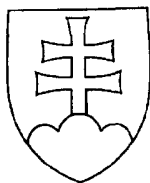


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **908-2003**
 (22) Dátum podania prihlášky: **22. 1. 2002**
 (24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 1. 2009**
 Vestník ÚPV SR č.: **1/2009**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **P-01100010**
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 1. 2001**
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SI**
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 12. 2003**
 Vestník ÚPV SR č.: **12/2003**
 (47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **2. 1. 2009**
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB02/00161**
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/059087**
 (96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

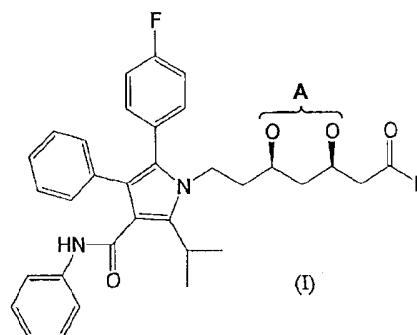
286593(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07D 207/00**C07D 405/00**(73) Majiteľ: **LEK PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL COMPANY D.D., Ljubljana, SI;**(72) Pôvodca: **Sorsak Gorazd, Kidricevo, SI;**(74) Zástupca: **Dagmar Čechvalová, Bratislava, SK;**(54) Názov: **Spôsob prípravy nekryštalickej vápenatej soli atorvastatínu**

(57) Anotácia:

Opísaný je spôsob konvertovania medziproduktu v syntéze atorvastatínu so všeobecným vzorcom (I) alebo laktónu atorvastatínu na nekryštalickú vápenatú soľ atorvastatínu, kde A znamená bežnú chrániacu skupinu alebo separované chrániace skupiny pre dihydroxyskupinu a B znamená chrániacu skupinu pre karboxylovú kyselinu. Vápenatá soľ atorvastatínu, látka známa pod chemickým názvom hemi-vápenatá soľ [(R-(R*,R*))]-2-(4-fluórfenyl)-b, d-dihydroxy-5-(1-metyl-etyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrol-1-heptánovej kyseliny, je známa ako inhibítor HMB-CoA reduktázy a používa sa ako antihypercholesterolemikum. Atorvastatín sa obvykle pripravuje vo forme vápenatej soli, pretože táto forma umožňuje atorvastatín vhodne formulovať do farmaceutických formulácií na perorálne podanie. Vápenatá soľ atorvastatínu môže existovať v amorfnej forme alebo v jednej z kryštalických foriem: Forma I, Forma II, Forma III a Forma IV. Vápenatá soľ atorvastatínu je látka, ktorá je veľmi slabo rozpustná vo vode, a zistilo sa, že kryštalické formy sú horšie rozpustné ako amorfna forma, čo môže spôsobovať problémy pri biologickej dostupnosti atorvastatínu v tele.



SK 286593 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka vápenatej soli atorvastatínu, látky známej pod chemickým názvom hemivápenatá soľ [(R-(R*,R*))]-2-(4-fluórfenyl)-b,d-dihydroxy-5-(1-metyl-etyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrol-1-heptánovej kyseliny, ktorá je známa ako inhibítor HMG-CoA reduktázy a používa sa ako antihypercholesterolemikum.

Doterajší stav techniky

Spôsob prípravy atorvastatínu a kľúčových medziproduktov je opísaný v patentoch US č. 5,003,080; 5 097 045; 5 103 024; 5 124 482; 5 149 837; 5 155 251; 5 216 174; 5 245 047; 5 248 793; 5 280 126; 5 342 952 a 5 397 792. Atorvastatín sa všeobecne pripravuje vo forme svojej vápenatej soli, pretože táto forma umožňuje atorvastatín vhodne vpraviť do farmaceutických formulácií, napr. do tabliet, kapsúl, práškov atď. na perorálne podanie.

Vápenatá soľ atorvastatínu môže existovať v amorfnej forme alebo v jednej z kryštalických foriem (Forma I, Forma II, Forma III a Forma IV), ktoré sú publikované v PCT prihláške vynálezu č. WO-A-97/3958 a WO-A-97/3959. Je známe, že amorfne formy v mnohých farmaceutických látkach majú rôzne rozpúšťacie charakteristiky a charakteristiky biologickej dostupnosti v porovnaní s kryštalickými formami (Konno T., *Chem. Pharm. Bull.*, 1990: 38: 2003-2007). Pre niektoré terapeutické indikácie je biologická dostupnosť jedným z kľúčových parametrov určujúcich formu látky, ktorá má byť použitá vo farmaceutickej formulácii. Keďže spôsoby kryštalizácie, resp. príprava amorfnej látky sú niekedy veľmi náročné na uskutočnenie a ako produkt sa získavajú amorfne-kryštalické zmesi, tzn. kryštalická forma namiesto amorfnej formy, existuje tu stále potreba nájsť spôsob, ktorý umožňuje pripraviť nekryštalickú formu bez súčasnej tvorby kryštalických foriem, inými slovami spôsob, ktorý umožní konvertovať kryštalickú formu na nekryštalickú formu.

Vápenatá soľ atorvastatínu je látka, ktorá je veľmi slabo rozpustná vo vode, a bolo zistené, že kryštalické formy sú ešte menej ochotné sa rozpúšťať ako amorfna forma, čo môže spôsobovať problémy z hľadiska biologickej dostupnosti atorvastatínu v tele. Zistilo sa, že príprava amorfnej vápenatej soli atorvastatínu podľa dosiaľ publikovaných spôsobov nie je úplne reprodukovateľná, a z tohto dôvodu bol vyvinutý spôsob konvertovania kryštalických foriem vápenatej soli atorvastatínu (pripravenej pri syntéze atorvastatínu) na amorfnú formu. Spôsob je opísaný v prihláške vynálezu PCT č. WO-A-97/3960 a zahrnuje rozpustenie kryštalickej formy vápenatej soli atorvastatínu v nehydroxylovom rozpúšťadle a po odstránení rozpúšťadla tento spôsob poskytne amorfnú vápenatú soľ atorvastatínu. Výhodné nehydroxylové rozpúšťadla je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z tetrahydrofuránu a zmesi tetrahydrofuránu a toluénu. Nevýhodou uvedeného spôsobu je primárne použitie syntetických, životné prostredie zaťažujúcich rozpúšťadiel. Podobný spôsob je opísaný v PCT prihláške vynálezu č. WO-A-00/71116 a zahrnuje rozpustenie kryštalickej formy vápenatej soli atorvastatínu v nehydroxylovom rozpúšťadle, napr. tetrahydrofuráne. Do roztoku vápenatej soli atorvastatínu sa pridá nepolárne organické rozpúšťadlo alebo roztok vápenatej soli atorvastatínu sa pridá do nepolárneho organického rozpúšťadla, aby došlo k precipitácii tejto soli. Vzniknutý precipitát sa odfiltruje.

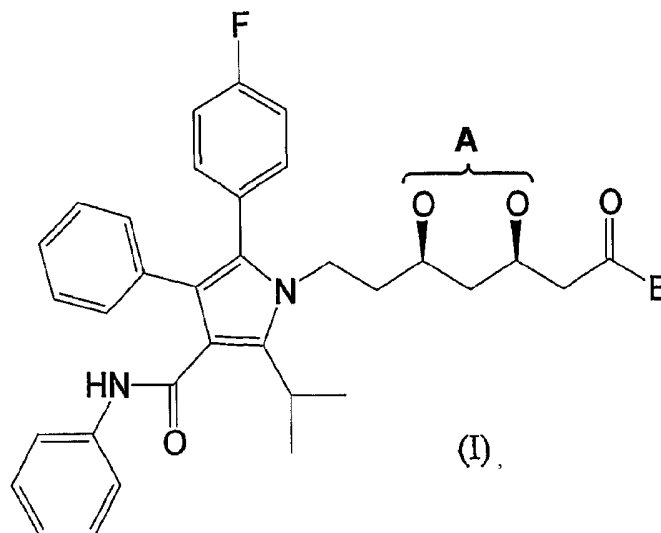
Podstata vynálezu

Syntéza vápenatej soli atorvastatínu je náročná a z hľadiska finálnych produktov drahá. Teda zámerom predloženého vynálezu bolo minimalizovať počet syntetických krokov v spôsobe prípravy vápenatej soli atorvastatínu a týmto spôsobom zlepšiť výťažok.

Predložený vynález poskytuje konverziu medziproduktu majúceho všeobecný vzorec (I) uvedený neskôr, na nekryštalickú, najmä amorfnú, vápenatú soľ atorvastatínu, bez nutnosti vopred pripraviť laktón atorvastatínu a vápenatú soľ atorvastatínu vo forme kryštálov alebo zmesi kryštálov amorfnej a kryštalickej formy vápenatej soli atorvastatínu. V ďalšom aspekte tiež predložený vynález poskytuje konverziu atorvastatínu vo forme laktónu na nekryštalickú, najmä amorfnú, vápenatú soľ atorvastatínu bez tvorby medziproduktu vápenatej soli atorvastatínu vo forme kryštálov alebo zmesi amorfnej a kryštalickej formy. V ďalšom aspekte tiež predložený vynález poskytuje spôsob prípravy farmaceutickej formulácie obsahujúcej vápenatú soľ atorvastatínu, ktorá bola pripravená priamo v nekryštalickej, najmä amorfnej forme.

Teda predložený vynález poskytuje v prvom aspekte nový spôsob priamej prípravy nekryštalickej vápenatej soli atorvastatínu z nasledujúceho medziproduktu bez nutnosti ju vopred transformovať na laktón atorvastatínu, alebo resp. vápenatú soľ atorvastatínu v kryštalickej forme, kde uvedený nový spôsob zahrnuje nasledujúce kroky:

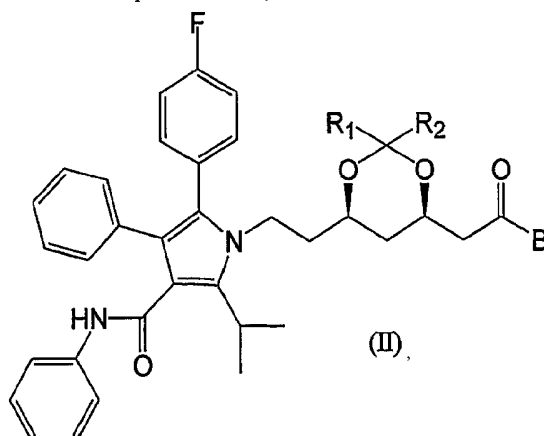
a) pripravenie roztoku obsahujúceho medziproduktujúci všeobecný vzorec (I) v nehydroxylovom rozpúšťadle;



kde A znamená spoločnú chrániacu skupinu alebo oddelené chrániace skupiny pre dihydroxyskupinu a B znamená chrániacu skupinu pre karboxylovú kyselinu;

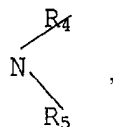
- b) odstránenie chrániacej skupiny z dihydroxyskupiny;
 - 5 c) odstránenie chrániacej skupiny karboxylovej kyseliny;
- pričom poradie krokov b) a c) môže byť prevrátené;
- d) zahustenie roztoku na asi polovicu pôvodného objemu alebo menej;
 - e) prídanie prebytku vody vzhľadom na objem koncentrovaného roztoku;
 - f) prídanie, s použitím rovnakého alebo väčšieho množstva, než bol objem vody v kroku e), rozpúšťadla,
 - 10 ktoré je slabo miešateľné alebo nemiešateľné s vodou, a v ktorom je vápenatá soľ atorvastatínu nerozpustná alebo prakticky nerozpustná;
 - g) prípadne zmiešanie a separáciu oboch fáz;
 - h) neutralizáciu vodnej fázy;
 - i) konvertovanie atorvastatínu vo forme dihydroxy-karboxylovej kyseliny na formu farmaceuticky prijateľnej soli; a
 - 15 j) tvorbu precipitátu atorvastatínu, ktorý už bol konvertovaný na uvedenú formu farmaceuticky prijateľnej soli.

Príprava medziproduktu všeobecného vzorca (I) je opísaná v EP 0 330 172 a WO 99/20492, obidva dokumenty sú tu uvedené ako odkaz. Medziprodukt má výhodne nasledujúci všeobecný vzorec (II):



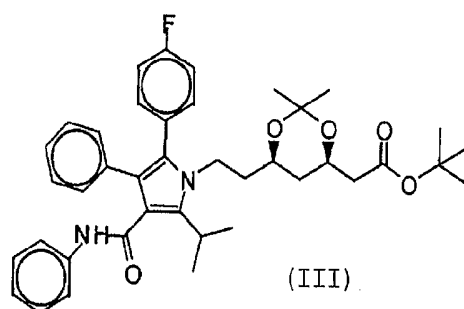
- 20 kde substituenty R_1 a R_2 sú nezávisle atóm vodíka, alkyl majúci jeden až tri atómy uhlíka alebo fenyľ, alebo substituenty R_1 a R_2 sú spojené dohromady a vytvárajú $(-CH_2)_n-$, kde n je 4 alebo 5, a B je

- a) $O-R_3$, kde substituent R_3 je
- 25 - lineárny alebo rozvetvený alkylový reťazec majúci jeden až osem atómov uhlíka, výhodne *tert*-butyl, *tert*-amyl alebo α,α -dimetylbenzyl, alebo
- troj až šesť členná cykloalkylová skupina,
- b) skupina všeobecného vzorca:



kde substituenty R_4 a R_5 sú nezávisle alkyl majúci jeden až desať atómov uhlíka, cykloalkyl majúci tri až sedem atómov uhlíka, napr. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl, aryl alebo aralkyl, napr. benzyl alebo fenyľ, alebo substituenty R_4 a R_5 spojené dohromady vytvárajú štvor až šesť člennú uhlíkovú väzbovú skupinu prípadne obsahujúcu jeden alebo viac heteroatómov, napr. O, a ktoré sú prípadne substituované alkylom majúci jeden až štyri atómy uhlíka, napr. $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}(\text{R}_6)-\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}(\text{R}_6)-\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}(\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{R}_6))-$, $-(\text{CH}(\text{R}_6)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{R}_6))-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_6)-$, kde substituent R_6 je alkyl majúci jeden až štyri atómy uhlíka.

Zvláštny príklad medziproduktu používaného ako východisková látka je zlúčenina majúca všeobecný vzorec (III):



V druhom aspekte sa predložený vynález ďalej týka spôsobu konverzie atorvastatínu vo forme laktónu na nekryštalickú formu vápenatej soli atorvastatínu. V tomto alternatívnom spôsobe sa získa atorvastatín vo forme laktónu v nehydroxylovom rozpúšťadle; uskutoční sa reakcia s cieľom otvoriť laktónový kruh; a následne kroky definované v bodoch d) až j) opísané v súvislosti s prvým aspektom vynálezu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obrázku je uvedený röntgenový práškový difraktogram vápenatej soli atorvastatínu pripravenej spôsobom podľa predloženého vynálezu.

Detailný opis vynálezu

Predložený vynález je opísaný detailnejšie v spojitosti s nasledujúcimi uskutočneniami.

Podľa spôsobu sa medziprodukt všeobecného vzorca (I), najmä potom všeobecného vzorca (II) a zvlášť potom všeobecného vzorca (III), ktoré sú definované pomocou špecifickejších chrániacich skupín, pripraví v roztoku. Roztok sa získa počas syntézy medziproduktu alebo môže byť zlúčenina rozpustená vo vhodnom množstve, napr. 100 až 300 ml (maximálna koncentrácia medziproduktu až 80 g na liter), nehydroxylového rozpúšťadla, napr. v tetrahydrofuráne, 1,4-dioxáne, acetóne, etylacetáte alebo zmesi týchto rozpúšťadiel; alebo zmesi uvedených rozpúšťadiel s toluénom, *n*-heptánom, *n*-hexánom, acetonitrilom v objemovom pomere medzi 1:0,01 až 1:1,0. Potom sa uskutoční odstránenie chrániacich skupín z hydroxylov na bočnom reťazci (v polohe 3 a 5) medziproduktu, čo možno štandardne uskutočniť pridaním kyseliny, ako je minerálna kyselina, napr. zriedenej kyseliny chlorovodíkovej alebo sírovej, trifluóroctovej, mravčej, propánovej, *para*-toluénsulfónovej. Množstvo pridávanej kyseliny k medziproduktu sa v molárnom pomere pohybuje v rozmedzí od 1 : 0,05 do 1 : 0,2 (pre jednosýtné kyseliny), výhodne v rozmedzí od 1 : 0,09 do 1 : 0,1. Výsledný roztok sa udržiava, výhodne hlavne pri miešaní, premiešavaní alebo trepaní roztoku, pri teplote od 5 °C do 40 °C, výhodne pri izbovej teplote tak, aby medziprodukt všeobecného vzorca (I), resp. (II) alebo (III), nebol už detegovateľný pomocou chromatografie v tenkej vrstve (TLC). Následne sa uskutoční odstránenie chrániacej skupiny karboxylovej kyseliny (odstránenie časti B, napr. substituent R_3 , napr. *tert*-butyl), čo možno štandardne uskutočniť pridaním vhodnej bázy, napr. hydroxidu alkalickeho kovu alebo hydroxidu kovu alkalických zemín, napr. hydroxidu sodného, draselného, lítneho, barnatého atď., kde výhodné je použitie hydroxidu sodného a draselného, do roztoku kvôli upraveniu hodnoty pH roztoku na 8 až 13, výhodne 9 až 12. Výsledný roztok sa udržiava, výhodne pri miešaní, zmiešavaní alebo trepaní roztoku, pri teplote od 5 °C do 40 °C, výhodne pri izbovej teplote tak, aby medziprodukt s odstránenou chrániacou skupinou z hydroxylov a s

chrániacou skupinou karboxylovej kyseliny nebol už detegovateľný pomocou chromatografie v tenkej vrstve (TLC).

Roztok sa ďalej zahusťí, napr. na vákuovej odparke, na asi polovicu pôvodného objemu alebo menej, výhodne na 15 až 50 % pôvodného objemu a výhodnejšie na asi $\frac{1}{4}$ pôvodného objemu. Koncentrovaný roztok sa zriedi objemom vody, ktorý je väčší než objem koncentrovaného roztoku, výhodne 0,6- až 3-násobne viac než objem koncentrovaného roztoku. Do tohto roztoku sa pridá, s použitím rovnakého alebo väčšieho množstva než predtým pridávaného objemu vody, výhodne 1- až 5- násobne alebo výhodnejšie 2- až 3-násobne viac než predtým pridávanej vody, rozpúšťadla, ktoré je slabo miešateľné alebo nemiešateľné s vodou, a v ktorom je vápenatá soľ atorvastatínu nerozpustná alebo prakticky nerozpustná. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahrnujú hexán, heptán, cyklohexán, éter, diizopropyléter atď. Výhodne sa výsledný roztok intenzívne mieša, napr. premiešavaním alebo trepaním, a následne sa fázy separujú. Potom sa vodná fáza výhodne intenzívne mieša, premiešava alebo trepe, pričom sa opatrne pridáva kyselina, napr. minerálna kyselina uvedená skôr, napr. chlorovodíková kyselina, na neutralizáciu roztoku, výhodne sa hodnota pH vodnej fázy upraví tak, aby sa pohybovala v rozmedzí od 6,5 do 8, výhodnejšie od 6,8 do 7,5.

Potom sa takto získaný atorvastatín vo forme dihydroxy-karboxylovej kyseliny konvertuje na formu farmaceuticky prijateľnej soli. Najvýhodnejšia forma soli je vápenatá soľ. Toto konvertovanie možno uskutočniť zahrievaním výsledného neutralizovaného vodného roztoku na teplotu od 30 °C do 40 °C, výhodne pri teplote asi 35 °C. Do tohto roztoku, ktorý sa intenzívne mieša, premiešava alebo trepe, sa pridá 0,05 až 0,5 M, výhodne 0,1 až 0,3 M, vodný roztok zodpovedajúcej soli, ktorý je obdobným spôsobom vopred zahriaty na teplotu 30 až 40 °C, výhodne asi 35 °C. Aby sa pripravila výhodná forma vápenatej soli atorvastatínu, použije sa vodná vápenatá soľ, výhodne octan vápenatý, citrát vápenatý, oxalát vápenatý alebo chlorid vápenatý alebo jodid vápenatý. Po kompletnom pridaní sa zmes výhodne udržiava, vhodné za miešania, premiešania alebo trepania, počas určitej doby, napr. od 0,5 do 3 hodín, výhodne počas 1 až 2 hodín, pri teplote v rozmedzí od 10 °C do 30 °C, výhodne v rozmedzí od 20 °C do 25 °C.

Potom sa pripraví precipitát atorvastatínu konvertovaného na farmaceuticky prijateľnú soľ. V tomto bode sa výsledný roztok môže ochladiť na nižšiu teplotu, napr. na teplotu od 2 °C do 15 °C, výhodne od 4 °C do 10 °C. Namiesto ochladenia roztoku sa môže vápenatá soľ atorvastatínu precipitovať pridaním organického rozpúšťadla miešateľného s vodou, v ktorom je vápenatá soľ atorvastatínu mierne rozpustná alebo prakticky nerozpustná.

V ďalšej alternatíve možno vápenatú soľ atorvastatínu precipitovať zahustením roztoku, napr. na vákuovej odparke.

Na získanie vápenatej soli atorvastatínu v požadovanej nekryštalickej forme sa môže precipitát pripraviť pomocou vhodných prostriedkov a následne filtrovať, premývať vodou a sušiť.

V prípade, že východisková látka je atorvastatín vo forme laktónu, potom sa laktónová zlúčenina (ktorá môže byť pripravená podľa odkazov uvedených skôr), pripraví obdobne v roztoku. Taktiež sa roztok môže získať počas syntézy laktónovej zlúčeniny alebo sa laktónová zlúčenina môže rozpustiť vo vhodnom množstve, napr. v 100 až 300 ml nehydroxylového rozpúšťadla, napr. tetrahydrofuránu.

Potom nasleduje otvorenie laktónového kruhu, ktoré sa výhodne uskutočňuje pridaním bázy, ako je napr. už uvedený hydroxid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, napr. NaOH. Množstvo pridávannej bázy k laktónu sa v molárnom pomere pohybuje v rozmedzí od 1 : 0,2 do 1 : 0,6, výhodne od 1 : 0,29 do 1 : 0,57.

Výsledný roztok sa zahrieva na vhodnú teplotu, výhodne na 40 až 60 °C a výhodne na teplotu asi 50 °C a udržiava sa pri tejto teplote počas vhodnej doby, dokým laktónová zlúčenina nezreaguje (podľa TLC).

Následne sa roztok zahusťí a ďalej spracováva podľa uvedeného spôsobu na prípravu nekryštalickej formy látky z medziproduktu všeobecného vzorca (I) (pozri kroky d) až j) opísané skôr).

Podľa tretieho aspektu predloženého vynálezu spôsob prípravy farmaceutickej formulácie, ktorá obsahuje vápenatú soľ atorvastatínu v nekryštalickej forme, zahrnuje prípravu vápenatej soli atorvastatínu v nekryštalickej forme buď z medziproduktu všeobecného vzorca (I) (presnejšie všeobecného vzorca (II) alebo (III)) alebo z laktónovej formy a zmiešanie týmto spôsobom pripravenej nekryštalickej vápenatej soli atorvastatínu s farmaceuticky prijateľným nosičom uskutočnené štandardným spôsobom. Výhodne sa nekryštalický atorvastatín pripraví vo forme vápenatej soli. Farmaceutická formulácia je na perorálne podanie obvykle pevná vo forme tablet, kapsúl, práškov atď.

Týmto spôsobom pripravená farmaceutická formulácia môže zahŕňať, okrem takto priamo pripravenej nekryštalickej vápenatej soli atorvastatínu, najmä potom vápenatú hemisoľ, jedno alebo viac plnív, napr. mikrokryštalickú celulózu, laktózu, cukry, škroby, modifikované škroby, manitol, sorbitol a ďalšie polyoly, dextrín, dextrán a maltodextrín, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý a/alebo hydrogenfosforečnan, sulfát, jedno alebo viac spojív, ako je napr. laktóza, škroby, modifikované škroby, dextrín, dextrán a maltodextrín, mikrokryštalická celulóza, cukry, polyetylén glykoly, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, etylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza, želatína, arabská guma, tragent, polyvinylpyrolidón, hydridohlinitan horečnatý, jednu alebo viac látok zaistujúcich rozpad tablety po

požití (dezintegrátorov), ako je napr. kroskarmelóza sodná, zosietený polyvinylpyrolidón, zosietený karboxymetylový škrob, škroby a mikrokryštalická celulóza, hydridohlinitan horečnatý, polyakrylin draselný, jedna alebo viac rôznych klzných látok, ako je napr. stearát horečnatý, stearát vápenatý, stearát zinočnatý, behenát vápenatý, stearyl fumarát sodný, mastenec, trisilikát horečnatý, stearová kyselina, palmitová kyselina, karnaubský vosk, oxid kremičitý, jeden alebo viac pufrov, ako je napr. citrát sodný alebo draselný, fosforečnan sodný, monohydrofosforečnan sodný, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan, fosfát, sulfát, uhličitan sodný alebo horečnatý, askorbinát sodný, benzoát, hydrouhličitan sodný alebo draselný, laurylsulfát, alebo zmesi týchto pufrov.

Pokiaľ je potrebné, môže farmaceutická formulácia tiež zahŕňať povrchovo aktívne činidlá a ďalšie štandardné zložky pre pevné farmaceutické formulácie, napr. farbivá, organické farbivá, arómy a adsorbenty. Ako povrchovo aktívne činidlá môžu byť používané nasledujúce látky: iónové povrchovo aktívne činidlá, napr. laurylsulfát sodný alebo neiónové povrchovo aktívne činidlá, napr. rôzne poloxaméry (kopolyméry na báze polyoxyetylénu a polyoxypropylénu), prírodné alebo syntetické lecitíny, estery sorbitanu a mastnej kyseliny (napr. Span®, vyrobené firmou Atlas Chemie), estery polyoxyetylénsorbitanu a mastnej kyseliny (napr. Tween®, vyrobené firmou Atlas Chemie), polyoxyetylovaný hydrogenovaný ricínový olej (napr. Cremophor®, vyrobený firmou BASF), polyoxyetylénstearáty (napr. Brij®, vyrobené firmou Atlas Chemie), dimethylpolysiloxány alebo akékoľvek kombinácie vyššie uvedených povrchovo aktívnych činidiel.

Pokiaľ je farmaceutická formulácia vo forme potiahnutých tabliet, môže byť poťah pripravený aspoň z jednej filmotvornej látky, ako je napr. hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, aspoň z jedného zmäkčovadla, napr. polyetylénglykolov, dibutylsebakátu, trietylcitrátu a ďalších farmaceutických pomocných látok, ktoré sa štandardne používajú na prípravu filmových potáhov, ako sú napr. pigmenty, plnivá a ďalšie.

Farmaceutická formulácia môže byť pripravená štandardnými spôsobmi, ktoré sú známe odbornej verejnosti.

Predložený vynález je ilustrovaný, ale nie je nijako obmedzený, nasledujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zlúčenina všeobecného vzorca (III) (4,37 g, 0,0067 mol) sa rozpustí v 200 ml tetrahydrofuránu, pridá sa 15 ml 10 % HCl a roztok sa mieša pri izbovej teplote počas 15 hodín. Do tohto roztoku sa pridá 3,6 g (0,090 mol) pevného NaOH a v miešaní sa pokračuje ďalších 30 hodín. Roztok sa koncentruje (na vákuovej odparke) na objem 50 ml. Pridá sa 50 ml vody a 80 ml hexánu. Fázy sa separujú a do intenzívne miešanej vodnej fázy sa opatrne pridá 5M HCl tak, aby sa hodnota pH roztoku upravila na 7,0 - 7,5. Roztok sa zahrieva pri teplote 35 °C a do miešaného roztoku sa pridá 0,76 g (0,0043 mol) $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ v 20 ml vody vopred zahriate na teplotu 35 °C. Po kompletnom pridaní sa roztok mieša ďalšiu 1 hodinu pri izbovej teplote a potom sa umiestni do chladničky na 2 hodiny. Vzniknutý precipitát sa filtruje, premyje vodou (2 x 20 ml) a suší pri teplote 40 °C počas 18 hodín, čím sa získa 3,75 g nekryštalického produktu.

Príklad 2

Zlúčenina všeobecného vzorca (III) (3,00 g) sa rozpustí v 140 ml tetrahydrofuránu, pridá sa 10 ml 10 % HCl a roztok sa mieša pri izbovej teplote. Do tohto roztoku sa pridá 3,6 g pevného NaOH a v miešaní sa pokračuje ďalších 30 hodín. Roztok sa koncentruje (na vákuovej odparke) na 1/4-1/5 pôvodného objemu. Potom sa pridá rovnaké množstvo vody a 1,6-násobné množstvo hexánu vzhľadom na zostávajúci koncentrovaný roztok. Fázy sa separujú a do intenzívne miešanej vodnej fázy sa opatrne pridá 5M HCl tak, aby sa hodnota pH roztoku upravila na 7,0. Roztok sa zahrieva pri teplote 35 °C a do miešaného roztoku sa pridá 0,76 g $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ v 20 ml vody vopred zahriate na teplotu 35 °C. Po kompletnom pridaní sa roztok mieša ďalšiu 1 hodinu pri izbovej teplote a potom sa umiestni do chladničky na 2 hodiny. Vzniknutý precipitát sa filtruje, premyje vodou (2 x 20 ml) a suší pri teplote 40 °C počas 18 hodín, čím sa získa 2,23 g nekryštalickej vápenatej soli atorvastatínu.

Pripravená nekryštalická vápenatá soľ atorvastatínu má röntgenový práškový difraktogram uvedený na priloženom obrázku. Röntgenový práškový difraktogram bol zmeraný na difraktometre Philips PW1710 v reflexnej geometrii. Prístroj bol pravidelne kalibrovaný so silikónovým štandardom. Pred meraním vzorka nebola drvená. Bol používaný štandardný držiak vzorky so spätným chodom značky Philips. Skladovanie vzorky, manipulácia a meranie bolo uskutočnené pri izbovej teplote.

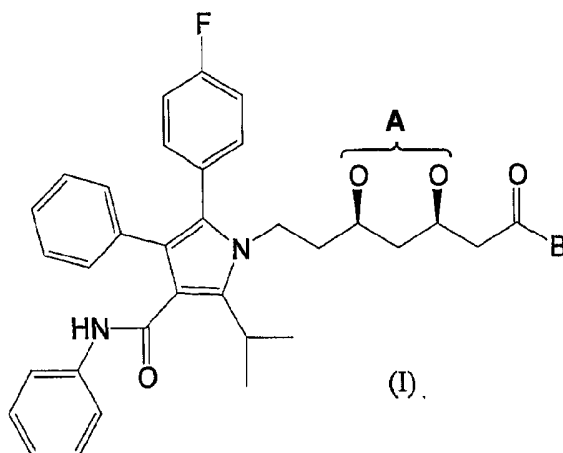
Parametre prístroja: žiarenie $\text{CuK}\alpha$ (30 mA, 40 kV, $\lambda=1,5406\text{\AA}$), variabilná divergentná drážka (slit) (približne 12 x 16 mm ožarovaná plocha), 0,4 mm prijímacia drážka, grafitový monochromátor na čelnej strane, scintilačný počítač.

Parametre merania: 2 θ v medziach od 4 do 37°, krokový skenovací mód v krokoch 0,04°2 θ , integračná doba bola 1s v každom kroku.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy atorvastatínu v nekryštalickej forme, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zahrnuje:

a) prípravu roztoku obsahujúceho medziprodukt majúci všeobecný vzorec (I) v nehydroxylovom rozpúšťadle:



kde A znamená spoločnú chrániacu skupinu alebo oddelené chrániace skupiny pre dihydroxyskupinu a B znamená chrániacu skupinu pre karboxylovú kyselinu;

b) odstránenie chrániacej skupiny z dihydroxyskupiny;

c) odstránenie chrániacej skupiny karboxylovej kyseliny;

kde poradie krokov b) a c) môže byť prevrátené;

d) zahustenie roztoku na asi polovicu pôvodného objemu alebo menej;

e) prídanie prebytku vody vzhľadom na objem koncentrovaného roztoku;

f) prídanie, s použitím rovnakého alebo väčšieho množstva než bol objem vody v kroku e), rozpúšťadla, ktoré je slabo miešateľné alebo nemiešateľné s vodou, a v ktorom je vápenatá soľ atorvastatínu nerozpustná alebo prakticky nerozpustná;

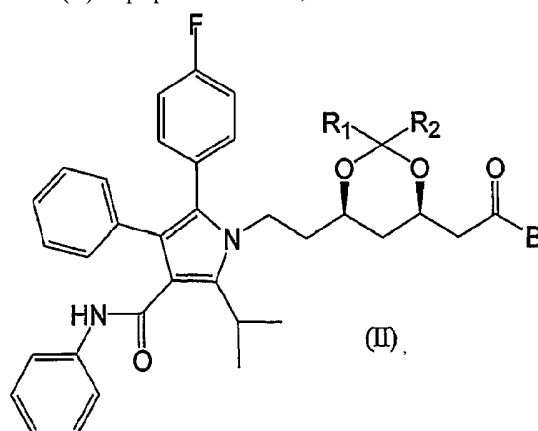
g) prípadne zmiešanie a separáciu oboch fáz;

h) neutralizáciu vodnej fázy;

i) konvertovanie atorvastatínu vo forme dihydroxy-karboxylovej kyseliny na formu farmaceuticky prijateľnej soli; a

j) tvorbu precipitátu atorvastatínu, ktorý už bol konvertovaný na uvedenú formu farmaceuticky prijateľnej soli.

2. Spôsob prípravy podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že roztok obsahujúci medziprodukt majúci všeobecný vzorec (II) sa pripraví v kroku a):

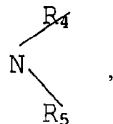


kde substituenty R_1 a R_2 sú nezávisle atóm vodíka, alkyl majúci jeden až tri atómy uhlíka alebo fenyl, alebo substituenty R_1 a R_2 sú spojené dohromady a vytvárajú $(-CH_2)_n$, kde n je 4 alebo 5,

B je

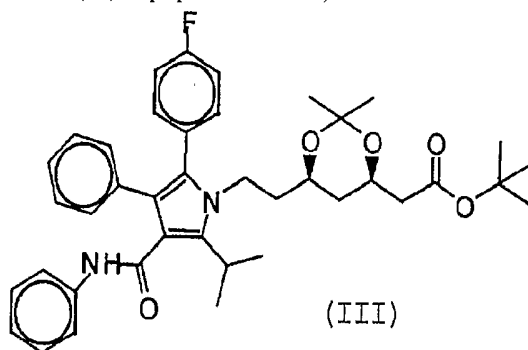
a) $O-R_3$, kde substituent R_3 je

- lineárny alebo rozvetvený alkylový reťazec majúci jeden až osem atómov uhlíka, (substituent R_3 je *tert*-butyl, *tert*-amyl alebo α,α -dimetylbenzyl), alebo
- troj až šesť členná cykloalkylová skupina, alebo
- b) skupina všeobecného vzorca:



kde substituenty R_4 a R_5 sú nezávisle alkyl majúci jeden až desať atómov uhlíka, cykloalkyl majúci tri až sedem atómov uhlíka, aryl alebo aralkyl, alebo substituenty R_4 a R_5 spojené dohromady vytvárajú štvor- až šesť-člennú uhlíkovú väzbovú skupinu prípadne obsahujúcu jeden alebo viac heteroatómov, a ktoré sú

3. Spôsob prípravy podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že roztok obsahujúci medzi-produkt majúci všeobecný vzorec (III) sa pripraví v kroku a):



4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že odstránenie dihydroxy chrániacej skupiny v kroku b) sa uskutočňuje pridaním kyseliny a udržaním alebo miešaním roztoku pri teplote od 5 do 40 °C.

5. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že odstránenie chrániacej skupiny karboxylovej kyseliny v kroku c) sa uskutočňuje pridaním bázy na upravenie hodnoty pH roztoku na 8 až 13 a udržaním alebo miešaním roztoku pri teplote od 5 do 40 °C.

6. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že v kroku d) sa roztok skoncentruje na 15 až 50 % pôvodného objemu.

7. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že voda sa pridáva v kroku e) v 0,6- až 3-násobnom prebytku vzhľadom na objem koncentrovaného roztoku.

8. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že voda sa pridáva v kroku e) v 0,6- až 1,5-násobnom prebytku vzhľadom na objem koncentrovaného roztoku.

9. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že uvedené rozpúšťadlo sa pridáva v kroku f) v 1- až 5- násobnom prebytku vzhľadom na objem vody pridávanej v predchádzajúcom kroku e).

10. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že neutralizácia vodnej fázy v kroku h) sa uskutočňuje pridaním kyseliny do vodnej fázy kvôli upraveniu hodnoty pH na 6,5 až 8.

11. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že konverzia v kroku i) sa uskutočňuje zahrievaním neutralizovaného vodného roztoku na teplotu od 30 °C do 40 °C a následne pridaním vodného roztoku zodpovedajúcej soli, ktorý bol vopred zahriaty na teplotu od 30 °C do 40 °C.

12. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 alebo 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že po pridaní zodpovedajúcej soli sa teplota roztoku pri zmiešavaní udržiava v rozmedzí od 10 °C do 30 °C.

13. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, 11 alebo 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že soľ je vápenatá soľ.

14. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že precipitačný krok j) zahŕňa upravenie teploty roztoku na 2 °C až 15 °C uskutočnené na precipitáciu nekryštalického atorvastatínu vo forme farmaceuticky prijateľnej soli.

15. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že precipitačný krok j) zahŕňa pridanie organického rozpúšťadla, ktoré je miešateľné s vodou, a v ktorom je atorvastatín prakticky nerozpustný alebo nerozpustný.

16. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že precipitačný krok j) zahŕňa zahustenie roztoku.

17. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, 14 až 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa ďalší krok k), čo je odfiltrovanie vzniknutého precipitátu, premytie precipitátu vodou a sušenie precipitátu na získanie nekryštalickej vápenatej soli atorvastatínu.

18. Spôsob prípravy vápenatej soli atorvastatínu v nekryštalickej forme, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa:

- prípravu atorvastatínu vo forme laktónu v nehydroxylovom rozpúšťadle;
- otvorenie laktónového kruhu; a následne
- uskutočnenie krokov definovaných v krokoch d) až j) v nároku 1.

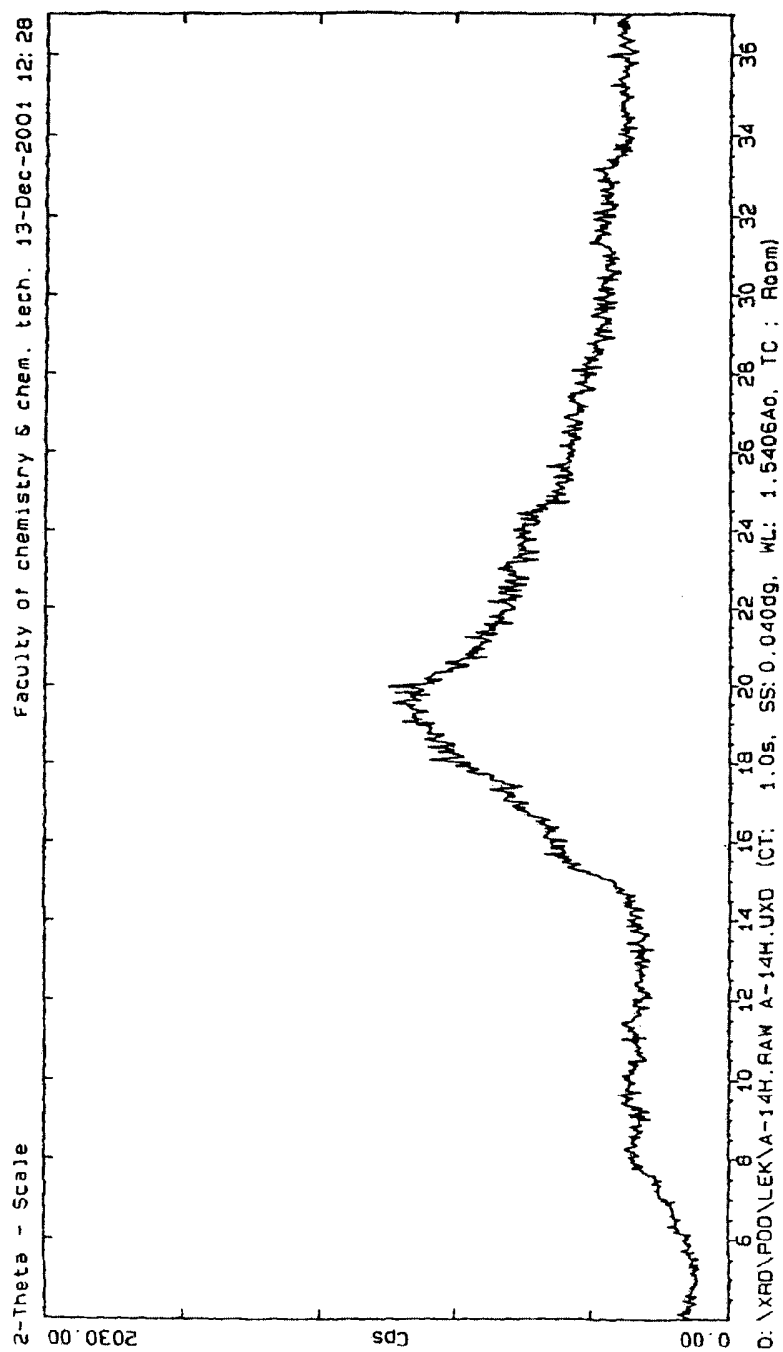
19. Spôsob podľa nároku 18, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že laktónový kruh sa otvorí pridaním bázy a zahrievaním roztoku na teplotu od 40 °C do 60 °C.

20. Spôsob podľa nároku 18, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa uskutoční ktorýkoľvek z krokov definovaných v nárokoch 6 až 17 v súvislosti s krokmi d) - f) a h) - k).

21. Spôsob prípravy farmaceutickej formulácie obsahujúcej atorvastatín v nekryštalickej forme, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa prípravu atorvastatínu v nekryštalickej forme podľa nároku 1 alebo nároku 18 a jeho zmiešanie s farmaceuticky prijateľným nosičom.

22. Spôsob podľa nároku 21, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa pripraví nekryštalický atorvastatín vo forme vápenatej soli.

Obrázok



Koniec dokumentu
