



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002115272/04, 05.12.2000

(24) Дата начала действия патента: 05.12.2000

(30) Приоритет: 10.12.1999 SI P-9900271

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2004

(45) Опубликовано: 27.02.2005 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 97/03960 A, 06.02.1997. US 5273995, 28.12.1993. RU 2099326 C1, 20.12.1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 06.06.2002

(86) Заявка РСТ:
IB 00/01797 (05.12.2000)

(87) Публикация РСТ:
WO 01/42209 (14.06.2001)

Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр.1,
пат.пов. В.Н.Дементьеву, рег.№ 001

(72) Автор(ы):

ПФЛАУМ Златко (SI)

(73) Патентообладатель(ли):

ЛЕК ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЭНД КЕМИКАЛ
КОМПАНИ Д.Д. (SI)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМОРФНОГО АТОРВАСТАТИНА

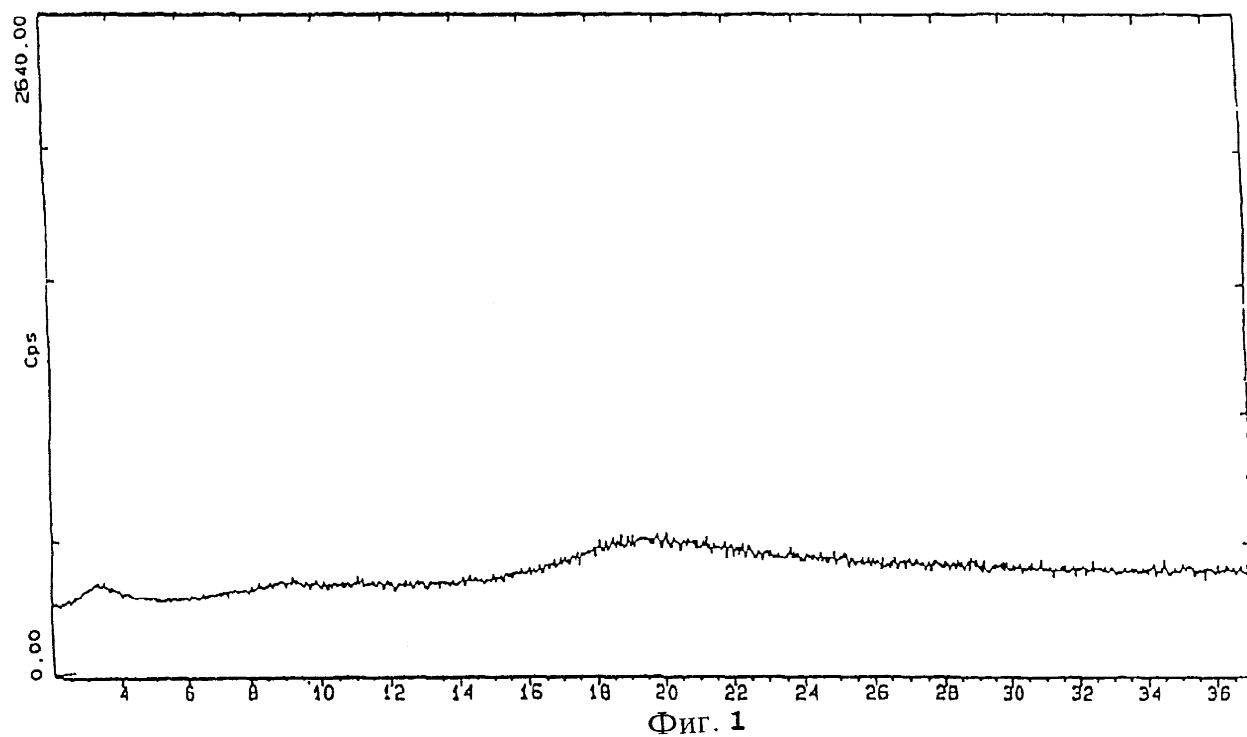
(57) Реферат:

Изобретение относится к новому способу получения аторвастатина, известного под химическим названием геми-кальциевая соль [R-(R*,R*)]-2-(4-фторфенил)-β,δ-дигидроксид-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фенилами-но)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты, в аморфной форме. Способ заключается: а) получение раствора аторвастатина в одном или нескольких растворителях первого типа,

включающего низкомолекулярные спирты, кетоны, сложные эфиры, в которых легко растворяется аторвастатин; б) получение смеси указанного раствора аторвастатина с одним или несколькими растворителями второго типа, являющимся простым эфиром, в которых аторвастатин не растворяется или растворяется в незначительной степени, при этом аторвастатин осаждается; в) отделение осадка, образовавшегося на стадии б), от смеси растворителей. 15 з.п. ф-лы, 2 ил.

RU 2247113 C2

RU 2247113 C2





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2002115272/04, 05.12.2000**

(24) Effective date for property rights: **05.12.2000**

(30) Priority: **10.12.1999 SI P-9900271**

(43) Application published: **10.08.2004**

(45) Date of publication: **27.02.2005 Bull. 6**

(85) Commencement of national phase: **06.06.2002**

(86) PCT application:
IB 00/01797 (05.12.2000)

(87) PCT publication:
WO 01/42209 (14.06.2001)

Mail address:
**119034, Moskva, Prechistenskij per., 14, str.1,
pat.pov. V.N.Dement'evu, reg.№ 001**

(72) Inventor(s):

PFLAUM Zlatko (SI)

(73) Proprietor(s):

**LEK FARMAS'JU TIKAL EhND KEMI KAL KOMPANI
D.D. (SI)**

(54) METHOD OF PREPARING AMORPHOUS ATORVASTATINE

(57) Abstract:

FIELD: organic synthesis.

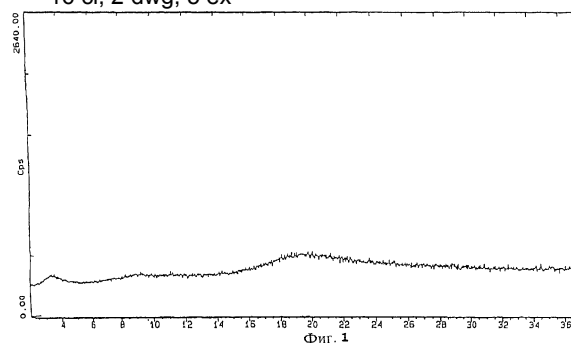
SUBSTANCE: invention provides new method for preparing amorphous atorvastatine, i.e. hemi-calcium salt of

[R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanoic acid. Method comprises (i) preparation of atorvastatine solution in one or several first-type solvents selected from low-molecular alcohols, ketones, and esters, in which atorvastatine is soluble; (ii) preparation of mixture of the above solution with one or several second-type solvents selected from ethers, resulting in precipitation of atorvastatine; and (iii) separation of above

precipitate from solvent mixture.

EFFECT: expanded atorvastatine synthesis possibilities.

16 cl, 2 dwg, 5 ex



Данное изобретение относится к новому способу получения аторвастатина в аморфной форме.

Аторвастатин, вещество, известное под химическим названием геми-кальциевая соль $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-фторфенил})-\beta, \delta$

5 -дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты, известен как ингибитор HMG-CoA редуктазы и используется в качестве антигипер-холестеринемического агента. Способы получения аторвастатина и основные промежуточные продукты описаны в патентах США 5003080, 5097045, 5103024, 5124482, 5149837, 5155251, 5216174, 5245047, 5248793, 5280126, 5342952 и 5397792. Аторвастатин
10 обычно получают в виде его кальциевой соли, так как она дает возможность приготавливать фармацевтические препараты на основе аторвастатина, например, в виде таблеток, капсул, порошков и т.п. для перорального введения.

Аторвастатин может быть в аморфной форме или в виде одной из кристаллических форм (Форма I, Форма II, Форма III и Форма IV), которые описаны в международных заявках
15 WO 97/3958 и WO 97/3959. Известно, что аморфные формы у некоторых фармацевтических веществ имеют различную растворимость и биодоступность по сравнению с кристаллическими формами (Konno T., Chem. Pharm. Bull., 1990, 38:2003-2007).

В случае некоторых терапевтических назначений биодоступность является одним из
20 ключевых параметров, определяющих форму вещества, которое используется в фармацевтической композиции.

Поскольку процессы кристаллизации и, соответственно, получения аморфного вещества иногда трудно осуществить и продукт образуется в виде аморфно-кристаллических смесей, то есть получается вместо аморфной формы кристаллическая, существует постоянная
25 необходимость создания способов, которые позволяют получать аторвастатин в аморфной форме без одновременного образования кристаллических форм или которые обеспечивают конверсию кристаллических форм в аморфную форму.

Аторвастатин представляет собой вещество, которое слегка растворяется в воде, было обнаружено, что кристаллические формы растворяются в меньшей степени, чем аморфная
30 форма, что может вызвать проблемы с биодоступностью аторвастатина в организме. Было установлено, что образование аморфного аторвастатина при осуществлении известных способов не всегда воспроизводимо, поэтому был разработан способ превращения кристаллических форм аторвастатина (образовавшихся в процессе синтеза аторвастатина) в аморфную форму. Этот способ описан в международной заявке WO 97/3960, он включает
35 растворение кристаллической формы аторвастатина в растворителе, не содержащем гидроксильных групп, после удаления растворителя получается аморфный аторвастатин. Предпочтительный растворитель, не содержащий гидроксильных групп, выбирают из группы, содержащей тетрагидрофуран и смеси тетрагидрофурана и толуола. Недостаток вышеописанного способа прежде всего заключается в использовании неблагоприятных для
40 окружающей среды растворителей.

Кроме того, даже после продолжительной и тщательной сушки аморфный аторвастатин содержит какое-то количество растворителя, не содержащего гидроксильных групп.

Целью данного изобретения является создание усовершенствованного способа получения аторвастатина, являющегося в большей степени аморфным по сравнению с
45 продуктом, получаемым известными способами.

Эта и другие цели достигаются при осуществлении данного изобретения.

Цель данного изобретения достигается при осуществлении способа получения аторвастатина в аморфной форме, который включает:

а) получение раствора аторвастатина в одном или нескольких растворителях первого
50 типа, в которых аторвастатин легко растворяется;

б) получение смеси указанного раствора аторвастатина с одним или несколькими растворителями второго типа, в которых аторвастатин не растворяется или растворяется в незначительной степени, при этом аторвастатин осаждается, причем в качестве

растворителя первого типа могут быть использованы низкомолекулярные спирты, кетоны и сложные эфиры, а в качестве растворителя второго типа используется простой эфир;

в) отделение осадка, образовавшегося на стадии б), от смеси растворителей.

Ниже приводится краткое описание фигур. Фигура 1: Дифрактограмма аморфного аторвастатина, полученного способом по данному изобретению. Фигура 2: Дифрактограмма кристаллического аторвастатина (кристаллическая Форма I).

Измерение дифракции X-лучей осуществляли при помощи дифрактометра (Siemens D-500) с использованием источника излучения Cu-K_α (лямбда=1,5406Е, 20 мА) в интервале 2θ=2-37° с шагом 2θ=0,035° и временем интегрирования 1 с/шаг. Облучение образцов производили при щели 20 мм и входной щели 0,6 мм.

В процессе исследования изобретателями было установлено, что посредством объединения стадий (i) получения раствора аторвастатина и (ii) осаждения аторвастатина в подходящем растворителе можно легко получить аморфный аторвастатин с высоким выходом и в чистом виде при использовании дешевых растворителей, менее опасных для окружающей среды и менее вредных для здоровья, по сравнению со способом, описанным в WO 97/3960.

На первой стадии способа согласно данному изобретению получают раствор аторвастатина. Предпочтительно этот раствор получают на последней стадии процесса получения аторвастатина, или же его получают растворением кристаллического аторвастатина или смеси кристаллического и/или поликристаллического и аморфного аторвастатина, которая обычно получается при получении твердого аторвастатина, в одном или нескольких растворителях первого типа, в которых аторвастатин легко растворяется (стадия а). Выражение “легко растворяется” означает, что аторвастатин может быть полностью растворен в одном или нескольких растворителях первого типа, то есть без остатка. Более конкретно, количество растворителя первого типа, требующееся для растворения 1 части аторвастатина, может находиться в интервале от менее 1 части до 30 частей, более предпочтительно от менее 1 части до 10 частей. “Один или несколько” растворителей означает один вид растворителя или смесь растворителей первого типа.

Для достижения быстрого осаждения аморфного аторвастатина на стадии (б) концентрация в растворе аторвастатина, содержащем один или несколько растворителей первого типа, устанавливается, предпочтительно, в интервале 0,1-150 г/л, более предпочтительно 4-100 г/л.

На второй стадии (стадия б) получают смесь вышеуказанного раствора аторвастатина с одним или несколькими растворителями второго типа, в которых аторвастатин не растворяется или растворяется незначительно. Осуществляют смешение этих компонентов и аторвастатин осаждается. Более конкретно, термины “нерастворимый” или “растворимый в незначительной степени” означают, что количество растворителя второго типа, требующееся для растворения 1 части аторвастатина при комнатной температуре и атмосферном давлении, находится в интервале от 1000 частей до 10000 частей или более, более предпочтительно от 8000 частей до 10000 частей или более. “Один или несколько” растворителей означает один вид растворителя или смесь растворителей второго типа.

Смешение на стадии (б) можно проводить двумя различными методами. Согласно первому варианту смесь получают при добавлении одного или нескольких растворителей второго типа в раствор аторвастатина, полученный на стадии (а). Согласно второму, предпочтительному, варианту смесь получают при добавлении раствора аторвастатина, полученного на стадии (а), к одному или нескольким растворителям второго типа. Оба варианта приводят к осаждению аморфного аторвастатина в чистом виде.

На стадии (в) способа по изобретению осадок аморфного аторвастатина, образовавшийся на стадии (б), отделяют от смеси использованных растворителей.

Отделение аторвастатина можно осуществлять декантацией, фильтрацией или подобными методами отделения твердых частиц от жидкости, известными из уровня техники, или же при использовании комбинации этих методов отделения.

Затем полученный аморфный аторвастатин можно высушить на стадии (г).

Стадия (а) способа по изобретению может быть модифицирована таким образом, что, во-первых, или получают раствор аторвастатина в одном или нескольких растворителях первого типа, или растворяют кристаллический аторвастатин в одном или нескольких растворителях первого типа и, во-вторых, получают смесь этого раствора с одним или несколькими растворителями второго типа при условии, что аторвастатин все еще растворим, то есть еще не осаждается в этой смеси растворителей.

Более того, можно осуществить концентрацию раствора аторвастатина перед добавлением растворителя второго типа, для того чтобы получить более концентрированный раствор аторвастатина, в который требуется добавлять только небольшое количество одного или нескольких растворителей второго типа и который позволяет получить аторвастатин с высоким выходом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления стадии (б) получают первую смесь путем добавления одного или нескольких растворителей второго типа в раствор, полученный на стадии (а), таким образом, чтобы аторвастатин оставался все еще растворимым, то есть еще не осаждался, с последующим добавлением дополнительных количеств растворителей второго типа, при этом аторвастатин осаждается. Для уменьшения тенденции аторвастатина к кристаллизации на второй стадии (б) предпочтительно осуществлять быстрое добавление, например, при непрерывном перемешивании раствора. Один или несколько растворителей первого типа, используемых при осуществлении способа по изобретению, выбирают из группы растворителей, в которых аторвастатин растворяется или легко растворяется. Предпочтительными примерами растворителей первого типа являются полярные растворители, такие как низкомолекулярные спирты, например метанол и этанол, или полярные апротонные растворители, такие как кетоны, например ацетон, этилметилкетон, диэтилкетон, диизопропилкетон и т.п., сложные

эфиры, например этилацетат, н-бутилацетат, изобутилацетат и т.п., хлорированные растворители, например хлороформ, метилхлорид и т.п., диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран и т.п. Особенно предпочтительные растворители первого типа выбирают из группы растворителей, состоящей из метанола, этанола и ацетона, которые можно легко удалить на стадии сушки и которые менее вредны или опасны для окружающей среды, чем обычно используемые растворители.

Один или несколько растворителей второго типа, используемых при осуществлении способа по изобретению, выбирают из группы растворителей, в которых аторвастатин не растворяется или растворяется в незначительной степени. Низкая растворимость аторвастатина в таком растворителе, предпочтительно, равна максимум 1 часть аторвастатина/от 1000 до 10 000 или более частей растворителя второго типа и, более предпочтительно, 1 часть аторвастатина/от 8 000 до 10 000 или более частей растворителя второго типа. В качестве растворителя второго типа используют эфиры, в частности такие, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, в которых аторвастатин растворяется в очень незначительной степени или совсем не растворяется, но которые можно легко удалить на стадии сушки и которые являются менее вредными или менее опасными для окружающей среды, чем обычно применяемые растворители.

Для того, чтобы достичь необходимого осаждения, предпочтительно, чтобы общее количество одного или нескольких растворителей второго типа, добавляемых к раствору аторвастатина в течение всего процесса согласно данному изобретению, было, по меньшей мере, в 4 раза больше, предпочтительнее в 5-12 раз больше, чем общее количество растворителей первого типа, добавляемых в течение всего процесса. При таком избытке одного или нескольких растворителей второго типа по отношению к одному или нескольким растворителям первого типа растворимость аторвастатина в смеси растворителей настолько низка, что тенденция аторвастатина к кристаллизации снижается и выход аморфного аторвастатина увеличивается.

Благодаря способу по изобретению можно получать аторвастатин преимущественно полностью аморфный.

Данное изобретение иллюстрируется, но не ограничивается, следующими примерами.

Пример 1.

1,5 г аторвастатина (кристаллическая Форма I) растворяли в 37,5 мл метанола, концентрировали до объема 10 мл в роторном испарителе и добавляли к этому раствору
 5 100 мл простого эфира. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в роторном испарителе (50°C, 100 мбар, 24 часа). Выход: 1,3 г бесцветного осадка аморфного аторвастатина.

Пример 2.

1,5 г аторвастатина (кристаллическая Форма I) растворяли в 300 мл этанола,
 10 концентрировали до объема 30 мл в роторном испарителе и к этому раствору добавляли 300 мл простого эфира. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в роторном испарителе (50°C, 100 мбар, 24 часа). Выход: 1,3 г бесцветного осадка аморфного аторвастатина.

Пример 3.

1,5 г аторвастатина (кристаллическая Форма I) растворяли в 136 мл ацетона, концентрировали до объема 30 мл в роторном испарителе и добавляли к этому раствору
 15 300 мл простого эфира. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в роторном испарителе (50°C, 100 мбар, 24 часа). Выход: 1,3 г бесцветного осадка аморфного аторвастатина.

Пример 4.

10 г аторвастатина (кристаллическая Форма I) растворяли в 130 мл метанола, концентрировали до объема 30 мл в роторном испарителе и добавляли к этому раствору 30
 20 мл простого эфира. Полученную смесь добавляли к 1300 мл простого эфира при перемешивании. Образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали в роторном
 25 испарителе (50°C, 100 мбар, 24 часа). Выход: 8,8 г бесцветного осадка аморфного аторвастатина, однако по сравнению с исходным кристаллическим веществом получалось приблизительно 110% аморфного аторвастатина.

Пример 5.

90 г аторвастатина (кристаллическая Форма I) растворяли в 1 л метанола,
 30 отфильтровывали и концентрировали до объема 300 мл в роторном испарителе. К этому раствору добавляли 500 мл простого эфира и при перемешивании добавляли к 2,5 л простого эфира. Образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали в роторном
 35 испарителе (50°C, 100 мбар, 24 часа). Выход: 87 г бесцветного осадка аморфного аторвастатина.

Формула изобретения

1. Способ получения аторвастатина в аморфной форме, включающий:

а) получение раствора аторвастатина в одном или нескольких растворителях первого
 40 типа, в которых аторвастатин легко растворяется;

б) получение смеси указанного раствора аторвастатина с одним или несколькими
 45 растворителями второго типа, в которых аторвастатин не растворяется или растворяется в незначительной степени, при этом аторвастатин осаждается;

в) отделение осадка, образовавшегося на стадии (б), от смеси растворителей;

отличающийся тем, что растворитель первого типа выбирают из группы, включающей
 50 низкомолекулярные спирты, кетоны и сложные эфиры, а растворителем второго типа является простой эфир.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий:

г) сушку полученного аморфного продукта.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что смесь на стадии (б) получают путем
 55 добавления простого эфира в раствор аторвастатина.

4. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что смесь на стадии (б) получают добавлением раствора аторвастатина в простой эфир.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что стадия (а) состоит

из двух операций:

(i) получение раствора аторвастатина в одном или нескольких растворителях первого типа и

5 (ii) получение смеси путем добавления одного или нескольких растворителей второго типа в указанный раствор аторвастатина при условии, что аторвастатин еще растворяется в указанной смеси растворителей.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что стадия (б) состоит из двух операций:

10 (i) получение первой смеси путем добавления простого эфира в раствор, полученный на стадии (а), при условии, что аторвастатин еще растворяется и

(ii) дополнительное добавление простого эфира при условии, что аторвастатин осаждается.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что концентрация аторвастатина в указанных одном или нескольких растворителях первого типа находится в 15 интервале от 0,1 до 150 г/л.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что стадия (а) включает концентрирование раствора аторвастатина.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что один или несколько растворителей первого типа включают по меньшей мере один кетон.

20 10. Способ по п.9, отличающийся тем, что кетон представляет собой ацетон.

11. Способ по п.9, отличающийся тем, что один или несколько растворителей первого типа включают по меньшей мере один низкомолекулярный спирт.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что низкомолекулярный спирт представляет собой метанол или этанол.

25 13. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что растворителем второго типа является диэтиловый эфир.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что растворителем второго типа является диизопропиловый эфир.

30 15. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что общее количество растворителя второго типа по меньшей мере в 4 раза больше, чем общее количество растворителей первого типа.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что количество растворителя второго типа в 5-12 раз больше, чем общее количество растворителей первого типа.

35

40

45

50

