



(19) **UA** (11) **44 922** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 309/30 A, C 12P 17/06 B**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98073524, 22.10.1996
(24) Дата начала действия патента: 15.03.2002
(30) Приоритет: 06.12.1995 BG 100197
29.01.1996 BG 100316
(46) Дата публикации: 15.03.2002
(86) Заявка РСТ:
РСТ/BG96/00013, 19961022

(72) Изобретатель:
ДИМОВ Димчо Иванов, BG,
ГРОЗДАНОВ Георгий Асенов, BG,
ПЕТКОВ Неделчо Генов, BG,
ТОДОРОВА Димитра Цонева, BG,
ДИМИТРОВА Албена Стефанова, BG
(73) Патентовладелец:
БАЛКАНФАРМА-РАЗГРАД АД, BG

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛОВАСТАТИНА

(57) Реферат:

Способ применяют в фармацевтической промышленности. Ловастатин получают согласно этому способу из культурального бульона фильтрованием при pH 9,5 ÷ 13,0, включенный в твердую массу ловастатин осаждают из полученного фильтрата, pH 2,5 ÷ 4,0, в присутствии инертного наполнителя, антиоксиданта и не смешивающегося с водой органического растворителя. Его экстрагируют и лактонизируют в среде хлорсодержащего органического растворителя. Последний

концентрируют и остаток растворяют в смеси растворителей, имеющих разную полярность. После охлаждения при -10 ÷ -30°C ловастатин кристаллизуется, его сушат и несколько раз перекристаллизируют.

Официальный бюлетьень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 3, 15.03.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **44 922** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 309/30 A, C 12P 17/06**
B

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 98073524, 22.10.1996
(24) Effective date for property rights: 15.03.2002
(30) Priority: 06.12.1995 BG 100197
29.01.1996 BG 100316
(46) Publication date: 15.03.2002
(86) PCT application:
PCT/BG96/00013, 19961022

(72) Inventor:
DIMOV Dimcho Ivanov, BG,
HROZDANOV Heorhii Asenov, BG,
PIETKOV Niedielcho Hienov, BG,
TODOROVA Dimitra Tsonieva, BG,
DIMITROVA Albiena Stiefanova, BG
(73) Proprietor:
BALKANPHARMA-RAZGRAD AD, BG

(54) **METHOD FOR PRODUCTION OF LOVASTATIN**

(57) Abstract:

The method finds application in the pharmaceutical industry. Lovastatin is derived by this method from culture broth by filtration at values of pH 9,5 ÷ 13,0, included in a solid mass it is precipitated from the nitrate obtained, pH 2,5 ÷ 4,0, in the presence of an inert filler, antioxidant and a non-miscible with water organic solvent. It is extracted and lactonized in the medium of a chlorine-containing organic solvent.

The latter is concentrated, and the residue is dissolved in a mixture of solvents having different polarity. After cooling at -10 ÷ -30 °C, lovastatin is crystallized, dried and several times recrystallized.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 3, 15.03.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **44 922** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 309/30 A, C 12P 17/06 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98073524, 22.10.1996

(24) Дата набуття чинності: 15.03.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 06.12.1995 BG 100197
29.01.1996 BG 100316

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.03.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/BG96/00013, 19961022

(72) Винахідник(и):

ДІМОВ Дімчо Іванов , BG,
ГРОЗДАНОВ Георгій Асенов , BG,
ПЕТКОВ Неделчо Генев , BG,
ТОДОРОВА Дімітра Цонева , BG,
ДІМІТРОВА Албена Стефанова , BG

(73) Власник(и):

БАЛКАНФАРМА-РАЗГРАД АД, BG

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛОВАСТАТИНУ

(57) Реферат:

Спосіб застосовують у фармацевтичній промисловості. Ловастатин одержують згідно цього способу з культурального бульйону фільтруванням при рН 9,5 ÷ 13,0. Включений до твердої маси ловастатин осаджують з одержаного фільтрату при рН 2,5 ÷ 4,0, в присутності інертного наповнювача, антиоксиданта та органічного

розчинника, що не змішується з водою. Його екстрагують і лактонізують в середовищі хлорвмісного органічного розчинника. Останній концентрують і залишок розчиняють в суміші розчинників з різною полярністю. Після охолодження при -10 ÷ -30°C ловастатин кристалізується, його висушують і кілька разів перекристалізують.

Опис винаходу

Данное изобретение относится к способу получения ловастатина, имеющего применение в фармацевтической промышленности.

Известны способы выделения ловастатина, в которых отфильтрованный культуральный бульон, содержащий ловастатин, экстрагируют с использованием этилацетата, полученный экстракт лактонизируют кипячением в толуоле и выделенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (US 4444784, US 44450171).

Известен другой способ, в котором культуральный бульон, содержащий ловастатин, обрабатывают дважды! рН8,5 - 9,0, фильтруют, экстрагируют или очищают ультрафильтрацией/обратным осмосом, затем перекристаллизуют в этилацетате, бутилацетате или этаноле (BG 60460A).

Недостатком этих способов является необходимость применения больших объемов экстрагирующих агентов, что приводит к обременительным расходам, в том числе расходам на их рекалацию в связи с защитой элементов окружающей среды. Очистка экстракцией или ультрафильтрацией/обратным осмосом требует использования сложного и дорогостоящего оборудования, процесс является многостадийным, что способствует снижению выхода. В результате окисления побочные продукты образуются в процессе выделения ловастатина и во время хранения конечного продукта, полученного любым из известных способов. Это приводит к снижению чистоты и стабильности продукта.

Задачей настоящего изобретения было создание способа получения ловастатина высокой чистоты и стабильности, который является упрощенным, надежным и использует небольшие количества растворителей.

Задача данного изобретения достигается при помощи способа, в котором культуральный бульон, содержащий ловастатин, обрабатывают щелочным основанием в присутствии антиоксиданта, рН9,5 - 13,0, мицелий отфильтровывают и промывают разбавленным раствором щелочного основания. Полученный раствор подкисляют минеральной кислотой до рН2,5 - 4,0 в присутствии антиоксиданта, инертного наполнителя и 0,1 - 0,3% не смешивающегося с водой органического растворителя. Полученный осадок фильтруют, дегидратируют, экстрагируют и лактонизируют кипячением в среде хлорсодержащего органического растворителя. Последний отгоняют до высокой концентрации остатка и растворяют в смеси ацетонитрил-третбутилметиловый эфир-бутилхлорид в присутствии антиоксиданта и после охлаждения до -10 - -30°C кристаллизуется ловастатин, который выделяют и сушат.

Отфильтрованный и высушенный неочищенный ловастатин растворяют в нитриле, таком как ацетонитрил или пропионитрил. Полученный раствор обесцвечивают при помощи смеси активированного угля и оксида алюминия. После добавления воды ловастатин осаждают при комнатной температуре из полученного фильтрата. Фильтрат отделяют и полученный ловастатин перекристаллизуют дважды, последовательно в смеси ацетат низшего спирта-алкан C₇-C₉ при температуре 0°C - -20°C и затем в ацетоне при температуре -10 - -30°C. Полученный кристаллический продукт фильтруют и сушат при температуре 50°C и при пониженном давлении 1кПа.

В качестве антиоксидантов применяют: бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианнозол, нордигидрогвайаретиновую кислоту, пропиловый эфир галловой кислоты, 2,2-метилен-бис(6-трет-бутил-4-метилфенол), пиросульфит натрия, бисульфит натрия, d,1-α-токоферилацетат, гидрохинон и т.д.

В качестве наполнителей для осаждения ловастатина используют силикагель, активированный уголь, диатомит, кизельгур, перлит, опилки, древесные стружки, цеолит.

В качестве не смешивающегося с водой органического растворителя используют эфиры алифатических кислот (амилацетат, этилпропионат, бутилформиат, этилацетат и т.д.), хлорсодержащие углеводороды (метилхлорид, хлороформ, трихлорэтилен, трихлорэтан, перхлорэтилен, дихлорэтан и т.д.).

Метилацетат, этилацетат, пропилацетат или бутилацетат могут быть использованы в качестве ацетатов низших спиртов, например, рекомендуется система пропилацетат-изооктан.

Кристаллизацию ловастатина выполняют в смеси растворителей различной полярности в подходящем соотношении, например, используют смеси изопропанол-ацетон, ацетонитрил-бутилхлорид, ацетонитрил-трет-бутилметиловый эфир-бутилхлорид.

Преимуществами способа данного изобретения являются получение ловастатина высокой чистоты и с высоким выходом, стабильного во время хранения, с использованием упрощенной технологической схемы и небольших количеств растворителей.

К культуральному бульону, содержащему 792г ловастатина (рассчитанного как лактона) добавляют 16,3г бутилгидрокситолуола в 165мл этилового спирта, смесь подщелачивают 40% гидроксидом натрия до рН11,5 и перемешивают в течение 3 часов. Мицелий отфильтровывают, промывают 6 раз - каждый раз 100л 0,05% гидроксида натрия. К полученному раствору добавляют 20г бутилгидрокситолуола и 10кг перлита и смесь подкисляют 20% азотной кислотой до рН2,7. После перемешивания в течение 30 минут добавляют 18л хлороформа и смесь перемешивают еще в течение 1 часа. Остаток отделяют на фильтр-прессе. Полученный продукт суспендируют в 100л хлороформа и кипятят для дегидратации с использованием сосуда типа металлической колбы Флоренса, пока ловастатин-кислота не лактонизируется до конца. Процесс подвергают мониторингу при помощи ВЭЖХ. Раствор в хлороформе отгоняют до консистенции масла, которое растворяют в смеси 0,5л ацетонитрила, 0,5л трет-бутилметилового эфира и 3,0л бутилхлорида. После охлаждения до -20°C в течение 48 часов продукт кристаллизуется.

После фильтрования и высушивания неочищенный ловастатин растворяют в 10л пропионитрила при 35°C, обесцвечивают при помощи 280г активированного угля и 280г оксида алюминия и после фильтрования осаждают при помощи 46л воды при комнатной температуре в течение 2 часов. Отфильтрованный продукт растворяют при 70°C в 3л пропилацетата и после добавления 4л изооктана охлаждают до -20°C в течение 30 часов. Отфильтрованный продукт перекристаллизуют в 2,5 л ацетона при конечной температуре -30°C, фильтруют и сушат при температуре 50°C и при пониженном давлении 1кПа. Получают 601г ловастатина с чистотой 99,5% (ВЭЖХ). Выход ловастатина из культурального бульона - 75,5%. Оптическое вращение - -330° (с = 5,0мг/мл, CH₃CN). Спектры ИК и ЯМР продукта идентичны со спектрами Lovastatin USP Reference Standard.

Формула винаходу

1. Способ получения ловастатина, отличающийся тем, что ловастатин получают из культурального бульона при pH 9,5-13,0, мицелий отфильтровывают, промывают разбавленным щелочным основанием и содержащийся в твердой массе ловастатин осаждают в фильтрате, при pH 2,5-4,0, в присутствии инертного наполнителя, антиоксиданта и 0,1-0,3% не смешивающегося с водой органического растворителя, осадок фильтруют, дегидратируют азеотропно и лактонизируют кипячением в среде хлорсодержащего органического растворителя, затем растворитель отгоняют до высокой концентрации остатка, остаток растворяют в смеси растворителей разной полярности, полученный раствор охлаждают до -10 ÷ -30°C и выпавший в виде кристаллов ловастатин выделяют, сушат и перекристаллизуют последовательно в смеси нитрил-вода, с обесцвечиванием оксидом алюминия и активированным углем, и в смеси ацетат низшего спирта-алкан C₇-C₉ при температуре 0 ÷ -20°C и ацетоне при -10 ÷ -30°C.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве антиоксидантов используют бутилгидрокситолуол, бутилгидроксанизол, нордигидрогвайаретиновую кислоту, пропиловый эфир галловой кислоты, 2,2-метилен-бис-(6-трет-бутил-4-метил-фенол), пиросульфит натрия, бисульфит натрия, d,1-α-токоферолацетат, гидрохинон.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве хлорсодержащего растворителя используют метиленхлорид, хлороформ, трихлорэтилен, трихлорэтан, перхлорэтилен, дихлорэтан.

4. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что для растворения и кристаллизации могут быть использованы следующие смеси растворителей: пзопропанол-ацетон, апетонитрил-бутил-хлорид, ацетонитрил-трет-бутилметилловый эфир-бутилхлорид, пропилацетат-изооктан, этилацетат-н-гептан.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 3, 15.03.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.