

P03 01214

18
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1055

A2

Cím: 2

K i v o n a t

A találmány tárgya eljárás a dimer szennyeződés szintjének 0,08 % alá csökkentésére statin vegyületekben 0,08 %-nál több dimer szennyezést tartalmazó statin gyenge bázissal való kezelésével egy alkalmas oldószerkeletben.

Ellenőrző aláírás: Ø
Zoltán László

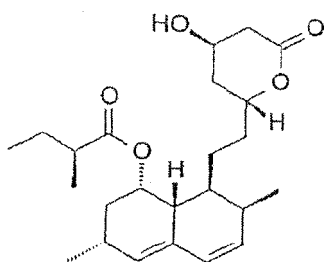
TISZTÍTÁSI ELJÁRÁS CSÖKKENTETT DIMER SZENNYEZŐ TARTALMÚ
LOVASTATIN ÉS SIMVASTATIN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A TALÁL MÁNY ALKALMAZÁSI TERÜLETE

A találmány a lovastatin és simvastatin olyan tisztítási eljárására vonatkozik, amely csökkenti a végtermékben a dimer szennyezőknek a szintjét.

A TALÁL MÁNY HÁTTERE

A lovastatin és analógjai, mint pl. a simvastatin olyan anyagok, amelyek a magas koleszterin szintet hatékonyan tudják csökkenteni, és amelyek a koleszterin bioszintézisének gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat. A lovastatin az egyik legismertebb koleszterinszint csökkentő anyag. A lovastatint (CAS regisztrációs száma: 75330-75-5) mevinolinként, ill. monacolin K-ként is ismerik, és a kémiai szerkezete a következő: β, δ -dihidroxí-7-[1,2,6,7,8,8a-hexahidro-2,6-dimetil-8-(2-metilbutiriloxi)-1-naftalin-1-il]-heptánsav δ lakton:



lovastatin

A lovastatin azon vegyület osztály egyik tagja, amelyekre statinként szoktak hivatkozni, és amelyeknek nyitott gyűrűjű hidroxisav és lakton formái is ismeretesek. Fent a lovastatin lakton formáját mutatjuk be.

A lovastatin és analógjai a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz („HMG-CoA-reduktáz”) enzimet gátolják. A HMG-CoA-reduktáz katalizálja a mevalonsav képződését, amely a koleszterin bioszintézisének egy korábbi intermediere. A lovastatin különösen azért is fontos, mivel az alkalmazásának köszönhetően a bioszintézis azon intermedierei, amelyek toxikus steroid vázat tartalmaznak és a bioszintézis egy későbbi szakaszában képződnek, nem fognak felhalmozódni. A lovastatin a sejtmembrán felületén levő azon LDL receptorok számát is megnöveli, amelyek a véráramban keringő LDL koleszterint csökkentik le, és ez által a vérplazma koleszterin szintjének csökkenését indukálják.

A lovastatint rendszerint fermentációs úton állítják elő. A 2,046,737 számú Nagy-Britanniai szabadalom olyan eljárást tesz közzé, amely szerint a lovastatint a *Monascus* genusba tartozó néhány törzzsel, pl. a 7-40°C között tenyésztett *M. ruber* 1005 törzzsel lehet termeltetni. Táptalajként glükóz, pepton, kukoricaekvár és ammónium-klorid vizes oldatát használták. A fermentációt aerob körülmények között 10 napon keresztül futtatták, és 5 liter fermentlé szűrletéből 87 mg lovastatint nyertek ki.

A 4,294,926 sz. amerikai szabadalom a lovastatin bioszintézisének egy olyan eljárását ismerteti, amelyet előnyösen az ATCC 20541, vagy 20542 számon deponált, az

Aspergillus terreus species-be tartozó mikroorganizmusok felhasználásával, és szénforrásként szénhidrátokat, mint pl. glükózt, fruktózt, maltózt, míg nitrogénforrásként pl. élesztőt, hidrolizált élesztőt, hidrolizált kazeint, kukoricafehérjét és ásványi anyagokat, mint pl. kalcium-karbonátot, magnézium-szulfátot, kobalt-, vas- és mangán sókat tartalmazó táptalajon, 20-37°C-on hajtottak végre. Hasonló eljárások vannak leírva a 4,420,491; 4,342,767; 4,319,039 és 4,294,846 sz. amerikai szabadalmakban, amelyek szerint a fermentációkat 3-5 napig futtatták 1-6% szénhidrátot és 0,2-6% nitrogénforrást tartalmazó táptalajokon.

A 4,402,591 sz. német szabadalom a lovastatin bioszintézisére olyan eljárást tesz közzé, amely a *Pleurotus* genusba tartozó, pl. a *P. ostreatus*, *P. sapidus* és *P. saca* mikroorganizmusokkal 25-35°C-on végrehajtott 7-14 napos felületi, vagy süllyesztett tenyésztéssel történt.

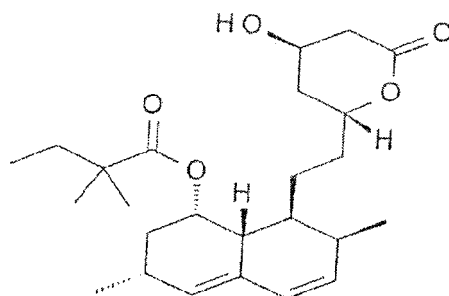
A 2,129,416 sz. kanadai szabadalom a lovastatin előállításának egy olyan eljárását írja le, amelyet a *Coniothyrium* genusba tartozó, pl. a *Coniothyrium fuckelii* ATCC 74227 számon deponált mikroorganizmus felhasználásával, 3-15 % glükózt, 0,5-4 % peptont, 0,5-5% amilázt, 0,2-1% ammónium-szulfátot, 0,01-0,1 % magnézium-szulfátot, 0,05-0,2 % habzástáplálót, 0,2-1,5 % L-izoleucint, 0,2-1,5 % L-aszparaginsavat tartalmazó táptalajon, pH 5-6 között hajtottak végre. A példák szerint a fermentáció hatóanyagtartalma 19-430 mg/liter koncentráció tartományban volt.

A 208,997 sz. magyar szabadalom az MV-1 jelű, NCAIM(P)F 001189 deponálási számú *Aspergillus obscurus* holotípusú törzs alkalmazását teszi közzé. Előnyösen a fermentációt nitrogénforrásként élesztőkivonatot és/vagy peptont/ és/vagy kazeint, míg szénforrásként glükózt és/vagy maltózt és szacharózt tartalmazó táptalajon lehet végrehajtani. A laboratóriumi léptékű tenyésztés végén a fermentáció aktivitása 400-850 mg/liter.

A simvastatin a lovastatin szintetikus származéka amelyben a 8-acil rész 2,2-dimetil-butiril-csoport. A simvastatin még a lovastatinnál is hatékonyabb HMG-CoA-reduktáz inhibitor. A simvastatin kémiai elnevezése a következő: 2,2-dimetil-butánsav-

-(4R,6R)-6-[2[1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-2,6-dimetil-1-[2-(tetrahydro-4-hidroxi -6-oxo-2H-pirán-2-il)-etil]-1-naftil-észter (CAS regisztrációs száma: 79902-63-9).

A simvastatin szerkezeti képlete a következő:



simvastatin

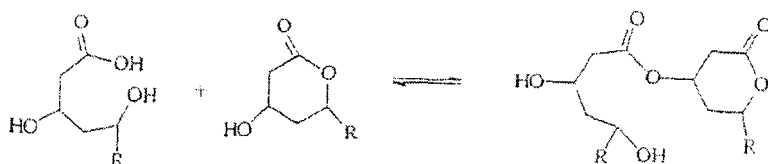
RN 79902-63-9

Bizonyos piacokon a simvastatint ZOCOR[®] név alatt lehet beszerezni. A simvastatin előállítását legelőször a 4,444,784 sz. amerikai szabadalom írta le. Az eljárás a lovastatin deacilezését, majd ezt követően a 2,2-dimetil-butiril résszel való acilezését tartalmazza. A simvastatint a lovastatin észter részének alfa alkilezésével is előállították, amint arról a 4,582,915 és 4,820,850 sz. amerikai szabadalmak beszámolnak.

A fermentáció végén a lovastatin mind lakton, mind sav formában van jelen a fermentlében. A statinok biológiailag aktív formája a nyitott forma. Általában azonban a statinokat a betegeknek lakton formában adják, amely a szervezetben fog ezután átalakulni az aktív metabolitjává, azaz a hidroxisav formává. Így, miután kereskedelmileg a lakton forma az érdekes, ezért a sav forma az ún. laktonizálási folyamat során alakul át a lakton formává. A laktonizálási folyamat egy egyensúlyi reakció, amelynek során a nyitott dihidroxisav forma lakton formává alakul át. Mivel a laktonizálás egy egyensúlyi folyamat, ezért abból a célból, hogy a lakton terméket nagy hatásfokkal lehessen megkapni, bizonyos módokon az egyensúlyt el kell tolni a laktonképződés irányába. Az egyensúlyi egyenletet az alábbiak szerint lehet leírni:



A laktonizálás egy intramolekuláris észterképződés. Az intermolekuláris észterképződés - amely a dimer, és magasabb oligomerek képződéséhez vezet - verseng a laktonizálással:



A laktonizálási módszerek jól ismertek a szakirodalomban, amelyekből többet az alábbiakban ismertetünk. A lovastatin laktonzárását, vagy a simvastatin szintézisét követően a statinokat a szakirodalomban ismert módokon kristályosítással állítják elő.

A szabad hidroxisav, vagy sók laktonzárására vonatkozó eljárások ismertek az irodalomból, amelyeket vagy magas hőmérsékleten, pl. inert oldószerben történő refluxáltatással hajtanak végre, vagy pedig erős sav katalízisével, amikor is a laktonképződés szobahőmérsékleten megy végbe. A 4,820,850 sz. amerikai szabadalom olyan eljárást tesz közzé, amely a szabad sav, vagy sóinak, pl. ammónium sóinak reflux hőmérsékletre történő melegítését tartalmazza (rendszerint 100-110°C-ra) 7-8 órán keresztül, magas forráspontú szénhidrogén oldószerekben, pl. toluolban. A sav környezeti savasságának tulajdonítható az, hogy a laktonképződési reakció ezen a magas

hőmérsékleten végbemegy. Továbbá a reakció melléktermékeként képződő víz azeotróp desztillációval folyamatosan eltávozik, amely hajtóerőként szolgál arra, hogy a reakció teljesen végbemenjen (az egyensúly a lakton irányába tolódik el). A reflux hőmérsékletre történő felfűtés körülményei a laktonképződés folyamatát a dimer szennyezők képződésével bonyolulttá teszi, és amely a lakton végtermék minőségét lerontja. Ha már egyszer dimer szennyező képződött, akkor annak az eltávolítása már nehézkes, és a termékben gyakran 0,4-től 0,08 %-ban jelen van. A dimer képződésének csökkentése céljából a laktonképződési reakciónál a reakció és a folyamat hatásfokának rovására gyakran nagy hígítást alkalmaznak, amely viszont ipari méretű gyártás esetén előnytelen.

A 4,916,239 sz. amerikai szabadalom szobahőmérsékleten végrehajtott laktonképződést ismerteti, amely szerint a mevinolinsav ammónium sóját ecetsav és víz elegyében erős sav katalizátor jelenlétében kezelik. Miután a szabad hidroxisav és lakton egyensúlya kialakult (a reakció 50 % konverzióval végbement), vizet adagolnak olyan mennyiségben, amennyi ahhoz szükséges, hogy a reakcióelegyből a lakton kikristályosodjon. Az oldatból a lakton eltávolítása kedvez a lakton képződésének, így hajtóerejévé válik a laktonképződés végbemenetelének. Mivel a lakton folyamatosan eltávozik az oldatból, a dimer képződése minimális mértékű. Ennek a folyamatnak a hátránya abból adódik, hogy nagyüzemi szintézisnél az erős sav alkalmazása nehézkes. Az 1,2-1,5 mól ekvivalens mennyiségben katalizátorként alkalmazott erős sav (pl. hangyasav, foszforsav, trifluorecetsav, kénsav, sósav, p-toluol-szulfonsav, metánszulfonsav) kezelése nehézséget okoz, és különösen ipari alkalmazás esetén környezetvédelmi szempontból elfogadhatatlan hulladék-elhelyezési problémákkal jár. Továbbá a főlegesen alkalmazott erős sav katalizátort a termék szűrése előtt erős bázis adagolásával közömbösíteni kell. Ráadásul az egyensúly elérésekor a laktonképződési reakció hatásfoka csak kb. 50 %.

Bármely gyors, vagy korai víz adagolása komoly kristályosítási, ill. szűrési problémákhoz vezet. Továbbá a reakció, majd az azt követő feldolgozás a befejezésig kb. 9-12 órát vesz igénybe, amely csökkenti a folyamat hatásfokát.

Az 5,917,058 sz. amerikai szabadalom olyan laktonképződést ismertet, amely elkerüli az erős, korrózív savak és a különösen magas hőmérséklet alkalmazását. Az eljárás a statinok nyitott hidroxisav formáinak, vagy előnyösen azok ammónium-sóinak ecetsavas kezelését tartalmazza vízmentes körülmények között, szobahőmérsékleten, vagy mérsékelt magas hőmérsékleten. Az ecetsav mind oldószerként, mind katalizátorként szerepel. A laktonképződési folyamat erős sav katalizátorok adagolása nélkül megy végbe. A reakció befejezése után a laktonzárt terméket olyan antiszolvens adagolásával nyerjük ki, amely a laktonzárt termék kristályosodását serkenti. A közzétett antiszolvens a következők lehetnek: víz, hexán, heptán, vagy ciklohexán. Miután a laktonképződés egyensúlyi reakció, ezért a reakció melléktermékeit (víz és ammónia) el kell távolítani azért, hogy az egyensúlyt a lakton képződés irányába tudjuk eltolni. Az eljárás során alkalmazott ecetsav a képződő ammóniát megköti, és ammónium-acetát formájában. Az ammónium-acetát higroszkópos tulajdonsága folytán abszorbeálja a másik mellékterméket, a vizet. Erre az eljárásra 85-95 %-os hozamot közöltek 95-98 %-os termék tisztaság mellett.

Az 5,939,564 sz. amerikai szabadalom is olyan laktonképződést ír le, amely elkerüli az erős, korrózív savak alkalmazását. Vízmentes körülmények között a nyitott hidroxisav sóját szerves oldószerben melegítik a szobahőmérséklet és az oldószer reflux hőmérséklete között. Ezután ezt az elegyet szobahőmérséklet és 50°C közötti hőmérséklettartományban enyhe katalizátorral kezelik. Az enyhe katalizátorok szerves

bázisok szerves, vagy szerves savakkal alkotott sói lehetnek, mint pl. piridin-hidrobromid, piridin-hidroklorid, vagy piridin-paratoluol-szulfonát. A laktonzárt termék víz adagolására kicsapódik, és végül a kristályos terméket kinyerik az elegyből. Ez az eljárás legalább 98,7 % tisztaságú terméket ad.

Bár a fenti laktonképződési módszerek csökkentik a környezet terhelését, jobb hozamot és tisztaságot mutatnak, azonban ezek a módszerek a lovastatin dimer jelentős képződésével járnak. Ráadásul a simvastatinból lovastatinból való szintézise során a laktonzáráskor dimer szennyezők képződnek. Így továbbra is szükséges a tisztítási eljárás, a dimer szennyező szintjének a lecsökkentésére. Jelen találmány ezt az igényt célozza meg.

A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

Azt találtuk, hogy a lovastatinból, vagy a simvastatinból a dimer jellegű szennyezőket el lehet távolítani oly módon, hogy azokat enyhe lúgokkal kezeljük, amelynek eredményeként a dimerek szelektív módon hidrolizálnak anélkül, hogy párhuzamosan a simvastatin, vagy a lovastatin lakton gyűrűje felnyílna.

Az előnyösen használt enyhe bázisok között lehetnek alifás mono-, di-, vagy triaminok, aromás aminok, ammónium-hidroxid, ammóniagáz, valamint a fenti anyagok vizes oldatai.

A jelen találmány szerinti tisztítási eljárás alkalmazásával olyan lovastatin, vagy simvastatin állítható elő, amely kb. 0,08 %-nál kevesebb dimer jellegű szennyezőt

tartalmaz. Másik oldalról a jelen szabadalom olyan lovastatin és simvastatin vegyületekre vonatkozik, amelyek dimer jellegű szennyezőinek szintje kisebb, mint 0,08 %.

A TALÁL MÁNY RÉSZLETES LEÍR ÁSA

Amint azt fentebb már ismertettük, a simvastatin szintézisére, vagy a lovastatin laktonzárására vonatkozó ismert eljárások a nem-kívánt dimer jellegű szennyezők képződéséhez vezetnek. A dimer szennyezőket nehéz eltávolítani, mivel azok a lovastatinnal és a simvastatinnal együtt kristályosodnak. Jelen találmány a lovastatin és a simvastatin olyan tisztítási eljárását ismerteti, amely a dimer szennyezők szintjét csökkenti. A jelen találmány tárgya a lovastatin és simvastatin olyan tisztítási eljárása, amely a lakton formát alapjában véve tiszta állapotban biztosítja. A találmány szerinti eljárással olyan lovastatin és simvastatin állítható elő, amely 0,08 %-nál kisebb mennyiségben tartalmazza a dimer szennyezőket.

Jelen találmány szerinti eljárás enyhén lúgos körülményeket alkalmaz a lovastatint, vagy simvastatint tartalmazó oldószerkegelyben a lovastatin dimer, vagy a simvastatin dimer és egyéb észter jellegű szennyezők hidrolizálására anélkül, hogy párhuzamosan a lakton gyűrű felnyílása megtörténne. A lúgos körülmények előállítása céljából gyengén bázikus anyagot 0,4, agy kisebb mól ekvivalens mennyiségben adagolunk az oldószerkegelyhez. Az előnyös gyengén bázikus anyagok között vannak az alifás mono-, di-, vagy triaminok, aromás aminok, ammónium-hidroxid, ammóniagáz, valamint a fenti anyagok vizes oldatai és azok keverékei. A legelőnyösebb gyengén bázikus anyag az ammónium-hidroxid.

A simvastatin, vagy lovastatin lakton formái (a „statin laktonok”) oldékonyság szempontjából lényegesen különböznek a hidroxisav formákétól, így ennek megfelelően elválaszthatók. A lovastatin dimert lovastatin hidroxisavra, anhidro-lovastatinra és lovastatin laktonra lehet hidrolizálni. Az anhidro-lovastatin : lovastatin aránya a víz jelenlététől függ. A víz jelenléte korlátozott mértékű, mivel segíti a lakton felnyílását. A statin laktonokat az ismert módokon kristályosítással lehet kinyerni az adott oldószerből. A kristályosítást úgy lehet végrehajtani, hogy a lakton hidrolizálására használt oldószerkeletet lehűtjük. Alternatív módon a hidrolizálásra használt oldószerkeletet el párologtatjuk, és a szilárd anyagot egy kristályosításra alkalmas oldószerben felfuszpendáljuk. A kristályosításra alkalmas oldószerkelet között előnyösen a következők lehetnek: izobutil-acetát, etanol, butil-acetát, acetonitril, az előző oldószerkelet keverékei, etanol-víz és metanol víz elegyei. Előnyös oldószerkelet az izobutil-acetát : víz 3:1 arányú elegye. A kristályosításra használt metanol és víz előnyös aránya 0,7:1,0. A kristályosítást előnyösen kb. -20°C és kb. +25°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Még előnyösebben a kristályosítást kb. -15°C és kb. +15°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, és legelőnyösebben kb. -15°C és kb. +5°C között.

Jelen találmány másrészt a lovastatin, vagy simvastatin tisztítására alkalmas oldószerkeletre vonatkozik. A találmány szerinti oldószerkelet egyrészt alkoholt, és egy másik oldószerkomponenst, vagy komponenseket tartalmaz. Az oldószerkeletben az alkohol lehet bármely alkil-alkohol, aromás alkohol, vagy ezen alkoholok elegyei. Előnyösen ezek az alkoholok, anélkül hogy az alkoholokat ezekre korlátoznánk, a metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, izobutanol, n-butanol, terc-butanol, vagy ezek keverékei. Legelőnyösebb alkohol a metanol és az etanol. Jelen találmány szerinti előnyös oldószerkelet az alkoholt 1-70 térf/térf% mennyiségben tartalmazza. Még előnyösebben az

alkohol 5-50 térf/térf%-ban van jelen, míg legelőnyösebben az alkohol 10-30 térf/térf%-ban van jelen.

Az oldószerkelet többi oldószerekomponensét úgy lehet tekinteni, hogy az megakadályozza a lovastatin és simvastatin lakon-gyűrűjének a hidrolízisét. Az alkohol mellett az oldószerkelet egyéb előnyös oldószerekomponensei között van az alkán, az oldószerek alkil-származékai és az oldószerek észter-származékai. Előnyös oldószerek a diklór-metán, diklór-etán, kloroform, szén-tetraklorid, acetonitril, petroléter, heptán, hexán, ciklohexán, aceton és butil-metilketon, metil-acetát, etil-acetát, propil-acetát, izobutil-acetát, n-butil-acetát, tercier butil-acetát, metil-formiát, etil-formiát, propil-formiát, és mindezek keverékei. A legelőnyösebb oldószerek az alkoholok, pl. a metanol, és az etanol, valamint az acetátok, pl. az izobutil-acetát és az etil-acetát.

Jelen találmánynak egy másik előnye az, hogy az oldószerkelet több lovastatint és simvastatint képes feloldani, mint a tiszta oldószerek, és a kristályosításnál is fel lehet használni. Így ezen módszer a lovastatin és simvastatin hozamának megemelkedését eredményezi az eddig ismert módszerrel szemben.

Jelen találmány szerinti eljárás olyan lovastatin és simvastatin előállítását eredményezi, amelyek 0,08 %-nál kisebb mennyiségben tartalmazzák a dimer szennyezőket. Másrésről a találmány olyan lovastatinra és simvastatinra vonatkozik, amelyek kevesebb, mint 0,08 % dimer szennyezőt tartalmaznak.

PÉLDÁK

1. példa

100-220 g lovastatint (lakton formában) 1 liter izobutil-acetát:etanol 3:1 arányú oldószerkelegben oldunk. Az oldatot felmelegítjük 40-70°C-ra. 1,0-2,0 % tömény ammónium-hidroxid oldatot (hatóanyagra számolva) adagolunk az oldathoz. Az oldatot 40-85°C-on 1-6 órán át kevertetjük, majd 1-3 óra alatt 20-30°C-ra hűtjük le. Ezután a szuszpenziót tovább hűtjük 2-10 óra alatt -5 - +10°C-ra. A végső hűtést 15-24 órán át - 5 - -20°C-on hajtjuk végre. A hozam 90 %. A HPLC elemzés szerint a lovastatin dimer 0,08 % alá csökken.

2. példa

100-220 g simvastatint (lakton formában) 1 liter izobutil-acetát:etanol 3:1 arányú oldószerkelegben oldunk. Az oldatot felmelegítjük 40-70°C-ra. Tömény ammónium-hidroxid oldatot (hatóanyagra számolva 0,1-3,0 %) adagolunk az oldathoz. Az oldatot 40-70°C-on 1-6 órán át kevertetjük, majd 1-3 óra alatt 20-30°C-ra hűtjük le. Ezután a szuszpenziót tovább hűtjük 2-10 óra alatt -5 - +10°C-ra. A végső hűtést 15-24 órán át - 5 - -20°C-on hajtjuk végre. A hozam 90 %. A HPLC elemzés szerint a lovastatin dimer 0,08 % alá csökken.

3. példa

Az eljárást a fentebb leírt 1-2 példák szerint hajtjuk végre annyi különbséggel, hogy az oldószerkeleg az alábbiak szerint változik. Az izobutil-acetátot az alábbi oldószerek egyikével, vagy azok keverékével helyettesítjük: diklór-metán, diklór-etán, kloroform, szén-tetraklorid, acetonitril, petroléter, heptán, hexán, ciklohexán, acetone, ciklohexanon,

butil-metilketon, metil-acetát, etil-acetát, propil-acetát, izobutil-acetát, n-butil-acetát, tercier butil-acetát, metil-formiát, etil-formiát, propil-formiát. Továbbá az etanolt az alábbi alkoholok egyikével, vagy azok keverékével helyettesítjük: metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, izobutanol, n-butanol, tercier butanol. A hidrolízisre használt oldószerkeletet 40-85°C-on történő kevertetés után vákuumban bepároljuk. A szilárd anyagot 20 rész etanolban 50°C-ra való melegítéssel beoldjuk. A statin 10-25°C-ra történő hűtés hatására és 28 rész víz hozzáadására kicsapódik. A kristályokat szűrjük és szárítjuk.

4. példa

Az eljárást a fent leírt 1-2 példák szerint hajtjuk végre a következő módosításokkal: Az ammónium-hidroxidot helyettesítjük vagy alifás mono-, di-, vagy triaminnal, aromás aminnal, vagy a fenti aminok vizes oldatával, vagy ammóniagázzal.

5. példa

Az eljárást a fentebb leírt 1-2 példák szerint hajtjuk végre, azonban az alkohol az oldószerkeverékben 1-70 térf/térf%-ban van jelen. 5 % etanol tartalom esetén a hozam 94 %. A HPLC elemzés szerint a lovastatin dimer 0,08 % alatt van.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás lovastatin és simvastatin dimer szennyezőinek csökkentésére, amely magában foglalja az alábbi lépéseket:
 - a.) 0,08 %-nál nagyobb dimer tartalmú lovastatint, vagy simvastatint egy oldószerkeletben oldunk, ill. szuszpendálunk;
 - b.) a fenti oldatot, vagy szuszpenziót gyenge lúggal kezeljük; és
 - c.) a 0,08 %-nál kisebb dimer szennyező tartalmú lovastatint, vagy simvastatint izoláljuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a gyenge bázist a fentebb említett oldószerkelethez az oldószerkelet ill. az oldat kevertetése mellett adjuk be.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a lovastatint, vagy a simvastatint az oldószerkeletből kristályosítással nyerjük ki.
4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kevertetés 5°C és az adott oldószerkelet forráspontja közötti hőmérsékleten történik.
5. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kevertetés 1-10 órán át történik.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kristályosítást kb. -20°C és kb. $+25^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldószerkelet egy alkoholt és egy másik oldószerkomponenst tartalmaz.
8. A 7. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az oldószerkelet az alkoholt kb. 1-től kb. 70 térf/térf% mennyiségben tartalmazza.
9. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkoholt, alkanolokat, aromás alkoholokat, vagy az említett alkoholok keverékét tartalmazó csoportból választjuk ki.
10. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett alkoholt metanolt, etanolt, izopropanolt, n-propanolt, izobutanolt, n-butanolt, terc-butanolt, vagy ezek keverékeit tartalmazó csoportból választjuk ki.
11. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett oldószerkomponenst észtereket, vagy az észterek keverékét, acetonitrilt, egy észter és további oldószerkomponensek keverékét, acetonitril és további oldószerkomponensek keverékét, egy észter és acetonitril keverékét, észterek és az acetonitril keverékét, vagy észterek és további oldószerkomponensek keverékét tartalmazó csoportból választjuk ki.



12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az észtert metil-acetátot, etil-acetátot, propil-acetátot, izobutil-acetátot, n-butil-acetátot, terc-butil-acetátot, metil-formiátot, etil-formiátot és propil-formiátot, valamint mindezek keverékeit tartalmazó csoportból választjuk ki.
13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldószerkomponenst diklór-metánt, diklór-etánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, acetonitrilt, petrolétert, heptánt, hexánt, ciklohexánt, acetont és butil-metilketont, valamint mindezek keverékeit tartalmazó csoportból választjuk ki.
14. Az 1. igénypont szerinti, eljárás azzal jellemezve, hogy az említett lúgosító anyagot alifás mono-, di-, vagy triaminokat, aromás aminokat, ammónium-hidroxidot, ammóniagázt, az előbb említett anyagok valamelyikének a vizes oldatát, és mindezek keverékeit tartalmazó csoportból választjuk ki.
15. Eljárás statin előállítására, amelyet a lovastatint és simvastatint tartalmazó csoportból választunk ki, és amely eljárás az alábbi lépéseket tartalmazza:
 - a.) a statint feloldjuk, vagy szuszpendáljuk olyan oldószerben, amely 1-70 %-ban, vagy tisztán tartalmazza azt az alkoholt, amelyet a következő csoportból választunk ki: metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, izobutanol, n-butanol, terc-butanol és mindezek keverékei; a második oldószert az alábbi csoportból választjuk ki: diklór-metán, diklór-etán, kloroform, szén-tetraklorid, acetonitril, petroléter, heptán, hexán, ciklohexán, acetont, butil-metilketont, metil-acetát, etil-acetát, propil-acetát, izobutil-acetát, n-butil-acetát, terc-butil-acetát, metil-formiát, etil-formiát, propil-formiát, és az említett oldószerek keverékei.



- b.) gyenge bázis adagolása, amelyet a következő csoportból választunk ki: alifás mono-, di-, vagy triaminok, aromás aminok, ammónium-hidroxid, ammóniagáz, a fenti anyagok valamelyikének a vizes oldata, és mindezek keverékei;
- c.) az oldat kezelése; és
- d.) a lovastatin, vagy simvastatin izolálása az említett oldószerkeverékből kristályosítással, vagy kicsapással kb. -20°C -tól kb. $+25^{\circ}\text{C}$ -on.

EMRI-PATENT KFT
4032 Debrecen,
Kartács u. 36.

17 oldal beírás

0 oldal víz

17 oldal

Zoltán Budnár

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az észtert metil-acetátot, etil-acetátot, propil-acetátot, izobutil-acetátot, n-butil-acetátot, terc-butil-acetátot, metil-formiátot, etil-formiátot és propil-formiátot, valamint mindezek keverékeit tartalmazó csoportból választjuk ki.
13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldószerkomponenst diklór-metánt, diklór-etánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, acetonitrilt, petrolétert, heptánt, hexánt, ciklohexánt, acetont és butil-metilketont, valamint mindezek keverékeit tartalmazó csoportból választjuk ki.
14. Az 1. igénypont szerinti, eljárás azzal jellemezve, hogy az említett lúgosító anyagot alifás mono-, di-, vagy triaminokat, aromás aminokat, ammónium-hidroxidot, ammóniagázt, az előbb említett anyagok valamelyikének a vizes oldatát, és mindezek keverékeit tartalmazó csoportból választjuk ki.
15. Az 1. igénypont szerint előállított lovastatin, amelynek dimer szennyező tartalma 0,08 %-nál kevesebb.
16. Az 1. igénypont szerint előállított simvastatin, amelynek dimer szennyező tartalma 0,08 %-nál kevesebb.
17. Eljárás statin előállítására, amelyet a lovastatint és simvastatint tartalmazó csoportból választunk ki, és amely eljárás az alábbi lépéseket tartalmazza:
 - a.) a statint feloldjuk, vagy szuszpendáljuk olyan oldószerben, amely 1-70 %-ban, vagy tisztán tartalmazza azt az alkoholt, amelyet a következő csoportból