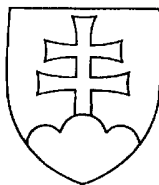


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **17. 5. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **593/DEL/2001**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 5. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **IN**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 6. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB02/01696**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/094742**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1508-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**C07B 57/00,
C07C 61/04,
C12P 13/02,
C12N 9/14**

(71) Prihlasovateľ: **RANBAXY LABORATORIES LIMITED, New Delhi, New Delhi, IN;**

(72) Pôvodca: **Kumar Yatendra, Gurgaon, Haryana, IN;
Tyagi Om Dutt, Gurgaon, Haryana, IN;
Rohtagi Amit, Delhi, Delhi, IN;**

(74) Zástupca: **Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy amorfného cilastatínu sodného**

(57) Anotácia:
Opisuje sa spôsob prípravy amorfného cilastatínu sodného, ktorého podstata spočíva v tom, že zahŕňa získanie cilastatínu sodného z roztoku, ktorý obsahuje organické rozpúšťadlá, homogénnu zmes organických rozpúšťadiel alebo homogénnu zmes organických rozpúšťadiel a vody, pomocou zrážania rozpúšťadiel.

SK 1508-2003 A3

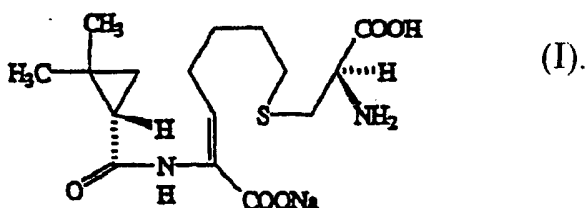
Spôsob prípravy amorfného cilastatínu sodného

Oblasť techniky

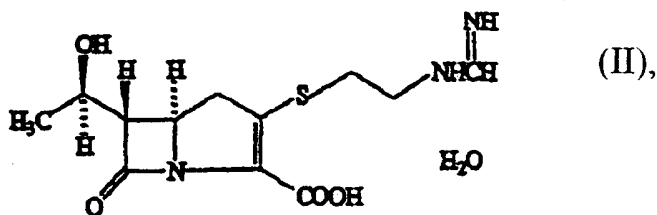
Vynález sa týka cenovo efektívneho a priemyslovo výhodného spôsobu prípravy amorfného cilastatínu sodného.

Doterajší stav techniky

Cilastatín sodný je sodná soľ odvodenej kyseliny hepténovej. Chemicky je to monosodná soľ $[R-[R^*, S^*(Z)]]-7-[(2\text{-amino-2-karboxyetyl})\text{tio}]-2-[[2,2\text{-dimetylcyklo-propyl})\text{karbonyl}]$ amino-2-hepténovej kyseliny vzorca I



Imipeném je prototyp antibakteriálnej látky karbapénom vzorca II,



a vykazuje široké spektrum antibakteriálnych účinkov. Podáva sa spolu s inhibítorom β -laktáminovej dehydropeptidázy, cilastatínom, aby sa pri klinickom použití zabránilo jeho metabolizmu v β -laktámoch. Kombinácia imipeném/cilastatín sodný tvorí účinnú širokospektrálnu antibakteriálnu látku na intramuskulárne podanie. Ide o účinnú monoterapiu pri septikémii, neutropenickej horúčke a pri vnútrobrušných infekciách, dolného dýchacieho systému, močopohlavných, gynecologických, kože a mäkkých tkanív, a infekciách kostí a kĺbov. Pri týchto infekciách imipeném/cilastatín všeobecne vykazujú podobný účinok ako širokospektrálne cefalosporíny a ďalšie látky typu karbapénemu.

Cilastatin sodný je uvedený v USA patente č. 5 147 868, ktorý popisuje lyofilizačnú techniku na získanie amorfneho cilastatinu sodného. V doterajšom stave techniky nie je doteraz žiadny odkaz na použitie inej metódy pri výrobe amorfneho cilastatinu sodného, než je lyofilizácia. Lyofilizačná technika nie je vyhovujúcou metódou vhodnou na priemyselné využitie. Táto metóda vyžaduje veľké objemy rozpúšťadla a investičné náklady na vytvorenie technického zázemia na lyofilizáciu, čo spôsobuje, že je tento postup z ekonomického hľadiska nezaujímavý a nie je vhodný na výrobu vo veľkom meradle.

Podstata vynálezu

Cieľom vynálezu je poskytnúť komerčne životaschopnú metódu výroby amorfneho cilastatinu sodného, ktorá sa ľahko vykoná v komerčnom rozsahu a nepoužíva investične náročnú lyofilizačnú techniku.

Vynález tak poskytuje spôsob prípravy amorfneho cilastatinu sodného v čistej forme, ktorá zahŕňa získanie cilastatinu sodného z roztoku, ktorý obsahuje organické rozpúšťadlo, homogénnu zmes organických rozpúšťadiel, alebo homogénnu zmes organických rozpúšťadiel a vody, pomocou zrážania rozpúšťadla.

Roztok z ktorého sa získa cilastatin sodný sa získa buď rozpustením surového cilastatinu sodného v rozpúšťadle, alebo sa získa z reakčnej zmesi už obsahujúcej rozpustený surový cilastatin sodný. Termín „rozpúšťadlo“ tak, ako sa tu používa, zahŕňa organické rozpúšťadlo, homogénnu zmes organických rozpúšťadiel alebo homogénnu zmes organických rozpúšťadiel a vody. Cilastatin sodný v amorfnej forme sa získa pridaním vhodného anti-rozpúšťadla k sodíku alebo pridaním roztoku surového cilastatinu sodného rozpusteného v rozpúšťadle do anti-rozpúšťadla, zrážaním rozpúšťadla, izoláciou a sušením produktu.

Všeobecne je možné produkt izolovať akoukoľvek štandardnou metódou známou v odbore, ako napríklad filtráciou, centrifugáciou alebo dekantáciou. Bežne sa produkt izoluje filtráciou, pokiaľ sa použili akékoľvek rozpúšťadlá v rozsahu použitého spôsobu.

Následne sa cilastatin sodný získa rozsuspendovaním voľnej kyseliny cilastatinu v rozpúšťadle, presnejšie vo vode alebo metanole, a pridaním roztoku hydroxidu sodného do rozpúšťadla, výhodne vo vode alebo metanole, aby sa získal číry roztok. Takto získaný číry roztok sa zakoncentruje, v prípade použitia vody ako rozpúšťadla, aby sa získala viskózna hmota obsahujúca surový cilastatin sodný. Viskózna hmota sa ďalej rozpustí v rozpúšťadle, najmä v metanole, ktorý sa zakoncentruje za vákua, aby sa odstránili stopy vody a znovu sa získala viskózna hmota obsahujúca surový cilastatin sodný.

Rozpúšťadlo je vybrané zo skupiny rozpúšťadiel, ktoré rozpúšťajú cilastatín sodný a zahŕňa metanol. Vhodné anti-rozpúšťadlo je akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom je cilastatín sodný nerozpustný, a ktoré je miešateľné s rozpúšťadlom, v ktorom je cilastatín sodný rozpustený. Vo výhodnom uskutočnení vynálezu je rozpúšťadlom metanol a anti-rozpúšťadlom je acetón.

Presnejšie, surový cilastatín sodný sa rozpustí v metanole a k takto získanému roztoku sa pridá acetón, alebo sa takto získaný roztok pridá do acetónu, pri teplote v rozmedzí 0 až 50 °C, výhodne 25 až 30 °C, aby sa získala suspenzia. U suspenzie sa uskutoční destilácia za zníženého tlaku, aby sa odstránilo určité množstvo rozpúšťadla a produkt sa oddelí filtráciou pri teplote miestnosti po pridaní čerstvého anti-rozpúšťadla, ktorým je acetón.

Filtrácia, ktorá prebieha rýchle a hladko, sa uskutočňuje pomocou nučovej filtrácie alebo centrifugačnou filtráciou. Nučová filtrácia sa s výhodou používa pri príprave vo väčšom rozsahu. Filtrovaný materiál, z poloviny suchý prášok, ktorý sa ďalej suší vo vákuovej podnosovej sušičke, podnosovej sušičke, sušičke s fluidným lôžkom alebo rotačnej vákuovej sušičke, aby sa odstránili povrchové rozpúšťadlá a získal sa amorfný materiál. S výhodou sa materiál suší vo vákuovej podnosovej sušičke pri teplote v rozmedzí približne 20 až 80 °C po dobu približne 6 až 24 hodín. Výhodnejšie sa sušenie uskutoční pri 35 až 40 °C po dobu približne 8 hodín.

Všeobecne, cilastatín sodný sa rozpustí v rozpúšťadle, napr. v metanole pri koncentrácii pohybujúcej sa približne od 20 hmotn./obj.% do 80 hmotn./obj.%, výhodnejšie pri koncentrácii približne od 30 hmotn./obj.% do 60 hmotn./obj.% pri teplote miestnosti.

Objem anti-rozpúšťadla sa pohybuje v rozmedzí približne 5 až 100 násobku východiskovej hmotnosti cilastatínu. Výhodne je objem použitého anti-rozpúšťadla v rozmedzí približne od 20 až 60 násobku východiskovej hmotnosti cilastatínu.

Amorfný cilastatín sodný pripravený spôsobom podľa vynálezu je charakterizovaný pomocou modelu röntgenovej difrakcie (Obr. 1), ktorý ukazuje amorfnú povahu produktu.

Podrobný popis vynálezu

Vynález je opísaný pomocou nasledujúcich príkladov, ktoré by sa nemali chápať ako obmedzujúce účinný rozsah nárokov.

Príklad 1

(A) Príprava surového cilastatínu sodného

K suspenzii 15 g voľnej kyseliny cilastatínu v 80 ml vody sa pridal 2N vodný hydroxid sodný pri teplote približne 25 až 30 °C, aby sa dosiahlo pH približne 7,35. Takto získaný číry

roztok sa zakoncentroval za vakuu, aby sa odstránila voda a získala sa viskózna hmota. Takto získaná viskózna hmota sa rozpustila v 150 ml metanolu, aby sa získal číry roztok, ktorý sa zakoncentroval za vakuu a získal sa viskózný zvyšok.

(B) Príprava amorfného cilastatínu sodného

Takto získaný surový cilastatín sodný sa rozpustil v 30 ml metanolu a tento roztok sa za miešania pridal k 300 ml acetónu. Výsledná suspenzia sa zakoncentrovala za vakuu a odstránilo sa znovu približne 100 ml rozpúšťadla. Potom sa k suspenzii pridal 100 ml čerstvého acetónu a miešala sa približne 30 minút pri teplote 20 až 25 °C. Oddelená tuhá látka sa prefiltrovala, premyla 75 ml acetónu a vysušením produktu za vakuu pri teplote 35 až 40 °C sa získal suchý amorfný cilastatín sodný (15,5 g, chromatografická čistota; 98,96%; pH : 6,94).

Příklad 2

(A) Príprava surového cilastatínu sodného

5 g cilastatínu sa rozsuspenderovalo v 15 ml metanolu a za miešania sa pomaly pridal metanolvý roztok hydroxidu sodného (pripravil sa rozpustením 0,558 g hydroxidu sodného v 15 ml metanolu), aby sa získal číry roztok.

(B) Príprava amorfného cilastatínu sodného

Výsledný roztok sa za miešania pridal do 300 ml acetónu, aby sa získala suspenzia, ktorá sa miešala približne 30 minút pri teplote 25 až 30 °C. Oddelená tuhá látka sa prefiltrovala a premyla 100 ml acetónu. Vysušila sa za vakuu pri teplote 35 až 40 °C a získal sa suchý amorfný cilastatín sodný (5g; chromatografická čistota : 99%).

Zatiaľ čo bol vynález opísaný pomocou špecifických uskutočnení, existujú určité modifikácie a ekvivalenty, ktoré sú zrejmé odborníkom v tomto odbore a ktoré sú zahrnuté v rozsahu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy čistého cilastatínu sodného v amorfnej forme, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje získanie cilastatínu sodného z roztoku, ktorý obsahuje organické rozpúšťadlo, homogénnu zmes organických rozpúšťadiel, alebo homogénnu zmes organických rozpúšťadiel a vody, pomocou zrážania rozpúšťadla.
2. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje získanie čistého cilastatínu sodného v amorfní forme pridaním anti-rozpúšťadla k roztoku cilastatínu sodného v rozpúšťadle.
3. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje získanie čistého cilastatínu sodného v amorfnej forme pridaním roztoku cilastatínu sodného k anti-rozpúšťadlu.
4. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že roztok cilastatínu sodného sa získa rozpustením surového cilastatínu sodného v rozpúšťadle alebo sa získa priamo z reakčnej zmesi.
5. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že rozpúšťadlo má schopnosť rozpúšťať cilastatín sodný.
6. Spôsob podľa nároku 5, **vyznačujúci sa tým**, že rozpúšťadlom je metanol.
7. Spôsob podľa nároku 2, **vyznačujúci sa tým**, že anti-rozpúšťadlom je acetón.
8. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že cilastatín sodný sa získa reakciou voľnej kyseliny cilastatínu s hydroxidom sodným.
9. Spôsob podľa nároku 8, **vyznačujúci sa tým**, že cilastatín sodný sa získa reakciou voľnej kyseliny cilastatínu rozsuspendovanej vo vode s vodným hydroxidom sodným.
10. Spôsob podľa nároku 9, **vyznačujúci sa tým**, že vodný hydroxid sodný má 2N koncentráciu.

11. Spôsob podľa nároku 8, **vyznačujúci sa tým**, že cilastatín sodný sa získa reakciou voľnej kyseliny cilastatínu rozsuspendovanej v metanole s hydroxidom sodným v metanole.
12. Spôsob podľa nároku 5, **vyznačujúci sa tým**, že cilastatín sodný sa rozpustí v rozpúšťadle s koncentráciou 20 hmotn./obj.% až 80 hmotn./obj.%.
13. Spôsob podľa nároku 12, **vyznačujúci sa tým**, že cilastatín sodný sa rozpustí v rozpúšťadle s koncentráciou 30 hmotn./obj.% až 60 hmotn./obj.%.
14. Spôsob podľa nároku 2 alebo 3, **vyznačujúci sa tým**, že objem anti-rozpúšťadla sa pohybuje v rozmedzí 5 až 100 násobku východiskovej hmotnosti cilastatínu.
15. Spôsob podľa nároku 14, **vyznačujúci sa tým**, že objem anti-rozpúšťadla sa pohybuje v rozmedzí 20 až 60-násobku východiskovej hmotnosti cilastatínu.

Obr. 1