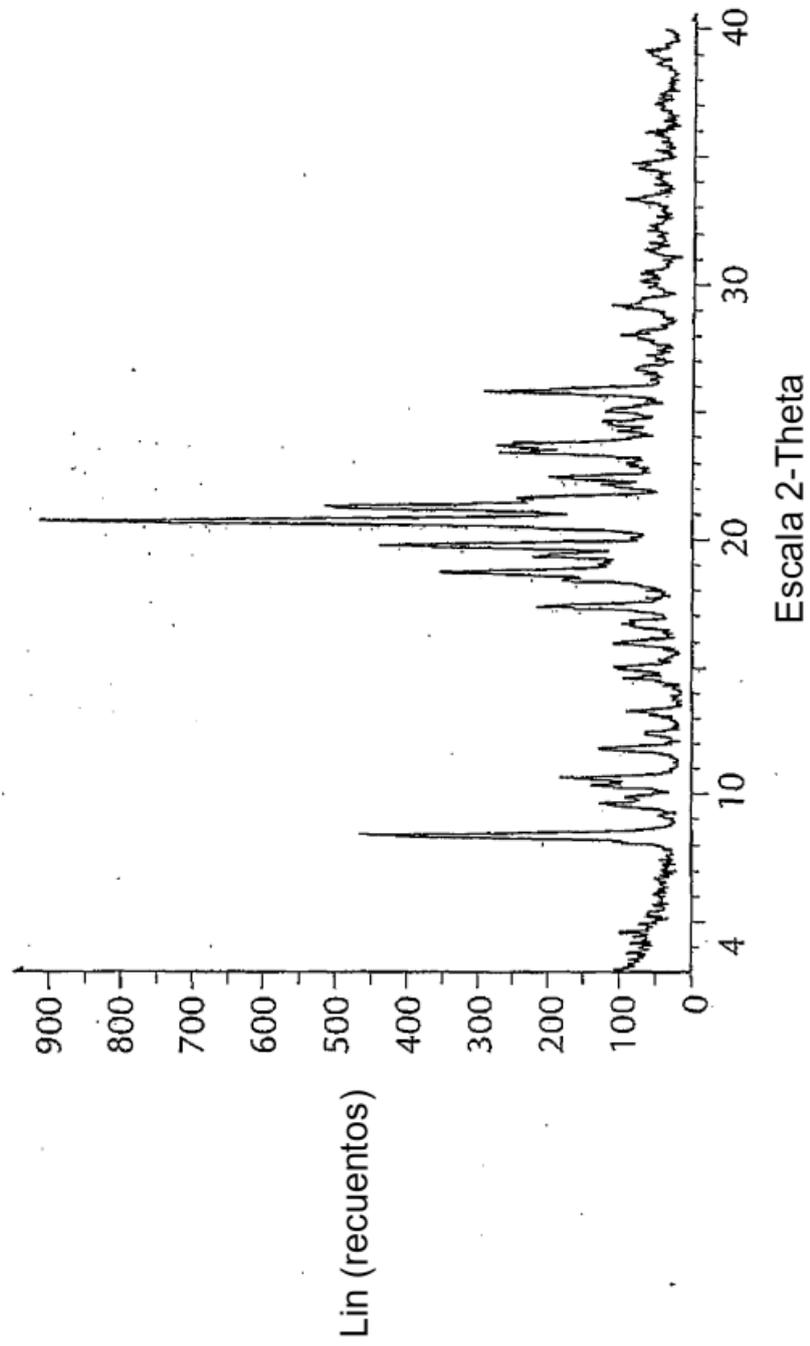
**FIG. 8**



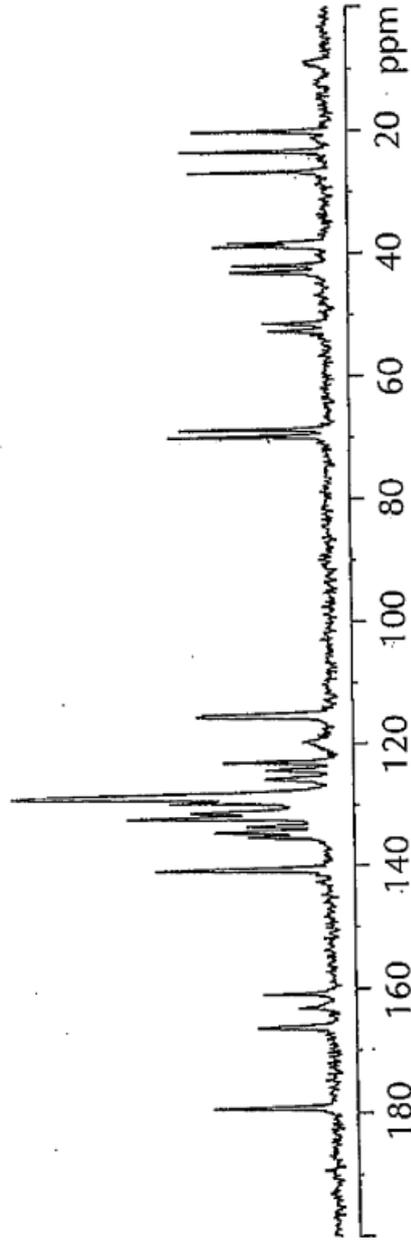
**FIG. 9**



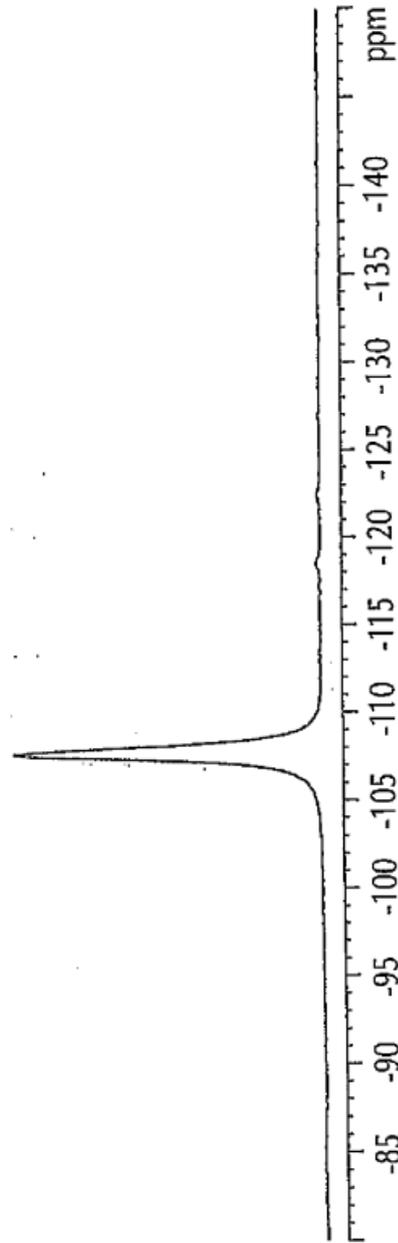
**FIG. 10**



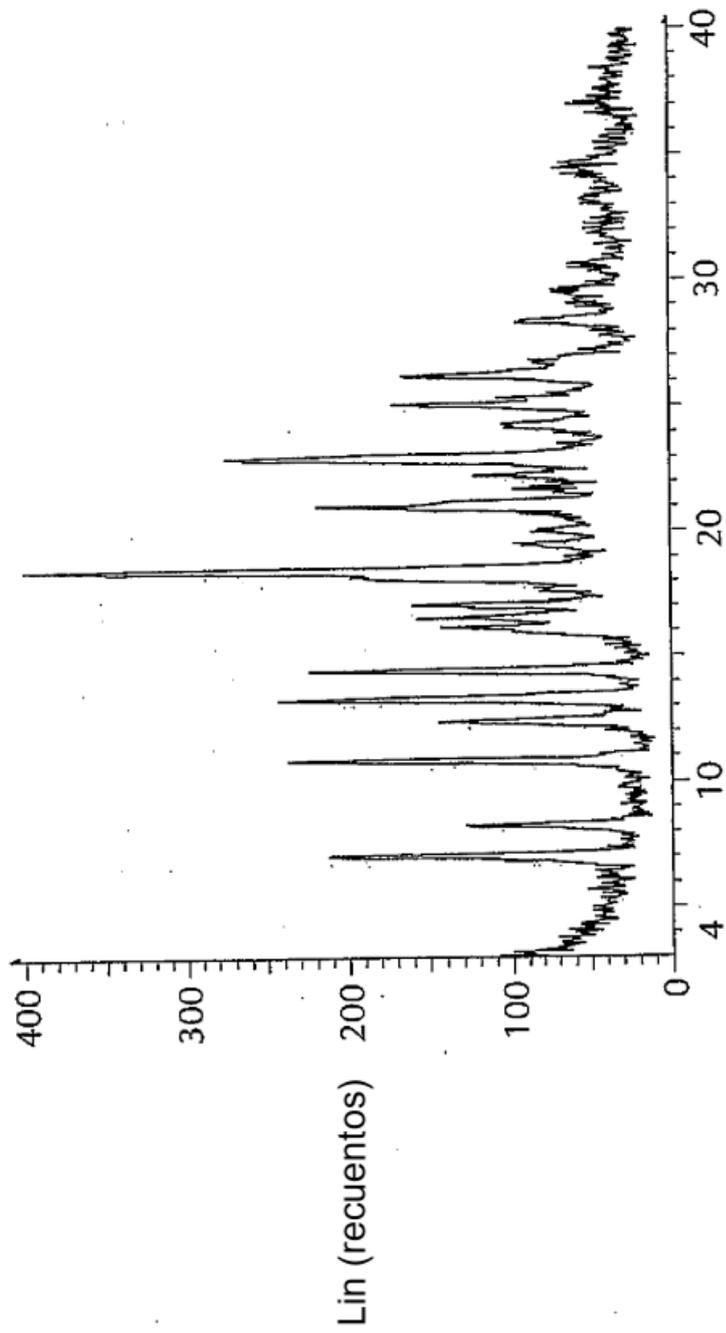
**FIG. 11**



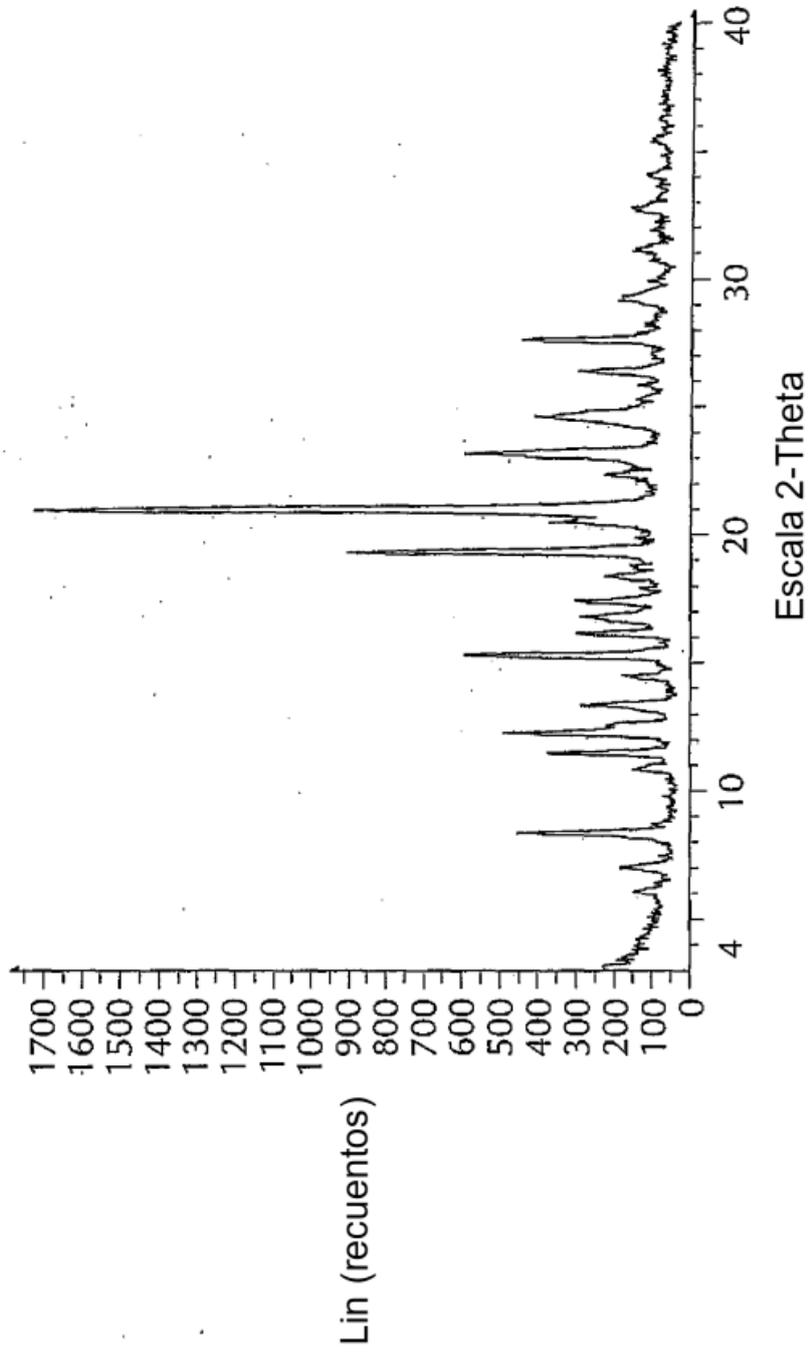
**FIG. 12**



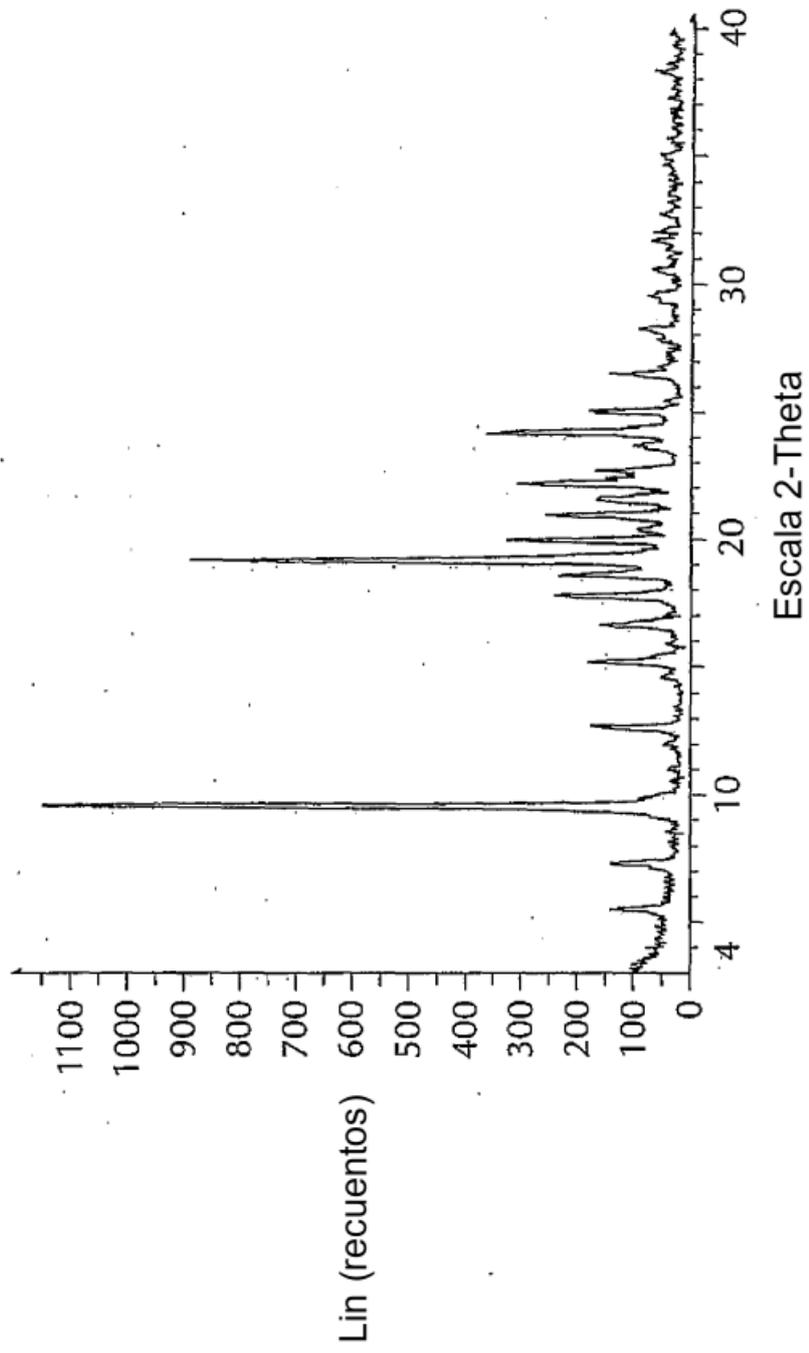
**FIG. 13**



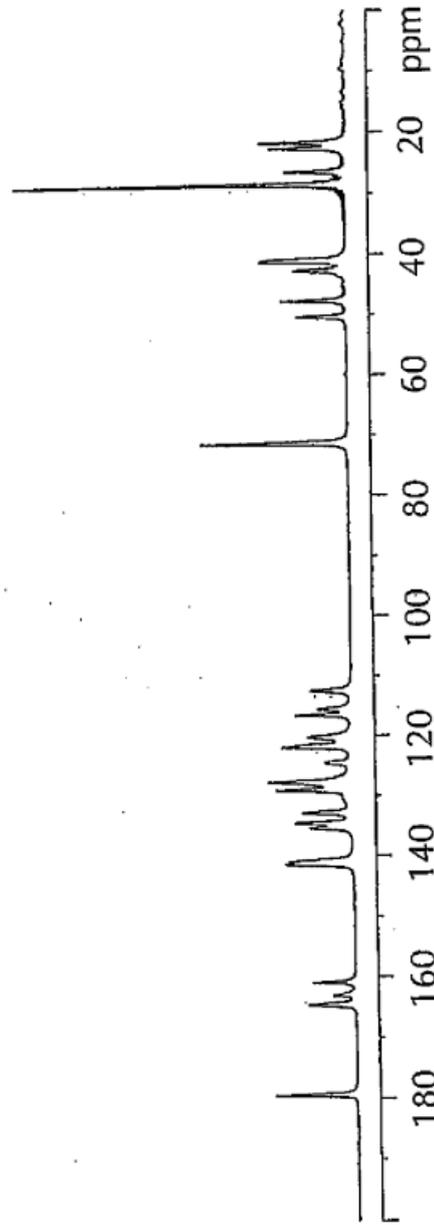
**FIG. 14**



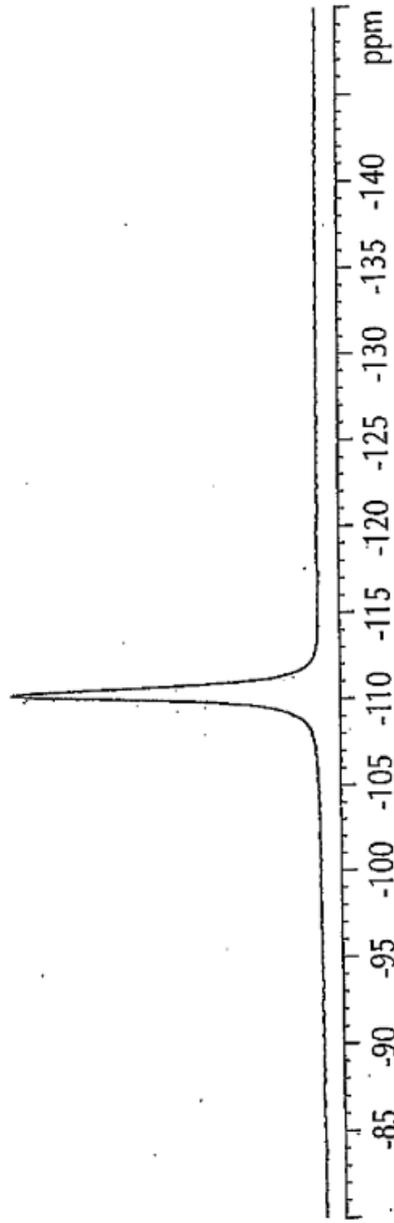
**FIG. 15**



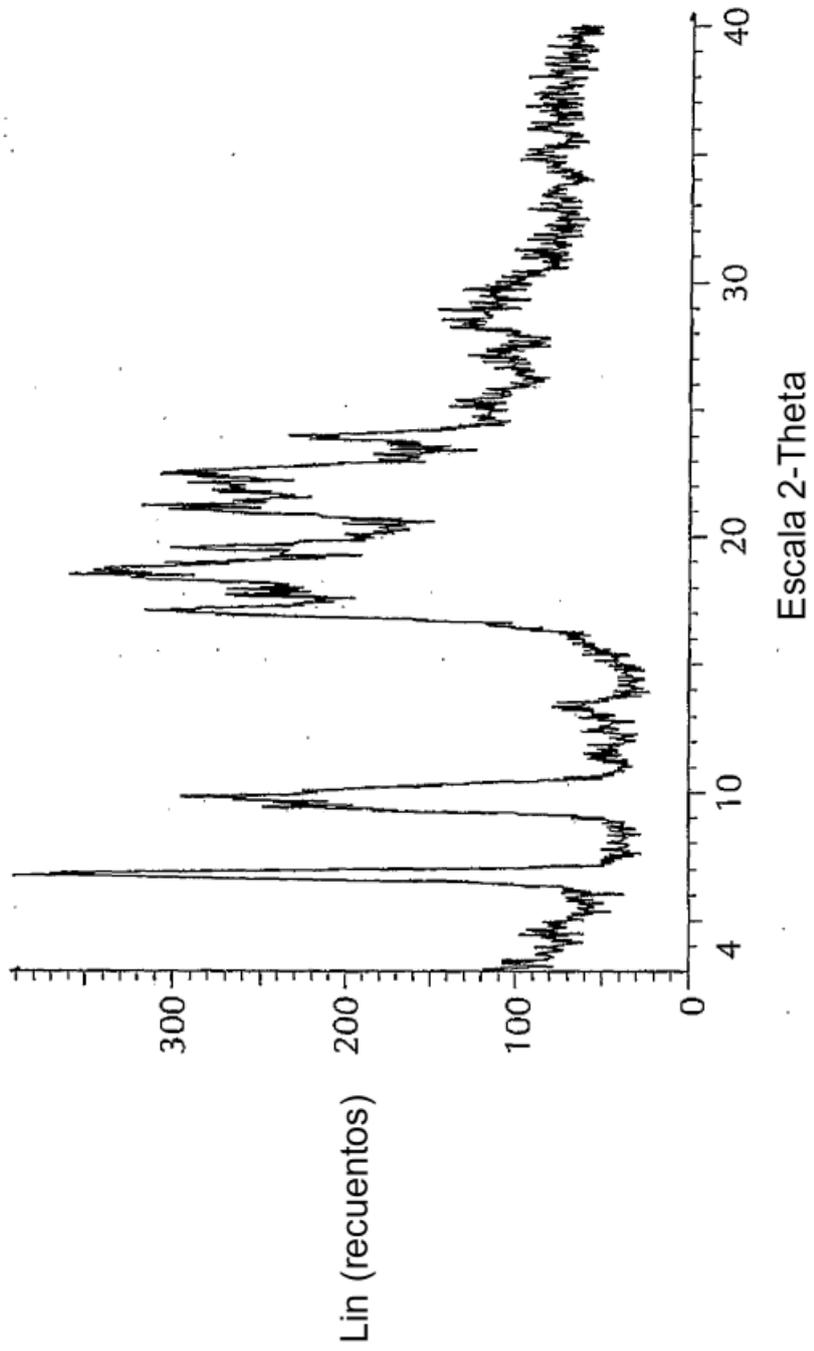
**FIG. 16**



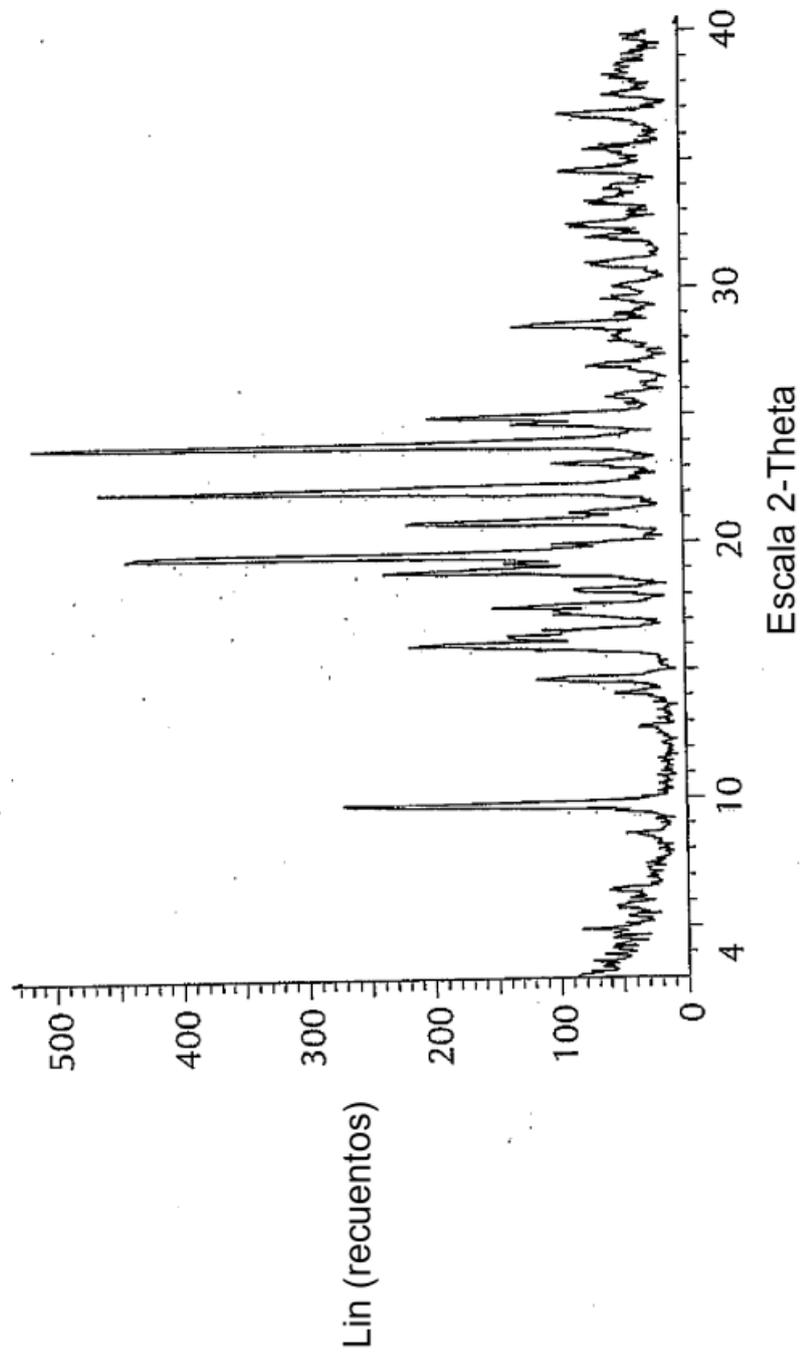
**FIG. 17**



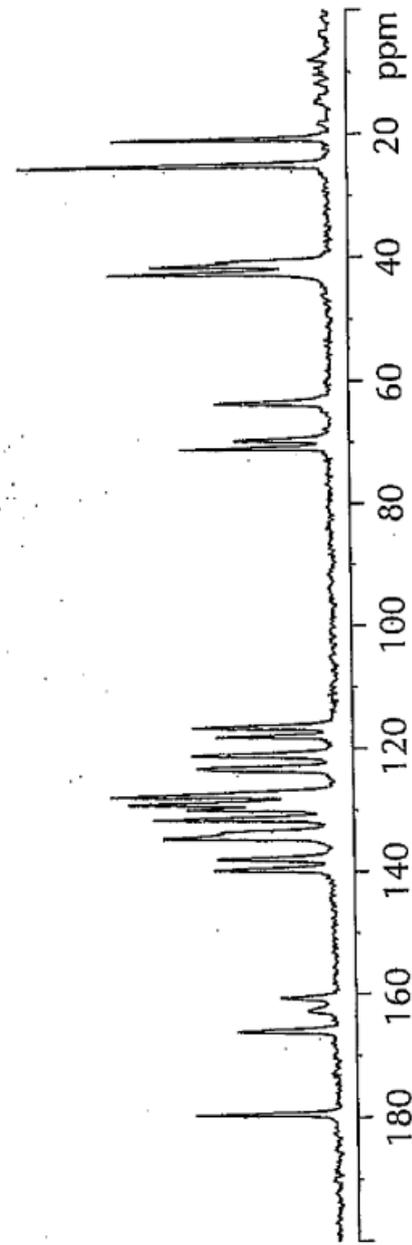
**FIG. 18**



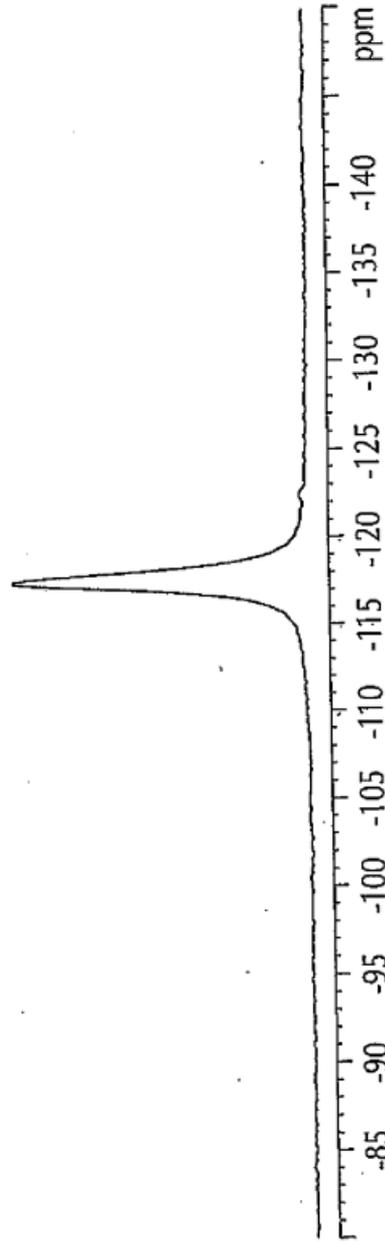
**FIG. 19**



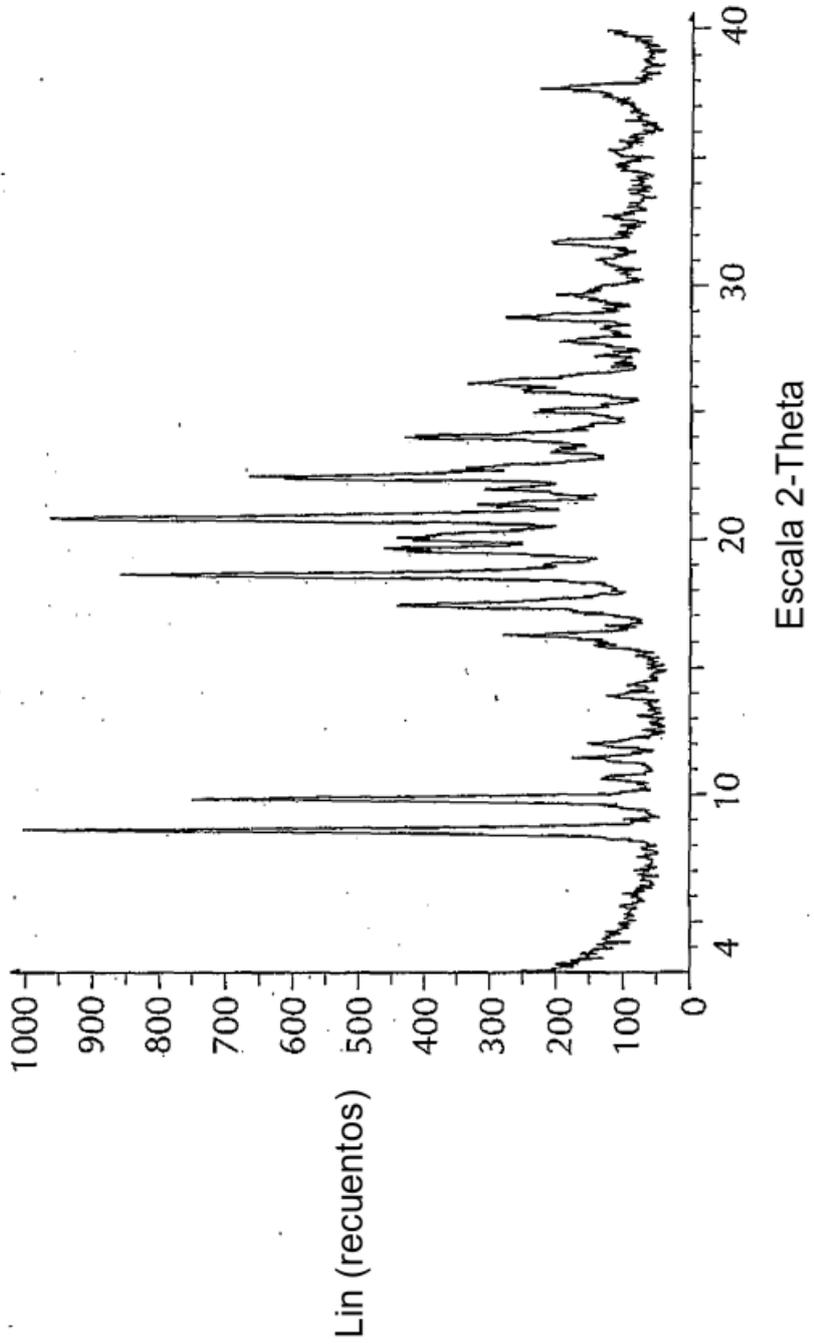
**FIG. 20**



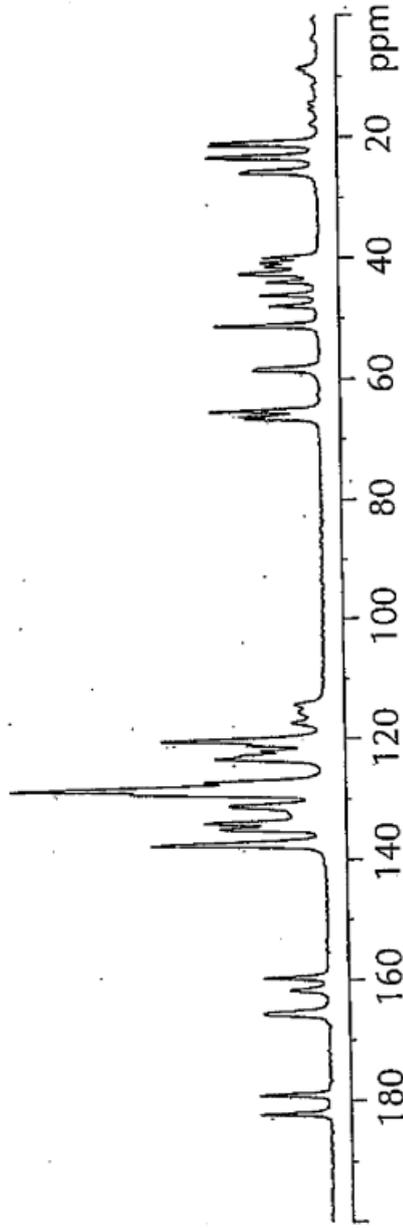
**FIG. 21**



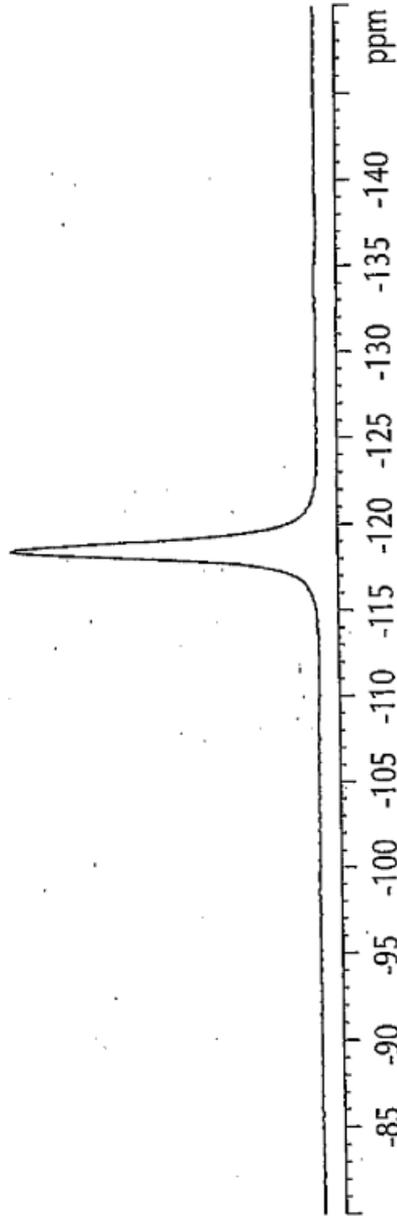
**FIG. 22**



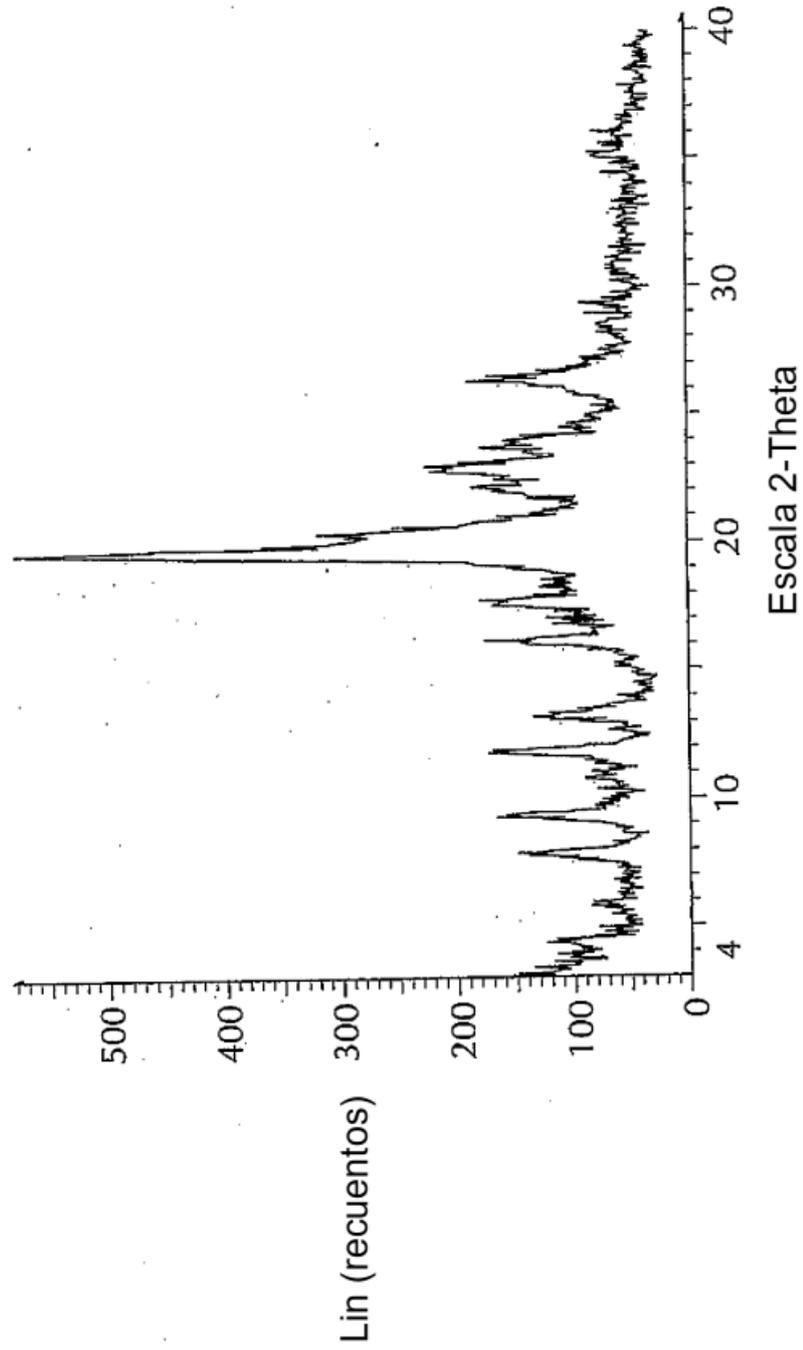
**FIG. 23**



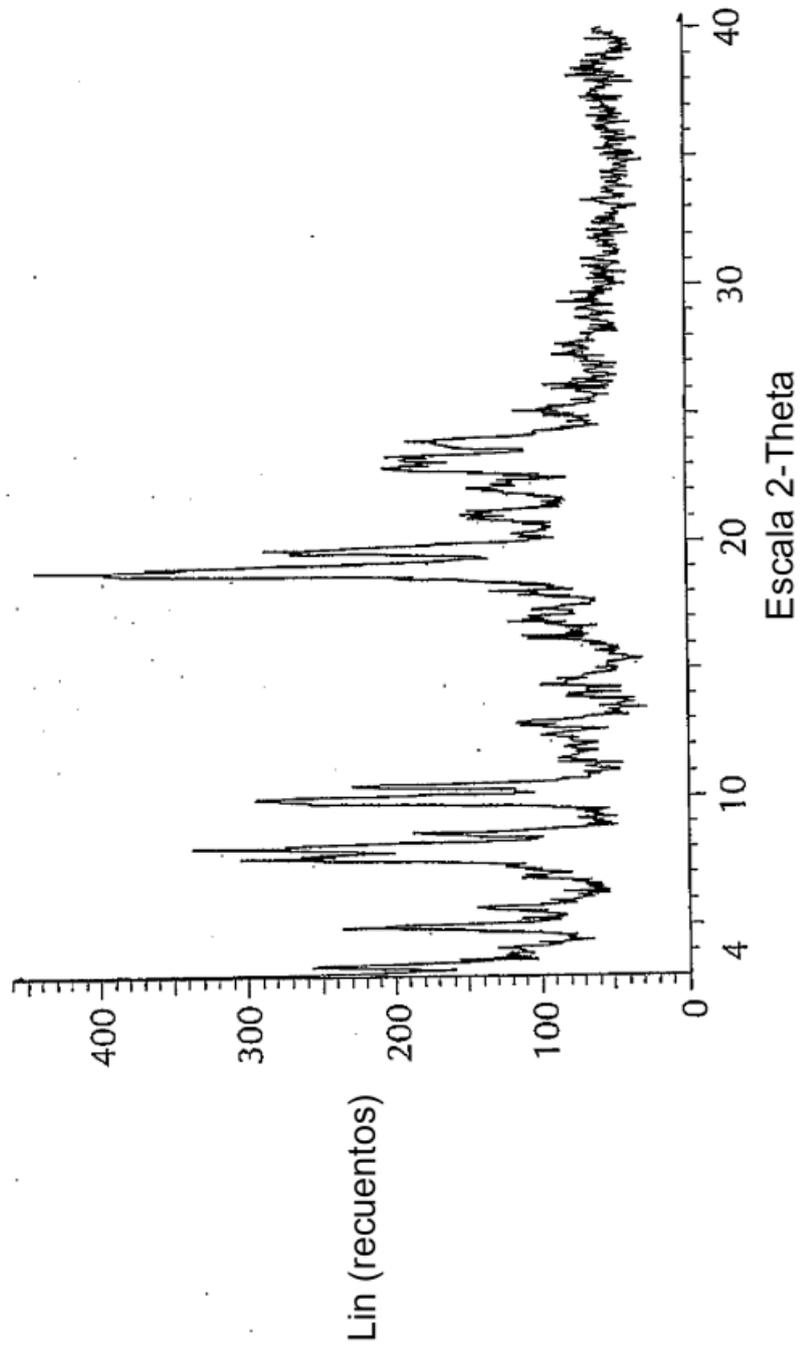
**FIG. 24**



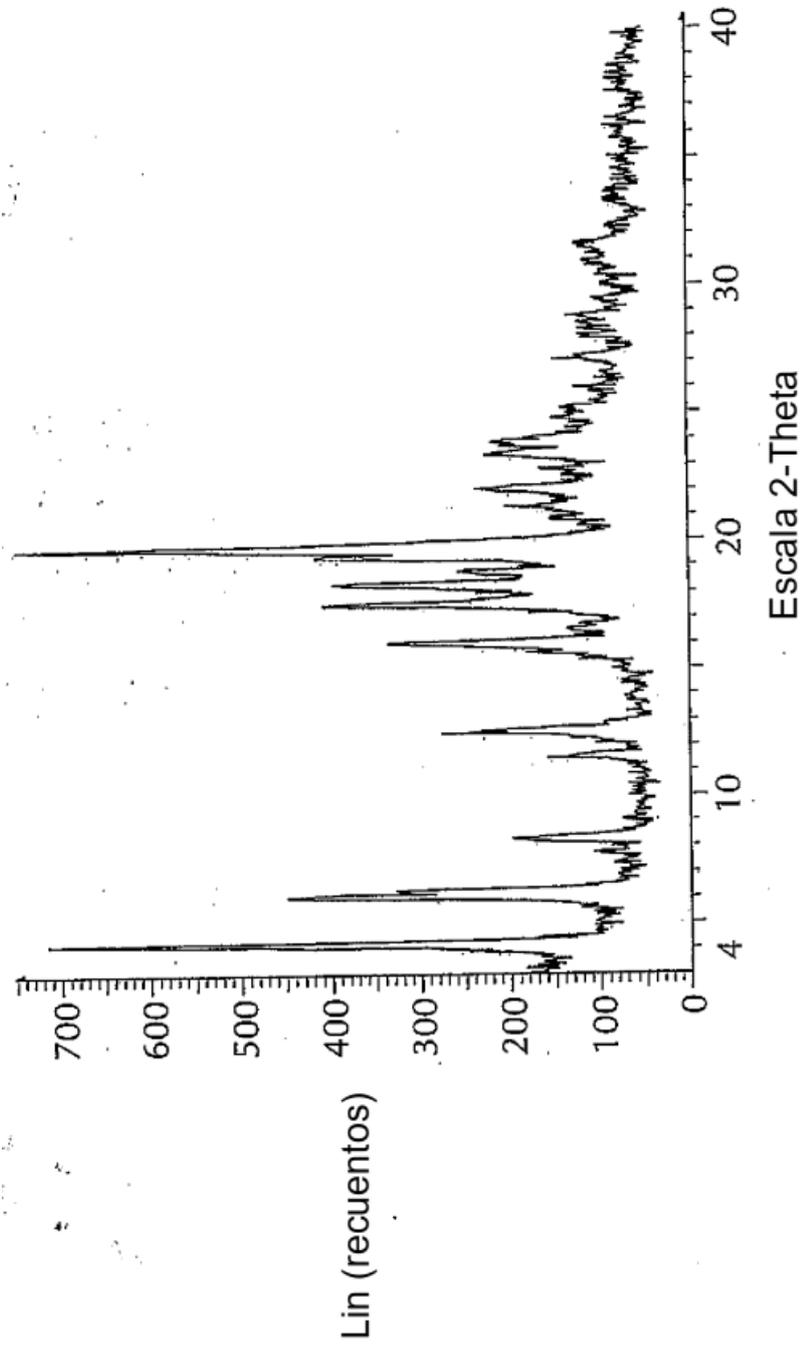
**FIG. 25**



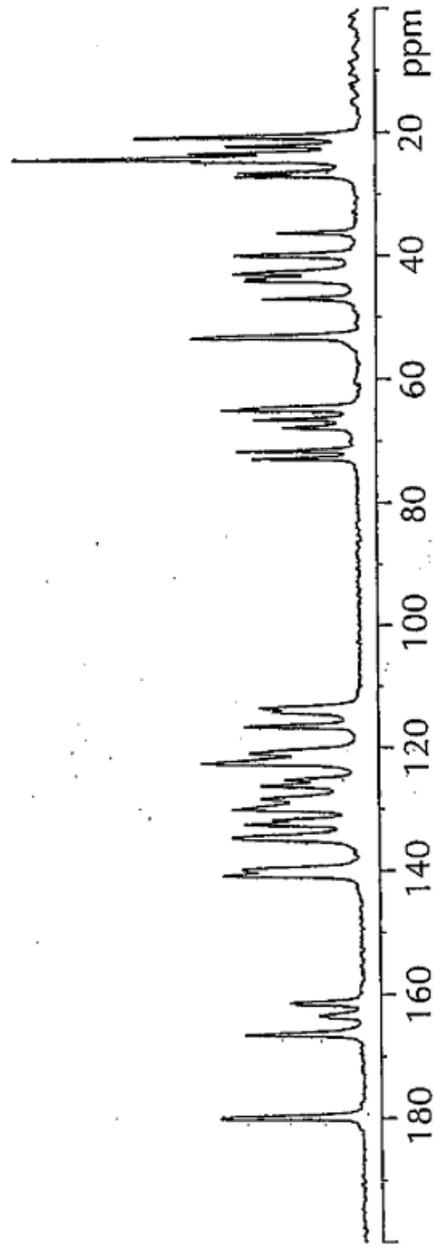
**FIG. 26**



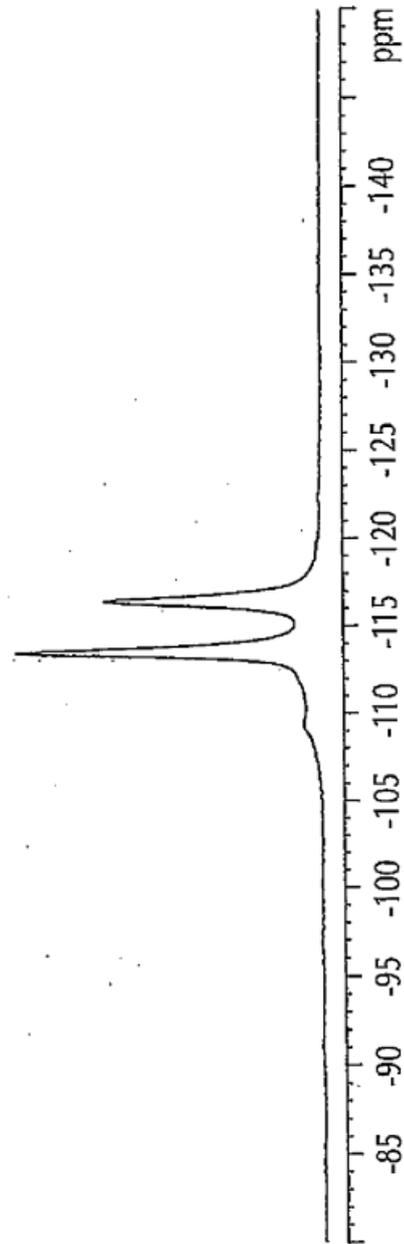
**FIG. 27**



**FIG. 28**



**FIG. 29**



**FIG. 30**