



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 364**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**C07D 207/335** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04027375 .7**  
96 Fecha de presentación : **16.11.2000**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1535613**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una forma polimórfica de atorvastatina cálcica.**

30 Prioridad: **17.11.1999 US 166153 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.12.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.12.2010**

73 Titular/es:  
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, Ltd.**  
**5 Basel Street**  
**P.O. Box 3190**  
**49131 Petah Tiqva, IL**

72 Inventor/es: **Ayalon, Ari;**  
**Niddam, Valerie;**  
**Levinger, Michal;**  
**Aronhime, Judith;**  
**Lifshitz, Revital y**  
**Roytblat, Sofia**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 349 364 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

Procedimiento para la preparación de una forma polimórfica de atorvastatina cálcica.

5 **Campo de la invención**

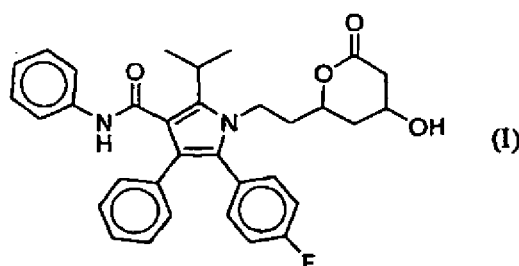
La presente invención se refiere a procedimientos para preparar una forma cristalina novedosa de atorvastatina cálcica.

10 **Antecedentes de la invención**

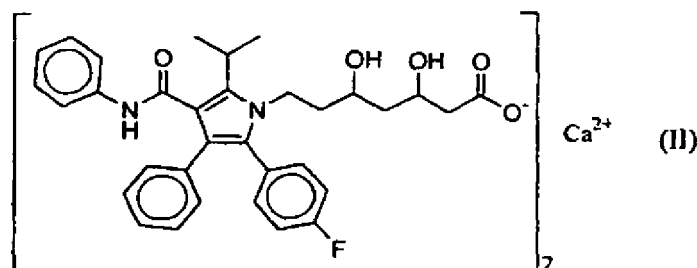
La atorvastatina es un miembro de la clase de los fármacos denominados estatinas. Los fármacos de estatina son actualmente los fármacos terapéuticamente más eficaces disponibles para reducir la concentración de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el flujo sanguíneo de los pacientes con riesgo de enfermedades vasculares. Se ha relacionado un nivel elevado de LDL en el flujo sanguíneo con la formación de lesiones coronarias que obstruyen el flujo de sangre y pueden provocar fisuras y trombosis. Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 879 (9ª ed. 1996). Se ha puesto de manifiesto que la reducción de los niveles de LDL en plasma reduce el riesgo de acontecimientos clínicos en pacientes con enfermedades cardiovasculares y pacientes que no presentan ninguna enfermedad cardiovascular pero sí hipercolesterolemia. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b.

El mecanismo de acción de los fármacos de estatina ha sido dilucidado con cierto detalle. Dichos fármacos interfieren con la síntesis de colesterol y otros esteroides en el hígado inhibiendo competitivamente la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa ("HMG-CoA reductasa"). La HMG-CoA reductasa cataliza la conversión de HMG a mevalonato, que es la etapa determinante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol, y de este modo su inhibición lleva a una reducción de la concentración de colesterol en el hígado. La lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) es el vehículo biológico para transportar colesterol y triglicéridos desde el hígado a las células periféricas. La VLDL es catabolizada en las células periféricas que liberan ácidos grasos que se pueden almacenar en adipocitos o ser oxidados por el músculo. La VLDL se convierte en lipoproteína de densidad intermedia (IDL), que es eliminada por un receptor de LDL o se convierte en LDL. La producción disminuida de colesterol provoca un aumento del número de receptores de LDL y una correspondiente reducción en la producción de partículas de LDL mediante el metabolismo de IDL.

Atorvastatina es el nombre químico común del ácido [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorofenil)- $\beta,\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico. El ácido libre tiende a la lactonización. La estructura molecular de la lactona está representada por la fórmula (I).



La atorvastatina está comercializada en forma de sal de hemi calcio de trihidrato con el nombre LIPITOR por Warner-Lambert Co.



La atorvastatina fue dada a conocer al público y reivindicada por primera vez en la patente US nº 4.681.893. La sal de hemi calcio representada en la fórmula (II) (en adelante designada "atorvastatina cálcica") se da a conocer en la patente US nº 5.273.995. Dicha patente da a conocer la obtención de la sal de calcio mediante cristalización a partir de una solución de salmuera resultante de la transposición de la sal sódica con  $\text{CaCl}_2$ , y se purifican adicionalmente por recristalización a partir de una mezcla 5:3 de acetato de etilo y hexano. Las dos patentes anteriores se incorporan a la presente memoria como referencia.

La presente invención incluye un procedimiento para la preparación de una nueva forma cristalina de atorvastatina cálcica en los estados hidratado y anhídrido. El polimorfismo es la propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares de asumir más de una forma cristalina o amorfa en estado sólido. Una molécula individual, tal como la atorvastatina de la fórmula (I) o el complejo salino de fórmula (II), puede dar lugar a una variedad de sólidos con diferentes propiedades físicas, tales como solubilidad, patrón de difracción de rayos X y espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido. Las diferencias en las propiedades físicas de los polimorfos resultan de la orientación y las interacciones intermoleculares de las moléculas adyacentes (complejos) en el sólido. En consecuencia, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular y que pueden ser considerados análogos a una célula unitaria en metalurgia, aunque presentando propiedades físicas ventajosas y/o desventajas distintas en comparación con otras formas de la familia de polimorfos. Una de las propiedades físicas más importantes de los polimorfos farmacéuticos es su solubilidad en solución acuosa, particularmente su solubilidad en los jugos gástricos de un paciente. Por ejemplo, en el caso en el que la absorción a través del tracto gastrointestinal es lenta, a menudo resulta deseable en un fármaco inestable a las condiciones del estómago o el intestino del paciente que el mismo se disuelva lentamente, de tal modo que no se acumule en un entorno perjudicial para él. Por otro lado, en el caso en el que la eficacia de un fármaco se correlaciona con los niveles de pico en flujo sanguíneo del mismo, una propiedad compartida por los fármacos de estatina, y siempre y cuando el fármaco sea rápidamente absorbido por el sistema gastrointestinal, es probable que una forma con una disolución más rápida exhiba una mayor eficacia en comparación con una cantidad comparable de una forma con una disolución más lenta.

La patente US nº 5.969.156 da a conocer tres polimorfos de atorvastatina designados formas I, II y IV por los inventores de las mismas. Aunque los inventores de la patente US nº 5.969.156 reivindican determinadas ventajas de procesamiento y terapéuticas de sus formas sobre la atorvastatina cálcica amorfa, se pueden obtener ventajas por otras formas distintas, y en consecuencia no descubiertas, de atorvastatina cálcica.

## Sumario de la invención

La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de una nueva forma V de atorvastatina cálcica en sus estados anhídrido e hidratado, la cual presenta la ventaja de tener una mayor solubilidad en agua que la atorvastatina de forma I.

## Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un difractograma de rayos X en polvo de la atorvastatina cálcica de forma V;

la figura 2 es un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido de la atorvastatina cálcica de forma V.

## Descripción detallada de la invención

La nueva forma cristalina de atorvastatina cálcica de forma V se distingue bien de las modificaciones cristalinas obtenidas llevando a cabo los procedimientos descritos en las patentes US nº 5.273.995 y nº 5.969.156 utilizando las técnicas de difracción de rayos X en polvo y resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  en estado sólido.

El difractograma de rayos X en polvo de la forma V (figura 1) presenta dos picos medios en  $5,3 \pm 0,2$  y  $8,3 \pm 0,2$  grados  $2\theta$  y un pico grande dentro del intervalo 18-23 grados  $2\theta$  con un máximo aproximadamente en  $18,3 \pm 0,2$  grados dos-theta. Este patrón de rayos X se distingue bien del de las formas I, II, III y IV conocidas, y también se distingue del patrón de rayos X de la atorvastatina cálcica amorfa, caracterizado porque presenta dos picos anchos dentro de los intervalos 8-14 grados  $2\theta$  y 15-26 grados  $2\theta$ . El difractograma de rayos X en polvo de la figura 1 se obtuvo mediante métodos conocidos en la técnica utilizando un difractómetro de rayos X en polvo Philips con un monocromador de grafito curvado utilizando un goniómetro de modelo 1050/70. Se utilizó radiación de cobre de  $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ . Intervalo de medición: 3-30 grados  $2\theta$ .

## ES 2 349 364 T3

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de estado sólido de la forma V está caracterizado porque presenta los siguientes desplazamientos químicos:

5	<u><math>\delta(\text{ppm})</math></u>
	21,9
	25,9
10	40,4
	41,8
15	42,3
	63-73 (dos picos anchos)
	115,6
20	118,9
	122,5
	128,7 (fuerte)
25	135,1
	161,0
30	167,1
	176-186 (pico ancho)

Este espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de estado sólido (figura 2) se distingue bien de los de las formas I, II, III y IV conocidas, y también se distingue del de la forma amorfa, que da lugar a un patrón diferente, con desplazamientos significativamente diferentes de los de la forma V en 21,0 ppm, 26,4 ppm, un pico ancho dentro del intervalo 60-75 ppm con un máximo en 69,7 ppm y 138,8 ppm. El espectro de la figura 2 fue obtenido en un espectrómetro de F RMN Bruker DMX-500 digital que funciona a 125,76 MHz. El instrumento estaba equipado con un cabezal BL-4 cpmas y un alta resolución/alta eficacia (HPHP)  $^1\text{H}$  para sólidos. El ángulo mágico y la eficiencia de desacople protónico se optimizaron antes de la medición. La muestra se rotó a una velocidad de 5,0 kHz en rotores de zirconio de 4 mm.

La atorvastatina cálcica de forma V puede contener hasta un 12% de agua, que corresponde al valor estequiométrico de 9 moléculas de agua por molécula de atorvastatina cálcica. De este modo, la atorvastatina cálcica de forma V se puede presentar en diversos estados de hidratación, de entre 0 y 9 moles de agua.

La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de atorvastatina cálcica de forma V. El procedimiento comprende las etapas de disolver una sal de atorvastatina en un disolvente a efectos de formar una solución de sal de atorvastatina, opcionalmente eliminando las impurezas de la solución de sal de atorvastatina, por el contacto de dicha solución de sal de atorvastatina con una sal cálcica, y aislar la atorvastatina cálcica en la nueva forma V.

La sal de atorvastatina según la presente invención incluye sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de litio, sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio; y también en forma de sales de amonio y sales de alquil amonio, aril amonio o alcaril amonio. Las sales de atorvastatina preferidas son sales de metales alcalinos; más preferentemente, la sal sódica.

Cualquier disolvente capaz de disolver la sal de atorvastatina y a partir del cual pueda aislarse la atorvastatina cálcica de forma V es un disolvente adecuado de la invención. La elección del disolvente dependerá, por lo tanto, de la elección de la sal de atorvastatina y de la sal de calcio. El disolvente debe seleccionarse de entre los disolventes en los cuales la sal de atorvastatina y la sal de calcio son, por lo menos, ligeramente solubles. La expresión "ligeramente soluble" se refiere a no sustancialmente menos soluble de 0,02 g/ml a una temperatura comprendida entre 50°C y 60°C para la sal de atorvastatina y no sustancialmente menos soluble de 0,0002 M a una temperatura comprendida entre 10°C y 15°C para la sal de calcio.

Los disolventes adecuados incluyen, sin limitarse a los mismos, disolventes hidrofílicos, tales como el agua, alcoholes y mezclas de los mismos, incluyendo disolventes hidrofílicos y mezclas de disolventes hidrofílicos que se

han hecho ácidas o básicas mediante la adición de un ácido o una base mineral. Los disolventes preferidos son agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

La sal de calcio de la presente invención incluye sales orgánicas e inorgánicas de calcio capaces de disociarse en  $\text{Ca}^{2+}$  y un componente aniónico al añadir las a la solución de sal de atorvastatina. Entre las sales orgánicas que pueden utilizarse se encuentran los carboxilatos y los sulfonatos. Entre los carboxilatos están los alquil carboxilatos inferiores, tales como acetato, propionato, butirato y tartrato, y los aril carboxilatos, tales como benzoato y ftalato, así como los alquil carboxilatos superiores, tales como estearato, dodecanoato y similares. También están incluidos el ascorbato y el succinato de calcio. Entre los sulfonatos que pueden utilizarse están los alquil sulfonatos inferiores y los aril sulfonatos, tales como metansulfonato de calcio, bencensulfonato de calcio y *p*-toluensulfonato de calcio. Las sales orgánicas de calcio preferidas son las sales de carboxilato inferior, siendo la sal orgánica de calcio más preferente el acetato de calcio.

En función de la solubilidad, las sales inorgánicas que pueden utilizarse incluyen las sales de haluro, tales como  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CaF}_2$ ,  $\text{CaBr}_2$  y  $\text{CaI}_2$ , así como borato de calcio ( $\text{B}_4\text{CaO}_7$ ), tetrafluoroborato de calcio ( $\text{CaBF}_4$ ), carbonato de calcio ( $\text{CaCO}_3$ ), fosfato de calcio monobásico ( $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ), fosfato de calcio dibásico ( $\text{CaHPO}_4$ ) y fosfato de calcio tribásico ( $\text{Ca}(\text{PO}_4)_2$ ), sulfato de calcio ( $\text{CaSO}_4$ ) e hidróxido de calcio ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ), e hidratos de los mismos.

Sea orgánica o inorgánica, la sal de calcio se añade preferentemente en una cantidad que proporciona medio mol de  $\text{Ca}^{2+}$  por cada mol de atorvastatina en la solución de sal de atorvastatina. Por ejemplo, si la sal de atorvastatina es atorvastatina sódica (atorvastatina $^-$ Na $^+$ ), resultará apropiado aproximadamente medio mol de sal de calcio por mol de sal de atorvastatina. Si la sal de atorvastatina es atorvastatina de magnesio ([atorvastatina $^-$ ] $_2$ Mg $^{2+}$ ), resultará apropiado aproximadamente un mol de sal de calcio por mol de sal de atorvastatina. De otro modo, podrían formarse sales mixtas que contendrían atorvastatina.

La sal de calcio se puede poner en contacto con la solución de sal de atorvastatina añadiendo la sal de calcio en forma sustancialmente pura, es decir, en forma de sólido o, si es líquida, en forma de líquido nítido, a la solución de sal de atorvastatina o, preferentemente, formando en primer lugar una solución de sal de calcio y poniendo en contacto a continuación la solución de sal de atorvastatina con dicha solución de sal de calcio. Resulta muy preferido poner en contacto la sal de calcio y la solución de sal de atorvastatina disolviendo en primer lugar la sal de calcio en un disolvente y añadiendo a continuación lentamente la solución de sal de calcio a la solución de sal de atorvastatina. Los disolventes de sal de calcio adecuados son los disolventes anteriormente indicados como disolventes adecuados para la sal de atorvastatina, con la condición de que la sal de calcio sea por lo menos ligeramente soluble en el disolvente en cuestión.

En una forma de realización particularmente preferida, en la que la sal de atorvastatina es una sal de metal alcalino de atorvastatina y el disolvente de la sal de atorvastatina es una mezcla 1:2 de metanol:agua, la sal de calcio preferente es el acetato de calcio y el disolvente preferente de la sal de calcio es el agua. Cuando el disolvente de la sal de calcio es agua, se utiliza preferentemente en una cantidad que proporciona una solución aproximadamente de 20 a 30 milimolar de la sal de calcio, más preferentemente una solución aproximadamente 25 milimolar.

Además, las sales de atorvastatina y de calcio se combinan preferentemente a temperatura elevada y a las concentraciones dadas a conocer anteriormente y en los ejemplos descritos a continuación, a efectos de que la cristalización de la forma V se pueda inducir mediante el enfriamiento de la solución de atorvastatina cálcica formada de este modo. La temperatura elevada es preferentemente superior a 40°C e inferior a 80°C, más preferentemente superior a 50°C e inferior a 70°C, y de la forma más preferente es de aproximadamente 60°C. El experto en la materia apreciará que, ajustando la temperatura y la concentración, se puede optimizar el rendimiento de atorvastatina cálcica de forma V. La cristalización de la atorvastatina cálcica de forma V también puede inducirse mediante la adición de un cristal semilla de atorvastatina cálcica, preferentemente en forma V, aunque también pueden utilizarse otras formas.

Una vez que han cristalizado los cristales de atorvastatina de forma V, sea espontáneamente, tras el enfriamiento, al introducir el cristal semilla o mediante otra inducción, los cristales pueden aislarse mediante filtración o mediante otros medios convencionales conocidos en la técnica. Los cristales aislados también se pueden secar mediante medios convencionales.

También se ha descubierto que la atorvastatina cálcica puede cristalizarse en la forma V mediante la disolución de atorvastatina cálcica en THF o alcoholes, tales como metanol o etanol, y posteriormente añadiendo agua como antidisolvente.

Habiéndose descrito los diversos aspectos de la presente invención, los siguientes ejemplos se proporcionan a título ilustrativo de las formas de realización específicas de la presente invención. Dichos ejemplos no son limitativos de ningún modo.

**Ejemplos****Ejemplo 1**

5 La sal sódica de atorvastatina (52,2 g) se disolvió en metanol (510 ml) y a continuación en agua (1 l). La solución resultante se transfirió a un embudo de separación que contenía acetato de etilo/hexano 1:1 (1 l). Las fases se mezclaron burbujeando nitrógeno gaseoso a través del embudo de separación. Tras detenerse el flujo de nitrógeno, las fases se separaron y se eliminó la fase orgánica superior. La fase acuosa inferior se lavó con acetato de etilo/hexano 1:1 (1 l) y a continuación se transfirió a un matraz de fondo redondo. Se añadió carbono activo (10,2 g). El matraz se calentó hasta 50°C y la solución se sometió a agitación durante dos horas. A continuación, el carbono activo se eliminó por filtración a través de celite, enjuagándose el carbono y el celite con metanol (1.540 ml), y a continuación el enjuagado y el filtrado se combinaron para obtener una solución de atorvastatina sódica.

15 La cantidad de atorvastatina obtenida mediante purificación se determinó mediante análisis calibrado de HPLC de la solución purificada de atorvastatina sódica. Sobre la base de dicho análisis, una cantidad de acetato de calcio (8,38 g, 0,5 equivalentes) se disolvió en agua (1,9 l) y se calentó hasta 60°C. La solución de atorvastatina sódica se calentó hasta 63°C y las soluciones se combinaron mediante adición lenta de la solución de acetato de calcio a la solución de atorvastatina sódica. Tras completar dicha adición, la mezcla se enfrió. La cristalización de la forma V se inició a una temperatura de 43°C y el enfriamiento se prosiguió hasta que la temperatura del matraz alcanzó los 13°C.

20 Los cristales se aislaron mediante filtración lenta en vacío y a continuación se secaron sobre sílice anhídrido durante 5 días, obteniéndose atorvastatina cálcica de forma V.

**Ejemplo 2**

25 Se disolvió atorvastatina cálcica (10 g) en metanol (400 ml) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (300 ml) a la solución metanólica bajo agitación y la solución resultante se calentó a 60°C. A continuación, la solución se enfrió a una temperatura comprendida entre 10°C y 15°C a lo largo de 3 horas. La precipitación se inició aproximadamente a 40°C. A continuación, la suspensión espesa se secó a 50°C bajo presión reducida durante 48 h, obteniéndose atorvastatina cálcica de forma V.

**Ejemplo 3**

35 Se disolvió atorvastatina cálcica (5 g) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente. A esta solución metanólica se añadió agua (100 ml) bajo agitación. La precipitación se produjo inmediatamente y, tras enfriar la mezcla a 15°C, el precipitado se filtró y se secó a 50°C bajo presión reducida durante 48 h, obteniéndose atorvastatina cálcica de forma V.

**Ejemplo 4**

45 Se disolvió atorvastatina cálcica (5 g) en metanol (200 ml). La solución metanólica se introdujo en un reactor con agitación que contenía agua (150 ml) a 45°C. La mezcla obtenida se enfrió a 10°C, se filtró y se secó a 50°C bajo presión reducida durante 48 h, obteniéndose atorvastatina cálcica de forma V.

**Ejemplo 5**

50 Se disolvió atorvastatina cálcica (1 g) en etanol (15 ml) tras calentamiento. A esta solución etanólica se añadió agua (10 ml) bajo agitación. La precipitación se produjo instantáneamente. El precipitado de tipo gel se filtró sin vacío y se secó a 50°C bajo presión reducida durante 24 h, obteniéndose atorvastatina cálcica de forma V.

**Ejemplo 6**

55 Se disolvió atorvastatina cálcica (1 g) en THF (25 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se añadió agua (60 ml) bajo agitación. La mezcla de reacción se sometió a agitación durante 18 horas a temperatura ambiente y el precipitado (gel) se filtró sin vacío y se secó a 50°C bajo presión reducida durante 24 h, obteniéndose atorvastatina cálcica de forma V.

65 La invención ha sido descrita haciendo referencia a las formas de realización preferidas. A partir de dicha descripción, los expertos en la materia apreciarán que pueden realizarse modificaciones en la invención que no se aparten del alcance y del espíritu de la misma, tal como se ha descrito anteriormente y se reivindica a continuación.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de atorvastatina cálcica, o un hidrato de la misma, **caracterizado** porque presenta unos datos seleccionados de entre el grupo constituido por un patrón de difracción de rayos X que presenta picos en  $5,3 \pm 0,2$  y  $8,3 \pm 0,2$  grados dos theta y un pico ancho en  $18-23 \pm 0,2$  grados dos theta; y un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de estado sólido que presenta señales en 21,9, 25,9, 118,9, 122,5, 128,7, 161,0 y 167,1 ppm, que comprende las etapas siguientes

- a) disolver una sal metálica, de amonio o de alquilamonio de atorvastatina en un disolvente para formar una solución de sal de atorvastatina,
- b) eliminar impurezas de la solución de sal de atorvastatina,
- c) poner en contacto la solución de sal de atorvastatina con una sal de calcio, y
- d) aislar la atorvastatina cálcica o el hidrato de la misma.

2. Procedimiento para la preparación de atorvastatina cálcica, o un hidrato de la misma, **caracterizado** porque presenta unos datos seleccionados de entre el grupo constituido por un patrón de difracción de rayos X que presenta picos en  $5,3 \pm 0,2$  y  $8,3 \pm 0,2$  grados dos theta y un pico ancho en  $18-23 \pm 0,2$  grados dos theta; y un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de estado sólido que presenta señales en 21,9, 25,9, 118,9, 122,5, 128,7, 161,0 y 167,1 ppm, que comprende las etapas siguientes

- a) disolver una sal metálica, de amonio o de alquilamonio de atorvastatina en un disolvente para formar una solución de sal de atorvastatina,
- b) poner en contacto la solución de sal de atorvastatina con una sal de calcio,
- c) cristalizar la atorvastatina cálcica o el hidrato de la misma mediante la adición de un cristal semilla de una atorvastatina cálcica, y
- d) aislar la atorvastatina cálcica o el hidrato de la misma.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el cristal semilla de atorvastatina cálcica es atorvastatina cálcica, o un hidrato de la misma, **caracterizado** porque presenta unos datos seleccionados de entre el grupo constituido por un patrón de difracción de rayos X que presenta picos en  $5,3 \pm 0,2$  y  $8,3 \pm 0,2$  grados dos theta y un pico ancho en  $18-23 \pm 0,2$  grados dos theta; y un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de estado sólido que presenta señales en 21,9, 25,9, 118,9, 122,5, 128,7, 161,0 y 167,1 ppm.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal de calcio se añade en una cantidad que proporciona medio mol de  $\text{Ca}^{2+}$  por mol de atorvastatina en la solución de sal de atorvastatina.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que las sales de atorvastatina y de calcio se combinan a una temperatura elevada.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicha temperatura elevada es superior a  $40^\circ\text{C}$  e inferior a  $80^\circ\text{C}$ .

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicha temperatura elevada es superior a  $50^\circ\text{C}$  e inferior a  $70^\circ\text{C}$ .

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de atorvastatina es una sal metálica de atorvastatina.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la sal metálica de atorvastatina es una sal sódica de atorvastatina.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de calcio es acetato de calcio.

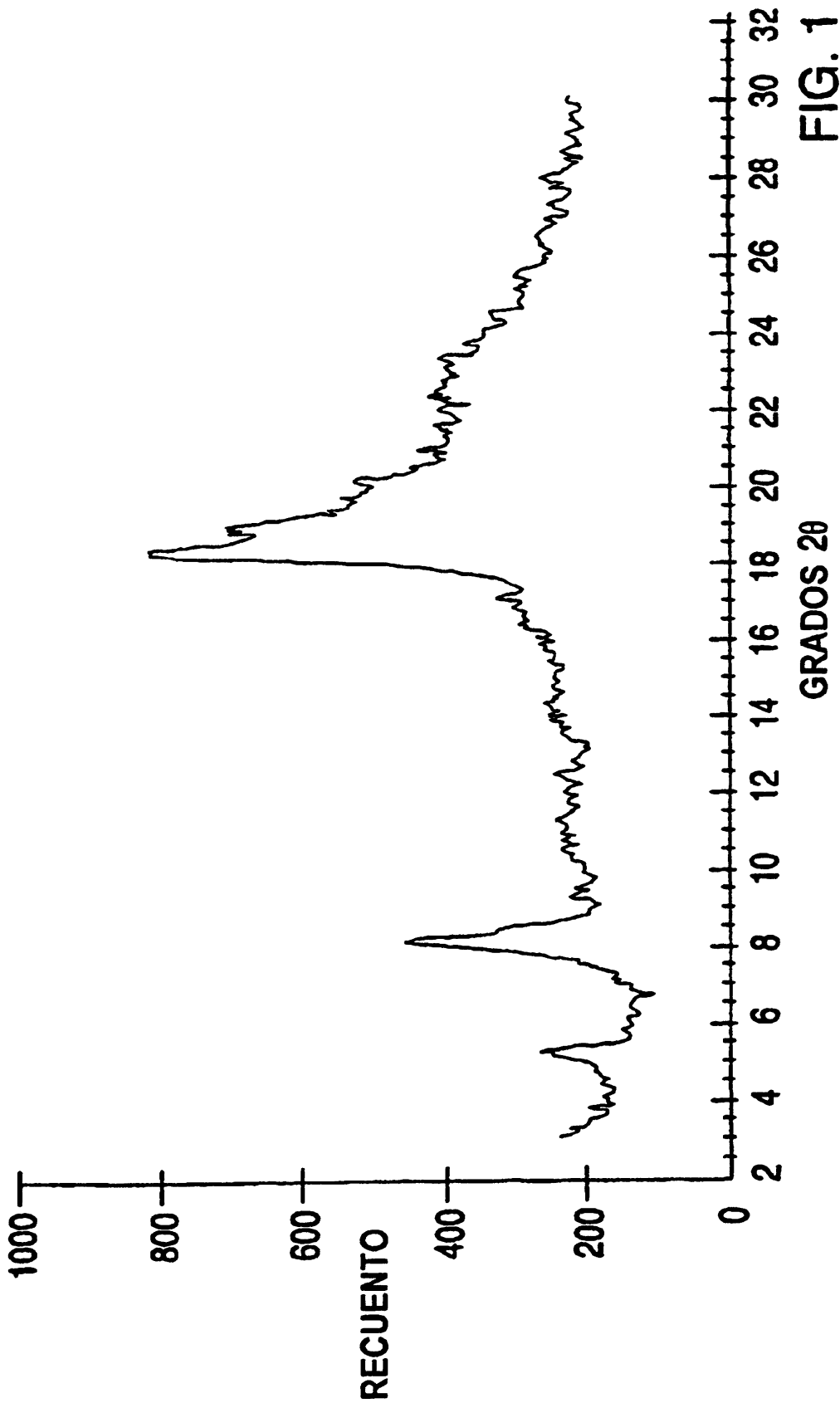


FIG. 1



