

ATORVASTATIN – NEJPRODÁVANĚJŠÍ LÉK NA SVĚTĚ

MICHAELA HÁJKOVÁ^a, BOHUMIL KRATOCHVÍL^a a STANISLAV RÁDL^b

^a Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6,
^b Zentiva, U kabelovny 130, 102 37 Praha – Dolní Měcholupy

hajkovam@vscht.cz

Došlo 1.10.07, přijato 8.11.07.

Klíčová slova: atorvastatin, syntéza, statiny, cholesterol, polymorfismus

Obsah

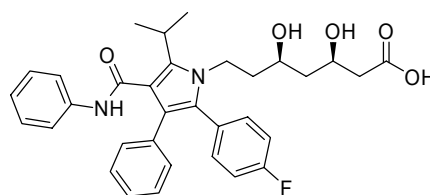
1. Úvod
2. Terapie
 - 2.1. Cholesterol
 - 2.2. Regulace hladiny cholesterolu statiny
 - 2.3. Porovnání účinnosti statinů a jejich nežádoucí účinky
3. Syntéza atorvastatinu
 - 3.1. Syntéza vedoucí na vápenatou sůl atorvastatinu
 - 3.2. Alternativní syntézy klíčových meziproductů
4. Polymorfismus atorvastatinu
5. Lékové formy atorvastatinu
6. Závěr

1. Úvod

Většinu lidské populace, především v rozvojových zemích Afriky, Asie, Jižní a Střední Ameriky a Oceánie, trápí hlavně malárie, cholera, TBC a AIDS. U malárie se každoročně objeví neuvěřitelných 300–500 miliónů nových onemocnění a 700 tis. až 2 milióny lidí zemře¹. Přesto však největší prodeje vykazují léky na léčbu kardiovaskulárního rizika, které postihuje zejména obyvatelé vyspělých zemí všech kontinentů, jako důsledek jejich životního stylu. Již od roku 2001 kraluje v tabulkách nejprodávanějších léčiv (tab. I) hypolipidikum atorvastatin a zdá se, že si svoji vedoucí pozici udrží i v roce 2007. Objemy jeho celosvětových prodejí přesahují od roku 2003 hranici 10 miliard USD, což nikdy nedosáhlo žádné jiné léčivo. Největším konzumentem atorvastatinu je

USA, kde se prodalo v roce 2006 přes 60 % jeho celosvětové spotřeby³.

Atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ ((3*R*,5*R*)-7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropyl-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanová kyselina), obr. 1, patří do skupiny statinů. Statiny výrazně snižují hladinu cholesterolu vázaného v LDL (low density lipoprotein), zvyšují hladinu cholesterolu v HDL (high density lipoprotein) a v menší míře snižují i hladinu triacylglycerolů. Hlavní indikací statinů je hypercholesterolemie.



Obr. 1. Strukturální vzorec atorvastatinu

Atorvastatin uvedla na trh firma Warner Lambert v roce 1997. První testy na zvířatech sice přinesly velké zklamání, atorvastatin nebyl schopen konkurovat simvastatinu (Zocor, Merck), nejúspěšnějšímu statinu té doby. Teprve až fáze III klinického testování odhalila skutečný potenciál atorvastatinu i na léčbu smíšené hyperlipidemie⁴. Originál byl formulován jako trihydrát atorvastatinu vápenatého (v patencích se užívá i název trihydrát hemivápenaté soli atorvastatinu), $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3 H_2O$. Originál je v USA obchodován pod názvem Lipitor, u nás pod názvem Sortis; v řadě zemí je již dostupný jako generikum pod názvy Torvacard, Triglyx, Torvast, Totalip, Tulip, Xarator, Atorpic a Lipimar⁵. V roce 2000 firmu Warner Lambert koupila firma Pfizer, která tímto získala veškerá práva originátora k atorvastatinu. V poslední době byla uveřejněna řada patentů na další pevné formy a metody syntézy atorvastatinu a na trhu se objevilo mnoho generik.

2. Terapie

2.1. Cholesterol

Cholesterol je steroidní alkohol patřící mezi isoprenoidy. Nachází se v buněčných stěnách, krevních lipoproteinech (volný nebo ve formě esterů vyšších mastných kyselin). Jeho význam spočívá ve snižování fluidity membrán (a tím i jejich propustnosti pro malé molekuly), je významným prekurzorem syntézy vitamínu D, pohlavních hormonů a různých steroidních hormonů (např. kortisolu)⁶. Hraje také důležitou roli v imunitním systému.

Tabulka I
Pořadí léčiv podle celosvětových prodejů v roce 2006 (cit.²)

Substance (obchodní název)	Společnost	Miliardy USD	Změna (konstantní dolar) [%]	Použití
Atorvastatin (Lipitor)	Pfizer	13,6	4,2	hypolipidemikum
Esomeprazol (Nexium)	AstraZeneca	6,7	16,9	antiulcerikum
Fluticason + Salmeterol (Seretide, Advair)	GSK	6,3	10,3	antiastmatikum
Clopidogrel (Plavix)	Sanofi Aventis	5,8	-3,4	antithrombotikum
Amplodipin (Norvasc)	Pfizer	5,0	-0,5	antihypertensivum
Darbepoetin alfa (Aranesp)	Amgen Europe B.V.	5,0	35,6	antianemikum
Olanzapin (Zyprexa)	Eli Lilly	4,7	-0,4	antipsychotikum
Risperidon (Risperdal)	Janssen	4,6	12,3	antipsychotikum
Etanercept (Enbrel)	Wyeth Pharmaceuticals	4,5	18,4	antirheumatikum, antiflogistikum, antiuratum
Venlafaxine (Effexor)	Wyeth	4,0	2,7	antidepresivum

Cholesterol je v lidském těle syntetizován zejména v játrech a zároveň je přijímán v potravě. Podle hustoty se cholesterol rozděluje do 3 hlavních skupin⁷:

- VLDL (very low density lipoprotein),
- LDL (low density lipoprotein),
- HDL (high density lipoprotein).

Lipoprotein HDL odvádí cholesterol do jater, kde se rozkládá a vylučuje z těla. Naopak lipoprotein LDL přivádí cholesterol do buněk a cévních stěn, což může být příčinou kardiovaskulárního rizika. Tab. II uvádí fyziologické hodnoty krevních lipoproteinů.

Důležitá však není celková hladina cholesterolu, ale především poměr celkového cholesterolu ku HDL-cholesterolu, který by měl být nižší než 5:1 (cit.⁷).

2.2. Regulace hladiny cholesterolu statiny

Vysokou hladinou cholesterolu v krvi trpí zhruba polovina populace vyspělých zemí. Hladinu cholesterolu v krvi ovlivňuje především strava, dědičnost, tělesná hmot-

nost, fyzická aktivita, věk a pohlaví, alkohol a stres. Je-li hladina celkového cholesterolu vyšší než 6,5 mmol l⁻¹ a jsou-li současně splněny některé další rizikové faktory, je nutná terapie⁷. V sekundární prevenci, např. po infarktu myokardu, jsou statiny indikovány vždy.

V současné době se k léčbě primární a familiární hypercholesterolemie a smíšené hyperlipidemie nejvíce využívá léků ze skupiny statinů (lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin). Statiny inhibují 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktasu (HMG-CoA). Tento enzym katalyzuje limitující krok při biosyntéze cholesterolu v lidském organismu, tj. syntézu kyseliny mevalonové, resp. mevalonátu (schéma 1). Tím se snižuje hladina celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteinu B a triglyceridů a dochází k proměnlivému vzestupu HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1.

Ze statinů je v současnosti nejpoužívanější atorvastatin, následovaný simvastatinem. Atorvastatin je po perorálním užití rychle absorbován, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 1–2 hodinách. Absolutní biologická dostupnost je 12 % a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reduktasy je 30 %. Nízká systémová dostupnost je připisována „presystémové clearance“ na sliznici gastrointestinálního traktu a/nebo „first-pass meta-

Tabulka II
Doporučené hodnoty krevních lipidů podle European Society of Cardiology (cit.⁸)

Krevní lipoprotein	Hraniční hodnota [mmol l ⁻¹ krve]
Celkový cholesterol	5
LDL- cholesterol	3
HDL- cholesterol	1
Triglyceridy	2

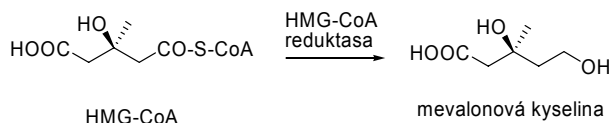


Schéma 1. Biosyntéza kyseliny mevalonové

bolismu“ v játrech⁹.

Příznivý vliv atorvastatinu na hladinu krevních lipoproteinů ověřila řada studií: CURVES¹⁰, AVERT¹¹, GREACE¹¹, CARDS¹¹, které prokázaly výrazný pokles rizika kardiovaskulárních příhod i celkové mortality.

2.3. Porovnání účinnosti statinů a jejich nežádoucí účinky

Studie zabývající se porovnáním účinnosti statinů s přepočtem na ceny příslušné měsíční dávky v USA poskytuje zajímavé výsledky i z ekonomického pohledu (tab. III). Při terapii je nutno hledat kompromis mezi cenou, velikostí dávky a mírou rizik a vedlejších účinků. Požadujeme-li např. snížení LDL-cholesterolu o 30–40 %, je optimální užívat atorvastatin, jelikož se jedná o velikost dávky, která je ohleduplná k pacientovi a zároveň se nejedná o nejnákladnější variantu. Ke stejnému výsledku dojdeme i u dalších kategorií procentuálního poklesu LDL-cholesterolu.

Bezpečností užívání atorvastatinu se zabývalo 44 studií¹³, které prokázaly, že výskyt nežádoucích účinků je nízký a jen ve výjimečných případech vedl k přerušení léčby. K hlavním nežádoucím účinkům atorvastatinu, ale i všech statinů, patří:

- záněty svalů (myositis),
- onemocnění svalů (myopatie, rabdomyolýza),
- nezánětlivé onemocnění nervů (periferní neuropatie),
- zánět slinivky břišní (pankreatitis),
- zánět jater, žloutenka (hepatopatie).

Otázka bezpečnosti celé skupiny statinů vyvstala v roce 2001 po stažení cerivastatinu (Baycol, Bayer) po dvou letech prodeje ze světových trhů, kvůli závažným vedlejším účinkům, které způsobily smrt 52 pacientů¹⁴.

Terapeuticky efektivnější než atorvastatin je rosuvastatin (viz tab. III), uvedený na trh v roce 2003 firmou Astra Zeneca pod názvem Crestor. Po aféře s Baycolem jsou však lékaři při předepisování statinů nové generace

velmi opatrní a konzervativní. Po uvedení Crestoru na trh byly hlášeny výskyty rabdomyolýzy a selhání či poškození ledvin zejména u pacientů, kteří užívali denní dávky 80 mg. FDA (Food and Drug Administration) zamítla petici na stažení Crestoru z trhu, ale nařídila změnu dávkování a další bezpečnostní opatření, která musí být uvedena v příbalové informaci¹⁵.

Rosuvastatin (jako substance se používá jeho vápenatá sůl) není metabolizován jaterním cytochromem P450 3A4 jako atorvastatin, a proto nehrozí jeho interakce s ketoconazolem, erythromycinem, itroconazolem, cyklosporinem aj.¹⁶.

3. Syntéza atorvastatinu

Atorvastatin se poprvé podařilo připravit v srpnu 1985 výzkumníkům firmy Warner Lambert. Do té doby byla „statinovou velmocí“ firma Merck (lovastatin, simvastatin). V roce 1987 podala firma Warner Lambert první patent syntézy atorvastatinu vápenatého¹⁷ a tento nový statin byl posléze formulován do pevné lékové formy a v roce 1997 uveden na trh pod názvem Lipitor⁴.

V současné době existuje několik způsobů výroby hemivápenaté soli atorvastatinu, jejich jednotlivých meziproductů, ale i jiných solí, které se však v praxi nevyužívají.

3.1. Syntéza hemivápenaté soli atorvastatinu

Jako u ostatních syntetických statinů je i u atorvastatinu nejnáročnějším problémem tvorba bočního řetězce obsahujícího dvě chirální centra. Pro konstrukci pyrrolového skeletu se používá intermediát III, jehož syntéza je uvedena ve schématu 2 (cit.^{17–19}). Výchozí ethyl-4-methyl-3-oxopentanoát je reakcí s anilinem převeden na anilid I, který dále reaguje s benzaldehydem za vzniku dvojné vazby na sloučeninu II. Tento meziproduct reakcí s 4-fluor-

Tabulka III

Porovnání velikostí denních dávek užívaných jeden měsíc a jejich měsíční ceny v dolarech v závislosti na cíleném snížení LDL-cholesterolu (cit.¹²)

Pokles LDL-cholesterolu	Atorvastatin	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Rosuvastatin
20–30 %		20 mg (79,10 USD)	10 mg (78,85 USD)	20 mg (92,41 USD)	
30–40 %	10 mg (71,57 USD)	40 mg (142,38 USD)	20 mg (137,56 USD)	40 mg (135,61 USD)	
40–45 %	20 mg (109,31 USD)		40 mg (137,56 USD)		5–10 mg (75,60 USD)
46–50 %	40 mg (109,31 USD)		80 mg (137,56 USD)		20 mg (75,60 USD)
50–60 %	80 mg (109,31 USD)				40 mg (75,60 USD)

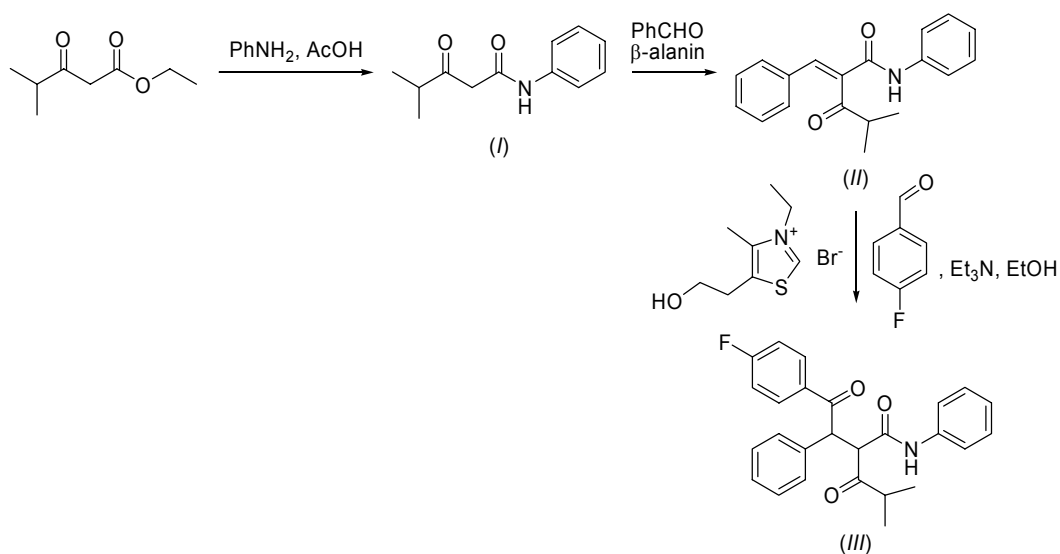


Schéma 2

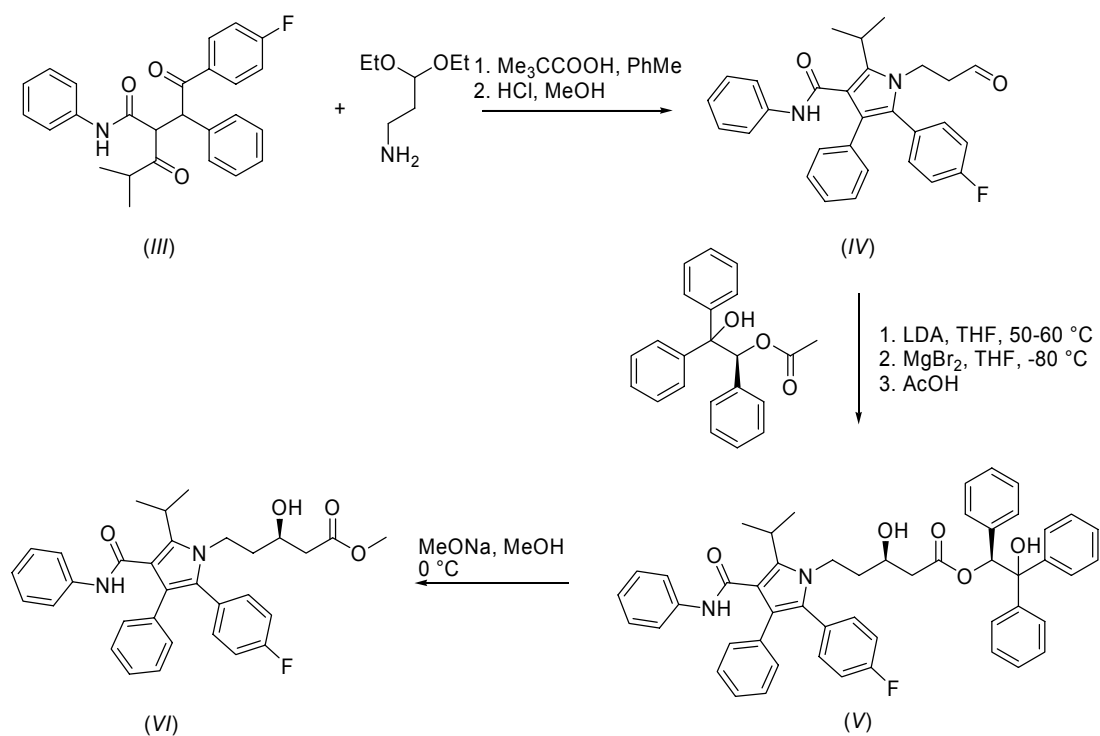


Schéma 3

benzaldehydem za přítomnosti thiazolové soli a triethylaminu v ethanolu poskytnete požadovaný diketon *III* (schéma 2).

V patentové literatuře^{17,20–22} je popsáno několik syntéz atorvastatinu založených na postupné tvorbě bočního řetězce. Jedna z nich je uvedena ve schématu 3. Meziprodukt *III* reaguje s 3,3-diethoxypropanaminem za vzniku pyrrolové-

ho kruhu a po ochránění acetalu poskytnete aldehyd *IV*. Jeho reakcí s enolátem generovaným LDA z (*S*)-(+)-2-acetoxy-1,1,2-trifenyloethanolu za přítomnosti bromidu hořečnatého v THF za nízké teploty dochází k asymetrické indukci za vzniku intermediátu *V*. Meziprodukt *V* reaguje při teplotě 0 °C v methanolu s methoxidem sodným za vzniku esteru *VI*.

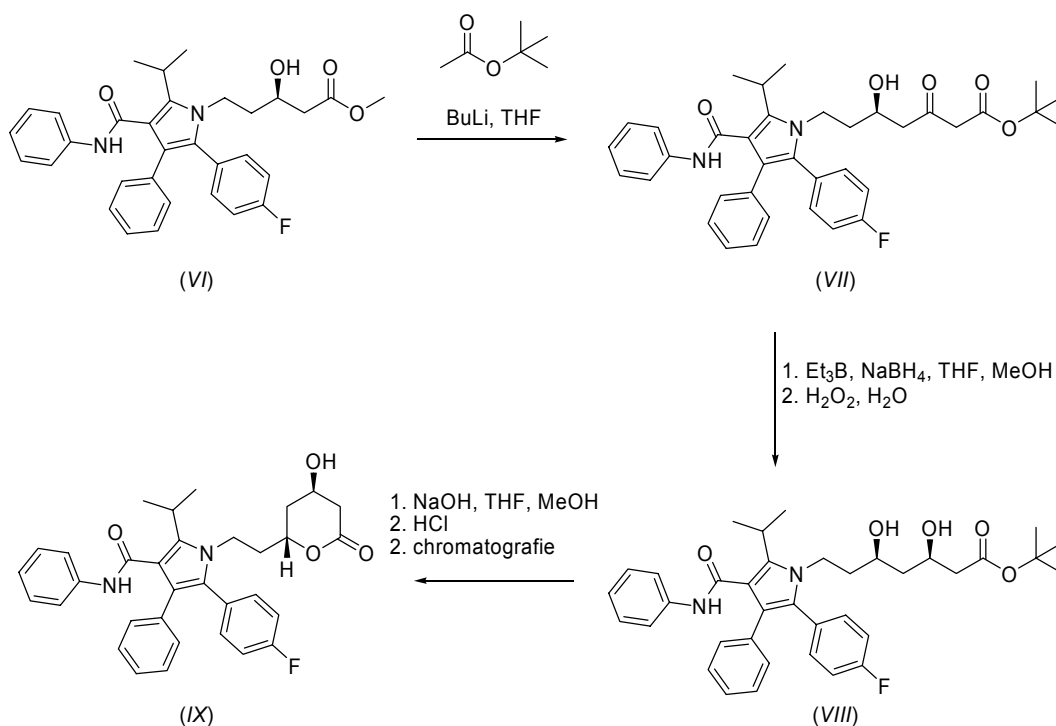


Schéma 4

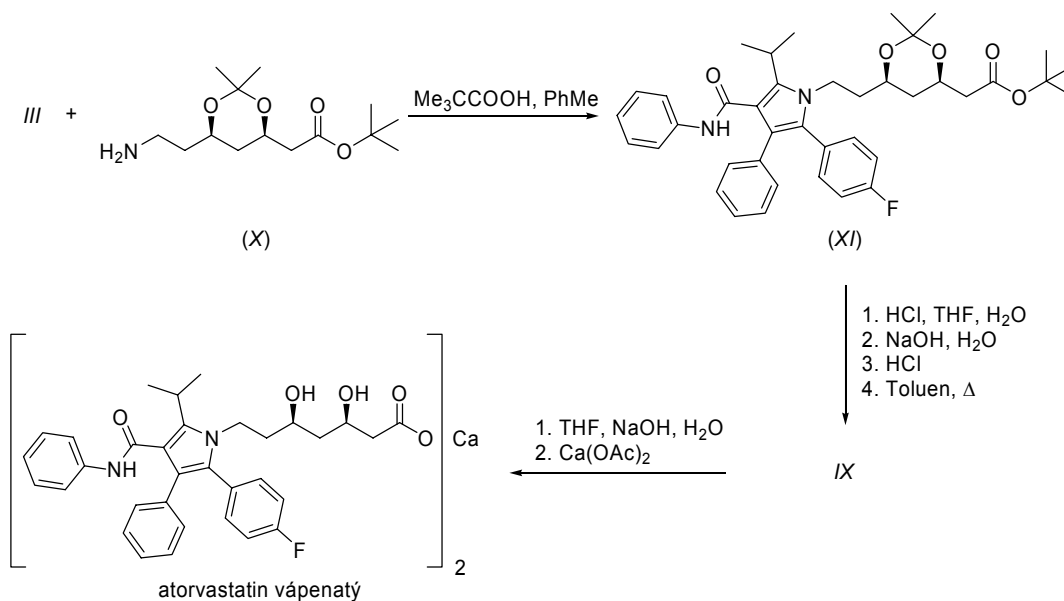


Schéma 5

Claisenovou kondenzací *VI* s *tert*-butyl-acetátem za přítomnosti butyllithia vzniká ketoester *VII*, který je v následujícím stupni redukován triethylboranem a natriumborohydridem na dihydroxyester *VIII*. Po alkalickém zmýdelnění esteru a oxyselení vzniklá kyselina spontánně

laktonizuje na lakton *IX*, který je klíčovým intermedielem k získání vápenaté soli atorvastatinu (schéma 4)¹⁷.

Jak bylo zmíněno, je postup uvedený ve schématech 3 a 4 jedním z řady patentovaných postupů, které jsou často ze syntetického hlediska sice zajímavé, nejsou ale praktic-

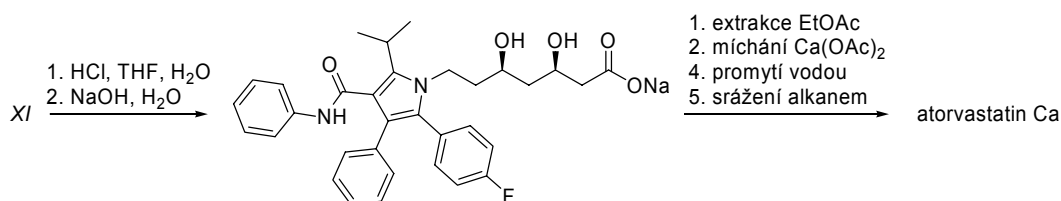


Schéma 6

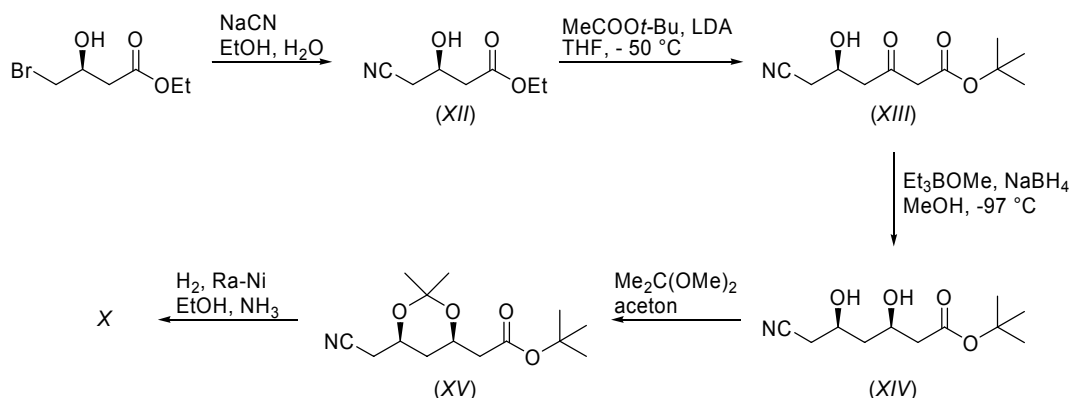


Schéma 7

ky používané. Jako mnohem výhodnější se ukázala konvergentní syntéza atorvastatinu uvedená ve schématu 5, kterou atorvastatin vyrábí jak originátor, tak zřejmě všechny generické firmy^{18,23}.

Klíčovou reakcí je kondenzace diketonu *III* s chirálním aminem *X* za přítomnosti kyseliny pivalové. Takto vzniklý pyrrolový derivát *XI* již má všechny základní znaky molekuly atorvastatinu a je v současné době komerčně dostupný od několika indických a čínských výrobců. V dalším stupni je k roztoku THF přidána chlorovodíková kyselina a po odchránění hydroxylových skupin se do reakční směsi přidá přebytek roztoku hydroxidu sodného a mícháním za laboratorní teploty dojde ke zmydelnění esteru. Po dalším okyselení pak uvolněná kyselina částečně spontánně cyklizuje na laktón *IX*. Úplného převedení na laktón se obvykle dosahuje extrakcí a zahřátím toluenového roztoku.

V patentové literatuře je popsáno i několik modifikací převedení intermediátu *XI* na hemivápenatou sůl atorvastatinu, většina z nich ale také využívá jako intermediát laktón *IX*. Výhodnějším se ale ukázal tzv. Zentiva proces (schéma 6), založený na překvapivě dobré rozpustnosti sodné i vápenaté soli atorvastatinu v ethyl-acetátu. Při něm se primárně vzniklá sodná sůl atorvastatinu přímo z reakční směsi extrahuje ethyl-acetátem, tento roztok je pak opakovaně míchán s vodným roztokem octanu vápenatého, přičemž iontovou výměnou vzniká prakticky kvantitativně vápenatá sůl, která je po promytí a vysušení srážena vhodným rozpouštědlem na amorfní hemivápenatou sůl atorvastatinu²⁴.

Jak je zřejmé ze schématu 5, klíčovým meziproductem je amin *X*, jehož syntéza je vzhledem k vysokým požadavkům na chirální a diastereoisomerní čistotu v průmyslových měřítcích zvláště obtížná. Klasická syntéza²⁵ popsaná v původních patentech, a prakticky dosud používaná zřejmě všemi generickými výrobci, využívá jako výchozí materiál (*S*)-ethyl-4-brom-3-hydroxybutanoát, který je již hromadně vyráběnou komoditou. Jeho reakcí s NaCN vzniklý nitril *XII* je pak modifikovanou Claisenovou kondenzací s *tert*-butyl-acetátem za použití LDA převeden na *XIII*. Tato reakce se provádí při teplotě -50 °C , což již v provozních podmínkách může být problém. Ještě větším problémem je ale následující stereoselektivní redukce borohydridem sodným za přítomnosti diethylmethoxyboranu, pro kterou je v původních patentech popisována nutnost teploty -97 °C . Takto vzniklý dihydroxyderivát *XIV* je poté 2,2-diethoxypropanem převeden na sloučeninu *XV*, jejíž hydrogenací na Raneyově niklu vzniká aminoderivát *X* (schéma 7).

3.2. Alternativní syntézy klíčových meziproductů

Objevení nových alternativních cest syntézy klíčových meziproductů otvírá možnost vzniku nových patentů, z nichž by v případě výhodnosti nového postupu mohly plynout pro inovátory nemalé zisky, a proto je jim věnována velká pozornost výzkumných skupin.

Jednou ze studovaných možností bylo využití chirálního alkoholu *XVI*, který je známým intermediátem ro-

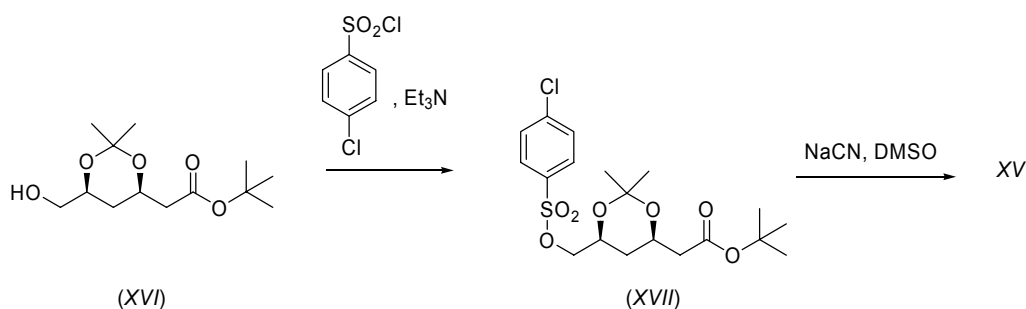


Schéma 8

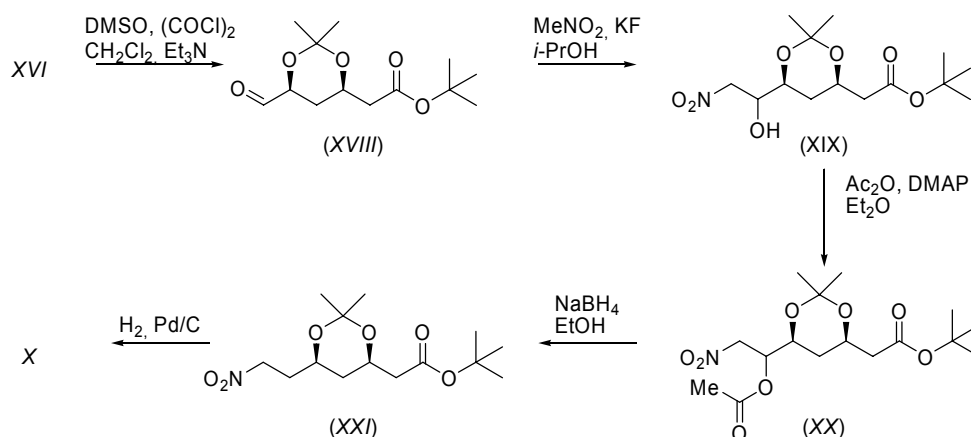


Schéma 9

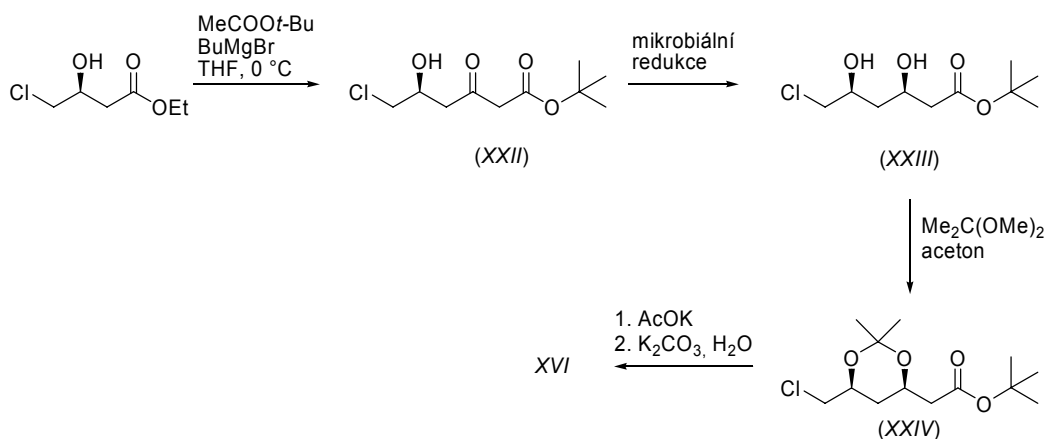


Schéma 10

suvastatinu a řady dalších statinů ve vývoji, k syntéze nitrilu *XV*. Ukázalo se, že tuto transformaci nelze provést obvyklým způsobem přes příslušný mesylát nebo tosylát, při použití reaktivnějšího 4-chlorbenzensulfonátu *XVII* (schéma 8) je třeba několikadenní zahřívání a chromatografické čištění^{26,27}.

Alternativou je využití alkoholu *XVI* k syntéze aminu

X využívající aldehyd *XVIII*, který lze z alkoholu *XVI* získat Swernovou oxidací. Henryho reakce s nitromethanem v isopropylalkoholu za katalýzy KF probíhá prakticky kvantitativně a vzniklý produkt *XIX* je snadno acetylován acetanhydridem na ester *XX*. Redukcí borohydridem sodným vzniklý nitroderivát *XXI* lze pak snadno hydrogenací převést kvantitativně na aminoderivát *X* (schéma 9)²⁸.

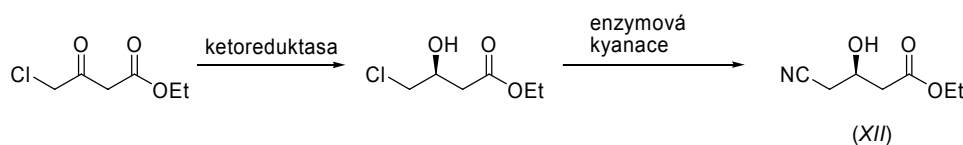


Schéma 11

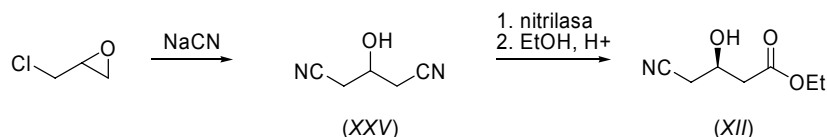


Schéma 12

V literatuře je popsáno několik způsobů výroby chirálního alkoholu *XVI*, většinou využívajících v některém stupni vysoce stereoselektivní mikrobiální redukce. Typickým příkladem je postup firmy Kaneka²⁹ uvedený ve schématu 10, nebo jeho modifikace popsaná v patentu³⁰. Výchozí (*S*)-ethyl-4-chlor-3-hydroxybutanoát je získáván buď katalytickou stereoselektivní redukcí nebo enzymaticky s použitím alkoholdehydrogenasy nebo karbonylreduktasy. Claisenovou kondenzací tato výchozí látka poskytuje ester *XXII*, který mikrobiální redukcí poskytuje dihydroxyderivát *XXIII*. Klasickým postupem je poté ochráněno dihydroxylové seskupení a chlorderivát *XXIV* je poté alkalicky hydrolyzován na alkohol *XVI*.

Problematika stereoselektivní syntézy alkoholu *XVI* a dalších prekurzorů postranních řetězců je přirozeně středem zájmu firem zabývajících se využitím enzymů nebo buněčných systémů pro průmyslové aplikace. Problematika byla nedávno populární formou zpracována v literatuře³¹.

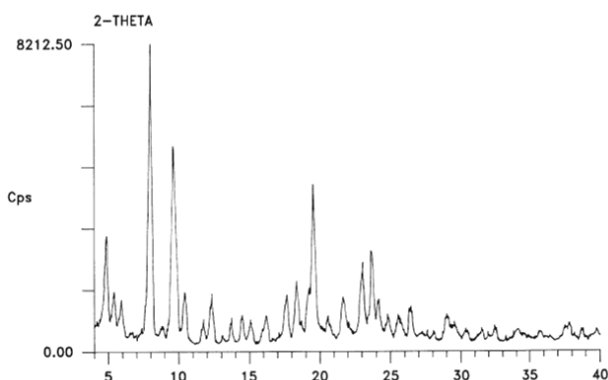
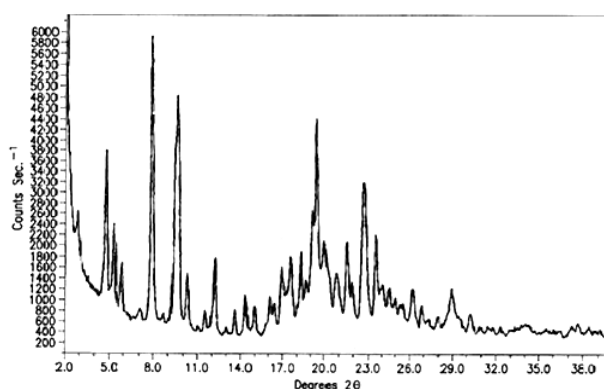
Příkladem v praxi již využívaného biokatalytického přístupu je postup firmy Codexis³² uvedený ve schématu 11, při kterém je nejprve ethyl-4-chloracetoacetát reduko-

ván ketoreduktasou na příslušný hydroxyester a následně je tento intermediát enzymově převeden halohydrin dehalogenasou v přítomnosti kyanidového iontu na nitril *XII*.

Nedávno byla popsána firmou Dowpharma další cesta vedoucí k nitrilu *XII* vycházející z levného epichlorohydrinu, který je jednoduše převeden na dinitril *XXV*. Klíčovým stupněm je pak nitrilasou katalyzovaná desymetrizace vedoucí po esterifikaci k požadovanému produktu (schéma 12)³³.

4. Polymorfismus

Právě proto, že atorvastatin je nejprodávánějším léčivem na světě, snaží se farmaceutické firmy nalézt a zapatentovat nové pevné formy (v rozšířeném slova smyslu polymorfy³⁴) atorvastatinu vápenatého, aby blokovaly konkurenci. První patenty Warnera a Lamberta^{35,36} zavedly označování jednotlivých forem římskými číslicemi (I, II, III a IV) a další firmy v tom převážně pokračují (s výjimkou Cíby, Ivaxu, Ranbaxy, Egisu aj.), ovšem nové patenty jsou uveřejňovány překotně, a proto dochází k překryvům,

Obr. 2. Difraktogram formy IV (Warner Lambert : US5969156) (převzato z cit.³⁵)Obr. 3. Difraktogram formy X (Teva: WO2004043918) (převzato z cit.³⁷)

Tabulka IV

Přehled polymorfů hemivápenaté soli atorvastatinu patentovaných do roku 2006

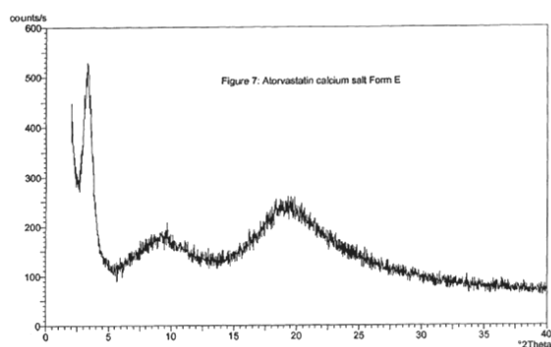
Datum (právo přednosti)	Majitel patentu	Polymorf	Literatura
17.7.1995	Warner Lambert	I, II, IV	CZ 294108 B6, CZ294695 B6, CZ294740 B6
17.7.1995	Warner Lambert	III	CZ294109 B6
17.11.1999	Teva	V	WO01/36384 A1
3.11.2000	Teva	VII	WO02/41834 A2
16.11.2000	Teva	VI, VIII, IX, IXa, X, XI, XII, XIV, XVI, XVII	WO03/070702 A1
27.12.2000	Ciba SC Holding	X, A, B1, B2, C, D, E	WO02/051804 A1
19.1.2001	Biocon India	V	WO02/057229 A1, WO02/057274 A1
29.6.2001	Warner Lambert	V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX	WO03/004470 A1
30.7.2001	Dr. Reddy's Labs	VI, VII	WO03011826
12.12.2001	Ivax	Fa, Je	WO03/050085 A1
3.9.2002	Morepen Labs	VI	WO2004/022053 A1
28.11.2002	Teva	F	WO2004/050618 A2
17.3.2004	Ranbaxy Labs	R	WO2005090301
20.7.2004	Warner Lambert	XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX	WO2006/011041
22.7.2004	Teva	XVIII, XIX	
5.11.2004	Morepen Labs	M-2, M-3, M-4	WO2006/048894 A1
8.4.2005	Egis	B-52	WO2006/106372 A1

nejednoznačností a dublování.

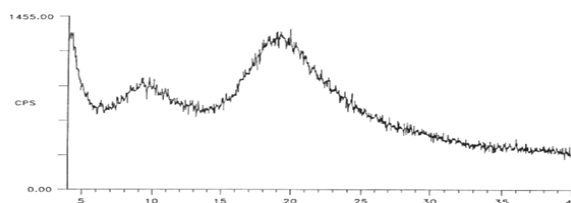
Od roku 1995 do prosince 2006 bylo přihlášeno celkem 17 patentů, které obsahují 63 dosud známých forem atorvastatinu vápenatého a jeho hydrátů (tab. IV), které jsou charakterizovány především rozdílnými RTG práškovými difraktogramy a NMR v pevné fázi. Nejvíce forem má patentovaných firma Warner Lambert, celkem 30. Vzhled difraktogramů a NMR spekter ukazuje, že kromě dobře krystalických forem je patentována i řada forem s různým stupněm semikrystalinity až k formám amorfním. Polyamorfismus (rozlišování mezi dvěma a více amorfními formami) nebyl u atorvastatinu vápenatého prokázán.

Zda se u všech publikovaných forem atorvastatinu vápenatého jedná o rozdílné polymorfy, resp. hydráty nebo solváty je sporné, protože výhradně chybí informace o jejich krystalové struktuře. Je zřejmé, že některé formy patentované různými firmami se pravděpodobně dublují, jak vyplývá z prostého porovnání jejich difraktogramů, a proto je skutečný počet dosud objevených polymorfů hemivápenaté soli atorvastatinu nejspíš nižší než počet patentovaných forem. Existují případy, kdy dva i více difraktogramů různých forem vykazují velkou podobnost, difraktogramy byly např. jen naměřeny s jiným rozsahem úhlu 2θ .

Např. difraktogram formy IV (Warner Lambert) je stejný jako difraktogram formy X (Teva) (obr. 2 a 3). Nedochozí však k dublování pouze dvou, ale i tří patentů.



Obr. 4. Difraktogram formy E (Ciba SC Holding: WO02051804) (převzato z cit.³⁹)



Obr. 5. Difraktogram amorfní formy (Warner - Lambert: WO9703960) (převzato z cit.⁴⁴)

Např. difraktogramy forem V (Teva)³⁸, D (Ciba)³⁹ a XX (Warner Lambert)⁴⁰ jsou podobné. Stejně tak jsou podezřele podobné i difraktogramy forem VIII (Teva)³⁷, A (Ciba)³⁹ a X (Warner Lambert)^{40,41}. K dublování nejspíš došlo i u forem VI (Moren Labs)⁴² a F (Teva)⁴³, které byly přihlášeny v rozmezí necelých tří měsíců. Jiný případ dublování nastal u formy E (Ciba)³⁹. RTG difrakrogram naznačuje, že se zřejmě jedná o amorfni formu (obr. 4 a 5), i když ostrá difrakce při $2\theta = 3,5^\circ$ je obtížně vysvětlitelná.

5. Lékové formy atorvastatinu

Atorvastatin vápenatý je originátorem i generickými firmami vyráběn v síle 10, 20, 40 a 80 mg aktivní substance v tabletě. Vzhledem k tomu, že statiny ve formě kyselin nejsou stálé a dochází k tvorbě rovnováhy kyselina-lakton, jsou statiny používány buď ve formě laktonů (lovastatin, simvastatin), nebo ve formě sodné (fluvastatin), nebo vápenaté soli (atorvastatin, rosuvastatin). Kritéria výběru jsou komplexní a většinou nejsou publikována. Pro formulaci atorvastatinu byla vybrána hemivápenatá sůl a při tomto výběru zřejmě hrála důležitou roli i skutečnost, že její krystalizaci se dosahuje potřebné čistoty farmaceutické substance³⁵.

Tablety jsou většinou téměř bílé, oválné, bikonvexní a potahované. Použité excipienty jsou uváděny v příbalové informaci, jejich složení se u různých firem lehce liší. Pro jádro tablety se většinou používají⁹: mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktosy, kroskarmelosa sodná, hyprolósa, hypromelósa, polysorbát 80, oxid hořečnatý lehký, koloidní bezvodý oxid křemičitý, stearan hořečnatý, hydrolyzát kukuřičného škrobu (maydis amyllum pregelifica-

tum), povidon, krosopovidon, laurylsíran sodný, uhličitan vápenatý, polyvinylalkohol, metakrylátový kopolymér RS PO, vitamin E, stearyl-fumarát sodný; Potah: hypromelósa, hyprolósa, polysorbát, oxid titaničitý, makrogol, talek, oxid železitý žlutý, indigokarmínový hlinitý lak (indigocarmini lacca aluminica), simetikonová emulze, kandelilový vosk (Candelina cera).

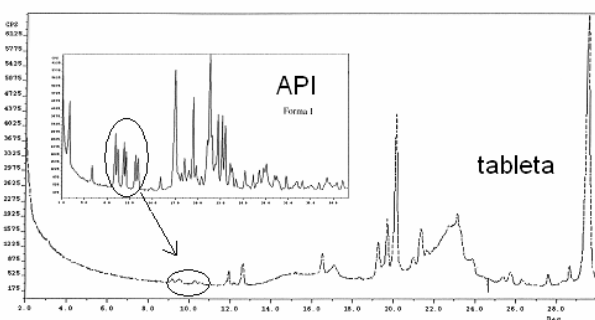
Nelehkou otázkou je, jaké formy atorvastatinu vápenatého jsou v tabletách různých firem použity. V příbalové informaci farmaceutické firmy neuvádí použitý polymorf ani zda je použita krystalická nebo amorfni fáze, ovšem uvádí, zda je přítomen anhydrát resp. hydrát. Atorvastatin vápenatý forma I je trihydrát, jak vyplývá z termogravimetrické křivky. Databáze AISLP⁹ a SUKL⁴⁵ uvádí, že na našem trhu lékové formy atorvastatinu obsahují buď atorvastatin vápenatý trihydrát, tedy velmi pravděpodobně formu I (Sortis, Caduet – kombinace atorvastatinu + amlodipinu) nebo atorvastatin vápenatý tzn. zřejmě anhydrát (Tulip, Torvacard, Atoris, Atogal, Atorvastatin PHAB, Atorvastatin-Krka). V případě anhydrátu není identifikace jednoznačná, vzhledem k možnému polymorfismu, ovšem např. firma Zentiva zveřejnila, že Torvacard obsahuje amorfni formu atorvastatinu⁴⁶. Patentů na syntézu amorfni formy atorvastatinu vápenatého bylo do konce roku 2006 uveřejněno 29.

Výhody amorfni forem jsou všeobecně známy: vyšší rychlost rozpouštění a tím rychlejší nástup účinku. To je ovšem na druhé straně vyváženo nižší fyzikální a chemickou stabilitou. Z toho by vyplývalo, že stabilní forma I musí mít v lékové formě delší expiraci než nestabilní amorfni forma, i když roli hrají i použité excipienty. To koresponduje s informacemi uvedenými v databázích a příbalových letácích: u Sortisu (forma I) je uvedena expi-

Tabulka V

Přehled léčivých přípravků registrovaných v ČR, které obsahují atorvastatin vápenatý

Obchodní název léčiva	Výrobce	Držitel rozhodnutí o registraci	Maximální plazmatická koncentrace [h]	Doba expirace [měsíc]
Sortis (originál)	Goedecke GmbH	Pfizer	1–2	36
Atorvastatin Actavis	Actavis hf.	Actavis hf.	1–2	36
Atorvastatin Phab	Lek Pharmaceuticals	Lek Pharmaceuticals	1–2	24
Atorvastatin – Krka	Krka	Krka	1–2	24
Atorvastatin – Ratiopharm	Krka	Ratiopharm	1–2	24
Tulip	Lek Pharmaceuticals	Lek Pharmaceuticals	1–2	24
Torvacard	Zentiva	Zentiva	1–2	18
Atoris	Krka	Krka	1–2	24
Triglyx	Teva Pharmaceutical Industries	Ingers Industrial Solutions	1–2	24
Bisatum	Pliva	Pliva	1–2	24
Atogal	Teva Pharmaceutical Industries	Ingers Industrial Solutions	1–2	24
Atorpharm	Actavis hf.	Medis	1–2	36



Obr. 6. RTG difraktogram čistého API (atorvastatin vápenatý, forma I) a difraktogram její lékové formy (Sortis, Pfizer). Příslušné registrační okno je znázorněno oválem. Ostatní difrakční linie API jsou v tabletě překryty difrakcemi excipientů nebo pozadím

race 36 měsíců, u Torvacardu (amorfní fáze) 18 měsíců. U ostatních generik jsou uváděny expirace mezi 24 a 36 měsíců (tab. V).

Nejdůležitější analytické techniky pro přímou identifikaci použitého polymorfu v tabletách jsou RTG prášková difrakce a NMR v pevné fázi. Obsah API v tabletě je většinou malý a tak je její analytický signál často překrytý signály excipientů. Generické firmy se ve svých formulacích o toto překrytí i záměrně snaží. Někdy je však k dispozici na difraktogramu (ve spektru) vhodné „okno“, ve kterém registrujeme signál pouze od měřené API, který je dostatečně reprezentativní a identifikačně využitelný, i když téměř splývá s pozadím (viz příklad na obr. 6).

6. Závěr

Zájem výzkumných skupin o atorvastatin neutuchá. Důkazem toho je fakt, že jsou nadále publikovány jak syntetické práce věnované alternativním syntézám atorvastatinu nebo jeho intermediátů, tak práce z ostatních oblastí farmaceutické chemie a farmacie mající přímý vztah k atorvastatinu. Například v roce 2007 byly přihlášeny další patenty na nové krystalické formy hemivápenaté soli atorvastatinu (forma T1– Teva: US2007232683, forma M-Matrix Lab.: WO2007096903). Cílem tohoto přehledu bylo podat stručný a zároveň ucelený přehled o tomto léčivu, především z hlediska syntézy a polymorfismu.

Publikovaných pevných forem atorvastatinu vápenatého je pravděpodobně více, než kolik jich je skutečně. Patentová literatura je navázána na trh se statiny a v důsledku snahy o rychlé patentování nových forem občas dochází ke zřejmému dublování. Objektivní posouzení komplikovaného polymorfního chování atorvastatinu vápenatého bude dost možná uskutečnitelné až tehdy, kdy poklesne význam tohoto trhu.

Přestože se otázka léčby samotné hypercholesterolemie nedá zjednodušit na prostý boj s vysokou hladinou

cholesterolu, jsou statiny velmi úspěšnou terapeutickou skupinou a atorvastatin je historicky komerčně nejspěšnějším léčivem. Na základě průběžných měsíčních zpráv IMS Health můžeme předpokládat, že atorvastatin vápenatý pravděpodobně zůstane světovou jedničkou prodeju farmaceutického průmyslu i pro rok 2007.

I přes některé negativní stránky, jako významný příspěvek k nárůstu zdravotních výdajů ve vyspělých státech a stále vysoký potenciál nadužívání, je atorvastatin moderním léčivem, tj. takovým, které má minimální vedlejší účinky a klinicky prokázanou účinnost.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR č. 604613730.

LITERATURA

- Breman J. G.: Am. J. Trop. Med. Hyg. 64, 1 (2001).
- http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6025_80528184_80528228,00.html (staženo 1.4.2007).
- http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6025_80408845_80411835,00.html (staženo 15.5.2007).
- <http://www.mult-sclerosis.org/news/Jan2003/Lipitorthe10BillionPill.html> (staženo 20.4.2007).
- http://en.wikipedia.org/wiki/Atorvastatin#Patent_challenge (staženo 6.6.2007).
- http://www.pdrhealth.com/drug_info/rxdrugprofiles/drugs/lip1230.shtml, (staženo 26.10.2006).
- <http://www.obezita.cz/obezita/rizikove-factory/cholesterol-a-tuk/> (staženo 27.10.2006).
- <http://www.kardio-cz.cz/index.php?&desktop=clanky&action=view&id=116> (staženo 28.1.2005).
- Databáze AISLP (Automatizovaný informační systém léčivých přípravků). RNDr. Bohuslav Škop, CSc. Praha, verze 2007.1.
- <http://www.kardio-cz.cz/index.php?&desktop=clanky&action=view&id=116> (staženo 28.1.2005).
- Češka R., Vrablík M., Vrablíková K., Kvasilová M., Procházková R., Králíková E., Herber O.: Practicus 4, 226 (2005).
- <http://www.micromedex.com/products/ptquik/samples/Rosuvastatin.htm> (staženo 10.3.2007).
- Ballantyne C. M.: Arch. Intern. Med. 163, 333 (2003).
- <http://www.rxlist.com/cgi/generic/cerivastat.htm> (staženo 1.5.2007).
- <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor.htm> (staženo 14.5.2007).
- http://www.rxlist.com/cgi/generic/crestor_cp.htm (staženo 1.5.2007).
- Roth B. D. (Warner Lambert Co); Patentový spis US 4 681 893. Int Cl C 07 D 207/327. (21.7.1987).
- Baumann K. L., Butler D. E., Deering C. F., Mennem K. E., Millar A., Nanninga T. N., Palmer C. W., Ro-

- thm B. D.: *Tetrahedron Lett.* 33, 2283 (1992).
19. Rádl S., Stach J. v prezentaci: *5. konference VÚFB Praha: Statin hypolipidemics and our experience with their preparation*, 23.–24.11.2005.
 20. Roth B. D. (Warner Lambert Co); Patentový spis US 5 273 995. Int Cl C 07 D 405/06. (28.12.1993).
 21. Mills N., Muhammad M. A., Weiss J., Nesbitt R. U. (Warner Lambert Co); Patentový spis US 5 686 104. Int Cl A 61 K 9/16. (11.11.1997).
 22. Kleemann A., Engel J.: *Pharmaceutical Substances, Syntheses Patents Applications*. 4. vyd. Thieme, Stuttgart 2001.
 23. Butler D. E., Deering C. F., Millar A., Nanninga T. N., Roth B. D. (Warner Lambert Co); Patentový spis US 5 003 080. Int Cl C 07 D 207/34. (26.3.1991).
 24. Radl S., Stach J. (Leciva); Patentový spis US 7 208 608. Int Cl C 07 D 207/337. (16.6.2005).
 25. Butler D. E., Le Tung V., Millar A., Nanninga T. (Warner Lambert Co); Patentový spis US 5 155 251. Int Cl C 07 C 253/30. (13.10.1992).
 26. Brower P. L., Butler D. E., Deering C. F., Le T. V., Millar A., Nanninga T. N., Roth B. D.: *Tetrahedron Lett.* 33, 2279 (1992).
 27. Rádl S.: soukromé sdělení.
 28. Rádl S.: *Synth. Commun.* 33, 2275 (2003).
 29. Kizaki N., Yamada Y., Yasohara Y., Nishiyama A., Miyazaki M. (Kanegafuchi Chemical Ind.); Patentový spis EP 1 619 191. Int Cl C 07 D 319/06. (25.1.2006).
 30. Nishiyama A., Horikawa M., Yasohara Y., Ueyama N., Inoue K. (Kaneka); Patentový spis US 7 094 594. Int Cl C 12 P 41/100. (14.4.2005).
 31. Thayer A. M.: *Chem. Eng. News* 84, 26 (2006).
 32. Davis S. C., Grate J. H., Gray D. R., Gruber J. M., Huisman G. W., Ma S. K., Newman L. M. (Codexis Inc.); Patentový spis WO2004/015132. Int Cl C 12 N 9/14. (19.2.2004).
 33. Bergeron S., Chaplin D. A., Edwards J. H., Ellis B. S. W., Hill C. L., Holt-Tiffin K., Knight J. R., Mahoney T., Osborne A. P., Rucroft G.: *Org. Proc. Res. Dev.* 10, 661 (2006).
 34. Kratochvíl B., Hušák M., Jegorov A.: *Chem. Listy* 96, 330 (2002).
 35. Briggs C. A., Jennings R. A., Wade R., Harasawa K., Ichikawa S., Minohara K., Naskagawa S. (Warner Lambert Co); Patentový spis US 5 969 156. Int Cl C 07 C 207/34. (19.10.1999).
 36. McKenzie A. T. (Warner Lambert Co); Patentový spis US 6 121 461. Int Cl C 07 C 207/34. (19.9.2000).
 37. Tessler L., Aronhime J., Lifshitz-Liron R., Maidan-Hanoch D., Hasson N. (TEVA Pharma); Patentový spis WO2004043918. Int Cl C 07 D 207/34. (27.5.2004).
 38. Ayalon A., Levinger M. (TEVA Pharma); Patentový spis WO 01/36384. Int Cl C 07 D 207/335. (25.5.2001).
 39. van der Schaaf P. A., Blatter F., Szelagiewicz M., Schoening K.-U. (CIBA); Patentový spis WO20051804. Int Cl C 07 D 207/34. (4.7.2002).
 40. Krzyzaniak J. F., Laurence G. M. Jr., Park A., Quackenbush K., Reynolds M. L., Rose P. R., Woods T. A. (Warner Lambert Co); Patentový spis WO2006011041. Int Cl C 07 D 207/34. (2.2.2006).
 41. Byrn S. R., Coates D. A., Gushurst K. S., Morrison H. G. II, Park A., Vlahova P. I., Li Z. J., Krzyzaniak J. F. (Warner Lambert Co); Patentový spis WO03004470. Int Cl C 07 D 207/34. (16.1.2003).
 42. Suri S., Singh J., Grewal M. S., Raj B. (Morepen Labs); Patentový spis WO2004022053. Int Cl C 07 D 207/34. (18.3.2004).
 43. Blatter F., Szelagiewicz M., van der Schaaf P. A. (TEVA Pharma); Patentový spis WO2004050618. Int Cl C 07 D 207/34. (17.6.2004).
 44. Lin M., Schweiss D. (Warner Lambert Co); Patentový spis WO9703960. Int Cl C 07 D 207/34 (22.7.2007).
 45. Databáze léčivých přípravků SÚKL: <http://www.sukl.cz/cs02leciva/index.php#dbs> (staženo 18.9.2007).
 46. Blatter F., Szelagiewicz M., van der Schaaf P. A. (TEVA Pharma); Patentový spis WO2004050618. Int Cl C 07 D 207/00. (17.6.2004).
 47. Rádl S. v prezentaci: Vývoj generických léčiv – obecné principy a konkrétní příklady z vývoje ve firmě Zentiva. *Sborník 35. konference Syntéza a analýza léčiv, Velké Karlovice 12.–15. září 2006.*

M. Hájková^a, B. Kratochvíl^a, and S. Rádl^b (^a Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, ^bZentiva Co., Prague): **Atorvastatin – the World's Best Selling Drug**

Atorvastatin is a member of the drug class known as statins, which are used to cure hypercholesterolemia. The statins inhibit HMG-CoA reductase, which catalyzes the rate-limiting step in hepatic cholesterol synthesis. Atorvastatin was launched by the Warner Lambert Co. under the trade name Lipitor in 1997. Since 2001, Lipitor has been the leading product in the global pharmaceutical sales reaching 13.6 billion USD in 2006. The review discusses various aspects of the drug. The main syntheses of atorvastatin, including the commercially used convergent synthesis, are shortly discussed. The review also covers polymorphism and some basic formulation data. The complex situation with the polymorphs and amorphous form is discussed in detail.