

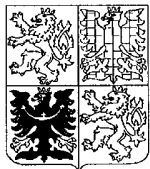
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**1999 - 4594**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.06.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.06.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/19725391**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**  
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/03294**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/57917**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 C 51/09**

**A 61 K 47/00**

**A 61 K 9/00**

(71) Přihlašovatel:

**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,**  
Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Schückler Fritz, Bergisch Gladbach, DE;  
Geisen Karl, Köln, DE;  
Pöllinger Norbert, Müllheim, DE;  
Samaan Samir, Wuppertal, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby léčiv, obsahujících inhibitory  
HMG-CoA-reduktasy**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby léčiv, obsahujících inhibitory HMG-CoA-reduktasy, ve formě svých solí, při kterém se z odpovídajícího předstupně účinné látky vyrobí zpracováním s vodnou basí vlastní účinná látka ve vodném roztoku/suspensi a buď se tento účinnou látku obsahující roztok/suspense potom bez izolace účinné látky jako pevná látka bezprostředně nastříká na neutrální pomocnou látku a souběžně se suší, nebo se po smísení účinnou látku obsahujícího roztoku s vhodnými pojivky granuluje s pomocnými látkami a potom se suší.

**CZ 1999 - 4594 A3**

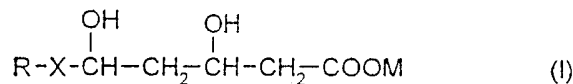


Kromě toho je známé, že většina účinných látek z řady statinů se používá ve formě svých solí. K tomu se účinné látky zpravidla ve vodném roztoku vyrobí nejprve z odpovídajících esterů nebo kyselin jako předstupeň zpracováním s basemi a tento roztok se potom pro získání vlastní účinné látky lyofilisuje (EP 547 000).

Tento způsob je přirozeně velmi časově a cenově náročný a vyžaduje mimo jiné náklady, týkající se sledování procesu, jeho řízení a optimalisací. Kromě toho je produkt lyofilisace velmi těžko manipulovatelný, neboť vykazuje velmi silné hygroskopické vlastnosti. Toto může, také přes opatrné udržování klimaticky příznivých podmínek (nízká vlhkost vzduchu) nebo použitím zvláštních, proti vlhkosti chránících balících prostředků, vést k závažným problémům při skladování a výrobě. (například nepřesnosti při navázání a odchylky v obsahu v tabletách přijímáním vlhkosti v granulátu).

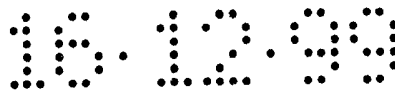
#### Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu tedy je způsob výroby léčiv, obsahujících inhibitory HMG-CoA-reduktasy statinové řady obecného vzorce I



ve kterém

R značí organický zbytek,



X značí skupinu  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  nebo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , obzvláště v (E)-formě a

M značí fyziologicky přijatelný kationt,

jehož podstata spočívá v tom, že se z odpovídajícího předstupně účinné látky nejprve vyrobí zpracováním s vodnou basí vlastní účinná látka ve vodném roztoku/suspensi a buď se tento účinnou látku obsahující roztok/suspense potom bezprostředně nastříká na pomocnou látku a souběžně se suší, nebo se po smísení účinnou látku obsahujícího roztoku/suspense granuluje s vhodnými pojivy a pomocnými látkami a potom se suší.

Způsob podle předloženého vynálezu tedy popisuje výrobu léčiv bez toho, že by se účinná látka isolovala ve své pevné formě, popřípadě jako pevná substance, ale přímo se dále zpracovává jako roztok.

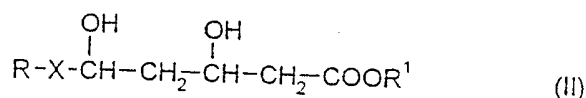
Celkový proces výroby se tím výrazně zjednoduší, obzvláště když odpadne problematický a drahý lyofilizační krok pro izolaci účinné látky. Toto znamená také výrazné zlepšení manipulovatelnosti a bezpečnosti výroby léčivého přípravku.

Jako base se všeobecně používají takové base, které obsahují ionty alkalických kovů a kovů alkalických zemin. Výhodné jsou hydroxidy, uhličitany nebo hydrogenuhličitany, obsahující ionty alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako jsou například ionty sodné, draselné, lithné, berylné, vápenaté nebo hořečnaté. Obzvláště výhodný je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, v závislosti na tom,

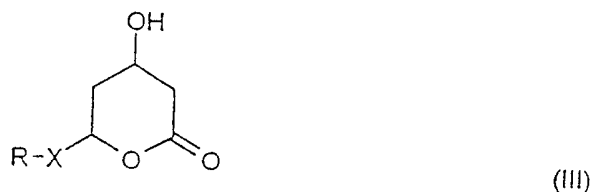
zda se u vlastní účinné látky jedná o sodnou nebo draselnou sůl.

Množství base činí alespoň ekvimolární množství, vztaženo na použité množství předstupně účinné látky.

Jako předstupně se při tom rozumí odpovídající kyseliny nebo estery obecného vzorce II



nebo odpovídající laktony obecného vzorce III



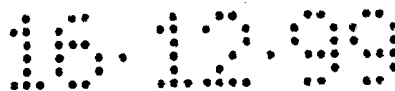
ve kterých

R značí organický zbytek,

X značí skupinu  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  nebo  $-\text{CH}=\text{CH}-$  a

$\text{R}^1$  značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo vodíkový atom.

Výhodně se jako předstupně používají laktony obecného vzorce III, přičemž vlastní účinné látky se vyrobí bezprostředně v roztoku štěpením laktonového kruhu pomocí base.



Obzvláště výhodně vhodný je cerivastatin-lakton, který se v roztoku nechá reagovat s hydroxidem sodným na účinnou látku cerivastatin.

Způsob podle předloženého vynálezu je vhodný pro výrobu pevných a kapalných, obzvláště pevných lékových forem, jako jsou například prášky, granuláty, tablety nebo pelety, obsahující účinnou látku. Při tom je možné prášky, granuláty nebo pelety lisovat na tablety, nebo je plnit do kapslí.

Jako pojiva pro granulaci se používají všechna obvyklá, farmaceuticky přijatelná, pojiva, například polyvinylpyrrolidony, želatina a deriváty škrobu a celulosy (přírodní nebo syntetické).

Výhodně se používají polyvinylpyrrolidony, například polyvinylpyrrolidon 25 .

Jako další pomocné látky se mohou použít všechny obvyklé farmaceutické pomocné látky, tedy například jako plnidla deriváty celulosy (například mikrokrystalická celulóza) , cukry (například laktosa) , alkoholické cukry (například mannitol a sorbitol) a anorganická plnidla (například fosforečnany vápenaté) , jakož i všechny další pomocné prostředky, které jsou potřebné pro výrobu lékových přípravků požadovaných vlastností. K těmto patří kluzné prostředky (například stearát hořečnatý) , bubřidla (například příčně zesítený polyvinylpyrrolidon a natriumkarboxymethylcelulóza) , smáčedla (například natriumlaurylsulfát), stabilisátory, aromatické látky a barevné pigmenty.

Výhodně se jako plnidlo používá laktosa, mannitol a

mikrokrystalická celulósa.

Podíl pojiva v celkové směsi činí výhodně 0 až 20 %, podíl plnidel a pomocných látek v celkové směsi činí výhodně 70 až 99 % .

Teplota při sušení činí všeobecně 40 až 120 °C , výhodně 60 až 100 °C .

Způsob podle předloženého vynálezu je obzvláště vhodný pro účinné látky obecného vzorce I , ve kterém substituent R značí popřípadě substituovaný pyrimidinový, indolový, indolizinový, pyrrolo-pyridinový, chinolinový, dihydrochinolinový, pyrazolo-pyridinový, pyridazinový, imidazolový, pyrrolo-isochinolinový, pyridinový, pyrrolový a tetrazolový zbytek.

Způsob podle předloženého vynálezu je obzvláště vhodný pro následující účinné látky obecného vzorce I :

pravastatin,

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-(1-methylethyl)-2-dimethylaminopyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-7-[3-(4-fluorofenyl)-spiro[cyklopentan-1,1'-1H-inden]-2'-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[3-(4-fluorofenyl)-1-(1-methylethyl)-indozeilin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[3-(4-fluorofenyl)-1-

-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo-[2,3-b]pyridin-2-yl]-3,5-dihydroxy-8-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-2-(1-methylethyl)-chinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[1-(4-fluorofenyl)-3-(1-methylethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-(1-methylethyl)-3-methyl-1H-pyrazolo-[3,4-b]-pyridin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[3-(1-methylethyl)-5,6-difenyl-pyridazin-4-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-(1-methylethyl)-2-fenyl-pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-1-(1-methylethyl)-3-fenyl-2-oxo-2,3-dihydroimidazol-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-2-(1-methylethyl)-1-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-2-(1-methylethyl)-chinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-7-[1-(4-fluorofenyl)-3-pyrrolo-[2,1-a]isochinolin-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-hepte-

nové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-7-[4-cyklopropyl-6-(4-fluorøfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorøfenyl)-2,6-dimethylpyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-8-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorøfenyl)-6-methyl-2-fenyl-pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-8-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(3,5-dimethylfenyl)-6-methyl-2-fenyl-pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-7-[3,4-bis-(4-fluorøfenyl)-6-(1methylethyl)-pyridazin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-7-[1-(4-fluorøfenyl)-3-(1-methylethyl)-5-fenyl-1H-pyrrol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-9,9-bis-(4-fluorøfenyl)-3,5-dihydroxy-8-(-1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-6,8-nonadie-nové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-3,5-dihydroxy-9,9-difenyl-6,8-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-7-[4-(4-fluorøfenyl)-1,2-bis-(1-methylethyl)-3-fenylpyrrol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(5-bis(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-1H-imidazol-1-yl)]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-2,6-bis-(1-methylethyl)-5-methoxymethyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové; (cerivastatin)

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-[4-(4-fluorfenyl)-2-(1-methylethyl)-6-fenyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-[2-(4-fluorfenyl)-4,4,6,6-tetramethyl-cyklohexen-1-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-2-cyklopropyl-chinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

sodná sůl kyseliny erythro-(±)-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-2-(1-methyl)-chinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové;

Obzvláště vhodný je způsob podle předloženého vynálezu pro sodnou sůl kyseliny 3R,5S-(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-2,6-bis-(1-methylethyl)-5-methoxymethyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenové.

Popsaný způsob je obzvláště vhodný při tom, když se účinná látka používá ve velmi nepatrném množství, například méně než 5 % , obzvláště méně než 1 % (hmotnostní podíl v konečném přípravku) . Dalším zpracováním roztoku, popří-

padě suspence účinné látky na granulační kapalinu a následujícím potažením nosiče se dají vyrobit přípravky léčiv, které se vyznačují výbornou jednotností rozdělení účinných látek. Všeobecně známé problémy, které se vyskytují při konvenčním (suchém) mísení komponent se silně rozdílnými podíly v celkové směsi, se takto jednoduchým způsobem odstraní.

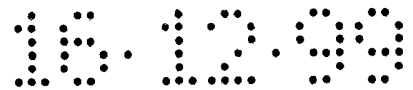
#### Příklady provedení vynálezu

##### P ř í k l a d 1

Do vhodné nádoby se předloží určité množství předstupně účinné látky cerivastatin-pyridinlaktonu. Množství hydroxidu sodného, potřebné pro kvantitativní reakci cerivastatinu (počítáno jako molární poměr mezi cerivastatin-pyridinlaktonem a hydroxidem sodným), který se vyskytuje ve formě vodného roztoku (například 2,5% (hm./hm.)), jakož i další vypočtený přebytek vody (například 6,6-násobné množství navážky cerivastatin-pyridinlaktonu), se spojí a přidá se k pevné látce. Vsázka se za vhodných podmínek ponechá po určitou dobu, přičemž proběhne reakce předstupně na účinnou látku cerivastatin. Úplnost reakce se kontroluje.

Po ukončení transformace se vsázka přefiltruje, načež se přidá polyvinylpyrolidon 25 a voda. Jako příklad je možno uvést následující složení (údaje [mg], vztaženo na konečnou směs) :

cerivastatin	0,1
polyvinylpyrrolidon 25	1,8



voda q. s.

Při tom vzniklá granulační kapalina se přímo nanese na vhodný nosný materiál, například mannitol, což se může provádět pomocí dosavadního stavu techniky buď směsnou granulací, například pomocí rychloběžného mísiče, nebo granulací ve vířivé vrstvě (údaje [mg] , vztaženo na konečnou směs) :

mannitol 83,95.

Po sušení se produkt prosije a mísí.

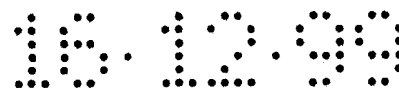
Vzniklý granulát se může například také po prosetí smísit s přísádkem kluzných prostředků (například stearát hořečnatý) a bubřidel (například příčně zesítený polyvinylpyrrolidon) , dále zpracovat na tablety (hmotnost 90 mg; průměr 6 mm) a potom lakovat (ochrana účinné látky proti působení světla).

#### P ř í k l a d 2

Postupuje se stejně jako v příkladě 1 , avšak kapalina se ngranuluje na práškovitý nosič, avšak ve vhodné aparatuře, například v přístroji s vířivým ložem, se nanáší na pelety.

#### P ř í k l a d 3

Postupuje se stejně jako v příkladě 1 , avšak práškovitý základ se ve vhodné aparatuře, například zařízení s vířivou vrstvou, rotačním granulátorem nebo podobném přístroji, nanáší na pelety s obsahem účinné látky.



P ř í k l a d 4

Postupuje se stejně jako v příkladě 1 , avšak kapalina se v práškovém potahovači nanese na práškovitý nosný materiál, přičemž vznikne účinnou látkou potažený prášek.

P ř í k l a d 5

Postupuje se stejně jako v příkladech 1 až 4 , avšak účinnou látkou potažený prášek, granulát, popřípadě pelety, se naplní do připravených kapslí, například z tvrdé želatiny nebo jiných vhodných materiálů.

P ř í k l a d 6

Postupuje se stejně jako v příkladě 1 , avšak koncentrace účinné látky pro dávkovou jednotku se sníží až na 0,01 mg , popřípadě se zvýší až na 5,0 mg .

P ř í k l a d 7

Postupuje se stejně jako v příkladě 1 , avšak do granulární kapaliny se přidá stabilisátor, například hydroxid sodný.

P ř í k l a d 8

Postupuje se stejně jako v příkladě 1 , avšak do nosného materiálu se přidá stabilisátor, například uhličitan sodný.

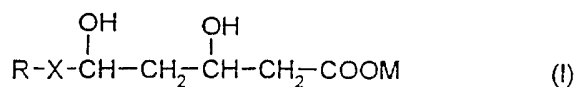
P ř í k l a d 9

Pro kapalný přípravek (vodný) s opcí, při potřebě titrovat hodnotu pH zpět (upravit, neboť je po hydrolyse alkalická) .

1999-4594  
15.10.99

### P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1.    Způsob výroby léčiv, obsahujících inhibitory HMG-CoA-reduktasy statinové řady obecného vzorce I



ve kterém

R      značí organický zbytek,

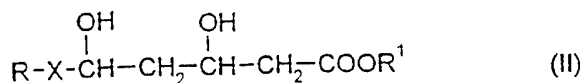
X      značí skupinu -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- nebo -CH=CH- a

M      značí farmakologicky přijatelný kationt,

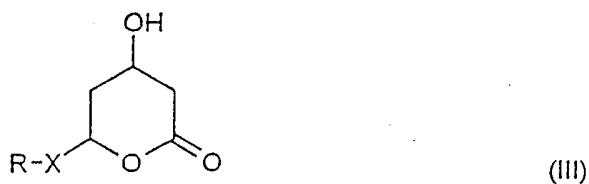
v y z n a č u j í c í   s e   t í m , že se z odpovídajícího předstupně účinné látky vyrobí zpracováním s vodnou basí vlastní účinná látka ve vodném roztoku/suspensi a buď se tento účinnou látku obsahující roztok/suspense potom bez izolace účinné látky jako pevná látka bezprostředně nastříká na neutrální pomocnou látku a souběžně se suší, nebo se po smísení účinnou látku obsahujícího roztoku s vhodnými pojivy granuluje s pomocnými látkami a potom se suší.

2.    Způsob podle nároku 1 ,

v y z n a č u j í c í   s e   t í m , že se jako předstupně použijí kyseliny nebo estery obecného vzorce II



nebo odpovídající laktony obecného vzorce III



ve kterých

R značí organický zbytek,

X značí skupinu  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  nebo  $-\text{CH}=\text{CH}-$  a

R<sup>1</sup> značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo vodíkový atom.

3. Způsob podle nároku 1 a 2 ,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako base použije hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

4. Způsob podle nároků 1 až 3 ,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako pojivo použije polyvinylpyrrolidon, želatina a deriváty škrobu a celulosy.

5. Způsob podle nároků 1 až 4 ,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako pomocná látka použijí deriváty celulosy, cukry, alkoholické cukry

nebo anorganická plnidla.

6. Způsob podle nároků 1 až 5 ,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako pomocná  
látka použije mannitol nebo sorbitol.

7. Způsob podle nároků 1 až 6 ,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že podíl pojiva v cel-  
kové směsi činí 0 až 20 % .

8. Způsob podle nároků 1 až 7 ,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že že podíl pojiv  
a pomocných látek v celkové směsi činí 70 až 99 %.

9. Způsob podle nároků 1 až 8 ,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije alespoň  
ekvimolární množství base, počítáno na předstupeň účinné  
látky.

10. Způsob podle nároků 1 až 9 ,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že množství účinné  
látky činí méně než 5 % celkového množství konečné formy  
léčiva.