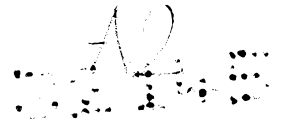


P 0 3 0 3 7 5 5



ATORVASTATIN-HEMI-KALCIUM VII FORMÁJA ÉS ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA
K i v o n a t

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya az atorvastatin-hemi-kalcium új formája, amit VII formának jelölnek és új eljárások az előállítására. Az új formát úgy állítják elő, hogy az atorvastatin-hemi-kalcium kristályos formáját etanolban szuszpendálják, előnyösen abszolút etanolban, és a keletkezett új formát izolálják. A találmány tárgya továbbá egy módszer a plazma alacsony sűrűségű lipoprotein szintjének csökkentésére hypercholesterinaemiában szenvedő vagy arra hajlamos betegekben és egy készítmény és kiszerezési forma a találmány alkalmazására.

TK



P 0 3 0 3 7 6 5

AR

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

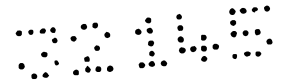
ATORVASTATIN-HEMI-KALCIUM VII FORMA ÉS ELŐÁLLÍTÁSA
AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A TALÁLMÁNY ALKALMAZÁSI TERÜLETE

Jelen találmány az atorvastatin-hemi-kalcium kristályos polimorf formáira, és a kristályos szilárd anyagok új előállítási eljárásaira vonatkozik.

A TALÁLMÁNY HÁTTERE

Az atorvastatin ([R-(R*,R*)]-2-(4-fluoro-fenil)- β,δ -dihidroxi-5-(1-metil-etil)-3-fenil-4-[(fenil-amino)-karbonil]-1H-pirrol-1-heptánsav), amelynek lakton formáját az (I) képlet, míg a kalciumsó trihidrátot a (II) képlet tünteti fel, jól ismert a szakmában és amelyet a 4,681,893 és 5,273,995 sz. amerikai szabadalmak, valamint a 2000. november 17-én benyújtott, 60/166,153 sz. függő szabadalmi bejelentés írnak le, amelyeket hivatkozásként építettünk be.



Az atorvastatin-hemi-kalciumsó-trihidrátot LIPITOR név alatt a Warner-Lambert Co. forgalmazza. Az atorvastatint legelőször a 4,681,893 számú amerikai szabadalomban ismertették és védték le. A hemi-kalciumsót, melyet a II képlet ír le, az 5,273,995 számú amerikai szabadalomban hozták nyilvánosságra. A '995 szabadalom arra tanít ki, hogy a kalciumsót sóoldatból való kristályosítással lehet kapni oly módon, hogy a nátrium só CaCl_2 -dal lecseréljük, majd etil-acetát és hexán 5:3 arányú keverékéből történő átkristályosítással tovább tisztítjuk.

Jelen találmány az atorvastatin-hemi-kalcium új kristályformáját adja meg. A különböző kristályforma (polimorfia) előfordulása néhány molekula és molekula komplex tulajdonsága lehet. Egy olyan egyszerű molekula, mint az I képlet szerinti atorvastatin, vagy a II képlet szerinti só-komplex a szilárd anyagok olyan változatosságát hozhatja létre, amelyeknek különböző fizikai tulajdonságaik vannak, mint pl. oldékonyság, Röntgen diffrakciós kép, infravörös abszorpciós ujjlenyomat és az NMR spektrum. A polimorf módosulatok fizikai tulajdonságai közötti különbségek a szilárd anyag szomszédos molekuláinak (komplexek) orientációjából és kölcsönhatásaiból adódnak. Tehát a polimorf módosulatok olyan egymástól különböző szilárd anyagok, amelyek azonos molekula szerkezetűek, mégis összevetve a polimorf módosulatok családjában levő formákat egymással, azok különböző előnyös és/vagy nem előnyös fizikai tulajdonsággal rendelkeznek. A gyógyszeripari polimorf módosulatok egyik legfontosabb fizikai tulajdonsága a vizes oldatban való oldékonyságuk, gyakorlatilag a beteg gyomornedvében való oldékonyságuk. Például abban az esetben, ha a gastrointestinalis traktusban a felszívódás lassú, akkor gyakran kívánatos olyan gyógyszer esetében a lassú oldékonyság, ha az nem stabil a beteg gyomrára, vagy belére jellemző körülmények között, és ily módon az nem tud a káros környezetben felhalmozódni. Ha viszont egy gyógyszer hatékonysága összefüggésben van a gyógyszer vérszintjének csúcsával - amely a statin gyógyszerekre is jellemző - és feltételezhető, hogy a gyógyszer a GI rendszerben gyorsan felszívódik, akkor egy gyorsan oldódó forma nagyobb hatékonyságot fog mutatni egy sokkal lassabban oldódó forma hasonló mennyiségéhez képest.

A Warner-Lambert tulajdonában levő 5,969,156 és 6,121,461 számú amerikai szabadalmak tárgya az atorvastatin-hemi-kalcium kristályos I, II, III és IV formái, míg a kristályos atorvastatin-hemi-kalcium V formát a közös tulajdonban lévő 09/714,351 sz. amerikai szabadalmi bejelentés írja le. A '156 szabadalomban van egy olyan követelmény, hogy az I formának előnyösebb szűrési és szárítási tulajdonságokkal kell rendelkezni, mint az ismert amorf atorvastatin-hemi-kalcium forma. Bár az I forma az amorf anyag néhány



gyártási hiányosságát pótolja, továbbra is szükség van ezen tulajdonság, valamint egyéb tulajdonságok, mint pl. folyási tulajdonság, gőz áthatolhatatlanság és oldékonyság javítására. Továbbá, egy gyógyszer új kristályos polimorf módosulatainak a felfedezése továbbnöveli azon anyagok repertoárját, amely egy formulálásért felelős fejlesztőnek a rendelkezésére áll abból a célból, hogy egy gyógyszer gyógyászati kiserelési formáját úgy tervezze meg, hogy a kívánt felszabadulási profilt és egyéb kívánt tulajdonságokat el lehessen érni.

A RAJZOK RÖVID LEIRÁSA

Az 1. ábra az atorvastatin-hemi-kalcium VII forma jellemző por-röntgendiffrakciós lefutását ábrázolja.

A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

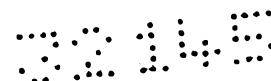
Jelen találmány a VII formának nevezett atorvastatin-hemi-kalcium új kristályos formáját, annak hidrátjait, valamint az előállításukra vonatkozó új eljárásokat ad meg.

Másrészt a jelen találmány az atorvastatin-hemi-kalcium VII formát tartalmazó készítményeket és kiserelési formákat ad meg.

Még továbbá a jelen találmány módszert biztosít a plazma alacsony sűrűségű lipoprotein szintjének csökkentésére a hypercholesterinaemiában szenvedő, ill. érzékeny betegeknek azáltal, hogy a betegeknek atorvastatin-hemi-kalcium VII formát tartalmazó gyógyászati készítményt adagolnak.

AZ ELŐNYÖS KIVITELI FORMÁK RÉSZLETES LEIRÁSA

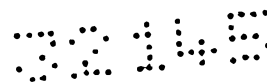
Jelen találmány az atorvastatinnak egy új kristályos polimorf formáját adja, amelyet VII formának neveztek el, figyelembe véve ezen szerves sónál a megállapított nevezéktant. Az atorvastatin-hemi-kalcium VII forma jellemezhető és más formáktól megkülönböztethető a por-röntgendiffrakciós képén (1. ábra) a 18,5-21,8 és 21,8-25,0 2θ fok tartományokban megjelenő két széles csúccsal, továbbá a következő 4,7, 7,8, 9,3, 12,0, 17,1, $18,2 \pm 0,2$ 2θ foknál jelentkező széles csúcsokkal. A VII forma mintái 12 %-ig terjedően tartalmazhatnak vizet. A VII formát a 7,8 és $9,3 \pm 0,2$ 2θ foknál jelentkező széles csúcsokkal könnyen meg lehet különböztetni az atorvastatin-hemi-kalcium ismert formáitól. Például az 5,969,156 sz. amerikai szabadalom által közölt információ szerint az I formának a csúcsai 9,2, 9,5, 10,3,



10,6, 11,0 és 12,2 2θ foknál jelentkeznek. Ebben a tartományban a II formának két éles csúcsa van 8,5 és 9,0 2θ fokoknál, míg a IV formának egy éles csúcsa van 8,0 2θ foknál. A 15-25 2θ fok tartományban jelentkező egyéb széles csúcsok a VII formát minden más formától megkülönböztetik. Mindegyik I, III és IV formának ebben a tartományban éles csúcsai vannak. A por-röntgendiffrakciós adatokat („PXRD”) a szakirodalomból ismert módszerekkel, egy szilárd fázisú detektorral ellátott, SCINTAG porröntgen diffraktométer X’TRA model segítségével nyertük. $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ rézsugárzás értéket alkalmaztunk.

Az atorvastatin-hemi-kalcium VII formát úgy lehet megkapni, hogy az atorvastatin-hemi-kalcium I, vagy V formáját etanolban, előnyösen absz. etanolban szobahőmérséklet és reflux közötti hőmérsékleten, kb. 1 óra és kb. 24 óra közötti ideig, előnyösen 2,5-16 óráig kezeljük. Az I formának, ill. az V formának VII formává történő átalakulási sebessége hőfokfüggő. Az előnyös műveleti hőmérséklet tartomány kb. 20 °C-tól kb. 78 °C-ig terjed. Ha a folyamatot EtOH-ban történő refluxáltatással hajtjuk végre, akkor az átalakulás már akár kb. 2,5 óra alatt végbemegy. Ha a folyamatot szobahőmérsékleten hajtjuk végre, akkor hosszabb időre van szükség. Miután az átalakulás végbement, a VII forma kristályait a szokásos módon, pl. szűréssel és szárítással lehet izolálni. A kristályok szárítására alkalmas körülmények a következők: kb. 65 °C hőmérséklet, környezeti nyomás, és 24 órás szárítási idő.

Kiinduló anyagként az atorvastatin-hemi-kalcium I formát az 5,969,156 sz. amerikai szabadalom 1. példájában leírt következő eljárások szerint lehet előállítani, amely szabadalom teljes egészét hivatkozásként építettük be. Az egyik módszer szerint atorvastatin-lakton, amelyet az 5,273,995 sz. amerikai szabadalomban leírt eljárással lehet előállítani, és amely szabadalmat szintén hivatkozásként építettünk be, metil-tercier-butyl-éter (MTBE) és metanol elegyét nátrium-hidroxid vizes oldatával 48-58 °C-on, 40-60 percig reagáltatjuk abból a célból, hogy az atorvastatin szabad sav nátriumsóját képezzük. 25-35 °C-ra való hűtés után, a szerves fázist eldobjuk, a vizes fázist pedig ismét MTBE-rel extraháljuk. A szerves fázist eldobjuk, az MTBE-rel telített vizes nátrium só oldatot 47-52 °C-ra melegítjük fel. Ehhez az oldathoz a kalcium-acetát-hemihidrát oldatát adjuk, amelyet legalább 30 percen keresztül vízben oldottunk. Röviddel azután, hogy a kalcium-acetát oldatot beadtuk, az elegyet a kristályos atorvastatin I forma szuszpenziójával beoltjuk. Ezt követően az elegyet 51-57 °C-on legalább 10 percig melegítjük, majd 15-40 °C-ra lehűtjük. Az elegyet leszűrjük, majd víz és metanol oldatával, és ezt követően vízzel mossuk. A szilárd anyagot 60-70 °C-on, vákuumban 3-4 napig szárítjuk, amelynek eredményeként kristályos atorvastatin I formát kapunk.



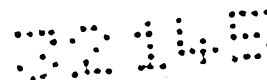
Egy másik alkalmas kiinduló anyag az atorvastatin-hemi-kalcium V forma, amit tetrahidrofurán, vizes metanol, vagy etanol elegyéből történő kristályosítással lehet előállítani. Pl. az atorvastatin-hemi-kalciumot fel lehet oldani metanolban (pl. 0,025-0,050 g/ml-nél). Az oldatot kb. 60 °C-ra lehet felmelegíteni, majd kb. azonos, ill. kisebb térfogatnyi mennyiségben vizet adunk hozzá. Az oldatot ezt követően lehűtjük, ami a beadagolt vízzel történő kombináció eredményeként, az atorvastatin-hemi-kalciumot az V formának megfelelő polimorf módosulat formájában kristályosodásra indukálja. Ezen eljárásban az etanolt és a THF-et könnyen lehet metanollal helyettesíteni, bár abban az esetben, ha THF-t használunk, akkor előnyösebb a vizet fölös térfogatban adagolni.

Az atorvastatin-hemi-kalcium VII formája alkalmas azon betegeknél a plazma alacsony sűrűségű lipoprotein szintjének csökkentésére, akik hypercholesterinaemiában szenvednek, vagy hajlamosak hypercholesterinaemiára. Ebből a célból a humán betegeknél a szokásos adagolás kb. 0,5 mg és kb. 100 mg dózis egység között van. Legtöbb betegnél a kb. 2,5 mg és kb. 80 mg közötti napi dózis, még inkább a kb. 2,5 mg és kb. 20 mg közötti napi dózis csökkenti a humán betegek plazmájának alacsony sűrűségű lipoprotein szintjét. Annak megállapítása, hogy az ilyen mértékű csökkentés elégséges-e, ill., hogy a dózis gyakoriságát növelni kell-e, a megfelelően képzett egészségügyi személyzet szakértelmére van bízva.

Jelen találmány további tárgya az atorvastatin-hemi-kalcium új kristályos formáit tartalmazó gyógyszerkészítmények és kiszerezési formák, amelyeket a találmány szerinti módszer szerint lehet adagolni.

A találmány szerinti készítmények között vannak az atorvastatin-hemi-kalcium új VII formáit tartalmazó porok, granulátumok, aggregátumok és egyéb szilárd készítmények. A jelen találmány megfontolása szerint a VII formát tartalmazó készítmények továbbá hígítókat is tartalmazhatnak, mint pl. cellulóz származékokként a következőket: cellulózpor, mikrokristályos cellulóz, mikrofinomságú cellulóz, metil-cellulóz, etil-cellulóz, hidroxetil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz, karboximetil-cellulóz sók, valamint egyéb helyettesített és nem helyettesített cellulózok; keményítő, előgésített keményítő; szerves hígítók, mint pl. kalcium-karbonát és kalcium-difoszfát, valamint a gyógyszeriparban ismert egyéb hígítók. Az egyéb alkalmas hígítók között vannak még a viaszok, cukor- és cukor-alkoholok, mint pl. a mannit és a szorbit, akril-polimerek és kopolimerek, valamint pektin, dextrin és a zselatin.

További adalékanyagok, amelyek a jelen találmány keretén belül vannak, a következők lehetnek: kötőanyagok, mint pl. gumiarábikum, előgésített keményítő, nátrium-alginát, glukóz és egyéb olyan kötőanyagok, amelyeket nedves és száraz granulálásnál,



valamint tablettapréseelési eljárásnál használnak. Az atorvastatin-hemi-kalcium VII forma szilárd készítményében levő adalékanyagok a következők lehetnek: dezintegránsokként keményítő-nátriumglikolát, kroszovidon, kis mértékben szubsztituált hidroxipropil-cellulóz és egyebek. Továbbá az adalékanyagok között lehetnek még a következők: tablettakeményítők, ízesítők, édesítők, tartósítók; gyógyászatilag elfogadott festékek és csúszást segítő anyagok, mint pl. a szilikon-dioxid.

A kiserelési formákba beleértendőek mindazok a dózisok, amelyek alkalmasak orális, szájon oldódó, rectális, parenterális (beleértve subcutan, intramuscularis, intravénás), inhalálás útján és szembe történő alkalmazásra. Bár adott esetben a legmegfelelőbb út a kezelési körülmények természetétől és komolyságától függ, a jelen találmány legelőnyösebb kezelési útja az orális. A dózisokat legkényelmesebben adagolási egység formában lehet kifejezni, és a gyógyászati gyakorlatban jól ismert módszerekkel lehet elkészíteni.

A kiserelési formákba beleértendőek a szilárd adagolási formák, mint pl. tabletták, porok, kapszulák, kúpok, zacskók, pasztillák, lose-k, továbbá folyékony szuszpenziók és elixírek. Bár a leírást nem szándékozzuk korlátozni, mégis ezen szabadalom nem szándékozik foglalkozni az atorvastatin-hemi-kalcium valódi oldataival, amelyeknél azok a tulajdonságok, amelyek megkülönböztetik egymástól az atorvastatin-hemi-kalcium szilárd formáit, már eltűnnek. Azonban az új formák használata abból a célból, hogy ilyen oldatokat lehessen készíteni (pl. az atorvastatin mellett a kérdéses oldatban olyan szolvátot biztosítani, amely a szolvátra nézve megfelelő arányú), még a jelen találmány körébe tartozik.

A kapszula kiserelési formák a szilárd összetevőt természetesen a kapszulán belül tartalmazzák, amelyek zselatinból, vagy más szokásos kapszulázási anyagból készülhetnek. A tablettákat és porokat bevonattal lehet ellátni. A tablettákat és porokat bélben oldódó bevonattal lehet ellátni. A bélben oldódó bevonattal ellátott porformáknak olyan bevonata lehet, amely ftálsav cellulóz acetátot, hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátot, polivinilalkohol-ftalátot, karboximetil-etilcellulózt, sztírol és maleinsav kopolimerét, metakrilsav és metilmetakrilát kopolimerét és hasonló anyagokat tartalmaz, és szükség esetén megfelelő lágyítókkal és/vagy töltő anyagokkal együtt alkalmazhatók. A bevont tablettának lehet bevonata a tablettafelületén, de lehet olyan bélben oldódó bevonattal ellátott tabletták is, amelyek port, vagy granulátumokat tartalmaznak.

Miután az egyes előnyös kiviteli formákra való hivatkozással ismertettük a találmányt, a következő példák további illusztrációként szolgálnak. A találmányt semmiképpen nem szándékozunk azonban csak ezekre korlátozni.

PÉLDÁK

Általános megjegyzések

A 0,2 %-nál kisebb vizet tartalmazó absz. etanolt a Biolab[®]-tól szereztük be. Más reagensek vegyszerminőségűek voltak, és úgy használtuk fel, ahogyan azokat megkaptuk.

1. példa

Atorvastatin-hemi-kalcium V formát (1,00 g) absz. EtOH-ban (400 ml), szobahőmérsékleten, 16 órán át kevertettük. A szilárd anyagot szűréssel kinyertük és 65 °C-on 24 órán át szárítottuk, amelynek eredményeként atorvastatin-hemi-kalcium VII formát (40 mg, 40 %) kaptunk.

2. példa

Atorvastatin-hemi-kalcium I formát (75 mg) absz. EtOH-ban (30 ml), szobahőmérsékleten, 16 órán át kevertettük. A szilárd anyagot szűréssel kinyertük és 65 °C-on 24 órán át szárítottuk, amelynek eredményeként atorvastatin-hemi-kalcium VII formát (0,60 g, 80 %) kaptunk.

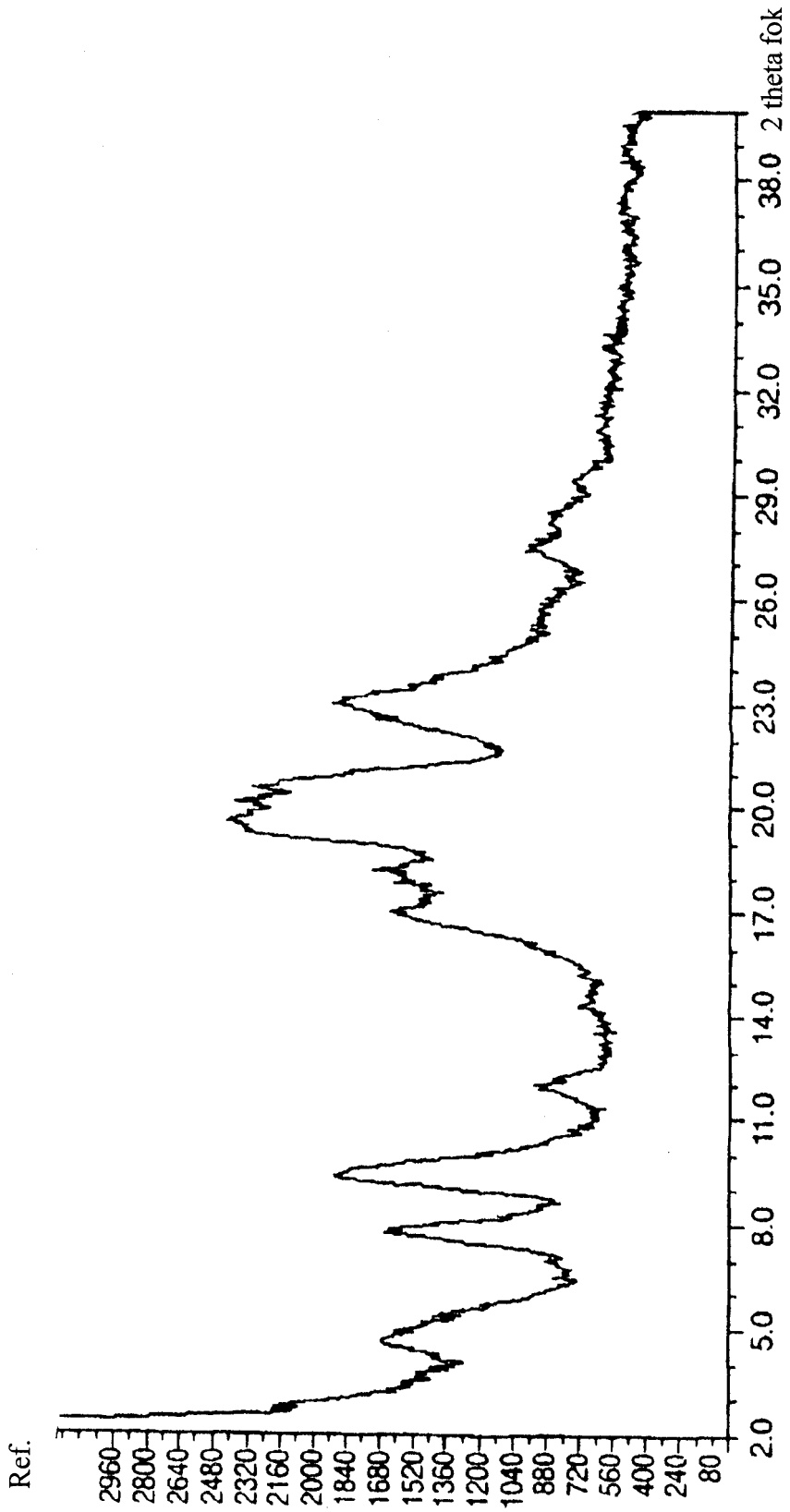
Miután konkrét, előnyös kiviteli formákkal és példákkal illusztrálva a találmányt módon leírtuk, a szakmában jártas szakember által belátható az, hogy a leírt és illusztrált találmányhoz képest a módosítások nem térnek el a találmány szellemétől és céljától, amelyeket a következő igénypontokban határoztunk meg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 1.) Atorvastatin-hemi-kalcium VII forma és hidrátjai, amelyek por-röntgendiffrakciós képe lényegében azonos az 1. ábrán bemutatottal.
- 2.) Atorvastatin-hemi-kalcium VII forma és hidrátjai, amelyeket a por-röntgendiffrakciós képén levő azon csúcsokkal lehet jellemezni, melyek $18,5-21,8$ és $21,8-25,0 \pm 0,2$ két-théta fok tartományban vannak.
- 3.) A 2. igénypont szerinti atorvastatin-hemi-kalcium VII forma és hidrátjai, amelyeket továbbá a por-röntgendiffrakciós képén a $4,7, 7,8, 9,3, 12,0, 17,1, 18,2 \pm 0,2$ két-théta foknál jelentkező széles csúcsokkal lehet jellemezni.
- 4.) A 2. igénypont szerinti atorvastatin-hemi-kalcium VII forma és hidrátjai, amelyek víztartalma kb. 12%-ig terjed.
- 5.) A 2. igénypont szerinti atorvastatin-hemi-kalcium VII forma és hidrátjai, amelyek az atorvastatin-hemi-kalciumra vonatkoztatva mólonként kb. 1 és kb. 8 mól közötti mennyiségű vizet tartalmaznak.
- 6.) A 2. igénypont szerinti atorvastatin-hemi-kalcium VII forma és hidrátjai, amelyek szemcseméret eloszlási tartománya szűk.
- 7.) A 6. igénypont szerinti atorvastatin-hemi-kalcium VII forma és hidrátjai, azzal jellemezve, hogy valamennyi részecske átmérője 100 mikron, ill. kevesebb.
- 8.) A 6. igénypont szerinti atorvastatin-hemi-kalcium VII forma és hidrátjai, azzal jellemezve, hogy valamennyi részecske átmérője 50 mikron, ill. kevesebb.
- 9.) Eljárás az atorvastatin-hemi-kalcium VII forma előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza:
 - a.) az atorvastatin-hemi-kalcium szuszpendálása etanolban, annyi ideig, amennyi szükséges annak a VII formává történő átalakulásához, és
 - b.) a VII forma kinyerése a szuszpenzióból.
- 10.) Eljárás a 9. igénypont szerint az atorvastatin-hemi-kalcium VII forma előállítására, azzal jellemezve, hogy a szuszpenziót 20 °C és 78 °C közötti hőmérsékleten annyi ideig tartjuk, amennyi idő szükséges ahhoz, hogy az atorvastatin-hemi-kalcium VII formává alakuljon.

EMRI - PATENT KFT
4032 Debrecen,
Kartács u. 36

Handwritten signature and date:
2008. 12. 14. 22



1. ábra