

(19)



(10) **LT 5196 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5196**

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/40**
C07D207/34

(21) Paraiškos numeris: **2004 018**

(22) Paraiškos padavimo data: **2004 02 13**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2004 09 27**

(45) Patent paskelbimo data: **2005 02 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US01/44636**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 11 29**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2004 02 13**

(30) Prioritetas: **60/250072, 2000 11 30, US**
60/267897, 2001 02 09, US
60/281872, 2001 04 05, US
60/312144, 2001 08 13, US
60/326529, 2001 10 01, US

(72) Išradėjas:

Judith ARONHIME, IL
Rami LIDOR-HADAS, IL
Valerie NIDDAM-HILDESHEIM, IL
Revital LIFSHITZ-LIRON, IL
Eti KOVALEVSKI-ISHAI, IL
Guy SAMBURSKI, IL

(73) Patent savininkas:

Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 5, Basel Street, P. O. Box 3190, 49131
Petah Tiqva, IL

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Naujos atorvastatino pusiau kalcio kristalinės formos ir jų gavimo būdai, taip pat ir nauji kitų formų gavimo būdai

(57) Referatas:

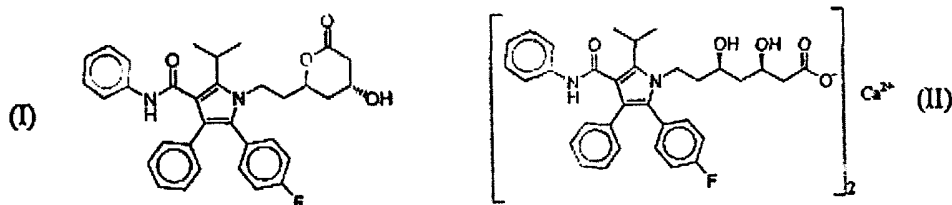
Šis išradimas pateikia atorvastatinui priskirtų VI, VIII, IX, X, XI ir XII formų naujas formas ir naujus jų gavimo būdus, taip pat ir atorvastatino I, II, IV, V formų ir amorfinio atorvastatino gavimo būdus.

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas susijęs su atorvastatino pusiau kalcio kristalinėmis polimorfinėmis formomis, naujais atorvastatino pusiau kalcio kristalinių formų gavimo būdais ir kristaliniu atorvastatinu pusiau kalciu su smulkaus dydžio dalelių pasiskirstymu.

IŠRADIMO KILMĖ

Atorvastatinas ([R-(R*,R*)]-2-(4-fluorfenil)- β,δ -dihidroksi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-heptano rūgštis), pavaizduotas laktono forma formulėje (I) ir jo kalcio druskos trihidratas, kurio formulė (II) yra gerai žinomi šioje srityje ir aprašyti, be kita ko, JAV patentuose Nr. 4681893, 5273995 ir kartu laukiančiame sprendimo USSN 60/166153 paduotame 2000 lapkričio 17d., iš kurių visi čia yra įtraukti su nuorodom.



Atorvastatinas yra vaistų klasės, vadinamos statinais, narys. Šiuo metu statino vaistai yra labiausiai terapiškai efektyvūs vaistai, tinkami mažo tankio lipotroteinų (MTL) dalelių koncentracijos sumažinimui kraujotakoje pacientams, priklausantiems širdies-kraujagyslių ligų rizikos grupei. MTL aukštas lygis kraujotakoje yra susijęs su vainikinių arterijų pakitimu, kurie sukelia kraujo tekėjimo nepraeinamumą ir gali sukelti ir skatinti trombozę, susidaryti. Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of

Therapeutics 879 (9-as leid. 1996). Plazmos MTL lygių sumažinimas parodytas tam, kad sumažinti pacientams, sergantiems širdies-kraujagyslių ligomis, ir pacientams, kurie neserga širdies-kraujagyslių ligomis, bet serga hipercholesterolemija, klinikinių atvejų riziką. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b.

Statino klasės vaistų veikimo mechanizmas išdėstytas detaliau. Cholesterolio ir kitų sterolių sintezės metu jie įsiskverbia į kepenis, konkuruojančiai slopindami 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzimo A reduktazės fermentą (HMG-CoA reduktazę). HMG-CoA reduktazė katalizuoja HMG virtimą mevalonatu, greitį ribojantį cholesterolio biosintezės etapą ir todėl jo slopinimas skatina cholesterolio koncentracijos sumažėjimą kepenyse. Labai mažo tankio lipoproteinas (LMTL) yra biologinis nešiklis, skirtas cholesterolio ir trigliceridų transportavimui iš kepenų į periferines ląsteles. LMTL yra katabolizuojamas periferinėse ląstelėse, kuris atpalaiduoja riebalų rūgštis, kurios gali būti sukauptos adipocituose arba oksiduotos raumenyse. LMTL yra paverčiamas vidutinio tankio lipoproteinu (VTL), kuris yra arba pašalinamas MTL receptoriais, arba paverčiamas MTL. Sumažėjusi cholesterolio gamyba skatina MTL receptorių skaičiaus padidėjimą ir atitinkamą MTL dalelių gamybos sumažėjimą VTL metabolizmu.

Atorvastatino pusiau kalcio druskos trihidratas yra žymimas LIPITOR vardu Warner-Lambert Co. Atorvastatinas pirmą kartą buvo viešai paskelbtas ir aprašytas JAV patente Nr. 4681893. Pusiau kalcio druska, pavaizduota (II) formulėje, yra paskelbta JAV patente Nr. 5273995. '995 patentas nurodo, kad pusiau kalcio druska yra gauta iš sūraus tirpalo, gauto iš natrio druskos transpozicijos su CaCl_2 , kristalizacija ir toliau išgryninta iš 5:3 etilo acetato ir heksano mišinio rekristalizacija.

Šis išradimas pateikia naujas atorvastatino pusiau kalcio kristalines formas abejuose solvatuotose ir hidratuotose būsenose. Skirtingų kristalinių formų paplitimas (polimorfizmas) yra kai kurių molekulių ir molekulinų kompleksų savybė. Atskira molekulė, kaip (I) formulės atorvastatinas arba (II) formulės druskos kompleksas, gali padidinti įvairovę kietų kūnų, turinčių skirtingas fizines savybes tokias, kaip lydymosi taškas, rentgeno spindulių difrakcijos modelis, infraraudonosios absorbcijos pirštų atspaudas ir branduolinio magnetinio rezonanso (BMR) spektras. Polimorfų fizinių savybių skirtumai

gaunami iš gretutinių molekulių (kompleksų) orientacijos ir tarpmolekulinių sąveikų tūriniame kietajame kūne. Atitinkamai, polimorfai yra atskiri kietieji kūnai, turintys tą pačią molekulinę formulę, tačiau turintys individualias naudingas ir/arba nenaudingas fizines savybes, palyginus su kitomis polimorfų šeimos formomis. Viena iš svarbiausių farmacinių polimorfų fizinių savybių yra jų tirpumas vandeniniame tirpale, tiksliau jų tirpumas paciento skrandžio sultyse. Pavyzdžiui, kai absorbcija skrandžio-žarnyno trakte vyksta lėtai, dažnai yra pageidaujama, kad vaistas, kuris yra nepatvarus paciento skrandžio arba žarnyno sąlygose, ištirptų taip lėtai, kad jis nesikaupytų žalingoje terpėje. Iš kitos pusės, kai vaisto veiksmingumas koreliuoja su vaisto pikų kraujotakos lygiais, savybė yra suteikta statino vaistais ir paskirtas vaistas greitai absorbuojamas skrandžio-žarnyno (GI) sistemoje, tada greičiau tirpstanti forma yra tinkama atskleisti padidintą veiksmingumą, palyginti su lėčiau tirpstančios formos palyginamuoju kiekiu.

Atorvastatino pusiau kalcio I, II, III ir IV kristalinės formos yra JAV patentų Nr. 5959156 ir 6121461, priklausančių Warner-Lambert, objektai, ir atorvastatino pusiau kalcio V kristalinė forma yra atskleista bendrai pripažintoje PCT paraiškoje Nr. PCT/US00/31555. Patente '156 yra teiginys, kad I forma įgauna geresnes filtravimo ir džiovinimo charakteristikas, negu žinoma atorvastatino pusiau kalcio amorfinė forma. Nors I forma pašalina kai kuriuos amorfinės medžiagos trūkumus pagaminimo galimybės požiūriu, vis dar išlieka poreikis tolesniam šių savybių ir taip pat kitų savybių, kaip takumas, garų nepralaidumas ir tirpumas, patobulinimui. Be to, vaisto naujų kristalinių formų atradimas išplečia medžiagų diapazoną, kuo naudodamasis formų sudarymo specialistas turi sukurti vaisto farmacinės dozės formą, numatant išleidimo formą arba kitą pageidaujamą charakteristiką.

TRUMPAS FIGŪRŲ APRAŠYMAS

Fig. 1 yra charakteringas atorvastatino pusiau kalcio VI formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelis, gautas naudojant įprastą rentgeno spindulių generatorių su vario anodu.

Fig. 2 yra charakteringas atorvastino pusiau kalcio VII formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelis, gautas naudojant įprastą rentgeno spindulių generatorių su vario anodu.

Fig. 3 yra charakteringas atorvastino pusiau kalcio VIII formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelis, gautas naudojant įprastą rentgeno spindulių generatorių su vario anodu.

Fig. 4 yra charakteringas atorvastino pusiau kalcio VIII formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelis, gautas naudojant sinchrotroninį rentgeno spindulių šaltinį.

Fig. 5 yra charakteringas atorvastatino VIII formos kietos būsenos ^{13}C BMR spektras.

Fig. 6 yra charakteringas atorvastino pusiau kalcio IX formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelis, gautas naudojant įprastą rentgeno spindulių generatorių su vario anodu.

Fig. 7 yra charakteringas atorvastino pusiau kalcio IX formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelis, gautas naudojant sinchrotroninį rentgeno spindulių šaltinį.

Fig. 8 yra charakteringas atorvastatino IX formos kietos būsenos ^{13}C BMR spektras.

Fig. 9 yra charakteringas atorvastino pusiau kalcio X formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelis, gautas naudojant įprastą rentgeno spindulių generatorių su vario anodu.

Fig. 10 yra charakteringas atorvastino pusiau kalcio X formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelis, gautas naudojant sinchrotroninį rentgeno spindulių šaltinį.

Fig. 11 yra charakteringas atorvastatino X formos kietos būsenos ^{13}C BMR spektras.

Fig. 12 yra charakteringas atorvastino pusiau kalcio XI formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelis, gautas naudojant įprastą rentgeno spindulių generatorių su vario anodu.

Fig. 13 yra atorvastino pusiau kalcio XII formos tipiško miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelių vaizdas, gautas naudojant įprastą rentgeno spindulių generatorių su vario anodu.

IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas pateikia naujus atorvastatino pusiau kalcio solvatus ir hidratatus.

Šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio, pažymėto VI forma, naują kristalinę formą ir naujus jos gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio, pažymėto VIII forma, naują kristalinę formą ir naujus jos gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio, pažymėto IX forma, naują kristalinę formą ir naujus jos gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio, pažymėto X forma, naują kristalinę formą ir naujus jos gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio, pažymėto XI forma, naują kristalinę formą ir naujus jos gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio, pažymėto XI forma, naują kristalinę formą ir naujus jos gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio I formos naujus gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio II formos naujus gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio IV formos naujus gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia atorvastatino pusiau kalcio V formos naujus gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia amorfinio atorvastatino pusiau kalcio naujus gavimo būdus.

Kitu aspektu, šis išradimas pateikia kompozicijas ir dozuotas formas, turinčias atorvastatino pusiau kalcio VI, VII, VIII, IX, X, XI formas ir jų mišinius.

SMULKUS PATEIKTŲ ĮGYVENDINIMO VARIANTŲ APRAŠYMAS

Kai kurios šio išradimo atorvastatino pusiau kalcio kristalinės formos egzistuoja solvatuotoje būsenoje ir hidratuotoje būsenoje. Hidratai buvo analizuoti Karl-Fisher'io ir termogravimetrijos analize.

Miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos ("MRSD") analizė, naudojant įprastą CuK_α spinduliuotę, buvo atlikta žinomais šioje srityje būdais, naudojant SCINTAG miltelinio rentgeno spindulių difraktometro modelį X'TRA su kietu detektoriumi. Buvo naudojama vario spinduliuotė $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$. Išmatavimo diapazonas: 2-40 laipsnių 2θ . Bandinys buvo patalpintas, naudojant apvalų standartinį aliuminio tipo laikiklį su apvalaus nulinio pagrindo kvarco lėkšte apačioje. Miltelių pavidalo bandiniai buvo atsargiai nuleisti ir jais užpildyta bandinio laikiklio apvali ertmė, spaudžiant stikline plokšte.

MRSD analizė, naudojant sinchrotroninį rentgeno spindulių šaltinį, buvo atlikta Brookhaven National Laboratory National Synchrotron Light Source (difraktometrinė stotis X3B1). Bandiniai buvo laisvai patalpinti į plonasienio stiklo kapiliarus. Rentgeno spindulių spinduliuotė buvo maždaug $1,15 \text{ \AA}$. Kadangi krintančios šviesos bangos ilgis atitinka bangos ilgiui, dažniausiai naudojamam įprastoje MRSD analizėje, rentgeno spindulių pikų padėtys difrakcijos modeliuose, gautuose iš sinchrotroninio šaltinio, yra išreikštos d laiko intervalų išraiška, kurie yra pastovūs kaičiantis rentgeno spindulių, naudojamų modelio gavimui, bangos ilgiui. Skleistinės linijinis plotis buvo nuo 1 iki 20 laipsnių 2θ . Spektro susiskaidymas svyruoja nuo 0,01 iki 0,03 laipsnių pilno linijinio pločio prie pusinio maksimumo. Išsiskaidžiusių pikų padėtys yra duotos 0,003 - 0,01 laipsnių tikslumu.

CP/MAS ^{13}C BMR matavimai buvo atlikti prie 125,76 MHz, naudojant Bruker DMX-500 skaitmeninį FT BMR spektrometrą, turintį BL-4 CP/MAS matavimo galvutę ir aukštos skiriamosios gebos/aukštų eksploatacinių savybių ^1H pradinį stiprintuvą, skirtą kietoms medžiagoms: sukimosi greitį 5,0 kHz, pulsų seką SELTICS, bandinio laikiklį: 4mm diametro cirkonio rotorius.

Atorvastatino pusiau kalcio VI forma yra charakterizuojama miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu (Fig.1), turinčiu pikus prie: 3,5; 5,1; 7,7; 8,2; 8,7; 10,0; 12,5; 13,8; 16,2; 17,2; 17,9; 18,3; 19,5; 20,4; 20,9; 21,7; 22,4; 23,2; 24,3; $25,5 \pm 0,2$ laipsniai du-teta. Charakteringiausias pikas yra gautas prie $19,5 \pm 0,2$ laipsniai du-teta. VI formos MRSD modelis buvo gautas, naudojant Philips difraktometrą panašų aukščiau aprašytam SCINTAG aparatui.

Atorvastatino pusiau kalcio VI forma gali būti gauta, ištirpinus bet kurią kitą atorvastatino pusiau kalcio formą, geriau I formą, acetone ir po to nusodinant VI formą, pridodant anti-tirpiklio, geriau vandens.

Atorvastatino pusiau kalcio VII forma yra charakterizuojama miltelinės rentgeno spindulių difraktogramos modeliu (Fig. 2), turinčiu du aiškius pikus, vienam svyruojant 18,5-21,8 ir kitam svyruojant 21,8-25,0 laipsniai 2θ , ir kitus papildomus aiškius pikus prie 4,7; 7,8; 9,3; 12,0; 17,1; $18,2 \pm 0,2$ laipsniai 2θ . VII formos bandiniai gali turėti iki 12% vandens.

VII forma lengvai išsiskiria iš žinomų atorvastatino pusiau kalcio formų aiškiais pikais prie 7,8 ir $9,3 \pm 0,2$ laipsniai 2θ . Pavyzdžiui, I forma turi pikus prie 9,2; 9,5; 10,3; 10,6; 11,0 ir 12,2 laipsniai 2θ pagal informaciją, pateiktą JAV patente Nr. 5969156. Šioje srityje II forma turi du aštrius pikus prie 8,5 ir 9,0 laipsniai 2θ ir IV forma turi vieną stiprų piką prie 8,0 laipsniai 2θ . Kiti aiškūs pikai 15-25 laipsniai 2θ srityje išskiria VII formą iš kitų formų. I, III ir IV formos turi aštrius pikus šioje srityje.

Atorvastatino pusiau kalcio VII forma gali būti gauta atorvastatino kalcio I arba V formą veikiant etanoliu, geriau grynu etanoliu, kambario temperatūroje iki grįžamosios temperatūros nuo 1 val. iki maždaug 24 val., geriau 2,5 – 16 val. periodu. Jeigu procesas vykdomas deflegmuotame EtOH, konversija yra baigta po maždaug 2,5 val. Jeigu procesas vykdomas kambario temperatūroje, reikalingas ilgesnis periodas.

Atorvastatino pusiau kalcio VIII forma yra charakterizuojama miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu (Fig. 3), gautu naudojant įprastą CuK_α spinduliuotę ir turintį pikus prie: 4,8; 5,2; 5,9; 7,0; 8,0; 9,3; 9,6; 10,4; 11,9; 16,3; 17,1 (aiškus), 17,9; 18,6; 19,2; 20,0; 20,8; 21,1; 21,6; 22,4; 22,8; 23,9; 24,7; 25,6; 26,5; $29,0 \pm 0,2$ laipsniai du-teta. Charakteringiausi pikai yra prie: 6,9; 9,3; 9,6; 16,3; 17,1; 19,2; 20,0; 21,6; 22,4; 23,9; 24,7; 25,6 ir $26,5 \pm 0,2$ laipsniai 2θ . Karl Fisher nustatė, kad atorvastatino pusiau kalcio VIII formos bandiniai gali turėti iki 7% vandens. VIII forma lengvai išsiskiria iš I-IV formų charakteringais aštriais pikais prie 9,3 ir 9,6 laipsnių 2θ . Pagal informaciją, pateiktą JAV patente Nr. 5969156, I forma turi vieną vidutinį piką prie 6,9 ir aštrius pikus prie: 9,2; 9,5; 10,3; 10,6; 11,0 ir $12,2 \pm 0,2$ laipsniai 2θ . Pažymėta, kad IV forma gali turėti du pikus prie 8,0 ir 9,7 laipsniai 2θ . Pažymėta, kad II forma gali turėti šioje srityje du aštrius pikus prie 8,5 ir 9,0

laipsniai 2θ . III forma šioje srityje turi vieną stiprų aštrų piką prie 8,7 laipsniai 2θ pagal informaciją, pateiktą JAV patente Nr. 6121461. VIII formos MRSD modelio savybės nėra pažymėtos. Be to, VIII formos MRSD modelyje yra vienas aštrus, vidutinio intensyvumo pikas prie 7,0, kuris lengvai išskiria iš kitų pikų šioje srityje. VIII formos MRSD modelio palyginimas su I-IV formų modeliais parodo, kad ši VIII formos savybė yra išskirtinė.

Kiti VIII formos modelio pikai, kurie yra būdingi tik šiai formai, yra du stiprūs ir aštrūs pikai prie 19,2 ir 20,0 laipsniai 2θ . Šioje srityje I forma turi aštrius pikus prie 21,6; 22,7; 23,3 ir 23,7 laipsniai 2θ pagal informaciją, pateiktą patente Nr. '156. Pažymėta, kad IV forma turi pikus prie 18,4 ir 19,6 laipsniai 2θ , kai tuo tarpu II forma turi du pagrindinius pikus prie 17,0 ir 20,5 ir III forma turi pikus prie 17,7; 18,2; 18,9; 20,0 ir $20,3 \pm 0,2$ laipsniai 2θ .

Sinchroninė rentgeno spindulių miltelinės difrakcijos analizė buvo atlikta su VIII forma tam, kad nustatyti jos kristalinę sistemą ir vienetines ląstelių dimensijas. VIII forma turi monoklininę vienetinę ląstelę su kristalinės gardelės dimensijomis: $a = 18,55\text{--}18,7 \text{ \AA}$, $b = 5,52\text{--}5,53 \text{ \AA}$, $c = 31,0\text{--}31,2 \text{ \AA}$ ir β kampą tarp a ir c ašių $97,5\text{--}99,5^\circ$. Vienetiniai ląstelių parametrai buvo nustatyti, naudojant Le Bail metodą.

Fig. 4 difraktograma, gauta naudojant sinchrotroninį rentgeno spindulių šaltinį, turi daug aštrių gerai susiskaidžiusių pikų. Kai kurių labiau pastebimų pikų d -intervalai yra surašyti 1 lentelėje, šalia nurodant du-teta padėtis vienetais, kuriuos pikai turėtų, naudojant $1,5418 \text{ \AA}$ CuK α spinduliuotę.

1 Lentelė

$d \text{ (\AA)}$	2θ
30,81	2,87
18,46	4,79
16,96	5,21
15,39	5,74
14,90	5,93
12,78	6,92
11,05	8,00

1 lentelės tęsinys

d (Å)	2θ
9,58	9,23
9,22	9,59
7,42	11,93
6,15	14,40
5,43	16,32
4,62	19,21
4,44	20,00
3,98	22,34

^a paskaičiuotas iš d CuK_α spinduliuotės

Dėl natūralaus nukrypimo tarp nepriklausomų bandinių ir matavimų, pikų padėtys gali nukrypti nuo pateiktų padėčių ne daugiau, negu 0,5% *d* reikšmių. Gali būti didesni poslinkiai, jeigu medžiaga praeina granulimetrinę redukciją tokią, kaip mikronizacija.

Atorvastatino pusiau kalcio VIII forma sukėlė kietos būsenos ¹³C BMR spektrą, pavaizduotą Fig. 5. VIII forma yra charakterizuojama sekančiais kietos būsenos ¹³C branduolinio magnetinio rezonanso cheminiais poslinkiais mln.d.: 17,8; 20,0; 24,8; 25,2; 26,1; 40,3; 40,8; 41,5; 43,4; 44,1; 46,1; 70,8; 73,3; 114,1; 116,0; 119,5; 120,1; 121,8; 122,8; 126,6; 128,8; 129,2; 134,2; 135,1; 137,0; 138,3; 139,8; 159,8; 166,4; 178,8; 186,5. VIII forma yra charakterizuojama kietos būsenos ¹³C branduoliniu magnetiniu rezonansu, turinčiu sekančius cheminių poslinkių skirtumus tarp žemiausio mln.d. rezonanso ir kitų rezonansų: 2,2; 7,0; 7,4; 8,3; 22,5; 23,0; 23,7; 25,6; 26,3; 28,3; 53,0; 55,5; 96,3; 98,2; 101,7; 102,3; 104,0; 105,0; 108,8; 111,0; 111,4; 116,4; 117,3; 119,2; 120,5; 122,0; 142,0; 148,6; 161,0 ir 168,7. VIII formos užregistruoti cheminiai poslinkiai yra vidutiniškai išvesti iš spektro, paimto iš VIII formos keturių bandinių. Modelio charakteringos dalys buvo rastos prie 24-26 mln.d. (alifatinis rodiklis), 119-140 mln.d. (aromatinis rodiklis) ir kitose

srityse. Poslinkių reikšmės yra pateiktos $\pm 0,1$ mln.d. tikslumu, išskyrus karbonilo piką prie 178,8 mln.d., kuris turi fliktuaciją $\pm 0,4$ mln.d.

Atorvastatino pusiau kalcio VIII forma gali egzistuoti kaip etanolio solvatas, turintis maždaug iki 3 masės % etanolio.

Buvo atrasti sekantys būdai, tinkami VIII formos gavimui. Tačiau ši forma taip pat gali būti gaunama šių procedūrų empiriniu tyrimu ir įprasta modifikacija.

Atorvastatino pusiau kalcio VIII forma gali būti gauta, disperguojant atorvastatiną pusiau kalcį etanolio ir vandens mišinyje aukštesnėje temperatūroje, geriau maždaug 78-80°C. Dispergavimo procedūra gali būti įjungta į paskutinę atorvastatino pusiau kalcio gavimo proceso pakopą, kuri tipiškai yra pusiau kalcio druskos gamyba iš atorvastatino laisvosios rūgšties arba laktono, veikiant kalcio jono šaltiniu. Šioje kombinuotoje procedūroje druska yra gaunama tirpiklių sistemoje, turinčioje etanolio ir vandens. Atitinkamai, po atorvastatino pusiau kalcio druskos nusodinimo papildomu kiekiu vandens, druska gali būti disperguota į reakcijos mišinį keleto valandų laikotarpiui, geriau maždaug nuo 6 iki maždaug 16 valandų tam, kad gauti atorvastatino pusiau kalcio VIII formą.

VIII forma taip pat gali būti gauta, pradedant V forma, veikiant V formą EtOH:H₂O mišiniu, geriau maždaug 5:1 santykiu, aukštesnėje temperatūroje, žemiau grįžtamosios temperatūros, geriau 78-80°C. Ypatingai pirmenybė teikiama EtOH:H₂O mišiniui, turinčiam 4 tūrio % vandens etanolyje. Kaitinimo metu atorvastatino V forma palaipsniui ištirpsta ir 78-80°C taške, gaunamas drumstas, su arba be dalelių, tirpalas. Šiame taške suspensija yra tuoj pat atvėsinama iki kambario temperatūros.

VIII forma gali būti gaunama, atorvastatiną pusiau kalcį apdorojant EtOH, geriau grynu EtOH, aukštesnėje temperatūroje, geriau verdančiu EtOH. Šiose sąlygose atorvastatinas ištirpsta ir pakartotinai nusėda. MeOH gali būti pridėtas grįžtamajame šaldytuve. Pridėtas MeOH gali nepalankiai veikti išeigą, bet gali pagerinti produkto cheminį grynumą. Pradinės medžiagos, skirtos VIII formos gamybai šiuo būdu, gali būti atorvastatino pusiau kalcio kristalinės formos, geriau I ir V formos ir jų mišiniai arba amorfinis atorvastatinas pusiau kalcis.

EtOH arba jo mišinio su vandeniu kiekis geriau, kad svyruotų maždaug nuo 10 iki maždaug 100 ml g⁻¹, dar geriau maždaug nuo 20 iki maždaug 80 ml g⁻¹.

Mes atradome, kad atorvastatinas pusiau kalcis, kuris turi daugiau, negu 0,1% des-fluoro atorvastatino pusiau kalcio ir/arba daugiau, negu 1% *trans* atorvastatino pusiau kalcio gali būti išgrynintas, suspenduojant maždaug 96% etanolio ir maždaug 4% vandens tirpale aukštesnėje temperatūroje, geriau grįžtamojoje temperatūroje. Tipiškai, atorvastatinas pusiau kalcis yra atstatomas su mažesniu, negu 0,07% užteršimu su des-fluoro atorvastatinu pusiau kalciu ir su mažesniu, negu 0,6% užteršimu su *trans* atorvastatinu pusiau kalciu.

VIII forma taip pat gali būti gaunama, suspenduojant atorvastatiną pusiau kalcį tam tikruose 1-butanolis/vanduo ir etanolis/vanduo mišiniuose laiko tarpą, pakankamą sukelti atorvastatino pusiau kalcio konversiją į VIII formą. 1-butanolis/vanduo mišiniai gali turėti maždaug 20 tūrio % 1-butanolio aukštesnėje temperatūroje, geriau grįžtamojoje temperatūroje.

Atorvastatino pusiau kalcio IX forma yra charakterizuojama miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu (Fig. 5), turinčiu pikus prie: 4,7; 5,2; 5,7; 7,0; 7,9; 9,4; 10,2; 12,0; 17,0; 17,4; 18,2; 19,1; 19,9; 21,4; 22,5; 23,5; 24,8 (platus); 26,1; 28,7; 30,0 ± 0,2 laipsniai du-teta. Charakteringiausi IX formos pikai yra prie: 6,9; 17,0; 17,4; 18,2; 18,6; 19,1; 19,9; 21,4; 22,5 ir 23,5 ± 0,2 laipsniai du teta. IX forma gali turėti iki 7% vandens. IX forma taip pat gali egzistuoti kaip butanolio solvatas, turintis maždaug iki 5% butanolio.

IX forma yra lengvai išskiriama dėl jai būdingų aštrių pikų prie: 18,6; 19,1; 19,9; 21,4; 22,5; 23,5 laipsniai 2θ. Palyginimui, I forma turi aštrius pikus prie: 21,6; 22,7; 23,3 ir 23,7 laipsniai 2θ, tuo tarpu IV forma šioje srityje turi aštrius pikus prie 18,4 ir 19,6 laipsniai 2θ ir II forma turi du pagrindinius pikus prie 17,0 ir 20,0 laipsnių 2θ atitinkamai pagal pateiktą informaciją patente Nr. '156. III forma šioje srityje turi pikus prie: 17,7; 18,3; 18,9; 20,0 ir 20,3 laipsniai 2θ. Taip pat IX formos MRSD modelyje ir VIII formos modelyje yra aštrus, lengvai išskiriamas vidutinio intensyvumo pikas prie 7,0 laipsnių 2θ.

IX formos kristalinė sistema ir vienetinė ląstelių dimensija buvo apibrėžtos, naudojant sinchrotroninę miltelinės rentgeno spinduliuotės difrakcijos analizę. IX forma turi monoklininę kristalinę gardelę su gardelės matmenimis: a =

18,75-18,85 Å, $b = 5,525-5,54$ Å, $c = 30,9-31,15$ Å ir kampą β tarp a ir c ašių 96,5-97,5°.

Kai kurių iš labiausiai iškilusių pikų d -intervalai sinchrotroninės miltelinės rentgeno spinduliuotės difraktogramoje Fig. 7 yra nurodyti 2 lentelėje šalia su du-teta padėtimis vienetais, kuriuos turėtų pikai, naudojant CuK_α spinduliuotę.

2 Lentelė

d (Å)	2θ
30,86	2,86
18,67	4,73
16,91	5,23
15,17	5,83
12,66	6,98
11,20	7,89
9,50	9,31
9,28	9,53
8,63	10,25
7,69	11,51
7,38	11,99
6,51	13,60
5,45	16,26
5,26	16,86
5,20	17,05
5,12	17,32
4,87	18,22
4,76	18,64
4,63	19,17
4,47	19,86
4,14	21,46
4,08	21,78
3,78	23,54
3,73	23,86
3,62	24,59

2 lentelės tęsinys

d (Å)	2θ
3,58	24,87

^a paskaičiuotas iš d CuK_α spinduliuotės

Dėl natūralaus nukrypimo tarp nepriklausomų bandinių ir matavimų, pikų padėtys gali nukrypti nuo pateiktų padėčių ne daugiau, kaip 0,5% *d* reikšmių. Gali būti didesni poslinkiai, jeigu medžiaga praeina granulimetrinę redukciją tokią, kaip mikronizacija.

Atorvastatino pusiau kalcio IX forma sukėlė kietos būsenos ¹³C BMR spektrą, pavaizduotą Fig. 8. IX forma yra charakterizuojama sekančiais kietos būsenos ¹³C branduolinio rezonanso cheminiais poslinkiais mln.d.: 18,0; 20,4; 24,9; 26,1; 40,4; 46,4; 71,0; 73,4; 114,3; 116,0; 119,5; 120,2; 121,7; 122,8; 126,7; 128,6; 129,4; 134,3; 135,1; 136,8; 138,3; 139,4; 159,9; 166,3; 178,4; 186,6. IX forma yra charakterizuojama kietos būsenos ¹³C branduoliniu rezonansu, turinčiu sekančių cheminių poslinkių skirtumus tarp žemiausio mln.d. rezonanso ir kitų rezonansų: 2,4; 6,9; 8,1; 22,4; 28,4; 53,0; 55,4; 96,3; 98,0; 101,5; 102,2; 103,7; 104,8; 108,7; 110,6; 111,4; 116,3; 117,1; 118,8; 120,3; 121,4; 141,9; 148,3; 160,4; 168,6. Charakteringos modelio dalys yra nustatytos prie 24-26 mln.d. (alifatinis rodiklis), 119-140 mln.d. (aromatinis rodiklis) ir kitose srityse. IX formos cheminiai poslinkiai yra vidutiniškai išvesti iš spektro IX formos dviejų bandinių. Poslinkių reikšmės yra pateiktos ± 0,1 mln.d. tikslumu.

IX forma gali būti gaunama sekančiais būdais, tačiau ši forma taip pat gali būti gaunama šių būdų empiriniu tyrimu ir įprasta modifikacija.

Atorvastatino pusiau kalcio IX forma gali būti gaunama, suspenduojant atorvastatiną pusiau kalcį butanolyje ir atskiriant IX formą, pavyzdžiui, butanolio filtravimu arba dekantavimu, geriau filtravimu. Tirpiklio geresni temperatūros svyravimai dispergavimui yra nuo 78°C iki grįžamosios temperatūros. Atorvastatino pusiau kalcio druskos regeneravimas iš suspensijos mišinio gali būti padidintas, pridendant anti-tirpiklio į suspensijos

mišinį, prieš atskiriant IX formą. Pirmenybė teikiama anti-tirpikliams, turintiems izopropanolio ir *n*-heksano. Pradinės medžiagos, skirtos IX formos gavimui šiuo būdu, gali būti kristalinis arba amorfinis atorvastatinas pusiau kalcis, geriau I ir V formos ir jų mišiniai.

IX forma gali būti gaunama, suspenduojant VIII formą iš etanolio, geriau gryno etanolio, kambario temperatūroje laiko tarpą, pakankamą VIII formą paversti IX forma, kuris gali svyruoti nuo kelių valandų iki 24 valandų ir paprastai reikalauja maždaug 16 valandų. Po to IX forma yra regeneruojama iš suspensijos. IX forma taip pat gali būti gaunama, laikant VIII formą drėgnoje aplinkoje.

IX forma taip pat gali būti gaunama, suspenduojant atorvastatino pusiau kalcio V formą 1-butanolio ir arba etanolio, arba vandens mišiniuose grįžtamojoje temperatūroje laiko tarpą, pakankamą V formą paversti IX forma ir regeneruojant IX formą iš suspensijos. Pirmenybė teikiama mišiniams, turintiems apie 50 tūrio procentų kiekvieno komponento.

Atorvastatino pusiau kalcio X forma yra charakterizuojama miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu (Fig. 7), turinčiu pikus prie: 4,8; 5,3; 5,9; 9,6; 10,3; 11,5; 12,0; dvigubą piką prie 16,1 ir 16,3; 16,9; 17,4; 18,2; 19,2; 19,4; 20,0; 20,8; 21,6; 22,0; 22,8; 23,6; 24,6; 25,0; 25,5; 26,2; 26,8; 27,4; 28,0; $30,3 \pm 0,2$ laipsniai 2θ . Charakteringiausi pikai yra du pikai prie: 20,0 ir $20,8 \pm 0,2$ laipsniai 2θ ir kiti pikai prie: 19,1; 19,4; 22,8; 23,6; 25,0; 28,0; $30,0 \pm 0,2$ laipsniai 2θ . X forma turi iki 2% etanolio ir gali turėti iki 4% vandens.

X forma nuo IV formos skiriasi tuo, kad turi charakteringus pikus prie: 7,0; 19,9; 20,7; 24,1; 25,0; 28,0 ir $30,3 \pm 0,2$ laipsniai 2θ . Šios savybės yra aiškiai išskirtos iš anksčiau aprašytų I-IV formų MRSD modelių atsirandančių atitinkamų sričių.

X formos kristalinė sistema ir vienietinė ląstelių dimensija buvo apibrėžtos, naudojant sinchrotroninę miltelinės rentgeno spinduliuotės difrakcijos analizę. X forma turi monoklininę kristalinę gardelę su gardelės matmenimis: $a = 18,55\text{--}18,65 \text{ \AA}$, $b = 5,52\text{--}5,53 \text{ \AA}$, $c = 30,7\text{--}30,85 \text{ \AA}$ ir kampą β tarp a ir c ašių $95,7\text{--}96,7^\circ$.

Sinchrotroninės miltelinės rentgeno spinduliuotės difraktogramos Fig. 10 kai kurių iš labiausiai iškilusių pikų d -intervalai yra nurodyti 3 lentelėje šalia su du-teta padėtimis vienetais, kuriuos turėtų pikai, naudojant CuK_α spinduliuotę.

2 Lentelė

d (Å)	2 θ
30,63	2,88
18,49	4,78
16,66	5,30
15,12	5,85
12,49	7,08
11,19	7,90
10,20	8,67
9,38	9,43
9,24	9,57
9,13	9,69
8,58	10,31
7,64	11,58
7,36	12,02
7,26	12,19
6,81	13,00
6,50	13,62
6,16	14,38
5,91	14,99
5,24	16,92
5,19	17,08
5,06	17,53
4,86	18,25
4,74	18,72
4,65	19,09
4,61	19,25
4,56	19,47
4,12	21,57
4,10	21,95
4,10	21,95

3 lentelės tęsinys

d (Å)	2θ
3,93	22,62
3,90	22,80
3,77	23,60

^a paskaičiuotas iš d CuK_α spinduliuotės

Dėl natūralaus nukrypimo tarp nepriklausomų bandinių ir matavimų, pikų padėtys gali nukrypti nuo pateiktų padėčių ne daugiau, kaip 0,5%. Gali būti didesni poslinkiai, jeigu medžiaga praeina granulimetrinę redukciją tokią, kaip mikronizacija.

Atorvastatino pusiau kalcio X forma sukėlė kietos būsenos ¹³C BMR spektrą, pavaizduotą Fig. 11. X forma yra charakterizuojama sekančiais kietos būsenos ¹³C branduolinio rezonanso cheminiais poslinkiais mln.d.: 17,7; 18,7; 19,6; 20,6; 24,9; 43,4; 63,1; 66,2; 67,5; 71,1; 115,9; 119,5; 122,4; 126,7; 128,9; 134,5; 138,0; 159,4; 166,2; 179,3; 181,1; 184,3; 186,1. X forma yra charakterizuojama kietos būsenos ¹³C branduoliniu magnetiniu rezonansu, turinčiu sekančių cheminių poslinkių skirtumus tarp žemiausio mln.d.rezonanso ir kitų rezonansų: 1,0; 1,9; 2,9; 7,2; 25,7; 45,4; 48,5; 49,8; 53,4; 98,2; 101,8; 104,7; 109,0; 111,2; 116,8; 120,3; 141,7; 148,5; 161,6; 163,4; 166,6; 168,4. Charakteringos modelio dalys yra nustatytos prie 24-26 mln.d. (alifatinis rodiklis), 119-140 mln.d. (aromatinis rodiklis) ir kitose srityse. X formos cheminiai poslinkiai yra vidutiniškai išvesti iš trijų spektrų, paimtų iš X formos trijų bandinių. Poslinkių reikšmės yra pateiktos ± 0,1 mln.d. tikslumu, išskyrus karbonilo piką prie 179,3 mln.d., kuris yra pateiktas ± 0,4 mln.d. tikslumu.

Atorvastatino pusiau kalcio X forma gali būti gauta, veikiant kristaliniu atorvastatinu pusiau kalciu, geriau V forma arba I forma, arba jų mišiniais, arba amorfiniu atorvastatinu pusiau kalciu su etanolio ir vandens mišiniu, geriau 5:1 santykiu, aukštesnėje temperatūroje, geriau grįžtamojoje temperatūroje, maždaug nuo pusės valandos iki kelių valandų, geriau apie 1

val. laikotarpį. Į EtOH gali būti pridedama pradinės medžiagos: vandens mišinio kambario temperatūroje, po ko seka suspensijos laipsniškas kaitinimas iki grįžamosios temperatūros. Alternatyviai, atorvastatino pusiau kalcio pradinė forma gali būti pridedama į deflegmuojamo tirpiklio mišinį. Kitu atveju, atorvastatinas pusiau kalcis gali būti gautas, ištirpinus mišinyje ir po to pakartotinai nusodinus X formoje. Atorvastatino pusiau kalcio santykis su EtOH: vandens mišinys geriau svyruoja maždaug nuo 1:16 iki maždaug 1:25 (g:ml), dar geriau maždaug nuo 1:16 iki maždaug 1:21 (g:ml) ir geriausiai maždaug 1:16 (g:ml). X forma gali būti sukonzentruota trumpu filtravimu po atvėsavimo iki kambario temperatūros, arba suspensija gali būti maišoma papildomą laiko tarpą maždaug nuo 1 iki maždaug 20 valandų, geriau maždaug nuo 3 iki maždaug 16 valandų, prieš X formos sukonzentravimą.

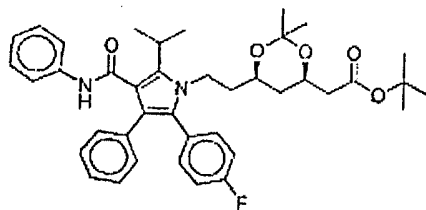
Atorvastatino pusiau kalcio IX forma yra charakterizuojama miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu (Fig. 9), turinčiu pikus prie: 3,2; 3,7; 5,1; 6,3; 7,8; 8,6; 9,8; 11,2; 11,8; 12,4; 15,4; 18,7; 19,9; 20,5; $24,0 \pm 0,2$ laipsniai du teta.

XI forma gali būti gauta, suspenduojant atorvastatino pusiau kalcio V formą metilo etilo ketone ("MEK") kambario temperatūroje laiko tarpą, pakankamą iššaukti V formos konversiją į XI formą.

XI forma taip pat gali būti gauta, paruošiant gelį, turintį atorvastatino pusiau kalcio izopropilo alkoholyje ir po to džiovinant gelį. Gelį geriausiai paruošti, prisotinant izopropilo alkoholį atorvastatinu pusiau kalcium grįžamojoje temperatūroje ir po to vėsinant iki kambario temperatūros. Tam, kad susidarytų gelis gali būti reikalingas ekstensyvus maišymas iki arba daugiau, negu 20 val. Gelio būsenoje tirpalas juntamai sunkiau maišosi ir nevienalytis pilant. Gelis lieka takus ta prasme, kad jis gali būti maišomas, jeigu yra pritaikyta pakankama jėga ir neplyšta, panaudojus tokią jėgą.

Atorvastatino pusiau kalcio XII forma yra charakterizuojama miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu, turinčiu pikus prie: 2,7; 8,0; 8,4; 11,8; 18,2; 19,0; 19,8; $20,7 \pm 0,2$ laipsniai du-teta, ir halo, kuris parodo, kad yra amorfinės medžiagos. Tipiški atorvastatino pusiau kalcio XII formos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliai yra parodyti Fig. 10.

XII forma tiesiogiai gali būti gaunama iš sekančio junginio:



kurio sisteminis cheminis pavadinimas yra [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorfenil)-β,δ-dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butylheptano esteris ir kuris vėliau bus nurodytas kaip pirola acetonido esteris arba PAE. XII forma yra gauta, pirmiausiai PAE įvedant į sąlygas, kuriose atskeliama acetonido ir *tert*-butilo esterio grupė. Pateiktose sąlygose naudojama vandeninė druskos rūgštis, geriau apie 1,5% vandeninės druskos rūgšties. Po to atorvastatino tirpalas, bet kurios laisvosios rūgšties arba laktono formoje, arba jų mišinyje yra veikiamas kalcio hidroksidu, geriau nedideliame jo pertekliuje, dar geriau apie 1,5 ekvivalento PAE atžvilgiu. Po atorvastatino asociacijos su ištirpintu kalciumu, gautu iš pridėtos hidroksido druskos, bet koks kalcio hidroksido perteklius gali būti atskirtas filtravimu. Viena svarbi šio proceso ypatybė yra tolesnis filtrato veikimas. Į reakcijos mišinį lėtai yra pripilama vandens nežymiai aukštesnėje temperatūroje, geriau maždaug 65°C, iki atorvastatino pusiau kalcis iškris nuosėdomis. Šiame taške temperatūra yra didinama iki dar kartą gaunamas skaidrus tirpalas. Tada mišinys yra paliekamas vėsti, kol susidaro atorvastatino pusiau kalcio nuosėdos. Išskirtos nuosėdos yra atorvastatino pusiau kalcio XII forma.

Šis išradimas taip pat pateikia žinomų atorvastatino pusiau kalcio formų naujus gavimo būdus.

I forma gali būti gauta, veikiant bet kurią atorvastatino pusiau kalcio formą vandeniu kambario temperatūroje iki 100°C laikotarpiui nuo kelių iki maždaug 25 valandų, geriau maždaug 16 valandų. Pirmenybė teikiama šioms pradinėms medžiagoms: atorvastatino pusiau kalcio V, VII, VIII, IX ir X formoms.

I forma taip pat gali būti gauta, susmulkinus ultragarsu atorvastatino pusiau kalcio suspensiją etanolyje, geriau gryname etanolyje arba vandenyje, tarp kambario temperatūros ir grįžamosios temperatūros kelių minučių laikotarpyje. Geriau tarp 1 ir 3 minučių. Pirmenybė teikiama atorvastatino

pusiau kalcio VII formai, kaip pradinei medžiagai, nors kitos formos gali būti taip pat naudojamos.

II forma gali būti tiesiogiai gaunama iš $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-fluorfenil})-\beta, \delta\text{-dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-}[(\text{fenilamino})\text{karbonil}]-1\text{H-pirol-1-tert-butylheptano esterio (PAE)}$ pagal 31 pavyzdį.

Atorvastatino pusiau kalcio IV forma gali būti gaunama, suspenduojant I formą arba V formą 1-butanolyje laiko tarpą, pakankamą užbaigti I formos konversiją į V formą ir po to IV formą atskiriant nuo mišinio. Konversija gali pareikalauti ilgalaikio periodo, priklausomai nuo temperatūros ir kitų sąlygų. Konversija paprastai užima maždaug 24-72 valandas kambario temperatūroje.

IV forma taip pat gali būti gauta, suspendavus V formą EtOH/H₂O 50°C laiko tarpą, pakankamą iššaukti V formos konversiją į IV formą ir po to IV formos regeneravimą iš suspensijos. Nurodyti EtOH/H₂O mišiniai, turintys maždaug 15% H₂O.

IV forma taip pat gali būti gauta, suspendavus atorvastatino pusiau kalcio V formą metanolyje laiko tarpą, pakankamą iššaukti V formos konversiją į IV formą. Konversijos greitis yra jautrus temperatūrai ir gali užimti maždaug nuo 1 iki maždaug 25 valandų įprastomis laboratorinėmis sąlygomis. Konversijai reikalinga maždaug 16 valandų kambario temperatūroje. Konversija gali būti vykdoma tirpiklio aukštesnėje temperatūroje iki grįžtamosios temperatūros.

V forma gali būti gauta iš PAE pagal būdą, kurio aprašyme nurodytas atorvastatino pusiau kalcio XII formos gavimas. V forma gali būti gauta, džiovinant XII formą maždaug 65°C apie 24 valandas. Šiuo būdu gauta atorvastatino pusiau kalcio V forma yra aukšto grynumo. Tačiau ji gali būti toliau gryninama, suspenduojant mišinyje iš maždaug 10% vandens ir maždaug 90% etanolio.

Amorfinis atorvastatinas pusiau kalcis gali būti gautas, veikiant bet kurią kitą atorvastatino pusiau kalcio formą acetonu kambario temperatūroje iki grįžtamosios temperatūros nuo kelių valandų iki 25 valandų, geriau apie 16 valandų. Nurodyta pradinė medžiaga yra V forma.

Amorfinis atorvastatinas pusiau kalcis taip pat gali būti gaunamas, smulkinant ultragarsu bet kurią atorvastatino pusiau kalcio formą acetonitrile bet kurioje temperatūroje tarp kambario temperatūros ir acetonitrilo grįžtamosios temperatūros. Smulkinimas ultragarsu kelias minutes, geriau nuo

1 iki 3 minučių, yra pakankamas pradinę medžiagą paversti amorfiniu atorvastatinu pusiau kalciu. Nurodytos atosvastatino pusiau kalcio pradinės formos yra VII ir I formos.

Amorfinis atorvastatinas pusiau kalcis taip pat gali būti gautas, bet kurios atorvastatino pusiau kalcio kristalinės formos rutuliniu malimu.

Kitas šio išradimo aspektas yra farmacinė kompozicija ir dozuota forma, turinti atorvastatino pusiau kalcio naujas formas.

[išradimo kompozicijas įeina milteliai, granulės, agregatai ir kitos kietos kompozicijos, turinčios atorvastatino pusiau kalcio naujas VI, VII, VIII, IX, X, XI ir XII formas. Be to, VI, VII, VIII, IX, X, XI ir XII formų kietosios kompozicijos, kurios yra aptariamose šiame išradime, papildomai gali turėti skiediklius tokius, kaip iš celiuliozės gautos medžiagos, kaip miltelinė celiuliozė, mikrokristalinė celiuliozė, mikro-smulki celiuliozė, metilo celiuliozė, etilo celiuliozė, hidroksietilo celiuliozė, hidroksipropilo celiuliozė, hidroksipropilmetilo celiuliozė, karboksietilo celiuliozės druskos ir kitos pakeistos arba nepakeistos celiuliozės; krakmolą; gelifikuotą krakmolą; neorganinius skiediklius tokius, kaip kalcio karbonatas ir kalcio difosfatas ir kitus skiediklius, žinomus farmacinėje pramonėje. Dar kiti tinkami skiedikliai apima vaškus, cukrus, cukraus alkoholius tokius, kaip manitolis ir sorbitolis, akrilatų polimerus ir kopolimerus, taip pat pektinus, dekstrinus ir želatiną.

Kiti užpildai, kurie yra aptariamieji šiame išradime, yra rišikliai tokie, kaip akacijos guma, gelifikuotas krakmolos, natrio alginatas, gliukozė ir kiti rišikliai, naudojami drėgno ir sauso granuliavimo ir tablečių gavimo tiesioginės kompresijos būduose. Užpildai, kurie taip pat gali būti atorvastatino pusiau kalcio VI, VII, VIII, IX, X, XI ir XII formų kietoje kompozicijoje, papildomai apima irimą skatinančias medžiagas tokias, kaip natrio krakmolo glikonatas, krospovidonas, mažo pakaitumo hidroksipropilo celiuliozė ir kitos. Be to, užpildais gali būti tablečių gamyboje naudojami riebiškiai tokie, kaip magnio ir kalcio stearatas ir natrio stearilo fumaratas; aromatinės ir skoninės medžiagos; saldikliai; konservantai; farmaciškai priimtini dažikliai ir slydimą gerinančios medžiagos tokios, kaip silicio dioksidas.

Dozės apima dozes, tinkamas vartoti geriant, už žando, per tiesiąją žarną, parenteraliai (įskaitant poodinį, intraraumeninį ir intraveninį vartojimą), įkvėpiant ir per akis. Nors tinkamiausias vartojimo kelias bet kuriuo duotu

atveju priklausytų nuo veikimo sąlygų prigimties ir specifiškumo, priimtinausias šio išradimo vartojimo kelias yra geriama dozė. Dozės gali būti tinkamai pateiktos vienetinės dozės formos ir paruoštos bet kuriuo iš farmacijos specialistui žinomų būdų.

Dozės formos apima kietas dozės formas tokias, kaip tabletės, milteliai, kapsulės, žvakutės, įkvėpinti paketėliai, čiulpiamos tabletės, pastilės, taip pat suspensijos ir eliksyrų. Kadangi aprašymą nenumatyta apriboti, išradimą taip pat nenumatyta sieti su autentiškais atorvastatino pusiau kalcio tirpalais, po ko yra prarandamos savybės, kuriomis išsiskiria atorvastatino pusiau kalcio kietos formos. Taigi, išradimo aprašyme yra nagrinėjamas naujų formų panaudojimas gamybai tokių tirpalų (pvz. tam, kad, be atorvastatino, į minėtą tirpalą įvesti solvatą tam tikru santykiu su solvatu).

Kapsulės dozės, žinoma, kapsulės viduje turės kietą kompoziciją, kuri gali būti pagaminta iš želatinos ir kitų įprastų į kapsulę įeinančių medžiagų. Tabletės ir milteliai gali būti padengti apvalkalu. Tabletės ir milteliai gali būti padengti žarnyne tirpstančiu apvalkalu. Žarnyne tirpstančių dengtų miltelių formos gali turėti apvalkalus, turinčius ftalio rūgšties celiuliozės acetato, hidroksipropilmetil-celiuliozės ftalato, polivinilo alkoholio ftalato, karboksietilceliuliozės, stireno ir maleino rūgšties kopolimero, metakrilo rūgšties ir metilo metakrilato kopolimero ir panašių medžiagų, ir, jeigu pageidaujama, jie gali būti panaudoti su tinkamais plastifikatoriais ir/arba užpildais. Dengta tabletė gali turėti apvalkalą tabletės paviršiuje arba gali būti kapsulė, turinti miltelių arba granulių su žarnyne tirpstančiu apvalkalu.

Pateiktos šio išradimo farmacinių kompozicijų vienetinės dozės paprastai turi nuo 0,5 iki 100 mg naujų atorvastatino pusiau kalcio VI, VII, VIII, IX, X, XI ir XII formų arba jų mišinių viena su kita arba kitomis atorvastatino pusiau kalcio formomis. Dažniau atorvastatino pusiau kalcio formų vienetinės dozės sudėtinis svoris yra nuo 2,5 mg iki 80 mg.

Turint taip apibūdintus šio išradimo įvairius aspektus, sekantys pavyzdžiai yra pateikti iliustruoti specifinius šio išradimo įgyvendinimo variantus. Bet kuriuo atveju jie nėra numatyti apribojimui.

PAVYZDŽIAI

Bendras

Iš Biolab® buvo įsigyta gryno etanolio, turinčio mažiau, negu 0,2% vandens. Kiti reagentai buvo analiziškai grynai ir buvo naudojami, kaip gauti.

Rutulinis malimas buvo atliekamas, naudojant Retsch centrifuginį rutulinį malūną S-100 su įrengta 250 ml nerūdijančio plieno malimo kamera ir dvidešimt septyniais 10 mm diametro nerūdijančio plieno rutuliais, kaip malimo priemone.

(Atorvastatino pusiau kalcio VI formos gavimas)**1 Pavyzdys**

Atorvastatino pusiau kalcio 1 forma (1 g) buvo ištirpinta acetone (9 ml) kambario temperatūroje ir maišoma 2,5 valandos. Po to buvo pridėta vandens (8,5 ml) tam, kad būtų galima gauti nuosėdas ir po to mišinys buvo maišomas dar 2,5 valandos. Tada balta kieta medžiaga buvo nufiltruota ir džiovinama 50°C 5 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio VI formą (0,88 g, 88%).

(Atorvastatino pusiau kalcio VII formos gavimas)**2 Pavyzdys**

Atorvastatino pusiau kalcio V forma (1,00 g) buvo maišoma gryname EtOH (400 ml) kambario temperatūroje 16 val. Kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama 65°C 24 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio VII formą (40 mg, 40%).

3 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio I forma (75 mg) buvo maišoma gryname EtOH (30 ml) kambario temperatūroje 16 val. Kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama 65°C 24 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio VII formą (0,60 g, 80%).

(Atorvastatino pusiau kalcio VIII formos gavimas)**4 Pavyzdys**

Į kolba su magnetiniu maišytuvu 1,0 g ($1,59 \times 10^{-3}$ mol) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorfenil)- β,δ -dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butilheptano esterio buvo įvesta į suspensiją, į acto rūgšties (10 ml) 90% vandeninį tirpalą. Reakcijos mišinys buvo šildomas iki 50°C tris valandas ir po to maišomas kambario temperatūroje iki reakcijos pabaigos, kaip nustatyta HPLC (aukšto slėgio skysčių chromatografija). Tirpiklis buvo išgarintas ir acto rūgšties pėdsakai buvo pašalinti azeotropine distiliacija su toluenu (3x100 ml), siekiant gauti alyvą su šiek tiek tolueno. Ši alyva buvo ištirpinta EtOH (10 ml) ir vandenyje (2 ml). Po to buvo pridėta 5,5 ekvivalento ($8,4 \times 10^{-3}$ mol, 622 mg) Ca(OH)₂ ir tetrabutilo amonio bromido (5% 0,05 g). Reakcijos mišinys buvo šildomas iki 50°C 5 valandas iki reakcijos pabaigos pagal HPLC. Tada karštas filtratas buvo patalpintas į vakuumą tam, kad būtų pašalintas Ca(OH)₂ perteklius. Po to reakcijos mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros. Maišymo metu į šį tirpalą buvo pridėta vandens (50 ml). Baltos nuosėdos kambario temperatūroje buvo maišomos RT (grįžtamojoje temperatūroje) visą naktį, filtruojamos vakuume ir džiovinamos 65°C 18 valandų, siekiant gauti 145 mg (16%) atorvastatino pusiau kalcio VIII formą.

5 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio I forma (1 g) buvo disperguota gryname EtOH (80 ml), esant grįžtamajai temperatūrai, 24 val. Po to balta kieta medžiaga buvo nufiltruota ir džiovinama 65°C 20 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio VIII formą (0,85 g, 85%).

6 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio I forma (1 g) buvo supilta į verdantį gryną EtOH (40 ml). Pirmiausiai junginys ištirpo ir po to iškrito nuosėdomis vėl. Į šį mišinį buvo pridėta MeOH (20 ml). Po to balta kieta medžiaga buvo nufiltruota ir

džiovinama 50°C 20 val. vakuuminėje krosnyje, siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio VIII formą (188 mg, 19%).

7 Pavyzdys

1,0 g atorvastatino pusiau kalcio druskos V formos 1-butanolyje (4 ml) ir H₂O (16 ml) suspensija buvo šildoma iki grįžamosios temperatūros 1 val. Tada mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros ir maišomas šioje temperatūroje papildomai 16 val. Kieta medžiaga buvo nufiltruota ir džiovinama 50°C vakuuminėje krosnyje 16 val., siekiant gauti 0,9 g (91%) atorvastatino pusiau kalcio druskos VIII formos.

8 Pavyzdys

5,0 g atorvastatino pusiau kalcio druskos V formos buvo pridėta į etanolio 96% (150 ml) verdantį tirpalą. Mišinys buvo laikomas grįžtamojoje temperatūroje 2,5 val. Po to jis buvo vėsinamas iki 20°C 1,5 val. bėgyje ir maišomas šioje temperatūroje papildomai 16 val. Kieta medžiaga buvo nufiltruota, išplauta etanolio 96% (2x25 ml) ir džiovinama 65°C 20 val., siekiant gauti 4,4 g (88%) atorvastatino pusiau kalcio druskos VIII formą. Šio proceso metu vyksta cheminis gryninimas, todėl šis būdas taip pat tinkamas gryninimui.

9 Pavyzdys

5,0 g atorvastatino pusiau kalcio druskos V formos, turinčios 0,12% des-fluoro atorvastatino lygį, buvo pridėta į verdantį etanolio 96% (150 ml) tirpalą. Mišinys buvo laikomas grįžtamojoje temperatūroje 2,5 val. Po to jis buvo vėsinamas iki 20°C 1,5 val. bėgyje ir maišomas šioje temperatūroje papildomai 16 val. Kieta medžiaga buvo nufiltruota, išplauta etanolio 96% (2x25 ml) ir džiovinama 65°C 20 val., siekiant gauti 4,4 g (88%) atorvastatino pusiau kalcio druską, turinčią 0,06% des-fluoro atorvastatino lygį. Šiuo būdu atorvastatinas yra gaunamas VIII formoje.

10 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio V forma (5 g) gryname etanolyje buvo laikoma grįžtamojoje temperatūroje 2,5 val. Po to reakcijos mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros ir maišomas papildomai 16 val. Po to buvo pridėta gyno etanolio (15 ml) ir suspensija buvo nufiltruota ir išskirtos kietosios medžiagos buvo džiovinamos 65°C 20 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio VIII formą (4,7 g, 94%).

(Atorvastatino pusiau kalcio IX formas gavimas)**11 Pavyzdys**

Atorvastatino pusiau kalcio 1 forma (1 g) buvo disperguota 1-butanolyje (20 ml), esant grįžtamajai temperatūrai, 30 minučių. Tada mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros. Po to balta kieta medžiaga buvo nufiltruota ir džiovinama 50°C vakuume 20 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio IX formą (0,94 g, 94%). KF = 0,9.

12 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio I forma (1 g) buvo disperguota 1-butanolyje (20 ml), esant grįžtamajai temperatūrai, 30 minučių. Tada buvo pridėta *n*-heksano (40 ml) tolesniam nusodinimui ir reakcijos mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Po to balta kieta medžiaga buvo nufiltruota ir džiovinama 50°C vakuuminėje krosnyje 20 val., siekiant gauti atorvastatino IX formą (0,96 g, 96%).

13 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio I forma (1 g) buvo disperguota 1-butanolyje (20 ml), esant grįžtamajai temperatūrai, 30 minučių. Tada buvo pridėta IPA (40 ml) tolesniam nusodinimui ir reakcijos mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Balta kieta medžiaga buvo nufiltruota ir džiovinama 50°C 20 val. vakuuminėje krosnyje, siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio

IX formą (0,94 g, 94%), turinčią 0,9% drėgmės, nustatytos Karlo Fišerio metodu.

14 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio VIII forma (800 mg) buvo maišoma gryname EtOH (320 ml) kambario temperatūroje 16 val. Kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama 65°C 24 valandas, siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio IX formą (630 mg, 79%).

15 Pavyzdys

Atoevastatino pusiau kalcio V formos (2,00 g) ir 1-butanolio (40 ml) mišinys buvo laikomas grįžtamojoje temperatūroje prie 118°C puse valandos. Po to mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros ir papildomai maišomas 3 valandas. Po to kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama 65°C 24 valandas, siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio IX formą (1,83 g, 92%).

16 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio VIII forma buvo laikoma, esant 100% santykinei drėgmei kambario temperatūroje devynias dienas. Gauta kieta medžiaga buvo identifikuota kaip IX forma miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos analize.

17 Pavyzdys

1 g atorvastatino pusiau kalcio druskos V formos 1-BuOH (10 ml) ir H₂O (10 ml) buvo kaitinama iki grįžtamosios temperatūros 1 val. Po to mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros ir maišomas šioje temperatūroje papildomai 16 val. Filtruojant ir džiovinant 65°C 24 val. buvo gauta atorvastatino pusiau kalcio druskos IX forma 0,79 g (79%).

18 Pavyzdys

1 g atorvastatino pusiau kalcio druskos V formos 1-BuOH (10 ml) ir EtOH (10 ml) buvo šildoma iki grįžtamosios temperatūros 1 val. Po to mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros ir maišomas šioje temperatūroje papildomai 16 valandų. Filtruojant ir džiovinant prie 65°C 24 val. buvo gauta 0,98 g (98%) atorvastatino pusiau kalcio druskos IX forma.

(Atorvastatino pusiau kalcio X formos gavimas)

19 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio V forma (10,00 g) buvo suspenduota EtOH (135 ml) ir vandens (24 ml) mišinyje ir šildoma iki grįžtamosios temperatūros 1 val. Po to mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros ir maišomas papildomai 16 val. Kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama prie 65°C 24 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio X formą (8,26 g, 83%).

20 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio V forma (1,00 g) EtOH (9 ml) ir vandens (1,6 ml) mišinyje buvo grįžtamojoje temperatūroje 1 val. Po to mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros ir po to maišomas papildomai 3 val. Kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama prie 65°C 24 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio X formą (0,80 g, 80%).

(Atorvastatino pusiau kalcio XI formos gavimas)

21 Pavyzdys

1,0 g atorvastatino pusiau kalcio druskos V formos buvo maišoma metiletilo ketone ("MEK") (5 ml) kambario temperatūroje 24 val. Po to kieta medžiaga buvo nufiltruota, išplauta MEK (2ml) ir džiovinama prie 65°C 20 val., siekiant gauti 0,5 g (50%) atorvastatino pusiau kalcio druskos XI formą.

22 Pavyzdys

1,0 g atorvastatino pusiau kalcio druskos V formos izo-propilo alkoholyje ("IPA") (7 ml) suspensija buvo šildoma iki grįžamosios temperatūros 1 val. Po to mišinys buvo vėsinamas iki kambario temperatūros ir maišomas šioje temperatūroje papildomai 20 val. Buvo gautas želatinos produktas. Pridėjus IPA (3 ml), gelis buvo nufiltruotas ir džiovinamas prie 65°C 20 val., siekiant gauti 0,8 g (80%) atorvastatino pusiau kalcio druskos XI formą.

(Atorvastatino pusiau kalcio XII formos gavimas)

23 Pavyzdys

Į cilindrinį reaktorių su distiliavimo aparatu ir mechaniniu maišytuvu 20 g (30,6 mol) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorfenil)-β,δ-dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butilheptano esterio (= pirol-1-acetonido esterio = PAE) buvo įdėta į suspensiją iš 250 ml gryno etanolio ir 50 ml vandeninės 1,5% druskos rūgšties. Reakcijos mišinys buvo šildomas iki 40°C 9 -11 val., kol vyko etanolio, acetono ir vandens mišinio nenutrūkstama distiliacija sumažintame slėgyje (500-600 mbar). Gryno etanolio papildymas buvo atliekamas kiekvieną valandą (35-40 ml). Po 9 -11 valandų PAE lygyje įvyko redukcija iki žemiau 0,1% (pagal HPLC). Be jokio tolesnio apdorojimo buvo pridėta Ca(OH)₂ (1,5 ekv., 3,4 g). Reakcijos mišinys buvo kaitinamas iki 70°C 4-5 val. Po to Ca(OH)₂ perteklius buvo išskirtas filtravimu. Į karštą filtratą (65°C), buvo lėtai pripilta 350 ml vandens (naudojant dozavimo pompą) ¾-1 valandos bėgyje prie 65°C. Pilant vandenį, atorvastatino pusiau kalcio druska iškrito nuosėdomis. Pripylus vandens, reakcijos mišinys buvo šildomas iki grįžamosios temperatūros (84°C) iki tirpalas tapo skaidrus. Po to mišinys buvo vėsinamas iki 20°C 3 val. bėgyje ir buvo maišomas šioje temperatūroje papildomai 12-16 val. Po to kieta medžiaga buvo nufiltruota, siekiant gauti 45,0 atorvastatino pusiau kalcio druskos XII kristalinės formos šlapia paplotėlį.

(Žinomos atorvastatino pusiau kalcio I formos gavimas)

24 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio V forma (1,00 g) buvo maišoma vandenyje (400 ml) kambario temperatūroje 16 val. Kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama prie 65°C 24 valandas, siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio I formą (0,7 g, 70%).

25 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio VII formos (10,00 g) vandenyje (100 ml) mišinys buvo grįžtamojoje temperatūroje 2 val. Mišinys buvo vėsintas iki kambario temperatūros ir maišomas papildomai valandą. Kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama prie 65°C 24 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio I formą (9,64 g, 96%).

26 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio VIII forma (800 mg) buvo maišoma vandenyje (320 ml) kambario temperatūroje 16 val. Kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama prie 65°C 24 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio I formą (350 mg, 44%).

27 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio X forma (1,0 g) buvo maišoma vandenyje (400 ml) kambario temperatūroje 24 val. Kieta medžiaga buvo išskirta filtravimu ir džiovinama prie 65°C 24 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio I formą (720 mg, 72%).

28 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio IX forma (750 ml) buvo maišoma vandenyje (300 ml) kambario temperatūroje 24 val. Kieta medžiaga buvo išskirta ir džiovinama prie 65°C 20 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio I formą (420 mg, 56%).

29 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio VII forma (1,00 g) buvo maišoma gryname EtOH (20 ml) kambario temperatūroje. Po to suspensija buvo patalpinta į ultragarso bangų generatorių 1,5 min. (energija = 235 kJ, amp. = 50%), siekiant gauti skaidrų tirpalą. Pripylus vandens (14 ml), susidarė nuosėdos ir suspensija buvo patalpinta į ultragarso bangų generatorių dar 2 min. (energija = 3,16 kJ, amp. = 50%), ko pasekoje suspensija pavirto geliu. Gelis buvo džiovinamas 65°C 20 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio I formą (0,50 g, 50%).

30 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio VII forma (1,00 g) buvo maišoma vandenyje (200 ml) kambario temperatūroje. Po to suspensija buvo patalpinta į ultragarso bangų generatorių 2 min. (energija = 3,0 kJ, Amp. = 50%), ko pasekoje suspensija pavirto geliu. Gelis buvo džiovinamas prie 65°C 20 val., siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio I formą (0,92 g, 92%).

(Žinomos atorvastatino pusiau kalcio II formos gavimas)

31 Pavyzdys

Į cilindrinį reaktorių su distiliavimo aparatu ir mechaniniu maišytuvu buvo įdėta 20g (30,6 mmol) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorfenil)- β,δ -dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butilheptano esterio (= pirolo acetonido esteris = PAE) į suspensiją iš 135 ml metanolio ir 7,6 ml vandeninės 10% druskos rūgšties. Reakcijos mišinys buvo šildomas iki 35°C 3 val., kol buvo vykdoma metanolio, acetono ir vandens mišinio sumažintame slėgyje (820 mbar) nenutrūkstama distiliacija. Metanolio papildymas buvo atliekamas kas ½ valandos (35 ml). Po 3 val. PAE lygis sumažėjo žemiau 0,1% (pagal HPLC). Be jokio tolesnio apdorojimo buvo pridėta Ca(OH)₂ (1,5 ekv., 3,4 g), vandens (5 ml) ir metanolio (45 ml). Reakcijos mišinys buvo kaitinamas iki 70°C 2 val. Po to Ca(OH)₂ perteklius buvo išskirtas filtravimu ir Ca(OH)₂ paplotėlis buvo išplautas metanolio (2x10 ml). Į filtratą buvo lėtai

pridėta 300 ml vandens (naudojant dozavimo pompą) $\frac{3}{4}$ valandos bėgyje prie 65°C. Pridedant vandenį, atorvastatino pusiau kalcio druska iškrito nuosėdomis. Pridėjus vandens, reakcijos mišinys buvo šildomas iki grįžtamosios temperatūros (78°C) $\frac{1}{2}$ val. Po to mišinys buvo vėsinamas iki 20°C 3 val. bėgyje ir buvo maišomas šioje temperatūroje papildomai 20 val. Po to kieta medžiaga buvo nufiltruota ir džiovinama prie 65°C 48 val., siekiant gauti 10,9 (96%) atorvastatino pusiau kalcio druskos II kristalinę formą. KF = 3,2%.

(Žinomos atorvastatino pusiau kalcio IV formos gavimas)

32 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio I forma (1,0 g) buvo maišoma 9 ml 1-butanolio kambario temperatūroje 24 valandas. Po to balta kieta medžiaga buvo nufiltruota ir džiovinama prie 50°C vakuuminėje krosnyje 16 valandų, siekiant gauti 0,83 g (83%) atorvastatino pusiau kalcio druskos IV formą.

33 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio druskos V forma (1,0 g) buvo maišoma 20 ml 1-butanolyje kambario temperatūroje 72 valandas. Po to balta kieta medžiaga buvo nufiltruota ir džiovinama prie 65°C krosnyje 20 valandų, siekiant gauti 0,82 g (82%) atorvastatino pusiau kalcio druskos IV formą.

34 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio druskos V forma (2,0 g) buvo maišoma EtOH (18 ml) ir vandens (3,2 ml) mišinyje prie 50°C 1 valandą. Po to nuosėdos buvo nufiltruotos ir džiovinamos prie 65°C 20 valandų, siekiant gauti 1,60 g (80%) atorvastatino pusiau kalcio druskos IV formą.

35 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio V formos (2,0 g) ir metanolio (20 ml) mišinys buvo šildomoje temperatūroje 1 valandą. Mišinys buvo atvėsintas iki kambario temperatūros ir maišomas papildomai 16 valandų. Kietą medžiagą buvo išskirta filtravimu ir džiovinama prie 65°C 24 val., siekiant gauti atorvastatino kalcio IV formą (1,37 g, 56%).

36 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio V formos (1,00 g) metanolyje (10 ml) mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 20 valandų. Kietą medžiagą buvo išskirta filtravimu ir džiovinama prie 65°C 24 valandas, siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio IV formą (0,25 g, 25%).

(Atorvastatino pusiau kalcio V formos gavimas)37 Pavyzdys

[cilindrinį reaktorių su distiliavimo aparatu ir mechaniniu maišytuvu buvo įdėta 30,6 mmol) [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorfenil)- β,δ -dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butilheptano esterio (= pirolacetono esteris = PAE) į suspensiją iš 250 ml gryno etanolio ir 50 ml vandens 1,5% druskos rūgšties. Reakcijos mišinys buvo šildomas iki 40°C 9-11 val., kol buvo vykdoma etanolio, acetono ir vandens mišinio sumažintame slėgyje (500-600 mbar) nenutrūkstama distiliacija. Etanolio papildomas buvo atliekamas kas valandą (35-40 ml). Po 9-11 val. PAE lygis sumažėjo žemiau 0,1% (pagal HPLC). Be jokio tolesnio apdorojimo buvo pridėta Ca(OH)_2 (1,5 ekv., 3,4 g). Reakcijos mišinys buvo kaitinamas iki 70°C 4-5 val. Po to Ca(OH)_2 perteklius buvo išskirtas filtravimu. Į karštą filtratą (65°C) lėtai buvo pripilta 350 ml vandens (naudojant dozavimo pompą) ¾-1 valandos bėgyje prie 65°C. Pilant vandenį, atorvastatino pusiau kalcio druska iškrita nusėdomis. Pripylus vandens, reakcijos mišinys buvo kaitinamas iki grįžtamųjų temperatūros (84°C), kol buvo gautas skaidrus tirpalas. Po to

mišinys buvo vėsinamas iki 20°C 3 val. bėgyje ir maišomas šioje temperatūroje papildomai 20 val. Po to kieta medžiaga buvo nufiltruota, siekiant gauti 45,0 g atorvastatino pusiau kalcio druskos XII kristalinės formos šlapią paplotėlį. Kieta medžiaga buvo džiovinama prie 65°C 24 val., siekiant gauti 16,7 g (95%) atorvastatino pusiau kalcio druskos V kristalinę formą. KF = 2,8%-6,6%.

(Atorvastatino pusiau kalcio V formos išgryninimo būdas)

38 Pavyzdys

5,0 g atorvastatino pusiau kalcio druskos V formos buvo pridėta į verdantį vandeninį etanolio 90% (150 ml) tirpalą. Mišinys buvo grįžtamojoje temperatūroje 2,5 val. Po to jis buvo atvėsintas iki 20°C per 1,5 val. ir maišomas šioje temperatūroje papildomai 16 val. Po to kieta medžiaga buvo nufiltruota, išplauta 90% (2x25 ml) etanolio ir džiovinama 65°C 20 val., siekiant gauti 3,4 g (68%) atorvastatino pusiau kalcio druskos V formą.

(Žinomo amorfinio atorvastatino pusiau kalcio gavimas)

39 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio V forma (2,00 g) buvo maišoma acetone (14 ml) kambario temperatūroje uždaroje kolboje 16 val. Po 2 valandų mišinys nuskaidėjo. Tęsiant maišymą kambario temperatūroje, kieta medžiaga iškrito nuosėdomis. Acetonas buvo dekantuotas ir kieta medžiaga buvo išimta su mentele ir patalpinta į džiovinimo krosnį ir džiovinama prie 65°C 20 val., siekiant gauti amorfinį atorvastatiną pusiau kalcį (1,85 g, 93%).

40 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio VII forma (1,00 g) buvo maišoma acetonitrile (20 ml) kambario temperatūroje. Po to suspensija buvo veikama ultragarso bangų generatoriumi 2 min. (energija = 2,5 kJ, amp. = 50%). Po acetonitrilo dekantavimo kieta medžiaga buvo džiovinama prie 65°C 20 val., siekiant gauti amorfinį atorvastatiną pusiau kalcį (0,71 g, 71%).

41 Pavyzdys

Atorvastatino pusiau kalcio I forma (1,00 g) buvo maišoma acetonitrile (20 ml) kambario temperatūroje. Po to suspensija buvo patalpinta į ultragarso bangų generatorių 2 min. (energija = 2,5 kJ, amp. = 50%). Po acetonitrilo dekantavimo kieta medžiaga buvo džiovinama prie 65°C 20 val., siekiant gauti amorfinį atorvastatiną pusiau kalcį (0,71 g, 71%).

42 Pavyzdys

Atorvastatinas pusiau kalcis (108 g) ir dvidešimt septyni 10 mm diametro nerūdijančio plieno malimo rutuliai buvo patalpinti į rutulinio malūno malimo kamerą. Kamera buvo pasverta ir malūnas buvo subalansuotas pagal svorį. Malūnas buvo nustatytas veikti prie 500 rpm su malūno reversavimo sistema 0,5 val. Susiformavusi medžiaga buvo nugrandyta nuo kameros sienelių į pagrindinę masę ir malūnas vėl buvo paleistas 4 val., kas 15 min. išvalant susiformavusią medžiagą, galiausiai, medžiaga buvo atskirta nuo rutulių, sijoiant 300 μ m sietu. Gauta medžiaga buvo ištirta MRSD ir nustatyta, kad ji amorfinė. Būdas buvo pakartotas, naudojant atorvastatino I, V ir VIII formas ir kiekvienu atveju buvo gaunamas amorfinis atorvastatinas pusiau kalcis.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kristalinis atorvastatinas pusiau kalcis (VIII forma) ir jo hidratai ir solvatai, besiskiriantys fizikinės ir spektroskopinės analizės rezultatais, parinktais iš grupės, susidedančios iš:
 - a) miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelio, pagaminto naudojant CuK_α spinduliuotę su pikais: 4,8; 5,2; 8,0; 9,2; 9,6; 19,0; 20,0; 24,0; ir $29,0 \pm 0,2$ laipsniai du-teta;
 - b) miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelio, pagaminto naudojant CuK_α spinduliuotę su pikais: 9,3; 9,6; 16,3; 19,2; 20,0; 21,6; 22,4; 23,9 $\pm 0,2$ laipsniai du-teta;
 - c) d-intervalų maždaug 30,81; 18,46; 16,96; 15,39; 14,90; 12,78; 11,05; 9,58; 9,22; 7,42; 6,15; 5,43; 4,62; 4,44 ir 3,98 angstromų;
 - d) monociklinės vienetinės ląstelės su ląstelės parametrais: $a = 18,55\text{--}18,7 \text{ \AA}$, $b = 5,52\text{--}5,53 \text{ \AA}$, $c = 31,0\text{--}31,2 \text{ \AA}$ ir $\alpha\beta = 97,5\text{--}99,5^\circ$;
 - e) kietos būsenos kryžminės poliarizacijos/magiškojo kampo sukinio ^{13}C branduolinio magnetinio rezonanso spektro su rezonansais: 24,8; 25,2; 26,1; 119,5; 120,1; 121,8; 122,8; 126,6; 128,8; 129,2; 134,2; 135,1; 137,0; 138,3 ir $139,8 \pm 0,1$ milijoninių dalių; ir
 - f) kietos būsenos kryžminės poliarizacijos/magiškojo kampo sukinio ^{13}C branduolinio magnetinio rezonanso spektro, kuriame cheminių poslinkių skirtumai tarp žemiausio rezonanso ir kitų rezonansų yra: 2,2; 7,0; 7,4; 8,3; 22,5; 23,0; 23,7; 25,6; 26,3; 28,3; 53,0; 55,5; 96,3; 98,2; 101,7; 102,3; 104,0; 105,0; 108,8; 111,0; 111,4; 116,4; 117,3; 119,2; 120,5; 122,0; 142,0; 148,6; 161,0 ir 168,7 milijoninių dalių.
2. Atorvastatinas pusiau kalcis ir jo hidratai ir solvatai pagal 1 punktą, besiskiriantys miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu, pagamintu, naudojant CuK_α spinduliuotę su pikais 17,1 (ryškus), 24,7; 25,6; $26,5 \pm 0,2$ laipsniai du-teta jo miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modelyje.

3. Atorvastatinas pusiau kalcis ir jo hidratatai ir solvatai pagal 1 punktą, besiskiriantys kietos būsenos ^{13}C branduoliniais magnetiniais rezonansais: 17,8; 20,0; 40,3; 40,8; 41,5; 43,4; 44,1; 46,1; 70,8; 73,3; 114,1; 116,0; 159,8; 166,4; 178,8 ir $186,5 \pm 0,1$ milijoninių dalių.
4. Atorvastatinas pusiau kalcis ir jo hidratatai ir solvatai pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur visos dalelės yra 100 mikronų arba mažesnio diametro, geriau visos dalelės yra 50 mikronų arba mažesnio diametro.
5. Atorvastatinas pusiau kalcis ir jo hidratatai ir solvatai pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, turintys iki 7% kiekį vandens.
6. Atorvastatinas pusiau kalcis pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, kuris yra trihidratas.
7. Atorvastatinas pusiau kalcis ir jo hidratatai ir solvatai pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, turintys iki maždaug keturių molių vandens.
8. Atorvastatinas pusiau kalcis ir jo hidratatai ir solvatai pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, turintys iki 3% etanolio.
9. Atorvastatinas pusiau kalcis pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų, kuris yra etanolatas.
10. Atorvastatino pusiau kalcio ir jo hidratų ir solvatų pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų gavimo būdas, apimantis šias stadijas:
 - a) atorvastatino pusiau kalcio suspendavimą etanolio ir vandens mišinyje laiko tarpą, pakankamą V formą paversti VIII forma ir
 - b) VIII formos išskyrimą iš suspensijos.
11. Būdas pagal 10 punktą, kuriame mišinys yra iš mažiausiai apie 19 tūrių etanolio su maždaug 1 tūriu vandens.

12. Atorvastatino pusiau kalcio ir jo hidratų ir solvatų pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų gavimo būdas, apimantis šias stadijas:
- a) atorvastatino pusiau kalcio suspendavimą etanolio ir vandens mišinyje laiko tarpą, pakankamą atorvastatiną pusiau kalcį paversti VIII forma ir
 - b) VIII formos išskyrimą iš suspensijos.
13. Būdas pagal 12 punktą, kuriame mišinys yra etanolio ir vandens tūrių santykio maždaug 5:1 mišinys.
14. Būdas pagal 12 punktą arba pagal 13 punktą, kuriame, prieš išskiriant VIII formą, į atorvastatino pusiau kalcio suspensiją yra papildomai pripilama vandens, siekiant pagerinti VIII formos išskyrimą iš suspensijos.
15. Atorvastatino pusiau kalcio ir jo hidratų ir solvatų pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų gavimo būdas, apimantis šias stadijas:
- a) atorvastatino pusiau kalcio V formos suspendavimą vandens ir žemesniojo alkoholio, parinkto iš grupės, susidedančios iš 1-butanolio ir etanolio, mišinyje laiko tarpą, pakankamą iššaukti V formos konversiją VIII forma ir
 - b) atorvastatino pusiau kalcio VIII formos išskyrimą iš suspensijos.
16. Būdas pagal 15 punktą, kuriame mišinys turi maždaug 20% tūrio 1-butanolio.
17. Būdas pagal 15 punktą, kuriame žemesnysis alkoholis yra etanolis ir mišinys turi maždaug 4% vandens.
18. Atorvastatino pusiau kalcio ir jo hidratų ir solvatų pagal bet kurį iš 1 – 3 punktų gavimo būdas, apimantis šias stadijas:
- a) atorvastatino pusiau kalcio suspendavimą etanolyje laiko tarpą, pakankamą paversti jį VIII forma ir
 - b) VIII formos išskyrimą iš suspensijos.

19. Būdas pagal 18 punktą, kuriame atorvastatinas pusiau kalcis yra parinktas iš V formos, XII formos ir I formos.
20. Būdas pagal 19 punktą, kuriame etanolis turi maždaug 0,5% arba mažiau vandens, geriau maždaug 0,2% arba mažiau vandens.
21. Būdas pagal bet kurį iš 18 – 20 punktų, apimantis metanolio pridėjimą į suspensiją prieš išskiriant VIII formą, siekiant pagerinti išskirtos iš suspensijos VIII formos cheminį grynumą.
22. Būdas pagal bet kurį iš 10 – 14 ir 18 – 21 punktų, kuriame suspensijos temperatūra yra pakeliama prieš išskiriant VIII formą iš suspensijos.
23. Būdas pagal 22 punktą, kuriame pakelta temperatūra yra maždaug 78 – 80°C.
24. Atorvastatino pusiau kalcio, turinčio mažiau negu 0,1% des-fluoro atorvastatino pusiau kalcio, gavimo būdas, apimantis atorvastatino pusiau kalcio, kuris turi daugiau, negu 0,1% des-fluoro atorvastatino pusiau kalcio, suspendavimą maždaug 96% etanolio ir maždaug 4% vandens mišinyje, ir atorvastatino pusiau kalcio, turinčio mažiau, negu 0,1% des-fluoro atorvastatino pusiau kalcio, išskyrimą.
25. Atorvastatino pusiau kalcio, turinčio mažiau negu 1% *trans* atorvastatino pusiau kalcio, gavimo būdas, apimantis atorvastatino pusiau kalcio, kuris turi daugiau, negu 1% *trans* atorvastatino pusiau kalcio, suspendavimą maždaug 96% etanolio ir maždaug 4% vandens mišinyje, ir atorvastatino pusiau kalcio, turinčio mažiau, negu 1% *trans* atorvastatino pusiau kalcio, išskyrimą.
26. Atorvastatino pusiau kalcio VI forma ir jos solvatai, besiskiriantys jos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu, turinčiu pikus: 8,7; 10,0; 12,5; 17,9; 19,5; 20,9; $22,4 \pm 0,2$ laipsniai 2θ .

27. Atorvastatino pusiau kalcio IX forma ir jos hidratai, besiskiriantys jos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu, turinčiu pikus: 19,1; 19,9; 21,4; 22,5; $23,5 \pm 0,2$ laipsniai 2θ .
28. Atorvastatino pusiau kalcio X forma ir jos solvatai, besiskiriantys miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu, turinčiu aštrius pikus: maždaug 19,1 ir $19,4 \pm 0,2$ laipsniai 2θ ir kitus pikus: 20,0 ir $20,8 \pm 0,2$ laipsniai 2θ .
29. Atorvastatino pusiau kalcio XI forma ir jos solvatai, besiskiriantys jos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu, turinčiu pikus: 3,2; 3,7; 5,1; 6,3; 7,8; 8,6; 9,8; 11,2; 11,8; 12,4; 15,4; 18,7; 19,9; $24,0 \pm 0,2$ laipsniai 2θ .
30. Atorvastatino pusiau kalcio XII forma ir jos solvatai, besiskiriantys jos miltelinės rentgeno spindulių difrakcijos modeliu, turinčiu pikus prie 8,0; 8,4; 11,3; 18,2; $19,0 \pm 0,2$ laipsniai 2θ .
31. Atorvastatino pusiau kalcio I formos gavimo būdas, apimantis šias stadijas:
- a) bet kurios kitos atorvastatino pusiau kalcio formos suspendavimą vandenyje laiko tarpą, pakankamą paversti kitą formą I forma ir
 - b) I formos išskyrimą iš suspensijos.
32. Atorvastatino pusiau kalcio II formos gavimo būdas, apimantis šias stadijas:
- a) $[R-(R^*,R^*)]$ -2-(4-fluorofenil)- β,δ -dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[[fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butilheptano esterio suspendavimą metanolyje,
 - b) $[R-(R^*,R^*)]$ -2-(4-fluorofenil)- β,δ -dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[[fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butilheptano esterio leblokavimą, pridodant į suspensiją druskos rūgšties, tokiu būdu sudarant atorvastatino esterio darinių metanolyje tirpalą,

- c) kalcio hidroksido pridėjimą į tirpalą, tokiu būdu sudarant atorvastatino pusiau kalcio metanolyje tirpalą,
- d) pasirinktinai bet kokio kalcio hidroksido pertekliaus pašalinimą ir
- e) atorvastatino pusiau kalcio, kaip II formos, nusodinimą iš tirpalo.

33. Atorvastatino pusiau kalcio IV formos gavimo būdas, parinktas iš:

- (I) būdo, kuris apima šias stadijas:
 - a) atorvastatino pusiau kalcio I formos suspendavimą 1-butanolyje laiko tarpą, pakankamą I formą paversti IV forma ir
 - b) IV formos išskyrimą iš suspensijos;
- (II) būdo, kuris apima šias stadijas:
 - a) atorvastatino pusiau kalcio V formos suspendavimą etanolio ir vandens mišinyje laiko tarpą, pakankamą V formą paversti IV forma ir
 - b) IV formos išskyrimą iš suspensijos;
- (III) būdo, kuris apima šias stadijas:
 - a) atorvastatino pusiau kalcio V formos suspendavimą metanolyje laiko tarpą, pakankamą V formą paversti IV forma ir
 - b) IV formos išskyrimą iš suspensijos.

34. Atorvastatino pusiau kalcio V formos gavimo būdas, apimantis šias stadijas:

- a) $R-(R^*,R^*)$ -2-(4-fluorofenil)- β,δ -dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butilheptano rūgšties esterio suspendavimą etanolyje,
- b) $R-(R^*,R^*)$ -2-(4-fluorofenil)- β,δ -dioksan-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butilheptano esterio deblokavimą, pridėdant į suspensiją druskos rūgšties, tokiu būdu sudarant atorvastatino laktono ir $R-(R^*,R^*)$ -2-(4-fluorofenil)- β,δ -dihidroksi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)karbonil]-1H-pirol-1-*tert*-butilheptano rūgšties esterio etanolyje tirpalą,
- c) kalcio hidroksido pridėjimą į tirpalą, tokiu būdu sudarant atorvastatino pusiau kalcio etanolyje tirpalą,
- d) atorvastatino pusiau kalcio nusodinimą iš tirpalo ir

- e) nusodinto atorvastatino pusiau kalcio džiovinimą, siekiant gauti atorvastatino pusiau kalcio V formą.

35. Atorvastatino pusiau kalcio V formos išgryninimo būdas, apimantis atorvastatino pusiau kalcio V formos suspendavimą etanolio ir vandens mišinyje ir aukštesnio grynumo V formos išskyrimą iš mišinio.

36. Amorfinio atorvastatino pusiau kalcio gavimo būdas, parinktas iš:

(I) būdo, kuris apima stadijas:

- a) atorvastatino pusiau kalcio kristalinės formos suspendavimą acetonitrile,
- b) suspensijos veikimą ultragarso bangomis laiko tarpą, pakankamą kristalinę formą paversti amorfiniu atorvastatinu pusiau kalcium ir
- c) amorfinio atorvastatino pusiau kalcio išskyrimą iš suspensijos;

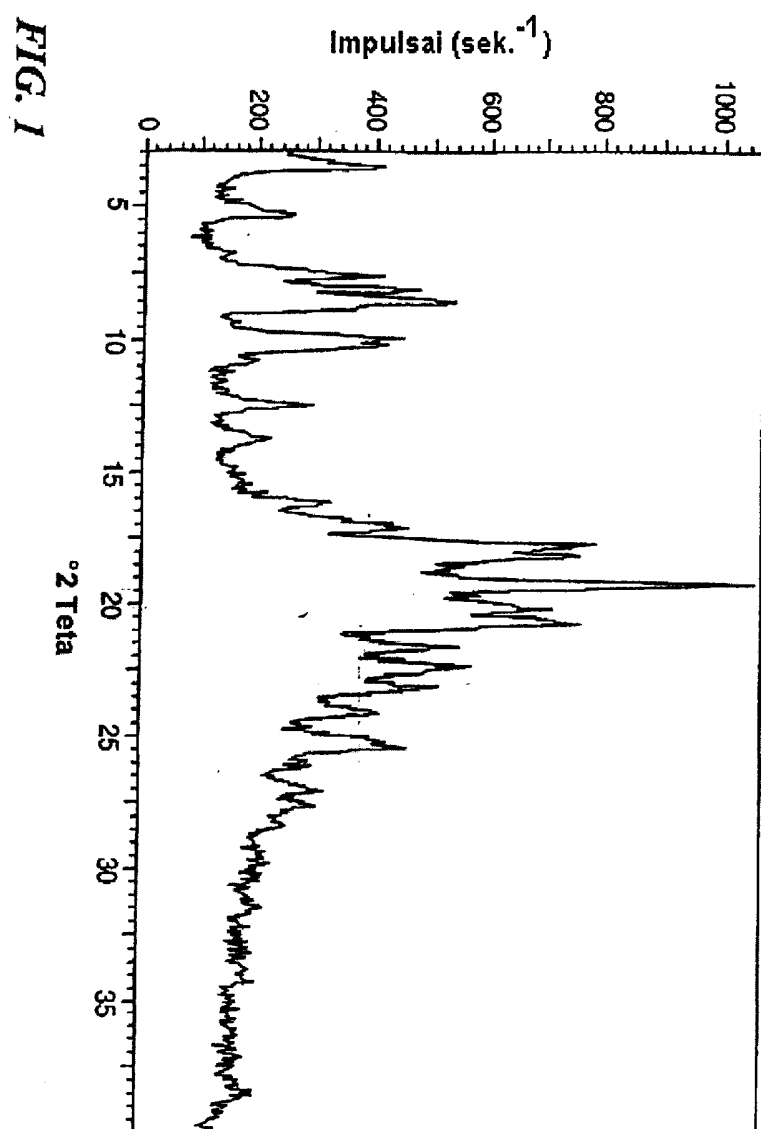
(II) būdo, kuris apima šias stadijas:

- a) bet kurios atorvastatino pusiau kalcio kristalinės formos sąlytį su acetonu laiko tarpą, pakankamą kristalinę formą paversti amorfiniu atorvastatinu pusiau kalcium ir

b) kieto amorfinio atorvastatino pusiau kalcio atskyrimą nuo acetono;

(III) būdo, kuris apima bet kurios atorvastatino pusiau kalcio kristalinės formos rutilinio malimo stadiją.

37. Farmacinė kompozicija, turinti atorvastatino pusiau kalcio VI, VIII, IX, X, XI, X' formą arba jos mišinius.



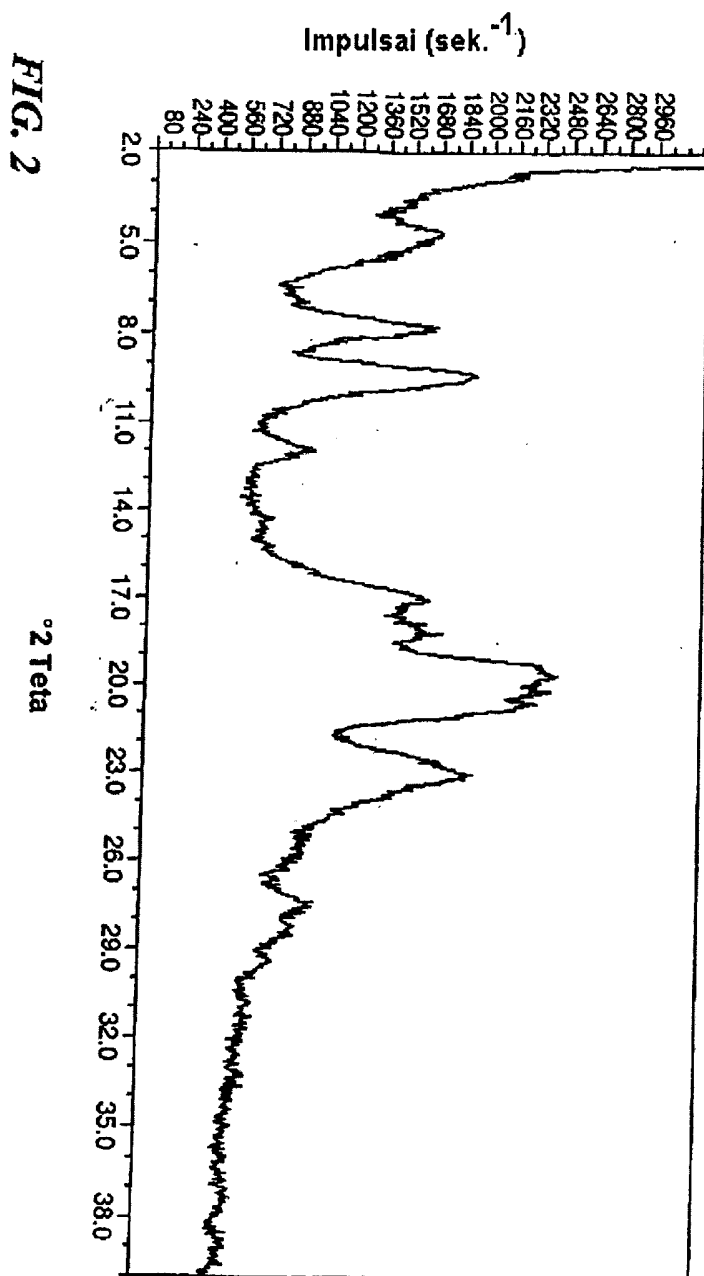


FIG. 2

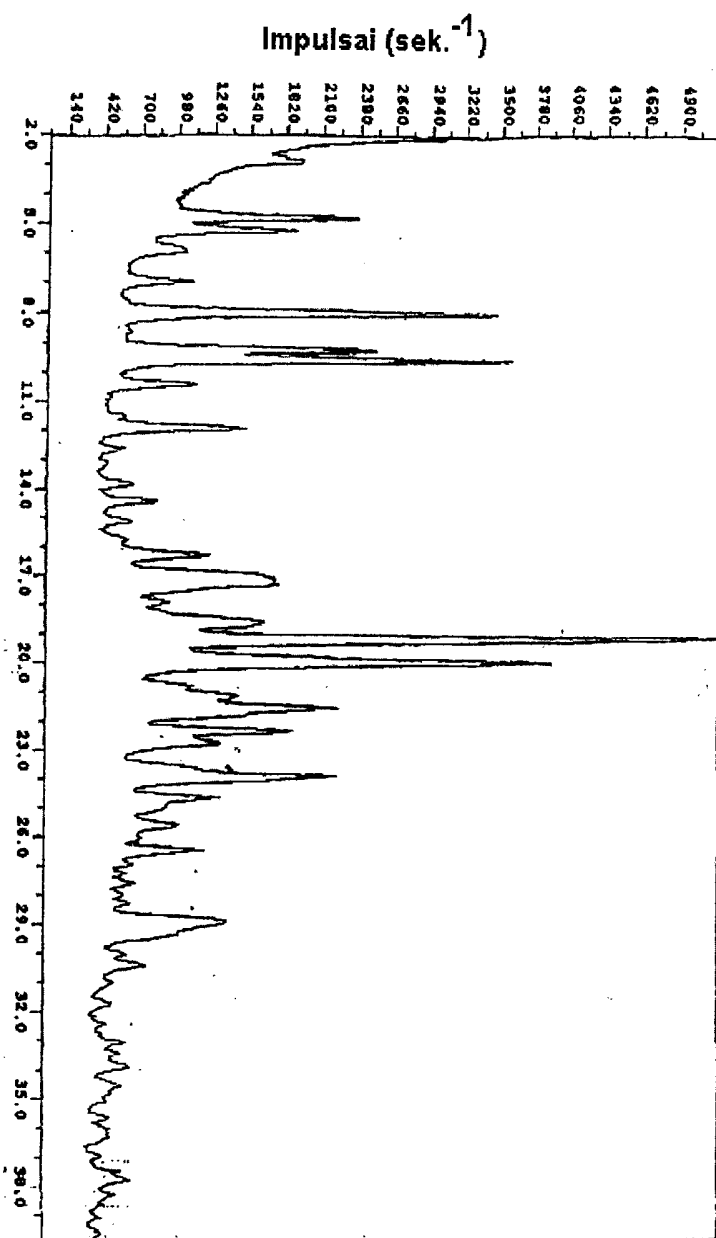


FIG. 3

° 2 Teia

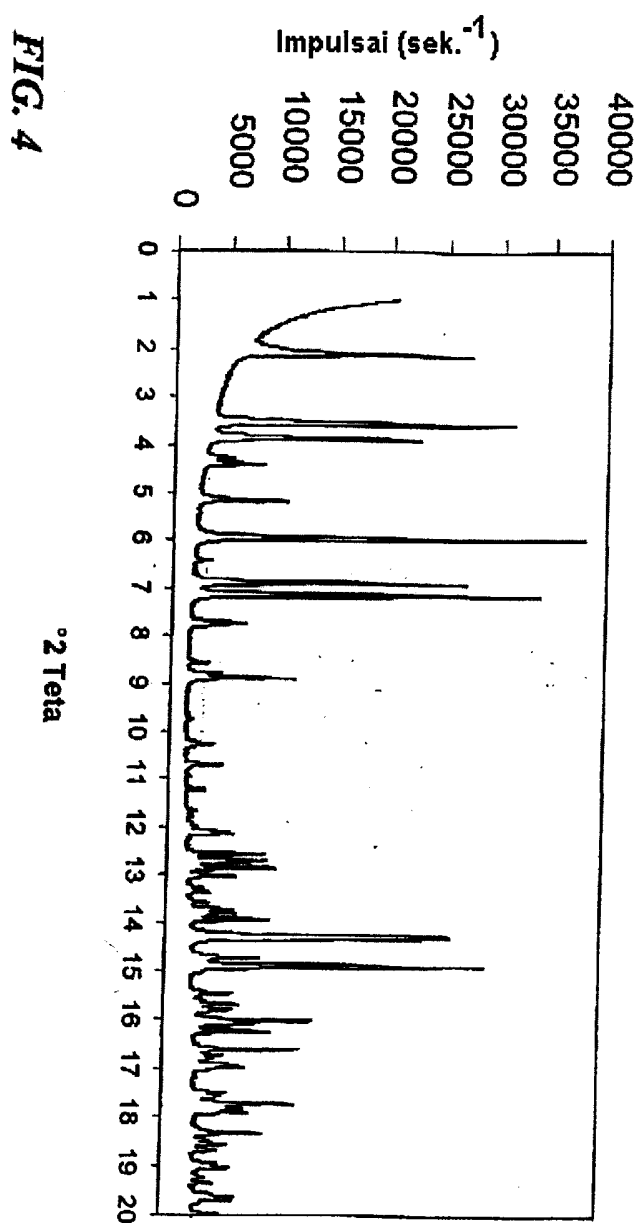
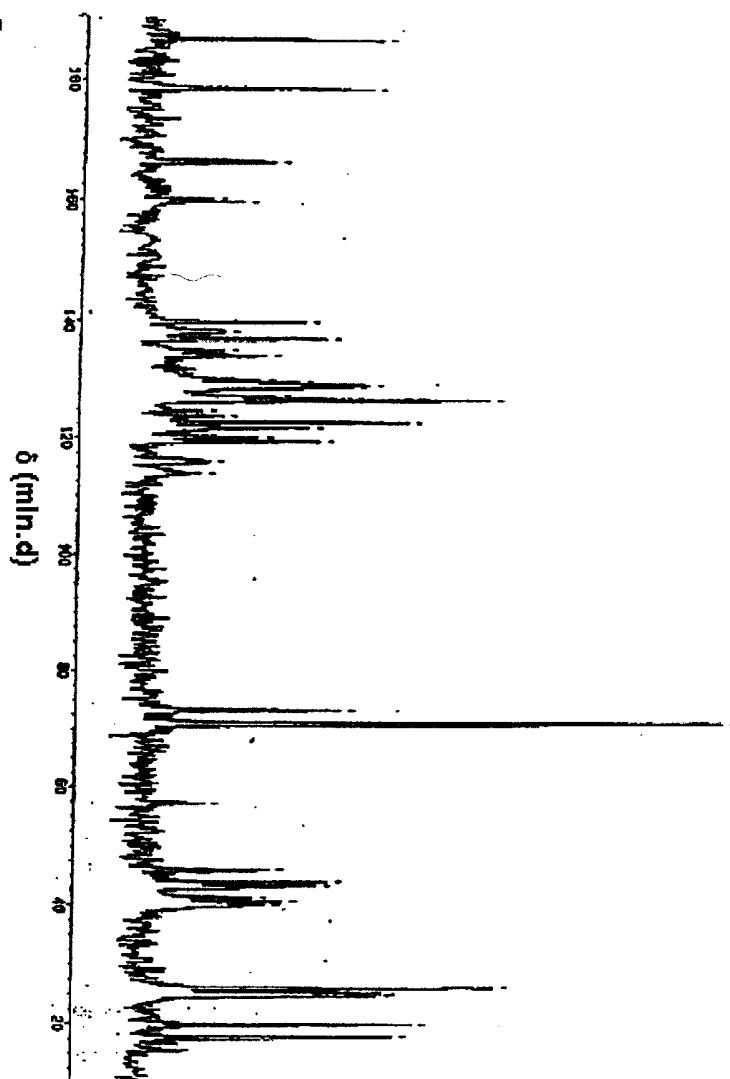


FIG. 4

FIG. 5



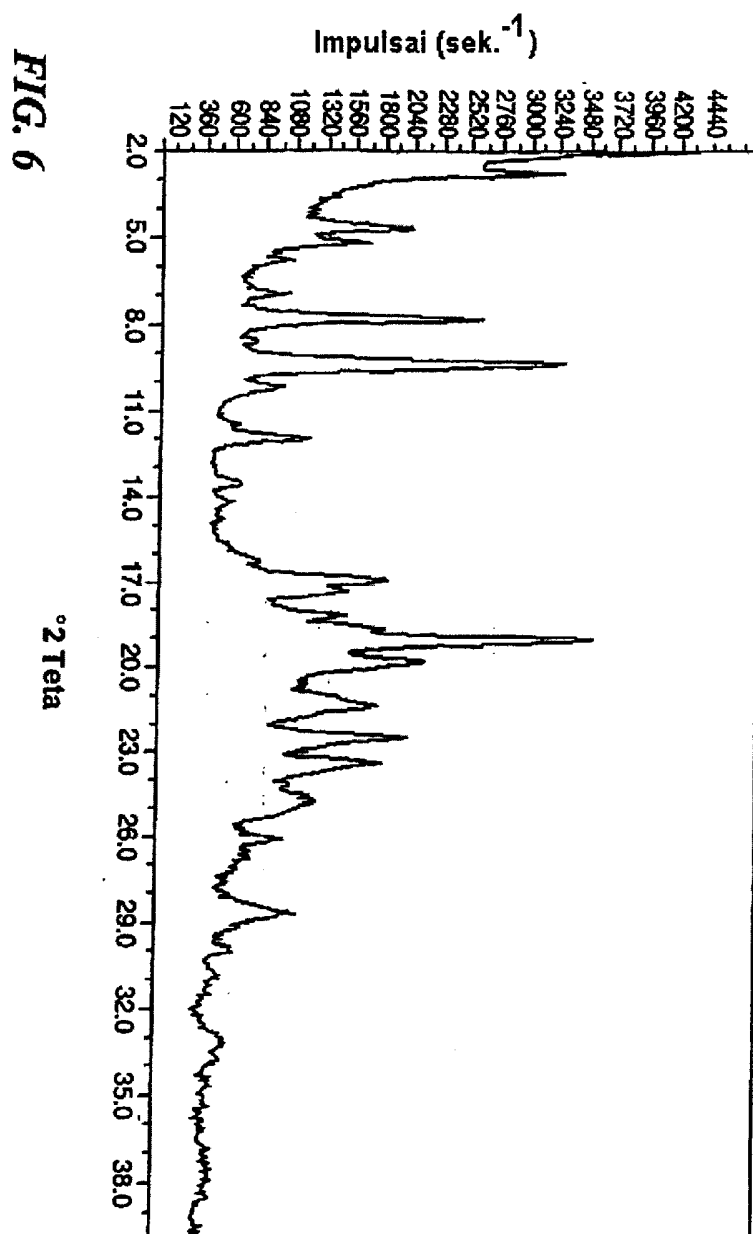


FIG. 6

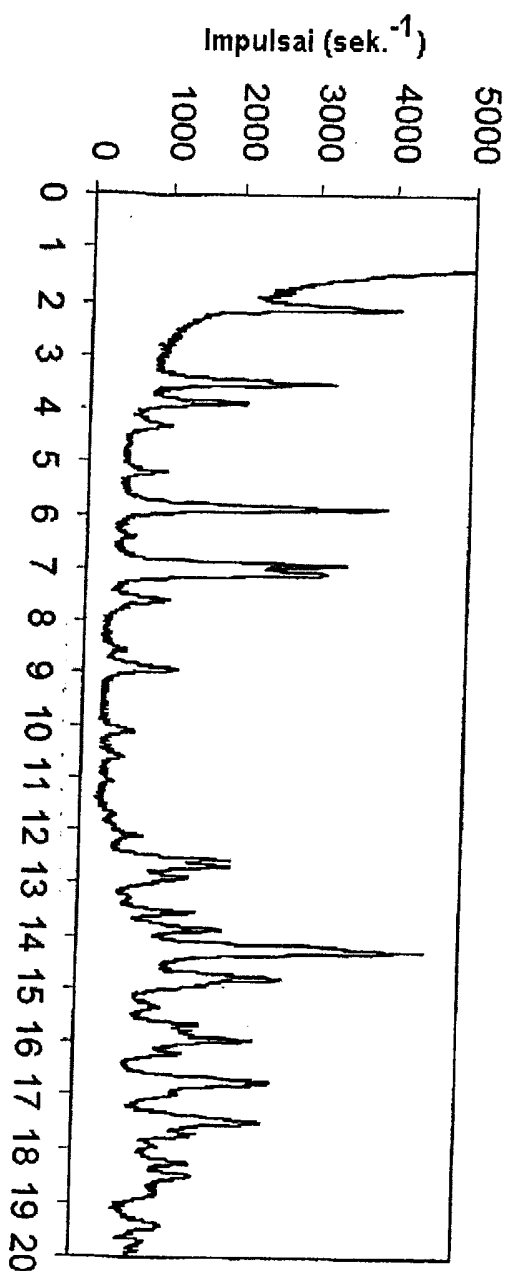
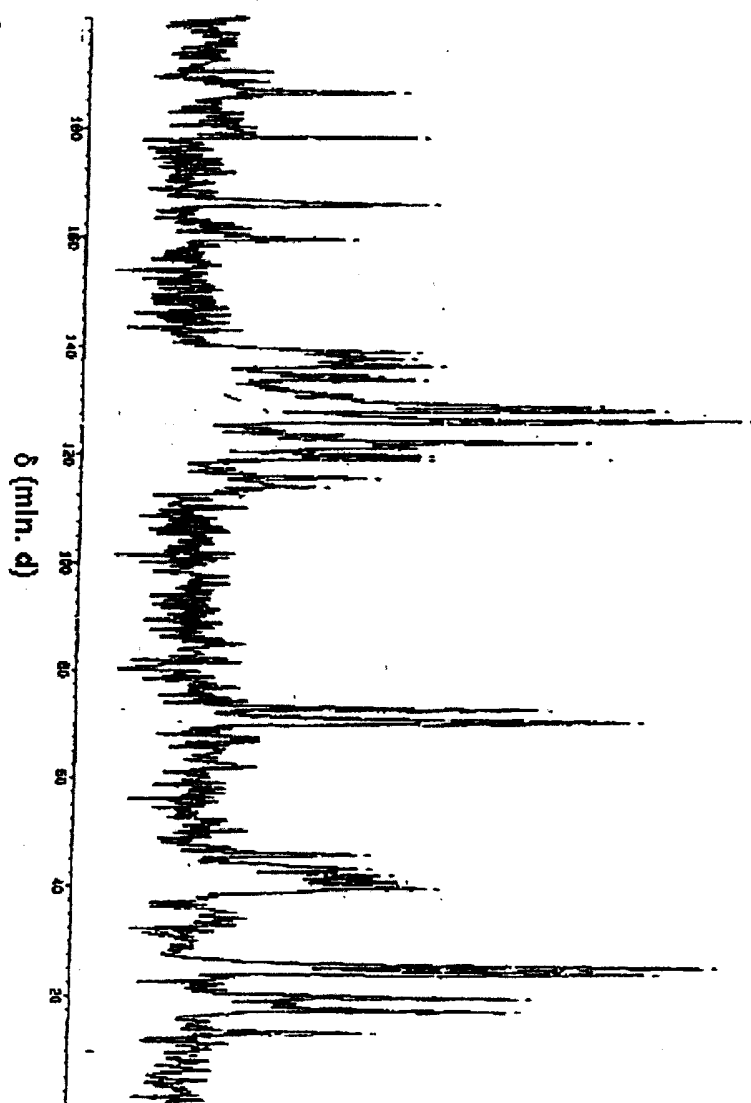


FIG. 7

2 Teta

FIG. 8



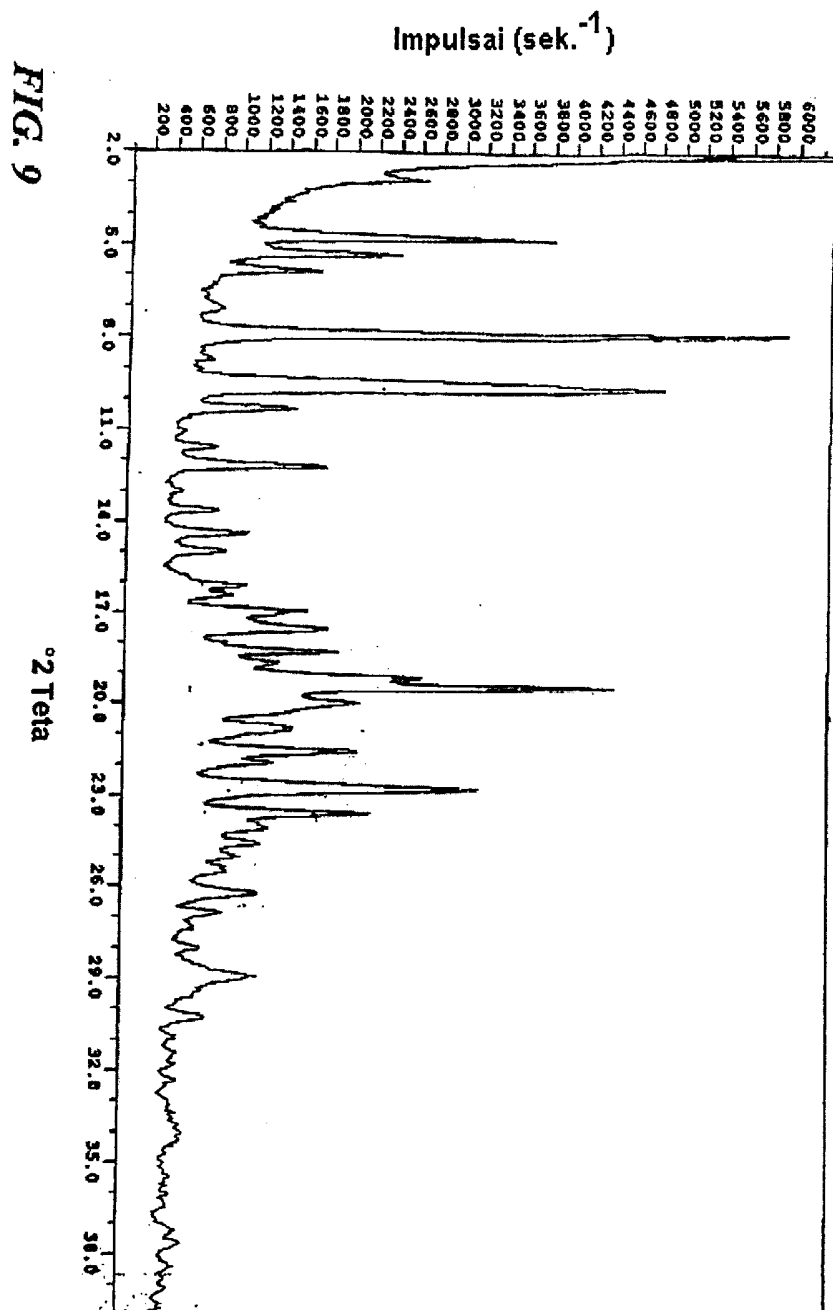


FIG. 9

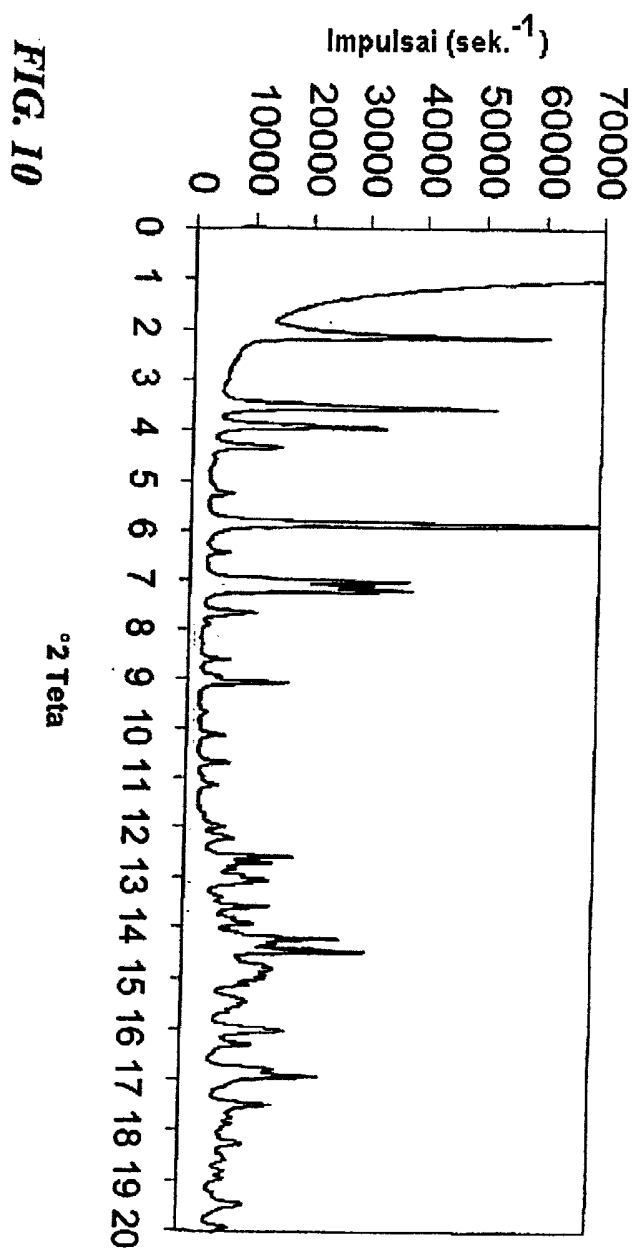
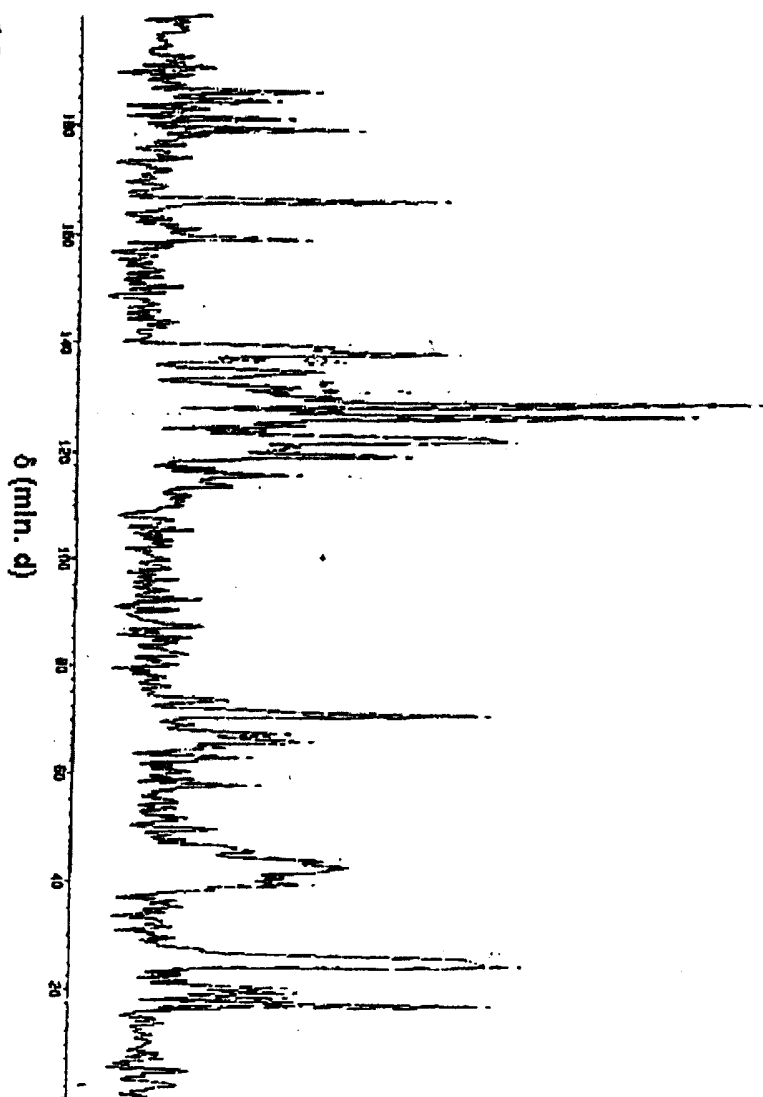
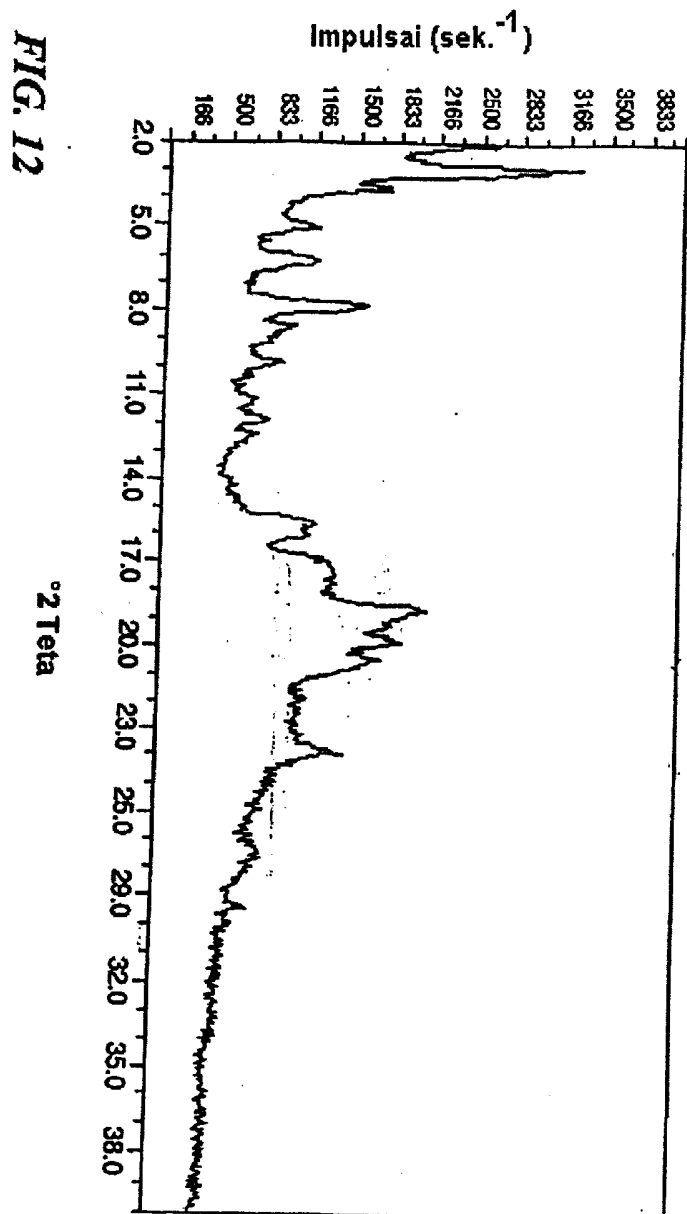


FIG. 10

FIG. 11





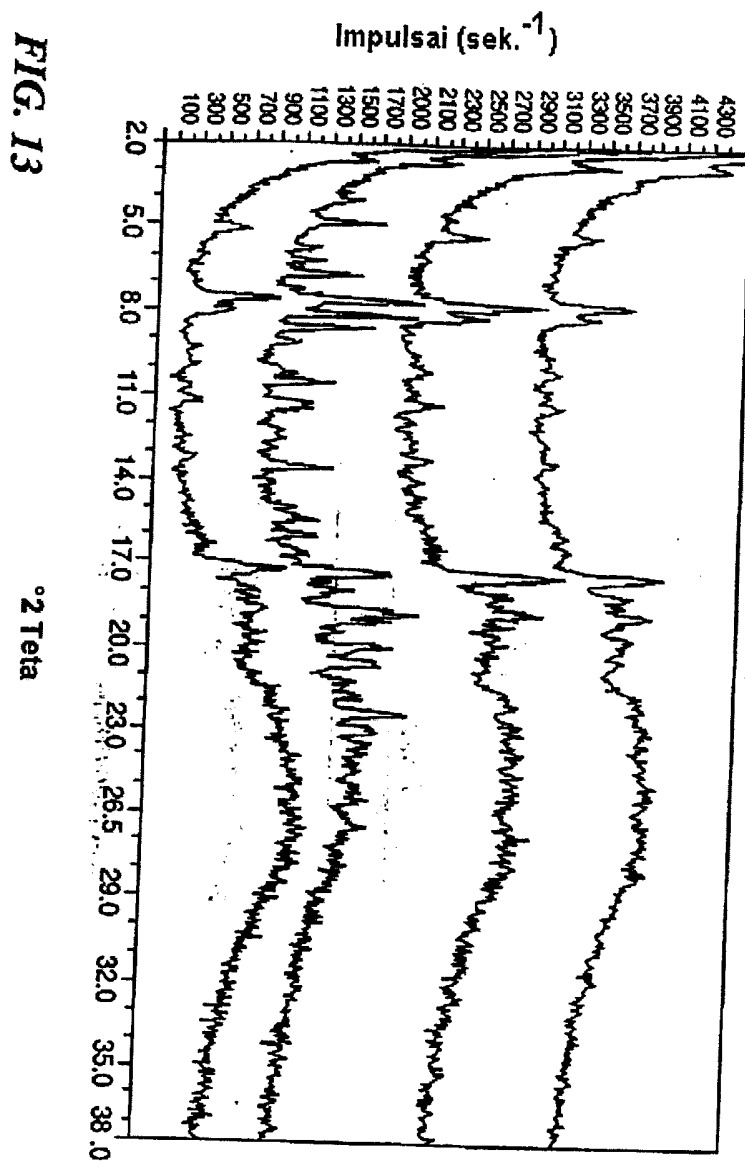


FIG. 13