

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.01.2010**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **27.07.2011**  
(Věstník č. 30/2011)

(21) Číslo dokumentu:

**2010-40**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

**C07D 207/34** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k. s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Stach Jan, Praha 9, CZ

Holan Martin, Praha 15 - Horní Měcholupy, CZ

Havlíček Jaroslav, Praha 4, Chodov, CZ

Šimek Stanislav, Praha 10, CZ

Linek Jan, Praha 15 - Horní Měcholupy, CZ

Brusová Hana, Praha 9 - Kbely, CZ

Rádl Stanislav, Květnice, CZ

Dubovská Michaela, Praha 10, CZ

Prokopová Alena, Praha 10, CZ

Říha Jaroslav, Praha 10, CZ

Šebek Pavel, Praha 6, CZ

(74) Zástupce:

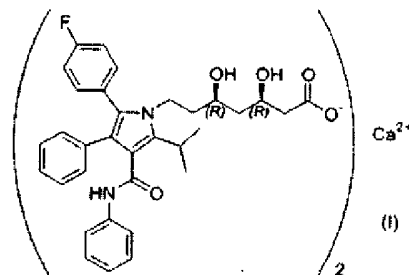
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a  
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská  
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob průmyslové výroby amorfni formy  
hemivápenaté soli (3R,5R) 7-[3-fenyl-4-  
fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-  
isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-  
dihydroxyheptanové kyseliny (atorvastatinu)  
s nízkým povrchem a jeho použití v léčové  
formě**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu průmyslové výroby většího množství  
amorfni formy hemivápenaté soli (3R,5R) 7-[3-fenyl-4-  
fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-  
dihydroxyheptanové kyseliny (atorvastatinu v zorce I) s  
nízkým povrchem založeného na řízeném srážení a jeho  
použití v léčové formě.



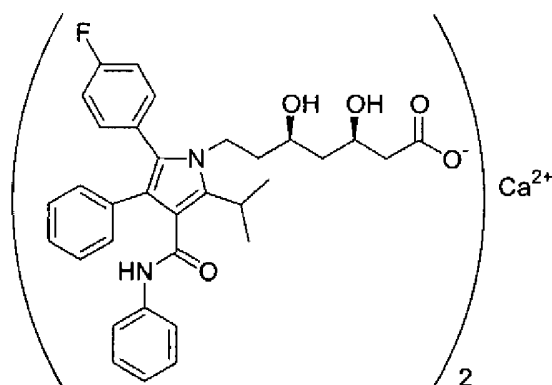
**Způsob průmyslové výroby amorfní formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylcarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny (atorvastatinu) s nízkým povrchem a jeho použití v lékové formě**

**Oblast techniky**

Vynález se týká způsobu průmyslové výroby většího množství amorfní formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylcarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny atorvastatinu vzorce I s nízkým povrchem založeného na řízeném srážení a jeho použití v lékové formě.

**Dosavadní stav techniky**

Atorvastatin I je významným představitelem hypolipidemických a hypocholesterických léčiv a je předmětem řady patentů.



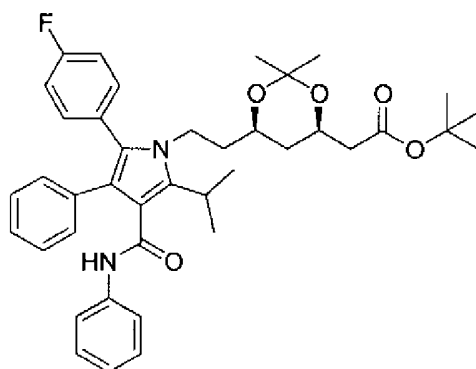
(I)

Podle způsobu provedení je získán atorvastatin v některé z krystalických forem, nebo atorvastatin amorfní. V původních patentech US 4 681 893 a US 5 273 995 není zmínka o formě substance získané podle těchto patentů. V pozdějších patentech US 5 969 156 a US 6 121 461 popisujících krystalické formy atorvastatinu se uvádí, že substance získané podle původních patentů byla amorfní. V patentu EP 0 839 132 popisujícím nový způsob získání amorfní formy atorvastatinu rozpuštěním krystalického atorvastatinu a jeho sušením je opět opakováno, že původní patenty vedou k amorfnímu atorvastatinu, že však je tento způsob špatně reprodukovatelný. Možnost získání amorfního atorvastatinu rozpuštěním krystalického atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle, odpaření a namletí popsaná v EP 0 839 132 má nevýhodu ve značném tepelném namáhání substance vedoucí ke vzniku řady rozkladných produktů, což má za následek nevyhovující čistotu takto získaného amorfního atorvastatinu.

Příhláška firmy Egis (WO 01/28999 A1) popisuje získání amorfního atorvastatinu krystalizací z nižších alkoholů, při opakování postupu jsme však získali částečně krystalické vzorky.

Další atraktivní možností získání amorfního atorvastatinu je sprejové sušení roztoku atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle s použitím inertního nosného plynu, například dusíku, popsané v PV 2005-094. Nevýhodou tohoto postupu je nutnost investičně náročné sprejové sušárny a značná spotřeba inertního plynu.

V současné době je patentově chráněno velké množství různých krystalových modifikací (např. US 5 969 156; US 6 121 461; WO 01/36384 A1; WO 03/004470), přesto je pro některé aplikace (EP 0 839 132) nebo z patentových důvodů vhodné použití amorfni formy atorvastatinu. Již v původním patentu US 4 681 893 je zmíněna možnost přečištění nevyhovující substance rozpuštěním v ethylacetátu a srážením hexanem. V podstatě stejným způsobem s použitím různých rozpouštědel pro rozpuštění atorvastatinu a anti-rozpouštědel pro srážení je získán amorfni atorvastatin i podle přihlášek firem Lek (WO 01/42209 A1), Ranbaxy (WO 00/71116 A1), Biocon (WO 02/057228 A1), Cadila (WO 02/08367 A1; WO 02/08368 A1) a Morepen (WO 03/018547 A2). V některých případech je uváděna i opačná možnost, kdy je do rozpouštědla v němž se atorvastatin nerozpouští vůbec nebo pouze omezeně (anti-rozpouštědlo) přikapáván roztok atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle (WO 02/057228 A1, CZ 2002-413). V některých případech se koncentrovaný roztok atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle nezískává rozpouštěním krystalického nebo semikrystalického atorvastatinu, ale je získán přímo v posledním reakčním stupni výroby atorvastatinu (CZ 2002-413, WO 03/018547 A2), čímž nedochází k porušování patentových nároků patentů popisujících příslušné krystalové formy. V našem patentu (CZ 296967; WO 03/068739; EP 1 470 106; US 7 208 608; AU 2003/213986; UA 76826) jsme při výrobě roztoku atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle vycházeli z (3*R*,5*R*) tert-butyl (6-{2-[3-phenyl-4-phenylcarbamoyl-2-(4-fluorophenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-ethyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetatu (II).



(II)

Nejvýhodnější průmyslově využitelnou metodou se tedy jeví metoda srážení diskutovaná výše. Značnou nevýhodou výše uvedených postupů získání amorfniho atorvastatinu srážením je ale fakt, že při výrobě větších množství (řádově kilogramů) je již obtížné dosáhnout homogenity získaného amorfniho atorvastatinu. Navíc v některých případech vzniká špatně filtrovatelný produkt, popřípadě se ze získaného amorfniho produktu obtížně odstraňují zbytková rozpouštědla. Většinu těchto nevýhod vyřešila PV 2003-987 (UV CZ 13296) chránící postup založený na srážení amorfniho atorvastatinu vháněním roztoku atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle do vhodného anti-rozpouštědla pod tlakem vhodného plynu s využitím speciálního zařízení, jehož princip byl také součástí uvedené PV. Přesto, že takto vyrobený atorvastatin je vhodný pro současně vyráběné lékové formy, ukázalo se, že pro jiné typy lékových forem je vhodnější amorfni atorvastatin s nižším specifickým povrchem. Jedná se zejména o lékové formy s prodlouženým účinkem.

Tento vynález popisuje nový, zlepšený způsob výroby amorfni formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylcarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny (atorvastatinu vzorce I) s nízkým specifickým povrchem vhodný pro průmyslové využití, který by neměl uvedené nevýhody, a jeho použití v lékové formě.

### **Podstata vynálezu**

Předmětem vynálezu je nový způsob výroby amorfni formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylcarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny s nízkým specifickým povrchem vhodný pro průmyslové využití založený na srážení a optimalizované izolaci, a jeho použití v lékové formě. Amorfni forma atorvastatinu vzorce I s nízkým specifickým povrchem je zejména vhodná pro lékové formy, kde je potřeba pomalého uvolňování účinné látky.

Celý tento postup obsahuje:

- a) získání roztoku atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, a to buď rozpouštěním krystalického nebo amorfniho atorvastatinu, nebo je tento roztok získán přímo v posledním reakčním stupni výroby atorvastatinu
- b) vysrážení amorfniho atorvastatinu vhnáním tohoto roztoku atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle do vhodného anti-rozpouštědla pod tlakem vhodného plynu s využitím zařízení popsaného v PV 2003-987 (UV CZ 13296) za přesně definovaných podmínek
- c) přidání rozpouštědla do reakční směsi tak, aby amorfni atorvastatin vykazoval rozpustnost v rozmezí 0 až 4 g na 1 l použité směsi rozpouštědel
- d) v míchání vyloučeného atorvastatinu ve směsi rozpouštědel po dobu 0,5 h až 10 h.
- e) v přidání antirozpouštědla tak, aby poměr antirozpouštědlo/rozpouštědlo byl alespoň 2
- f) v promytí získaného produktu tak, aby poměr ethylacetátu a pentanu ve filtračním koláči byl v definovaném rozmezí 0 až 4 % hmotn.
- g) v standardním usušení produktu

Bylo překvapivě zjištěno, že při vystavení vysráženého atorvastatinu systému směsi rozpouštědel, kde atorvastatin je mírně rozpustný, dochází k postupnému snižování specifického povrchu vysráženého produktu. Po opětovném přidání antirozpouštědla dojde ke stabilizaci vzniklého produktu z hlediska velikosti povrchu a při standardně provedené izolaci s dobrým promytím antirozpouštědlem se získá reprodukovatelně amorfni atorvastatin se specifickým povrchem od 4 m<sup>2</sup>/g do 10 m<sup>2</sup>/g.

### **Podrobnější popis vynálezu.**

Při výrobě atorvastatinu podle PV 2003-987 se ukázalo, že amorfni atorvastatin vykazoval obvykle povrch od 15 do 39 m<sup>2</sup>/g (Tabulka 1). Pokusné měření povrchu substance ukázalo překvapivě souvislost s obsahem zbytkových rozpouštědel ve filtračním koláči před sušením hotového produktu. Naopak se neprokázal vliv míchání či velikosti trysky na povrch produktu. Ukázalo se, že difference specifického povrchu amorfni v stávající výrobě atorvastatinu jsou způsobeny obsahem zbytkových rozpouštědel před izolací produktu, v našem případě poměrem ethylacetátu a pentanu. V případě, že izolovaný produkt obsahoval větší množství ethylacetátu, při sušení docházelo k selektivnímu odsušení pentanu a docházelo k snížení povrchu amorfniho atorvastatinu (Tabulka 2).

Tabulka 1:

| Šarže    | Sg<br>m <sup>2</sup> /g |
|----------|-------------------------|
| 1 130606 | 28,8                    |
| 1 140606 | 38,8                    |
| 1 150606 | 34,2                    |
| 1 160606 | 29,4                    |
| 1 170706 | 33,4                    |
| 1 180706 | 28,0                    |
| 1 010907 | 32,8                    |
| 1 010508 | 16,6                    |
| 1 020508 | 15,6                    |
| 1 030608 | 15,3                    |

S<sub>g</sub>...celkový specifický povrch

Tabulka 2:

| Pokus | Velikost<br>specifického<br>povrchu<br>m <sup>2</sup> /g | Hmotnostní<br>poměr<br>EtAc/pentan<br>(%) |
|-------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 61    | 15,5                                                     | 7,8                                       |
| 62    | 28,4                                                     | 6,8                                       |
| 63    | 19,3                                                     | 8,0                                       |
| 64    | 58,4                                                     | 4,0                                       |
| 65    | 67,5                                                     | 3,4                                       |
| 66    | 54,9                                                     | 4,4                                       |
| 67    | 46,4                                                     | 4,5                                       |
| 68    | 42,7                                                     | 4,9                                       |

Popis pokusu 61 – 68: Atorvastatin (0,3 kg) rozpuštěný v ethylacetátu (1l) se srážel tryskou pod tlakem dusíku do pentanu ( 7 l), produkt byl izolován na nuči a promýván pentanem, měřen byl poměr pentan/ethylacetát před sušením ve filtračním koláči. Produkt usušen ve vakuu a změřen povrch.

Třebaže je při sušení možno dosáhnout snížení povrchu, pakliže je poměr ethylacetátu k pentanu vyšší, takový proces není reprodukovatelný, neboť při poměru větším než 10 % hrozí riziko vzniku gelovitého produktu, který již nelze dále použít. Při měření rozpustnosti atorvastatinu v systému ethylacetát/pentan se ukázalo, že atorvastatin se v systému začíná rozpouštět při překročení poměru ethylacetátu/pentan 0,5 (Tabulka 3).

Tabulka 3:

| EtAc/pentan (l/l) | Rozpustnost g/l |
|-------------------|-----------------|
| 0,25              | 0               |
| 0,33              | 0               |
| 0,5               | 0               |
| 1                 | 0,5             |
| 1,13              | 2,1             |
| 1,27              | 4               |
| 1,33              | 5,2             |
| 1,5               | 14              |

Při dalších pokusech se překvapivě ukázalo, že při vystavení sráženého atorvastatinu o specifickém povrchu cca 22 m<sup>2</sup>/g systému rozpouštědel, v kterém se začíná atorvastatin rozpouštět, dochází k snižování povrchu produktu (Tabulka 4)

Tabulka 4:

| Vzorek | Vstupní specifický povrch m <sup>2</sup> /g | Pentan/Ethylacetát (l/l) | Doba míchání | Velikost specifického povrchu m <sup>2</sup> /g |
|--------|---------------------------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------------------------------|
| AS 139 | 22,5                                        | 1,2                      | 2h           | 10,1                                            |
| AS 140 | 22,5                                        | 1,4                      | 2h           | 13,6                                            |
| AS 141 | 22,6                                        | 1,6                      | 2h           | 15,2                                            |
| AS 142 | 22,6                                        | 1                        | 2h           | 5,2                                             |
| AS 143 | 22,6                                        | 1                        | 1h           | 5,0                                             |

Popis experimentu: amorfni atorvastatin (100 g) míchán ve směsi ethylacetát/pentan, po 2 h (1h) doředěno pentanem na poměr 2 : 1 (pentan/EtAc) a odsáto, promyto pentanem (2 x 500 ml) a sušeno ve vakuu. Hmotnostní poměr ethylacetát/pentan ve filtračním koláči po promytí vždy pod 3 %.

Reprodukovatelný proces tudíž zahrnuje vystavení amorfního produktu systému rozpouštědel, ve kterém je atorvastatin omezeně rozpustný, po určitou dobu tak, aby bylo dosaženo vhodného povrchu, přidání anti-rozpouštědla ke stabilizaci vzniklého povrchu a izolaci produktu. Stabilizace anti-rozpouštědlem v suspenzi je nutná, protože nestabilizovaný amorfni produkt při odsátí rychle kolabuje do gelovité formy.

Celkový specifický povrch  $S_g$  byl změřen po opracování vzorku při objemovém průtoku helia 1,5 l/h. Měření celkového specifického povrchu bylo prováděno na komerčním přístroji Pulse Chemisorb 2700 fy Micromeritics, který pracuje na principu dynamické, chromatografické metody. Celkový specifický povrch byl určován z naměřených údajů o fyzisorpci dusíku při třech různých parciálních tlacích v oblasti platnosti rovnice BET a při teplotě 77 K. Pro matematické zpracování naměřených dat a pro určení celkového specifického povrchu byl použit linearizovaný tvar rovnice BET.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přednostní alternativy výroby atorvastatinu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

### **Příklady provedení vynálezu**

#### **Příklad 1**

Amorfní atorvastatin (100 g) s povrchem  $22,5 \text{ m}^2/\text{g}$  míchán ve směsi ethylacetát/pentan (500 ml/600 ml), po 2 h doředěno pentanem (400 ml) a odsáto, promyto pentanem (2 x 500 ml) a sušeno ve vakuu. Získáno 91 g amorfního atorvastatinu vzorce I o specifickém povrchu  $10,1 \text{ m}^2/\text{g}$ . Hmotnostní poměr ethylacetát/pentan ve filtračním koláči po promytí 2,8 %.

#### **Příklad 2**

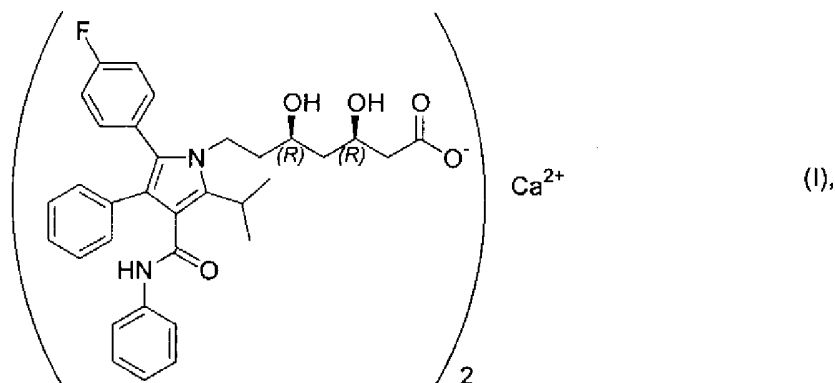
Amorfní atorvastatin (100 g) s povrchem  $22,5 \text{ m}^2/\text{g}$  míchán ve směsi ethylacetát/pentan (500 ml/500 ml), po 1 h doředěno pentanem (500 ml) a odsáto, promyto pentanem (2 x 500 ml) a sušeno ve vakuu. Získáno 93 g amorfního atorvastatinu vzorce I o specifickém povrchu  $5,0 \text{ m}^2/\text{g}$ . Hmotnostní poměr ethylacetát/pentan ve filtračním koláči po promytí 2,6 %.

#### **Příklad 3**

K naváženému esteru II (500 g) byl přidán THF (7,5 l) a po rozpuštění veškeré látky byla přilita 10% HCl (1620 ml) za míchání během 5 minut. Směs byla míchána 6 h 15 min při teplotě  $23^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$  a během 10 minut byl přidán 40% roztok NaOH (1 l) za mírného chlazení tak, že teplota nepřestoupila  $31^\circ\text{C}$  a směs byla míchána za samovolného ochlazování 14 hodin. Po této době byla přilita demineralizovaná voda (15 l) a heptan (5 l). Po protřepání necháno odstát, organická vrstva byla odlita a vodná fáze opět extrahována směsí heptanu (4 l) a THF (1 l). Vodná fáze obsahující sodnou sůl atorvastatinu byla extrahována ethylacetátem (4 l a 4 x 2 l). Ethylacetátový extrakt byl protřepán 3 x roztokem octanu vápenatého v demineralizované vodě (100 g octanu v 500 ml vody). Promyto demineralizovanou vodou (2 x 500 ml) a po důkladném oddělení vody sušeno  $\text{CaSO}_4$  (1 kg). Po 1 h sušení zfiltrováno, sušidlo bylo promyto 1 l ethylacetátu a extrakt byl zahuštěn na objem cca 1600 ml. Takto připravený roztok atorvastatinu byl tlakem dusíku pomocí trysky nastříknut do míchaného pentanu (4 l). Po sražení byl přidán ethylacetát (2,8 l) a směs byla míchána 2h. Po doředění pentanem (10 l) byl produkt odsát, promyt pentanem (5 x 6 l) a sušen ve vakuu, získáno bylo 405 g amorfního atorvastatinu o specifickém povrchu  $4,3 \text{ m}^2/\text{g}$ .

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby amorfní formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylcarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny známé pod nechráněným názvem atorvastatin vzorce I,



vyznačující se tím, že roztok atorvastatinu v rozpouštědle je tlakem plynu, s výhodou dusíku, vháněn do anti-rozpouštědla pomocí zařízení a sražený amorfni atorvastatin je poté vystaven systému rozpouštědlo/anti-rozpouštědlo, ve kterém je omezeně rozpustný, po určitou dobu, následně je suspenze naředěna anti-rozpouštědlem, odfiltrována, promyta anti-rozpouštědlem a sušena.

2. Způsob podle nároků 1, vyznačující se tím, že uvedené rozpouštědlo je rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel, kde rozpustnost atorvastatinu je větší než 1 g na 1 l.

3. Způsob podle nároků 1, vyznačující se tím, že uvedené anti-rozpouštědlo je rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel, ve kterém se rozpustí méně než 0,1 g atorvastatinu na 1 l.

4. Způsob podle nároků 2, vyznačující se tím, že rozpouštědlem je ethylacetát nebo jeho směs s tetrahydrofuranem.

5. Způsob podle nároků 3, vyznačující se tím, že anti-rozpouštědlem je pentan.

6. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že sražený amorfni atorvastatin o určitém specifickém povrchu je vystaven systému rozpouštědel, ve kterém je jeho rozpustnost v rozmezí 0 až 4 g na 1 l, po dobu 5 minut až 10 h.

7. Amorfni forma hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylcarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny - atorvastatinu vzorce I vyrobený způsobem podle nároků 1 až 6 se specifickým povrchem v rozmezí od 4 do 10 m<sup>2</sup>/g.

8. Farmaceutická orální kompozice s obsahem účinné látky 1 až 80 % hmotn. amorfni formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylcarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny (atorvastatinu - I) popsané v nárocích 1-7.