



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020730A A2

HR P20020730A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 311/00**
C 07 C 69/74

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 05.09.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US01/06334

Datum podnošenja međunarodne prijave 27.02.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/66538

Datum međunarodne objave 13.09.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/186,868

(32) Datum podnošenja prve prijave: 03.03.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Plus Chemicals, S.A., Via Maggio No. 1, 6900 Lugano, CH

(72) Izumitelj:

Ilona Forgacs, 71 Kurucz Street, 4033 Debrecen, HU

(74) Punomoćnik:

Damir MIJATOVIĆ, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**POSTUPAK ZA PROČIŠĆAVANJE LOVASTATINA I SIMVASTATINA SA SNIŽENIM
RAZINAMA DIMERNIH NEČISTOĆA**

(57) Sažetak: Postupak za snižavanje razina dimernih nečistoća u statinu do manje od 0.08% obrađivanjem statina koji sadrži više od 0.08% dimernih nečistoća blagom bazom u prikladnoj smjesi otapala.

HR P20020730A A2

OPIS IZUMA**Reference srodnih prijava**

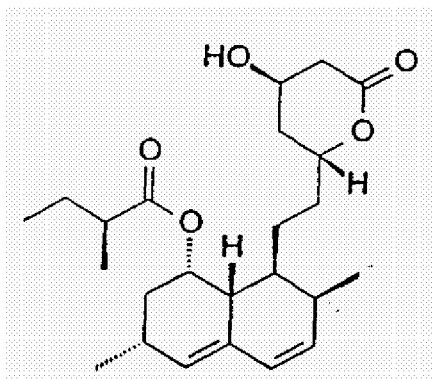
- 5 Ova prijava poziva se na U. S. privremenu prijavu Serial No. 60/186868, predano 3.3.2000. čiji je sadržaj ovdje uključen putem reference.

Područje izuma

- 10 Izum se odnosi na postupak za pročišćavanje lovastatina ili simvastatina koji smanjuje razinu dimernih nečistoća u nastalom proizvodu.

Pozadina izuma

- 15 Lovastatin i njegovi analozi, npr. simvastatin, su moćna antihiperkolesterolemična sredstva koja djeluju tako što ograničavaju biosintezu kolesterola. Lovastatin je jedno od najvažnijih poznatih sredstava za snižavanje kolesterola. Lovastatin (CAS Registry No. 75330-75-5) je također poznat kao mevinolin ili monakolin K i kemijski je poznat kao: β , δ -dihidroksi-1-[1,2,6,7,8,8a-heksahidro-2,6-dimetil-8-(2-metil-butiriloksi)-1-naftalen-1-il] heptanska kiselina 6-lakton formule:



lovastatin

Lovastatin je jedan član klase spojeva koji se općenito nazivaju statini i poznato je da postoje u obliku otvorenog prstena hidroksi kiseline i također u obliku laktona. Laktonski oblik lovastatina prikazan je gore.

Lovastatin i njegovi analozi inhibiraju enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktazu ("HMG-CoA reduktaza"). HMG-CoA reduktaza katalizira nastajanje mevalonske kiseline, jednog ranog intermedijera u biosintezi kolesterola. Lovastatin naročito ima prednost zbog toga što, kao rezultat njegove primjene, ne nakupljaju se biosintetski intermedijeri sa toksičnim skeletom koji nastaju u kasnijem stupnju biosinteze. Lovastatin također povećava broj LDL receptora na površini stanične membrane koji uklanjaju LDL kolesterol koji cirkulira u krvi i tako indiciraju smanjenje razine kolesterola u krvnoj plazmi.

Lovastatin se rutinski proizvodi fermentacijom. GB 2,046,737 iznosi da se lovastatin može proizvesti u nekim sojevima koji pripadaju rodu *Monascus*, npr., putem *M. ruber* 1005 uzgajan između 7° i 40°C. Kao medij za kulturu upotrijebljena je vodena otopina glukoze, peptona, kukuruznog iscjetka i amonijevog klorida. Fermentacija se provodila 10 dana u aerobnim uvjetima i dobiveno je 87 mg lovastatina iz filtrata 5 litara fermentacijske smjese.

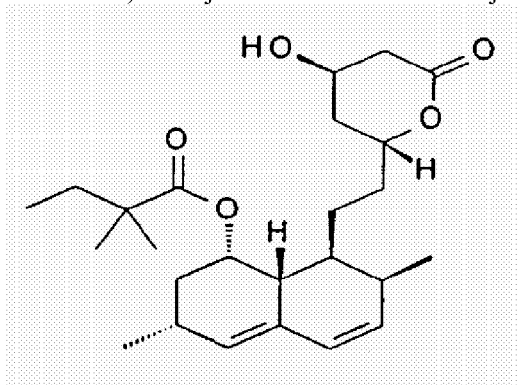
U.S. Patent. No. 4,294,926 iznosi biosintezu lovastatina preferirano primjenom mikroorganizama pod ulošnim brojevima ATCC 20541 ili 20542 koji pripadaju vrsti *Aspergillus terreus* u mediju za kulturu koji sadrži ugljikohidrate, npr., glukozu, fruktozu, maltozu, kao izvor ugljika; izvore dušika, npr., kvasac, hidrolizirani kvasac, hidrolizirani kazein, kukuruzni iscjedak i mineralne soli, npr., kalcij karbonat, magnezij sulfat, kobalt, željezo i manganove soli na temperaturi 20-37°C. Slični postupci su opisani u U.S. Patent Nos. 4,420,491; 4,342,767; 4,319,039 i 4,294,846 gdje se fermentacije provode 3-5 dana u mediju koji sadrži 1-6% ugljikohidrata i 0.2 - 6 % izvora dušika.

Njemački patent No. 4,402,591 iznosi biosintezu lovastatina pomoću mikroorganizama koji pripadaju rodu *Pleurotus*, npr., *P. ostreatus*, *P. sapidus* i *P. sača*, na 25 - 35°C kroz 7-14 dana vremena kultiviranja na površinskim ili uronjenim kulturama.

Kanadski patent No. 2,129,416 iznosi preparaciju lovastatina pomoću mikroorganizma koji pripada rodu *Coniothyrium*, npr., pod uložnim brojem *Coniothyrium firecklii* ATCC 74227 na mediju za kulturu koji sadrži 3 - 15 % glukoze, 0.54 % peptona, 0.5 - 5 % amilaze, 0.2 - 1 % amonijevog sulfata, 0.01 - 0.1 % magnezijevog sulfata, 0.05 - 0.2 % sredstva protiv pjenjenja, 0.2 - 1.5% L-izoleucina, 0.2 - 1.5 % L-aspartanske kiseline u pH rasponu 5-6. Prema primjerima, koncentracija aktivnog sastojka u fermentacijskoj smjesi bila je unutar 19 - 430 mg/litar.

Mađarski patent No. HU 208,997 iznosi primjenu holotipnog soja *Aspergillus obscurus* označenog kao MV-1, uloženo pod brojem NCAIM (P) F 0011B9. Fermentacija se preferirano provodi u mediju koji sadrži ekstrakt kvasca i ili pepton i/ili kazein kao izvor(e) dušika i glukozu i/ili maltozu i sukrozu kao as izvor(e). Aktivnost smjese na kraju uzgoja na laboratorijskom nivou je između 400 - 850 mg/litar.

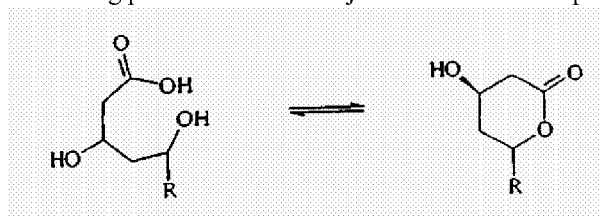
Simvastatin je sintetski analog lovastatina gdje je 8-acilna jedinka 2,2-dimetilbutiril. Simvastatin je još moćniji inhibitor HMG-CoA reduktaze nego lovastatin. Simvastatin je kemijski označen kao 2,2-dimetilbutanska kiselina (4R,6R)-6 [2(1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-heksahidro-2,6-dimetil-1-[2-(tetrahydro-4-hidroksi-6okso-2H-piran-2-il)etil]-1-naftalenil ester (CAS Registry No. 79902-63-9). Kemijska struktura simvastatina je:



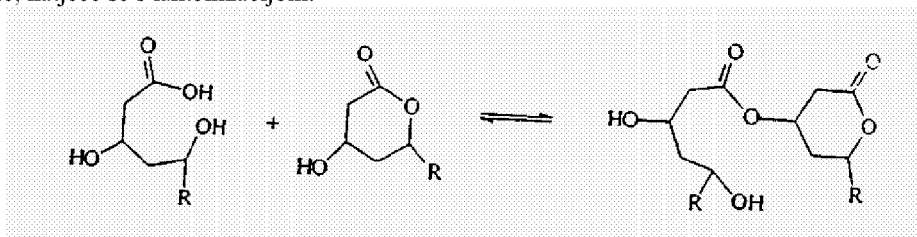
simvastatin
R N 79902-63-9

Simvastatin je sada komercijalno raspoloživ kao ZOCOR[®] na nekim tržištima. Preparacija simvastatina originalno je opisana u U.S. Pat. No. 4,444,784. Postupak uključuje deaciliranje lovastatina nakon čega slijedi aciliranje 2,2-dimetilbutiril jedinkom. Simvastatin je također prepariran putem alfa alkiliranja jedinke lovastatin estera kako je opisano u U.S. Pat. Nos. 4,582,915 i 4,820,850.

Nakon završetka fermentacije lovastatin je prisutan u fermentacijskoj smjesi u laktonskom i obliku kiseline. Otvoreni oblik hidroksi kiseline statina je biološki aktivna forma. Međutim, statini se općenito daju pacijentu u laktonskom obliku koji se prevodi u aktivni metabolit, oblik hidroksi kiseline, u tijelu. Tako, s obzirom da jedino laktonski oblik ima komercijalno značenje, kiselinski oblik se prevodi u lakton kroz proces poznat kao laktonizacija. Proces laktonizacije je ravnotežna reakcija gdje se otvoreni oblik dihidroksi kiseline prevodi u zatvoreni oblik laktona. S obzirom da je laktonizacija ravnotežni proces, mora se primijeniti neki način da se ravnoteža pomakne na laktonsku stranu jednadžbe i tako dobije visoko iskorištenje laktonskog produkta. Ova reakcija ravnoteže može se prikazati kako slijedi:



Laktonizacija je intramolekulska esterifikacija. Intermolekulska esterifikacija, koja dovodi do nastajanja dimera i više oligomerne vrste, natječe se s laktonizacijom:



Postupci laktonizacije poznati su u struci i dolje su raspravljene mnoge takve metode. Nakon laktonizacije lovastatina ili nakon sinteze simvastatina, statini se izoliraju primjenom tehnika kristalizacije poznatih u struci.

Postupci poznati u literaturi za laktonizaciju slobodne hidroksi kiseline ili njenih soli se provode u uvjetima visoke temperature, tj. zagrijavanje uz refluks s inertnim otapalima ili se kataliziraju jakim kiselinama kada se laktonizacija provodi pri temperaturi okoline. Postupak iznesen u U.S. Pat. No. 4,820,850 uključuje zagrijavanje slobodne kiseline ili njenih soli, npr. amonijeva sol, do temperature refluksa (obično 100 - 110°C) u ugljikovodičnim otapalima visokog vrelišta kao što je toluen 7 - 8 sati. Vjeruje se da je okolna kiselost kiseline odgovorna za laktonizaciju pri ovim visokim temperaturama. Dodatno, voda koja nastaje kao pokrajnji produkt reakcije se kontinuirano uklanja azeotropnim destiliranjem što potiskuje reakciju gotovo do potpunosti (pomiče položaj ravnoteže prema laktonskoj strani). Postupak laktonizacije pri toplinskim uvjetima temperatura refluksa komplicira se nastajanjem dimernih nečistoća koja snižavaju kvalitetu finalnog laktonskog produkta. Kada jednom nastane, dimernu nečistoću je teško ukloniti i često je prisutna u količinama između 0.4 do 0.08 % u produktu. Da se smanji dimerizacija, često se primjenjuju velika razrjeđenja u reakciji laktonizacije na štetu efikasnosti reakcije i postupka što je nedostatak kod proizvodnje u komercijalnim razmjerima.

U.S. Patent No. 4,916,239 iznosi laktonizaciju na sobnoj temperaturi tako da se slobodna amonijeva sol mevinke kiseline obrađuje u smjesi octene kiseline i vode i u prisutnosti jake kiseline kao katalizatora. Nakon što se postigne ravnoteža slobodna hidroksi kiselina - lakton, (reakcija je napredovala do konverzije 50%), postepeno se doda voda u količini koja je dovoljna da postigne kristalizaciju laktona iz reakcijskog medija. Uklanjanje laktona iz otopine pogoduje nastajanju laktona i tako pokreće laktonizaciju do završetka. S obzirom da se lakton kontinuirano uklanja iz otopine, minimizira se nastajanje dimera. Nedostaci ovog postupka proizlaze iz nepogodnosti korištenja jake kiseline kao katalizatora u sintezi na veliko. Jake kiseline kao katalizatori (npr. mravlja, fosforna, trifluorocena, sumporna, klorovodična, p-toluen, sulfonska, metansulfonska kiselina) koje se često koriste u količinama koje variraju od 1.2 do 1.5 molarnih ekvivalenata, mogu biti teške za rukovanje i mogu predstavljati probleme otpada neprihvatljive za okoliš, naročito na industrijskom nivou. Nadalje, suvišak katalizatora jake kiseline koji se upotrebljava, zahtijeva neutralizaciju dodavanjem jake baze prije filtriranja produkta. Dodatno, reakcija laktonizacije je samo oko 50 % kompletna nakon postizanja ravnoteže. Bilo kakvo brzo ili preuranjeno dodavanje vode može dovesti do ozbiljnih problema kristalizacije i filtriranja. Dodatno, reakcija i obrada koja slijedi traju oko 9-12 sati do potpunosti te se time smanjuje efikasnost postupka.

U.S. Patent 5,917,058 iznosi postupak laktonizacije koji izbjegava upotrebu jakih korozivnih kiselina i drastičnih uvjeta zagrijavanja. Postupak uključuje obrađivanje otvorenog oblika hidroksi kiseline statina, preferirano u obliku njihove amonijeve soli, octenom kiselinom pri inertnim bezvodnim uvjetima pri temperaturi okoline ili umjerenim temperaturama. Octena kiselina služi kao otapalo i kao katalizator. Laktonizacija teče bez dodavanja jakih kiselina kao katalizatora. Laktonizirani produkt se izolira nakon potpune reakcije dodavanjem protu otapala koje ima sposobnost da iskristalizira laktonizirani produkt. Iznesena protu otapala su voda, heksan, heptan ili cikloheksan. S obzirom da je laktonizacija ravnotežna reakcija, reakcijski pokrajnji produkti - voda i amonijak - trebaju se ukloniti da se ravnoteža pomakne na stranu laktona. Octena kiselina koja se koristi u postupku troši, na mjestu, amonijak što dovodi do stvaranja amonijevog acetata. Amonijev acetat, s obzirom na njegovu higroskopnu prirodu, apsorbira drugi nus-produkt vodu. Ovaj postupak je objavljeno da ima 85 - 95 % iskorištenje uz 95 - 98 % čistoću.

U.S. Patent 5,939,564 također iznosi postupak laktonizacije koji izbjegava upotrebu jakih korozivnih kiselina. Otvorena hidroksi kiselina u obliku svoje soli zagrijava se u organskom otapalu na temperaturi u rasponu od temperature okoline do temperature refluksa otapala u bezvodnim uvjetima. Ova smjesa se onda obrađuje blagim katalizatorom na temperaturama u rasponu od oko temperature okoline do oko 50°C. Blagi katalizatori su soli organskih baza s anorganskim ili organskim kiselinama kao što je piridin hidrobromid, piridin hidroklorid ili piridin p-toluen sulfonat. Laktonizirani produkt se onda istaloži dodavanjem vode i na kraju se kristalinični produkt sakupi iz smjese. Ovaj postupak proizvodi najviše 98.7 % čisti lovastatin.

Dok su gornji postupci laktonizacije smanjili opterećenje okoliša i dovode do poboljšanog iskorištenja i čistoće, ovi postupci još uvijek dovode do značajnog nastajanja dimera lovastatina. Dodatno, za vrijeme sinteze simvastatina iz lovastatina, dimerne nečistoće nastaju za vrijeme laktonizacije. Tako ostaje potreba za postupkom pročišćavanja koji smanjuje razinu dimernih nečistoća. Predmetni izum bavi se tom potrebom.

Sažetak izuma

Sada je nađeno da se dimerne nečistoće mogu ukloniti iz lovastatina ili simvastatina obrađivanjem slabim bazama koje selektivno hidroliziraju dimere bez istovremenog otvaranja prstena laktonskog prstena simvastatina ili lovastatina.

Preferirane slabe baze uključuju alifatske mono-ili di- ili triamine, aromatične amine, amonijeve hidroksid, plinoviti amonijak i vodenu otopinu gore navedenih sredstava.

Primjenom postupka pročišćavanja predmetnog izuma može se dobiti lovastatin ili simvastatin koji sadrži manje od oko 0.08 % dimernih nečistoća. Tako, drugi aspekt izuma pruža spojeve, lovastatin i simvastatin koji imaju manje od oko 0.08 % dimernih nečistoća.

5 Detaljan opis izuma

Kao što je gore prodiskutirano, poznati postupci za sintezu simvastatina ili laktonizaciju lovastatina dovode do nastajanja neželjenih dimernih nečistoća. Dimerne nečistoće se teško uklanjaju jer kristaliziraju zajedno s lovastatinom i simvastatinom. Predmetni izum pruža postupak za pročišćavanje lovastatina ili simvastatina koji smanjuje razinu ovih dimernih nečistoća. Predmetni izum pruža postupak za pročišćavanje lovastatina ili simvastatina u gotovo čistom laktonskom obliku. Postupak predmetnog izuma proizvodi lovastatin ili simvastatin sa manje od oko 0.08% dimernih nečistoća.

Postupak predmetnog izuma koristi lagano alkalne uvjete u smjesi otapala koja sadrži lovastatin ili simvastatin da hidrolizira lovastatin dimer ili simvastatin dimer i druge nečistoće slične esteru bez istovremenog otvaranja laktonskog prstena. Blago bazično sredstvo 0.4 molarnog ekvivalenta ili manje dodaje se u smjesu otapala da proizvede alkalne uvjete. Preferirana blago bazična sredstva uključuju alifatske mono-, di-ili triamine, aromatske amine, amonijev hidroksid, plinoviti amonijak i vodene otopine prethodnih sredstava i njihove smjese. Najviše preferirano blago bazično sredstvo je amonijev hidroksid.

Laktonski oblici simvastatina ili lovastatina ("statinski laktoni") se značajno razlikuju u topljivosti od oblika hidroksi kiseline i mogu se razdvojiti prema tome. Lovastatin dimer može se hidrolizirati u lovastatin hidroksi kiselinu, anhidrolovastatin i lovastatin lakton. Opaženi odnos anhidrolovastatin : lovastatin ovisi o prisutnosti vode. Prisutnost vode ograničena je jer pomaže otvaranje laktonskog oblika. Statinski laktoni dobiveni iz smjese otapala. Statinski laktoni mogu se izolirati kristalizacijom iz odgovarajućeg otapala primjenom postupaka poznatih u struci. Kristalizacija se može provoditi hlađenjem smjese otapala koja se koristi za hidroliziranje laktona. Alternativno, smjesa otapala koja se koristi za hidrolizu može se upariti i krutina resuspendirati u otopini za kristalizaciju. Preferirana otapala za kristalizaciju uključuju izobutil acetat, etanol, butilacetat, acetonitril, smjese prethodno navedenih otapala, smjese etanol - voda i smjese metanol - voda. Preferirana smjesa otapala je izobutil acetat : etanol uz omjer oko 3:1. Za kristalizaciju uz etanol i vodu preferirani omjer je 0.8 : 1.1. Za kristalizaciju uz metanol i vodu, preferirani omjer je 0.7 : 1.0. Preferirano kristalizacija se provodi na temperaturi oko -20°C do oko +25°C. Više preferirano kristalizacija se provodi na temperaturi oko -15°C do oko +15°C i najviše preferirano na oko -15°C do oko +5°C.

Drugi aspekt predmetnog izuma usmjeren je na upotrijebljenu smjesu otapala koja se koristi za pročišćavanje lovastatina ili simvastatina. U jednom aspektu izuma, smjesa otapala obuhvaća alkohol i drugu komponentu ili komponente otapala. Alkohol u smjesi otapala može biti bilo koji alkilni alkohol, aromatski alkohol ili smjesa takvih alkohola. Preferirani alkoholi uključuju, ali nisu na njih ograničeni, metanol, etanol, i-propanol, n-propanol, i-butanol, n-butanol, t-butanol ili njihove smjese. Najviše preferirani alkoholi su metanol i etanol. Preferirana smjesa otapala predmetnog izuma obuhvaća alkohol u količini od 1 - 70 v/v %. Više preferirano alkohol je prisutan u 5-50 v/v% i najviše preferirano alkohol je prisutan u 10-30 v/v %.

Druga komponenta otapala smjese otapala vjeruje se da sprečava hidrolizu ili otvaranje laktonskog prstena lovastatina i simvastatina. Preferirane komponente otapala, različito od alkohola u smjesi otapala, uključuju alkane, otapala alkilnih derivata i otapala esterskih derivata. Preferirana otapala uključuju diklormetan, dikloretan, kloroform, ugljik tetraklorid, acetonitril, eter, heptan, heksan, cikloheksan, aceton i butil-metil keton, metil acetat, etil acetat, propil acetat, i-butil acetat, n-butil acetat, t-butil acetat, metil formiat, etil formiat, propil formiat i njihove smjese. Najviše preferirana otapala su alkoholi kao što je metanol i etanol i acetati kao što je i-butil acetat i etil acetat.

Druga prednost predmetnog izuma je da smjesa otapala otapa više lovastatina i simvastatina nego čista otapala i može se također koristiti za kristalizaciju. Tako predmetni postupak dovodi do povećanog iskorištenja lovastatina i simvastatina u usporedbi s postupcima prethodno poznatim u struci.

Postupak predmetnog izuma dovodi do proizvodnje lovastatina i simvastatina koji sadrže manje nego oko 0.08% dimernih nečistoća. Tako jedan aspekt predmetnog izuma je usmjeren na spojeve lovastatina i simvastatina koji imaju manje nego oko 0.08% dimernih nečistoća.

PRIMJERI

Primjer 1

100-220 g lovastatina (u obliku laktona) otopi se u jednoj litri smjese otapala izobutil acetat : etanol uz omjer oko 3 : 1. Ova smjesa se zagrijava na 40 - 70°C. U otopinu se dodaje koncentrirana otopina amonijevog hidroksida 1.0 - 2.0 %

(računato prema aktivnoj supstanci). Ova otopina se miješa na 40 - 85°C 1 - 6 sati, onda se ohladi do 20 - 30°C kroz 1-3 sata. Suspenzija se dalje hladi na -5 do +10°C kroz 2-10 sati. Konačno hlađenje na -5 do -20°C se provodi 15 - 24 sati. Iskorištenje je 90%.

HPLC analiza otkriva da je lovastatin dimer smanjen ispod 0.08 %.

Primjer 2

100 - 220 g simvastatina (u obliku laktona) otopi se u jednoj litri smjese otapala izobutil acetat : etanol uz omjer oko 3 : 1. Ova smjesa se zagrijava na 40 - 70°C. U otopinu se doda koncentrirana otopina amonijevog hidroksida (0.1 - 3.0% računato prema aktivnoj supstanci). Ova otopina se miješa na 40 - 70°C 1 - 6 sati, onda se ohladi do 20 - 30°C za 1 - 3 sata. Suspenzija se dalje hladi na -5 do +10°C 2 - 10 sati. Konačno hlađenje na -5 do -20°C se provodi 15 - 24 sati. Iskorištenje je 90%. HPLC analiza otkriva da je simvastatin dimer smanjen ispod 0.08 %.

Primjer 3

Postupak iz primjera 1 ili 2 se provodi kao gore ali smjesa otapala se promijeni kako slijedi. Izobutil acetat se zamijeni jednim od sljedećih otapala ili njihovom smjesom : diklormetan, diklorethan, kloroform, ugljik tetraklorid, acetonitril, eter, heptan, heksan, cikloheksan, aceton, cikloheksanon, butilmetil keton, metil acetat, etil acetat, propil acetat, i-butil acetat, n-butil acetat, t-butil acetat, metil formiat, etil formiat, propil formiate ili drugi ester. Dalje, etanol se zamijeni jednim od sljedećih alkohola ili njihovom smjesom: alkilni i aromatski alkoholi uključujući metanol, etanol, i-propanol, n-propanol, i-butanol, n-butanol, t-butanol. Smjesa otapala koja se upotrijebi za hidrolizu se upari u vakuumu nakon miješanja na 40 - 85°C. Krutina se otopi u 20 puta etanola zagrijavanjem do 50°C. Statin se istaloži hlađenjem do 10 - 25°C i dodavanjem 28 puta vode. Kristali se filtriraju i osuše.

Primjer 4

Postupak prema primjerima 1 ili 2 se provodi sa sljedećim modifikacijama:

Amonijev hidroksid se zamijeni alifatskim mono-ili di- ili triaminom, aromatskim aminom ili vodenom otopinom gore navedenih amina, ili plinovitim amonijakom.

Primjer 5

Postupak prema primjerima 1 ili 2 se provodi ali alkohol je prisutan u 1 - 70 v/v % u smjesi otapala. Uz sadržaj 5% etanola, iskorištenje je 94%. HPLC analiza otkriva da je lovastatin dimer ispod 0.08%.

PATENTNI ZAHTEJEVI

- Postupak za smanjivanje dimernih nečistoća u lovastatinu ili simvastatinu **naznačen time** da obuhvaća:
 - otapanje ili suspendiranje lovastatina ili simvastatina koji sadrže više od 0.08% dimernih nečistoća u smjesi otapala;
 - obrađivanje navedene otopine ili suspenzije blagom bazom; i
 - izoliranje lovastatina ili simvastatina koji sadrži manje od oko 0.08% dimernih nečistoća.
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da se blaga baza dodaje u smjesu otapala uz miješanje navedene smjese otapala ili miksiranje navedene otopine.
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da dalje obuhvaća korak izoliranja lovastatina ili simvastatina iz navedene smjese otapala pomoću kristalizacije.
- Postupak prema zahtjevu 2 **naznačen time** da se korak miješanja ili miksanja odvija na temperaturi od oko 5°C do oko točke vrelišta navedene smjese otapala.
- Postupak prema zahtjevu 2 **naznačen time** da se korak miješanja ili miksanja provodi 1 do 10 sati.
- Postupak prema zahtjevu 3 **naznačen time** da se navedena kristalizacija provodi na temperaturi od oko -20°C do oko +25°C.
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da smjesa otapala obuhvaća alkohol i drugu komponentu otapala.
- Postupak prema zahtjevu 7 **naznačen time** da smjesa otapala obuhvaća alkohol u količini od oko 1 do oko 70 v/v%.
- Postupak prema zahtjevu 7 **naznačen time** da se navedeni alkohol izabere iz grupe koja sadrži alkanole, aromatske alkohole ili smjesu navedenih alkohola.
- Postupak prema zahtjevu 7 **naznačen time** da se navedeni alkohol izabere iz grupe koja sadrži metanol, etanol, i-propanol, n-propanol, i-butanol, n-butanol, t-butanol ili njihovu smjesu.
- Postupak prema zahtjevu 7 **naznačen time** da se navedena komponenta otapala izabere iz grupe koja se sastoji od estera ili smjese estera, acetonitrila, smjese estera i daljnjih komponenata otapala, smjese acetonitrila i daljnjih komponenata otapala, smjese jednog estera i acetonitrila, smjese više estera i acetonitrila ili smjese estera i daljnjih komponenata otapala.

12. Postupak prema zahtjevu 11 **naznačen time** da se ester izabere iz grupe koja sadrži metil acetat, etil acetat, propil acetat, i-butil acetat, n-butil acetat, t-butil acetat, metil formiat, etil formiat, propil formiat i njihove smjese.
13. Postupak prema zahtjevu 11 **naznačen time** da se komponenta otapala izabere iz grupe koja sadrži diklormetan, dikloretan, kloroform, ugljik tetraklorid, acetonitril, eter, heptan, heksan, cikloheksan, aceton i butil-metil keton i njihove smjese.
14. Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da se bazično sredstvo izabere iz grupe koja sadrži alifatske mono-, di- ili triamine, aromatske amine, amonijev hidroksid, plinoviti amonijak, vodenu otopinu bilo kojeg od prethodnih i njihove smjese.
15. Postupak za statin izabran iz grupe koja se sastoji od lovastatina ili simvastatina **naznačen time** da obuhvaća:
- otapanje ili suspendiranje statina u smjesi otapala koja obuhvaća 1-70% alkohola izabranog iz grupe koja sadrži metanol, etanol, i-propanol, n-propanol, i-butanol, n-butanol, t-butanol i njihovu smjesu; i drugo otapalo izabrano iz grupe diklormetan, dikloretan, kloroform, ugljik tetraklorid, acetonitril, eter, heptan, heksan, cikloheksan, aceton i butil-metil keton, metil acetat, etil acetat, propil acetat, i-butil acetat, n-butil acetat, t-butil acetat, metil formiat, etil formiat, propil formiat; i smjesu navedenih otapala;
 - dodavanje blage baze izabrane iz grupe što sadrži alifatske mono-, di- ili triamine, aromatske amine, amonijev hidroksid, plinoviti amonijak, vodenu otopinu bilo kojeg od prethodnih i njihove smjese;
 - obrađivanje otopine; i
 - izoliranje lovastatina ili simvastatina iz navedene smjese otapala kristalizacijom ili taloženjem na oko -20°C do oko +25°C.

SAŽETAK

- Postupak za snižavanje razina dimernih nečistoća u statinu do manje od 0.08% obrađivanjem statina koji sadrži više od 0.08% dimernih nečistoća blagom bazom u prikladnoj smjesi otapala.