

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 27.02.2001
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 03.03.2000
(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/186868
(33) Země priority: US
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.09.2003
(Věstník č. 9/2003)
(86) PCT číslo: PCT/US01/06334
(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/066538

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3201

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 309/30
C 07 C 69/74
A 61 K 31/366
A 61 P 3/00

(71) Přihlašovatel:

PLUS CHEMICALS S. A., Lugano, CH;

(72) Původce:

Keri Vilmos, Debrecen, HU;
Forgacs Ilona, Debrecen, HU;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob čištění lovastatinu a simvastatinu na
produkt se sníženou hladinou dimerních nečistot**

(57) Anotace:

Způsob snižování hladiny dimerních nečistot ve statinu na
méně než 0,08 % reakcí statinu obsahujícího více než 0,08 %
dimerních nečistot se slabou bází ve vhodné rozpouštědlové
směsi.

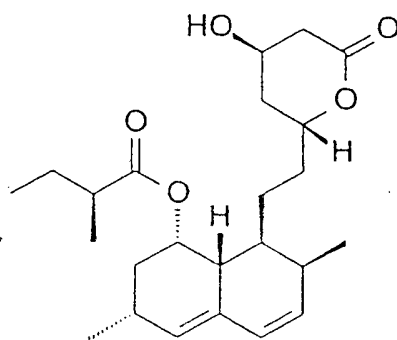
Způsob čištění lovastatinu a simvastatinu na produkt se sníženou hladinou dimerních nečistot

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu čištění lovastatinu a simvastatinu, kterým se ve výsledném produktu snižuje hladina dimerních nečistot.

Dosavadní stav techniky

Lovastatin a jeho analoga, například simvastatin, jsou účinnými antihypercholesterolemickými činidly, jejichž mechanismus působení spočívá v omezování biosyntézy cholesterolu. Lovastatin je jedním z nejvýznamnějších známých činidel snižujících cholesterol. Lovastatin (registrační číslo CAS 75330-75-5) je také znám jako mevinolin nebo monakolin K a pod chemickým názvem δ -lakton β,δ -dihydroxy-7-[1,2,6,7,8,8a-hexahydro-2,6-dimethyl-8-(2-methylbutyryloxy)-1-naftalen-1-yl]-heptanové kyseliny vzorce



lovastatin

Lovastatin patří do třídy sloučenin obvykle označovaných jako statiny, o nichž je známo, že existují ve formě hydroxykyseliny s otevřeným kruhem a také ve formě laktonu. Laktonová forma lovastatinu je znázorněna výše.

Lovastatin a jeho analoga inhibují enzym 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktasu ("HMG-CoA reduktasu"). HMG-CoA reduktasa katalyzuje tvorbu mevalonové kyseliny, časného meziproduktu biosyntézy cholesterolu. Lovastatin je zvláště výhodný, jelikož při jeho aplikaci nedochází k akumulaci biosyntetických meziproduktů se skeletem toxického steroidu, které vznikají v pozdějším stádiu biosyntézy. Lovastatin také zvyšuje počet LDL-receptorů na povrchu buněčné membrány, které odstraňují LDL cholesterol cirkulující v krvi, čímž indukují snižování hladiny cholesterolu v krevní plasmě.

Lovastatin se rutinně připravuje fermentací. V GB 2,046,737 je uvedeno, že lovastatin může být produkován některými kmeny, které náleží do rodu *Monascus*, například *M. ruber* 1005, kultivovanými při teplotě od 7 do 40°C. Jako kultivačního média se používá vodného roztoku glukosy, peptonu, kukuřičného extraktu a chloridu amonného. Fermentace se provádí po dobu 10 dní za aerobních podmínek. Z filtrátu 5 litrů fermentační půdy se získá 87 mg lovastatinu.

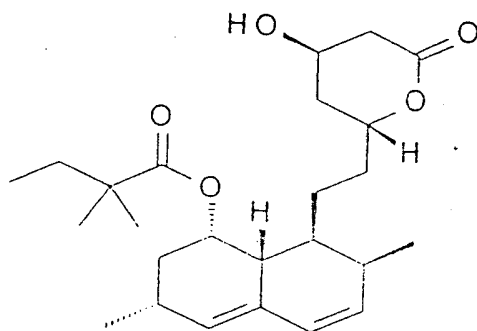
V US patentu č. 4 294 926 je popsána biosyntéza lovastatinu přednostně za použití mikroorganismů uložených pod čísly ATCC 20541 nebo 20542 druhu *Aspergillus terreus* na kultivačním médiu obsahujícím sacharidy, například glukosu, fruktosu, maltosu, jako zdroje uhlíku; zdroje dusíku, například kvasinky, hydrolyzované kvasinky, hydrolyzovaný kasein, kukuřičný extrakt, a minerální soli, například uhličitan vápenatý, síran hořečnatý, a soli kobaltu, železa a manganu, při teplotě od 20 do 37°C. Podobné postupy jsou popsány v US patentech č. 4 420 491, 4 342 767, 4 319 039 a 4 294 846, při nichž se fermentace provádějí po dobu 3 až 5 dnů na médiu obsahujícím 1 až 6 % sacharidů a 0,2 až 6% zdrojů dusíku.

V německém patentu č. 4 402 591 je popsána biosyntéza lovastatinu mikroorganismem rodu *Pleurotus*, například *P. ostreatus*, *P. sapidus* a *P. saca*, 7 až 14denní kultivací při teplotě 25 až 35°C ve formě povrchové nebo submersní kultury.

V kanadském patentu č. 2 129 416 je popsána produkce lovastatinu mikroorganismem rodu *Coniothyrium*, například *Coniothyrium fuckelii* uloženým pod číslem ATCC 24227 na kultivačním médiu obsahujícím 3 až 15% glukosu, 0,5 až 4% pepton, 0,5 až 5% amylasu, 0,2 až 1% síran amonný, 0,01 až 0,1% síran hořečnatý, 0,05 až 0,2% protipěnidlo, 0,2 až 1,5% L-isoleucin, 0,2 až 1,5% kyselinu L-aspartovou s pH v rozmezí 5 až 6. Podle příkladů provedení je koncentrace účinné složky v půdě 19 až 430 mg/litr.

V maďarském patentu č. HU 208 997 je popsáno použití holotypového kmene *Aspergillus obscurus* č. MV-1 uloženého pod číslem NCAIM(P)F 001189. Fermentace se přednostně provádí v médiu obsahujícím kvasinkový extrakt a/nebo pepton a/nebo kasein jako zdroj (zdroje) dusíku a glukosu a/nebo maltosu nebo sacharosu jako zdroj (zdroje) uhlíku. Aktivita půdy na konci kultivace v laboratorním měřítku je 400 až 850 mg/litr.

Simvastatin je syntetickým analogem lovastatinu, ve kterém je 8-acylovým zbytkem 2,2-dimethylbutyrylskupina. Simvastatin je dokonce ještě účinnějším inhibitorem HMG-CoA reduktasy než lovastatin. Simvastatin je označován chemickým názvem jako (4R,6R)-6-[2-[1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-2,6-dimethyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naftylester 2,2-dimethylbutanové kyseliny (registrační číslo CAS 79902-63-9). Chemická struktura simvastatinu odpovídá následujícímu vzorci



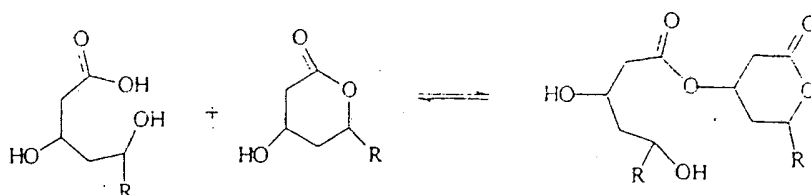
simvastatin
RN 79902-63-9

Simvastatin je na některých trzích dostupný jako ZOCOR®. Příprava simvastatinu byla prvotně popsána v US patentu 4 444 784. Při tomto způsobu se provádí deacylace lovastatinu a následná acylace 2,2-dimethylbutyrylskupinou. Simvastatin se také připravuje alfa-alkylací esterového zbytku lovastatinu způsobem popsaným v US patentech č. 4 582 915 a 4 820 850.

Po dokončení fermentace je lovastatin ve fermentační půdě přítomen jak ve formě laktonu, tak ve formě kyseliny. Biologicky aktivní formou statinů je otevřená hydroxykyselinová forma. Statiny se však pacientům obvykle podávají ve formě laktonu, který je v organismu převeden na aktivní metabolit, tj. na hydroxykyselinovou formu. Jelikož je předmětem obchodního zájmu pouze forma laktonu, kyselinová forma se převádí na lakton způsobem označovaným jako "laktonizace". Laktonizace je rovnovážná reakce, kterou se otevřená hydroxykyselinová forma převádí na uzavřenou, laktonovou, formu. Jelikož je laktonizace rovnovážný proces, musí se za účelem dosažení vysokého výtěžku laktonového produktu použít určitých prostředků, aby se rovnováha posunula ve prospěch laktonové strany rovnice. Rovnovážnou rovnici lze znázornit následujícím způsobem:



Laktonizace je intramolekulární esterifikací. Intermolekulární esterifikace, která vede ke tvorbě dimeru a vyšších oligomerů, laktonizaci konkuruje.



Způsoby laktonizace jsou v tomto oboru známé, a řada takových způsobů je diskutována dále. Po laktonizaci lovastatinu nebo po syntéze simvastatinu se statiny izolují za použití o sobě známých krystalizačních technik.

Způsoby laktonizace volné hydroxykyseliny nebo jejích solí známé z literatury se provádějí buď za vysokých teplot, tj. refluxováním s inertními rozpouštědly, nebo při teplotě okolí za použití silných kyselin jako katalyzátorů. Při způsobu popsaném v US patentu č. 4 820 850 se volná kyselina nebo její soli, například amonná sůl, zahřívají ke zpětnému toku (obvykle 100 až 110°C) ve vysokovroucích uhlovodíkových rozpouštědlech, jako toluenu, po dobu 7 až 8 hodin. Má se za to, že za laktonizační reakci při těchto vysokých teplotách je zodpovědná vlastní zpracovávané kyseliny. Kromě toho voda, která vzniká jako vedlejší produkt reakce, je průběžně odstraňována azeotropickou destilací, což reakci pohání téměř do úplného dokončení (vychýlení rovnováhy ve prospěch laktonu). Způsob laktonizace za zahřívání na teplotu zpětného toku je komplikován tvorbou

dimerních nečistot, které snižují kvalitu konečného laktonového produktu. Jakmile dimerní nečistota vznikne, lze ji už jen obtížně odstranit, a v produktu je často přítomna v koncentracích od 0,4 do 0,08 %. Za účelem minimalizace dimerizace se při laktonizační reakci často používá vysokých zředění, která jsou však spojena s náklady, což je při provádění reakce a způsobu v průmyslovém měřítku nevýhodné.

V US patentu č. 4 916 239 je popsána laktonizace při teplotě místnosti, při níž se nechá reagovat volná amonná sůl mevinové kyseliny ve směsi kyseliny octové a vody a za přítomnosti silně kyselého katalyzátoru. Po ustavení rovnováhy volná hydroxykyselina - lakton (když reakce proběhla do 50% konverze) se k reakční směsi postupně přidává voda v množství, které dostatečné pro vyvolání krystalizace laktonu z reakčního média. Odstraňování laktonu z roztoku podporuje tvorbu laktonu, a tedy pohání laktonizaci do jejího dokončení. Jelikož je lakton z roztoku průběžně odstraňován, je tvorba dimeru minimalizována. Nevýhody tohoto způsobu pramení z obtíží při používání silně kyselého katalyzátoru při syntéze v průmyslovém měřítku. Nakládání se silně kyselými katalyzátory (jako je například kyselina mravenčí, fosforečná, trifluoroctová, sírová, chlorovodíková, p-toluensulfonová, methansulfonová), kterých se často používá v množství od 1,2 do 1,5 molárního ekvivalentu, může být obtížné a likvidace těchto látek, zejména v průmyslovém měřítku, může z hlediska životního prostředí přinášet nepříjemné problémy. Kromě toho nadbytek kyselého katalyzátoru, kterého se používá, vyvolává nutnost před filtrací produktu přidat silnou bázi za účelem neutralizace. Navíc laktonizační reakce je po dosažení rovnováhy dokončena pouze asi z 50 %. Jakékoliv rychlé nebo předčasné přidání vody může vést k závažným problémům při krystalizaci a filtraci. Dokončení reakce

a následné zpracování navíc vyžadují asi 9 až 12 hodin, což snižuje efektivnost způsobu.

V US patentu č. 5 917 058 je popsán způsob laktonizace, který umožňuje vyhnout se použití silných korozivních kyselin a drastických teplotních podmínek. Při tomto způsobu se otevřená hydroxykyselinová forma statinů, přednostně jejich amonná solná forma, nechá reagovat s kyselinou octovou za inertních bezvodých podmínek při teplotě okolí nebo při mírné teplotě. Kyselina octová slouží jak jako rozpouštědlo, tak jako katalyzátor. Laktonizace probíhá bez přídavku silně kyselého katalyzátoru. Po dokončení reakce se laktonizovaný produkt izoluje přídavkem antirozpouštědla, které je schopno vyvolat krystalizaci laktonizovaného produktu. Jako antirozpouštědla jsou uvedeny voda, hexan, heptan nebo cyklohexan. Jelikož je laktonizace rovnovážnou reakcí, je vedlejší produkty reakce, vodu a amoniak, nutno odstraňovat, aby se rovnováha posunula na stranu laktonu. Kyselina octová, které se při tomto způsobu používá, spotřebovává in situ amoniak, což vede ke vzniku octanu amonného. Jelikož octan amonný má hygroskopickou povahu, absorbuje druhý vedlejší produkt - vodu. U tohoto způsobu se uvádí 85 až 95% výtěžek s 95 až 98% čistotou.

V US patentu č. 5 939 564 je také popsán způsob laktonizace, při kterém se nepoužívá silných korozivních kyselin. Otevřená hydroxykyselina v solné formě se zahřívá v organickém rozpouštědle při teplotě od teploty okolí do teploty zpětného toku použitého rozpouštědla za bezvodých podmínek. Tato směs se poté nechá reagovat se slabým katalyzátorem při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do asi 50°C. Slabými katalyzátory jsou soli organických bází s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako pyridinhydrobromid, pyridinhydrochlorid nebo pyridin-p-toluensulfonát. Laktonizovaný produkt se poté vysráží

přídavkem vody a ze směsi se shromáždí krystalický produkt. Tímto způsobem se v nejlepším případě získá lovastatin o 98,7% čistotě.

Ačkoliv výše uvedené způsoby laktonizace mají sníženou zátěž na životní prostředí a vedou ke zlepšeným výtěžkům a čistotě, stále při nich dochází k významné tvorbě dimerů lovastatinu. Kromě toho, při syntéze simvastatinu z lovastatinu dimerní nečistoty vznikají během laktonizace. Potřeba vyvinout způsob čištění, který by snižoval množství dimerní nečistoty, tedy stále existuje. Na řešení tohoto problému je zaměřen tento vynález.

Podstata vynálezu

Nyní se zjistilo, že dimerní nečistoty z lovastatinu nebo simvastatinu mohou být odstraněny reakcí se slabou bází, která selektivně hydrolyzuje dimery bez současného otevření laktonového kruhu simvastatinu nebo lovastatinu.

Jako přednostní slabé báze lze uvést alifatické mono- nebo di- nebo triaminy, aromatické aminy, hydroxid amonný, plynný amoniak a vodné roztoky výše uvedených činidel.

Za použití způsobu čištění podle vynálezu lze získat lovastatin nebo simvastatin obsahující méně než asi 0,08 % dimerních nečistot. Dalším předmětem vynálezu jsou tedy sloučeniny, lovastatin a simvastatin, obsahující méně než asi 0,08 % dimerních nečistot.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Jak již bylo uvedeno výše, známé způsoby syntézy simvastatinu nebo laktonizace lovastatinu vedou ke vzniku nežádoucích dimerních nečistot. Dimerní nečistoty se obtížně odstraňují, protože krystalizují společně s lovastatinem a simvastatinem. Předmětem tohoto vynálezu je způsob čištění lovastatinu nebo simvastatinu, který snižuje hladinu dimerních nečistot. Předmětem vynálezu je způsob čištění lovastatinu nebo simvastatinu v podstatě v čisté laktonové formě. Způsobem podle vynálezu se získá lovastatin nebo simvastatin obsahující méně než asi 0,08 % dimerních nečistot.

Způsob podle vynálezu využívá mírně alkalických podmínek v rozpouštědlové směsi obsahující lovastatin nebo simvastatin pro hydrolýzu dimeru lovastatinu nebo dimeru simvastatinu a jiných nečistot typu esteru, aniž by došlo k současnému otevření laktonového kruhu. Pro dosažení alkalických podmínek se k rozpouštědlové směsi přidává 0,4 nebo méně molárního ekvivalentu slabě bázičského činidla. Jako přednostní slabě bázičská činidla je možno uvést alifatické mono-, di- nebo triaminy, aromatické aminy, hydroxid amonný, plynný amoniak a vodné roztoky výše uvedených činidel a jejich směsi. Jako slabě bázičskému činidlu se největší přednost dává hydroxidu amonnému.

Laktonové formy simvastatinu nebo lovastatinu ("statin laktony") se rozpustností podstatně liší od hydroxykyselinových forem, a na základě tohoto rozdílu je lze oddělovat. Dimer lovastatinu lze hydrolyzovat na lovastatin hydroxykyselinu, anhydrolovastatin a lovastatin lakton. Zjištěný poměr anhydrolovastatin : lovastatin závisí na přítomnosti vody. Přítomnost vody je omezena, jelikož napomáhá otevření laktonové formy. Statin laktony se izolují z rozpouštědlové směsi. Lze je izolovat krystalizací z vhodného rozpouštědla za použití způsobů známých odborníkům v tomto oboru. Krystalizaci lze provádět tak,

že se rozpouštědlová směs, které se používá pro hydrolýzu laktonu, ochladí. Alternativně lze rozpouštědlovou směs použitou pro hydrolýzu odpařit a pevný zbytek resuspendovat v krystalizačním roztoku. Jako přednostní krystalizační rozpouštědla je možno uvést isobutylacetát, ethanol, butylacetát, acetonitril, směsi výše uvedených rozpouštědel, směsi ethanolu a vody a směsi methanolu a vody. Přednostní rozpouštědlovou směsí je směs isobutylacetátu a ethanolu v poměru asi 3 : 1. V případě krystalizace za použití ethanolu a vody se dává přednost poměru 0,8 : 1,1. Při krystalizaci za použití methanolu a vody je přednostní poměr 0,7 : 1,0. Krystalizace se přednostně provádí při teplotě od asi -20 do asi +25°C, výhodněji při teplotě od asi -15 do asi +15°C a nejvýhodněji od asi -15 do asi +5°C.

Další aspekt vynálezu je zaměřen na rozpouštědlovou směs, které se používá pro čištění lovastatinu nebo simvastatinu. Podle jednoho aspektu tohoto vynálezu rozpouštědlová směs obsahuje alkohol a jinou rozpouštědlovou složku nebo složky. Alkoholem v rozpouštědlové směsi může být jakýkoliv alkylalkohol nebo aromatický alkohol nebo směs takových alkoholů. Jako neomezující příklady takových alkoholů je možno uvést methanol, ethanol, isopropylalkohol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, terc-butanol a jejich směsi. Jako alkoholům se největší přednost dává methanolu a ethanolu. Přednostní rozpouštědlová směs podle vynálezu obsahuje alkohol v množství 1 až 70 % obj. Výhodněji je alkohol přítomen v množství 5 až 50 % obj., a nejvýhodněji v množství 10 až 30 % obj.

Má se za to, že výše uvedená jiná rozpouštědlová složka rozpouštědlové směsi zabraňuje hydrolýze nebo otevření laktonového kruhu lovastatinu a simvastatinu. Jako přednostní rozpouštědlové složky rozpouštědlové směsi, kteréžto složky jsou odlišné od alkoholu, je možno uvést alkanová rozpouštědla,

rozpouštědla na bázi alkylderivátů a rozpouštědla na bázi esterových derivátů. Jako přednostní rozpouštědla lze uvést dichlormethan, dichlorethan, chloroform, tetrachlormethan, acetonitril, petrolether, heptan, hexan, cyklohexan, aceton a methylbutylketon, methylacetát, ethylacetát, propylacetát, isobutylacetát, n-butylacetát, terc-butylacetát, methylformiát, ethylformiát, propylformiát a jejich směsi. Nejvýhodnějšími rozpouštědly jsou alkoholy, jako methanol a ethanol, a acetáty, jako isobutylacetát a ethylacetát.

Další výhodou způsobu podle vynálezu je, že v rozpouštědlové směsi se rozpustí více lovastatinu a simvastatinu než v čistých rozpouštědlech, a že tuto směs je možno použít při krystalizaci. Způsobem podle vynálezu se tedy v porovnání se způsoby podle dosavadního stavu techniky dosáhne vyššího výtěžku lovastatinu a simvastatinu.

Způsobem podle vynálezu se získá lovastatin a simvastatin obsahující méně než asi 0,08 % dimerních nečistot. Vynález se tedy také týká lovastatinu a simvastatinu obsahujícího méně než asi 0,08 % dimerních nečistot.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1 .

100 až 220 g lovastatinu (ve formě laktonu) se rozpustí v jednom litru rozpouštědlové směsi isobutylacetátu a ethanolu v poměru asi 3 : 1. Výsledná směs se zahřívá při 40 až 70°C. Ke vzniklému roztoku se přidá koncentrovaný roztok hydroxidu amonného (1,0 až 2,0 %, vypočteno vzhledem k účinné látce). Získaný roztok se 1 až 6 hodin míchá při 40 až 85°C a poté během 1 až 3 hodin ochladí na 20 až 30°C. Vzniklá suspenze se dále 2

až 10 hodin chladí při -5 až $+10^{\circ}\text{C}$. Závěrečné chlazení na -5 až -20°C se provádí po dobu 15 až 24 hodin. Výtěžek je 90 %. HPLC analýza ukáže, že množství dimeru lovastatinu je sníženo pod 0,08 %.

P ř í k l a d 2

100 až 220 g simvastatinu (v laktonových formách) se rozpustí v jednom litru rozpouštědlové směsi isobutylacetátu a ethanolu v poměru asi 3 : 1. Vzniklá směs se zahřívá při 40 až 70°C . K výslednému roztoku se přidá koncentrovaný roztok hydroxidu amonného (0,1 až 3,0 %, vypočteno vzhledem k aktivní látce). Získaný roztok se 1 až 6 hodin míchá při 40 až 70°C a během 1 až 3 hodin ochladí na 20 až 30°C . Vzniklá suspenze se dále 2 až 10 hodin chladí na -5 až $+10^{\circ}\text{C}$. Závěrečné chlazení na -5 až -20°C se provádí po dobu 15 až 24 hodin. Výtěžek je 90 %. HPLC analýza ukáže, že množství dimeru simvastatinu je sníženo pod 0,08 %.

P ř í k l a d 3

Postupuje se podle příkladu 1 nebo 2 s následujícími změnami rozpouštědlové směsi: Namísto isobutylacetátu se použije jednoho z následujících rozpouštědel nebo jejich směsi: dichlormethanu, dichlorethanu, chloroformu, tertachlormethanu, acetonitrilu, petroletheru, heptanu, hexanu, cyklohexanu, acetonu, cyklohexanonu, methylbutylketonu, methylacetátu, ethylacetátu, propylacetátu, isobutylacetátu, n-butylacetátu, terc-butylacetátu, methylformiátu, ethylformiátu, propylformiátu nebo jiného esteru. Dále se namísto ethanolu použije jednoho z následujících alkoholů nebo jejich směsi: alkanolu nebo aromatického alkoholu, jako methanolu, ethanolu, isopropylalkoholu, n-propanolu, isobutanolu, n-butanolu a terc-butanolu. Po míchání při 40 až 85°C

se za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo použité pro hydrolýzu. Pevná látka se rozpustí ve dvacetinásobku ethanolu zahříváním na 50°C. Statin se vysráží ochlazením na 10 až 25°C a přídavkem 28násobku vody. Krystaly se odfiltrují a vysuší.

P ř í k l a d 4

Postupuje se podle příkladu 1 nebo 2 s následujícími změnami: Namísto hydroxidu amonného se použije buď alifatického mono- nebo di- nebo triaminu, aromatického aminu nebo vodného roztoku výše uvedených aminů, nebo plynného amoniaku.

P ř í k l a d 5

Postupuje se podle příkladu 1 nebo 2, ale alkohol je v rozpouštědlové směsi přítomen v množství 1 až 70 % obj. Při obsahu ethanolu 5 % je výtěžek 94 %. HPLC analýza ukáže, že obsah dimeru lovastatinu je nižší než 0,08 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob snižování obsahu dimerních nečistot v lovastatinu nebo simvastatinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že

- (a) lovastatin nebo simvastatin obsahující více než 0,08 % dimerních nečistot se rozpustí nebo suspenduje v rozpouštědlové směsi;
- (b) na vzniklý roztok nebo suspenzi se působí slabou bází; a
- (c) izoluje se lovastatin nebo simvastatin obsahující méně než asi 0,08 % dimerních nečistot.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že slabá báze se k rozpouštědlové směsi přidá buď za míchání rozpouštědlové směsi nebo za mísení roztoku.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se dále lovastatin nebo simvastatin z rozpouštědlové směsi izoluje krystalizací.

4. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se míchání nebo mísení provádí při teplotě od asi 5°C přibližně do teploty varu rozpouštědlové směsi.

5. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se míchání nebo mísení provádí po dobu 1 až 10 hodin.

6. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se krystalizace provádí při teplotě od asi -20 do asi +25°C.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozpouštědlová směs obsahuje alkohol a jinou rozpouštědlovou složku.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozpouštědlová směs obsahuje alkohol v množství od asi 1 do asi 70 % obj.

9. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že alkohol je zvolen ze souboru sestávajícího z alkanolů, aromatických alkoholů a směsí těchto alkoholů.

10. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že alkohol je zvolen ze souboru sestávajícího z methanolu, ethanolu, isopropylalkoholu, n-propanolu, i-butanolu, n-butanolu, terc-butanolu a jejich směsí.

11. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozpouštědlová složka je zvolena ze souboru sestávajícího z esterů a směsí esterů, acetonitrilu, směsí esteru a dalších rozpouštědlových složek, směsí acetonitrilu a dalších rozpouštědlových složek, směsí esteru a acetonitrilu, směsí esterů a acetonitrilu a směsí esterů a dalších rozpouštědlových složek.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že ester je zvolen ze souboru sestávajícího z methylacetátu, ethylacetátu, propylacetátu, isobutylacetátu, n-butylacetátu, terc-butylacetátu, methylformiátu, ethylformiátu, propylformiátu a jejich směsí.

13. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozpouštědlová složka je zvolena ze souboru sestávajícího z esterů a směsí esterů, acetonitrilu, směsí esteru a dalších rozpouštědlových složek, směsí acetonitrilu a dalších rozpouštědlových složek, směsí esteru a acetonitrilu, směsí esterů a acetonitrilu a směsí esterů a dalších rozpouštědlových složek.

vajícího z dichlormethanu, dichlorethanu, chloroformu, tetrachlormethanu, acetonitrilu, petroletheru, heptanu, hexanu, cyklohexanu, acetonu a methylbutylketonu a jejich směsí.

14. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že bázecké činidlo je zvoleno ze souboru sestávajícího z alifatických mono- a di- a triaminů, aromatických aminů, hydroxidu amonného, plynného amoniaku, vodného roztoku kterékoli z uvedených látek a jejich směsí.

15. Způsob výroby statinu zvoleného ze souboru sestávajícího z lovastatinu a simvastatinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- (a) statin rozpustí nebo suspenduje v rozpouštědle obsahujícím 1 až 70 % alkoholu zvoleného ze souboru sestávajícího z methanolu, ethanolu, isopropylalkoholu, n-propanolu, i-butanolu, n-butanolu, terc-butanolu a jejich směsí; a druhé rozpouštědlo zvolené ze souboru sestávajícího z dichlormethanu, dichlorethanu, chloroformu, tertachlormethanu, acetonitrilu, petroletheru, heptanu, hexanu, cyklohexanu, acetonu, methylbutylketonu, methylacetátu, ethylacetátu, propylacetátu, i-butylacetátu, n-butylacetátu, terc-butylacetátu, methylformiátu, ethylformiátu, propylformiátu; a směsí těchto rozpouštědel;
- (b) přidá se slabá báze zvolená ze souboru sestávajícího z alifatických mono- a di- a triaminů, aromatických aminů, hydroxidu amonného, plynného amoniaku, vodného roztoku kterékoli z předchozích látek a jejich směsí;
- (c) roztok se podrobí zpracování; a

25.03.03

17

(d) lovastatin nebo simvastatin se z rozpouštědlové směsi izoluje krystalizací nebo vysrážením při asi -20 až asi +25°C.

01-2571-02-Če