



A2

[R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenil)- $\beta$ , $\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-  
-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirrol-1-heptánsav 2:1 arányú  
kalciumsójának (atorvasztatin) kristályos formái

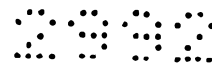
5

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az atorvasztatin, vagyis kémiai nevén [R-(R\*,R\*)]-2-  
-(4-fluorfenil)- $\beta$ , $\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-  
karbonil]-1H-pirrol-1-heptánsav-hemikalciumsó új kristályos formáira  
10 vonatkozik, amelyeket V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV,  
XVI, XVII, XVIII vagy XIX formáknak nevezünk és röntgen  
pordiffrakciós képükkel, szilárd fázisú NMR és/vagy Raman spektru-  
mukkal jellemzünk. Az új formák hasznosak gyógyászati hatóanyagok-  
15ként hiperlipidémiában, hiperkoleszterinémiában, csontritkulásban vagy  
Alzheimer-kórban szenvedő betegek, többek között emberek kezelésére.

PK



P 0 4 0 3 8 1 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

[R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenil)- $\beta$ , $\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-

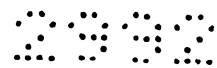
-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirrol-1-heptánsav 2:1 arányú

kalciumsójának (atorvasztatin) kristályos formái

5 A találmány az atorvasztatin, vagyis kémiai nevén [R-(R\*,R\*)]-  
-2-(4-fluorfenil)- $\beta$ , $\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-  
karbonil]-1H-pirrol-1-heptánsav-hemikalciumsó új kristályos for-  
máira vonatkozik, amelyek hasznosak gyógyászati hatóanyagokként,  
valamint eljárásokra ezek előállítására és elkülönítésére, ezeket a ve-  
10 gyületeket és gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmazó  
gyógyszerkészítményekre, valamint az ilyen készítmények alkalmazá-  
sára vonatkozik hiperlipidémiában, hiperkoleszterinémiában, csontrit-  
kulásban vagy Alzheimer-kórban szenvedő betegek, többek között  
emberek kezelésére.

15 A 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) mevalonáttá  
történő átalakulása egy korai és sebességmeghatározó lépés a ko-  
leszterin bioszintézisében. Ezt a lépést a HMG-CoA reduktáz enzim  
katalizálja. A sztatinok gátolják a HMG-CoA reduktázt abban, hogy  
katalizálják ezt az átalakulást. Így a sztatinok gyűjtő értelemben ha-  
20 tékony lipidcsökkentő szerek.

Az 5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi  
iratban (melynek tartalmát hivatkozás útján a kitanítás részének te-  
kintjük) ismertetett atorvasztatin-kalciumot jelenleg Lipitor<sup>®</sup> néven  
árusítják, kémiai neve [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenil)- $\beta$ , $\delta$ -dihidroxi-5-  
25 -(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirrol-1-heptánsav  
kalciumsó (2:1) trihidrát, és szerkezetét az (1) szerkezeti képlettel  
mutatjuk be. Az atorvasztatin a HMG-CoA reduktáz szelektív és  
kompetitív inhibitora. Mint ilyen, az atorvasztatin kalcium egy hatá-  
sos lipidcsökkentő vegyület, és hasznos lipidszintcsökkentő és/vagy  
30 koleszterinszintcsökkentő szerként.



A 4 681 893 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban (amelynek tartalmát hivatkozás útján a kitanítás részének tekintjük) bizonyos transz-6-[2-(3- vagy 4-karboxamido-helyettesített-pirrol-1-il)-alkil]-4-hidroxi-pirán-2-onokat ismertetnek, többek között transz( $\pm$ )-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[(2-tetra-

5 hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-pirán-2-il)etil]-1H-pirrol-3-karboxamidot.

Az 5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban (amelynek tartalmát hivatkozás útján a kitanítás részének tekintjük) a transz-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[(2-

10 -tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-pirán-2-il)etil]-1H-pirrol-3-karboxamidnak azt az enantiomerét ismertetik, amely a felnyitott gyűrűs sav R formáját tartalmazza, vagyis az [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenil)- $\beta$ , $\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirrol-

15 -1-heptánsavat, ami az atorvasztatin.

Az 5 003 080, az 5 097 045, az 5 103 024, az 5 124 482, az 5 149 837, az 5 155 251, az 5 216 174, az 5 245 047, az 5 248 793, az 5 280 126, az 5 397 792, az 5 342 952, az 5 298 627, az 5 446 054, az 5 470 981, az 5 489 690, az 5 489 691, az 5 510 488, az 5 998 633 és a 6 087 511 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratok (amelyek tartalmát hivatkozás útján a kitanítás részének tekintjük) amorf atorvasztatin előállításához különféle eljárásokat és kulcsfontosságú köztitermékeket ismertetnek. Az amorf atorvasztatin instabil szűrési és szárítási jellemzőkkel rendelkezik a nagyüzemi termelésnél, és védeni kell hőtől, fénytől, oxigéntől és

20 nedvességtől.

Az atorvasztatin kalcium kristályos formáit ismertetik az 5 969 156 és a 6 121 461 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratokban, melyek tartalmát hivatkozás útján a kitanítás részének tekintjük.



A WO 01/36384 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben állítólag atorvasztatin kalcium egy polimorf formáját ismertetik.

Atorvasztatin kalcium stabil orális készítményeit ismertetik az 5 5 686 104 és a 6 126 971 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratokban.

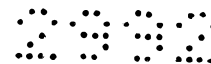
Az atorvasztatint kalciumsójaként állítják elő, azaz [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenil)- $\beta$ , $\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-  
-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirrol-1-heptánsav kalciumsó (2:1)-ként.

10 A kalciumsó azért kívánatos, mert lehetővé teszi, hogy az atorvasztatint kényelmesen formulázzuk, például tabletták, kapszulák, gyógyucukorkák, porok vagy más hasonló formájában orális beadás céljából. Ezen kívül nincs szükség arra, hogy az atorvasztatint tiszta és kristályos formában állítsuk elő ahhoz, hogy szigorú gyógyszerészeti követelményeknek és specifikációknak megfelelő készítményeket 15 állíthassunk elő.

Ezen kívül az atorvasztatin előállítására használt eljárásnak olyannak kell lennie, amely lehetővé teszi a nagyüzemi termelést. Ezen kívül kívánatos az, hogy a termék olyan formában legyen, amely 20 könnyen szűrhető és könnyen szárítható. Végül, gazdasági szempontból kívánatos, hogy a termék hosszú időperióduson keresztül stabil legyen anélkül, hogy speciális tárolási körülményekre lenne szükség.

Meglepően és váratlanul az atorvasztatin új kristályos formáira találtunk. Így a találmány az atorvasztatin új kristályos formáira vonatkozik, amelyeket V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, 25 XVI, XVII, XVIII vagy XIX formáknak jelölünk. Az atorvasztatin új kristályos formái tisztábbak, stabilabbak vagy előnyösebb gyárthatósági tulajdonságokkal rendelkeznek, mint az amorf termék.

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a találmány szerinti meg- 30 oldást.



A találmány tárgya atorvasztatin kristályos V formája és ennek hidrátja, amelyet az alábbi  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemezünk egy Shimadzu diffraktométeren mérve  $\text{CuK}\alpha$  sugárzással.

$2\theta$	Relatív intenzitás ( $>10\%$ ) <sup>a</sup>
4,9 (széles)	9
6,0	15
7,0	100
8,0 (széles)	20
8,6	57
9,9	22
16,6	42
19,0	27
21,1	35

<sup>a</sup> A 4,9-es (széles)  $2\theta$  relatív intenzitása 9.

10 Ezen kívül az atorvasztatin kristályos V formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük  $2\theta$  értékekben kifejezve egy Inel (kapilláris) diffraktométeren:

$2\theta$
5,0
6,1
7,5
8,4 (széles)
8,7 (széles)



20
9,9
16,7
19,0
21,2

Ezen kívül a találmány az atorvasztatin kristályos V formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi szilárdfázisú  $^{13}\text{C}$  mágneses magrezonancia (ssNMR) spektrum jellemző, ahol a kémiai eltolódást milliomod részben (ppm) fejezzük ki.

Hozzárendelés	Kémiai eltolódás
C12 vagy C25	185,7
C12 vagy C25	176,8
C16	166,9
<u>Aromás szénatomok</u>	138,7
C2-C5, C13-C18	136,3
C19-C24, C27-C32	133,0
	128,4
	122,0
	117,0
	116,3
C8, C10	68,0
<u>Metilén szénatomok</u>	43,1
C6, C7, C9, C11	
C33	25,6
C34	19,9



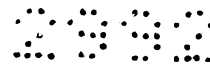
Ezen kívül a találmány atorvasztatin kristályos V formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi,  $\text{cm}^{-1}$ -ben megadott helyeken csúcsokat tartalmazó Raman spektrum jellemző:

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

5

A találmány első megvalósítási módjának egy előnyös esetében az atorvasztatin kristályos V forma egy trihidrát.

A találmány második megvalósítási módja atorvasztatin kristályos VI formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi  
10  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Shimadzu diffraktométeren mérve  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzással.



<b>2<math>\theta</math></b>	<b>Relatív intenzitás (&gt;10%)<sup>a</sup></b>
7,2	11
8,3	77
11,0	20
12,4	11
13,8	9
16,8	14
18,5	100
19,7 (széles)	22
20,9	14
25,0 (széles)	15

<sup>a</sup> A 13,8-as (széles) 2 $\theta$  relatív intenzitása 9.

Ezen kívül az atorvasztatin kristályos V formájára az alábbi  
5 röntgen pordiffrakciós képet mértük 2 $\theta$  értékekben kifejezve egy Inel  
(kapilláris) diffraktométeren:

<b>2<math>\theta</math></b>
7,3
8,5
11,2
12,7
14,0
17,1 (széles)
18,7
19,9
21,1 (széles)
25,2 (széles)

Ezen kívül a találmány az atorvasztatin kristályos VI formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi szilárdfázisú  $^{13}\text{C}$  mágneses magrezonancia spektrum jellemző, ahol a kémiai eltolódást milliomod részben (ppm) fejezzük ki.

5

Hozzárendelés	Kémiai eltolódás
C12 vagy C25	176,5
C16 vagy C12 vagy C25	168,2
C16 vagy C12 vagy C25	163,1
C16 vagy C12 vagy C25	159,8
<u>Aromás szénatomok</u>	136,8
C2-C5, C13-C18	127,8
C19-C24, C27-C32	122,3
	118,8
	113,7
C8, C10	88,2
C8, C10	79,3
	70,5
<u>Metilén szénatomok</u>	43,3
C6, C7, C9, C11	36,9
	31,9
C33, C34	25,9
C33, C34	22,5

A találmány harmadik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos VII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Shimadzu diffraktométeren mérve  $\text{CuK}\alpha$  sugárzással.

10



<b>2<math>\theta</math></b>	<b>Relatív intenzitás (&gt;10%)<sup>a</sup></b>
8,6	76
10,2	70
12,4 (széles)	12
12,8 (széles)	15
17,6	20
18,3 (széles)	43
19,3	100
22,2 (széles)	14
23,4 (széles)	23
23,8 (széles)	26
25,5 (széles)	16

Ezen kívül az atorvasztatin kristályos VII formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük 2 $\theta$  értékekben kifejezve egy Inel 5 (kapilláris) diffraktométeren:

<b>2<math>\theta</math></b>
8,7
10,2
12,4
12,9
17,6
18,4
19,4
22,2
23,5
23,9
25,6



Ezen kívül a találmány az atorvasztatin kristályos VII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi szilárdfázisú  $^{13}\text{C}$  mágneses magrezonancia spektrum jellemző, ahol a kémiai eltolódást milliommód részben (ppm) fejezzük ki.

5

Hozzárendelés	Kémiai eltolódás
C12 vagy C25	186,5
C12 vagy C25	183,3
C12 vagy C25	176,8
C16	166,5
	159,2
<u>Aromás szénatomok</u>	137,6
C2-C5, C13-C18	128,3
C19-C24, C27-C32	122,3
	119,2
C8, C10	74,5
C8, C10	70,3
C8, C10	68,3
C8, C10	66,2
<u>Metilén szénatomok</u>	43,5
C6, C7, C9, C11	40,3
C33, C34	26,3
C33, C34	24,9
C33, C34	20,2

Ezen kívül a találmány atorvasztatin kristályos VII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi,  $\text{cm}^{-1}$ -ben megadott helyeken csúcsokat tartalmazó Raman spektrum jellemző:

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

A találmány harmadik megvalósítási módjának egy előnyös esetében az atorvasztatin kristályos VII forma egy szeszkvihidrát.

A találmány negyedik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos VIII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi 5 2θ szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Shimadzu diffraktométeren mérve CuK<sub>α</sub> sugárzással.

2θ	Relatív intenzitás (>10%) <sup>a</sup>
7,5	61
9,2	29
10,0	16
12,1	10
12,8	6
13,8	4



<b>2θ</b>	<b>Relatív intenzitás (&gt;10%)<sup>a</sup></b>
15,1	13
16,7 (széles)	64
18,6 (széles)	100
20,3 (széles)	79
21,2	24
21,9	30
22,4	19
25,8	33
26,5	20
27,4 (széles)	38
30,5	20

<sup>a</sup> A 12,8-as 2θ relatív intenzitása 6 és a 13,8-as 2θ relatív intenzitása 4

Ezen kívül az atorvasztatin kristályos VIII formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük 2θ értékekben kifejezve egy Inel 5 (kapilláris) diffraktométeren:

<b>2θ</b>
7,5
9,3
10,1
12,2
12,8
13,8
15,1
16,6-16,9
18,5-18,9
20,2-20,6
21,3
22,0

20
22,5
25,9
26,5
27,4 (széles)
30,6

Ezen kívül a találmány az atorvasztatin kristályos VIII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi szilárdfázisú <sup>13</sup>C mágneses magrezonancia spektrum jellemző, ahol a kémiai eltolódást 5 milliomod részben (ppm) fejezzük ki.

Hozzárendelés	Kémiai eltolódás
C12 vagy C25	186,1
C12 vagy C25	179,5
C16	167,9
C16	161,0
<u>Aromás szénatomok</u>	139,4
C2-C5, C13-C18	132,9
C19-C24, C27-C32	128,7
	124,7
	121,8
	116,6
C8, C10	67,0
<u>Metilén szénatomok</u>	43,3
C6, C7, C9, C11	
C33, C34	26,7
C33, C34	24,7
C33, C34	20,9
C33, C34	20,1

Ezen kívül a találmány atorvasztatin kristályos VIII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi,  $\text{cm}^{-1}$ -ben megadott helyeken csúcsokat tartalmazó Raman spektrum jellemző:

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

5 A találmány negyedik megvalósítási módjának egy előnyös esetében az atorvasztatin kristályos VIII forma egy dihidrát.

A találmány ötödik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos IX formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal  
 10 kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Shimadzu diffraktométeren mérve  $\text{CuK}\alpha$  sugárzással.

$2\theta$	Relatív intenzitás ( $>10\%$ ) <sup>a</sup>
8,8	50
9,4 (széles)	32
11,2-11,7 (széles)	26
16,7	59
17,5 (széles)	33
19,3 (széles)	55

21,4 (széles)	100
22,4 (széles)	33
23,2 (széles)	63
29,0 (széles)	15

Ezen kívül az atorvasztatin kristályos IX formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük  $2\theta$  értékekben kifejezve egy Inel (kapilláris) diffraktométeren:

5

$2\theta$
9,0
9,4
10,0-10,5 (széles)
11,8-12,0 (széles)
16,9
17,5 (széles)
19,4 (széles)
21,6 (széles)
22,6 (széles)
23,2 (széles)
29,4 (széles)

A találmány hatodik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos X formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Shimadzu diffraktométeren mérve  $\text{CuK}\alpha$  sugárzással.

10

$2\theta$	Relatív intenzitás ( $>10\%$ ) <sup>a</sup>
4,7	35
5,2	24

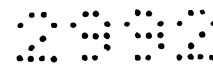


5,8	11
5,9	13
7,9	53
9,2	56
9,5	50
10,3 (széles)	13
11,8	20
16,1	13
16,9	39
19,1	100
19,8	71
21,4	49
22,3 (széles)	36
23,7 (széles)	37
24,4	15
28,7	31

Ezen kívül az atorvasztatin kristályos X formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük  $2\theta$  értékekben kifejezve egy Inel (kapilláris) diffraktométeren:

5

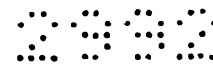
$2\theta$
4,7
5,2
5,8
6,9
7,9
9,2
9,6
10,2-10,4



11,9
16,2
16,9
19,1
19,9
21,5
22,3-22,6
23,7-24,0 (széles)
24,5
28,8

Ezen kívül a találmány az atorvasztatin kristályos X formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi szilárdfázisú  $^{13}\text{C}$  mágneses magrezonancia (ssNMR) spektrum jellemző, ahol a kémiai eltolódást milliomod részben (ppm) fejezzük ki.

Hozzárendelés	Kémiai eltolódás
C12 vagy C25	187,0
C12 vagy C25	179,5
C16	165,5
C16	159,4
<u>Aromás szénatomok</u>	137,9
C2-C5, C13-C18	134,8
C19-C24, C27-C32	129,4
	127,9
	123,2
	119,9
C8, C10	71,1



Hozzárendelés	Kémiai eltolódás
<u>Metilén szénatomok</u>	43,7
C6, C7, C9, C11	40,9
C33	26,4
	25,3
C34	20,3
	18,3

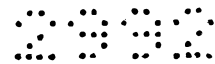
Ezen kívül a találmány atorvasztatin kristályos X formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi,  $\text{cm}^{-1}$ -ben megadott helyeken csúcsokat tartalmazó Raman spektrum jellemző:

5

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

A találmány hatodik megvalósítási módjának egy előnyös esetében az atorvasztatin kristályos X forma egy trihidrát.

10 A találmány hetedik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos XI formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakációs képpel jellemzünk egy Shimadzu diffraktométeren mérve  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzással.



<b>2θ</b>	<b>Relatív intenzitás (&gt;10%)<sup>a</sup></b>
10,8 (széles)	58
12,0	12
13,5	11
16,5	52
17,6-18,0 (széles)	35
19,7	82
22,3	100
23,2	26
24,4	28
25,8	17
26,5	30
27,3	31
28,7	19
29,5	12
30,9 (széles)	17
32,8 (széles)	11
33,6 (széles)	16
36,0 (széles)	15
38,5 (széles)	14

A találmány nyolcadik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos XII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi 5 2θ szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Shimadzu diffraktométeren mérve CuK<sub>α</sub> sugárással.

<b>2θ</b>	<b>Relatív intenzitás (&gt;10%)<sup>a</sup></b>
5,4	11
7,7	24

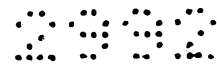


<b>2θ</b>	<b>Relatív intenzitás (&gt;10%)<sup>a</sup></b>
8,0	25
8,6	42
8,9	25
9,9	36
10,4 (széles)	24
12,5	18
13,9 (széles)	9
16,2	10
17,8	70
19,4	100
20,8	51
21,7	13
22,4-22,6 (széles)	18
24,3	19
25,5	24
26,2	11
27,1	8

<sup>a</sup> A 13,9-es (széles) 2θ relatív intenzitása 9, a 27,1-es 2θ relatív intenzitása 8.

- 5 Ezen kívül az atorvasztatin kristályos XII formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük 2θ értékekben kifejezve egy Inel (kapilláris) diffraktométeren:

<b>2θ</b>
5,4
7,7



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

Ezen kívül a találmány atorvasztatin kristályos XII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyre az alábbi,  $\text{cm}^{-1}$ -ben megadott helyeken csúcsokat tartalmazó Raman spektrum jellemző:

5

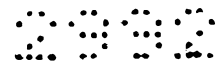
Raman spektrum
3064
2973
2926
1652
1603
1527

1470
1410
1367
1240
1159
1034
1002
823

A találmány kilencedik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos XIII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi 2 $\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Shimadzu diffraktométeren mérve CuK $\alpha$  sugárzással.

2 $\theta$	Relatív intenzitás (>10%) <sup>a</sup>
8,4	100
8,9	82
15,7 (széles)	45
16,4 (széles)	46
17,6 (széles)	57
18,1 (széles)	62
19,7 (széles)	58
20,8 (széles)	91
23,8 (széles)	57

A találmány tizedik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos XIV formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi 2 $\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal



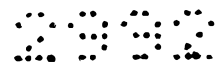
kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Bruker D5000 diffraktométeren mérve  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzással.

<b><math>2\theta</math></b>	<b>Relatív intenzitás (&gt;10%)<sup>a</sup></b>
5,4	41
6,7	31
7,7	100
8,1	35
9,0	65
16,5 (széles)	15
17,6 (széles)	17
18,0-18,7 (széles)	21
19,5 (széles)	18

- 5 A találmány tizenegyedik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos XV formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Bruker D5000 diffraktométeren mérve  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzással.

10

<b><math>2\theta</math></b>	<b>Relatív intenzitás (&gt;10%)<sup>a</sup></b>
5,7	26
6,1	21
6,8	18
7,5	39
8,1	39
8,5	42
9,5	33



10,5 (széles)	18
19,1- 19,6 (széles)	32

A találmány tizenkettedik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos XVI-os formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Bruker D5000 diffraktométeren mérve  $\text{CuK}\alpha$  sugárzással.

$2\theta$	Relatív intenzitás ( $>10\%$ ) <sup>a</sup>
5,2	37
6,4	34
7,5	100
8,7	79
10,5 (széles)	19
12,0 (széles)	10
12,7 (széles)	17
16,7	26
18,3 (széles)	27
19,5	23
20,1-20,4 (széles)	37
21,2-21,9 (széles)	32
22,9 - 23,3 (széles)	38
24,4 - 25,0 (széles)	35

Ezen kívül az atorvasztatin kristályos XVI formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük  $2\theta$  értékekben kifejezve egy Shimadzu diffraktométeren mérve  $\text{CuK}\alpha$  sugárzással.



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

Ezen kívül az atorvasztatin kristályos XVI formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük 2 $\theta$  értékekben kifejezve egy Inel (kapilláris) diffraktométeren:

5

2 $\theta$
5,1
6,2
7,3
8,7
10,2 (széles)
12,0 (széles)
12,7 (széles)
16,7
18,0 (széles)
19,5 (széles)
20,0-20,5 (széles)
21,5-21,6 (széles)
22,9-23,3 (széles)
24,0-25,0 (széles)

A találmány tizenharmadik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos XVII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Bruker D5000 diffraktométeren mérve  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzással.

$2\theta$	Relatív intenzitás ( $>10\%$ ) <sup>a</sup>
5,0	27
6,1	33
7,3	100
7,9	30
8,5	29
9,1	22
10,0	45
12,1 (széles)	24
14,8	17
16,0 -16,5 (széles)	20
17,5 (széles)	28
19,0 (széles)	46
19,5	65
20,2 (széles)	47
21,3	64
21,6	55
22,0	45

A találmány tizennegyedik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos XVIII formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi  $2\theta$  szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív in-

tenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy Bruker D5000 diffraktométeren mérve  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzással.

$2\theta$	Relatív intenzitás (>10%)
8,0	100
9,2 (széles)	52
9,7 (széles)	40
12,1	24
16,6 (széles)	48
18,5	67

- 5 Ezen kívül az atorvasztatin kristályos XVIII formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük  $2\theta$  értékekben kifejezve egy Shimadzu diffraktométeren mérve  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzással.

$2\theta$
7,7
9,3
9,9
12,2
16,8
18,5

- 10 Ezen kívül az atorvasztatin kristályos XVIII formájára az alábbi röntgen pordiffrakciós képet mértük  $2\theta$  értékekben kifejezve egy Inel (kapilláris) diffraktométeren:

2θ
7,9
9,2 (széles)
9,8 (széles)
12,2 (széles)
16,7 (széles)
18,5

A találmány tizenötödik megvalósítási módja atorvasztatin kristályos XIX formájára és ennek hidrátjára vonatkozik, amelyet az alábbi 2θ szögekkel és 10% relatív intenzitásnál nagyobb relatív intenzitásokkal kifejezett röntgen pordiffrakciós képpel jellemzünk egy 5 Bruker D5000 diffraktométeren mérve CuK<sub>α</sub> sugárzással.

2θ	Relatív intenzitás (>10%)
5,2	32
6,3	28
7,0	100
8,6	74
10,5	34
11, 6 (széles)	26
12,7 (széles)	35
14,0	15
16,7 (széles)	30
18,9	86
20,8	94
23,6 (széles)	38
25,5 (széles)	32

Az atorvasztatin új kristályos formái HMG-CoA reduktáz inhibitoroként hasznosak lipidszint-csökkentő és koleszterinszint-csökkentő szerekként, valamint csontritkulás és Alzheimer-kór kezelésére szolgáló szerekként.

5 A találmány egy ismét további megvalósítási módját képezi egy gyógyászati készítmény atorvasztatin kristályos V formája, VI formája, VII formája, VIII formája, IX formája, X formája, XI formája, XII formája, XIII formája, XIV formája, XV formája, XVI formája, XVII formája, XVIII formája vagy XIX formája hatásos mennyiségé-  
 10 nek beadására egységdózis formában a fent említett kezelési eljárásokban. Végül a találmány tárgyát képezik az atorvasztatin V formájának, VI formájának, VII formájának, VIII formájának, IX formájának, X formájának, XI formájának, XII formájának, XIII formájának, XIV formájának, XV formájának, XVI formájának, XVII formájának,  
 15 XVIII formájának és XIX formájának előállítási eljárásai.

A találmányt az alábbiakban nem korlátozó értelmű példákkal szemléltetjük, amelyek a csatolt 1-35. ábrákra hivatkoznak; ezek rövid ismertetését az alábbiakban adjuk meg.

Az 1. ábrán az atorvasztatin V formájának diffraktogramját adjuk  
 20 meg, amelyet Shimadzu XRD-6000 diffraktométeren vettünk fel.

A 2. ábrán az atorvasztatin VI formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Shimadzu XRD-6000 diffraktométeren vettünk fel.

A 3. ábrán az atorvasztatin VII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Shimadzu XRD-6000 diffraktométeren vettünk fel.

25 A 4. ábrán az atorvasztatin VIII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Shimadzu XRD-6000 diffraktométeren vettünk fel.

Az 5. ábrán az atorvasztatin IX formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Shimadzu XRD-6000 diffraktométeren vettünk fel.

30 A 6. ábrán az atorvasztatin X formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Shimadzu XRD-6000 diffraktométeren vettünk fel.



A 7. ábrán az atorvasztatin XI formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Shimadzu XRD-6000 diffraktométeren vettünk fel.

A 8. ábrán az atorvasztatin XII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Shimadzu XRD-6000 diffraktométeren vettünk fel.

5 A 9. ábrán az atorvasztatin XIII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Shimadzu XRD-6000 diffraktométeren vettünk fel.

A 10. ábrán az atorvasztatin XIV formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Bruker D 5000 diffraktométeren vettünk fel.

10 A 11. ábrán az atorvasztatin XV formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Bruker D 5000 diffraktométeren vettünk fel.

A 12. ábrán az atorvasztatin XVI formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Bruker D 5000 diffraktométeren vettünk fel.

15 A 13. ábrán az atorvasztatin XVII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Bruker D 5000 diffraktométeren vettünk fel.

A 14. ábrán az atorvasztatin XVIII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Bruker D 5000 diffraktométeren vettünk fel.

A 15. ábrán az atorvasztatin XIX formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Bruker D 5000 diffraktométeren vettünk fel.

20 A 16. ábrán az atorvasztatin V formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Inel XRG-3000 diffraktométeren vettünk fel.

A 17. ábrán az atorvasztatin VI formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Inel XRG-3000 diffraktométeren vettünk fel.

25 A 18. ábrán az atorvasztatin VII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Inel XRG-3000 diffraktométeren vettünk fel.

A 19. ábrán az atorvasztatin VIII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Inel XRG-3000 diffraktométeren vettünk fel.

A 20. ábrán az atorvasztatin IX formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Inel XRG-3000 diffraktométeren vettünk fel.

30 A 21. ábrán az atorvasztatin X formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Inel XRG-3000 diffraktométeren vettünk fel.

A 22. ábrán az atorvasztatin XII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Inel XRG-3000 diffraktométeren vettünk fel.

A 23. ábrán az atorvasztatin XVI formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Inel XRG-3000 diffraktométeren vettünk fel.

5 A 24. ábrán az atorvasztatin XVIII formájának diffraktogramját adjuk meg, amelyet Inel XRG-3000 diffraktométeren vettünk fel.

A 25. ábrán az atorvasztatin V formájának szilárd fázisú  $^{13}\text{C}$  mágneses magrezonancia spektrumát mutatjuk be, ahol a forgatásos oldalcsúcsokat csillaggal jelezzük.

10 A 26. ábrán az atorvasztatin VI formájának szilárd fázisú  $^{13}\text{C}$  mágneses magrezonancia spektrumát mutatjuk be, ahol a forgatásos oldalcsúcsokat csillaggal jelezzük.

A 27. ábrán az atorvasztatin VII formájának szilárd fázisú  $^{13}\text{C}$  mágneses magrezonancia spektrumát mutatjuk be, ahol a forgatásos  
15 oldalcsúcsokat csillaggal jelezzük.

A 28. ábrán az atorvasztatin VIII formájának szilárd fázisú  $^{13}\text{C}$  mágneses magrezonancia spektrumát mutatjuk be, ahol a forgatásos oldalcsúcsokat csillaggal jelezzük.

A 29. ábrán az atorvasztatin X formájának szilárd fázisú  $^{13}\text{C}$   
20 mágneses magrezonancia spektrumát mutatjuk be

A 30. ábrán az V forma Raman spektrumát mutatjuk be.

A 31. ábrán az VI forma Raman spektrumát mutatjuk be.

A 32. ábrán az VII forma Raman spektrumát mutatjuk be.

A 33. ábrán az VIII forma Raman spektrumát mutatjuk be.

25 A 34. ábrán az X forma Raman spektrumát mutatjuk be.

A 35. ábrán az XII forma Raman spektrumát mutatjuk be.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmány szerinti megoldást.

30 Az atorvasztatin kristályos V formáját, VI formáját, VII formáját, VIII formáját, IX formáját, X formáját, XI formáját, XII formáját, XIII formáját, XIV formáját, XV formáját, XVI formáját, XVII formáját, XVIII formáját és XIX formáját jellemezhetjük röntgen

pordiffrakciós képükkel, a szilárdfázisú mágneses magrezonancia spektrumukkal (NMR) és/vagy Raman spektrumukkal.

**Porröntgen diffrakció**

**V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII,  
5 XVIII és XIX forma**

Az atorvasztatin V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII és XIX formáit röntgen pordiffrakciós képükkel jellemeztük. Az atorvasztatin V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII és XIII formáinak röntgen pordiffrakciós képét Shimadzu XRD-6000  
10 röntgen pordiffraktométerrel vettük fel  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás alkalmazásával. A műszert egy finom fókuszú röntgensóvel szereltük fel. A cső feszültségét és áramerősségét 40 kV-ra, illetve 40 mA-re állítottuk be. A divergenciarést és a szórórést  $1^\circ$ -ra állítottuk be, és a befogadó rést 0,15 mm-re állítottuk be. Az eltérített (diffraktált) sugárzást NaI  
15 szcintillációs detektorral detektáltuk. Egy theta-két theta folyamatos scan-t használtuk  $3^\circ/\text{perc}$  sebességgel ( $0,4 \text{ sec}/0,02^\circ$  lépés),  $2,5\text{-}40^\circ$   $2\theta$ -ig. Minden nap vizsgáltunk egy szilikon standardot, hogy ellenőrizzük a műszer beállítását. A XIV, XV, XVI, XVII, XVIII és XIX formák röntgen pordiffrakciós képeit egy Bruker D5000 diffraktométer alkalmazásával vettük fel a réz sugárzásának alkalmazásával, fix  
20 résekkel (1,0, 1,0, 0,5 mm) és egy Kevex szilárdtest detektorral. Az adatokat  $3,0$  foktól  $40,0$   $2\theta$  fokig gyűjtöttük  $0,04$  fokos lépésmérettel és  $1,0$  másodperces lépésidejűvel. Megjegyezzük, hogy a Bruker Instruments cég megvette a Siemens céget; így a Bruker D 5000 típusú műszer lényegében ugyanaz, mint a Siemens D 5000.  
25

A V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XVI és XVIII formák röntgen pordiffrakciós képeit felvettük egy Inel diffraktométerrel is. A röntgen pordiffrakciós elemzéseket egy Inel XRG-3000 típusú diffraktométerrel vettük fel egy ívelt helyzetérzékelő (Curved Position  
30 Sensitive, CPS) detektorral felszerelve  $120$  fokos  $2\theta$  tartománnyal. Valós idejű adatokat gyűjtöttünk be  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás alkalmazásával



mintegy  $4^\circ 2\theta$ -tól  $0,03^\circ 2\theta$  felbontással. A cső feszültségét és áramerősségét 40 kV-ra illetve 30 mA-re állítottuk be. A mintákat az elemzéshez úgy készítettük elő, hogy vékony falú üvegapillárisokba töltöttük. Minden kapillárist egy goniométer fejre szereltünk fel,  
5 amelyet monitoroztunk, hogy lehetővé tegyük a kapilláris forgatását az adatgyűjtés során. A műszer kalibrálását szilikon referencia standard alkalmazásával végeztük naponta. Az ábrákon bemutatott rendelkezésre álló Inel diffraktogramoknál nem alkalmaztunk alapvonal kivonást. Ezekből a diffraktogramokból az intenzitások kiszámítása  
10 szakember számára nyilvánvaló, és magában foglalja az alapvonal kivonását a háttér szórásának (például a kapillárisról történő szóródás) figyelembe vétele céljából.

Egy röntgen pordiffrakciós mérés végrehajtásához egy Shimadzu vagy Bruker készüléknél, mint amelyeket az itt közölt mérésekhez  
15 használtunk, a mintát jellemzően egy üreggel rendelkező tartóba helyezük. A minta port egy üveglemezzel vagy valami hasonlóval lenyomjuk, hogy véletlenszerű felszín és megfelelő minta magasságot biztosítsunk. A mintatartót ezután a műszerbe (Shimadzu vagy Bruker) helyezük. A röntgensugárforrást a minta fölé pozicionáljuk,  
20 kezdetben a tartó síkjához képest kis szögben, és egy íven keresztül mozgatjuk úgy, hogy állandóan nőjön a beeső sugár és a tartó síkja közötti szög. Az ilyen porröntgen elemzéseknél kapott mérési különbségek több tényezőtől adódnak, mint például: (a) hibák a mintaelőkészítésben (például mintamagasság), (b) műszer hibák (pél-  
25 dául lapos mintáknál adódó hibák), (c) kalibrálási hibák, (d) a kezelő hibái (ideértve azokat a hibákat, amik a csúcs helyzetének meghatározásakor lépnek fel) és (e) preferált orientáció. A kalibrációs hibák és a minta magassági hibák gyakran az összes csúcshoz ugyanabba az irányba ugyanolyan mennyiséggel történő eltolódásához vezetnek. Egy  
30 sima tartón a minta magasságában tapasztalható kis különbségek az XRPD csúcsok helyzetének nagymértékű elmozdulásához vezetnek. Egy szisztematikus vizsgálat azt mutatta, hogy egy Shimadzu XRD-



-6000 alkalmazásával a jellemző Bragg-Brentano konfigurációban 1 mm különbség a minta magasságban egészen  $1^\circ 2\theta$  nagyságú csúcseltolódáshoz vezet [Chen és munkatársai: *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **26**, 63 (2001)]. Ezeket az eltolódásokat azonosíthatjuk a röntgen diffraktogramból és kiküszöbölhetjük úgy, hogy kompenzáljuk az eltolódást (szisztematikus korrekciós faktort alkalmazva minden csúcshelyzet értékre) vagy újra kalibráljuk a műszert. Ezzel szemben az itt alkalmazott Inel berendezésnél a mintát egy kapillárisba helyezük, amelyet a műszer közepébe helyezünk el. Ez minimalizálja a mintamagasságból adódó hibákat (a) és a preferált orientációból (e) adódó hibákat. Mivel kapillárisok alkalmazása esetén a mintamagasságot nem kézzel állítjuk be, az Inel mérésekből kapott csúcshelyzetek jellemzően pontosabbak, mint a Shimadzu vagy a Bruker műszerrel kapottak. Ahogy fent említettük, lehetséges a különböző berendezésekből kapott mérések kiigazítása szisztematikus korrekciós tényező alkalmazásával, hogy a csúcshelyzeteket egyezésbe hozzuk. Általában ez a korrekciós tényező a Shimadzu és a Bruker berendezéssel kapott csúcs helyzeteket egyezésbe hozza az Inel mérésekkel, és ennek értéke a  $0-0,2^\circ 2\theta$  tartományban van.

20 Az 1. táblázatban felsoroljuk a mintánál a 10%-nál nagyobb relatív intenzitású összes  $2\theta$  szöget és relatív intenzitást az atorvasztatin kristályos V-XIX formáira. A táblázatban megadott számok kerekített számok.

**1. táblázat: Az V-XIX formák 10%-ánál nagyobb relatív intenzitású összes diffrakciós vonalának intenzitása és csúcshelyzete (Shimadzu diffraktométeren mérve)**

V forma	VI forma		VII forma		VIII forma		IX forma		X forma		XI forma		XII forma	
	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)
4,9*	7,2	11	8,6	76	7,5	61	8,8	50	4,7	35	10,8*	58	5,4	11
6,0	8,3	77	10,2	70	9,2	29	9,4*	32	5,2	24	12,0	12	7,7	24
7,0	11,0	20	12,4*	12	10,0	16	11,2-11,7*	26	5,8	11	13,5	11	8,0	25
8,0*	12,4	11	12,8*	15	12,1	10	16,7	59	6,9	13	16,5	52	8,6	42
8,6	13,8	9	17,6	20	12,8	6	17,5*	33	7,9	53	17,6-18,0*	35	8,9	25
9,9	16,8	14	18,3*	43	13,8	4	19,3*	55	9,2	56	19,7	82	9,9	36
16,6	18,5	100	19,3	100	15,1	13	21,4*	100	9,5	50	22,3	100	10,4*	24
19,0	19,7*	22	22,2*	14	16,7*	64	22,4*	33	10,3*	13	23,2	26	12,5	18
21,1	20,9	14	23,4*	23	18,6*	100	23,2*	63	11,8	20	24,4	28	13,9*	9
	25,0*	15	23,8*	26	20,3*	79	29,0*	15	16,1	13	25,8	17	16,2	10
			25,5*	16	21,2	24			16,9	39	26,5	30	17,8	70
					21,9	30								
					22,4	19			19,1	100	27,3	31		

\* széles

5<sup>a</sup> Az V forma 4,9 (széles) 2θ relatív intenzitása 9; a VI forma 13,8 2θ-é 9; a VIII forma 12,8 2θ-é 6 és a 13,8 2θ-é 4; és a XII forma 13,9 (széles) 2θ-é 9 és a 27,1 2θ-é 8.



1. táblázat: Az V-XIX formák 10%-ánál nagyobb relatív intenzitású összes diffrakciós vonalának intenzitása és csúcshelyzete (Shimadzu diffraktométeren mérve)

V forma		VI forma		VII forma		VIII forma		IX forma		X forma		XI forma		XII forma	
2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)
					25,8	33		19,8	71	28,7	19	19,4	100		
					26,5	20		21,4	49	29,5	12	20,8	51		
					27,4*	38		22,3*	36	30,9*	17	21,7	13		
					30,5	20		23,7*	37	32,8*	11	22,4-	18		
												-22,6			
												*			
								24,4	15	33,5*	15	24,3	19		
								28,7	31	36,0*	15	25,5	24		
										38,5*	14	26,2	11		
												27,1	8		

\* széles

<sup>a</sup> Az V forma 4,9 (széles) 2θ relatív intenzitása 9; a VI forma 13,8 2θ-é 9; a VIII forma 12,8 2θ-é 6 és a 13,8 2θ-é 4; és a XII forma 13,9 (széles) 2θ-é 9 és a 27,1 2θ-é 8.





1. táblázat: Az V-XIX formák 10%-ánál nagyobb relatív intenzitású összes diffrakciós vonalának intenzitása és csúcshelyzete (Shimadzu diffraktométeren mérve)

XIII forma 2θ	XIV forma		XV forma		XVI forma		XVII forma		XVIII forma		XIX forma		
	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	Relatív intenzitás (>10%)	2θ	
8,4	100	5,4	41	5,7	2,6	5,2	37	5,0	27	8,0	100	5,2	32
8,9	82	6,7	31	6,1	21	6,4	34	6,1	33	9,2*	52	6,3	28
15,7*	45	7,7	100	6,8	18	7,5	100	7,3	100	9,7*	40	7,0	100
16,4*	46	8,1	35	7,5	39	8,7	79	7,9	30	12,1	24	8,6	74
17,6*	57	9,0	65	8,1	39	10,5*	19	8,5	29	16,6*	48	10,5	34
18,1*	62	16,5*	15	8,5	42	12,0*	10	9,1	22	18,5	67	11,6*	26
19,7*	58	17,6*	17	9,5	33	12,7*	17	10,0	45			12,7*	35
20,8*	91	18,0- -18,7*	21	10,5*	18	16,7	26	12,1*	24			14,0	15
23,8*	57	19,5*	18	19,1- -19,6*	32	18,3*	27	14,8	17			16,7*	30
						19,5	23	16,0-16,5*	20			18,9	86
						20,1-20,4*	37	17,5*	28			20,8	94
						21,2-21,9*	32	19,0*	46			23,6*	38
						22,9-23,3*	38	19,5	65			25,5*	32
						24,4-25,0*	35	20,2*	47				
								21,3	64				
								21,6	55				
								22,0	45				

\* széles

<sup>a</sup> Az V forma 4,9 (széles) 2θ relatív intenzitása 9; a VI forma 13,8 2θ-é 9; a VIII forma 12,8 2θ-é 6 és a 13,8 2θ-é 4; és a XII forma 13,9 (széles) 2θ-é 9 és a 27,1 2θ-é 8.



Mivel az atorvasztatinnak csak 19 kristályos formája ismert, mindegyik forma azonosítható és megkülönböztető a többi kristályos formától, akár vonalak kombinációjával, akár egy képpel, amely különböző a többi forma röntgen pordiffrakciós képétől.

- 5 A 2. táblázatban például az atorvasztatin V-XIX formái  $2\theta$  csúcsainak kombinációit soroljuk fel, azaz olyan röntgen pordiffrakciós vonalakat, amelyek egyediek az egyes formáknál. Az 5 969 156 és a 6 121 461 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ismertetett atorvasztatin I-IV formákat összehasonlításképpen feltüntetjük.

2. táblázat: I-XIX formák egyedi 20 csúcs kombinációi

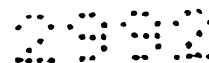
I forma	II forma	III forma	IV forma	V forma	VI forma	VII forma	VIII forma	IX forma	X forma
9,0	8,5	8,3	4,7	6,0	7,2	8,6	7,5	8,8	4,7
9,3	9,0	16,4	5,2	7,0	8,3	10,2	9,2	9,4*	6,9
10,1	17,1-17,4	19,9	7,7	8,0*	11,0	12,8*	10,0	16,7	7,9
10,4	20,5	24,2	9,4	9,9	18,5	17,6	16,7*	17,5*	9,2
11,7			10,1	16,6		18,3*	18,6*	19,3*	9,5
12,0						19,3	20,3*	21,4*	19,1
16,8								29,0*	19,8
								30,0	

X forma	XII forma	XIII forma	XIX forma	XV forma	XVI forma	XVII forma	XVIII forma	XIX forma
10,8*	7,7	8,4	5,4	5,7	5,2	6,1	8,0	5,5
16,5	8,0	8,9	6,7	6,1	6,4	7,3	9,2*	7,0
19,7	8,6	20,8*	7,7	7,5	7,5	7,9	16,6*	8,6
22,3	8,9	23,8*	8,1	8,1	8,7	10,0	18,5	10,5
	9,9		9,0	8,5	16,7	19,0*		12,7*
	17,8			9,5	20,1-20,4*	19,5		18,9
	19,4			19,1- -19,6*	22,9-23,3*	21,3		20,8
						21,6		

\* széles

5 Az I-XIII formákat Shimadzu XRD-6000 diffraktométerrel mértük. A XIV-XIX formákat Bruker D 5000 diffraktométerrel mértük. A II forma 20 csúcsait az 5 969 156 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratból vettük át.





## Szilárdfázisú mágneses magrezonancia (NMR)

### A módszer

A szilárdfázisú  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumokat 270 vagy 360 MHz Tecmag berendezés alkalmazásával vettük fel. Nagyenergiájú proton szétcsatolást és mintegy 4,7 és 4,2 kHz vagy 4,6 és 4,0 kHz mágikus szög alatti forgatásos ("magic-angle spinning", MAS) keresztpolarizációt használtunk a 68 MHz-es ( $^{13}\text{C}$  frekvencia) adatgyűjtéshez, és 4,9 és 4,4 kHz-est használtunk a 91 MHz-es ( $^{13}\text{C}$  frekvencia) adatgyűjtéshez. A mágikus szöget (magic angle) a KBr bróm jelével állítottuk be az oldalcsúcsok (side bands) detektálásával. A mintát egy 7 mm-es Doty rotorba töltöttük, és ezt használtuk fel mindegyik vizsgálathoz. A kémiai eltolódásokhoz külső referenciaként adamantint használtunk a X forma kivételével, ahol a kémiai eltolódásértékek önkéntesek.

A 3. táblázatban az atorvasztatin kristályos V, VI, VII, VIII és X formájának szilárdfázisú NMR spektrumát mutatjuk be. A számozást az (1') szerkezeti képletben mutatjuk be.

### 3. táblázat

#### Az atorvasztatin V, VI, VII, VIII és X formáinak kémiai eltolódásai

20

Kémiai eltolódások				
V	VI	VII	VIII	X
185,7		186,5	186,1	187,0
		183,3	179,5	
176,8	176,5	176,8		179,5
166,9	168,2	166,5	167,9	165,5
	163,1		161,0	
	159,8	159,2		159,4
138,7	136,8	137,6	139,4	137,9
136,3			132,9	134,8
133,0				
				129,4
128,4	127,8	128,3	128,7	127,9
			124,7	123,2



Kémiai eltolódások				
V	VI	VII	VIII	X
122,0	122,3	122,3		
			121,8	
	118,8	119,2		119,9
117,0				
116,3			116,6	
	113,7			
	88,2	74,5		
	79,3			
	70,5	70,3		71,1
68,0		68,3	67,0	
		66,2		
43,1	43,3	43,5	43,3	43,7
		40,3		
	36,9			40,9
	31,9			
25,6	25,9	26,3	26,7	26,4
		24,9	24,7	25,3
	22,5	20,2	20,9	20,3
19,9			20,1	
				18,3

V, VI, VII, VIII és X formák: A 20-nál nagyobb relatív intenzitású csúcsokat mutatjuk itt be (4,5, 4,6, 4,7 vagy 4,9 kHz CPMAS). A spektrumokat két különböző mágikus szög alatti forgatási sebességgel vettük fel a forgatási oldalcsúcsok meghatározásához.

X forma: a 20-nál nagyobb relatív intenzitású csúcsokat mutatjuk itt be (5,0 kHz CPMAS).

A 4. táblázatban egyedülálló szilárdfázisú NMR csúcsokat mutatunk be az atorvasztatin V, VI, VII, VIII és X formáira, azaz  $\pm 1,0$  ppm-en belüli csúcsokat. Az atorvasztatin I-IV formáit összehasonlításképpen feltüntetjük.

4. táblázat I-VIII és X formák egyedi szilárdfázisú NMR csúcsai

I forma	II forma	III forma	IV forma	V forma	VI forma	VII forma	VIII forma	X forma
182,8	181,0	161,0	181,4	176,8	163,1	183,3	132,9	18,3
131,1	163,0	140,1	63,5		36,9	176,8		
73,1	161,0	131,8	17,9		31,9	74,5		
64,9	140,5	69,8						
		35,4						



## Raman spektroszkópia

### Módszer

A Raman spektrumot egy Nicolet Magna 860 Fourier transzformációs infravörös spektrométerhez csatlakoztatott Raman kiegészítő berendezéssel vettük fel. A kiegészítő berendezés 1064 nm-es gerjesztési hullámhosszt és mintegy 0,45 W neodínium-doppolt ittrium-alumínium gránát (Nd:YAG) lézer energiát használ. A spektrum 64 vagy 128 összeadott scant reprezentál, amelyet  $4 \text{ cm}^{-1}$  felbontással vettünk fel. A mintát úgy készítettük elő az elemzéshez, hogy annak egy részét egy 5 mm-es átmérőjű üvegcsőbe töltöttük, és ezt a csövet a spektrométerbe helyeztük. A spektrométert a használatkor kénnel és ciklohexánnal kalibráltuk (a hullámhosszra).

Az 5. táblázatban bemutatjuk az atorvasztatin V, VI, VII, VIII, X és XII formáinak Raman spektrumát.

15

### 5. táblázat

Az atorvasztatin V, VI, VII, VIII, X és XII formái Raman csúcsainak listája

V forma	VI forma	VII forma	VIII forma	X forma	XII forma
3062	3058	3060	3065	3062	3064
					2973
	2935	2927	2923	2911	2926
1652	1651	1649	1658	1650	1652
1604	1603	1603	1603	1603	1603
1528	1556	1524	1531	1525	1527
	1525		1510		
			1481		
1478	1478	1476		1478	1470
1440					
1413	1412	1412	1413	1411	1410
1397		1397			



1368		1368		1369	1367
				1240	1240
1158	1157	1159		1158	1159
1034		1034		1034	1034
1001	997	998	997	999	1002
825		824		824	823
245					
224					
130					
		114	121	116	

A 20-nál nagyobb relatív intenzitású csúcsokat mutatjuk be.

A 6. ábrán az atorvasztatin V, VI, VII, VIII, X és XII formáinak egyedi Raman csúcsait soroljuk fel, azaz csak egy másik forma rendelkezik egy  $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$ -en belüli csúccsal. A VI és X formák esetében ez a csúcsok egy egyedi kombinációja. Az atorvasztatin I-IV formáit összehasonlítás céljából bemutatjuk.

6. táblázat: Az I-VIII, X és XII formák egyedi Raman csúcsai

I forma	II forma	III forma	IV forma	V forma	VI forma*	VII forma	VIII forma	X forma*	XII forma
3080	1663	2938	423	1440	3058	1397	1510	3062	2973
1512	359	1660	215	1397	2935		1481	2911	
1439		1510	132	130	1556		1413	1525	
142		1481			1525		121	1240	
		1427							
		1182							
		859							

\* Raman csúcsok egyedi kombinációja





Az atorvasztatin kristályos, találmány szerinti V-XIX formái létezhetnek vízmentes formákban, valamint hidratált és szolvatált formákban is. A hidratált formák általában egyenértékűek a nem hidratált formákkal, és a találmány oltalmi körébe tartozónak tekintjük ezeket. A kristályos XIV forma mintegy 6 mol vizet tartalmaz. A XIV forma előnyösen 6 mol vizet tartalmaz. Az atorvasztatin kristályos V, X és XV formája mintegy 3 mol vizet tartalmaz. Az atorvasztatin V, X és XV formája előnyösen 3 mol vizet tartalmaz.

A kristályos VII forma mintegy 1,5 mol vizet tartalmaz. Az atorvasztatin VII formája előnyösen 1,5 mol vizet tartalmaz. A kristályos VIII forma mintegy 2 mol vizet tartalmaz. Az atorvasztatin VIII formája előnyösen 2 mol vizet tartalmaz.

A kristályos XVI-XIX formák létezhetnek szolvátként is.

Az atorvasztatin találmány szerinti kristályos formái, amelyek ekvivalens porröntgen diffaktogramokkal, ssNMR vagy Raman spektrumokkal rendelkeznek, a találmány oltalmi körébe tartoznak, függetlenül a hidratáció és/vagy szolvatáció mértékétől.

A kristályos formáknak általában előnyös tulajdonságai lehetnek. Egy polimorfot, szolvátot vagy hidrátot annak kristályszerkezetével és tulajdonságaival definiálunk. A kristályszerkezet megkapható röntgen adatokból vagy megközelíthető más adatokból. A tulajdonságokat vizsgálatokkal határozzuk meg. A vegyi képlet és a kémiai szerkezet nem ismerteti vagy nem sugallja semelyik adott polimorf vagy kristályos hidrát forma kristályos szerkezetét. Nem lehet megbizonyosodni egy adott kristályos forma felől a vegyi képlet alapján, és a vegyi képlet nem árulja el, hogyan kell azonosítani egy adott kristályos szilárd formát vagy leírni annak tulajdonságait. Míg a kémiai vegyületek három állapotban – szilárd, oldat és gáz – létezhetnek, a kristályos szilárd formák csak szilárd állapotban léteznek. Ha egy kémiai vegyületet feloldunk vagy megolvasztunk, a kristályos szilárd forma tönkremegy és többé nem létezik [Wells, J. I., Aulton, M.E., *Pharmaceutics. The 'Science of Dosage Form Design. Reformulation*, Aulton M. E., szerkesztő, Churchill Livingstone, 13, 237 (1988)].



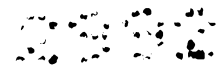
Az atorvasztatin itt ismertetett új kristályos formái előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek. A VII forma jó kémiai stabilitással rendelkezik, amely hasonló az I formához (ez utóbbit az 5 969 156 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ismertetik). Mivel az atorvasztatin nem kristályos formái kémiaailag nem stabilak, ez egy jelentős előny, ami hosszabb eltarthatósági időben és hosszabb lejáratidőben nyilvánulhat meg. A VII formát előállíthatjuk acetone és víz elegyből, míg az I formát a toxikusabb metanol/víz rendszerből állítják elő. A VII forma a szeszkvihidrát, és kevesebb vizet tartalmaz, ami azt jelenti, hogy egy tömegegységnyi VII forma több atorvasztatin molekulát tartalmaz, vagyis nagyobb a hatékonysága.

Egy anyagnak az a képessége, hogy ipari méretekben jól tablettázható, a hatóanyag különböző fizikai tényezőitől függ, mint például a tablettázási indexek, amelyeket a Hiestand H. és Smith D., *Indices of Tableting Performance, Powder Technology*, **38**, 145-159 (1984) szakirodalmi helyen ismertetnek. Ezeket az indexeket használhatjuk az atorvasztatin kalcium olyan formáinak azonosítására, amelyek jobb tablettázási tulajdonságokkal rendelkeznek. Az egyik ilyen index a törékenységi index (Brittle Fracture Index, rövidítve: BFI), amely a törékenységet tükrözi, és 0-tól (jó - azaz kismértékű törékenység) 1-ig (rossz - azaz nagymértékű törékenység) terjed. Például a VII forma BFI értéke 0,09, míg az I forma BFI értéke 0,81. Így a VII forma kevésbé törékeny, mint az I forma. Ez a kisebb mértékű törékenység a tabletták előállításánál nagyobb mértékű könnyebbséget jelent.

Ezen kívül a VIII formának is kevesebb a víztartalma, mint az I formának (dihidrát vs trihidrát), így 1 g VIII forma több atorvasztatin molekulát tartalmaz.

A X forma olyan szempontból előnyös, hogy előállítható a kevésbé toxikus izopropanol (IPA) - víz rendszerből, így elkerülhető a toxikusabb metanol-víz rendszer alkalmazása.

A XII formának van a legmagasabb olvadáspontja (210,6). Mivel a magas olvadáspont összefügg a magas hőmérsékleten tapasztalt stabili-



tással, ez azt jelenti, hogy ez a forma a legstabilabb az olvadáspont körüli hőmérsékleteken. A magas olvadáspontú formák előnyösek lehetnek, ha a feldolgozási eljárásoknál magas hőmérsékletet alkalmaznak. A XII forma is előállítható a kevésbé toxikus tetrahidrofurán (THF) - víz rendszerből.

A XIV formát a kevésbé toxikus THF - víz rendszerből állítjuk elő.

A találmány tárgyát képezik eljárások az atorvasztatin kristályos V-XIX formáinak előállítására, melyek szerint atorvasztatint oldószerrel készített oldatból olyan körülmények között kristályosítjuk ki, amelyek atorvasztatin kristályos V-XIX formáit eredményezik.

A pontos körülmények, amelyek között az atorvasztatin kristályos V-XIX formái képződnek, tapasztalatilag meghatározhatók, és csak korlátozott számú eljárást tudunk megadni, amelyek alkalmasnak bizonyultak a gyakorlatban.

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk és beadhatjuk számos különféle orális és parenterális dózisformában. Így a találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk injekció útján, azaz intravénásan, intramuszkulárisan, intrakután, szubkután, intraduodenálisan vagy intraperitoneálisan. A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk inhaláció útján is, például intranazálisan. Ezen kívül a találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk transzdermálisan is. Szakember számára nyilvánvaló, hogy az alábbi dózisformák tartalmazhatják aktív vegyületként a találmány szerinti vegyületek bármelyikét vagy egy megfelelő gyógyszerilag elfogadható sóját.

A találmány szerinti vegyületekből gyógyszerilag elfogadható készítmények előállításához a gyógyszerilag elfogadható hordozóanyagok lehetnek akár szilárdak, akár folyékonyak. A szilárd formájú készítmények közé tartoznak porok, tabletták, pirulák, kapszulák, ostyák, kúpok és diszpergálható granulátumok. Szilárd hordozóanyag lehet egy vagy több olyan anyag, amely működhet hígítószerként, aromaanyagként, szolubilizálószerként, síkosítószerként, szuszpendálószerként, kötőanyagként, tartó-

sítószerként, tablettaszétesést elősegítő szerként vagy kapszulázóanyagként is.

Poroknál a hordozóanyag finoman elosztatott szilárd anyag, amely el van keverve a finoman elosztatott aktív vegyülettel.

5       Tablettáknál az aktív összetevőt a szükséges kötő tulajdonságokkal rendelkező hordozóanyaggal megfelelő arányban elkeverjük, és a kívánt alakra és méretre tömörítjük.

10       A porok és tabletták előnyösen az aktív összetevőt mintegy 2-10-től mintegy 70% arányig tartalmazzák. Az alkalmas hordozóanyagok a magnézium-karbonát, a magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakant, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-  
15       metil-cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj és más hasonlók. A "készítmény" kifejezés alatt értjük az aktív összetevőnek egy kapszulázóanyaggal, mint hordozóanyaggal alkotott formuláját is, amely  
20       egy olyan kapszulát eredményez, amelyben az aktív összetevőt hordozóanyagokkal vagy anélkül körülveszi egy hordozó, amely így kapcsolatban áll vele. Hasonlóan ideértjük az ostyaféleségeket és a gyógycukorkákat is. A tabletták, porok, kapszulák, pirulák, ostyák és gyógycukorkák alkalmazhatók szilárd dózisformákként orális beadás céljából.

25       Kúpok előállításához alacsony olvadáspontú viaszt, így például zsírsav-gliceridek keverékét vagy kakaóvaját először megolvasztunk, és az aktív összetevőt ebben homogéne elosztatjuk keveréssel. A megolvasztott homogén keveréket ezután az alkalmas méretű formákba öntjük, hagyjuk lehűlni és megszilárdulni.

30       A folyadék formájú készítmények közé tartoznak az oldatok, szuszpenziók, retenciós beöntések és emulziók, például vizes vagy vizes propilén-glikolos oldatok. Parenterális injekciókhoz a folyadék készítményeket formulázhatjuk vizes polietilén-glikolos oldatban.

35       Orális alkalmazásra szánt vizes oldatokat előállíthatunk úgy, hogy a hatóanyagot vízben oldjuk és kívánság szerint alkalmas színezékeket, aromaanyagokat, stabilizálószereket és sűrítőszeret adunk hozzá.



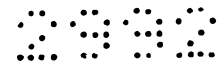
Orális alkalmazásra szánt vizes szuszpenziókat előállíthatunk úgy, hogy a finoman eloszlatott hatóanyagot vízben viszkózus anyaggal diszpergáljuk, így például természetes vagy szintetikus gumikkal, gyan-  
tákkal, metil-cellulózzal, nátrium-karboxi-metil-cellulózzal vagy más jól  
5 ismert szuszpendálószerrel.

Ide tartoznak szilárd formájú készítmények is, amelyeket arra szá-  
nunk, hogy röviddel a felhasználás előtt folyékony készítményekké ala-  
kítsuk át orális beadás céljából. Az ilyen folyadék formák közé tartoznak  
oldatok, szuszpenziók és emulziók. Ezek a készítmények a hatóanyagon  
10 kívül tartalmazhatnak színezékeket, aromaanyagokat, stabilizálószereket,  
puffereket, mesterséges és természetes édesítőket, diszpergálószereket,  
sűrítőszeret, szolubilizálószereket és más hasonlókat.

A gyógyászati készítmény előnyösen egységdózis formájában van.  
Ilyen formában a készítményt tovább osztjuk egységdózisokra, amelyek a  
15 hatóanyag megfelelő mennyiségét tartalmazzák. Az egységdózis forma  
lehet egy csomagolt készítmény, ahol a csomag a készítmény különálló  
egységeit tartalmazza, így például csomagolt tabletták, kapszulák és fi-  
olákban vagy ampullákban levő porok. Az egységdózis forma lehet kap-  
szula, tablettá, ostya vagy gyógycukorka is, vagy ezek közül bármelyik  
20 megfelelő számban csomagolt formában.

A hatóanyag mennyisége egy egységdózis készítményben változtat-  
ható vagy beállítható 0,5 mg-tól 100 mg-ig, előnyösen 2,5 mg-tól 80 mg-  
-ig a hatóanyag konkrét alkalmazásától és hatékonyságától függően. A  
készítmény kívánt esetben tartalmazhat más összeférhető terápiás sze-  
25 reket is.

A lipidszintcsökkentő és/vagy koleszterinszint-csökkentő szerek-  
ként vagy csontritkulás kezelésére és Alzheimer-kór kezelésére szolgáló  
szerekként történő terápiás alkalmazásokban az atorvasztatin kristályos  
V-XIX formáit a találmány szerinti gyógyászati eljárásokban mintegy 2,5  
30 mg - 80 mg kezdeti dózisban adjuk be naponként. Előnyös a naponkénti  
mintegy 2,5 mg - 20 mg dózistartomány. A dózisok azonban különbözö-  
ek lehetnek a beteg szükségleteitől, a kezelendő állapot súlyosságától és



az alkalmazott vegyülettől függően. Egy adott helyzetben a megfelelő dózis meghatározása szakember tudásába tartozik. A kezelést általában kisebb dózissal kezdjük, amelyek a vegyület optimális dóziséknél kisebbek. Ezután a dózist kis lépésekben növeljük addig, amíg az adott körülmények között elérjük az optimális hatást. Kényelem kedvéért a napi összdózist szétoszthatjuk, és a nap során több adagban adhatjuk be kívánt esetben.

Az alábbi nem korlátozó értelmű példák a találmány szerinti vegyületek előállításának a feltalálók szerint előnyös megvalósítási módjait szemléltetik.

### **1. példa**

**[R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorfenil)- $\beta,\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirrol-1-heptánsav-hemikalciumsó (atorvasztatin V-XIX formák)**

**Atorvasztatin V forma**

#### **A eljárás**

Amorf atorvasztatin kalciumot (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) szuszpendáltunk acetonitril és víz 9:1 arányú elegyében, így atorvasztatin kristályos V formát kaptunk.

**B eljárás**

Atorvasztatin kalcium kristályos I formát (5 969 156 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) szuszpendáltunk acetonitril és víz 9:1 arányú elegyében 60°C-on egy éjszakán át, szűrtük és levegőn szárítottuk, így atorvasztatin kristályos V formát kaptunk.

**C eljárás**

Amorf atorvasztatin-kalciumot (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) nyomás alá helyeztünk acetonitril és víz 9:1 arányú elegyének gőzében, így atorvasztatin kristályos V formát kaptunk.



### **D eljárás**

Amorf atorvasztatin-kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) tetrahidrofurán és víz 9:1 arányú elegyével készült oldatához acetonitrilt adtunk és hűtöttük, így atorvasztatin  
5 kristályos V formát kaptunk.

### **E eljárás**

Amorf atorvasztatin-kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) dimetil-formamid és víz elegyével készült oldatához acetonitrilt adtunk, és gyors bepárlást végeztünk, így  
10 atorvasztatin kristályos V formát kaptunk.

### **F eljárás**

Amorf atorvasztatin-kalciumot (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) diffundáltattunk acetonitril és víz 9:1 arányú elegyének gőzében, így atorvasztatin kristályos V formát kaptunk.

15 Atorvasztatin kristályos V forma, olvadáspont: 171,4°C, trihidrát.  
Karl Fischer 4,88% (3 mol víz).

### **Atorvasztatin VI forma**

#### **A eljárás**

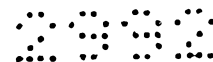
Dimetil-formamid és víz 9:1 arányú elegyét tartalmazó párasító edénybe amorf atorvasztatin-kalciumot (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) helyeztünk 20 napra, így atorvasztatin  
20 kristályos VI formát kaptunk.

#### **B eljárás**

Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) dimetil-formamid és víz elegyével készült oldatából gyors bepárlással atorvasztatin kristályos VI formát kaptunk.

#### **C eljárás**

Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) dimetil-formamid és víz elegyével készült telített, kristályos VI formával beoltott oldatából gyors bepárlással  
30 atorvasztatin kristályos VI formát kaptunk.



Atorvasztatin kristályos VI forma, olvadáspont: 145,9°C.

#### **Atorvasztatin VII forma**

##### **A eljárás**

5 Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) aceton és víz 1:1 arányú elegyével készült, 5,8 mg/ml töménységű oldatát egy éjszakán át kevertük. Szilárd anyag képződött, amelyet szűrtünk, így atorvasztatin kristályos VII formát kaptunk.

##### **B eljárás**

10 Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) aceton és víz 1:1 arányú elegyével készült oldatát 50°C-on bepároltuk, így atorvasztatin kristályos VII formát kaptunk.

##### **C eljárás**

15 Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) aceton és víz 1:1 arányú elegyével készült, telített, atorvasztatin kristályos VII formával beoltott oldatából atorvasztatin kristályos VII formát kaptunk.

##### **D eljárás**

20 Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) aceton és víz 1:1 arányú elegyével készült, telített, kristályos VII formával beoltott oldatából gyors bepárlással atorvasztatin kristályos VII formát kaptunk.

25 Atorvasztatin kristályos VII forma, olvadáspont: 195,9°C, 1,5 hidrát.

Karl Fischer 2,34% (1,5 mol víz).

#### **Atorvasztatin VIII forma**

##### **A eljárás**

30 Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) dimetil-formamid és víz 9:1 arányú elegyével



vel készült, telített oldatát beoltottuk kristályos VII formával és bepároltuk, így atorvasztatin kristályos VIII formát kaptunk.

### **B eljárás**

5 Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) dimetil-formamid és víz 9:1 arányú elegyével készült oldatából gyors bepárlással atorvasztatin kristályos VIII formát kaptunk.

Atorvasztatin kristályos VIII forma, olvadáspont: 151°C, dihidrát.

Karl Fischer 2,98% (2 mol víz).

### 10 **Atorvasztatin IX forma**

#### **A eljárás**

Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) acetone és víz 6:4 arányú elegyével készült, 3,4 mg/ml töménységű oldatát forgó bepárló készüléken bepároltuk, így 15 atorvasztatin kristályos IX formát kaptunk.

#### **B eljárás**

Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) acetone és víz 6:4 arányú elegyével készült oldatát szűrtük, kristályos IX formával beoltottuk és forgó bepárló készüléken bepároltuk, így atorvasztatin kristályos IX formát kaptunk. 20

#### **C eljárás**

Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) acetone és víz 6:4 arányú elegyével készült oldatát fél órán át kevertük, szűrtük, forgó bepárló készülékkel tömennyítettük az oldatot és vákuumkemencében szárítottuk, így atorvasztatin 25 kristályos IX formát kaptunk.

### **Atorvasztatin X forma**

#### **A eljárás**

Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült 30 államokbeli szabadalmi irat) izopropanol és víz 9:1 arányú elegyével ké-



szült szuszpenzióját néhány napig kevertük, szűrtük és levegőn szárítottuk, így atorvasztatin kristályos X formát kaptunk.

### **B eljárás**

Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült  
5 államokbeli szabadalmi irat) izopropanol és víz 9:1 arányú elegyével készült szuszpenzióját öt napig kevertük, szűrtük és levegőn szárítottuk, így atorvasztatin kristályos X formát kaptunk.

### **C eljárás**

Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült  
10 államokbeli szabadalmi irat) izopropanol és víz 9:1 arányú elegyével készült telített oldatát 2 napig kevertük, szűrtük és levegőn szárítottuk, így atorvasztatin kristályos X formát kaptunk.

Atorvasztatin kristályos X forma, olvadáspont: 180,1°C, trihidrát.

Karl Fischer 5,5% (3,5 mol víz).

### **15 Atorvasztatin XI forma**

Amorf atorvasztatin kalcium (5 273 995 számú amerikai egyesült  
államokbeli szabadalmi irat) acetonnitril és víz 9:1 arányú elegyével készült oldatát szűrtük és lassan hagytuk bepárlódni, így atorvasztatin kristályos XI formát kaptunk.

### **20 Atorvasztatin XII forma**

Atorvasztatin kalcium kristályos I formát (5 969 156 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) szuszpendáltunk tetrahidrofurán és víz 2:8 arányú elegyében 90°C-on 5 napon át, szűrtük és levegőn szárítottuk, így atorvasztatin kristályos XII formát kaptunk.

25 Atorvasztatin XII kristályos forma, olvadáspont: 210,6°C.

### **Atorvasztatin XIII forma**

Víz és metanol 2:8 arányú elegyéből 10 ml-hez atorvasztatin kalcium kristályos I formát (5 969 156 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) adtunk úgy, hogy egy szilárd réteg képződjön az edény  
30 alján. A zagyot mintegy 70°C-on melegítettük 5 napig. A felülúszót eltá-



volítottuk, és a szilárd anyagot levegőn szárítottuk, így atorvasztatin kristályos XIII formát kaptunk.

#### **Atorvasztatin XIV forma**

1 g amorf atorvasztatin kalciumot (5 273 995 számú amerikai egye-  
5 sült államokbeli szabadalmi irat) szuszpendáltunk 3 hétig 45 ml  
izopropil-alkohol és 5 ml víz (9:1 arányú) elegyében szobahőmérsékle-  
ten. Az elegyet szűrtük, így szobahőmérsékleten való szárítás után  
atorvasztatin kristályos XIV formát kaptunk.

10 A differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) vizsgálat kisebb  
deszolvatációs eseményt jelez mintegy 60°C-nál (csúcs), majd olvadást  
mintegy 150°C-nál. Az égetési vizsgálat azt jelzi, hogy a vegyület  
hexahidrát. Termografiás infravörös spektroszkópia (TG-IR) azt mutat-  
ja, hogy a vegyület vizet tartalmaz. A Karl-Fischer elemzés azt mutatja,  
hogy a vegyület 5,8% vizet tartalmaz.

#### **Atorvasztatin XV forma**

15 1 g amorf atorvasztatin kalciumot (5 273 995 számú amerikai egye-  
sült államokbeli szabadalmi irat) szuszpendáltunk 3 hétig 45 ml ace-  
tonitril és 5 ml víz 9:1 arányú elegyében szobahőmérsékleten. Az elegyet  
szűrtük, majd szobahőmérsékleten végzett szárítás után atorvasztatin  
20 kristályos XV formát kaptunk. A DSC elemzés kisebb deszolvatációs  
eseményt jelez mintegy 78°C-nál (csúcs), amelyet olvadás követ mintegy  
165°C-nál. Az égetési elemzés azt jelzi, hogy a vegyület trihidrát. A TG-  
-IR elemzés azt mutatja, hogy a vegyület vizet tartalmaz.

#### **Atorvasztatin XVI forma**

25 1 g amorf atorvasztatin kalciumot (5 273 995 számú amerikai egye-  
sült államokbeli szabadalmi irat) szuszpendáltunk mintegy 1 napig  
acetitril és víz 9:1 arányú elegyében szobahőmérsékleten. Az elegyet  
szűrtük, így atorvasztatin kristályos XVI formát kaptunk szobahőmér-  
sékleten végzett szárítás után. A DSC egy széles endoterm csúcsot mutat  
30 72°C-nál, és egy másik endoterm csúcsot 164°C kezdőhőmérséklettel. A  
termografiás elemzéssel (TGA) kapott tömegvesztési profil mintegy 7%



tömegvesztést mutat 30°C-tól 160°C-ig. Az égetési elemzés azt mutatja, hogy a TGA és a Karl Fischer elemzés (amely 7,1% vizet mutat) azt mutatja, hogy a vegyület tetrahidrát/acetonitril szolvát.

#### **Atorvasztatin XVII forma**

- 5 0,5 g amorf atorvasztatin kalciumot (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) szuszpendáltunk mintegy 2 napig 5 ml, dimetil-formamid (DMF) és víz 9:1 arányú elegyben és 25 ml acetonitrilben szobahőmérsékleten. Az elegyet szűrtük, így szobahőmérsékleten való szárítás után atorvasztatin kristályos XVII formát kaptunk.
- 10 A DSC több széles endoterm csúcsot mutatott, amely azt jelzi, hogy a vegyület egy szolvát.

#### **Atorvasztatin XVIII forma**

- 0,5 g atorvasztatin kristályos XVI formát szárítottunk mintegy 1 napig szobahőmérsékleten, így atorvasztatin kristályos XVIII formát
- 15 kaptunk. A DSC elemzés széles endoterm csúcsot mutatott alacsony hőmérsékleten, ami azt jelzi, hogy a vegyület szolvát. A Karl-Fischer elemzés azt mutatta, hogy a vegyület 4,4% vizet tartalmaz.

#### **Atorvasztatin XIX forma**

- 20 0,4 g amorf atorvasztatin kalciumot (5 273 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat) szuszpendáltunk mintegy 7 napig 4 ml metil-etil-ketonban szobahőmérsékleten. Az elegyet szűrtük, így atorvasztatin kristályos XIX formát kaptunk szobahőmérsékleten való szárítás után. A DSC kismértékű deszolvatációs eseményt mutat mintegy 50°C-nál (csúcs), amit olvadás követ mintegy 125°C-nál. A TGA elemzés
- 25 azt mutatja, hogy a vegyület egy szolvát, amely alacsony hőmérsékleten deszolvatálódik.



### Szabadalmi igénypontok

1. Atorvasztatin kristályos V forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 4,9 (széles), 6,0, 7,0, 8,0 (széles), 8,6, 9,9, 16,6, 19,0 és 21,1.

2. Atorvasztatin kristályos VI forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 7,2, 8,3, 11,0, 12,4, 13,8, 16,8, 18,5, 19,7 (széles), 20,9 és 25,0 (széles).

3. Atorvasztatin kristályos VII forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 8,6, 10,2, 12,4 (széles), 12,8 (széles), 17,6, 18,3 (széles), 19,3, 22,2 (széles), 23,4 (széles), 23,8 (széles) és 25,5 (széles).

4. Atorvasztatin kristályos VIII forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 7,5, 9,2, 10,0, 12,1, 12,8, 13,8, 15,1, 16,7 (széles), 18,6 (széles), 20,3 (széles), 21,2, 21,9, 22,4, 25,8, 26,5, 27,4 (széles) és 30,5.

5. Atorvasztatin kristályos IX forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 8,8, 9,4 (széles), 11,2-11,7 (széles), 16,7, 17,5 (széles), 19,3 (széles), 21,4 (széles), 22,4 (széles), 23,2 (széles) és 29,0 (széles).

6. Atorvasztatin kristályos X forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 4,7, 5,2, 5,8, 6,9, 7,9, 9,2, 9,5, 10,3 (széles), 11,8, 16,1, 16,9, 19,1, 19,8, 21,4, 22,3 (széles), 23,7 (széles), 24,4 és 28,7.

7. Atorvasztatin kristályos XI forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}\alpha$  sugár-



zás alkalmazásával mérve: 10,8 (széles), 12,0, 13,5, 16,5, 17,6-18,0 (széles), 19,7, 22,3, 23,2, 24,4, 25,8, 26,5, 27,3, 28,7, 29,5, 30,9 (széles), 32,8 (széles), 33,6 (széles), 36,0 (széles) és 38,5 (széles).

5 8. Atorvasztatin kristályos XII forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 5,4, 7,7, 8,0, 8,6, 8,9, 9,9, 10,4 (széles), 12,5, 13,9 (széles), 16,2, 17,8, 19,4, 20,8, 21,7, 22,4-22,6 (széles), 24,3, 25,5, 26,2 és 27,1.

10 9. Atorvasztatin kristályos XIII forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 8,4, 8,9, 15,7 (széles), 16,4 (széles), 17,6 (széles), 18,1 (széles), 19,7 (széles), 20,8 (széles) és 23,8 (széles).

15 10. Atorvasztatin kristályos XIV forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 5,4, 6,7, 7,7, 8,1, 9,0, 16,5 (széles), 17,6 (széles), 18,0-18,7 (széles) és 19,5 (széles).

20 11. Atorvasztatin kristályos XV forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 5,7, 6,1, 6,8, 7,5, 8,1, 8,5, 9,5, 10,5 (széles) és 19,1- 19,6 (széles).

25 12. Atorvasztatin kristályos XVI forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 5,2, 6,4, 7,5, 8,7, 10,5 (széles), 12,0 (széles), 12,7 (széles), 16,7, 18,3 (széles), 19,5, 20,1-20,4 (széles), 21,2-21,9 (széles), 22,9 - 23,3 (széles) és 24,4 - 25,0 (széles).

30 13. Atorvasztatin kristályos XVII forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja  $\text{CuK}_\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 5,0, 6,1, 7,3, 7,9, 8,5, 9,1, 10,0, 12,1 (széles), 14,8, 16,0-16,5 (széles), 17,5 (széles), 19,0 (széles), 19,5, 20,2 (széles), 21,3, 21,6 és 22,0.

14. Atorvasztatin kristályos XVIII forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja



CuK $\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 8,0, 9,2 (széles), 9,7 (széles), 12,1, 16,6 (széles) és 18,5.

15. Atorvasztatin kristályos XIX forma vagy annak hidrátja, melynek röntgen pordiffrakciós képe az alábbi  $2\theta$  értékeket mutatja CuK $\alpha$  sugárzás alkalmazásával mérve: 5,2, 6,3, 7,0, 8,6, 10,5, 11,6 (széles), 12,7 (széles), 14,0, 16,7 (széles), 18,9, 20,8, 23,6 (széles) és 25,5 (széles).

A meghatalmazott:

10

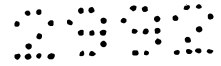
**Danubia Szabadalmi és  
Védjegy Iroda Kft.**

*Kmethy*  
Kmethy Boglárka  
szabadalmi ügyvivő

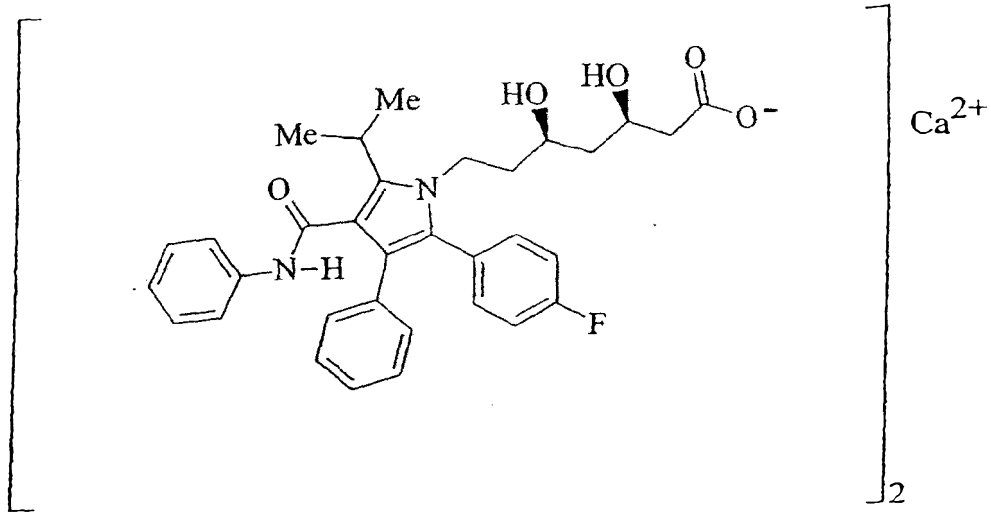
*Szabadalmi irodával*

*2007. 06. 28.*

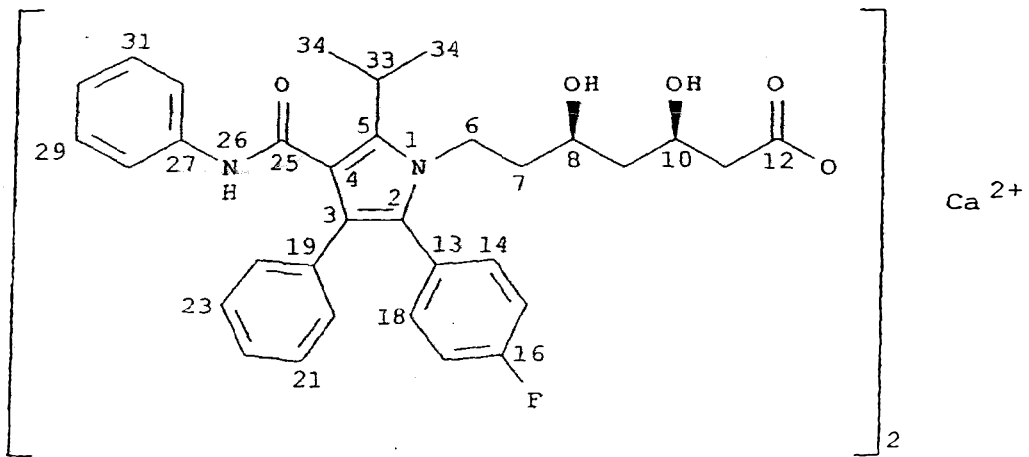
*PK*



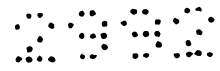
*AR*



(1)

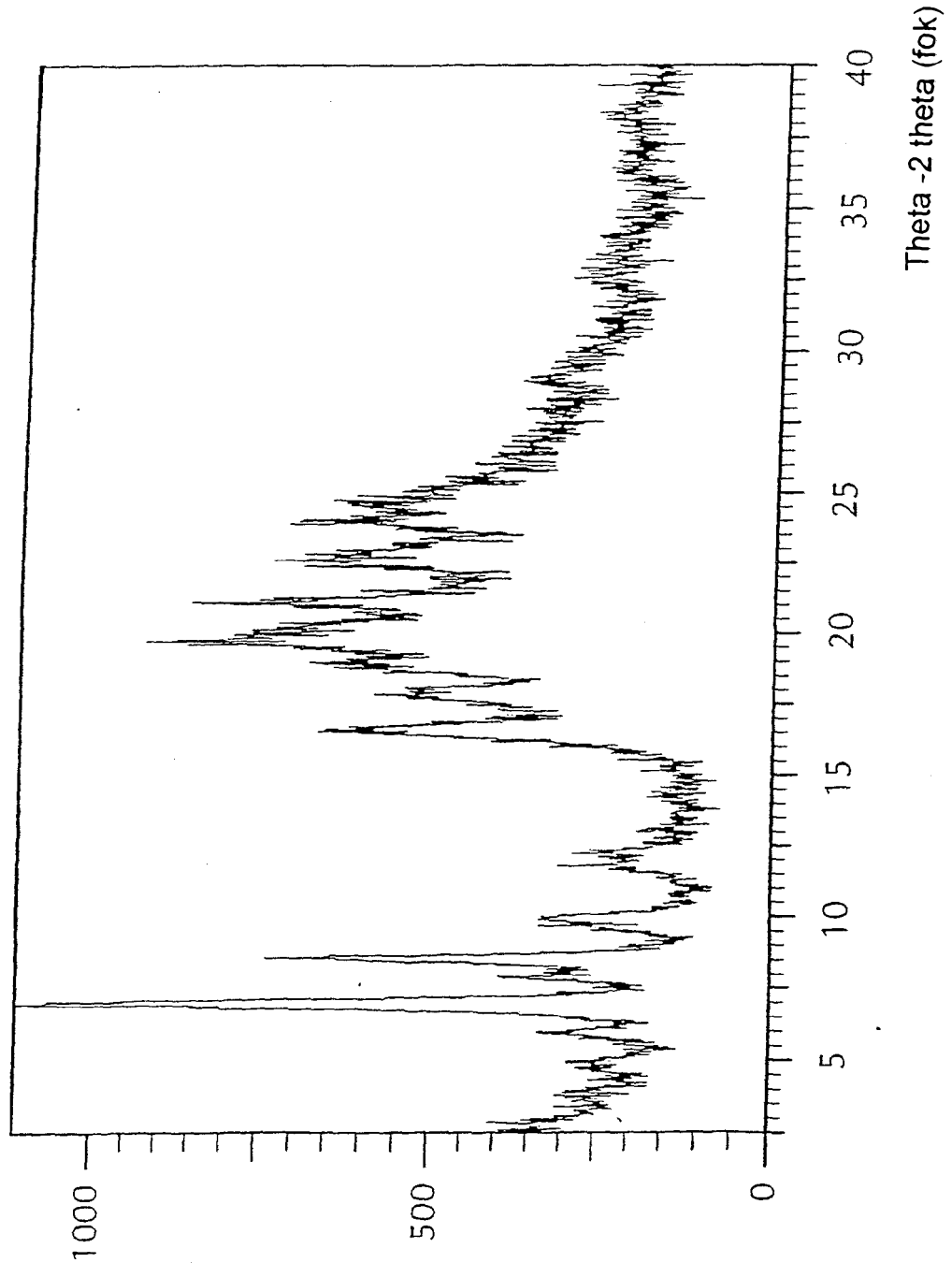


(1')



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

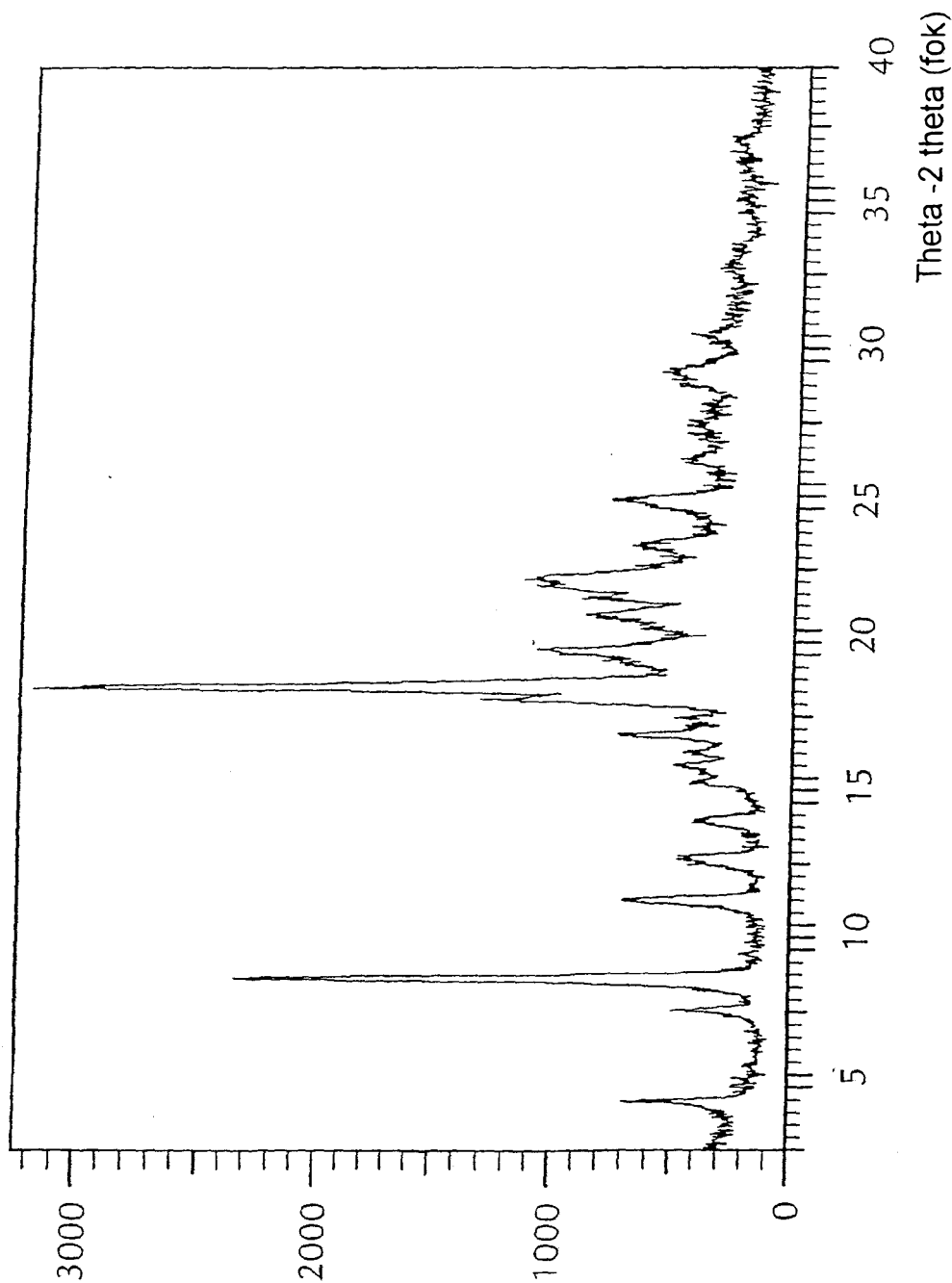
1. ábra





KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

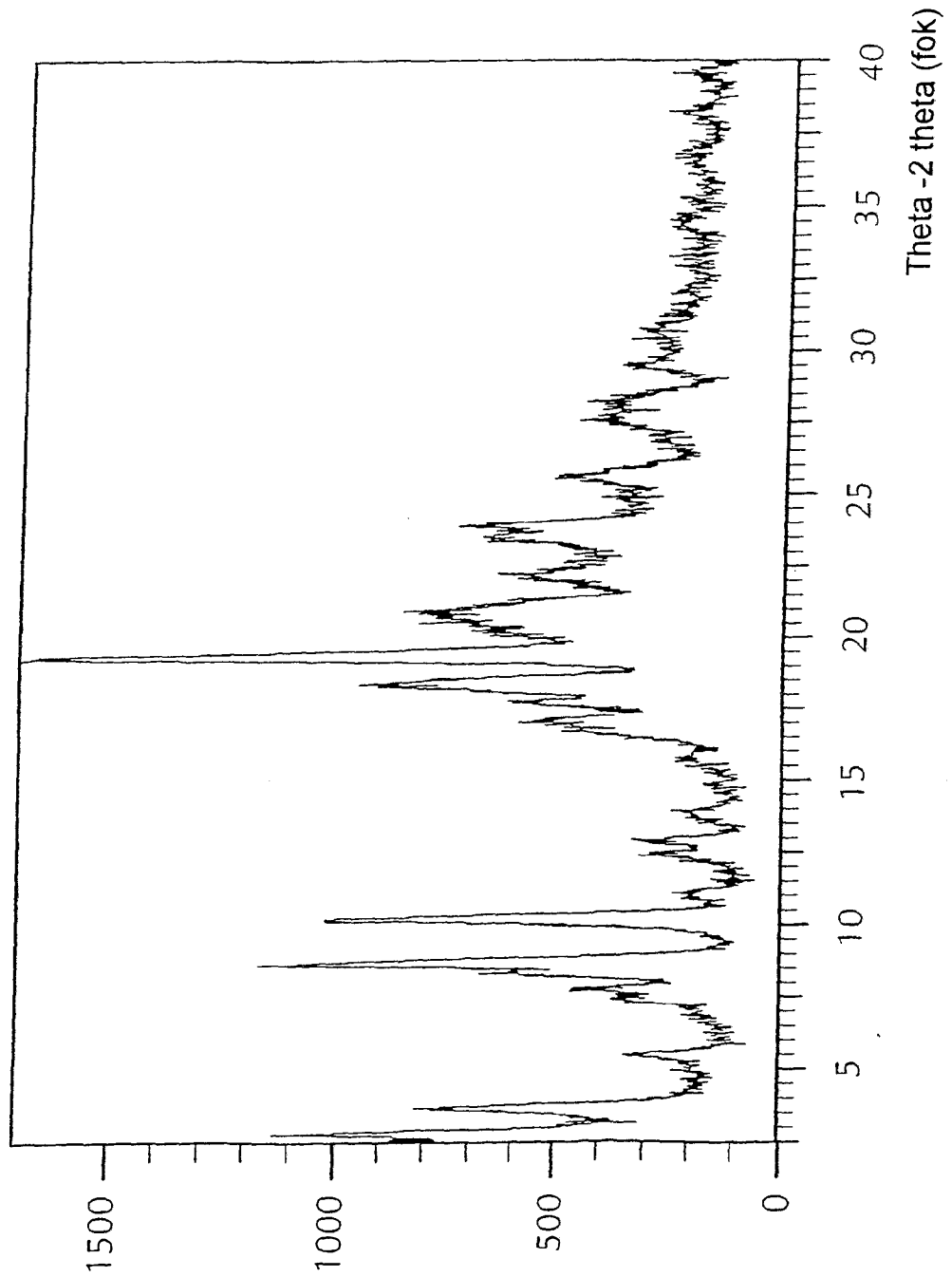
2. ábra





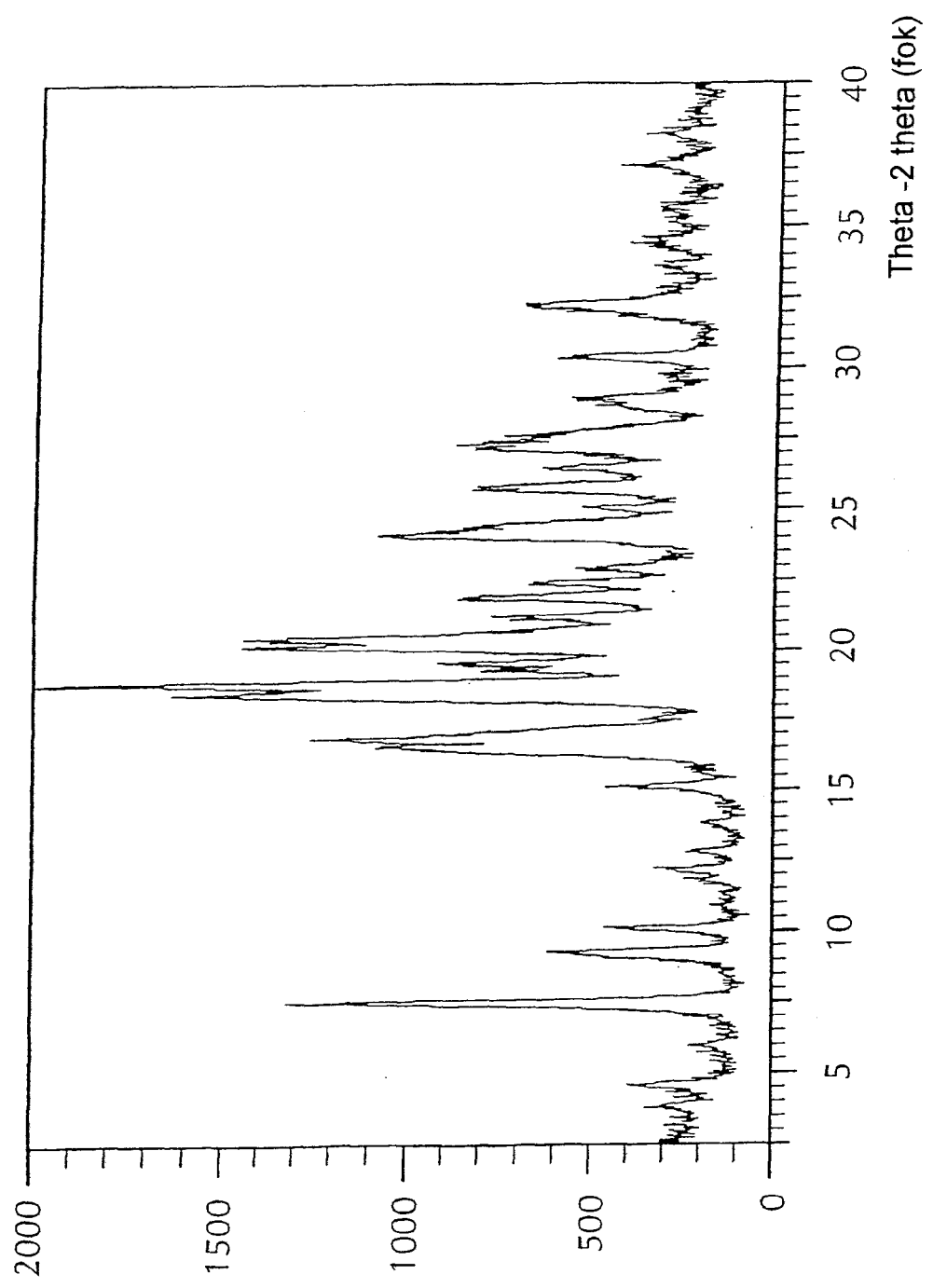
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3. ábra



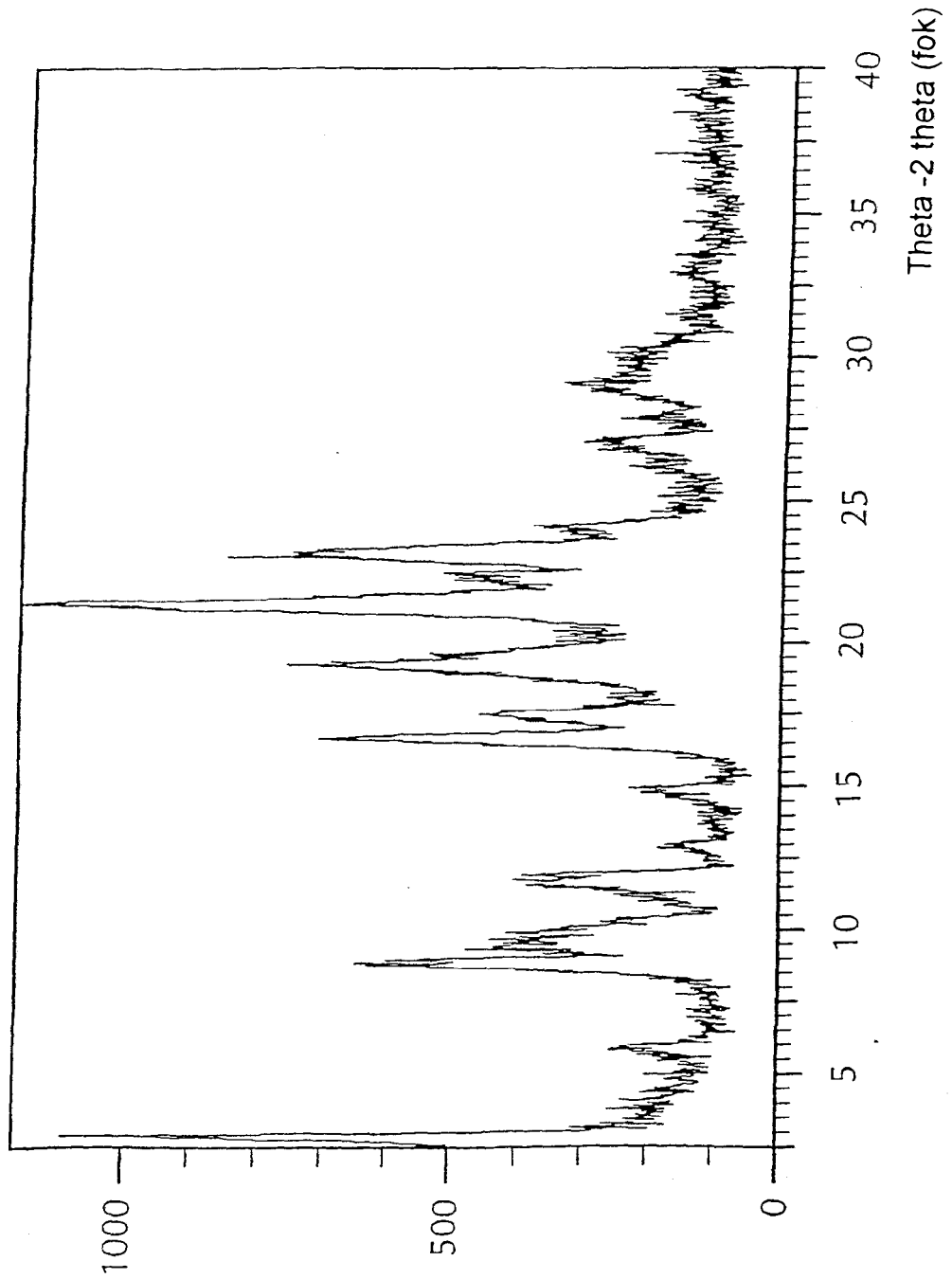
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4. ábra



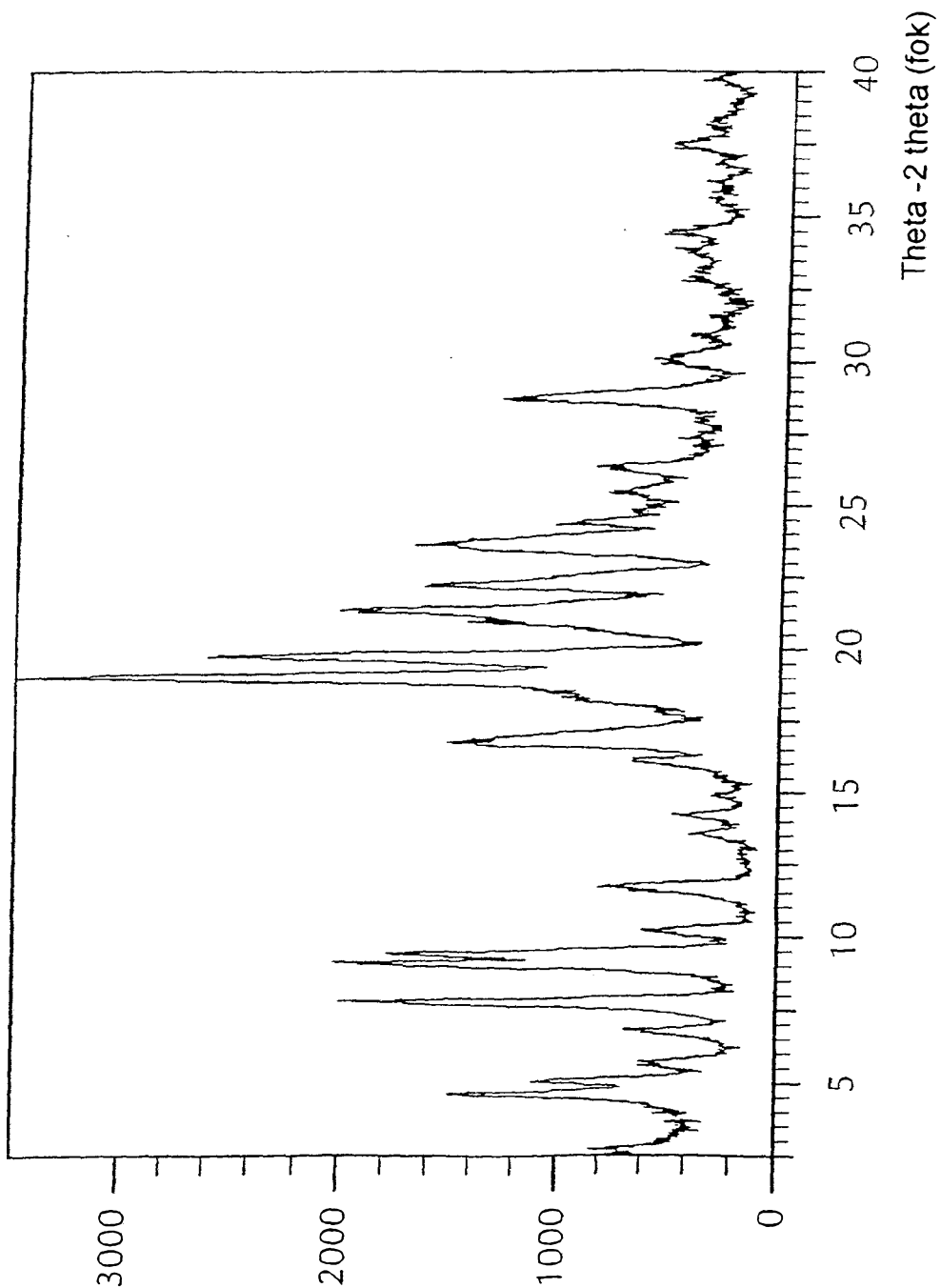
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5. ábra



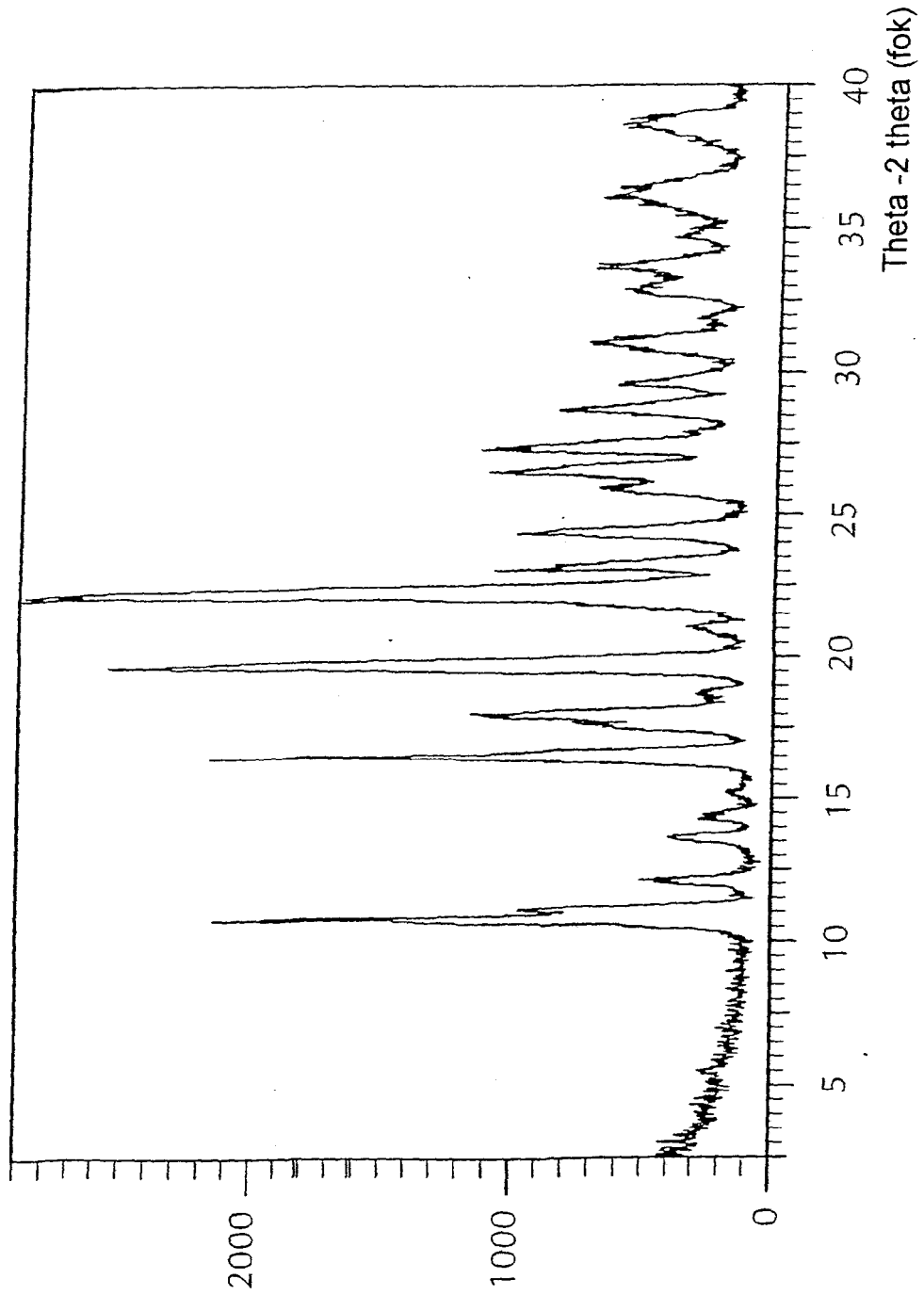
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6. ábra



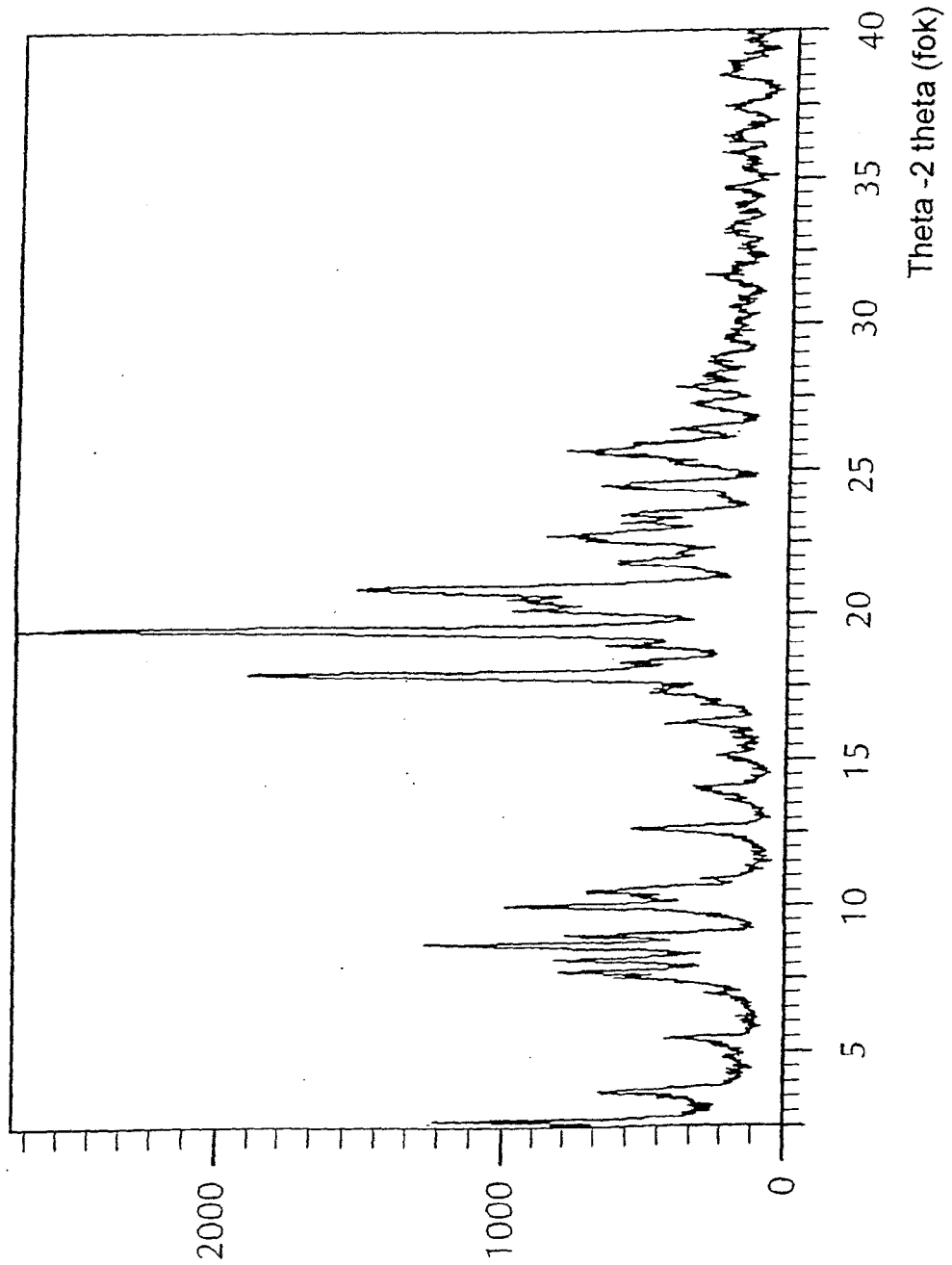
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

7. ábra



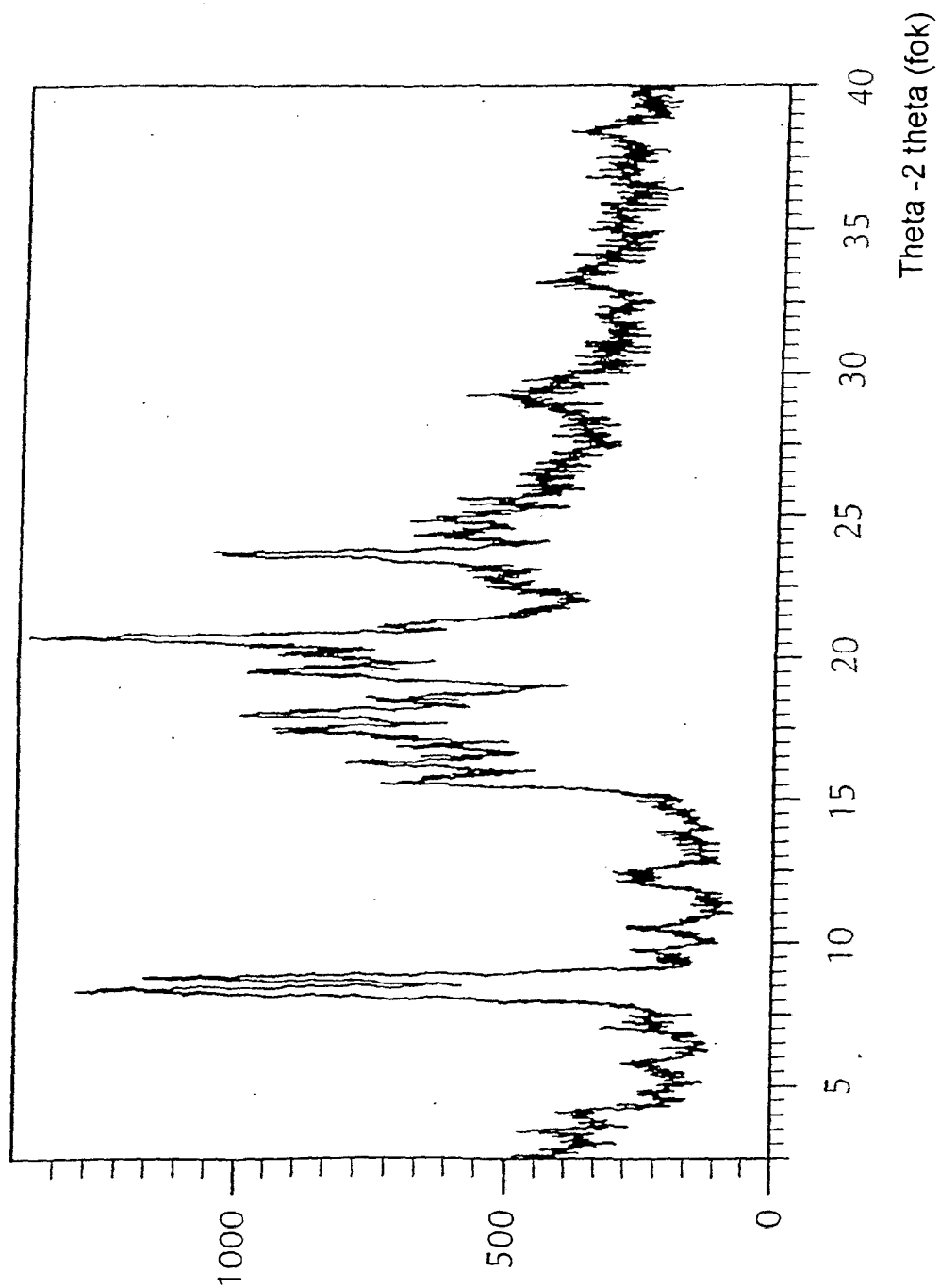
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8. ábra



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

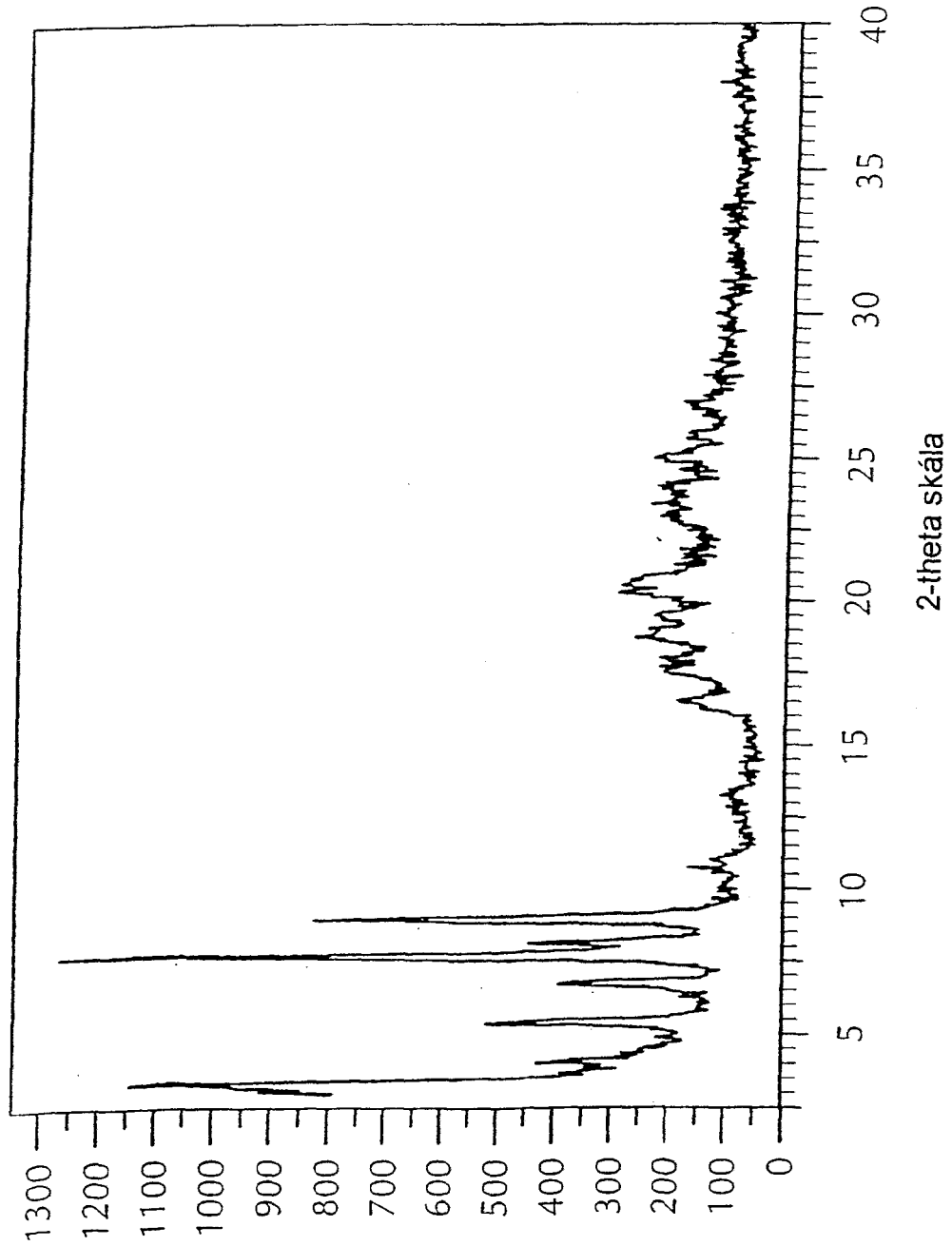
9. ábra

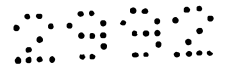




KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

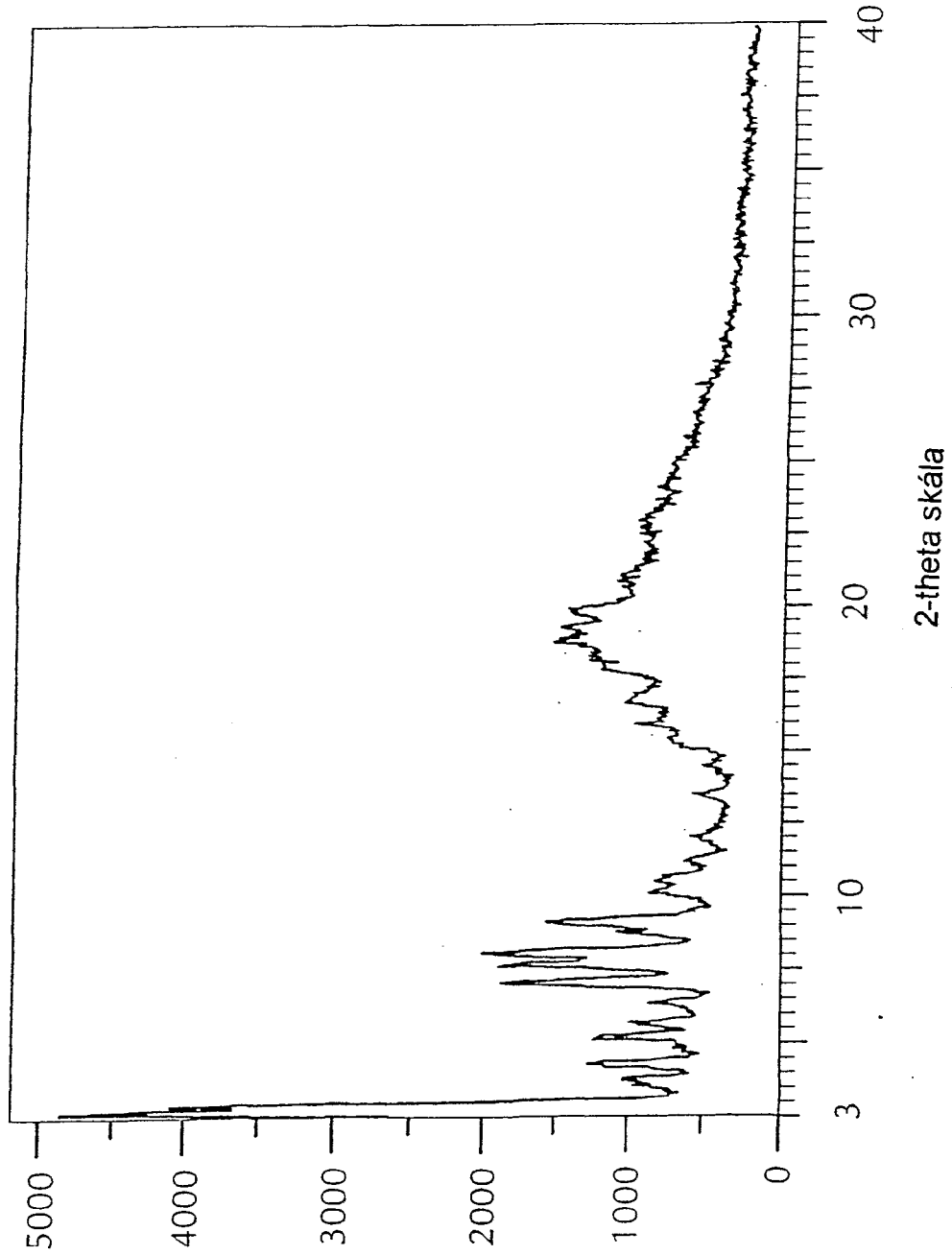
10. ábra

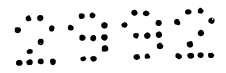




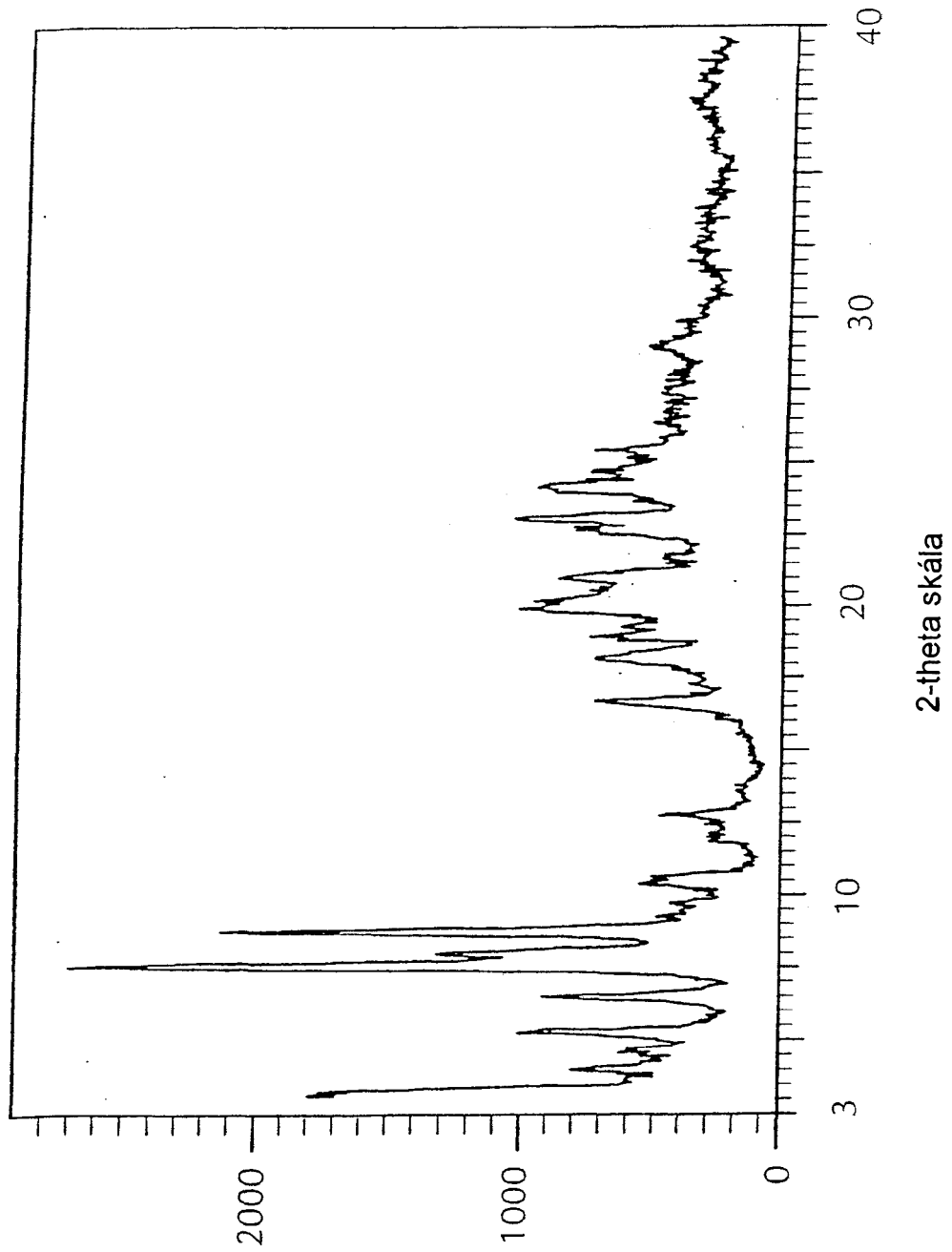
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

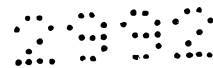
11. ábra



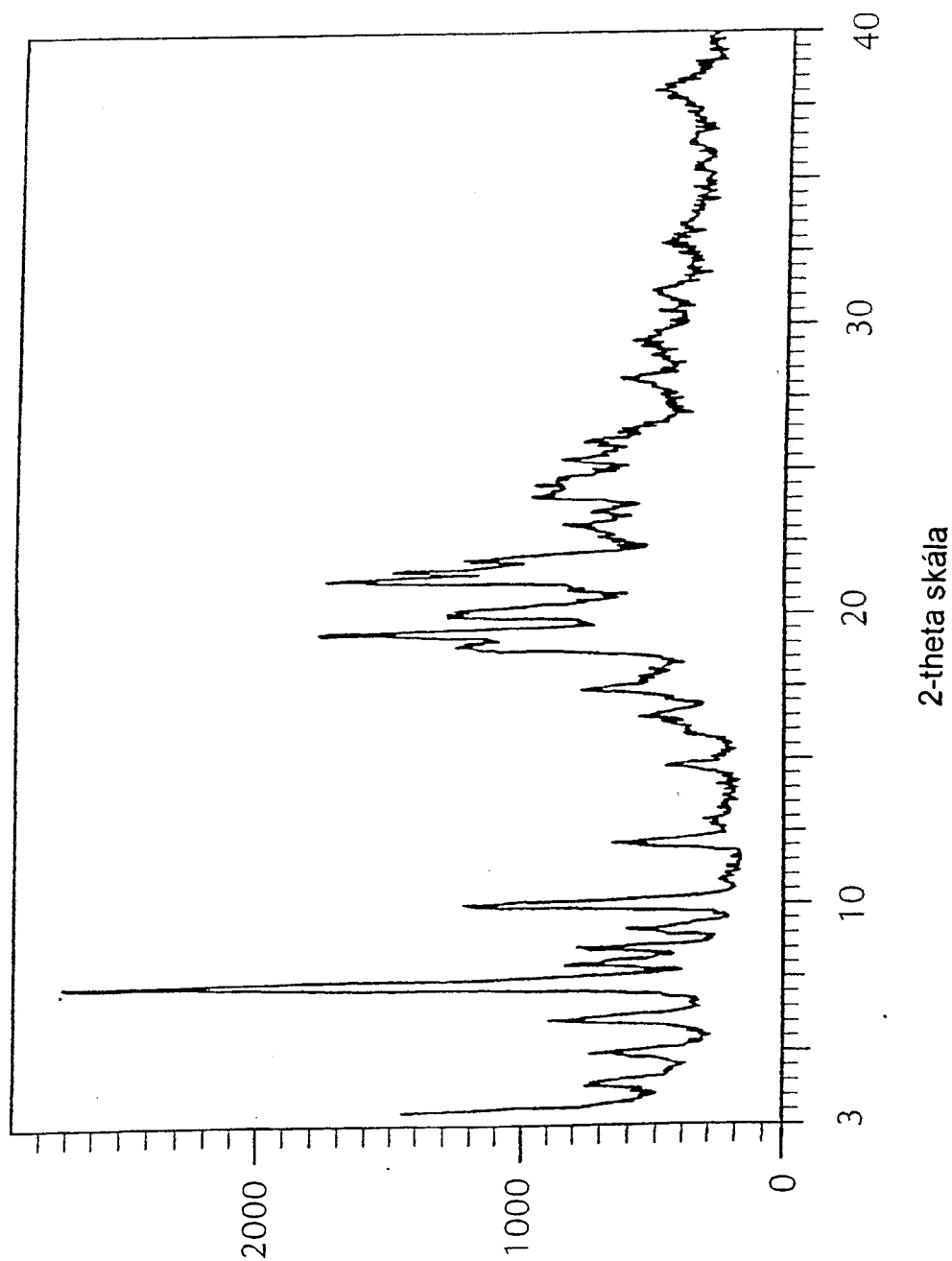


12. ábra



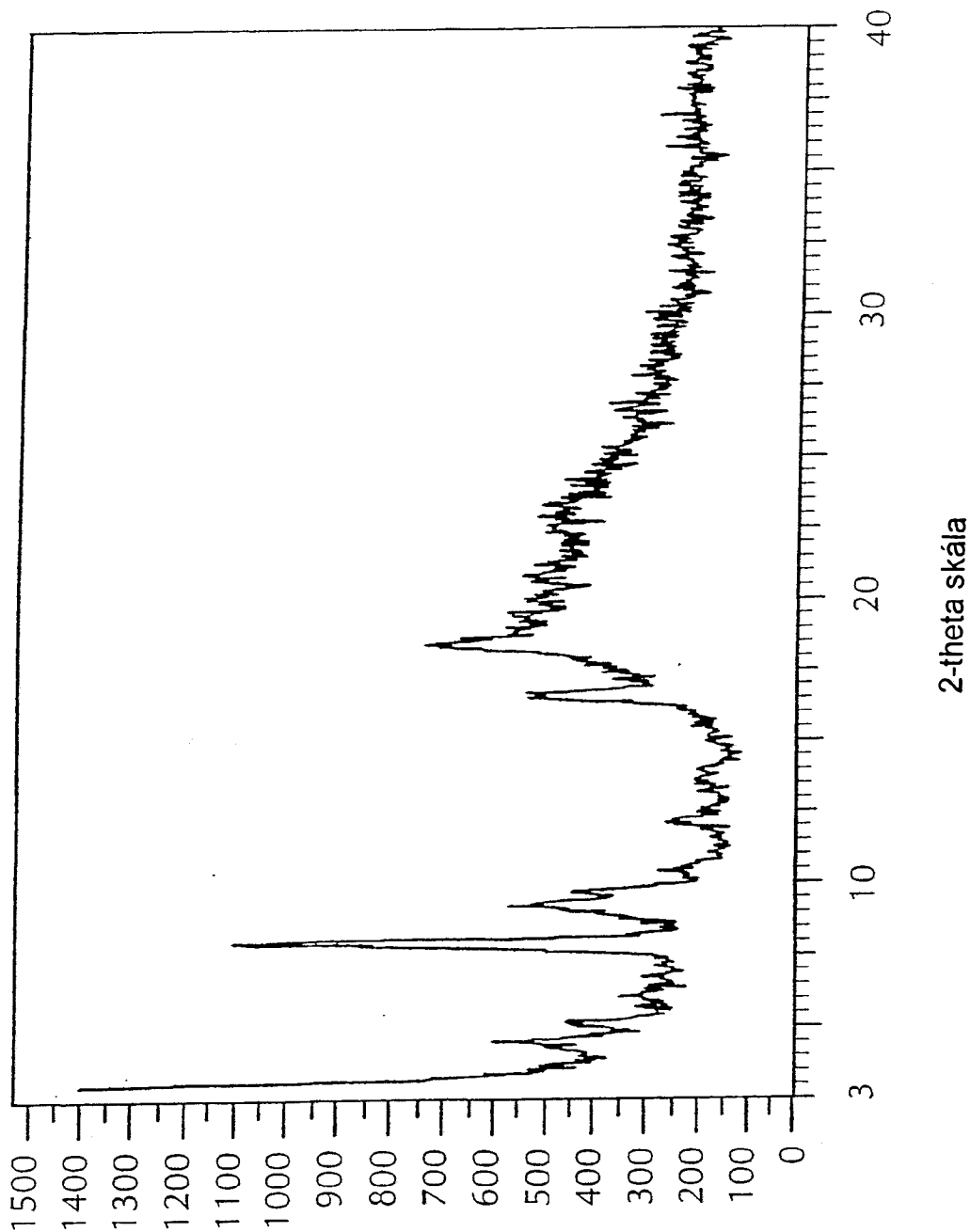


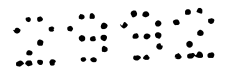
13. ábra





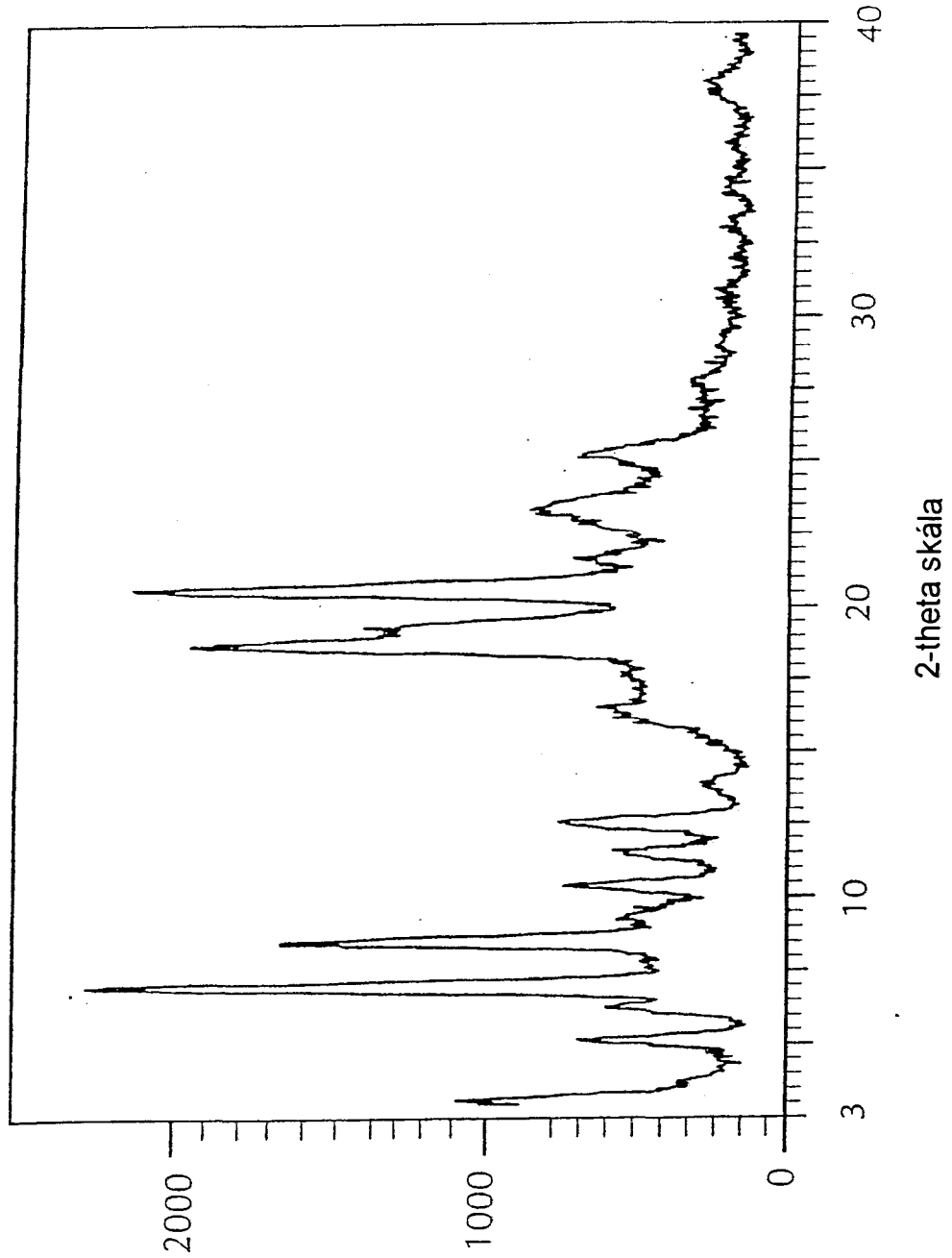
14. ábra

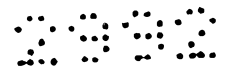




KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

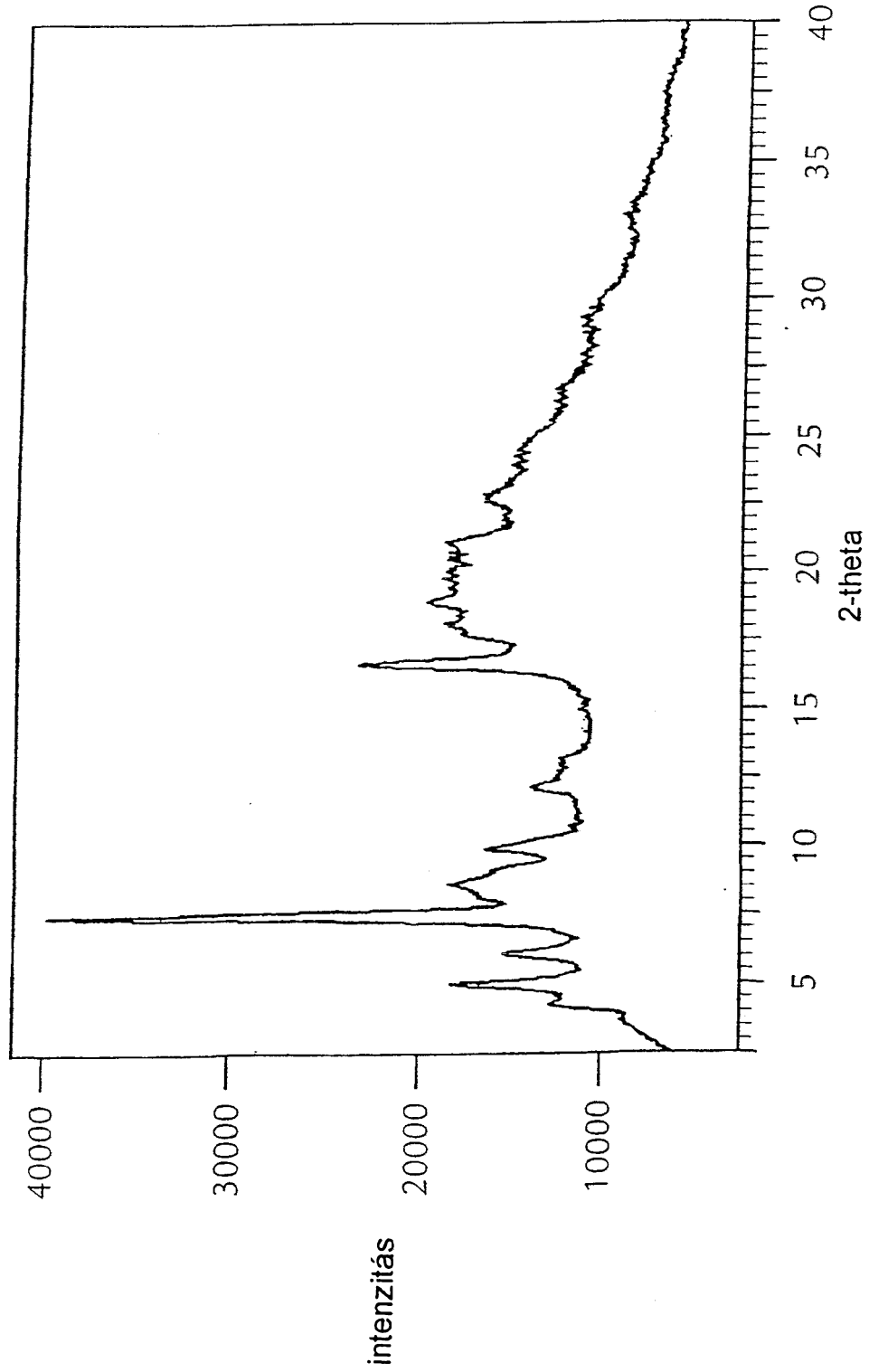
15. ábra



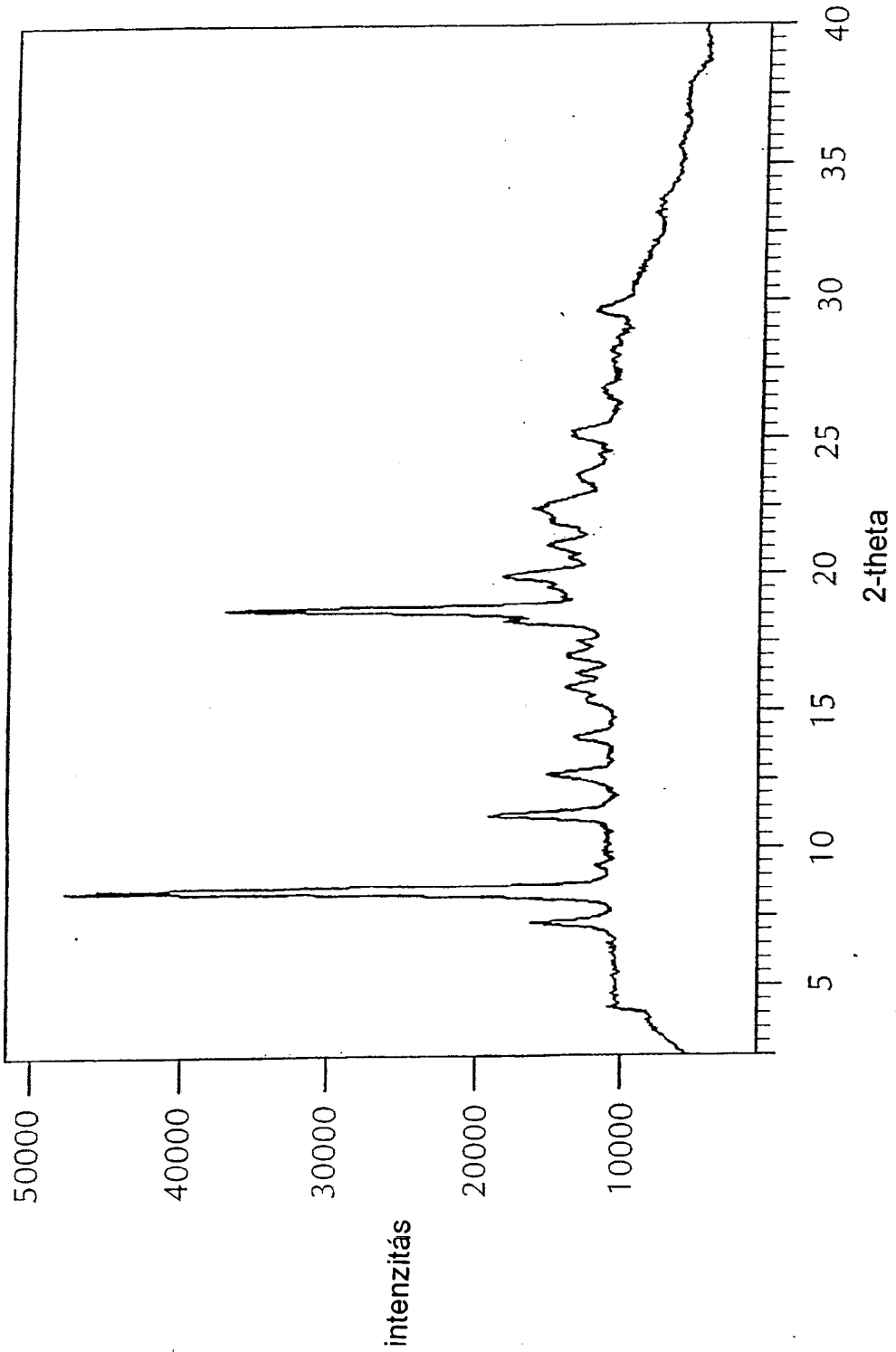


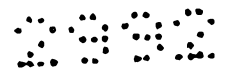
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

16. ábra

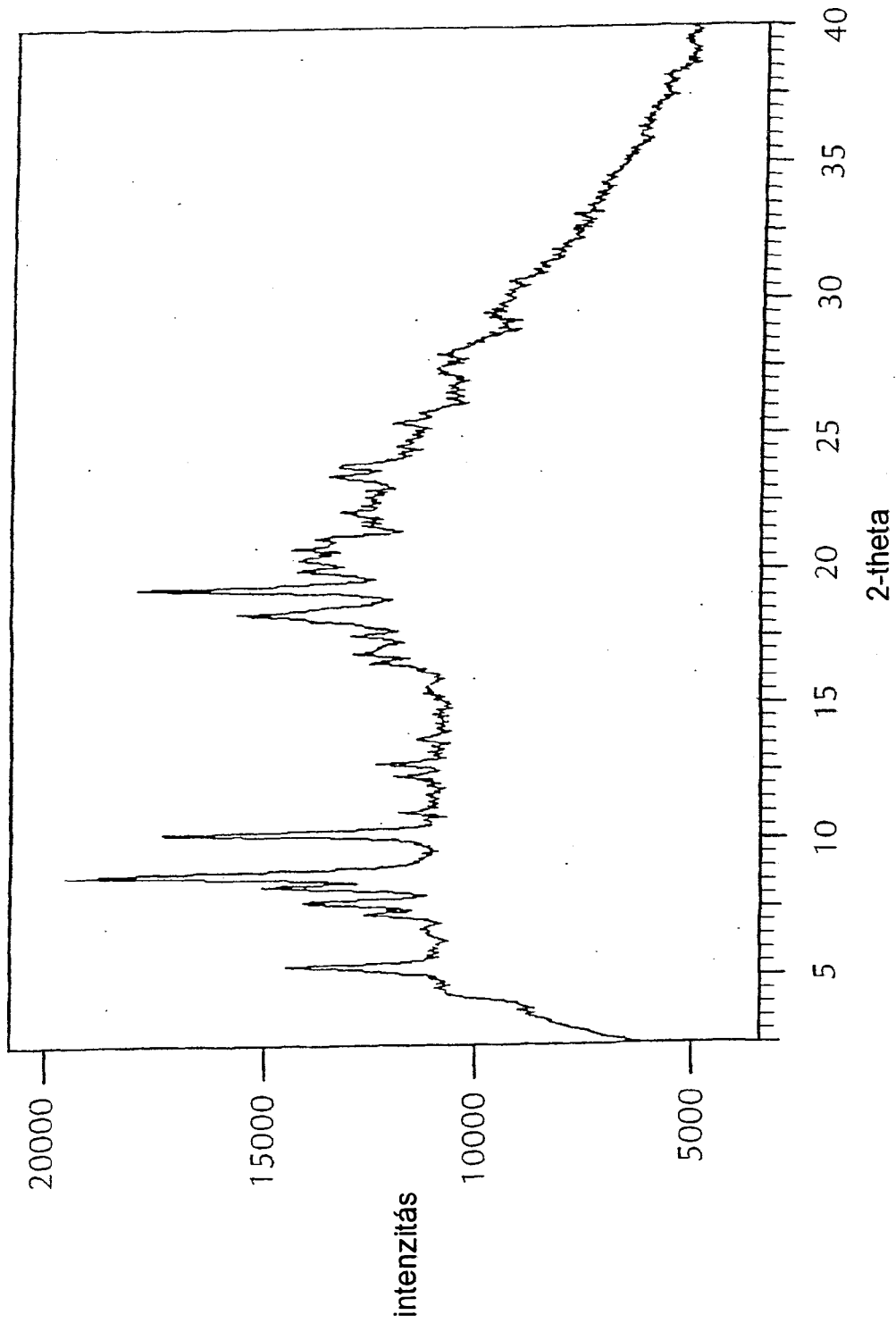


17. ábra



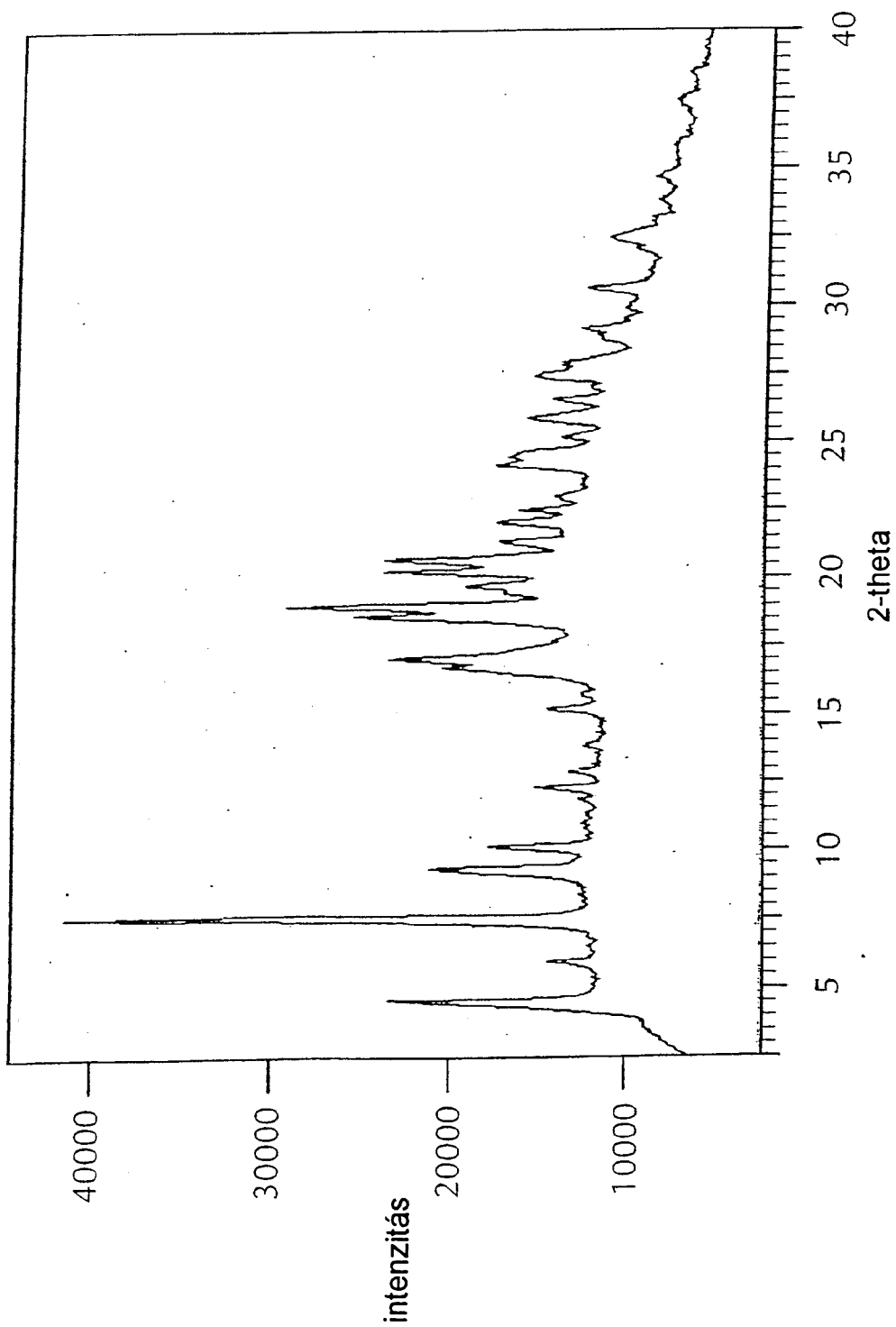


18. ábra



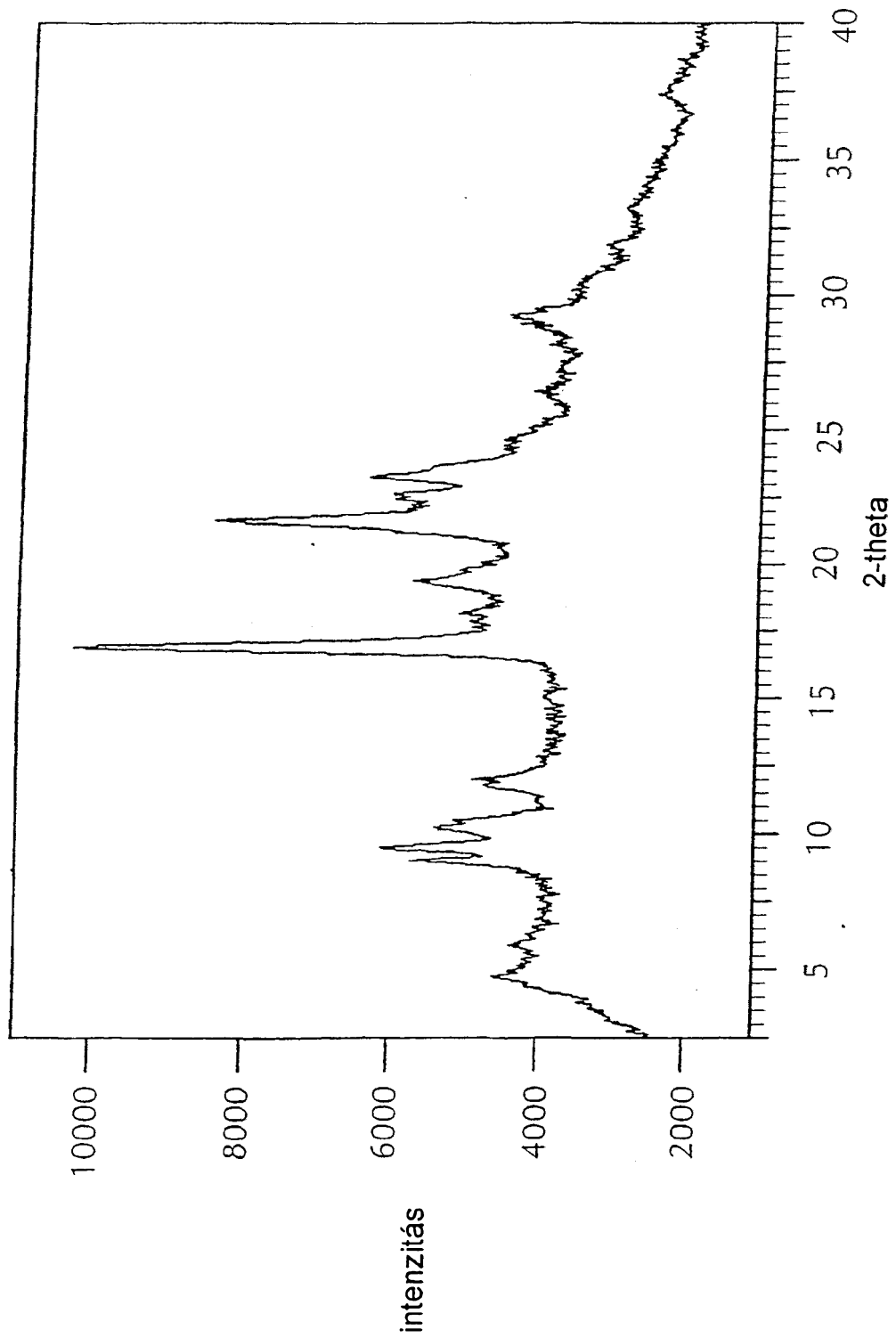


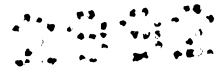
19. ábra



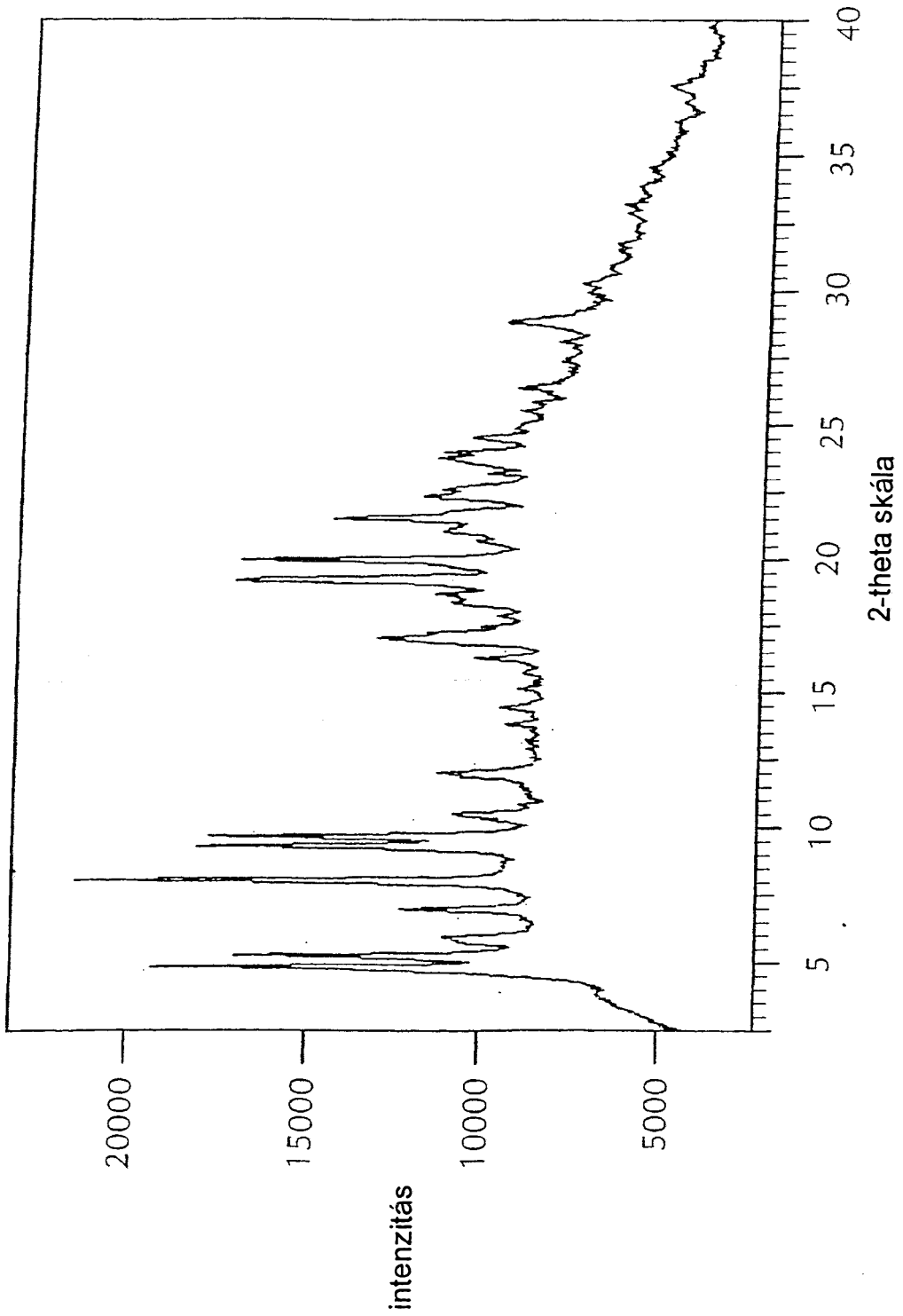
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

20. ábra



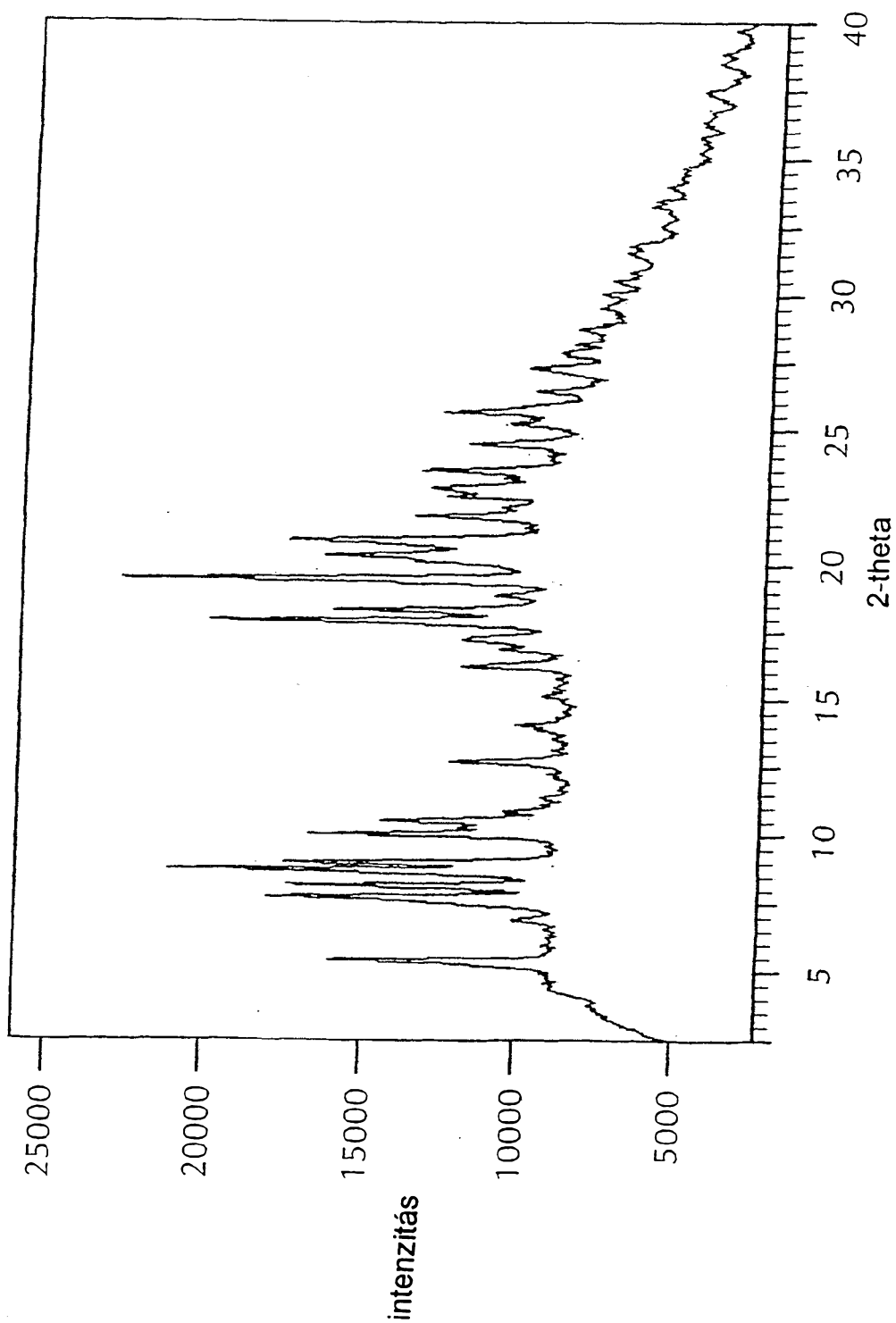


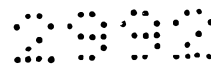
21. ábra



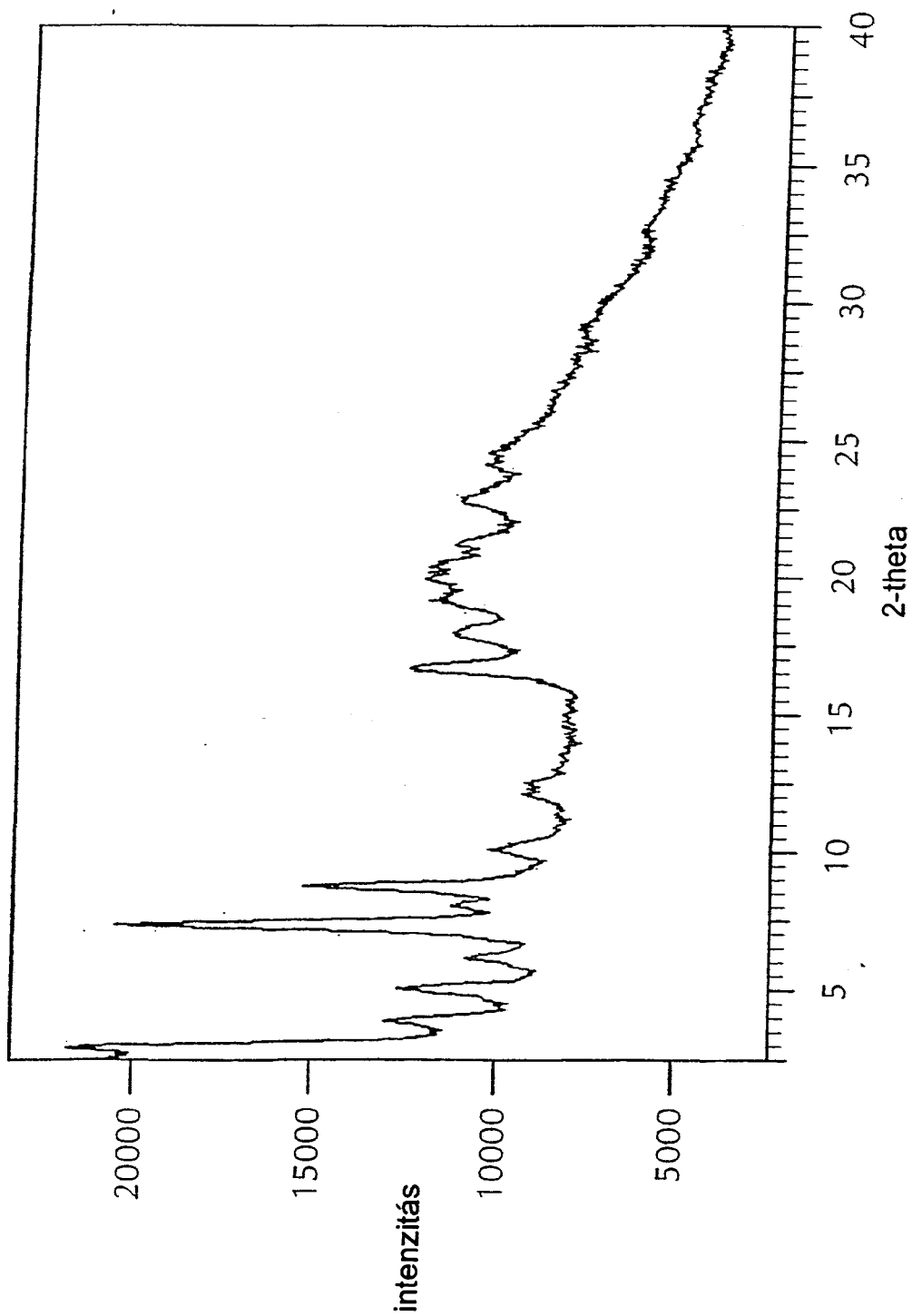


22. ábra



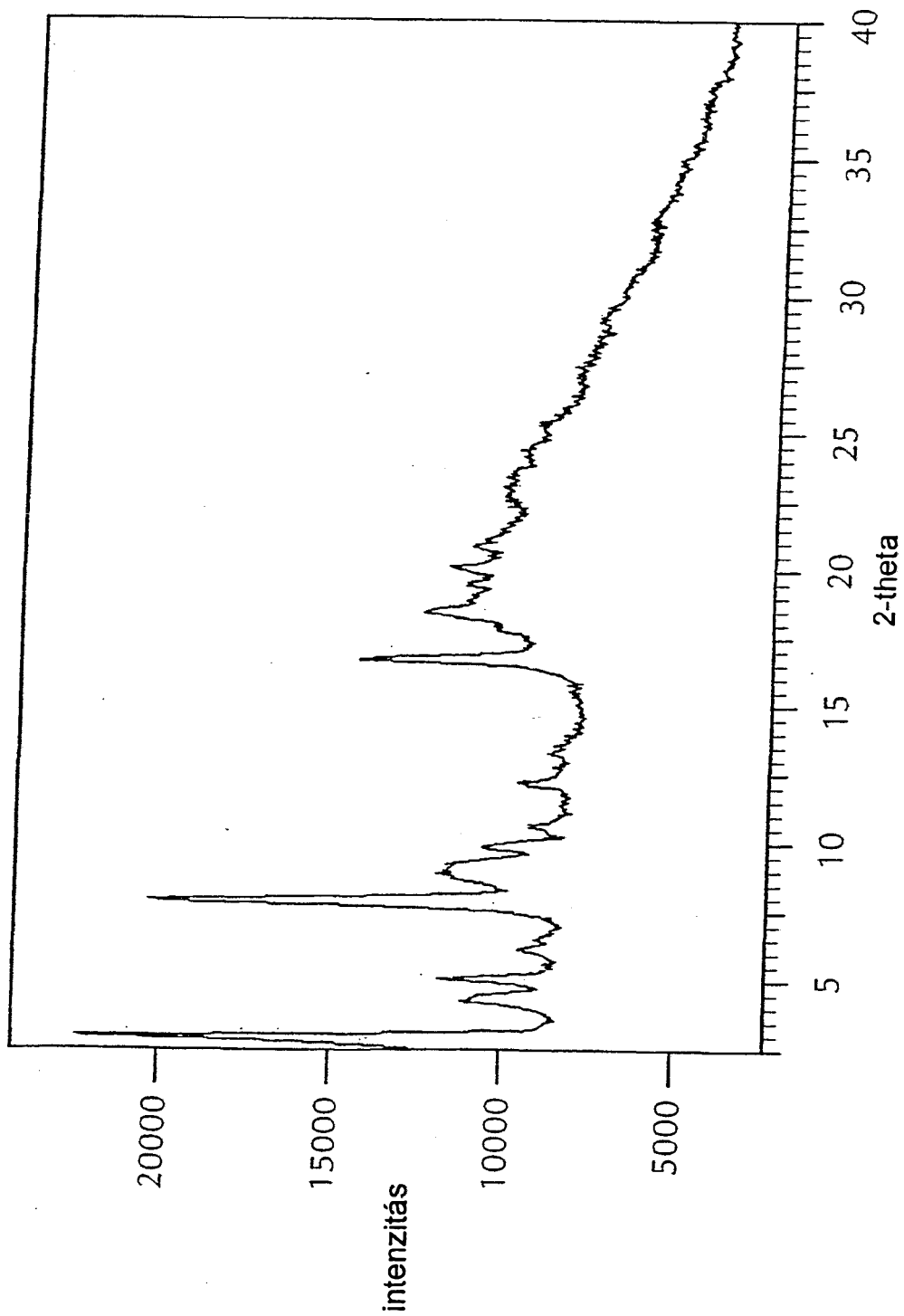


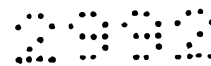
23. ábra



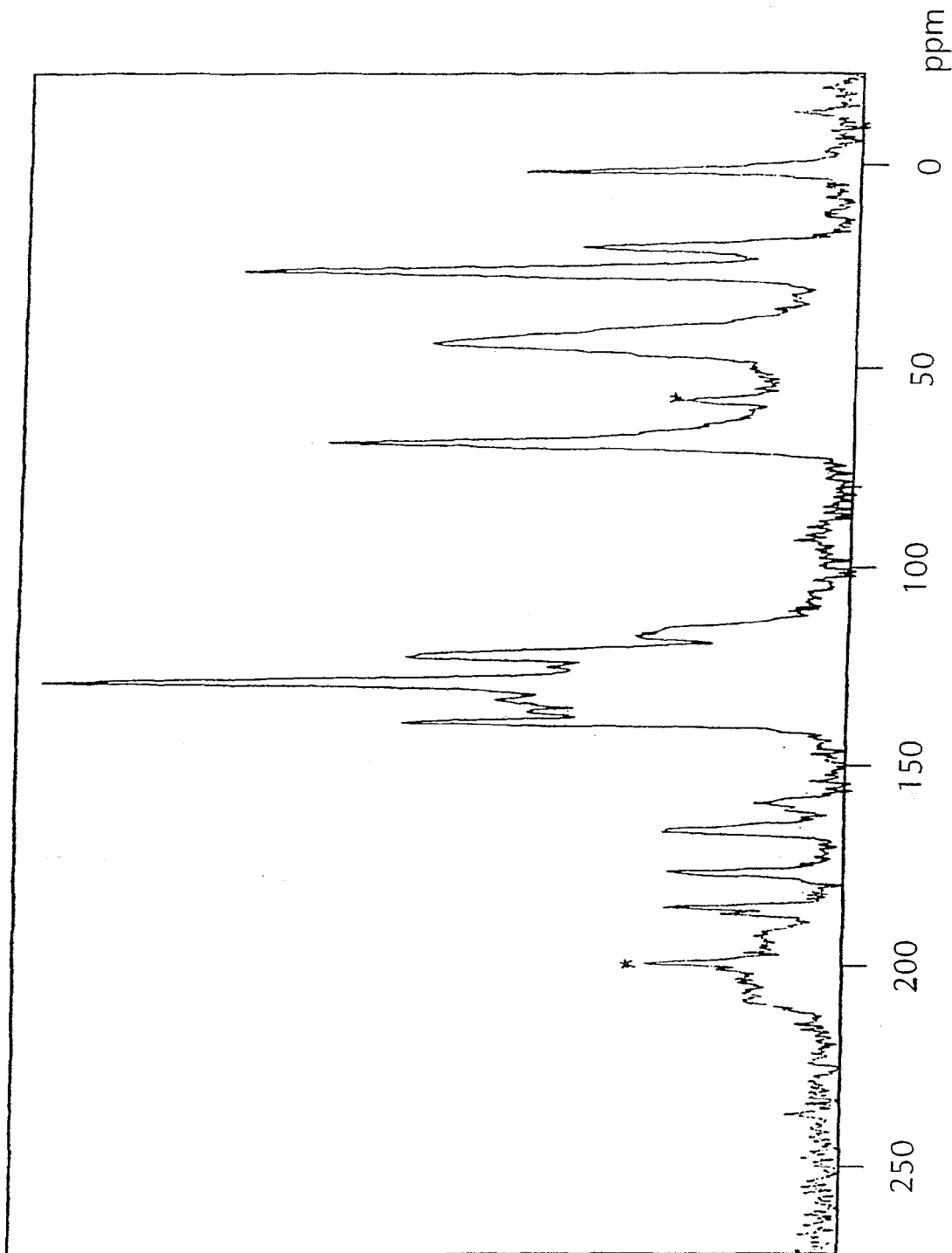


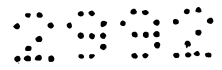
24. ábra





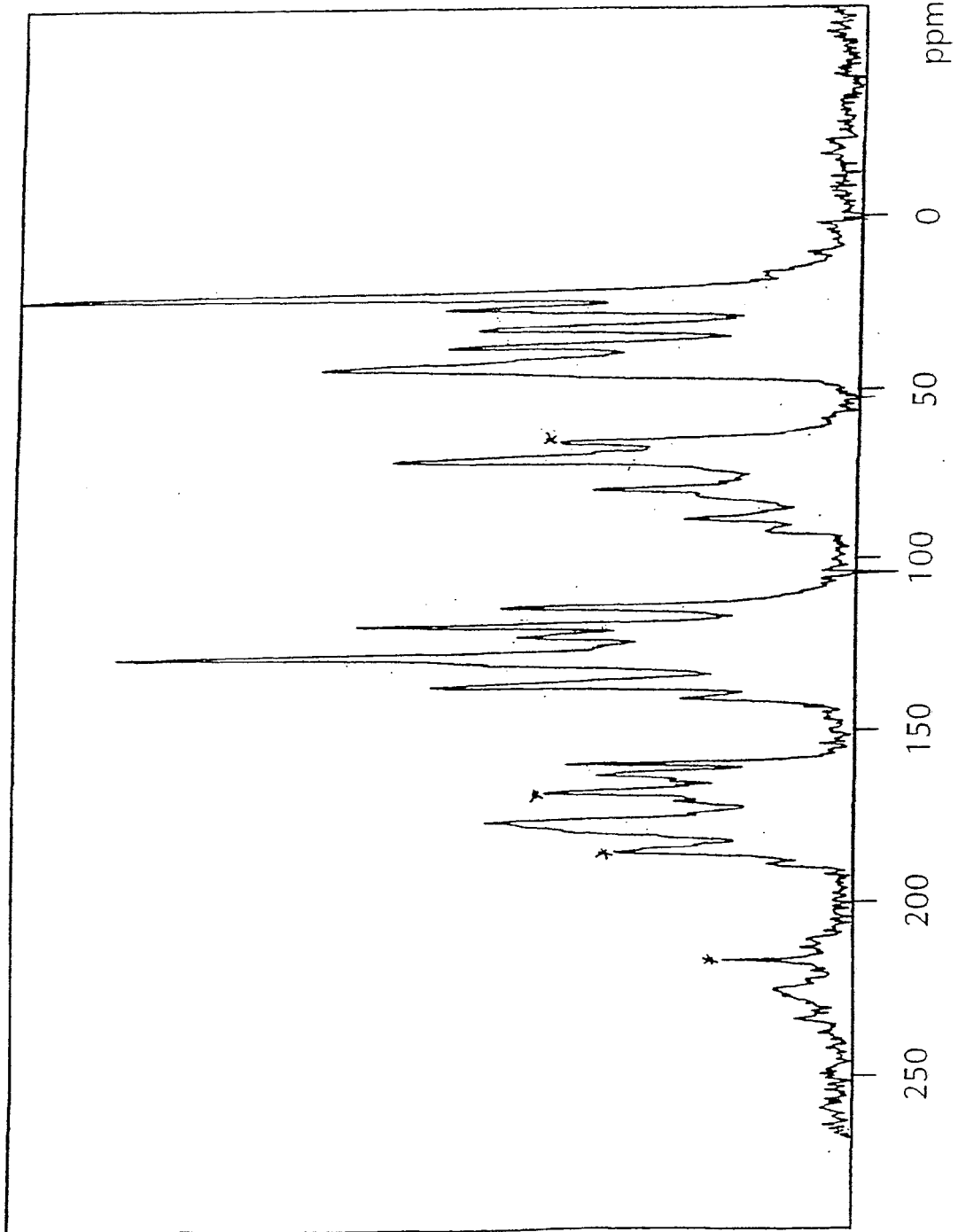
25. ábra

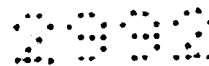




KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

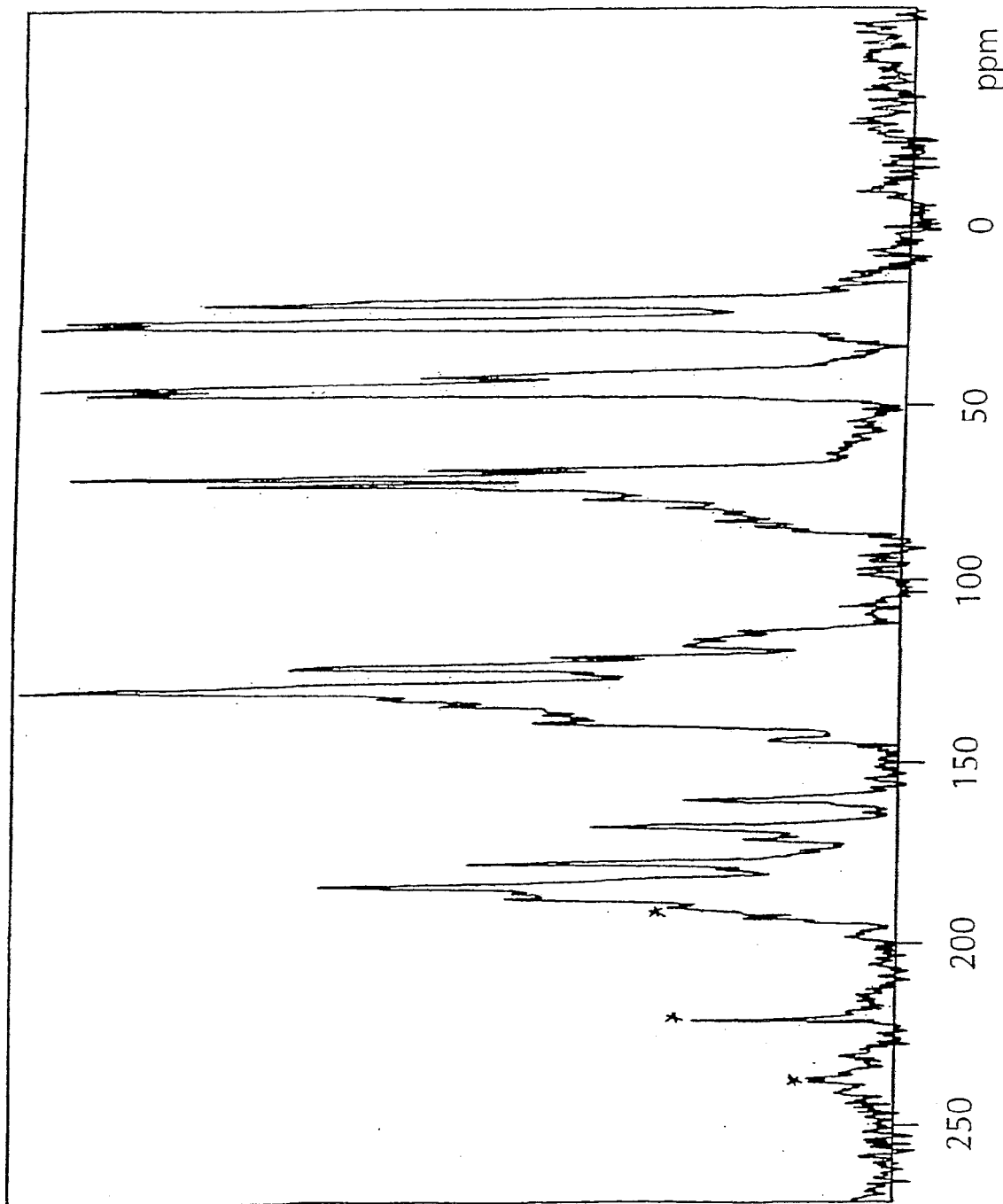
26. ábra



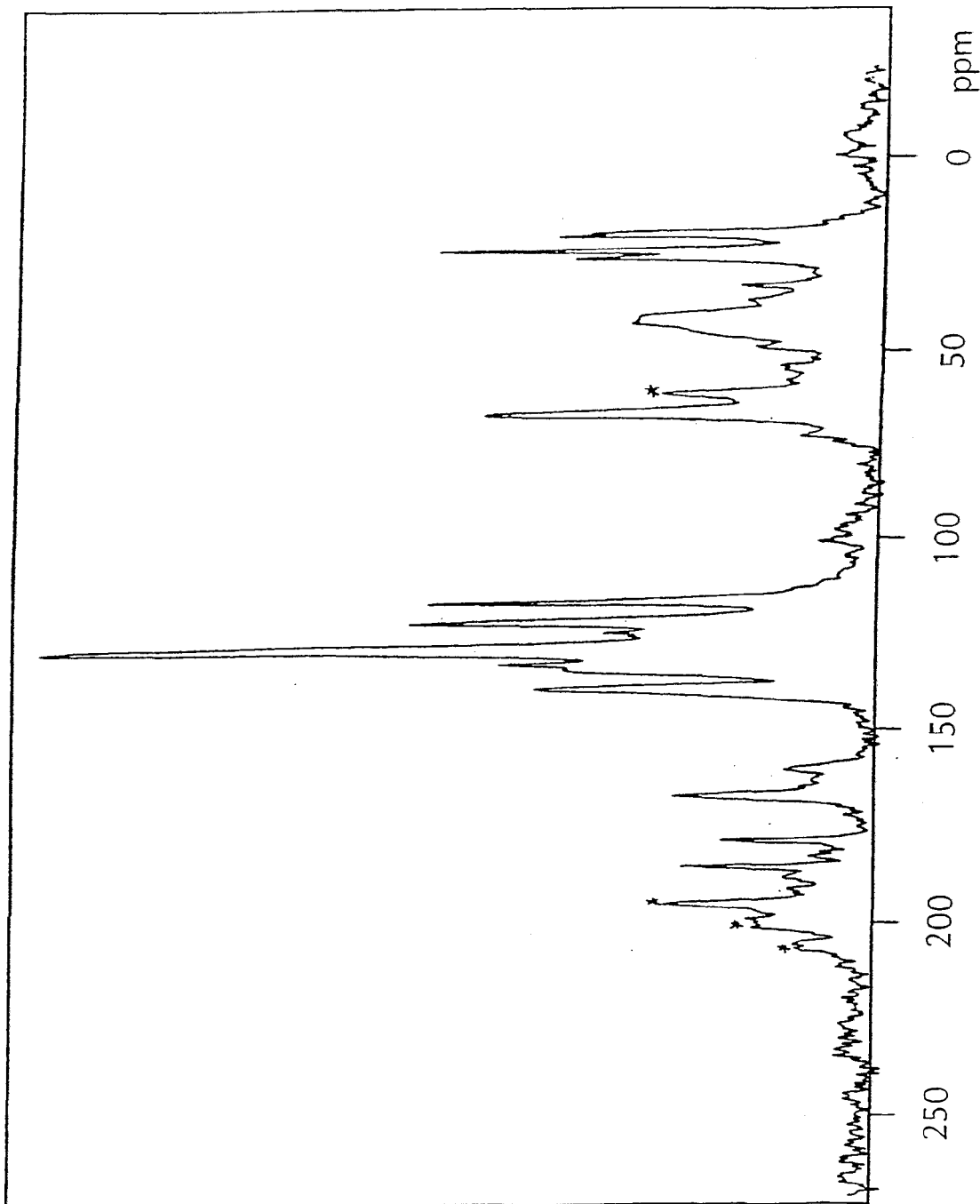


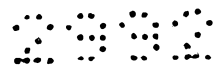
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

27. ábra



28. ábra



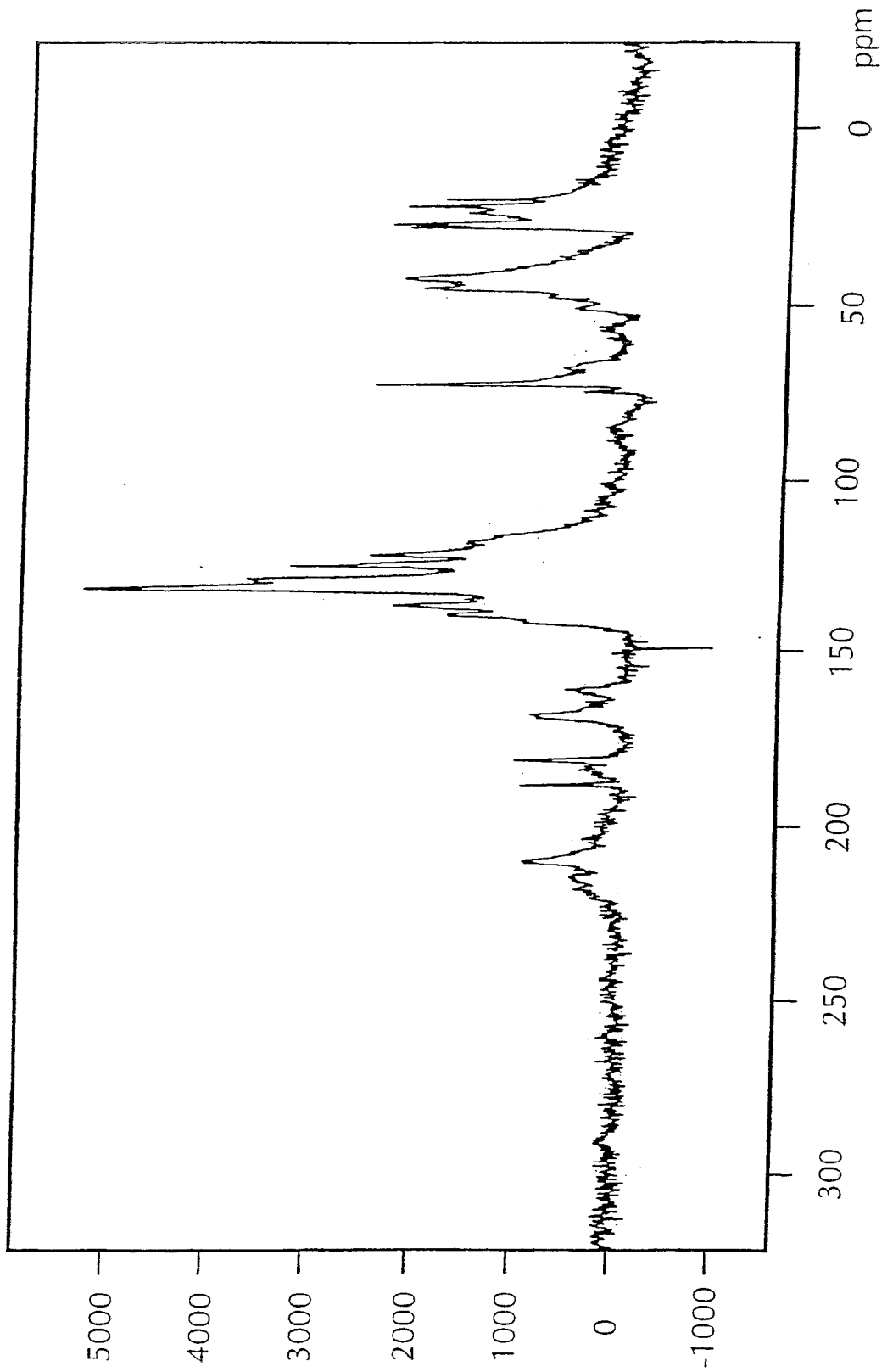


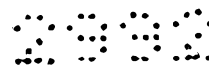
P04 0381

30/36

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

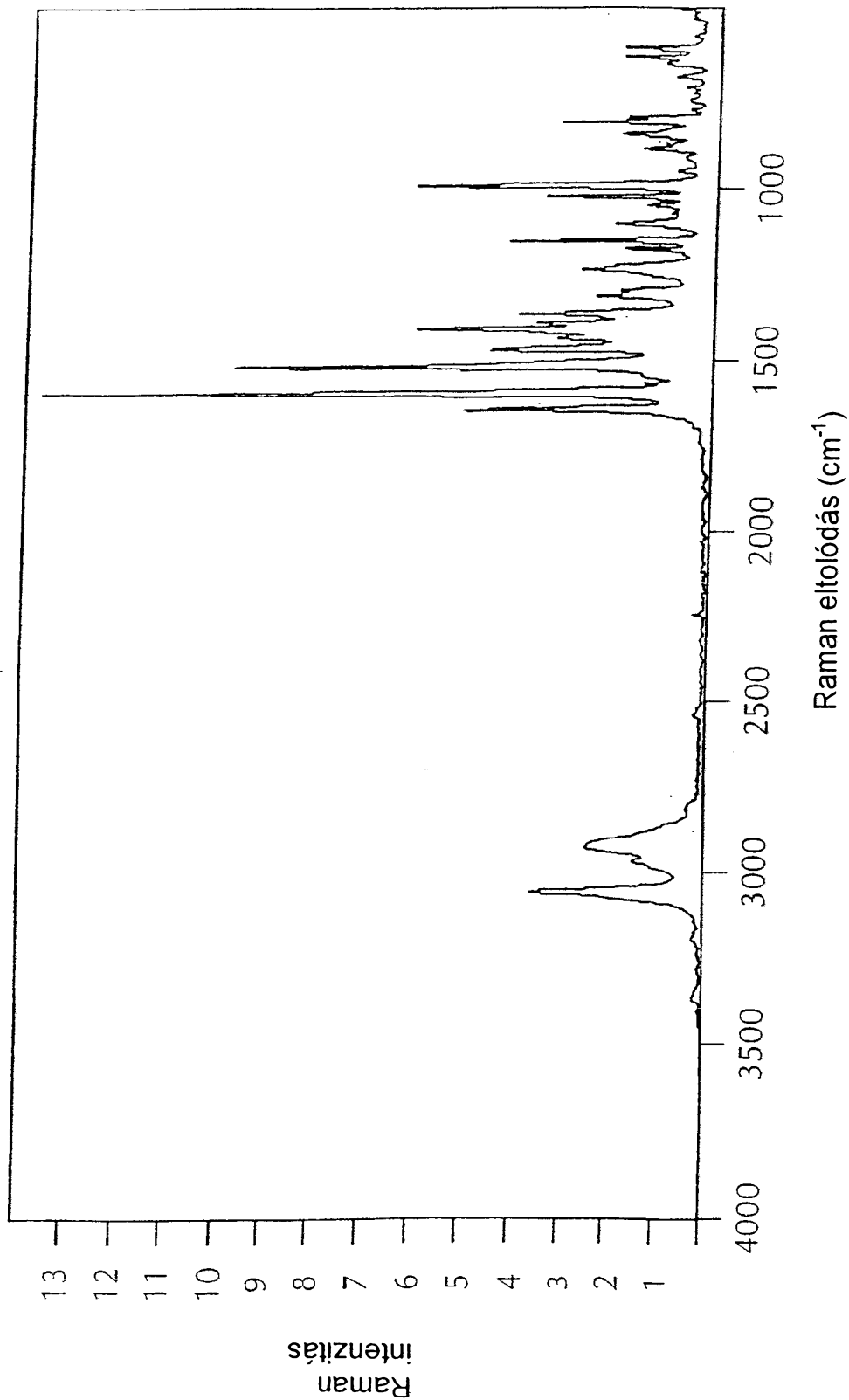
29. ábra





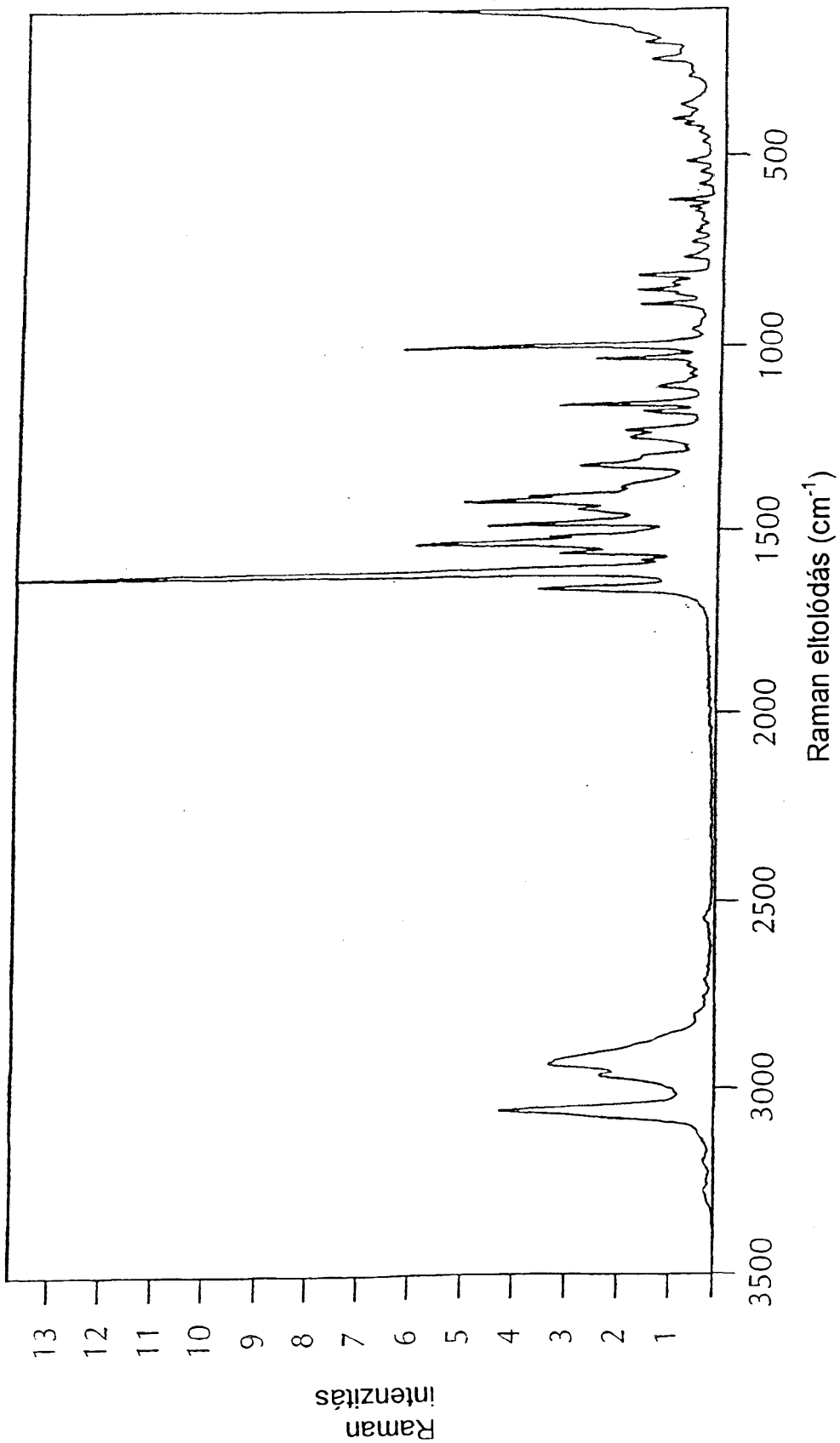
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

30. ábra



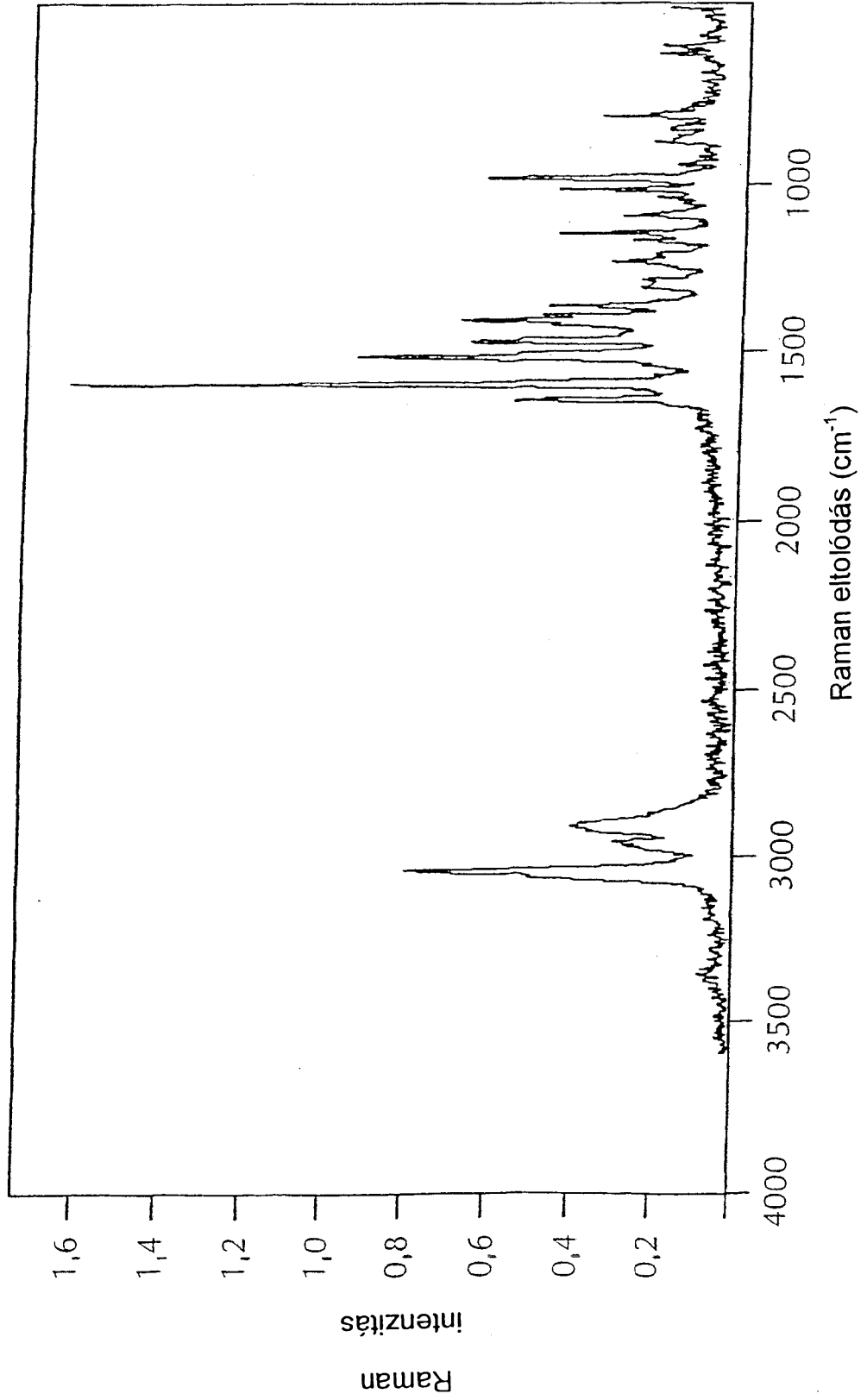
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

31. ábra



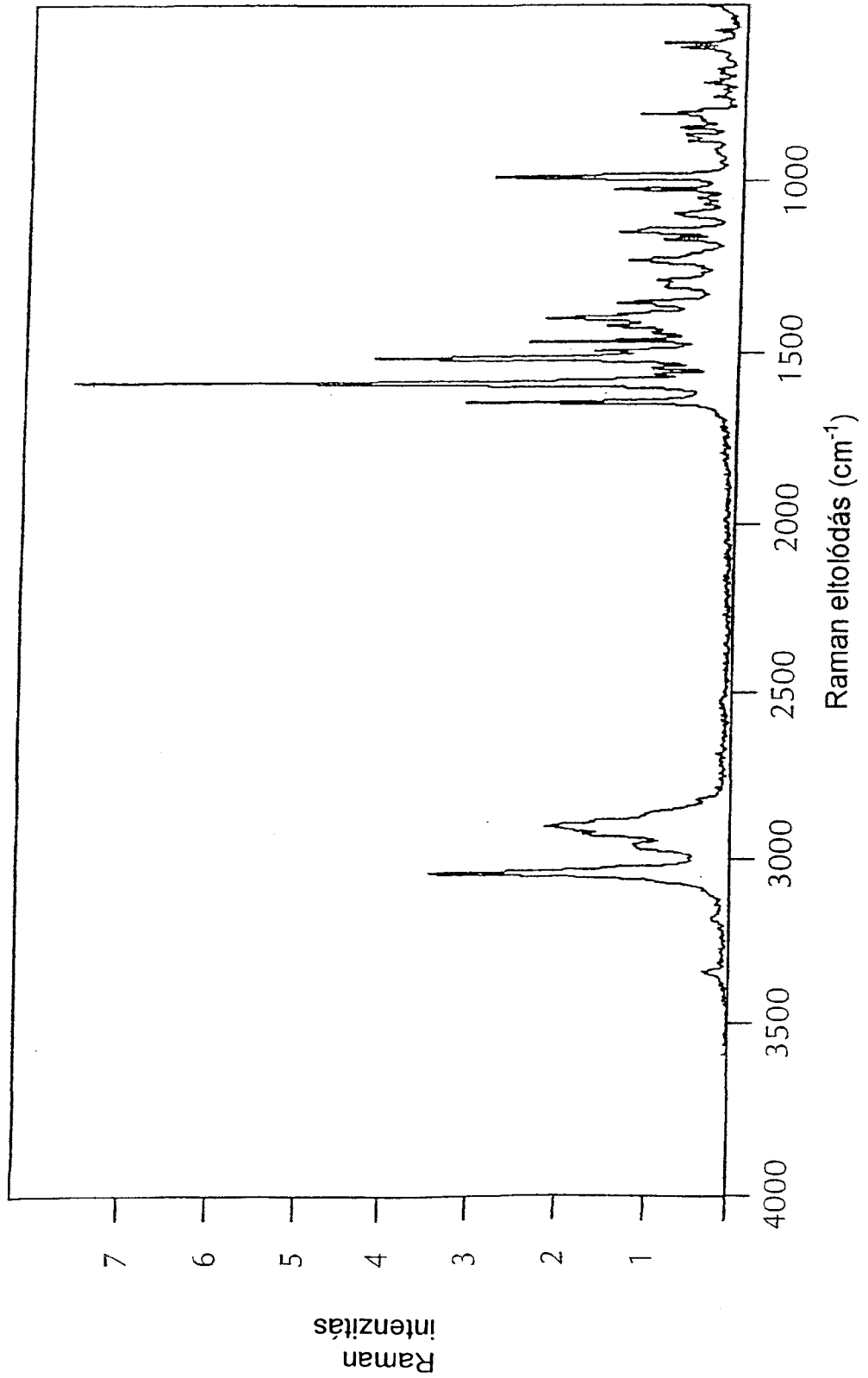
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

32. ábra





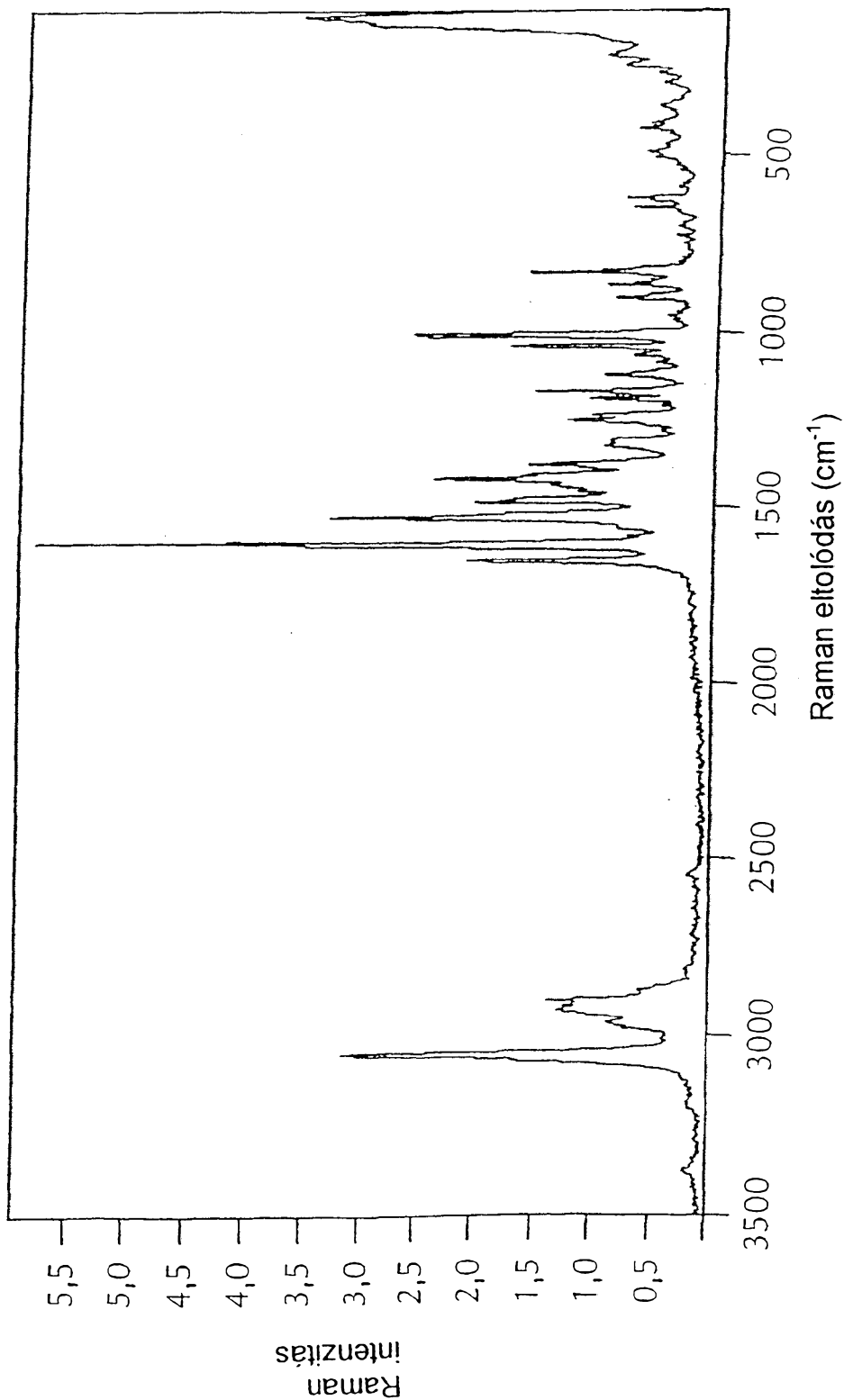
33. ábra





KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

34. ábra





P04 0381

36/36

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

35. ábra

