



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07H 19/10 (2020.08); C07H 1/06 (2023.05); C07B 2200/13 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2019112721, 06.10.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.10.2017Дата регистрации:
01.08.2023

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.10.2016 JP 2016-197695

(43) Дата публикации заявки: 06.11.2020 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 01.08.2023 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.05.2019(86) Заявка РСТ:
JP 2017/036463 (06.10.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/066690 (12.04.2018)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ФУКУМОТО Кадзунари (JP)

(73) Патентообладатель(и):

КИОВА ХАККО БИО КО., ЛТД. (JP)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Mino R. Caira. Crystalline
Polymorphism of Organic Compounds. Design
of Organic Solids, Topics in Current Chemistry,
1998, vol. 198, 163-208 (DOI:10.1007/3-540-69178-
25). "Химическая Энциклопедия" под ред. И.Л.
Кнулянца, изд-во "Советская Энциклопедия",
т. 2, стр. 536-540, "кристаллы". US 3687932 A,
29.08.1972. JP 4637749 B1, 06.11.1971. KIYOMI
(см. прод.)

(54) КРИСТАЛЛ ЦИТИДИНДИФОСФАТХОЛИНА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится способу получения порошка из кристаллов цитидиндифосфатхолина, предназначенного для формования в таблетки, имеющего удельный объем в рыхлом состоянии в интервале от 2 до 3,58 мл/г, причем указанные кристаллы не содержат метанола. Способ осуществляют путем осаждения кристаллов цитидиндифосфатхолина в водном растворе, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, затем добавляют или прикапывают органический растворитель, отличный от метанола, или водный раствор, содержащий такой органический

растворитель, в указанный водный раствор цитидиндифосфатхолина; собирают осажденные кристаллы цитидиндифосфатхолина и промывают собранные кристаллы цитидиндифосфатхолина водным раствором, содержащим органический растворитель, отличный от метанола, в котором содержание воды составляет 15-30% по объему, где органический растворитель, отличный от метанола, представляет собой этанол. Технический результат – получение кристалла цитидиндифосфатхолина, который не содержит метанола и имеет улучшенные свойства порошка

в виде удельного объема в рыхлом состоянии в интервале от 2 до 3,58 мл/г. 2 ил., 4 табл., 8 пр.

(56) (продолжение):

KIKUGAWA ET AL: "Synthesis of a Nucleotide Coenzyme, CDP-Choline", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, 1971, vol. 19, No. 5, 1011-1016. KIKUGAWA KIYOMI ET AL: "Studies on the Vilsmeier-Haack Reaction. III. Synthesis of Cytidine Diphosphate Choline", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 19, no. 12, 1971, стр. 2466-2471. WO 2008047792 A1, 24.04.2008. CN 103319504 A, 25.09.2013. CN 101538300 A, 23.09.2009. US 2010256212 A1, 07.10.2010. RU 2408597 C2, 10.01.2011. Wenz В. Больше пространства для регенерируемых костных тканей / В.Wenz et al., "Больше пространства для регенерируемых костных тканей", Новое в стоматологии, 2006, N1, С.60-64, <http://mis-implants.ru/files/biomaterials/biooss.pdf>.

R U 2 8 0 0 9 3 2 C 2

R U 2 8 0 0 9 3 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07H 19/10 (2020.08); C07H 1/06 (2023.05); C07B 2200/13 (2023.05)(21)(22) Application: **2019112721, 06.10.2017**(24) Effective date for property rights:
06.10.2017Registration date:
01.08.2023

Priority:

(30) Convention priority:
06.10.2016 JP 2016-197695(43) Application published: **06.11.2020 Bull. № 31**(45) Date of publication: **01.08.2023 Bull. № 22**(85) Commencement of national phase: **06.05.2019**(86) PCT application:
JP 2017/036463 (06.10.2017)(87) PCT publication:
WO 2018/066690 (12.04.2018)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

FUKUMOTO Kazunari (JP)

(73) Proprietor(s):

Kyowa Hakko Bio Co., Ltd. (JP)(54) **CYTIDINE DIPHOSPHATE CHOLINE CRYSTAL AND METHOD FOR ITS PRODUCTION**

(57) Abstract:

FIELD: cytidine diphosphate choline crystals.

SUBSTANCE: invention relates to a process for the preparation of powder from cytidine diphosphate choline crystals intended for moulding into tablets, having a specific volume in a loose state in the range from 2 to 3.58 ml/g, and these crystals contain no methanol. The method is carried out by precipitating crystals of cytidine diphosphate choline in an aqueous solution in which cytidine diphosphate choline is dissolved, then adding or dropping an organic solvent other than methanol, or an aqueous solution containing such an organic solvent, into said aqueous solution of cytidine diphosphate choline; collecting the precipitated

crystals of cytidine diphosphate choline and washing the collected crystals of cytidine diphosphate choline with an aqueous solution containing an organic solvent other than methanol, in which the water content is 15-30% by volume, where the organic solvent other than methanol is ethanol.

EFFECT: obtaining a crystal of cytidine diphosphate choline, which does not contain methanol and has improved powder properties in the form of a specific volume in a loose state in the range from 2 to 3.58 ml/g.

1 cl, 2 dwg, 4 tbl, 8 ex

C 2
2 8 0 0 9 3 2
R UR U
2 8 0 0 9 3 2
C 2

[0001]

Настоящее изобретение относится к кристаллу цитидиндифосфатхолина отличного качества и способу его получения.

Предпосылки создания изобретения

5 [0002]

Цитидиндифосфатхолин представляет собой физиологически активное вещество, обладающее действием, улучшающим функцию головного мозга, и широко используется в качестве лекарственного средства в Японии и в качестве вещества для продуктов лечебного питания за рубежом (Патентный документ 1). В качестве кристалла цитидиндифосфатхолина известен кристалл моногидрата (Патентный документ 3), а в качестве способа его получения раскрыт способ, в котором органический растворитель добавляют в водный раствор, в котором растворен цитидиндифосфатхолин (Патентные документы 2 и 3).

[0003]

15 Когда органический растворитель, такой как этанол, добавляют в водный раствор, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, органический слой и водный слой разделяют при нормальной температуре, и требуется длительное время для кристаллизации. Поэтому для стабильного получения кристалла цитидиндифосфатхолина необходима высокая температура от 50°C до 70°C, как показано в патентном документе 3.

[0004]

С другой стороны, если используют метанол, обладающий высокой способностью смешиваться с водным раствором, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, может быстро образовываться кристалл моногидрата, даже в низкотемпературных условиях (Патентный документ 2 и Сравнительный пример 1, описанный ниже).

[0005]

В соответствии с непатентным документом 1, метанол классифицирован по классу 2 как растворитель, подлежащий регулированию, поскольку его остаточное количество в лекарственном средстве и остаток в пищевых продуктах, который находится за пределами объема, определенного врачом, является нежелательным. Поэтому при использовании в качестве вещества применяемого в лекарственных средствах и пищевых продуктах, очень желательно, чтобы кристалл цитидиндифосфатхолина имел уменьшенное количество остаточного метанола, и, кроме того, необходимо, чтобы он имел хорошие свойства порошка для формования в таблетки ит.п.

35 **Предшествующий уровень техники**

Патентный документ

[0006]

Патентный документ 1: Японский Патент № 6166786

Патентный документ 2: JP-B-51-32630

40 Патентный документ 3: Японский Патент № 647367

Патентный документ 4: Японский Патент № 3369236

Патентный документ 5: Японский Патент № 4977608

Непатентный документ

[0007]

45 Непатентный документ 1: Regarding guidelines of residual solvent in drugs

Раскрытие изобретения

Задачи, решаемые изобретением

[0008]

Однако в случае, когда на стадии кристаллизации используют этанол, как описано в патентном документе 3, когда кристалл цитидиндифосфатхолина получают из водного раствора, в котором цитидиндифосфатхолин растворяют при высокой температуре от 50°C до 70°C, цитидиндифосфатхолин легко разлагается и примеси, образованные в результате разложения, остаются в продукте при высокой концентрации (Патентный документ 3 и Сравнительный пример 3 в Таблице 3, описанной ниже).

[0009]

В отличие от этого, когда температуру кристаллизации уменьшают, даже если кристаллизация происходит в течение длительного времени, разложение цитидиндифосфатхолина может подавляться, но удельный объем получаемого в этом случае кристалла существенно увеличивается, и далее свойства порошка ухудшаются (Сравнительный пример 4 в Таблице 2, описанной ниже).

[0010]

В способе, описанном в патентном документе 2, метанол, используемый на стадии кристаллизации, остается в кристалле при высокой концентрации, даже если метанол не используют на стадии промывки, когда кристалл отфильтровывают (Сравнительные примеры 1 и 2 в Таблице 4, описанной ниже).

[0011]

На данный момент, метанол реально остается в кристалле цитидиндифосфатхолина, который имеется на рынке (продукты компании А - компании С в Таблице 4, описанной ниже). Кристалл цитидиндифосфатхолина, который не содержит метанола и имеет отличные свойства порошка, до настоящего времени не был известен.

[0012]

Соответственно, цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить кристалл цитидиндифосфатхолина, который не содержит метанола и имеет улучшенные свойства порошка, и способ его получения.

Средства для решения задач

[0013]

Настоящее изобретение относится к следующим объектам (1) - (11).

(1) Кристалл цитидиндифосфатхолина, не содержащий никакого метанола и имеющий удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше.

(2) Кристалл, описанный в выше (1), где угол естественного откоса составляет 57 градусов или меньше.

(3) Кристалл, описанный в пункте (1) или (2) выше, где угол обрушения составляет 50 градусов или меньше.

(4) Кристалл, описанный в любом из пунктов (1) - (3) выше, где удельный объем в плотном состоянии составляет 2,1 мл/г или меньше.

(5) Кристалл, описанный в любом из пунктов (1) - (4) выше, не содержащий органического растворителя кроме по меньшей мере одного органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола, ацетона, 1-пропанола, 2-пропанола, этилацетата, 1-бутанола, 2-бутанола, гептана, изопропилацетата, метилэтилкетона, пропилацетата и тетрагидрофурана.

(6) Кристалл, описанный в любом из пунктов (1) - (5) выше, не содержащий органического растворителя кроме по меньшей мере одного органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола, ацетона, 1-пропанола и 2-пропанола.

(7) Кристалл, описанный в любом из пунктов (1) - (6) выше, не содержащий органического растворителя кроме этанола.

(8) Способ получения кристаллов цитидиндифосфатхолина, включающий: осаждение кристаллов цитидиндифосфатхолина в водном растворе, в котором растворен цитидиндифосфатхолин; сбор осажденных кристаллов цитидиндифосфатхолина; и промывку собранных кристаллов цитидиндифосфатхолина водным раствором, содержащим органический растворитель, отличный от метанола, в котором содержание воды составляет 5% - 50% по объему.

(9) Способ получения, описанный в пункте (8) выше, где органический растворитель, отличный от метанола, представляет собой по меньшей мере один органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из этанола, ацетона, 1-пропанола, 2-пропанола, этилацетата, 1-бутанола, 2-бутанола, гептана, изопропилацетата, метилэтилкетона, пропилацетата и тетрагидрофурана.

(10) Способ получения, описанный в пункте (8) или (9) выше, где органический растворитель, отличный от метанола, представляет собой по меньшей мере один органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из этанола, ацетона, 1-пропанола и 2-пропанола.

(11) Способ получения, описанный в любом из пунктов (8) - (10) выше, где органический растворитель, отличный от метанола, представляет собой этанол.

Эффекты изобретения

[0014]

Настоящее изобретение обеспечивает кристалл цитидиндифосфатхолина, который не содержит метанола и имеет улучшенные свойства порошка, и способ его получения.

Краткое описание чертежей

[0015]

[Фиг. 1] Фиг. 1 показывает взаимосвязь между удельным объемом в рыхлом, т.е. неуплотненном, состоянии и концентрацией этанола в водном растворе этанола, используемом для промывки кристалла, в кристалле цитидиндифосфатхолина, полученном в Сравнительных примерах 3 и 4 и Примерах 1-4. Вертикальная ось представляет удельный объем в рыхлом состоянии (мл/г), а горизонтальная ось представляет концентрацию этанола (% по объему). Черный ромб представляет результат кристаллизации при 70°C, а белый ромб представляет результат кристаллизации при 30°C.

[Фиг. 2] Фиг. 2 показывает взаимосвязь между удельным объемом в плотном состоянии и концентрацией этанола в водном растворе этанола, используемом для промывки кристалла, в кристалле цитидиндифосфатхолина, полученном в Сравнительных примерах 3 и 4 и Примерах 1-4. Вертикальная ось представляет удельный объем в плотном состоянии (мл/г), а горизонтальная ось представляет концентрацию этанола (% по объему). Черный ромб представляет результат кристаллизации при 70°C, а белый ромб представляет результат кристаллизации при 30°C.

Варианты осуществления изобретения

[0016]

1. Кристалл по настоящему изобретению

Кристалл по настоящему изобретению представляет собой кристалл цитидиндифосфатхолина, не содержащий никакого метанола и имеющий удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше.

Примеры варианта осуществления кристалла по настоящему изобретению могут включать кристалл цитидиндифосфатхолина, не содержащий никакого метанола и имеющий удельный объем в рыхлом состоянии предпочтительно 3,6 мл/г или меньше, более предпочтительно 3,1 мл/г или меньше и наиболее предпочтительно 2,6 мл/г или

меньше.

[0017]

Кристаллы, имеющие небольшой удельный объем в рыхлом состоянии, имеют отличные насыпные свойства и удобны в обращении на различных стадиях обработки, а также стоимость их транспортировки низкая. Поэтому кристаллы цитидиндифосфатхолина предпочтительно имеют небольшой удельный объем в рыхлом состоянии, но примеры нижнего предела удельного объема в рыхлом состоянии могут включать, как правило, 1,0 мл/г или больше и предпочтительно 1,2 мл/г или больше.

[0018]

В данном случае, "удельный объем в рыхлом состоянии" относится к значению, которое получают делением объема, занимаемого порошком, на массу, когда порошком заполняется контейнер и измерена масса порошка.

[0019]

Удельный объем в рыхлом состоянии можно измерить с использованием Multi Tester MT-1001T (изготовитель Seishin Enterprise Co., Ltd.) в соответствии с прилагаемыми инструкциями в следующих условиях, на основании 17-го пересмотренного издания Фармакопеи Японии.

[0020]

[Условия измерения удельного объема в рыхлом состоянии]

Устройство для использования: мультитестер MT-1001T типа (изготовитель Seishin Enterprise Co., Ltd.)

Сито: 1,18 мм

Диапазон вибрации: 0,7 мм - 0,8 мм

Объем, заполняемый кристаллами: 100 мл

Конкретный пример способа измерения удельного объема в рыхлом состоянии: Заполняют 100-мл цилиндрический контейнер из нержавеющей стали, при этом кристаллы попадают в него через 1,18 мм сито, вибрирующее в диапазоне 0,7 мм - 0,8 мм. Избыток порошка осторожно стирают с верхней поверхности контейнера и массу порошка измеряют путем вычитания массы пустого используемого для измерения контейнера, измеренной заранее. Измерение независимо осуществляют три раза для определения среднего значения.

[0021]

Отсутствие метанола в кристалле по настоящему изобретению можно подтвердить в соответствии со способом, описанном в нижеследующем примере анализа с использованием газового хроматографа.

[0022]

«Отсутствие метанола» в кристаллах по настоящему изобретению означает, что содержание метанола находится ниже предела обнаружения при определении в соответствии с нижеследующим примером анализа с использованием газового хроматографа.

[0023]

[Пример анализа с использованием газового хроматографа]

Устройство для использования: GC-2014 (изготовитель Shimadzu Corporation)

Наполнитель колонки: Adsorb P-1 60/80 меш (изготовитель Nishio Kogyo Co., Ltd.)

Температура колонки: 120°C

Температура испарительной камеры: 150°C

Скорость потока гелия: 30 мл/мин

Температура детектора: 200°C

Способ подготовки образца: Около 1,0 г кристаллического цитидиндифосфатхолина отвешивают, растворяют в дистиллированной воде и доводят до 10 мл с получением образца.

[0024]

5 Примеры варианта осуществления кристалла по настоящему изобретению могут включать кристаллы цитидиндифосфатхолина, не содержащие никакого метанола, имеющие удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше и имеющие угол естественного откоса предпочтительно 57 градусов или меньше, более предпочтительно 55 градусов или меньше, еще более предпочтительно 53 градусов или меньше и наиболее предпочтительно 50 градусов или меньше.

[0025]

15 Кристаллы, имеющие большой угол естественного откоса, нельзя полностью выгрузить из нижней части бункера, если только угол наклона нижней части бункера не превышает угол естественного откоса при выгрузке кристаллов из бункера, и, следовательно, устройство имеет ограничение, и обработка становится сложной. Кроме того, кристаллы, имеющие большой угол естественного откоса, обладают плохой текучестью. Поэтому кристаллы цитидиндифосфатхолина предпочтительно имеют небольшой угол естественного откоса, но примеры нижнего предела угла естественного откоса могут включать, как правило, 30 градусов или больше, и предпочтительно 35

20 градусов или больше.

[0026]

Здесь, "угол естественного откоса" относится к углу, образованному горизонтальной плоскостью и образующейся линией конуса, образованного порошком, когда порошок дают мягко падать на горизонтальную плоскость через устройство типа воронки.

25 [0027]

Угол естественного откоса можно измерить с использованием Multi Tester MT-1001T (изготовитель Seishin Enterprise Co., Ltd.) в соответствии с прилагаемыми инструкциями в следующих условиях.

[0028]

30 [Условия измерения угла естественного откоса]

Устройство для использования: мультитестер MT-1001T типа (изготовитель Seishin Enterprise Co., Ltd.)

Сито: 1,18 мм

Диапазон вибрации: 0,7 мм - 0,8 мм

35 Конкретный пример метода измерения угла естественного откоса: Кристаллы выгружают на стол для измерения угла естественного откоса (компонент: MT-1028), пропуская через сито диаметром 1,18 мм, вибрирующее в диапазоне от 0,7 до 0,8 мм. Стол для измерения угла откоса поворачивают, не давая ему вибрировать, углы считывают в трех местах, и среднее арифметическое определяют как угол естественного

40 откоса.

[0029]

Примеры варианта осуществления кристалла по настоящему изобретению могут включать кристаллы цитидиндифосфатхолина, не содержащие никакого метанола, имеющие удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше и имеющие угол обрушения предпочтительно 50 градусов или меньше, более предпочтительно 48

45 градусов или меньше, еще более предпочтительно 46 градусов или меньше и наиболее предпочтительно 44 градусов или меньше. Примеры нижнего предела угла обрушения могут включать, как правило, 30 градусов или больше и предпочтительно 35 градусов

или больше.

[0030]

Здесь, "угол обрушения" относится к углу, образованному горизонтальной плоскостью и образующейся линией конуса, образованного, когда некоторое ударное действие опосредованно прилагается к конусу, образуемому порошком, когда порошку дают мягко падать на горизонтальную плоскость через устройство типа воронки.

[0031]

Угол обрушения можно измерить с использованием Multi Tester MT-1001T (изготовитель Seishin Enterprise Co., Ltd.) в соответствии с прилагаемыми инструкциями следующим способом.

[0032]

[Конкретный пример способа измерения угла обрушения]

Массу из основания емкости устройства для измерения угла естественного откоса (компонент: MT-1028) медленно поднимают при осторожном постукивании и дают упасть после измерения угла естественного откоса. Эту процедуру повторяют три раза. Также как в способе измерения угла естественного откоса, углы определяют в трех местах и среднее арифметическое определяют как угол обрушения.

[0033]

Примеры варианта осуществления кристалла по настоящему изобретению могут включать кристаллы цитидиндифосфатхолина, не содержащие никакого метанола, имеющие удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше и имеющие удельный объем в плотном состоянии предпочтительно 2,1 мг/л или меньше, более предпочтительно 2,0 мг/л или меньше, еще более предпочтительно 1,9 мг/л или меньше и наиболее предпочтительно 1,7 мг/л или меньше.

[0034]

Кристаллы, имеющие небольшой удельный объем в плотном состоянии, имеют отличные насыпные свойства, а также стоимость их транспортировки низкая. Поэтому кристаллы цитидиндифосфатхолина предпочтительно имеют небольшой удельный объем в плотном состоянии, но примеры нижнего предела удельного объема в плотном состоянии могут включать, как правило, 0,8 мл/г или больше и предпочтительно 1,0 мл/г или больше.

[0035]

Здесь, "удельный объем в плотном состоянии" относится к значению, которое получают путем деления объема, занимаемого порошком, на массу, когда порошком заполняется контейнер, к контейнеру прилагают некоторое толчковое усилие и затем измеряют массу порошка.

[0036]

Удельный объем в плотном состоянии можно измерить, например, с использованием Multi Tester MT-1001T (изготовитель Seishin Enterprise Co., Ltd.) в соответствии с прилагаемыми инструкциями в следующих условиях, на основании 17-го пересмотренного издания Фармакопеи Японии.

[0037]

[Условия измерения удельного объема в плотном состоянии]

Устройство для использования: мультитестер MT-1001T типа (изготовитель Seishin Enterprise Co., Ltd.)

Сито: 1,18 мм

Диапазон вибрации: 0,7 мм - 0,8 мм

Объем, занимаемый кристаллами: 100 мл

Спейсер: 32 мм

Скорость постукивания: 1 удар/сек

Число постукиваний: 400 ударов

Конкретный пример способа измерения удельного объема в плотном состоянии:
5 цилиндрический контейнер объемом 100 мл из нержавеющей стали, снабженный
вспомогательным цилиндром, заполняют, пропуская кристаллы через сито диаметром
1,18 мм, вибрирующее в диапазоне от 0,7 до 0,8 мм. Вспомогательный цилиндр удаляют
после повторяющихся постукиваний 400 раз со скоростью 1 удар/сек, вставляя спейсер
32 мм, и избыток порошка осторожно стирают с верхней поверхности контейнера, и
10 массу порошка измеряют, вычитая массу пустого используемого для измерений
контейнера, измеренную заранее. Измерение независимо осуществляют три раза для
определения среднего значения.

[0038]

Примеры варианта осуществления кристалла по настоящему изобретению могут
15 включать кристаллы цитидиндифосфатхолина, не содержащие никакого метанола,
имеющие удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше и имеющие разницу
между углом естественного откоса и углом обрушения предпочтительно 9,0 или меньше,
более предпочтительно 8,5 или меньше, еще более предпочтительно 7,0 или меньше,
еще более предпочтительно 5,0 или меньше и наиболее предпочтительно 4,0 или меньше.
20 Кристаллы, имеющие большую разницу между углом естественного откоса и углом
обрушения, имеют высокую водопоглотительную способность, и их трудно
контролировать, и поэтому разница между углом естественного откоса и углом
обрушения предпочтительно является небольшой.

[0039]

Примеры варианта осуществления кристалла по настоящему изобретению могут
25 включать кристаллы цитидиндифосфатхолина, не содержащие никакого метанола,
имеющий удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше и предпочтительно
не содержащие органического растворителя кроме по меньшей мере одного
органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола, ацетона,
30 1-пропанола, 2-пропанола, этилацетата, 1-бутанола, 2-бутанола, гептана,
изопропилацетата, метилэтилкетона, пропилацетата и тетрагидрофурана, более
предпочтительно не содержащие органического растворителя кроме по меньшей мере
одного органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола,
ацетона, 1-пропанола и 2-пропанола, и наиболее предпочтительно не содержащие
35 органического растворителя кроме этанола.

[0040]

Примеры варианта осуществления кристалла по настоящему изобретению могут
включать кристаллы цитидиндифосфатхолина, не содержащие никакого метанола,
имеющие удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше и имеющие
40 содержание указанного выше органического растворителя предпочтительно 1000
массовых ч/млн или меньше, более предпочтительно 800 массовых ч/млн или меньше,
еще более предпочтительно 600 массовых ч/млн или меньше и наиболее предпочтительно
500 массовых ч/млн или меньше.

[0041]

45 Содержание органического растворителя в кристалле по настоящему изобретению
можно измерить, например, при помощи анализа с использованием газового
хроматографа.

[0042]

Примеры варианта осуществления кристалла по настоящему изобретению могут включать кристалл цитидиндифосфатхолина, не содержащий никакого метанола, имеющий удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше и имеющий площадь пика 5' цитидиловой кислоты предпочтительно 0,27 или меньше, более предпочтительно 0,20 или меньше, еще более предпочтительно 0,15 или меньше и наиболее предпочтительно 0,10 или меньше по сравнению с площадью пика 100 цитидиндифосфатхолина в анализе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее указан как ВЭЖХ анализ).

[0043]

5' цитидиловая кислота представляет собой соединение, получаемое путем разложения цитидиндифосфатхолина в зависимости от нагрева или изменения рН.

[0044]

ВЭЖХ анализ означает, что анализируемое соединение растворяют в растворителе и подвергают анализу методом ВЭЖХ.

[0045]

Примеры ВЭЖХ анализа могут включать метод анализа, способный одновременно определять цитидиндифосфатхолин, 5' цитидиловую кислоту и уридиндифосфатхолин, в котором условия анализа конкретно не ограничиваются, и предпочтительно ВЭЖХ анализ является методом детекции и измерения поглотительной способности при 254 нм.

[0046]

Примеры ВЭЖХ анализа могут включать пример ВЭЖХ анализа, описанный ниже.

[0047]

[Пример ВЭЖХ анализа]

Используемое оборудование: детектор (L-7405), насос (L-7100), автоматический пробоотборник (L-7200), колоночный термостат (L-2350) (все от компании-изготовителя Hitachi, Ltd.), система сбора данных хроматографа (C-R8A), анализ данных (PAC solution) (все от компании-изготовителя Shimadzu Corporation)

Детектор: ультрафиолетовый абсорбциометр (измерение при длине волны: 254 нм)

Колонка Partisil 10SAX, размер частиц: 10 мкм, две колонки 4,0 × 250 мм последовательно соединены (Nichrom)

Подвижная фаза: 0,06 моль/л водного раствора дигидрофосфата калия доводят до рН 3,5 фосфорной кислотой (40,83 г дигидрофосфата калия растворяют в дистиллированной воде, доводят до рН 3,5 путем добавления фосфорной кислоты и затем доводят до 5000 мл дистиллированной водой)

Температура колонки: 30°C

Скорость потока: от 0,4 мл/мин до 0,5 мл/мин (регулируется так, чтобы время удерживания цитидиндифосфатхолина было около 26 мин)

Объем вводимой пробы: 20 мкл

Способ подготовки образца: Около 0,1 г кристаллического цитидиндифосфатхолина отвешивают, растворяют в дистиллированной воде и доводят до 100 мл с получением образца.

[0048]

В описании изобретения площадь пика в ВЭЖХ анализе представляет собой значение, измеренное в условиях ВЭЖХ анализа, описанных в примере ВЭЖХ анализа. Однако условия анализа, эквивалентные этим условиям анализа, также включены в условия ВЭЖХ анализа, раскрытые в настоящем описании.

[0049]

Площадь пика относится к площади части, очерченной базовой линией и линией пика при осуществлении ВЭЖХ анализа, и можно определить площадь пика для каждого соединения, обнаруженного при помощи ВЭЖХ анализа.

[0050]

5 Примеры варианта осуществления кристалла по настоящему изобретению могут включать кристалл цитидиндифосфатхолина, не содержащий никакого метанола, имеющий удельный объем в рыхлом состоянии 4,1 мл/г или меньше и имеющий площадь пика уридиндифосфатхолина предпочтительно 0,56 или меньше, более предпочтительно 0,30 или меньше, еще более предпочтительно 0,10 или меньше, и наиболее
10 предпочтительно 0,06 или меньше, по сравнению с площадью пика 100 цитидиндифосфатхолина в ВЭЖХ анализе.

[0051]

Уридиндифосфатхолин представляет собой соединение, образуемое при разложении цитидиндифосфатхолина в зависимости от нагревания или изменения pH.

15 [0052]

2. Способ получения кристалла по настоящему изобретению

Способ получения кристалла по настоящему изобретению представляет собой способ для получения кристалла цитидиндифосфатхолина, включающий осаждение кристаллов цитидиндифосфатхолина в водном растворе, в котором растворен
20 цитидиндифосфатхолин, сбор осажденных кристаллов цитидиндифосфатхолина и промывку собранных кристаллов цитидиндифосфатхолина водным раствором, содержащим органический растворитель, отличный от метанола, в котором содержание воды составляет 5% - 50% по объему.

[0053]

25 Далее будет описана каждая стадия.

[0054]

(Стадия осаждения кристаллов цитидиндифосфатхолина в водном растворе, в котором растворен цитидиндифосфатхолин)

Цитидиндифосфатхолин, содержащийся в водном растворе, в котором растворяют
30 цитидиндифосфатхолин, можно получить способом получения, таким как любой способ ферментации, ферментативный способ, способ экстракции из природных веществ, способ химического синтеза и т.п.

[0055]

Примеры способа получения водного раствора, в котором растворен
35 цитидиндифосфатхолин, могут включать способ растворения полученного цитидиндифосфатхолина в воде, способ удаления нерастворимых веществ из культуры, содержащей цитидиндифосфатхолин, полученный путем культивирования микроорганизма, способного продуцировать цитидиндифосфатхолин [Японский Патент № 3369236 (Патентный документ 4)], и т.п., и способ, описанный в Японском Патенте
40 № 4977608 (Патентный документ 5).

[0056]

В случае, когда водный раствор, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, содержит твердое вещество, которое препятствует кристаллизации, это твердое вещество можно удалить с использованием центрифугирования, фильтрования, керамического
45 фильтра или т.п.

[0057]

Кроме того, в случае, когда водный раствор, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, содержит водорастворимые примеси или соли, которые

препятствуют кристаллизации, можно удалить водорастворимые примеси или соли, пропуская через колонку, заполненную ионообменной смолой или т.п.

[0058]

5 Кроме того, в случае, когда водный раствор, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, содержит гидрофобные примеси, которые препятствуют кристаллизации, можно удалить гидрофобные примеси, пропуская через колонку, заполненную синтетической адсорбирующей смолой, активированным углем или т.п.

[0059]

10 Концентрацию цитидиндифосфатхолина в водном растворе, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, можно довести до предпочтительно 200 г/л или больше, более предпочтительно 250 г/л или больше и еще более предпочтительно 300 г/л или больше.

[0060]

15 Для установления такой концентрации цитидиндифосфатхолина в водном растворе, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, как концентрация, указанная выше, водный раствор можно концентрировать обычным способом концентрирования, таким как концентрирование при нагревании или концентрирование в вакууме.

[0061]

20 Примеры способа осаждения кристалла цитидиндифосфатхолина в водном растворе, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, могут включать способ охлаждения водного раствора, способ вакуумного концентрирования водного раствора, способ добавления или добавления по каплям органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель, в водный раствор, или способ, объединяющий один или нескольких из перечисленных. Способ добавления или добавления по каплям органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель, в водный раствор является предпочтительным, и способ, представляющий собой комбинацию

25 способа добавления или добавления по каплям органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель в водный раствор и способа охлаждения водного раствора, является более предпочтительным.

30 [0062]

В способе охлаждения водного раствора, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, примеры температуры водного раствора могут включать предпочтительно от 0°C до 35°C, более предпочтительно от 0°C до 30°C и наиболее предпочтительно 0°C до 25°C.

35 [0063]

В способе охлаждения водного раствора, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, примеры времени охлаждения могут включать предпочтительно от 2 до 100 часов, более предпочтительно от 2 до 70 часов и наиболее предпочтительно от 2 до 50 часов.

40 [0064]

В способе концентрирования в вакууме водного раствора, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, примеры температуры водного раствора могут включать предпочтительно от 0°C до 50°C, более предпочтительно от 5°C до 45°C и наиболее предпочтительно от 10°C до 40°C.

45 [0065]

В способе концентрирования в вакууме водного раствора, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, примеры времени снижения давления могут включать предпочтительно от 2 до 100 часов, более предпочтительно от 3 до 70 часов и наиболее

предпочтительно от 5 до 50 часов.

[0066]

В способе добавления или добавления по каплям органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель, в водный раствор, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, примеры органического растворителя, отличного от метанола, могут включать по меньшей мере один органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из этанола, ацетона, 1-пропанола, 2-пропанола, этилацетата, 1-бутанола, 2-бутанола, гептана, изопропилацетата, метилэтилкетона, пропилацетата и тетрагидрофурана, более предпочтительно по меньшей мере один органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из этанола, ацетона, 1-пропанола и 2-пропанола, и наиболее предпочтительно этанол. Кроме того несколько типов этих органических растворителей также можно использовать в комбинации.

[0067]

Примеры концентрации органического растворителя, отличного от метанола, содержащегося в водном растворе, который добавляют или добавляют по каплям в водный раствор, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, могут включать предпочтительно 30% по объему или больше, более предпочтительно 40% по объему или больше, еще более предпочтительно 50% по объему или больше и наиболее предпочтительно 60% по объему или больше.

[0068]

Примеры температуры водного раствора, когда добавляют или добавляют по каплям органический растворитель, отличный от метанола, или водный раствор, содержащий органический растворитель, могут включать предпочтительно от 0°C до 70°C, более предпочтительно от 0°C до 50°C, еще более предпочтительно от 5°C до 45°C и наиболее предпочтительно от 10°C до 35°C.

[0069]

Примеры времени, необходимого для добавления или добавления по каплям органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель, могут включать предпочтительно от 1 до 10 часов и более предпочтительно от 2 до 8 часов.

[0070]

Примеры количества водного раствора, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель, который добавляют или добавляют по каплям, могут включать предпочтительно 1-10-кратное количество, более предпочтительно 2-7-кратное количество относительно количества водного раствора, в котором растворен цитидиндифосфатхолин.

[0071]

В способе осаждения кристалла цитидиндифосфатхолина путем добавления или добавления по каплям органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель, в водный раствор, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, осуществляют добавление или добавление по каплям органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель, и затем можно добавить затравочный кристалл перед тем, как будет осаждаться кристалл цитидиндифосфатхолина.

[0072]

В качестве затравочного кристалла можно использовать, например, кристалл цитидиндифосфатхолина, полученный способом, описанным в Японском патенте №

647367 (Патентный документ 3).

Примеры времени для добавления затравочного кристалла могут включать предпочтительно не более чем через 0-12 часов, более предпочтительно не более чем через 0-8 часов и наиболее предпочтительно не более чем через 0-4 часа после начала добавления по каплям или добавления органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель.

[0073]

Затравочный кристалл можно добавлять так, чтобы концентрация затравочного кристалла в водном растворе составляла предпочтительно от 0,1 г/л до 5,0 г/л и более предпочтительно от 0,2 г/л до 1,0 г/л.

[0074]

Водный раствор, содержащий кристалл, можно оставить для созревания при перемешивании или выдерживании при температуре предпочтительно 0°C-70°C, более предпочтительно 3°C-50°C и наиболее предпочтительно 5°C-35°C в течение предпочтительно 0,5-48 часов, более предпочтительно 0,5-24 часов и наиболее предпочтительно 0,5-12 часов после осаждения кристалла цитидиндифосфатхолина, как описано выше.

[0075]

Созревание кристалла означает, что добавление органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего органический растворитель, прерывают или прекращают для выращивания кристалла.

Выращивание кристалла означает, что кристалл увеличивается от размера осажденного кристалла.

Созревание кристалла осуществляют в основном для выращивания кристалла, но осаждение нового кристалла может происходить одновременно с ростом кристалла.

После созревания кристалла можно возобновить стадию осаждения кристалла цитидиндифосфатхолина.

[0076]

(Стадия сбора осажденного кристалла цитидиндифосфатхолина)

Примеры способа сбора осажденных кристаллов цитидиндифосфатхолина могут включать фильтрацию, фильтрацию под давлением, всасывающую фильтрацию и центрифугирование.

[0077]

(Стадия промывки собранных кристаллов цитидиндифосфатхолина водным раствором, содержащим органический растворитель, отличный от метанола, в котором содержание воды составляет от 5 до 50% об.)

В одном варианте осуществления способа получения по настоящему изобретению собранные кристаллы цитидиндифосфатхолина промывают водным раствором, содержащим органический растворитель, отличный от метанола, в котором содержание воды составляет от 5 до 50% по объему, предпочтительно от 10 до 40% по объему и более предпочтительно от 20% до 30% по объему. С использованием этой стадии адгезия маточной жидкости к кристаллам уменьшается, и порошковые свойства кристаллов можно контролировать в дополнение к улучшению качества кристалла.

[0078]

Температура водного раствора, содержащего органический растворитель, отличный от метанола, используемого для промывки кристалла, может быть любой температурой, при условии, что цитидиндифосфатхолин не разлагается, и ее примеры могут включать предпочтительно 40°C или ниже, более предпочтительно 30°C или ниже, еще более

предпочтительно 20°C или ниже и наиболее предпочтительно 15°C или ниже. Примеры нижнего предела температуры могут включать, как правило, 0°C или выше и предпочтительно 5°C или выше.

[0079]

5 В качестве органического растворителя, отличного от метанола, используемого на стадии промывки кристалла цитидиндифосфатхолина, можно использовать органический растворитель такой же, как органический растворитель, отличный от метанола, в способе добавления или добавления по каплям органического растворителя, отличного от метанола или водного раствора, содержащего органический растворитель, в водный
10 раствор, в котором растворен цитидиндифосфатхолин.

[0080]

Примеры способа промывки кристаллов могут включать способ впрыскивания или разбрызгивания промывочного раствора, полученного из водного раствора, содержащего органический растворитель, отличный от метанола, и способ погружения
15 кристаллического слоя в раствор для промывки кристалла.

[0081]

В способе погружения кристаллического слоя в промывочный раствор, кристаллический слой можно извлечь из промывочного раствора, в который погружен кристаллический слой, снова суспендировать в растворе для промывки кристаллов и
20 перемешать и снова подвергнуть таким процедурам, как фильтрация, фильтрация под давлением, всасывающая фильтрация и центрифугирование.

[0082]

Примеры количества промывочного раствора, используемого для промывки кристаллов, могут включать предпочтительно 0,5-10-кратное, более предпочтительно
25 1-9-кратное и еще более предпочтительно 2-8-кратное количество по объему на массу кристалла цитидиндифосфатхолина.

[0083]

Кристалл по настоящему изобретению может быть получен путем сушки влажного кристалла, полученного таким образом. Условия сушки могут быть любыми условиями,
30 при условии, что этот способ способен поддерживать форму кристалла цитидиндифосфатахолина, и, например, можно использовать сушку при пониженном давлении, вакуумную сушку, сушку в псевдооживленном слое, вентиляционную сушку и т.п.

[0084]

35 Температура сушки может быть любой температурой, при условии, что она находится в диапазоне, где адгезивная вода или растворитель могут быть удалены, но ее примеры могут включать предпочтительно 80°C или ниже, более предпочтительно 70°C или ниже и наиболее предпочтительно 60°C или ниже. Время сушки может составлять любое время, при условии, что оно находится в диапазоне, в котором адгезивная вода или
40 растворитель могут быть удалены, но его примеры могут включать предпочтительно от 1 до 48 часов и более предпочтительно от 1 до 24 часов.

[0085]

[Сравнительный пример 1]

45 В соответствии с Примером 1 JP-B-51-32630 (Патентный документ 2), 760 г цитидиндифосфатхолина (изготовитель Kyowa Hakko Bio Co., Ltd.: Lot. 160325) растворяли в дистиллированной воде до 1600 мл и получали водный раствор, содержащий цитидиндифосфатхолин при концентрации 450 г/л. 1600 мл метанола добавляли к 400 мл водного раствора при 20°C в течение 20 минут. Когда наблюдали беловатую мутность

при добавлении метанола, добавляли 0,8 г цитидиндифосфатхолина в качестве затравочного кристалла.

[0086]

После подтверждения, что образован кристалл цитидиндифосфатхолина, добавляли 5 800 мл этилацетата в течение 3 часов, с последующим перемешиванием при 20°C в течение 2 часов. Из около 2500 мл кристаллической суспензии, полученной таким образом, 2000 мл центрифугировали и кристалл отфильтровывали и промывали с использованием 640 мл метанола. Полученный мокрый кристалл сушили при 10 пониженном давлении при 25°C в течение 3 часов и снова сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 3 часов с получением 100,9 г кристаллического вещества.

[0087]

[Сравнительный пример 2]

Оставшуюся кристаллическую суспензию, полученную в Сравнительном примере 1, центрифугировали и кристаллы отфильтровывали и полученные мокрые кристаллы 15 суспендировали в 160 мл 99,5% по объему этанола и перемешивали для полного вымывания метанола, оставшегося на поверхности кристаллов. Мокрые кристаллы сушили при пониженном давлении при 25°C в течение 3 часов и снова сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 3 часов с получением 13,2 г кристаллического вещества.

20 [0088]

[Сравнительный пример 3]

В соответствии с Примером 3 японского патента № 647367 (Патентный документ 3), 639,9 г цитидиндифосфатхолина (изготовитель Kyowa Hakko Bio Co., Ltd.: Lot. 160325), в расчете на сухое вещество, добавляли к 1300 мл дистиллированной воды и растворяли 25 с образованием 1690 мл водного раствора. В 832 мл водного раствора 640 мл 99,5% по объему этанола смешивали при 70°C. Затем смешанный раствор хранили при 70°C и добавляли 1280 мл 80% по объему водного раствора этанола в течение 2 часов.

[0089]

После этого 1,28 г цитидиндифосфатхолина добавляли в качестве затравочного 30 кристалла и перемешивание продолжали в течение 30 минут, затем добавляли 1280 мл 99,5% по объему этанола в течение 1 часа. После этого перемешивание продолжали в течение 10 часов, при этом раствор постепенно охлаждали от 70°C до 25°C. Кристаллическую суспензию, полученную таким образом, разделяли на три равные части, одну из них центрифугировали и кристаллы отфильтровывали и затем кристаллы 35 промывали при помощи 533 мл 99,5% по объему этанола. Полученные мокрые кристаллы сушили при пониженном давлении при 30°C в течение 3 часов и снова сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 3 часов с получением 65,8 г кристаллического вещества.

[0090]

40 [Сравнительный пример 4]

1040 мл водного раствора цитидиндифосфатхолина, полученного таким же способом, как в Сравнительном примере 3, хранили при 30°C и смешивали с 800 мл 99,5% по 45 объему этанола. К смешанному раствору добавляли 1600 мл 99,5% по объему этанола при 30°C в течение 2 часов. После этого добавляли 1,6 г цитидиндифосфатхолина в качестве затравочного кристалла и после подтверждения образования кристаллов добавляли 1600 мл 99,5% по объему этанола в течение 2 часов.

[0091]

После этого раствор хранили при 30°C и перемешивание продолжали в течение 3

часов и затем раствор охлаждали до 20°C в течение 3 часов. Кристаллическую суспензию, полученную таким образом, разделяли на три равные части, одну из них центрифугировали и кристаллы отфильтровывали и затем кристаллы промывали при помощи 670 мл 99,5% по объему этанола. Полученные мокрые кристаллы сушили при пониженном давлении при 30°C в течение 3 часов и снова сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 3 часов с получением 116,6 г кристаллического вещества.

[0092]

[Предварительное испытание]

В цитидиндифосфатхолине (изготовитель Kyowa Hakko Bio Co., Ltd.: Lot. 160325) 50% - 80% по объему водный раствор этанола (содержание воды: 20% - 50% по объему) растворяли до тех пор, пока не оставалось нерастворенное вещество, и достаточным образом перемешивали при 30°C, 35°C или 40°C. После этого каждый раствор фильтровали через фильтр и измеряли концентрацию (г/л) цитидиндифосфатхолина в каждом из полученных фильтратов. Результаты показаны в Таблице 1.

[0093]

Таблица 1				
		Температура		
		30°C	35°C	40°C
Концентрация этанола [% по объему]	50	282	286	317
	66	27,6	31,6	54,2
	71	8,49	9,70	11,1
	75	3,23	3,65	4,04
	78	1,40	1,68	1,69
	80	0,76	0,84	0,92

[0094]

Как показано в Таблице 1, было обнаружено, что чем выше содержание воды в водном растворе этанола, тем выше растворимость цитидиндифосфатхолина при любой температуре.

Примеры

[0095]

Далее показаны Примеры, но настоящее изобретение не ограничивается следующими Примерами.

[0096]

[Пример 1]

Одну треть кристаллической суспензии, полученной в Сравнительном примере 3, центрифугировали и кристаллы отфильтровывали и затем кристаллы промывали при помощи 533 мл 85% по объему водного раствора этанола (содержание воды: 15% по объему), охлажденного до 10°C. Полученные мокрые кристаллы сушили при пониженном давлении при 30°C в течение 3 часов и снова сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 3 часов с получением 68,2 г кристаллического вещества.

[0097]

[Пример 2]

Одну треть кристаллической суспензии, полученной в Сравнительном примере 3, центрифугировали и кристаллы отфильтровывали и затем кристаллы промывали при помощи 533 мл 70% по объему водного раствора этанола (содержание воды: 30% по объему), охлажденного до 10°C. Полученные мокрые кристаллы сушили при пониженном давлении при 30°C в течение 3 часов и снова сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 3 часов с получением 82,5 г кристаллического вещества.

[0098]

[Пример 3]

Одну треть кристаллической суспензии, полученной в Сравнительном примере 4, центрифугировали и кристаллы отфильтровывали и затем кристаллы промывали при помощи 670 мл 85% по объему водного раствора этанола (содержание воды: 15% по объему), охлажденного до 10°C. Полученные мокрые кристаллы сушили при пониженном давлении при 30°C в течение 3 часов и снова сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 3 часов с получением 109,6 г кристаллического вещества.

[0099]

[Пример 4]

Одну треть кристаллической суспензии, полученной в Сравнительном примере 4, центрифугировали и кристаллы отфильтровывали и затем кристаллы промывали при помощи 670 мл 70% по объему водного раствора этанола (содержание воды: 30% по объему), охлажденного до 10°C. Полученные мокрые кристаллы сушили при пониженном давлении при 30°C в течение 3 часов и снова сушили при пониженном давлении при 60°C в течение 3 часов с получением 105,8 г кристаллического вещества.

[0100]

Результаты измерения удельного объема в рыхлом состоянии, удельного объема в плотном состоянии, угла естественного откоса и угла обрушения для кристаллов цитидиндифосфатхолина, имеющих в настоящее время на рынке, и кристалла цитидиндифосфатхолина, полученного описанным выше способом, показаны на Фиг. 1, Фиг. 2 и в Таблице 2.

[0101]

Таблица 2

	Продукт компании А	Сравн. Пр. 1 (Патентный документ 2)	Сравн. Пр. 3 (Патентный документ 3)	Пр. 1	Пр. 2	Сравн. Пр. 4	Пр. 3	Пр. 4
Кристаллизация		Метанол, Этилацетат	Этанол					
Промывка кристаллов		Метанол	Этанол					
Температура кристаллизации		20°C	70°C			30°C		
Концентрация этанола в промывке кристаллов [% по объему]			99,5	85	70	99,5	85	70
Удельный объем в рыхлом состоянии [мг/л]	2,81	2,33	4,19	3,42	2,55	5,74	3,58	2,00
Удельный объем в плотном состоянии [мг/л]	1,67	1,49	2,19	2,13	1,82	2,93	2,19	1,55
Угол естественного откоса [градусы]	56,6	49,6	57,4	46,9	47,2	48,7	52,8	43,4
Угол обрушения [градусы]	48,7	40,1	50,8	39,6	38,7	46,4	47,1	41,6

[0102]

Фиг. 1, Фиг. 2 и Таблица 2 показывают, что удельный объем (удельный объем в рыхлом состоянии и удельный объем в плотном состоянии) кристаллов цитидиндифосфатхолина можно уменьшить при любой температуре кристаллизации 30°C и 70°C при увеличении содержания воды в растворе этанола, используемом для промывки кристаллов. В частности, при кристаллизации при 30°C, которая представляет собой низкотемпературные условия, эффект уменьшения удельного объема при

увеличении содержания воды в растворе этанола был более заметным. Кроме того, было показано, что в результате промывки кристаллов цитидиндифосфатхолина с использованием водного раствора этанола угол естественного откоса и угол обрушения могут уменьшаться по сравнению с кристаллами, которые промывали с использованием

5 [0103]

Результаты измерения количества 5' цитидиловой кислоты и уридиндифосфатхолина, содержащихся в кристалле, методом ВЭЖХ показаны в Таблице 3. Каждое значение в Таблице 3 представляет значение каждой площади пика, когда площадь пика

10 [0104]

	5' цитидиловая кислота	уридиндифосфатхолин
15 Сравнительный пример 1 (Патентный документ 2)	0,085	0,047
Сравнительный пример 3 (Патентный документ 3)	0,252	0,548
Пример 1	0,261	0,547
Пример 2	0,256	0,551
Сравнительный пример 4	0,067	0,032
20 Пример 3	0,065	0,030
Пример 4	0,066	0,032

[0105]

Таблица 3 показывает, что осуществление кристаллизации при низкой температуре может уменьшить содержание 5'-цитидиловой кислоты и уридиндифосфатхолина,

25 [0106]

Кроме того, Таблица 4 показывает результаты измерения остаточного растворителя, содержащегося в кристаллах цитидиндифосфатхолина, которые поставляются в настоящее время на рынок, и в полученном кристалле цитидиндифосфатхолина с использованием газового хроматографа. В Таблице 4 "ч/млн" означает ч/млн по массе.

30 [0107]

Здесь, в Сравнительных примерах 1 и 2 около 0,5 г кристаллического цитидиндифосфатхолина отвешивали, растворяли в дистиллированной воде и доводили

35 [0108]

	Этанол [ч/млн]	Метанол [ч/млн]	Этилацетат [ч/млн]
40 Продукт компании А	201	64	
Продукт компании В	130	42	
Продукт компании С	305	26	
45 Сравнительный пример 1 (Патентный документ 2)	N. D.	2482	240
Сравнительный пример 2	412	3937	667
Сравнительный пример 3 (Патентный документ 3)	170	N.D.	N.D.
Пример 1	177	N.D.	N.D.
Пример 2	173	N.D.	N.D.

Сравнительный пример 4	490	N.D.	N.D.
Пример 3	423	N.D.	N.D.
Пример 4	340	N.D.	N.D.

[0109]

5 Как показано в Таблице 4, было обнаружено, что все кристаллы цитидиндифосфатхолина, которые поставляются в настоящее время на рынок, содержат метанол. Из результатов Сравнительных примеров 1 и 2 обнаружено, что метанол, добавляемый на стадии кристаллизации, определяется при высокой концентрации в кристалле цитидиндифосфатхолина, даже когда промывку кристалла осуществляют
10 этанолом. На основании этого было обнаружено, что кристалл цитидиндифосфатхолина имеет свойства легко включать в свою структуру метанол, и метанол, добавляемый на стадии кристаллизации и включенный в кристалл, нельзя удалить путем промывки кристалла.

[0110]

15 С другой стороны, в Примерах 1-4, поскольку метанол не использовали на стадии кристаллизации и на стадии промывки кристалла, никакого метанола не было обнаружено в полученном кристалле цитидиндифосфатхолина.

[0111]

20 На основании вышеизложенного, было обнаружено, что кристаллы цитидиндифосфатхолина, не содержащие никакого метанола и показывающие свойства порошка, равные или выше, чем у существующих кристаллов цитидиндифосфатхолина, можно получить способом получения кристалла по настоящему изобретению.

[0112]

25 Хотя настоящее изобретение было подробно описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, специалистам в данной области техники будет очевидно, что возможны различные изменения и модификации без отступления от сути и объема настоящего изобретения. Настоящая заявка основана на патентной заявке Японии (патентная заявка Японии № 2016-197695), поданной 6 октября 2016 г., полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки. Кроме того,
30 все ссылочные документы, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте.

Промышленная применимость

[0113]

35 В соответствии с настоящим изобретением, предложен кристалл цитидиндифосфатхолина, в котором содержание примесей и остаточного растворителя уменьшено, а свойства порошка одновременно улучшены, и способ его получения.

(57) Формула изобретения

40 Способ получения порошка из кристаллов цитидиндифосфатхолина, предназначенного для формования в таблетки, имеющего удельный объем в рыхлом состоянии в интервале от 2 до 3,58 мл/г, причем указанные кристаллы не содержат метанола, включающий: осаждение кристаллов цитидиндифосфатхолина в водном растворе, в котором растворен цитидиндифосфатхолин, путем добавления или
45 прикапывания органического растворителя, отличного от метанола, или водного раствора, содержащего такой органический растворитель, в указанный водный раствор цитидиндифосфатхолина; сбор осажденных кристаллов цитидиндифосфатхолина и промывку собранных кристаллов цитидиндифосфатхолина водным раствором, содержащим органический растворитель, отличный от метанола, в котором содержание

воды составляет 15-30% по объему, где органический растворитель, отличный от метанола, представляет собой этанол.

5

10

15

20

25

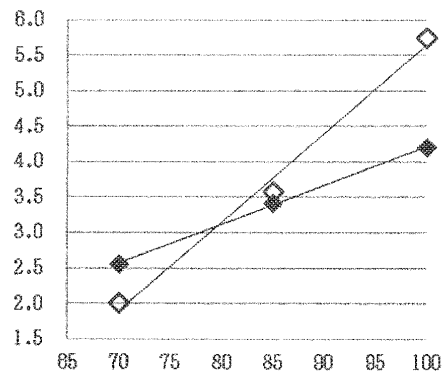
30

35

40

45

ФИГ. 1



ФИГ. 2

