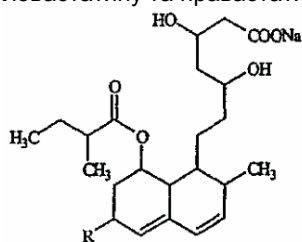


Даний винахід відноситься до способу приготування натрієвих солей статинів, а саме, компактину, ловастатину та правастатину, які мають формулу:



Ia

R = H
R = CH₃
R = OH

"Статини" є сімейством сполук, що звичайно є інгібіторами 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А ((HMG-CoA) редуктази, ензиму, що обмежує швидкість у біосинтезі холестерину. Як інгібітори HMG-CoA редуктази, статини можуть зменшувати рівень холестерину плазми у різних видів ссавців, у тому числі людей, і тому є ефективними у лікуванні гіперхолестеринемії.

Із усіх відомих "статинів" лише два виготовляються прямо шляхом ферментації. Це ловастатин (якого називають мевіноліном або монаколіном-К) та компактин (якого називають також мевастатином або ML-236B). Інші статини виготовляють хімічним чи ензимним способом як похідні від ловастатину або компактину. Одним із них є правастатин, який знайшов прихильність нещодавно як більш потенціальний інгібітор HMG-CoA редуктази, ніж ловастатин або компактин, і розкритий [у патенті США №4,346,227].

Приготування натрієвих солей цих сполук було описано [у патентах США номери 4,448,979; 4,346,227; та 4,447,626]. Способи використовують застосування лугів, кислот, розчинів, іонообмінної хроматографії з наступною операцією висушування виморожуванням, використовуючи як сировинний матеріал або лактонову, або метил- ефірну форму правастатину.

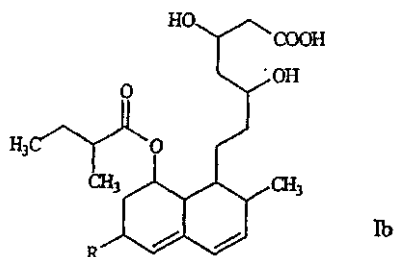
Далі, [патент США №4,432,996] описує спосіб приготування натрієвих солей компактину. Цей спосіб використовує як вихідний матеріал компактин лактонову форму і має у своєму складі утворення натрієвої солі, використовуючи гідроксид натрію, та наступне його відділення шляхом висушування "у вакуумі".

Спосіб відділення, про який повідомлено досі, має у своєму складі повне видалення розчинника або шляхом висушування виморожуванням, або висушуванням під вакуумом. Крім того, для здійснення роботи спосіб має складну процедуру екстрагування і є неекономічним у масштабі комерційного виробництва із-за великої кількості стадій. Ця операція потребує багато часу, а також у промисловому масштабі потребує інтенсивного капітального обладнання.

Недавнє промислове впровадження хімічно синтезованих інгібіторів HMG-CoA редуктази спричинило потребу у розробці високопродуктивних способів виробництва статинів на основі ферментації. Методики покращання способів включають, але не є обмежувачими, покращання виробництва мікроорганізмів, розширення масштабів способу, покращання середовища культури або спрощення способу регенерації на потоці.

Об'єктом даного винаходу є вирішення проблем, пов'язаних з попереднім рівнем техніки та забезпечення спрощеного та ефективного способу приготування натрієвих солей цих статинів, використовуючи умови, які є звичайними при оперуванні у промисловому масштабі.

Даний винахід специфічно описує спосіб приготування і відділення натрієвих солей статинів формули Ia. Спосіб має у своєму складі контактування розчину гідроксидно кислотної форми статинів формули Ib



Ib

з натрій 2-етилгексаноатом та регенерацію відповідних натрієвих солей статинів із їх розчину.

Відповідно до даного винаходу вихідним матеріалом є гідроксикислотна форма статинів, вона утворюється або in situ із лактонової форми або іншого складного ефіру чи солей статину. Натрій 2-етилгексаноат приготований за способами, відомими в літературі.

Розчинники, які можна використовувати, звичайно вибирають в залежності від розчинності гідроксикислотної форми статинів і переважно є органічними. розчинниками, що не змішуються з водою. До таких розчинників належать хлоровані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан, дихлоретан та інш.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол; кетони, такі, як метил етил кетон, метил ізобутил кетон; або складні ефіри, такі, як етил ацетат, бутил ацетат, ізопропіл ацетат або ізобутил ацетат, або їх суміші. З економічної точки зору кращим розчинником є етил ацетат.

Для того, щоб покращати будь-який аспект цього винаходу, із способом цього винаходу можуть бути використані методи, відомі у техніці. Наприклад, для забезпечення повної кристалізації суспензію можна охолодити до фільтрування або краще використати "антирозчинник", що не змішується з розчинником. Анти-

розчинник переважно вибирають із групи розчинників, подібних до ацетону та ацетонітрилу; при цьому найкращим є ацетон або розчинники, що не змішуються з водою, подібні до ефіру та гексану.

Наступні приклади ілюструють даний винахід, не обмежуючи сферу дії винаходу.

Приклад 1

Приготування натрієвої солі правастатину (Ia , $R=OH$)

5г лактонової форми правастатину, виділеної у вигляді сировинного продукту із ферментаційного бульйону видів *Streptomyces*, суспензували у 15мл суміші метанол:вода (1:2), яка містить приблизно 3% вагових гідроксиду натрію. Реакційну суміш нагріли до 35°C і збовтували впродовж 40-60 хвилин, поки закінчиться гідроліз РН розчину відрегулювали до приблизно 4,0, використовуючи концентровану хлористоводневу кислоту. Гідрокси кислотну форму правастатину екстрагували у етил ацетаті шляхом збовтування впродовж 20-30 хвилин і висушили над безводним сульфатом натрію. Стехіометричну кількість натрій 2-етил гексаноату додали до шару етил ацетату і обережно збовтали при кімнатній температурі впродовж 2 годин, поки з'явився осад натрієвої солі правастатину. Суспензію охолодили до 5-10°C, далі збовтали впродовж 60 хвилин і продукт відфільтрували, промили і висушили, і одержали 2,8г натрієвої солі правастатину у вигляді сухого порошку.

Приклад 2

Якщо процес проводять, як описано у прикладі 1, до стадії, коли з'являється осад натрієвої солі правастатину, то 12,5мл ацетону додають до суспензії, охолоджують до 5-10°C і збовтують впродовж 60 хвилин. Продукт відділяють фільтруванням і одержують приблизно 3,2г натрієвої солі правастатину у вигляді сухого порошку.

Приклад 3

Приготування натрієвої солі компактину (Ia , $R=H$)

5г лактонової форми компактину, виділеної у сировинній формі із ферментативного бульйону виду *Penicillium*, суспензували у 15мл суміші метанол:вода (1:2), що містить приблизно 3% гідроксиду натрію. Реакційну суміш нагріли до 35°C і збовтували, поки гідроліз закінчився. РН розчину відрегулювали до приблизно 4,0, використовуючи концентровану хлористоводневу кислоту. Гідроксикислоту компактину екстрагували в етил ацетаті і висушили над безводним сульфатом натрію. Стехіометричну кількість натрій 2-етил гексаноату додали до етил ацетату і обережно збовтали, поки з'явився осад натрієвої солі компактину. Суспензію охолодили до 5-10°C і збовтали впродовж 60 хвилин. Приблизно 2,5г натрієвої солі компактину виділили у вигляді сухого порошку.

Приклад 4

Якщо процес проводять так, як детально описано вище, до стадії, коли з'являється осад натрієвої солі компактину, то 12,5мл ацетону додають до суспензії та охолоджують до 5-15°C, збовтують впродовж 60 хвилин і виділяють приблизно 2,9г натрієвої солі компактину у вигляді сухого порошку.

Приклад 5

Приготування натрієвої солі ловастатину (Ia , $R=CH_3$)

5г лактонової форми ловастатину, виділеної із ферментативного бульйону виду *Aspergillus*, суспензували у 15мл суміші метанол:вода (1:2), яка містить приблизно 3% гідроксиду натрію. Реакційну суміш нагріли до 35°C і збовтали, поки закінчився гідроліз. РН розчину відрегулювали до приблизно 4,0, використовуючи концентровану хлористоводневу кислоту. Гідроксикислоту ловастатину екстрагували у етил ацетаті і висушили над безводним сульфатом натрію. Додали стехіометричну кількість натрій 2-етил гексаноату до етил ацетату і обережно збовтали, поки з'явився осад натрієвої солі ловастатину. До суспензії додали 12,5мл ацетону. Суспензію охолодили до 5-10°C і збовтали впродовж 60 хвилин. Виділили приблизно 4,0г натрієвої солі ловастатину у вигляді сухого порошку.

Хоча даний винахід описаний відносно його специфічного втілення, певні модифікації та еквіваленти можуть бути очевидними для спеціалістів даної галузі і можуть бути включені у зону дії даного винаходу.