



(11) *Número de Publicação:* PT 848704 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D207/34 A A61K031/40 B

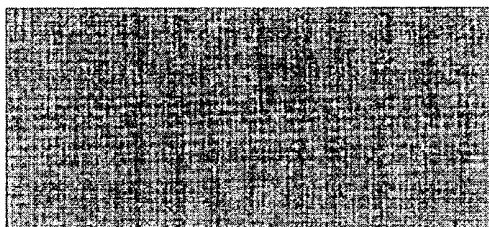
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*


<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.07.08</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1995.07.17 US 601454</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.06.24</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.10.24</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> WARNER-LAMBERT COMPANY 201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS NEW JERSEY 07950 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> ANN T. MCKENZIE US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT</p>
--	--

(54) *Epígrafe:* FORMA CRISTALINA III DE UM HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO [R-(R*,R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-BETA-DELTA-DI-HIDROXI-5-(1-METIL-ETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)CARBONIL]-1H-PIRROLE-1-HEPTANÍCO(ATORVASTATINA)

(57) *Resumo:*

FORMA CRISTALINA III DE UM HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO [R-(R*,R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-BETA-DELTA-DI-HIDROXI-5-(1-METIL-ETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)CARBONIL]-1H-PIRROLE -1- HEPTANÍCO(ATORVASTATINA)





DESCRIÇÃO

"FORMA CRISTALINA III DE UM HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO [R-(R*,R*)]-2-(4-FLUOROFENIL)-BETA-DELTA-DI-HIDROXI-5-(1-METIL-ETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO) CARBONIL]-1H-PIRROLE-1-HEPTANÓICO (ATORVASTATINA)"

ANTERIOR À INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma nova forma cristalina de atorvastatina que é conhecida pelo nome químico hemi-sal de cálcio de ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β - δ -di-hidroxi-5-(1-metil-etil)-3-fenil-4-[(fenilamino) carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico vantajoso como agente farmacêutico, aos métodos para a sua produção e isolamento, às composições farmacêuticas que incluem este composto e um veículo farmacêuticamente aceitável, e aos métodos farmacêuticos de tratamento. O composto cristalino novo da presente invenção é vantajoso como inibidor da enzima reductase 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (reductase HMG-CoA) e é assim vantajoso como agente hipolipidêmico e hipocolesterolêmico.

A Patente dos Estados Unidos Número 4 681 893 que é aqui incorporada como referência, apresenta determinadas trans-6-[2-(3- ou 4-carboxamido-substituído-pirrol-1-il)alquil]-4-hidroxi-piran-2-onas incluindo trans (\pm)-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-etil)-N,4-difenil-1-[(2-tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrole-3-carboxamida.

A patente dos Estados Unidos Número 5 273 995, que é aqui incorporada como referência, apresenta o enantiômero tendo a



forma R do ácido de anel aberto de trans-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[(2-tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-pi-ran-2-il)etil]-1H-pirrole-3-carboxamida, i.e., ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β - δ -di-hidroxi-5-(1-metil-etil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico.

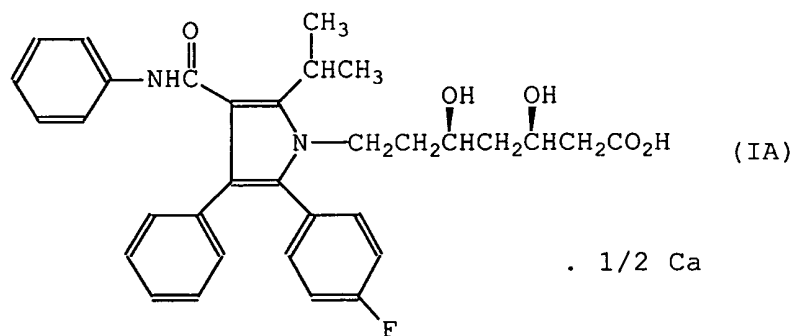
As Patentes dos Estados Unidos Números 5 003 080; 5 097 045; 5 103 024; 5 124 482; 5 149 837; 5 155 251; 5 216 174; 5 245 047; 5 248 793; 5 280 126; 5 397 792; e 5 342 952, que são aqui incorporadas como referência, apresentam vários processos e intermediários chave para a preparação de atorvastatina.

A atorvastatina é preparada sob a forma do seu sal de cálcio, i.e., sal de cálcio do ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β , δ -di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico (2:1). O sal de cálcio é desejável porque permite que a atorvastatina seja convenientemente formulada em, por exemplo, comprimidos, cápsulas, losangos, pós, e análogos para administração oral. Para além disso, há uma necessidade de produzir atorvastatina numa forma pura e cristalina para permitir que as formulações tenham exactamente os requisitos e especificações farmacêuticas.

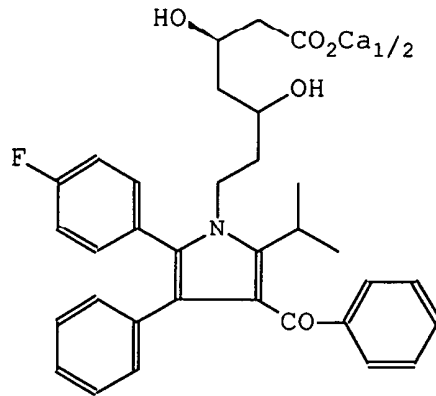
Para além disso, o processo pelo qual a atorvastatina é produzida tem que passível de produção em grande escala. Adicionalmente, é desejável que o produto possa estar numa forma que seja rapidamente filtrável e facilmente seca. Finalmente, é economicamente desejável que o produto seja estável por períodos longos de tempo sem a necessidade de condições de armazenagem especiais.

Os processos nas Patentes dos Estados Unidos acima apresentam atorvastatina amorfa que tem características de filtração e de secagem não adequadas para produção em grande escala e tem que ser protegida do calor, luz, oxigênio, e humidade.

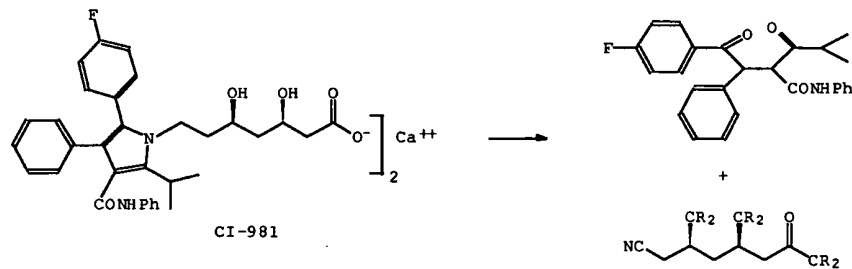
A WO-A-94/16 693 apresenta uma composição farmacêutica oral para o tratamento da hipercolesterolemia ou hiperlipidemia contendo uma formulação vantajosa para estabilização do inibidor da coenzima A HMG-CoA, CI-981 hemi-cálcio, com a fórmula (IA) com quantidades efectivas de carbonato de cálcio.



A US-A-5 316 765 apresenta um método para melhoramento das reduções da coenzima Q₁₀ em doentes com cardiomiopatia que recebem um inibidor de reductase HMG-CoA compreendendo a administração concorrentemente com o inibidor de reductase HMG-CoA de coenzima Q₁₀ numa concentração suficiente para elevar os níveis de coenzima Q₁₀ no soro para pelo menos 2,0 µg/ml, em que como referido o inibidor de reductase HMG-CoA pode ser utilizada CI-981 tendo a fórmula seguinte:



A Tetrahedron Letters, Vol. 33, N° 17, pg. 2283-2284, 1992, Baumann, Kelvin et al. descreve a síntese de CI-981 e o intermediário quiral chave (2):



A EP-A-0 409 281 apresenta ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β-δ-di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico ou (2R-trans)-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil-N,4-difenil-1-[2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrole-3-carboxamida; um processo para a sua preparação e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Verificou-se agora surpreendentemente e inexplicavelmente que a atorvastatina pode ser preparada na forma cristalina.



Assim, a presente invenção apresenta a atorvastatina numa nova forma cristalina designada Forma III. A Forma III da atorvastatina tem diferentes características físicas em comparação com o produto amorfo anterior.

RESUMO DA INVENÇÃO

Em conformidade, a presente invenção apresenta:

1. Forma III cristalina da atorvastatina (i.e. o hidrato do hemi-sal de cálcio do ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β - δ -di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico) tendo um caminho de difracção dos raios-X pelo pó contendo os seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 8,451 e 19,984;

2. Forma III cristalina de hidrato de atorvastatina de acordo com o ponto 1, em que o caminho de difracção dos raios X pelo pó também contém os seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 16,619, 20,294 e 24,405;

3. Forma III cristalina de hidrato de atorvastatina, de acordo com o ponto 2, em que o caminho de difracção dos raios X pelo pó também contém os seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 4,123, 17,731 e 18,267;

4. Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina, tendo um caminho de difracção dos raios X pelo pó contendo os seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 4,123, 4,993, 5,768, 7,670, 8,451, 15,962, 16,619, 17,732, 18,267,



18,870, 19,480, 19,984, 20,294, 21,105, 21,670, 23,318, 24,405, 24,967 e 25,397;

5. Forma III cristalina de hidrato de atorvastatina, tendo um caminho de difracção dos raios X pelo pó contendo pelo menos um dos seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 16,619 ou 19,984;

6. Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina, caracterizada pela ressonância magnética nuclear ^{13}C do estado sólido ter os seguintes desvios químicos expressos em partes por milhão: 19,9, 22,1, 24,1, 27,0, 35,4, 40,4, 44,1, 65,6, 67,3, 69,8, 114,9, 117,2, 122,2, 124,3, 128,9, 131,8, 135,2, 140,1, 161,0, 166,7 e 184,9;

7. Composição farmacêutica, compreendendo a Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina de acordo com qualquer um dos pontos anteriores em mistura com pelo menos um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável;

8. Composição farmacêutica de acordo com o ponto 7, na forma de comprimidos, pílulas, grânulos dispersíveis, hóstias, cápsulas, pós, losangos, supositórios ou enemas de retenção; e

9. Utilização da Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina de acordo com qualquer dos pontos 1 a 7 em medicina.

Como inibidor da HMG-CoA, a nova forma cristalina da atorvastatina é vantajosa como um agente hipolipidémico e hipocolesterolémico.



BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A invenção é também descrita pelos seguintes exemplos não limitantes que se referem às Figuras 1 e 2 de acompanhamento, cujos pequenos particulares se dão abaixo.

Figura 1

Difractograma da Forma III do hidrato de atorvastatina (eixo dos $Y=0$ para a intensidade máxima de 2815 contas por segundo (cps)).

Figura 2

Espectro de ressonância magnética nuclear ^{13}C do estado sólido com as bandas laterais giratórias identificadas por um asterisco da Forma III do hidrato de atorvastatina.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina pode ser caracterizada pelo seu caminho de difracção dos raios X pelo pó e/ou pelo ser espectro de ressonância magnética nuclear no estado sólido (RMN).

DIFRACÇÃO DOS RAIOS X PELO PÓ

Forma III de hidrato de Atorvastatina

A Forma III do hidrato de atorvastatina foi caracterizado pelo seu caminho de difracção dos raios X pelo pó. Assim, o caminho de difracção dos raios X da Forma III da atorvastatina foi medido num difractómetro D-500 Siemens com radiação CuK .



Equipamento

Difracómetro Kristalloflex Siemens D-500 com uma interface compatível IBM, software = DIFFRAC AT (SOCABIM 1986, 1992).

Radiação CuK_α (20 mA, 40kV, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) Fendas I e II a 1°) filtrada electronicamente pelo Detector Kevex Psi Peltier Cooled Silicon [Si(Li)] (Fendas: III a 1° e IV a $0,15^\circ$).

Metodologia

O padrão de silício é corrido cada dia para verificar o alinhamento do tubo de raios X.

Varrimento contínuo acoplado $\theta/2\theta$: $4,00^\circ$ a $40,00^\circ$ em 2θ , velocidade de varrimento de $6^\circ/\text{min}$: passo $0,4 \text{ sec}/0,04^\circ$.

Amostra com derivação fora de frasco e pressionada no quatzó de base 0 num suporte de Al. Largura da amostra 13-15 mm.

As amostras são armazenadas e correm à temperatura ambiente.

O Quadro 1 lista os 2θ , os espaçamentos d , e as intensidades relativas de todas as linhas na amostra não moída com intensidade relativa $> 25\%$ para a Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina. Também se deve notar que os números não arredondados gerados pelo computador estão listados neste Quadro.

Quatros

QUADRO 1. Intensidades e Localizações dos Picos de Todas as Linhas de Difracção com Intensidade Relativa Superior a 25% para a Forma III do Hidrato de Atorvastatina.

2θ	d	Intensidade Relativa (>25%)
4,123	21,4140	49,20
4,993	17,6832	30,82
5,768	15,3099	28,69
7,670	11,5173	25,49
8,451	10,4538	100,00
15,962	5,5478	32,59
16,619	5,3298	62,34
17,731	4,9981	49,29
18,267	4,8526	45,12
18,870	4,6989	39,52
19,480	4,5531	36,59
19,984	4,4393	70,34
20,294	4,3722	69,54
21,105	4,2061	37,39
21,670	4,0976	36,50
23,318	3,8117	38,63
24,405	3,6442	65,54
24,967	3,5635	27,20
25,397	3,5041	33,75

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DO ESTADO SÓLIDO (RMN)

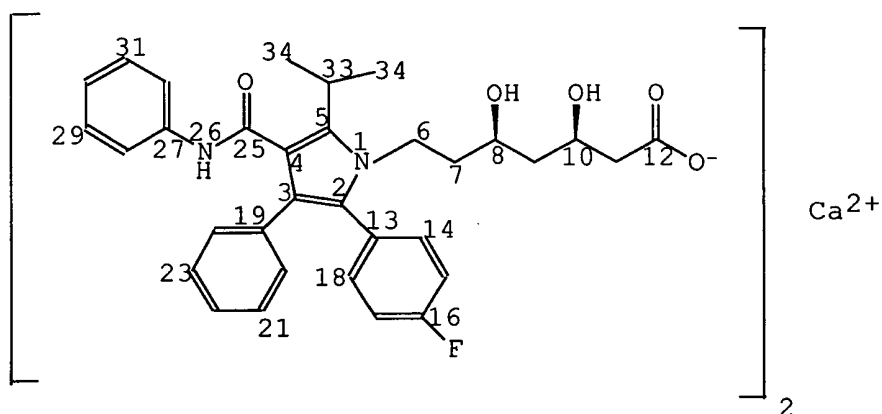
Metodologia

Todas as medições RMN ^{13}C no estado sólido foram feitas com um espectrómetro RMN Bruker AX-250, 250 MHz. Obtiveram-se espectros de alta resolução utilizando desacoplamento de prótons de alta potência e polarização cruzada (CP) com rotação do ângulo mágico (MAS) a aproximadamente 5 kHz. Ajustou-se o ângulo

Ilust.

mágico utilizando um sinal de Br de KBr por detecção das bandas laterais como descrito por Frye and Maciel (Frye J.S. and Maciel G.E., J. Mag. Res., 1982; 48:125). Utilizaram-se aproximadamente 300 a 450 mg de amostra embalada num rotor em forma de uma pequena lata para cada experiência. Os desvios químicos foram referenciados em relação ao tetraquis externo (trimetilsilil)silano (sinal do metilo a 3,50 ppm) (Muntean J.V. and Stock L.M., J. Mag. Res., 1988; 76:54).

O Quadro 2 mostra o espectro RMN do estado sólido para a Forma III cristalina de hidrato de atorvastatina.





QUADRO 2. Atribuição do Átomo de carbono e Desvio Químico da Forma III do hidrato de Atorvastatina

Atribuição	Desvio Químico
Banda Lateral de Rotação	214,8
	209,3
	202,3
C12 ou C25	184,9
C12 ou C25	166,7
C16	161,0 (fraco, largo)
Carbonos Aromáticos	
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	140,1
	135,2
	131,8
	128,9
	124,3
	122,2
	117,2
	114,9
C8, C10	69,8
	67,3
	65,6
Carbonos Metileno	
C6, C7, C9, C11	44,1
	40,4
	35,4
C33	27,0
	24,1
C34	22,1
	19,9



A Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina da presente invenção existe nas formas hidratadas.

A presente invenção também apresenta um processo para a preparação da Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina que compreende a exposição da atorvastatina a umidade relativa elevada sob condições que dão a Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina.

As condições precisas sob as quais a Forma III da atorvastatina cristalina é formada pode ser determinada empiricamente e é somente possível dar um método que se verificou ser adequado na prática.

Assim, por exemplo, quando o material de partida é a Forma II da atorvastatina cristalina apresentada concorrentemente nos ficheiros dos Pedidos de Patente dos Estados Unidos intitulados "Crystalline [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt (2:1)" comumente possuída, procurador Caso Número PD-5250-01-FUT, Número de Série 08/945 812 agora US-A-5 969 156 (a Forma I e Forma IV cristalina da atorvastatina são também apresentadas neste pedido), podendo ser obtida a Forma III desejada da atorvastatina cristalina por exposição do sólido a uma umidade relativa de 95% durante 11 dias.

A Forma II cristalina da atorvastatina pode ser preparada a partir da forma amorfa, da combinação da Forma I amorfa e cristalina da atorvastatina ou da Forma I cristalina da atorvastatina. Assim, por exemplo, quando o material de partida é atorvastatina amorfa, uma combinação da Forma I e da amorfa,



ou a Forma I cristalina da atorvastatina, a Forma II cristalina da atorvastatina desejada pode ser obtida por suspensão do sólido em metanol contendo aproximadamente 40% a aproximadamente 50% em água até à conversão para a forma pretendida estar completa, seguida de filtração.

A Forma I cristalina da atorvastatina pode ser preparada por cristalização sob condições controladas. Em particular, pode ser preparada quer a partir de uma solução aquosa do sal básico correspondente como, um sal de metal alcalino, por exemplo, lítio, potássio, sódio, e os análogos; um sal de amónia ou de amina; preferivelmente, o sal de sódio por adição de um sal de cálcio, como, por exemplo, acetato de cálcio e os análogos, ou por suspensão de atorvastatina amorfa em água. Em geral, a utilização de um co-solvente hidroxílico como, por exemplo, um álcool inferior, por exemplo metanol e os análogos, são preferidos.

O composto da presente invenção pode ser preparado e administrado numa grande variedade de formas de dosagem orais e parenterais. Assim, o composto da presente invenção pode ser administrado por injeção, isto é, intravenosamente, intramuscularmente, intracutaneamente, subcutaneamente, intraduodenalmente, ou intraperitonealmente. Também, o composto da presente invenção pode ser administrado por inalação, por exemplo, intranasalmente. Para além disso, o composto da presente invenção pode ser administrado transdermalmente. Será óbvio para os especialistas na técnica que as formas de dosagem seguintes podem compreender como componente activo, quer compostos quer um sal correspondente farmacologicamente aceitável do composto da presente invenção.



Para preparar composições farmacêuticas a partir do composto da presente invenção, os veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser quer sólidos quer líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, saquetas, supositórios, e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também podem actuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, conservantes, agentes desintegradores dos comprimidos, ou um material encapsulante.

Nos pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está numa mistura com o componente activo finamente dividido.

Nos comprimidos, o componente activo é misturado com o veículo que tem as propriedades ligantes necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e na dimensão desejada.

Os pós e comprimidos preferivelmente contêm entre dois ou dez a aproximadamente setenta por cento do composto activo. Os veículos adequados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de ponto de fusão baixo, manteiga de cacau, e os análogos. O termo "preparação" tem a intenção de incluir a formulação do composto activo com material encapsulante como veículo apresentando uma cápsula na qual o componente activo, com ou sem outros veículos, é rodeado por um veículo, que está assim em associação com ele. Similarmente, as saquetas e os losangos estão incluídos. Podem ser utilizados comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, saquetas, e losangos como formas de dosagem sólida para administração oral.



Para a preparação de supositórios é primeiro fundida uma cera de baixo ponto de fusão, como uma mistura de glicéridos de ácido gordo ou manteiga de cacau e dispersa-se nesta homoganeamente o componente activo, por ex. por agitação. A mistura homogénea fundida é então despejada para moldes de dimensões convenientes, deixa-se arrefecer, e desta forma solidificar.

As preparações na forma líquida incluem soluções, suspensões, enemas de retenção, e emulsões, por exemplo água ou soluções de propileno glicol em água. Para injeção parenteral, podem ser formuladas preparações líquidas em solução aquosa de polietileno glicol.

As soluções aquosas adequadas para utilização oral podem ser preparadas por dissolução do componente activo em água e adição de corantes, aromatizante, estabilizantes, e agentes espessantes, adequados como se desejar.

As suspensões aquosas adequadas para utilização oral podem ser feitas por dispersão do componente activo finamente dividido em água com material viscoso, como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e outros agentes de suspensão bem conhecidos.

Também estão incluídas preparações na forma sólida que têm a intenção de ser convertidas, imediatamente antes da utilização, em preparações na forma líquida para administração oral. Estas formas líquidas incluem soluções, suspensões, e emulsões. Estas preparações podem conter, para além do componente activo, corantes, aromatizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes



artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes, e análogos.

A preparação farmacêutica está preferivelmente na forma de dosagem unitária. Nesta forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente activo. A forma da unidade de dosagem pode uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas de preparação, como comprimidos embalados, cápsulas, e pós em frasquinhos ou ampolas. Também, a forma da unidade de dosagem pode ser uma cápsula, comprimido, saqueta, ou o próprio losango, ou pode estar no número apropriado de qualquer destes na forma embalada.

A quantidade de componente activo numa preparação de dose unitária pode ser variada ou ajustada entre 0,5 mg e 100 mg, de preferência 2,5 mg a 80 mg de acordo com a aplicação particular e a potência do componente activo. Esta composição pode, se se desejar, também conter outros agentes terapêuticos compatíveis.

Na utilização terapêutica como agente hipolipidémico e/ou hipocolesterolémico, a Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina utilizada no método farmacêutico da presente invenção é administrada na dosagem inicial de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 80 mg diariamente. A dose diária preferida está no intervalo de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 20 mg. As dosagens, contudo, podem variar dependendo das necessidades do doente, da gravidade da situação a ser tratada, e do composto empregue. A determinação da dosagem adequada para uma situação particular é com o técnico da especialidade. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagens mais baixas que são inferiores à dose óptima do composto. Depois



disso, a dosagem é aumentada por pequenos incrementos até que se atinja o efeito óptimo dentro das circunstâncias. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia se se desejar.

Os exemplos seguintes não limitantes ilustram os métodos preferidos dos inventores para a preparação dos compostos da invenção.

EXEMPLO 1

Hemi-sal de cálcio do ácido [R-(R*,R*)-2-(4-fluorofenil)- β , δ -di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico (Forma I da Atorvastatina)

Fez-se reagir uma mistura de (2R-trans)-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrole-3-carboxamida (lactona de atorvastatina) (Patente dos Estados Unidos Número 5 273 995) (75 kg), metil butil terciário éter (MTBE) (308 kg), metanol (190 L) com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5,72 kg em 950 L) a 48-58°C durante 40 a 60 minutos para formar o sal de sódio de anel aberto. Após arrefecimento até 25-35°C, deitou-se fora a camada orgânica, e extraiu-se novamente a camada aquosa com MTBE (230 kg). Deitou-se fora a camada orgânica, e aqueceu-se a solução aquosa saturada de MTBE do sal de sódio a 47-52°C. A esta solução adicionou-se uma solução de hemi-hidrato de acetato de cálcio (11,94 kg) dissolvido em água (410 L), durante pelo menos 30 minutos. Semeou-se a mistura com uma lama da Forma I cristalina de atorvastatina (1,1 kg em 11 L de água e 5 L de metanol) imediatamente após a adição da solução de acetato de cálcio. Depois aqueceu-se a mistura até 51-57°C durante pelo menos 10 minutos e depois arrefeceu-se até 15-40°C. Filtrou-se a

mistura, lavou-se com uma solução de água (300 L) e metanol (150 L) seguido de água (450 L). Secou-se o sólido a 60-70°C sob vácuo durante 3 a 4 dias para dar a Forma I cristalina da atorvastatina (72,2 kg).

EXEMPLO 2

Hemi-sal de cálcio do ácido [R-(R*,R*)-2-(4-fluorofenil)- β , δ -di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico (Forma II da Atorvastatina)

Suspendeu-se uma mistura de atorvastatina amorfa e na Forma I cristalina (100 g) numa mistura de metanol (1200 mL) e água (800 mL) e agitou-se durante 3 dias. Filtrou-se o material, secou-se a 70°C sob pressão reduzida para dar a Forma II cristalina da atorvastatina.

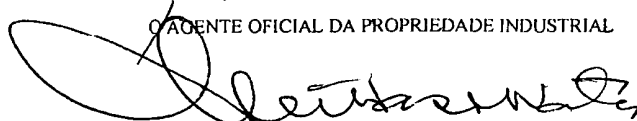
EXEMPLO 3

Hemi-sal de cálcio do ácido [R-(R*,R*)-2-(4-fluorofenil)- β , δ -di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico (Forma III do hidrato de Atorvastatina)

A Forma II da atorvastatina (Exemplo 2) foi peneirada através de um peneiro de 50 malhas para um peneiro de 100 malhas e exposta num recipiente de humidade a uma humidade relativa de 95% durante 11 dias para dar a Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina.

Lisboa, 20 de Dezembro de 2001

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL





REIVINDICAÇÕES

1. Forma III cristalina de hidrato de atorvastatina (i.e. hemi-sal de cálcio do ácido [R-(R*,R*)-2-(4-fluorofenil)- β , δ -di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico), tendo um padrão de difracção dos raios X pelo pó contendo os seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 8,451 e 19,984.
2. Forma III cristalina de hidrato de atorvastatina de acordo com a reivindicação 1, em que o padrão de difracção dos raios X pelo pó também contém os seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 16,619, 20,294 e 24,405.
3. Forma III cristalina de hidrato de atorvastatina de acordo com a reivindicação 2, em que o padrão de difracção dos raios X pelo pó também contém os seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 4,123, 17,731 e 18,267.
4. Forma III cristalina de hidrato de atorvastatina tendo um padrão de difracção dos raios X pelo pó contendo os seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 4,123, 4,993, 5,768, 7,670, 8,451, 15,962, 16,619, 17,731, 18,267, 18,870, 19,480, 19,984, 20,294, 21,105, 21,670, 23,318, 24,405, 24,967 e 25,397.
5. Forma III cristalina de hidrato de atorvastatina tendo um padrão de difracção dos raios X pelo pó de pelo menos um dos seguintes valores 2θ medidos utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$: 16,619 e 19,984.

6. Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina, caracterizada pela ressonância magnética nuclear ^{13}C do estado sólido ter os seguintes desvios químicos expressos em partes por milhão: 19,9, 22,1, 24,1, 27,0, 35,4, 40,4, 44,1, 65,6, 67,3, 69,8, 114,9, 117,2, 122,2, 124,3, 128,9, 131,8, 135,2, 140,1, 161,0, 166,7 e 184,9.
7. Composição farmacêutica, compreendendo a Forma III cristalina do hidrato de atorvastatina de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em mistura com pelo menos um excipiente, diluente, ou veículo, farmacêuticamente aceitáveis.
8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, na forma de comprimidos, pílulas, grânulos dispersíveis, saquetas, cápsulas, pós, losangos, supositórios ou enemas de retenção.
9. Utilização da Forma III do hidrato de atorvastatina de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6 em medicina.

Lisboa, 20 de Dezembro de 2001

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

