

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.05.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/593**
(33) Země priority: **IN**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 6/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/IB2002/001696**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/094742**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3352

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 C 319/28
C 07 C 323/52

- (71) Přihlašovatel:
RANBAXY LABORATORIES LIMITED, New Delhi,
IN
- (72) Původce:
Kumar Yatendra, Gurgaon, IN
Tyagi Om Dutt, Gurgaon, IN
Rohtagi Amit, Delhi, IN
- (74) Zástupce:
Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300
- (54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob přípravy amorfního cilastatinu sodného
- (57) Anotace:
Způsob přípravy čistého cilastatinu v amorfní formě zahrnuje získání cilastatinu sodného z roztoku obsahujícího organické rozpouštědlo, nebo homogenní směs organických rozpouštědel případně s vodou, pomocí srážení rozpouštědla.

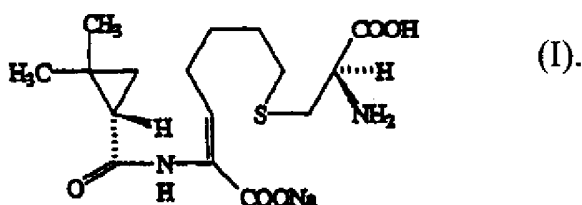
Způsob přípravy amorfního cilastatinu sodného

Oblast techniky

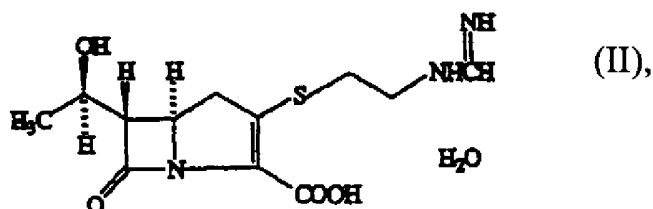
Vynález se týká cenově efektivního a průmyslově výhodného způsobu přípravy amorfního cilastatinu sodného.

Dosavadní stav techniky

Cilastatin sodný je sodná sůl odvozené kyseliny heptenové. Chemicky je to monosodná sůl $[R-[R^*,S^*(Z)]]-7-[(2\text{-amino-2-karboxyethyl})\text{thio}]-2-[[[(2,2\text{-dimethylcyklo-propyl})\text{karbonyl}]]\text{amino-2-heptenové kyseliny}$ vzorce I



Imipenem je prototyp antibakteriální látky carbapenem vzorce II,



a vykazuje široké spektrum antibakteriálních účinků. Je podávána spolu s inhibitorem ledvinové dehydropeptidázy, cilastatinem, aby se při klinickém použití zabránilo jeho metabolismu v ledvinách. Kombinace imipenem/cilastatin sodný tvoří účinnou širokospektrální antibakteriální látku pro intramuskulární podání. Jde o účinnou monoterapii při septikémii, neutropenické horečce a při infekcích nitrobřišních, dolního dýchacího systému, genitourinárních, gynekologických, kůže a měkkých tkání, a infekcích kosti a kloubů. Při těchto infekcích imipenem/cilastatin obecně vykazují podobný účinek jako širokospektré cefalosporiny a další látky typu karbapenemu.

Cilastatin sodný je uveden v U.S. patentu č. 5 147 868, který popisuje lyofilizační techniku pro získání amorfního cilastatinu sodného. V dosavadním stavu techniky není dosud žádný odkaz na použití jiné metody při výrobě amorfního cilastatin sodného, než je lyofilizace. Lyofilizační technika není vyhovující metodou vhodnou pro průmyslové využití. Tato metoda vyžaduje velké objemy rozpouštědla a investiční náklady pro vytvoření technického zázemí pro lyofilizaci, což způsobuje, že je tento postup z ekonomického hlediska nezajímavý a není vhodný pro výrobu ve velkém měřítku.

Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je poskytnout komerčně schůdnou metodu výroby amorfního cilastatinu sodného, která se snadno provádí v komerčním měřítku a nepoužívá investičně náročnou lyofilizační techniku.

Vynález tak poskytuje způsob přípravy amorfního cilastatinu sodného v čisté formě, která zahrnuje získání cilastatinu sodného z roztoku, který obsahuje organické rozpouštědlo, homogenní směs organických rozpouštědel, nebo homogenní směs organických rozpouštědel a vody, pomocí srážení rozpouštědla.

Roztok z něhož se získá cilastatin sodný se získá buď rozpouštěním surového cilastatinu sodného v rozpouštědle, nebo se získá z reakční směsi již obsahující rozpouštěný surový cilastatin sodný. Termín „rozpouštědlo“ tak, jak se zde užívá, zahrnuje organické rozpouštědlo, homogenní směs organických rozpouštědel nebo homogenní směs organických rozpouštědel a vody. Cilastatin sodný v amorfní formě se získá přidáním vhodného anti-rozpouštědla k sodíku nebo přidáním roztoku surového cilastatinu sodného rozpouštěného v rozpouštědle do anti-rozpouštědla, srážením rozpouštědla, izolací a sušením produktu.

Obecně je možné produkt izolovat jakoukoliv standardní metodou známou v oboru, jako například filtrací, centrifugací nebo dekantací. Běžně se produkt izoluje filtrací, pokud jsou použita jakákoliv rozpouštědla v rozsahu použitého způsobu.

Následně se cilastatin sodný získá rozsuspendováním volné kyseliny cilastatinu v rozpouštědle, přesněji ve vodě nebo methanolu, a přidáním roztoku hydroxidu sodného do rozpouštědla, výhodně ve vodě nebo methanolu, aby byl získán čirý roztok. Takto získaný čirý roztok se zakoncentruje, v případě použití vody jako rozpouštědla, aby se získala viskózní hmota obsahující surový cilastatin sodný. Viskózní hmota se dále rozpustí v rozpouštědle, zvláště v methanolu, který se zakoncentruje za vakua, aby se odstranily stopy vody a znovu se získala viskózní hmota obsahující surový cilastatin sodný.

Rozpouštědlo je vybráno ze skupiny rozpouštědel, která rozpouštějí cilastatin sodný a zahrnuje methanol. Vhodné anti-rozpouštědlo je jakékoliv rozpouštědlo, v němž se cilastatin sodný nerozpustný, a které je mísitelné s rozpouštědlem, v němž je cilastatin sodný rozpuštěn. Ve výhodném provedení vynálezu je rozpouštědlem methanol a anti-rozpouštědlem je aceton.

Přesněji, surový cilastatin sodný se rozpustí v methanolu a k takto získanému roztoku se přidá aceton, nebo se takto získaný roztok přidá do acetonu, při teplotě v rozmezí 0 až 50 °C, výhodně 25 až 30 °C, aby se získala suspenze. U suspenze se provede destilace za sníženého tlaku, aby bylo odstraněno určité množství rozpouštědla a produkt se oddělí filtrací při teplotě místnosti po přidání čerstvého anti-rozpouštědla, kterým je aceton.

Filtrace, která probíhá rychle a hladce, se uskutečňuje pomocí nučové filtrace nebo centrifugační filtrace. Nučová filtrace se s výhodou používá při přípravě ve větším měřítku. Filtrovaný materiál, z poloviny suchý prášek, který se dále suší ve vakuové tákové sušičce, tákové sušičce, sušičce s fluidním ložem nebo rotační vakuové sušičce, aby se odstranila povrchová rozpouštědla a získal se amorfni materiál. S výhodou se materiál suší ve vakuové tákové sušičce při teplotě v rozmezí přibližně 20 až 80 °C po dobu přibližně 6 až 24 hodin. Výhodněji se sušení provádí při 35 až 40 °C po dobu přibližně 8 hodin.

Obecně, cilastatin sodný se rozpustí v rozpouštědle, např. v methanolu v koncentraci pohybující se přibližně od 20 hmotn./obj.% do 80 hmotn./obj.%, výhodně v koncentraci přibližně od 30 hmotn./obj.% do 60 hmotn./obj.% při teplotě místnosti.

Objem anti-rozpouštědla se pohybuje v rozmezí přibližně 5 až 100 násobku výchozí hmotnosti cilastatinu. Výhodně je objem použitého anti-rozpouštědla v rozmezí přibližně od 20 až 60 násobku výchozí hmotnosti cilastatinu.

Amorfni cilastatin sodný připravený způsobem podle vynálezu byl charakterizován pomocí modelu rentgenové difrakce (Obr. 1), který ukazuje amorfni povahu produktu.

Podrobný popis vynálezu

Vynález je popsán pomocí následujících příkladů, které by neměly být chápány jako omezující účinný rozsah nároků.

Příklad 1

(A) Příprava surového cilastatinu sodného

K suspenzi 15 g volné kyseliny cilastatinu v 80 ml vody se přidal 2N vodný hydroxid sodný při teplotě přibližně 25 až 30 °C, aby bylo dosaženo pH přibližně 7,35. Takto získaný čirý

roztok se zakoncentroval za vakua, aby se odstranila voda a získala se viskózní hmota. Takto získaná viskózní hmota se rozpustila ve 150 ml methanolu, aby se získal čirý roztok, který se zakoncentroval za vakua a získal se viskózní zbytek.

(B) Příprava amorfního cilastatinu sodného

Takto získaný surový cilastatin sodný se rozpustil ve 30 ml methanolu a tento roztok se za míchání přidal k 300 ml acetonu. Výsledná suspenze se zakoncentrovala za vakua a odstranilo se znovu přibližně 100 ml rozpouštědla. Pak se k suspenzi přidalo 100 ml čerstvého acetonu a míchala se přibližně 30 minut při teplotě 20 až 25 °C. Oddělená pevná látka se přefiltrovala, promyla 75 ml acetonu a vysušením produktu za vakua při teplotě 35 až 40 °C se získal suchý amorfní cilastatin sodný (15,5 g, chromatografická čistota; 98,96%; pH : 6,94).

Příklad 2

(A) Příprava surového cilastatinu sodného

5 g cilastatinu se rozsuspensovalo v 15 ml methanolu a za míchání se pomalu přidal methanolvý roztok hydroxidu sodného (připravil se rozpuštěním 0,558 g hydroxidu sodného v 15 ml methanolu), aby se získal čirý roztok.

(B) Příprava amorfního cilastatinu sodného

Výsledný roztok se za míchání přidal do 300 ml acetonu, aby se získala suspenze, která se míchala přibližně 30 minut při teplotě 25 až 30 °C. Oddělená pevná látka se přefiltrovala a promyla 100 ml acetonu. Vysušila se za vakua při teplotě 35 až 40 °C a získal se suchý amorfní cilastatin sodný (5g; chromatografická čistota : 99%).

Zatímco byl vynález popsán pomocí specifických provedení, existují určité modifikace a ekvivalenty, které budou zřejmé odborníkům v tomto oboru a které jsou zahrnuty v rozsahu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy čistého cilastatinu sodného v amorfní formě, **vyznačující se tím**, že zahrnuje získání cilastatinu sodného z roztoku, který obsahuje organické rozpouštědlo, homogenní směs organických rozpouštědel, nebo homogenní směs organických rozpouštědel a vody, pomocí srážení rozpouštědla.
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje získání čistého cilastatinu sodného v amorfní formě přidáním anti-rozpouštědla k roztoku cilastatinu sodného v rozpouštědle.
3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje získání čistého cilastatinu sodného v amorfní formě přidáním roztoku cilastatinu sodného k anti-rozpouštědlu.
4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že roztok cilastatinu sodného se získá rozpouštěním surového cilastatinu sodného v rozpouštědle nebo se získá přímo z reakční směsi.
5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo má schopnost rozpouštět cilastatin sodný.
6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlem je methanol.
7. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že anti-rozpouštědlem je aceton.
8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že cilastatin sodný se získá reakcí volné kyseliny cilastatinu s hydroxidem sodným.
9. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že cilastatin sodný se získá reakcí volné kyseliny cilastatinu rozsuspendované ve vodě s vodným hydroxidem sodným.
10. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že vodný hydroxid sodný má 2N koncentraci.

11. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že cilastatin sodný se získá reakcí volné kyseliny cilastatinu rozsuspendované v methanolu s hydroxidem sodným v methanolu.
12. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že cilastatin sodný se rozpustí v rozpouštědle o koncentraci 20 hmotn./obj.% až 80 hmotn./obj.%.
13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že cilastatin sodný se rozpustí v rozpouštědle o koncentraci 30 hmotn./obj.% až 60 hmotn./obj.%.
14. Způsob podle nároku 2 nebo 3, **vyznačující se tím**, že objem anti-rozpouštědla se pohybuje v rozmezí 5 až 100 násobku výchozí hmotnosti cilastatinu.
15. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že objem anti-rozpouštědla se pohybuje v rozmezí 20 až 60-násobku výchozí hmotnosti cilastatinu.

PI 2603-3352
18.02.04

Obr. 1

