

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2004-350**
(22) Přihlášeno: **10.03.2004**
(40) Zveřejněno: **12.10.2005**
(**Věstník č. 10/2005**)
(47) Uděleno: **02.08.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.09.2007**
(**Věstník č. 37/2007**)

(11) Číslo dokumentu:

298 382

(13) Druh dokumentu: **B6**

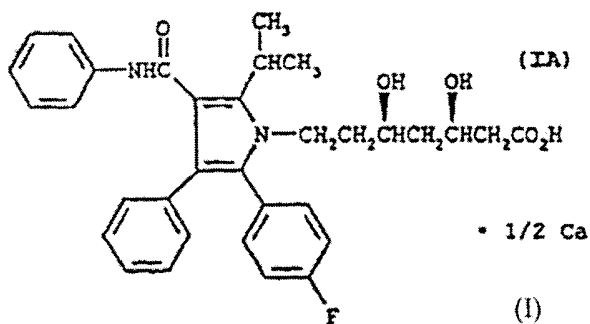
(51) Int. Cl.:
C07D 207/325 (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:
WO 97/03960; WO 02/83638; EP 1235800; WO 0071116.

- (73) Majitel patentu:
Zentiva, a. s., Praha, CZ
(72) Původce:
Veverka Miroslav Ing. CSc., Bratislava, SK
Šimon Peter Prof. Ing. DrSc., Bratislava, SK
Jorík Vladimír Ing. CSc., Bratislava, SK
(74) Zástupce:
Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

- (54) Název vynálezu:
Způsob přípravy amorfnní formy hemivápenaté soli atorvastatinu a její stabilizace

- (57) Anotace:
Způsob přípravy amorfnní formy hemivápenaté soli atorvastatinu, z libovolné polymorfnní modifikace hemivápenaté soli atorvastatinu roztavením při teplotě 438 K až 483 K, pod atmosférou inertního plynu s následným ochlazením taveniny rychlostí 10 až 100 K/min. Amorfnní forma se stabilizuje tavením s 0,1 až 50 % hmotnostními oxidu hořečnatého.



CZ 298382 B6

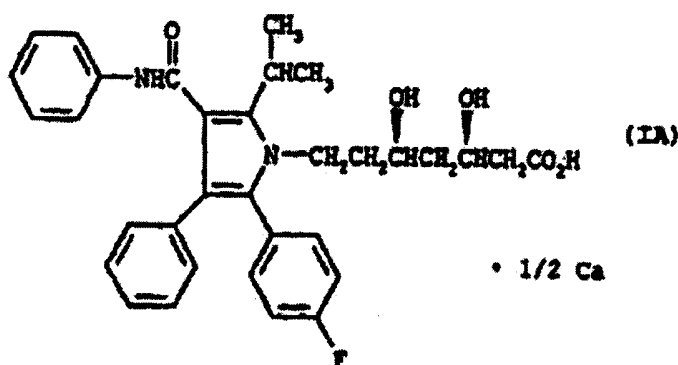
Způsob přípravy amorfní formy hemivápenaté soli atorvastatinu a její stabilizace

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy amorfní formy atorvastatinu a její stabilizace. Stabilizaci možno použít pro přípravu substance nebo v kapalných a pevných lékových formách.

Dosavadní stav techniky

Hemivápenatá sůl (3R,5R) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny vzorce I je známa pod nechráněným názvem atorvastatin nebo hemivápenatá sůl atorvastatinu.



Tato sůl je známým antihypercholesterolemikem, které bylo popsáno v patentech US 4 681 893 a US 5 273 995.

Postup přípravy krystalických forem této sloučeniny je zveřejněn v řadě patentů, např. US 5 969 156, US 6 121 461. Krystalové formy podle uvedených patentů jsou mnohem stabilnější než forma amorfní. Amorfní forma je však v některých případech formou žádoucí. Bylo zjištěno, že krystalické formy jsou méně rozpustné než forma amorfní, což způsobuje rozdílné disoluční charakteristiky a problémy při biologické dostupnosti. (Konno T., Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 2003–2007.)

Patentový spis WO 97/03960 uvádí způsob přípravy amorfní formy atorvastatinu a jeho hydrátu rozpouštěním krystalické formy I v nehydroxylovém rozpouštědle a po jeho odstranění se získá požadovaná amorfní forma. Preferována jsou rozpouštědla jako tetrahydrofuran a směs tetrahydrofuran a toluen.

Podobný proces je popsán v WO 00/71116 a spočívá v rozpuštění atorvastatinu vápenaté soli v nehydroxylovém rozpouštědle, např. tetrahydrofuranu a smíchání vzniklého roztoku s nepolárním rozpouštědlem. Amorfní forma se odfiltruje.

WO 01/42209 popisuje přípravu amorfní formy rozpouštěním krystalické formy I v methanolu a vysrážením s etherem. V postupu podle WO 03/099785 se rozpustí krystalický a/nebo amorfní atorvastatin v alifatickém ketonu s následným zahuštěním.

Nevýhodou uvedených procesů je používání velikých objemů neekologických rozpouštědel; bylo též zjištěno, že postup není konstantně reprodukovatelný.

Spis US 5 273 995 uvádí přípravu hemivápenaté soli atorvastatinu srážením odpovídající kyseliny nebo jejích solí alkalických kovů s vodným roztokem chloridu vápenatého, nespécifikuje však vzniklou formu.

5 Patentový spis WO 02/059087 uvádí způsob přípravy nekystalické formy vápenaté soli atorvastatinu přes chemický intermediát atorvastatinu. Postupy přípravy amorfni formy podle uvedených patentových spisů používají veliké objemy rozpouštědel a vedou k atorvastatinu s vysokým obsahem zbytkových rozpouštědel.

10 V patentu US 6 126 971 je deklarována malá stabilita substance atorvastatinu, charakterizuje se citlivost na světlo (UV), teplo, vlhkost, nízké pH. Řešením podle patentu jsou mechanické směsy s bazickými anorganickými látkami. Preferovány jsou hydroxidy, oxidy, uhličitany vápenaté, hořečnaté a lithné. Preferován je uhličitán vápenatý, i všechny příklady uvádějí atorvastatin vápenatý a uhličitán vápenatý. Přidávají se také antioxidanty (anisol, askorbát). V nárocích však není uveden oxid hořečnatý a není uvedeno, zda atorvastatin je v amorfni formě.

15 WO 03/097039 uvádí, že když je atorvastatin v amorfni formě, pak kompozice podle US 6 126 971 obsahující uhličitán vápenatý nevykazují dostatečnou stabilitu. Jako řešení navrhuje kompozice s pH 11, obsahující hydroxidy, karbonáty nebo fosfáty alkalických kovů.

20 WO 02/072073 uvádí problémy neekvivalence forem a dále to, že léková forma obsahující krystalický a/nebo amorfni atorvastatin má obsahovat takové látky, aby pH dosáhlo minimálně $pK_a + 1$.

25 WO 01/93859 uvádí jako zdroj nestability oxid uhličitý, vedoucí k snížení hodnoty pH a tvorbě laktonu atorvastatinu. Uvádí některé aplikační problémy kompozic s vysokým obsahem alkalických látek.

30 Patentová přihláška US 2002/0132359 nárokuje použití absorbéru kyslíku pro látky ze skupiny statinů, atorvastatin však není uveden.

Český užitný vzor 13674 se zabývá stabilizovaným balením atorvastatinu, které může obsahovat atorvastatin v převážné amorfni formě a oxid hořečnatý v množství 0,1 až 50 % hmotn.

35 Je zřejmé, že dosavadní řešení problému stability atorvastatinu byla především zaměřena na zamezení snížení pH a oxidační stabilitu. Nestabilita atorvastatinu je podle výše uvedených patentů způsobena zvýšenou citlivostí k aciditě prostředí (tvorba laktonu), k oxidaci vzdušným kyslíkem a transformaci amorfni formy.

40 Bylo zjištěno, že řešení problému kompozic amorfni vápenaté soli atorvastatinu s látkami zamezujícími snížení pH a/nebo kombinace s ochranou vůči vzdušnému kyslíku není dostatečné. Navíc se ukázalo, že tato řešení nezajišťují stabilitu lékové formy přípravku s amorfni formou účinné látky. Získaná amorfni forma se za podmínek dlouhodobého skladování může transformovat na semikrystalickou až krystalickou formu a lze tedy očekávat, že bude přinejmenším touto

45 fází kontaminována. Podobně při přípravě lékové formy „mokrou cestou“ a nebo kompresi amorfni formy může docházet k transformaci této formy.

Způsoby přípravy popsané ve známém stavu techniky umožňují tedy nespécifickou přípravu amorfni formy s vysokým obsahem zbytkových rozpouštědel a její stabilizaci.

50 Uvedené nedostatky řeší předkládaný vynález, poskytující postup přípravy amorfni formy atorvastatinu a její stabilizaci bez prokazatelných příměsí semikrystalických a/nebo krystalických forem. Bylo zjištěno, že když se atorvastatin připraví postupem podle vynálezu, je možné získat stabilizovanou amorfni formu reprodukovatelně s vysokým a definovaným obsahem amorfni fáze.

55

Podstata vynálezu

5 Vynález se týká způsobu přípravy amorfnní formy atorvastatinu, spočívající v tavení jakékoliv polymorfnní formy atorvastatinu, a její stabilizace v přítomnosti oxidu hořečnatého.

10 Podstatou vynálezu je způsob přípravy amorfnní formy atorvastatinu a její stabilizace, spočívající v tom, že se libovolná krystalická modifikace hemivápenaté soli atorvastatinu roztaví při teplotě 438 K až 483 K pod atmosférou inertního plynu a tavenina se následně ochladí rychlostí 10 až 100 K/min a atorvastatin vápenatý v amorfnní formě se izoluje. K amorfnní formě se za účelem stabilizace přidá 0,1 až 50 hmotnostních % oxidu hořečnatého a směs se homogenizuje.

15 Podle jiného provedení je možno alternativně vyrobit amorfnní formu atorvastatinu a stabilizovat ji postupem, který spočívá v tom, že se libovolná krystalická modifikace vápenaté soli atorvastatinu za přítomnosti 0,1 až 50 hmotnostních % oxidu hořečnatého roztaví při teplotě 438 K až 483 K pod atmosférou inertního plynu a takto připravená tavenina se následně ochladí rychlostí 10 až 100 K/min, načež se odpovídající homogenní tuhá směs oxidu hořečnatého a atorvastatinu vápenatého izoluje.

20 Amorfnní formu, získanou postupem podle vynálezu, je možno použít obvyklým způsobem k přípravě lékových forem ve formě tablet nebo kapslí s obsahem 1 až 60 hmotnostních % hemivápenaté soli atorvastatinu.

25 Pro další zvýšení stability může léková forma dále obsahovat absorbér kyslíku.

Kvalitu připravené amorfnní formy atorvastatinu bez prokazatelných příměsí semikrystalických a/nebo krystalických forem a její stabilizaci postupem podle vynálezu dokumentují následující měření obvyklými technikami.

30 Charakteristický práškový difraktogram takto získané amorfnní formy je demonstrován na obrázku 1. Rentgenový difrakční profil prášku (XRPD) byl stanoven na přístroji PHILIPS PW1730/PW1050, s Bragg–Brentanovou geometrií záření Cu ($K\alpha$) Ni filtr, s automatizovaným sběrem dat, při napětí: 40 kV, proud 35 mA, s rychlostí posunu goniometru $1/2^\circ$ za minutu a časovou konstantou 1. Mez detekce alternativní krystalické formy se pohybuje pod 2 %. Metoda tedy zajišťuje, že obsah amorfnní formy je minimálně 98 %.

35 Kvalita vyrobené amorfnní formy atorvastatinu stabilizované s 5 % oxidu hořečnatého je potvrzena infračervenou spektroskopií s Fourierovou transformací (FTIR) na obr. 2. Spektra byla snímána na spektrometru Nicolet USA, typ Impact 410. Podmínky měření: technika KBr tablety, 16 scanů, rozlišení 4/cm (reciproké cm), pozadí tableta KBr.

45 Průběh DSC při chlazení je na obr. 3. Analýza diferenciální entalpie (DSC) byla provedena na přístroji Perkin Elmer DSC 7, kalibrovaného k In a Sn. Pro kalorimetrické měření bylo použito 1,725 mg, v Al–kelímku, rozmezí teplot 40 až 200 °C, při rychlosti zahřívání 10 °C/min.

Přehled obrázků na výkresech

50 Obr. 1 znázorňuje rentgenový práškový diagram amorfnní formy atorvastatinu, získané postupem podle příkladu 1.

Obr. 2 znázorňuje FTIR spektrum amorfnní formy atorvastatinu, získané postupem podle příkladu 2 stabilizované s 5% oxidu hořečnatého.

55 Obr. 3 znázorňuje DSC záznamy pro postup podle příkladu 4.

Příklady provedení vynálezu

5 Příklad 1

Vzorek 2,2 g hemivápenaté soli atorvastatinu formy I se zahřívá při teplotě 453 K pod atmosférou argonu 0,3 hodiny. Tavenina se ochladí s rychlostí chlazení 12 K/min a vzniklý tuhý roztok se pomele na velikost částic $<0,5\mu\text{m}$ pod atmosférou argonu. Produkt je charakterizován XRPD záznamem na obr. 1.

Příklad 2

15 Vzorek 1,8 g hemivápenaté soli atorvastatinu formy VIII a 0,36 g oxidu hořečnatého (specifický povrch BET $<25\text{ m}^2/\text{g}$) se zahřívá při teplotě 467 K pod atmosférou dusíku 0,25 hodiny. Tavenina se ochladí kapalným dusíkem a vzniklý tuhý roztok se mikronizuje. Produkt je charakterizován na obsah krystalického podílu metodou XRPD.

20

Příklad 3

Ze vzorku 1,1 g hemivápenaté soli atorvastatinu formy I se postupem jako v příkladu 1 připraví amorfnní forma. Přidá se 0,5 g *magnesii oxidum leve* a směs se homogenizuje pod atmosférou argonu v homogenizátoru. Produkt je charakterizován na obsah krystalického podílu metodou XRPD.

Příklad 4

30

Tavil se vzorek formy I při teplotě 453 K, s následující rychlostí chlazení taveniny:

Rychlost chlazení K/min	ΔH tání	% amorfnního podílu
(Originální krystalická forma I	77,4	0)
1	8,4	89,0
5	2,8	96,0
10	2,0	98,0

40 Získané produkty jsou charakterizovány na obsah krystalického podílu metodou XRPD. Obr. 3 znázorňuje DSC záznamy pro různou rychlost ochlazování taveniny.

Příklad 5

45 Postupem jako v příkladu 1 se připraví 1,1 g hemivápenaté soli atorvastatinu, která se mikronizuje s oxidem hořečnatým v hmotnostním poměru uvedeném v tabulce 1. Kontrolní DSC měření takto stabilizované amorfnní formy a amorfnní formy v režimu:

1. ohřev 50–170 °C, 10 K/min
 50 chlazení 170–50 °C, 10 K/min
 2. ohřev 50–170 °C, 10 K/min

Stabilizaci amorfnní formy přidavkem oxidu hořečnatého dokumentuje tabulka 1. Při měření směsi bylo Δc_p přepočteno na jednotku hmotnosti.

Tabulka 1

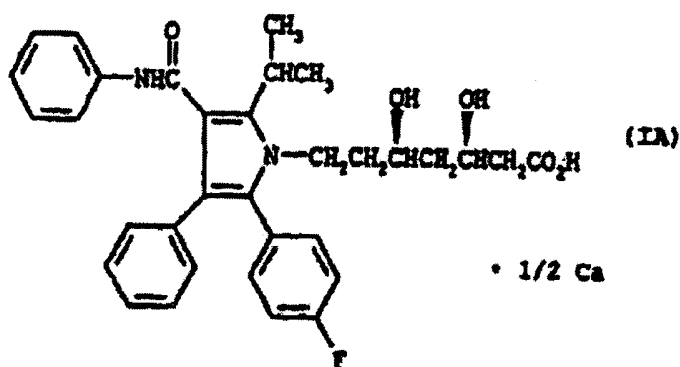
vzorek (poměr)	T_g [°C]	Δc_p [J K ⁻¹ g ⁻¹]
Příklad 1	142,9	0,344
Příklad 1 +CaCO ₃ (1:1,10)	143,6	0,268
Příklad 1+MgO (1:0,86)	143,2	0,215
Příklad 1+MgO (1:5,19)	143,8	0,124
Příklad 1+MgO (1:10,29)	143,9	0,181

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Způsob přípravy amorfni formy hemivápenaté soli atorvastatinu vzorce I



(I)

15

vyznačující se tím, že se roztaví hemivápenatá sůl atorvastatinu při teplotě 438 K až 483 K pod atmosférou inertního plynu a následně se tavenina ochladí rychlostí 10 až 100 K/min.

20

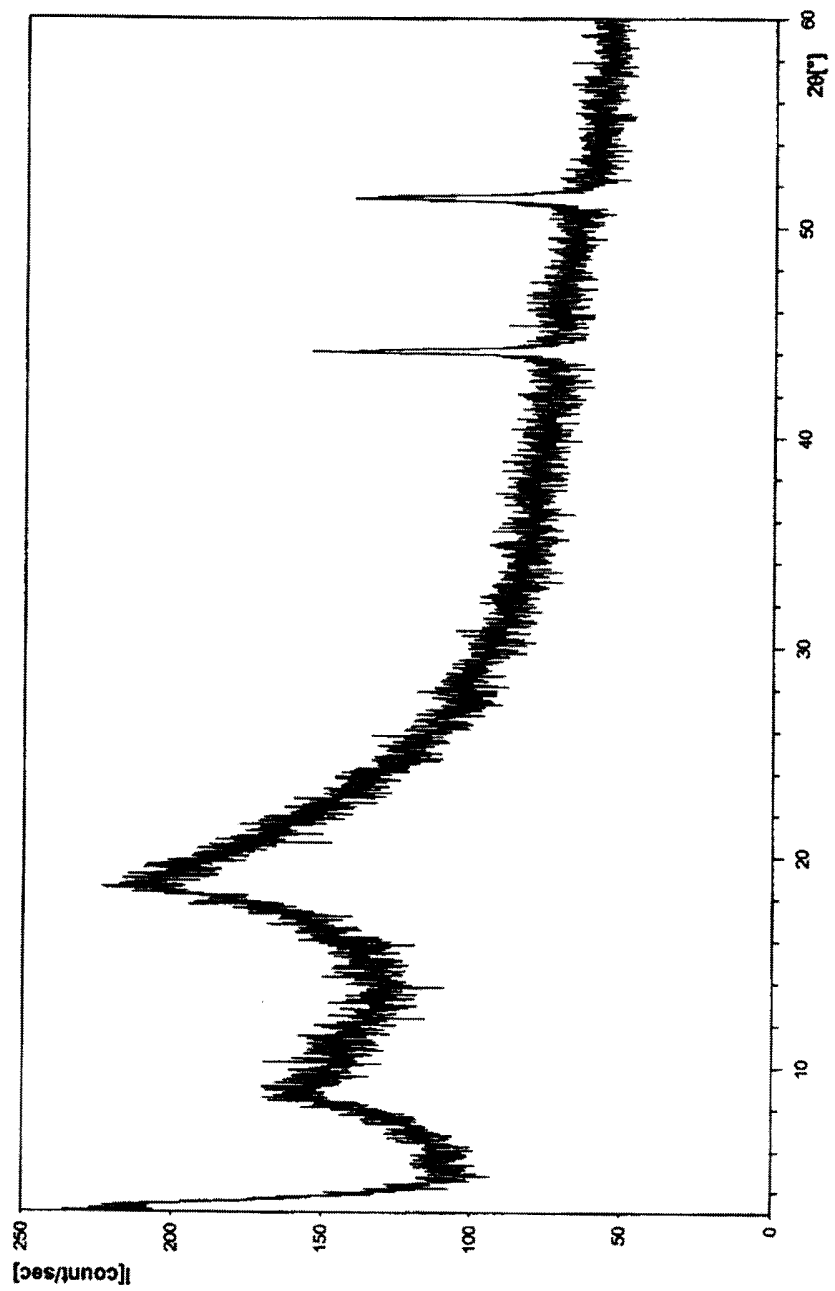
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se roztaví hemivápenatá sůl atorvastatinu s 0,1 až 50 % hmotnostními oxidu hořečnatého.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se použije 5 až 15 % hmotnostních oxidu hořečnatého.

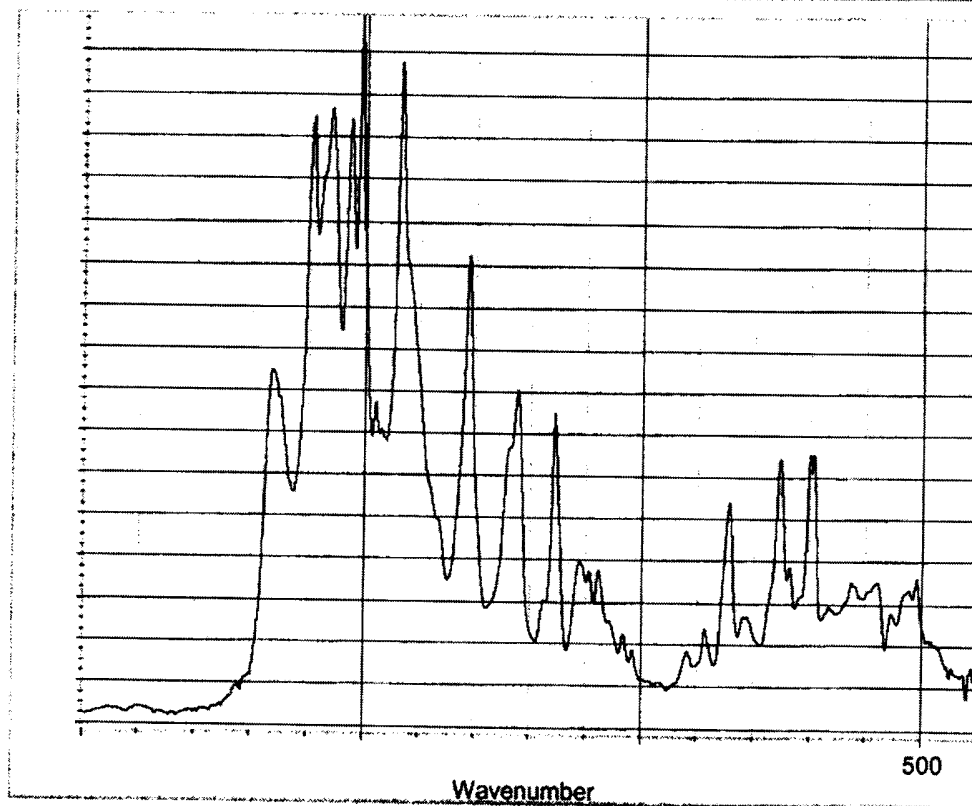
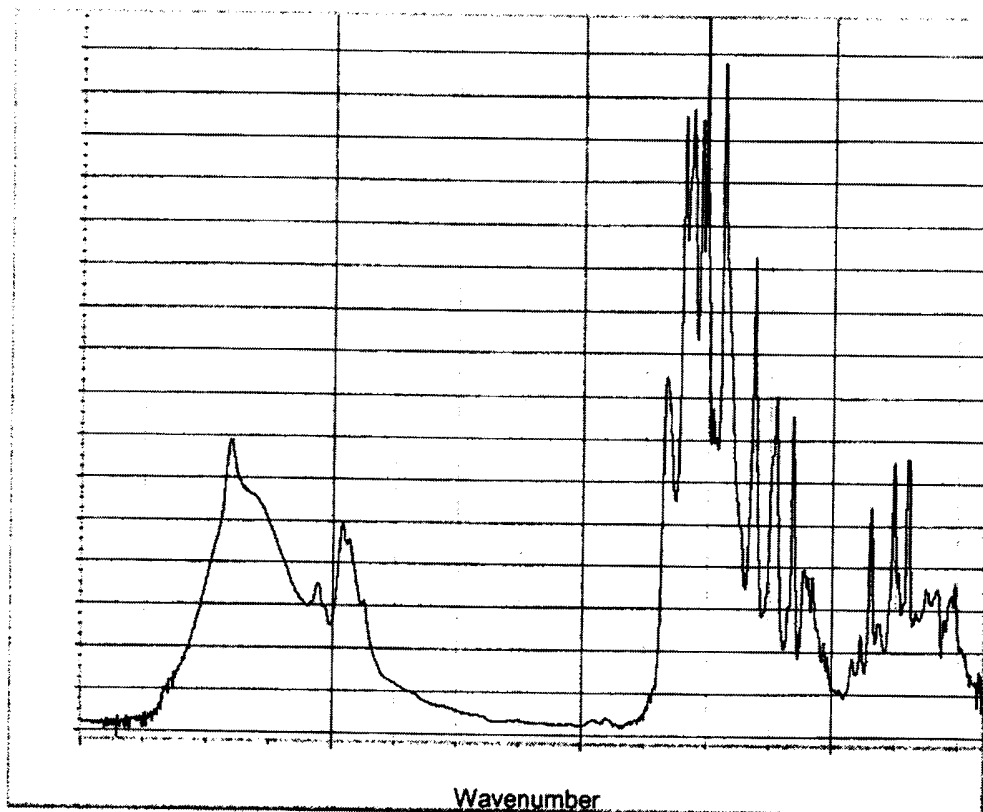
25

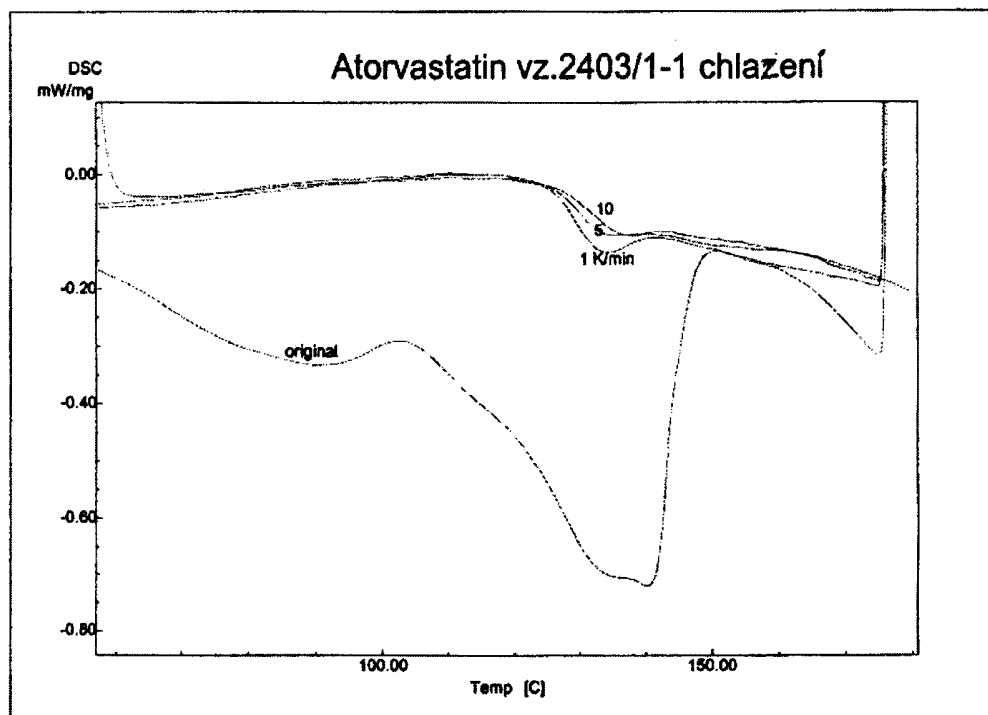
3 výkresy

Obr. 1.



Obr. 2.





Obr.3.

Konec dokumentu