

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **65719 B1**

(51) Int. Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

C 07 D 207/34 (2006.01)

A 61 K 31/40 (2006.01)

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 106786

(22) Заявено на 07.06.2002

(24) Начало на действие
на патента от: 05.12.2000

Приоритетни данни

(31) P-9900271 (32) 10.12.1999 (33) SI

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 30.05.2003

(45) Отпечатано на 31.08.2009

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 31.08.2009

(56) Информационни източници:
WO 1997/003958; WO 1997/3959

(62) Разделена заявка от заяв. №

(73) Патентоприитежател(и):

LEK PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL
COMPANY D. D.

1526 LJUBLJANA,
VEROVSKOVA 57 (SI)

(72) Изобретател(и):

Zlatko Pflaum, 1230 Domzale (SI)

(74) Представител по индустриална собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/IB2000/001797, 05.12.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2001/042209, 14.06.2001

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА АМОРФЕН АТОРВАСТАТИН

(57) Изобретението се отнася до нов метод за получаване на аторвастатин в аморфна форма чрез утаяването му, като се използва разтворител от втори вид, от разтвор на аторвастатин, който е осигурен с разтворител от първи вид. Методът е приложим за превръщането на аторвастатин в кристална форма в аторвастатин в аморфна форма.

17 претенции, 2 фигури

BG 65719 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА АМОРФЕН АТОРВАСТАТИН**Област на техниката**

Настоящото изобретение се отнася до нов метод за получаване на аторвастатин в аморфна форма.

Предшестващо състояние на техниката

Аторвастатин, веществото познато с химическото наименование [R-(R*,R*)]-2-(4-флуорофенил)-бета,делта-дихидрокси-5-(1-метилетил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пирол-1-хептанова киселина хемикалциева сол е известна като HMG-CoA редуктазен инхибитор и се използва като антихиперхолестеролен агент. Методи за получаването на аторвастатин и ключови междинни съединения са разкрити в US 5, 003, 080; US 5, 097, 045; US 5, 103, 024; US 5, 124, 482; US 5, 149, 837; US 5, 155, 251; US 5, 216, 174; US 5, 245, 047; US 5, 248, 793; US 5, 280, 126; US 5, 342, 952 и US 5, 397, 792. Аторвастатин обикновено се получава като неговата калциева сол, тъй като тя дава възможност на аторвастатина да бъде удобно формулиран във фармацевтичните форми, например, в таблетки, капсули, прахове и други подобни за орално приложение.

Аторвастатинът може да съществува в аморфна форма или в една от кристалните форми (форма I, форма II, форма III и форма IV), които са разкрити в WO-A-1997/003958 и WO-A-1997/003959. Известно е, че аморфните форми в определен брой фармацевтични вещества проявяват различни характеристики на разтваряне и биоусвояеми структури в сравнение с кристалните форми (Konno T., Chem. Pharm. Bull., 1990, 38: 2003-2007). За някои терапевтични указания, биоусвояемостта е един от ключовите параметри, определящи формата на използваното вещество във фармацевтичната формулировка. Тъй като методите за кристализация и получаването, съответно, на аморфното вещество кристализация и получаването, съответно, на аморфното вещество са понякога трудни за осъществяване, и продуктът може да направи аморфно-кристални смеси, което означава, кри-

стална форма вместо аморфна форма, има постоянна нужда от методи, които да дават възможност за получаването на аторвастатин в аморфна форма без едновременно образуване на кристални форми, или които да дават възможност за превръщането на кристалните форми в аморфна форма.

Аторвастатинът е вещество, което е много слабо разтворимо във вода, и беше открито, че кристалните форми са по-малко охотно разтворими, отколкото аморфната форма, което може да причини проблеми при биоусвояемостта на аторвастатин в тялото. Беше открито, че производството на аморфен аторвастатин съгласно предишни разкрити методи не е устойчиво възпроизводим, затова методът трябва да се усъвършенства по отношение превръщането на кристалните форми на аторвастатин (образувани при синтеза на аторвастатин) в аморфна форма. Методът е описан в WO-A-1997/003960 и включва разтваряне на кристалната форма на аторвастатин в нехидроксиден разтворител и след отделяне на разтворителя може да се направи аморфен аторвастатин. Предпочитаният нехидроксиден разтворител се избира от групата, включваща тетраhydroфуран и смеси на тетраhydroфуран и толуен. Недостатък на горния метод е главно използването на неестествено благоприятни разтворители. Освен това, често след обширно и стриктно сушене се измерват, все още съдържащи се количества от нехидроксиден разтворител в аморфния аторвастатинов продукт.

Техническа същност на изобретението

Задача на настоящото изобретение е да осигури подобрен метод за получаването на аторвастатин в по-аморфно състояние в сравнение с гореспоменатите методи от нивото на техниката.

Тази и следващите задачи се осъществяват чрез настоящото изобретение.

Задачата на настоящото изобретение е да се постигне метод за получаване на аторвастатин в аморфна форма, който включва:

- а) осигуряване на разтвор на аторвастатин в един или повече разтворители от първи вид, такъв, в който аторвастатинът е лесно разтворим;
- б) осигуряване на смес от споменатия аторвастатинов разтвор с един или повече разт-

ворители от втори вид, в които аторвастатинът е неразтворим или много слабо разтворим, така че аторвастатинът да се утаи;

с) отделяне на образуваната утайка в етап (b) от сместа от разтворители.

По-нататъшни цели могат да бъдат постигнати чрез предпочитани случаи като се поставят по-нататък в претенциите, зависими от претенция 1.

Пояснение на приложените фигури

Фигура 1 представлява дифрактограма на аморфен аторвастатин, получен по метода съгласно настоящото изобретение.

фигура 2 - дифрактограма на кристален аторвастатин (кристали форма I).

Рентгенови дифракционни измервания се извършват с рентгенов прахов дифрактометър (Siemens D-5000) като се използва източник на светлина Cu-K_{α} (лямбда = 1.5406 Å, 20 mA) в обхвата от 2 до 37° 2θ, вариращ с 0.035° 2θ на етап и време на интегриране 1 s/етап. Промениливите прорези се нагласяват на 20 mm за осветяване на пробата, и входния прорез на 0.6 mm.

Особеностите на настоящото изобретение ще станат по-очевидни от следващото описание на изобретателската концепция и описанието на предпочитаните случаи.

При изследванията на изобретателите беше открито, че посредством комбиниране на етапите (i) осигуряване на разтвор на аторвастатин и (ii) утаяване на аторвастатина съответно в подходяща среда на разтворител, може да бъде получен аморфен аторвастатин по ефективен начин с висок добив и в чиста форма с леснина и с разтворители, които са евтини и екологически по-малко критични и по-малко вредни за здравето, отколкото тези, необходими съгласно WO-A-1997/003960.

В първия етап на метода съгласно настоящото изобретение, се осигурява разтвор на аторвастатин. За предпочитане, използваният разтвор се получава в последния етап от получаването на аторвастатин, или се получава чрез разтваряне на кристалния аторвастатин или смес от кристалния и/или поликристалния и аморфен аторвастатин, която обикновено се получава при приготвянето на твърд аторвастатин, в един или

повече разтворители от първия вид, така че аторвастатинът да е лесно разтворим (етап a). Изразът “лесно разтворим” означава, че аторвастатинът може да бъде напълно разтворен в един или повече разтворители от първия вид, т.е. без някакъв остатък от твърдо вещество. По-специално, количеството на първия вид разтворител необходимо за разтваряне на една част от аторвастатина може да бъде от порядъка по-малко от 1 част до 30 части, и по-специално по-малко от 1 част до 10 части. Един или повече разтворители означава един вид разтворител или смес от разтворители от първия вид.

За предпочитане е да се извърши бързо утаяване на аморфния аторвастатин в етап (b), концентрацията на разтвора на аторвастатин, съдържащ един или повече разтворители от първия вид е за предпочитане да се нагласи от порядъка на 0.1 до 150 g/l, и още повече за предпочитане от 4 до 100 g/l.

Във втория етап (етап b), се осигурява смес на гореспоменатия аторвастатинов разтвор с един или повече разтворители от втория вид, в който аторвастатинът е неразтворим или много слабо разтворим. Етапът на смесване се извършва, така че напълно да се утаи аторвастатина. По-специално, термините “неразтворим” и “много слабо разтворим” могат да бъдат разбрани, че означават количеството на втория вид разтворител, необходимо за разтваряне на една част аторвастатин при стайна температура и атмосферно налягане, което е в порядъка на 1.000 част до 10.000 части или повече, и повече за предпочитане от 8.000 части до 10.000 части или повече. Един или повече разтворители означава един вид разтворител или смес от разтворители от втория вид.

Смесването в етап (b) може да бъде осъществено в два различни варианта. В първия вариант, сместа се осигурява чрез добавяне на един или повече разтворители от втория вид в аторвастатиновия разтвор, получен в етап (a). Във втория, предпочитан вариант, сместа се осигурява чрез добавяне на аторвастатиновия разтвор от етап (a) в един или повече разтворители от втория вид. И от двата случая произтича утаяване на аморфен аторвастатин в чиста форма.

В етап (c) от метода съгласно настоящото изобретение, утайката от аморфен аторвастатин, образувана в етап (b) се отделя от сместа на из-

ползваните разтворители. Отделянето на аторвастатина може да бъде осъществено чрез декантиране, филтруване и подобни технологични методи за отделяне на твърди вещества от течности, известни от нивото на техниката, или някаква комбинация от тези методи за разделяне.

След това, полученият аморфен аторвастатинов продукт може за предпочитане да бъде изсушен в следващ етап (d).

Етап (a) от метода съгласно настоящото изобретение може да бъде видоизменен така, че първо да се направят следните две неща: да се осигури разтвор на аторвастатин в един или повече разтворители от първата група, както и да се разтвори кристалния аторвастатин в един или повече разтворители от първата група, и второ осигурява се смес на този разтвор с един или повече разтворители от втората група при условието, че аторвастатина е все още разтворим, т.е. не е вече утайка, в тази смес от разтворители.

Освен това, аторвастатиновият разтвор може изгодно да се концентрира преди да се добави втория вид разтворител, за да се получи по-концентриран разтвор на аторвастатин, което е полезно само при изискването за малко количество от един или повече разтворители от втория вид и за получаване на аторвастатин с висок добив чрез прибавяне.

В предпочитан случай за технологията на етап (b), най-напред се осигурява смес чрез добавяне на един или повече разтворители от втория вид в разтвора от етап (a), така че аторвастатина да е все още разтворим, т.е. да не е вече утайка, последвано от добавяне на допълнителни количества от един или повече разтворители от втория вид, така че аторвастатина да се утаи. За да се намали тенденцията за кристализация на аторвастатина, е за предпочитане да се осъществи бързо добавяне във втория етап (b), т.е. по време продължителното разбъркване на разтвора.

Единият или повечето разтворители от първия вид, използвани в метода от настоящото изобретение са избрани от групата разтворители, в които аторвастатина е разтворим или добре разтворим. Предпочитани примери на разтворители от първия вид са полярни разтворители, такива като нискомолекулни алкохоли, например, метанол и етанол, или полярни апротонни

разтворители, такива като кетони, например, ацетон, етил метил кетон, диетил кетон, диизопропил кетон, и други подобни, естери, например, етил ацетат, n-бутил ацетат, изобутил ацетат, и други подобни, хлорирани разтворители, например, хлороформ, метиленхлорид и други подобни, диметил формамид, диметил сулфоксид, тетраhydroфуран или други подобни. Специално предпочитани разтворители от първия вид са избрани от групата разтворители, съдържаща метанол, етанол и ацетон, които могат лесно да бъдат отделени при етапа на сушене, и са по-малко вредни или екологически рискови, отколкото общоприето използваните разтворители.

Един или повече разтворители от втория вид, използвани в метода от настоящото изобретение са избрани от групата разтворители, в която аторвастатина е неразтворим или много слабо разтворим. Ниската разтворимост на аторвастатина в този разтворител е за предпочитане при най-много 1 част аторвастатин /от 1.000 до 10.000 или повече части от втория вид разтворител и повече за предпочитане при най-много 1 част аторвастатин/от 8.000 до 10.000 или повече части от втория вид разтворител. Предпочитани примери на разтворители от втория вид са разтворители такива като етери, алифатни съединения или други подобни. Специално предпочитани разтворители от втория вид са избрани от групата разтворители, съдържаща диетилов етер, диизопропилов етер, пентан, хексан и други подобни, в които аторвастатина е много слабо разтворим или неразтворим, но които могат лесно да бъдат отделени в етапа на сушене и които са по-малко вредни или екологически рискови, отколкото общоприето използваните разтворители.

За предпочитане е да се постигне подходящо утаяване, като се предпочита общото количество на единия или повече разтворители от втория вид, добавено към разтвора на аторвастатина по време на целия процес от настоящото изобретение, да е най-малко 4 пъти по-високо, повече за предпочитане 5 до 12 пъти по-високо, отколкото общото количество на разтворителите от първия вид, добавени по време на целия процес. С такъв излишък на един или повече разтворители от втория вид над един или повече разтворители от първия вид, разтворимостта на аторвастатина в сместа от разтворители е дос-

татъчно ниска, което намалява тенденцията на аторвастатина да кристализира и добивът на аморфен аторвастатин е отличен.

Предвид на този метод съгласно настоящото изобретение, е възможно да се получи аторвастатин по същество, много изгодно, напълно в аморфно състояние.

Настоящото изобретение се илюстрира от следните примери, без да го ограничава.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1.

1.5 g аторвастатин (кристална форма I) се разтварят в 37.5 ml метанол, концентрира се до 10 ml в ротационен изпарител и към този разтвор се добавят 100 ml етер. Образованата утайка се филтрува и суши в ротационен изпарител (50°C, 100 mbar, 24 h). Добив: 1.3 g безцветна утайка от аморфен аторвастатин.

Пример 2.

1.5 g аторвастатин (кристална форма I) се разтварят в 300 ml етанол, концентрира се до 30 ml в ротационен изпарител и към този разтвор се добавят 300 ml етер. Образованата утайка се филтрува и суши в ротационен изпарител (50°C, 100 mbar, 24 h). Добив: 1.3 g безцветна утайка от аморфен аторвастатин.

Пример 3.

1.5 g аторвастатин (кристална форма I) се разтварят в 136 ml ацетон, концентрира се до 30 ml в ротационен изпарител и към този разтвор се добавят 300 ml етер. Образованата утайка се филтрува и суши в ротационен изпарител (50°C, 100 mbar, 24 h). Добив: 1.3 g безцветна утайка от аморфен аторвастатин.

Пример 4.

10 g аторвастатин (кристална форма I) се разтварят в 130 ml метанол, концентрира се до 30 ml в ротационен изпарител и към този разтвор се добавят 30 ml етер. Получената смес се добавя към 1.300 ml етер, докато се разбърква. Образованата утайка се филтрува и суши в ротационен изпарител (50°C, 100 mbar, 24 h). Добив: 8.8 g безцветна утайка от аморфен аторвастатин, обаче полученият аморфен аторвастатин има приблизително 110 % по-високо съдържание, отколкото изходното кристално вещество.

Пример 5.

90 g аторвастатин (кристална форма I) се разтварят в 1 l метанол, филтрува се и се концентрира до 300 ml в ротационен изпарител. Към този разтвор се добавят 500 ml етер и докато се разбърква се добавят към 2.5 l етер. Образованата утайка се филтрува и суши в ротационен изпарител (50°C, 100 mbar, 24 h), Добив: 87 g безцветна утайка от аморфен аторвастатин.

Аторвастатин, веществото познато с химическото наименование [R-(R*,R*)]-2-(4-флуорофенил)-бета,делта-дихидрокси-5-(1-метилетил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1H-пирол-1-хептанова киселина хемикалциева сол, е лесно достъпно чрез една от нейните кристални форми, както е известно от нивото на техниката.

Настоящото изобретение се отнася до нов метод за получаване на аторвастатин в аморфна форма чрез утаяване на аторвастатина, като се използва разтворител от втори вид, от разтвор на аторвастатин, който е осигурен с разтворител от първи вид. Този метод е полезен за превръщането на аторвастатин с кристална форма в аторвастатин с аморфна форма.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на аторвастатин в аморфна форма, който включва:

а) осигуряване на разтвор на аторвастатин в един или повече разтворители от първи вид, такъв в който аторвастатинът е лесно разтворим;

б) осигуряване на смес от споменатия аторвастатинов разтвор с един или повече разтворители от втори вид, в които аторвастатинът е неразтворим или много слабо разтворим, така че аторвастатинът да се утаи;

в) отделяне на образуваната утайка в етап (б) от сместа от разтворители;

характеризиращ се с това, че разтворителят от втория вид е етерен разтворител.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва:

д) сушене на получения аморфен продукт.

3. Метод съгласно претенции 1 или 2, характеризиращ се с това, че споменатата смес в етап (б) се осигурява чрез добавянето на един или повече разтворители от втория вид в аторвастатиновия разтвор.

4. Метод съгласно претенции 1 или 2, характеризиращ се с това, че сместа в етап (b) се осигурява чрез добавяне на аторвастатиновия разтвор в един или повече разтворители от втория вид.

5. Метод, съгласно всяка една от предшестващите претенции, характеризиращ се с това, че етап (a) включва двата етапа:

(i) осигуряване на разтвор на аторвастатин в един или повече разтворители от първия вид, и

(ii) осигуряване на смес чрез добавяне на един или повече разтворители от втори вид в споменатия разтвор на аторвастатина така, че аторвастатина да е все още разтворим в споменатата смес от разтворители.

6. Метод съгласно всяка една от предшестващите претенции, характеризиращ се с това, че етап (b) включва следните два етапа:

(i) осигуряване на първа смес чрез добавяне на един или повече разтворители от втория вид в разтвора от етап (a), така че аторвастатина да е все още разтворим, и

(ii) допълнително добавяне на един или повече разтворители от втория вид, така че аторвастатина да се утаи.

7. Метод съгласно всяка една от предшестващите претенции, характеризиращ се с това, че концентрацията на аторвастатина в споменатия един или повече разтворители от първия вид се нагласява от порядъка на 0.1 до 150 g/l.

8. Метод съгласно всяка една от предшестващите претенции, характеризиращ се с това, че етап (a) включва етапът на концентриране на аторвастатиновия разтвор, за да се получи по-концентриран разтвор.

9. Метод съгласно всяка една от предшестващите претенции, характеризиращ се с това,

че споменатите един или повече разтворители от първия вид включват най-малко един разтворител, избран от групата, включваща полярни или хлорирани разтворители.

10. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че споменатите един или повече разтворители от първия вид включват най-малко един нискомолекулен алкохол.

11. Метод съгласно претенция 10, характеризиращ се с това, че нискомолекулният алкохол е метанол и/или етанол.

12. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че полярният разтворител е аprotонен разтворител.

13. Метод съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че аprotонният разтворител е ацетон.

14. Метод съгласно всяка една от предшестващите претенции, характеризиращ се с това, че един от разтворителите от втория вид е диетилов етер.

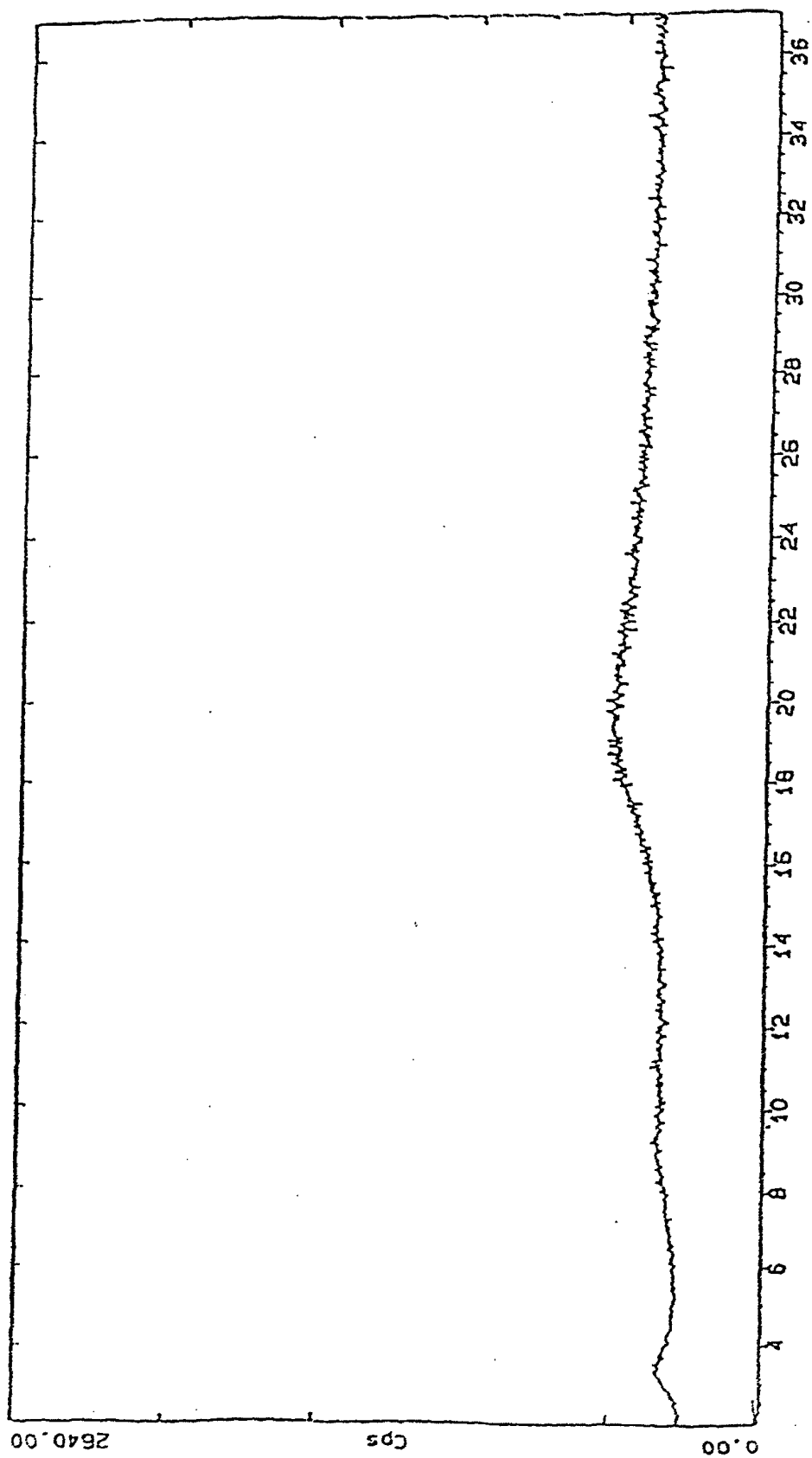
15. Метод съгласно всяка една от предшестващите претенции, характеризиращ се с това, че един от разтворителите от втория вид е диизопропилов етер.

16. Метод съгласно всяка една от предшестващите претенции, характеризиращ се с това, че общото количество на споменатите разтворители от втория вид е най-малко четири пъти по-високо от общото количество на споменатите разтворители от първия вид.

17. Метод съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че общото количество на споменатите разтворители от втория вид е 5 до 12 пъти по-високо от общото количество на споменатите разтворители от първия вид.

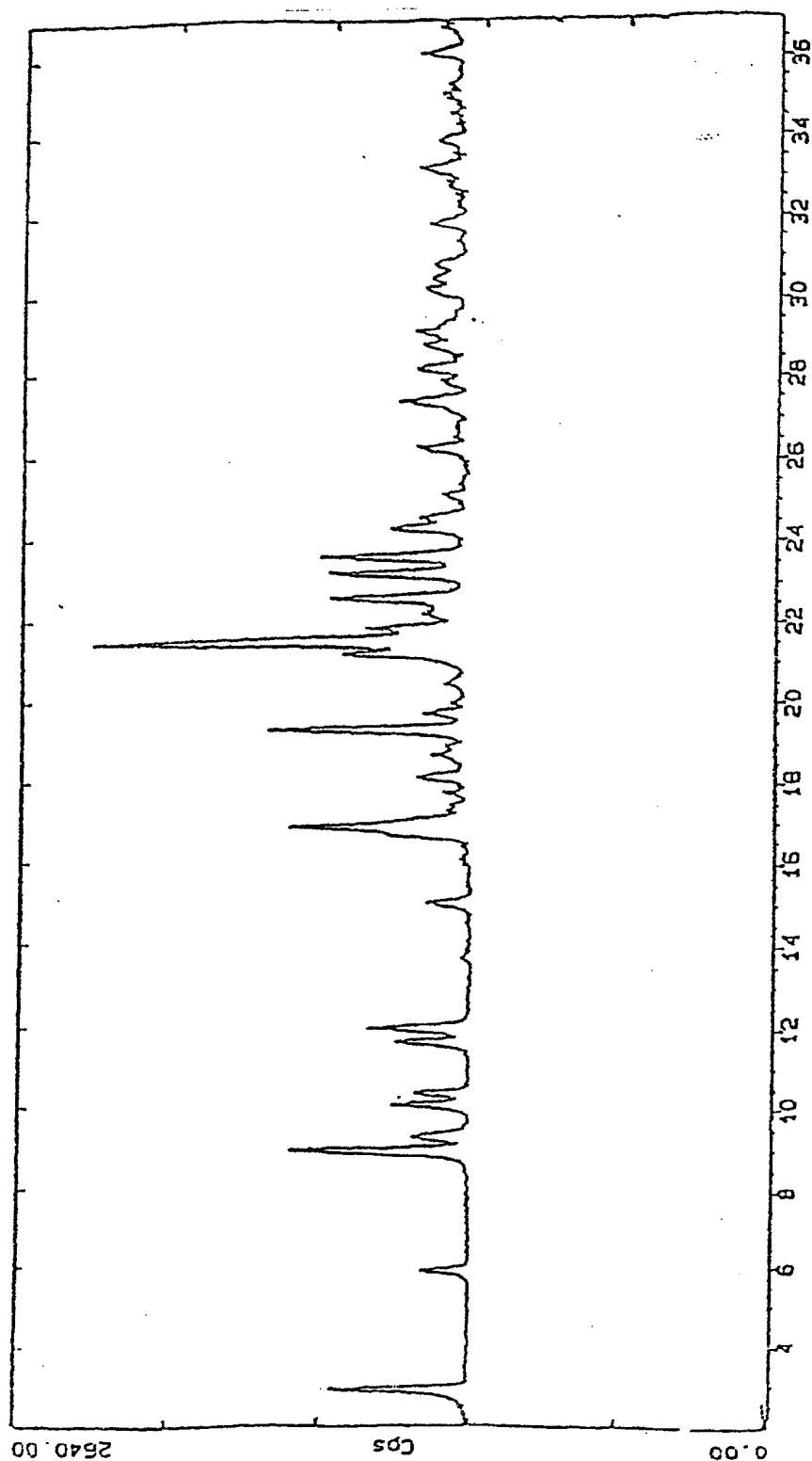
Приложение: 2 фигури

ФИГ. 1



65719 В1

ФИГ. 2



Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Колева

Пор. № 65593

Тираж: 40 ВК