



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71041 (13) C2

(51) 7 C07D207/34, A61K31/40

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АМОРФНОГО АТОРВАСТАТИНУ

1

(21) 2002054418
(22) 05.12.2000
(24) 15.11.2004
(86) PCT/IB00/01797, 05.12.2000
(31) P-9900271
(32) 10.12.1999
(33) SI
(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.
(72) Пфлаум Златко, SI
(73) ЛЕК ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЕНД КЕМІКАЛ КОМ-ПАНІ Д.Д., SI
(56) WO, 97 03960, A1, 06.02.1997
US, 5 385 929, 31.01.1995
(57) 1. Спосіб одержання аторвастатину в аморфній формі, який включає:
а) одержання розчину аторвастатину в одному чи кількох розчинниках першого типу, в яких аторвастатин вільно розчиняється;
б) одержання суміші зазначеного розчину аторвастатину з одним чи кількома розчинниками другого типу, в яких аторвастатин не розчиняється або дуже мало розчиняється, так що аторвастатин випадає в осад;
в) відділення осаду, утвореного на етапі (б), від суміші розчинників;
який **відрізняється** тим, що розчинником другого типу є ефірний розчинник.
2. Спосіб за п. 1, який додатково включає:
д) висушування одержаного аморфного продукту.
3. Спосіб за пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що зазначену суміш на етапі (б) одержують шляхом додання одного чи кількох розчинників другого типу до розчину аторвастатину.
4. Спосіб за пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що зазначену суміш на етапі (б) одержують шляхом додання розчину аторвастатину до одного чи кількох розчинників другого типу.
5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що етап (а) включає дві стадії:
і) одержання розчину аторвастатину в одному чи кількох розчинниках першого типу, і
іі) одержання суміші шляхом додавання одного чи кількох розчинників другого типу до зазначеного розчину аторвастатину так, що аторвастатин все ще є розчинним у зазначеній суміші розчинників.
6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що етап (б) включає такі дві стадії:

2

і) одержання першої суміші шляхом додавання одного чи кількох розчинників другого типу до розчину етапу (а) так, що аторвастатин все ще є розчинним, і
іі) додавання ще одного чи кількох розчинників другого типу так, що аторвастатин випадає в осад.
7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що концентрацію аторвастатину у зазначених одному чи кількох розчинниках першого типу доводять до діапазону від 0,1 до 150 г/л.
8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що етап (а) включає стадію концентрування розчину аторвастатину для одержання більш концентрованого розчину.
9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що зазначений один чи кілька розчинників першого типу включають принаймні один розчинник, вибраний з групи, що складається з полярних або хлорвмісних розчинників.
10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що зазначений один чи кілька розчинників першого типу включають принаймні один низькомолекулярний спирт.
11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що зазначений низькомолекулярний спирт є метанолом і/або етанолом.
12. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що зазначений полярний розчинник є апротонним розчинником.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що зазначеним полярним апротонним розчинником є ацетон.
14. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що одним з зазначених розчинників другого типу є діетиловий ефір.
15. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що одним з зазначених розчинників другого типу є діізопропіловий ефір.
16. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що загальна кількість зазначених розчинників другого типу принаймні у 4 рази перевищує загальну кількість названих розчинників першого типу.
17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що загальна кількість зазначених розчинників другого типу у 5-12 разів перевищує загальну кількість названих розчинників першого типу.

(13) C2

(11) 71041

(19) UA

Даний винахід стосується нового способу приготування аторвастатину в аморфній формі.

Аторвастатин - речовина із хімічною назвою [R-(R*, R*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1Н-пірол-1-гептанової кислоти гемікальцієва сіль - відома як інгібітор HMG-CoA редуктази і використовується в якості антигіперхолестеринемічного засобу. Способи приготування аторвастатину і ключові проміжні сполуки розкриті в патентах США №№: 5,003,080; 5,097,045; 5,103,024; 5,124,482; 5,149,837; 5,155,251; 5,216,174; 5,245,047; 5,248,793; 5,280,126; 5,342,952 та 5,397,792. Аторвастатин, як правило, готують у вигляді його кальцієвої солі, оскільки вона дозволяє у зручній спосіб включати аторвастатин до фармацевтичних композицій, наприклад, таблеток, капсул, порошків і т.і. для перорального введення.

Аторвастатин може існувати в аморфній формі або в одній з кристалічних форм (Форма I, Форма II, Форма III та Форма IV), які розкриті в патентних заявках РСТ WO-A-97/3958 та WO-A-97/3959. Відомо, що аморфні форми в ряді фармацевтичних речовин виявляють різні властивості щодо розчинення і біодоступності порівняно з кристалічними формами (Konno T., Chem Pharm Bull., 1990, 38: 2003-2007). Для деяких терапевтичних показань біодоступність є одним з ключових параметрів, що визначають форму, в якій речовина повинна застосовуватись у фармацевтичній композиції. Оскільки способи кристалізації і приготування, відповідно, аморфної речовини іноді важно здійснити, а одержуваний продукт являє собою аморфно-кристалічну суміш, тобто кристалічну форму замість аморфної, існує постійна потреба у способах, які б забезпечували приготування аторвастатину в аморфній формі без одночасного утворення кристалічних форм або перетворення кристалічних форм на аморфну.

Аторвастатин є речовиною, дуже мало розчинною у воді, і було виявлено, що кристалічні форми менш розчинні, ніж аморфна, а це може викликати проблеми із біодоступністю аторвастатину в тілі. Було виявлено, що приготування аморфного аторвастатину відповідно до раніше розкритих способів не є стало відтворюваним, отже, було розроблено спосіб перетворення кристалічних форм аторвастатину (утворених шляхом синтезу аторвастатину) на аморфну форму. Спосіб описаний в патентній заявці РСТ WO-A-97/3960 і полягає в розчиненні кристалічної форми аторвастатину в негідроксильному розчиннику та одержанні аморфного аторвастатину після вилучення розчинника. Більш прийнятний негідроксильний розчинник вибирається з групи, яка складається з тетрагідрофурану і сумішей тетрагідрофурану та толуолу. Недолік зазначеного вище способу полягає, передусім, у застосуванні небезпечних для довкілля розчинників. Крім того, навіть після тривалого висушування за суворих умов одержуваний аморфний аторвастатин все ще містить негідроксильний розчинник.

Мета цього винаходу полягає в забезпеченні вдосконаленого способу одержання аторвастатину в більш аморфному стані порівняно з зазначеними вище способами попереднього рівня техніки.

Ці та інші завдання вирішуються даним винаходом.

Мета цього винаходу досягається завдяки способу приготування аторвастатину в аморфній формі, який включає:

а) приготування розчину аторвастатину в одному чи кількох розчинниках першого типу, в яких аторвастатин вільно розчиняється;

б) приготування суміші зазначеного розчину аторвастатину з одним чи кількома розчинниками другого типу, в яких аторвастатин не розчиняється або дуже мало розчиняється, так що аторвастатин випадає в осад;

с) відділення осаду, утвореного на етапі (б), від суміші розчинників.

Подальші цілі досягаються більш прийнятними варіантами втілення, викладеними у залежних від п. 1 пунктах формули винаходу.

Нижче наводиться стислий опис креслень.

Фіг. 1: Дифрактограма аморфного аторвастатину, одержаного у спосіб відповідно до цього винаходу.

Фіг. 2: Дифрактограма кристалічного аторвастатину (кристали Форми I).

Рентгеноструктурні вимірювання здійснювали за допомогою пристрою для вимірювання дифракції рентгенівських променів на порошку (Siemens D-5000), використовуючи джерело випромінювання Cu-K_α (λ = 1,5406 Å, 20 mA) в діапазоні 2θ від 2 до 37° із шагом 2θ 0,035° та часом інтегрування - 1 с/шаг. Змінні щілини встановили на опромінення 20 мм зразка, а вхідну щілину - на 0,6 мм.

Ознаки цього винаходу стануть більш очевидними з подальшого опису концепції винаходу і його більш прийнятних варіантів втілення.

В результаті досліджень винахідник виявив, що шляхом об'єднання етапів (i) приготування розчину аторвастатину та (ii) осадження аторвастатину у відповідному придатному середовищі розчинника можна ефективно одержати аморфний аторвастатин з високим виходом і в чистій формі, причому це не вимагає значних зусиль, а потрібні розчинники дешеві і менш шкідливі для довкілля і здоров'я, ніж ті, що були необхідні відповідно до WO-A-97/3960.

На першому етапі способу відповідно до цього винаходу одержують розчин аторвастатину. Більш прийнятно, використовуваний розчин одержують на останньому етапі приготування аторвастатину або одержують шляхом розчинення кристалічного аторвастатину чи суміші кристалічного і/або полікристалічного та аморфного аторвастатину, що, як правило, одержують шляхом приготування твердого аторвастатину, в одному чи кількох розчинниках першого типу, в яких аторвастатин вільно розчиняється (етап а). Вираз "вільно розчиняється" означає, що аторвастатин можна повністю розчинити в одному чи кількох розчинниках першого

типу, тобто без залишку твердої речовини. Більш конкретно, кількість розчинника першого типу, потрібна для розчинення 1 частини аторвастатину, може бути в діапазоні від менш ніж 1 частини до 30 частин, а більш прийнятно - від менш ніж 1 частини до 10 частин. Один чи кілька розчинників - це один вид розчинників або суміш видів розчинників першого типу.

Для більш прийнятного досягнення швидкого осадження аморфного аторвастатину на етапі (b) концентрація розчину аторвастатину, що містить один чи кілька розчинників першого типу, більш прийнятно, доводиться до діапазону від 0,1 до 150 г/л, а ще більш прийнятно - від 4 до 100 г/л.

На другому етапі (етап b) одержують суміш зазначеного вище розчину аторвастатину з одним чи кількома розчинниками другого типу, в яких аторвастатин не розчиняється або дуже мало розчиняється. Проводять етап змішування і, нарешті, аторвастатин випадає в осад. Більш конкретно, терміни "нерозчинний" і "дуже мало розчинний" слід розуміти так, що кількість розчинника другого типу, потрібна для розчинення 1 частини аторвастатину при кімнатній температурі і атмосферному тиску, знаходиться в діапазоні від 1 000 частин до 10 000 частин чи більше, а більш прийнятно - від 8 000 частин до 10 000 частин чи більше. Один чи кілька розчинників - це один вид розчинників або суміш видів розчинників другого типу.

Змішування на етапі (b) можна проводити відповідно до двох різних варіантів втілення. У першому варіанті втілення суміш одержують шляхом додавання одного чи кількох розчинників другого типу до розчину аторвастатину, одержаного на етапі (a). У другому, більш прийнятному варіанті втілення суміш одержують шляхом додавання розчину аторвастатину, одержаного на етапі (a), до одного чи кількох розчинників другого типу. Обидва варіанти приводять до осадження аморфного аторвастатину у чистій формі. На етапі (c) спосіб відповідно до цього винаходу осад аморфного аторвастатину, що утворився на етапі (b), відділяють від суміші застосовуваних розчинників. Відділення аторвастатину може здійснюватись шляхом декантування, фільтрування і аналогічних методів обробки для відділення твердих речовин від рідин, відомих з рівня техніки, або будь-якого поєднання цих методів відділення.

Потім, одержаний аморфний аторвастатин може, більш прийнятно, висушуватись на наступному етапі (d).

Етап (a) способу відповідно до цього винаходу можна модифікувати так, що, по-перше, одержують або розчин аторвастатину в одному чи кількох розчинниках першого типу, або кристалічний аторвастатин розчиняють в одному чи кількох розчинниках першого типу, а, по-друге, одержують суміш цього розчину з одним чи кількома розчинниками другого типу за умови, що аторвастатин все ще є розчинним, тобто ще не випадає в осад у цій суміші розчинників.

Крім того, розчин аторвастатину можна вигідно концентрувати до додавання розчинника другого типу з метою одержання більш концентрованого розчину аторвастатину, який потребує лише малої кількості одного чи кількох розчинників другого

типу для додавання й одержання аторвастатину з високим виходом.

У більш прийнятному варіанті виконання етапу (b) одержують першу суміш шляхом додавання одного чи кількох розчинників другого типу до розчину, одержаного на етапі (a), так що аторвастатин все ще є розчинним, тобто ще не випадає в осад, а потім додають додаткові кількості одного чи кількох розчинників другого типу, так що аторвастатин випадає в осад. Для зменшення тенденції до кристалізації аторвастатину більш прийнятним є швидке додавання на другому етапі (b), наприклад при постійному перемішуванні розчину.

Один чи кілька розчинників першого типу, які використовуються в способі відповідно до цього винаходу, вибираються з групи розчинників, в яких аторвастатин розчиняється або добре розчиняється. Більш прийнятними прикладами розчинників першого типу є полярні розчинники, такі як низькомолекулярні спирти, наприклад, метанол і етанол, або полярні апротонні розчинники, такі як кетони, наприклад, ацетон, етилметилкетон, діетилкетон, діізопропілкетон і т.і., складні ефіри, наприклад, етилацетат, н-бутилацетат, ізобутилацетат і т.і., хлорвмісні розчинники, наприклад, хлороформ, метиленхлорид і т.і., диметилформамід, диметилсульфоксид, тетрагідрофуран і т.і. Особливо прийнятні розчинники першого типу вибираються з групи розчинників, що включає метанол, етанол і ацетон, які легко вилучити на етапі сушіння і які менш шкідливі та небезпечні для довкілля, ніж розчинники, що їх звичайно застосовують.

Один чи кілька розчинників другого типу, які використовуються в способі відповідно до цього винаходу, вибираються з групи розчинників, в яких аторвастатин не розчиняється або дуже мало розчиняється. Низька розчинність аторвастатину у такому розчиннику, більш прийнятно, становить максимум 1 частину аторвастатину / від 1 000 до 10 000 чи більше частин розчинника другого типу, а ще більш прийнятно - максимум 1 частину аторвастатину / від 8 000 до 10 000 чи більше частин розчинника другого типу. Більш прийнятними прикладами розчинників другого типу є такі розчинники, як прості ефіри, аліфатичні сполуки тощо. Особливо прийнятні розчинники другого типу вибираються з групи розчинників, що включає діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, пентан, гексан і т.і., в яких аторвастатин дуже мало розчиняється або не розчиняється, але які можна легко вилучити на етапі сушіння, і які є менш шкідливими та небезпечними для довкілля, ніж розчинники, що їх звичайно застосовують.

Більш прийнятно, для досягнення підходящого осадження загальна кількість одного чи кількох розчинників другого типу, що додається до розчину аторвастатину впродовж усього здійснення способу відповідно до цього винаходу, має, принаймні, у 4 рази, а, більш прийнятно, у 5-12 разів перевищувати загальну кількість розчинників першого типу, доданих впродовж усього процесу. При такому перевищенні у кількості одного чи кількох розчинників другого типу над одним чи кількома розчинниками першого типу розчинність аторвастатину у суміші розчинників є достатньо низькою,

щоб зменшити тенденцію аторвастатину до кристалізації та одержати аморфний аторвастатин з відмінним виходом.

У спосіб відповідно до цього винаходу можна приготувати аторвастатин по суті повністю в аморфній формі, що становить перевагу.

Даний винахід ілюструється, але жодним чином не обмежується наведеними далі прикладами.

Приклади

Приклад 1

1,5 г аторвастатину (кристалічна Форма I) розчиняли в 37,5 мл метанолу, концентрували до 10 мл на роторному випарнику, і до цього розчину додавали 100 мл ефіру. Утворений осад фільтрували і висушували на роторному випарнику (50°C, 100 мбар, 24 год.). Вихід: 1,3 г безбарвного осаду аморфного аторвастатину.

Приклад 2

1,5 г аторвастатину (кристалічна Форма I) розчиняли в 300 мл етанолу, концентрували до 30 мл на роторному випарнику, і до цього розчину додавали 300 мл ефіру. Утворений осад фільтрували і висушували на роторному випарнику (50°C, 100 мбар, 24 год.). Вихід: 1,3 г безбарвного осаду аморфного аторвастатину.

Приклад 3

1,5 г аторвастатину (кристалічна Форма I) роз-

чиняли в 136 мл ацетону, концентрували до 30 мл на роторному випарнику, і до цього розчину додавали 300 мл ефіру. Утворений осад фільтрували і висушували на роторному випарнику (50°C, 100 мбар, 24 год.). Вихід: 1,3 г безбарвного осаду аморфного аторвастатину.

Приклад 4

10 г аторвастатину (кристалічна Форма I) розчиняли в 130 мл метанолу, концентрували до 30 мл на роторному випарнику, і до цього розчину додавали 30 мл ефіру. Одержану суміш виливали в 300 мл ефіру, перемішуючи. Утворений осад фільтрували і висушували на роторному випарнику (50°C, 100 мбар, 24 год.). Вихід: 8,8 г безбарвного осаду аморфного аторвастатину, однак одержаний аморфний аторвастатин мав вміст Са, на 110% більший, ніж вихідна кристалічна речовина.

Приклад 5

90 г аторвастатину (кристалічна Форма I) розчиняли в 1 літрі метанолу, фільтрували і концентрували до 300 мл на роторному випарнику. Для цього розчину додавали 500 мл ефіру і при перемішуванні, його виливали в 2,5 літри ефіру. Утворений осад фільтрували і висушували на роторному випарнику (50 °C, 100 мбар, 24 год.). Вихід: 87 г безбарвного осаду аморфного аторвастатину.

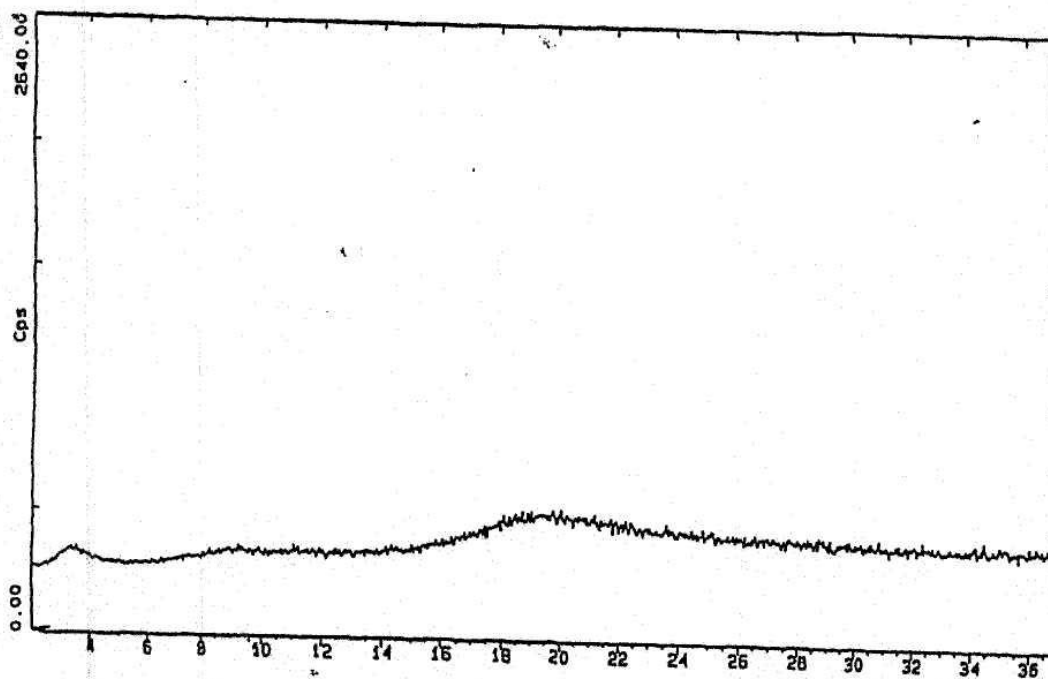


Fig. 1

