



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102285916 B

(45) 授权公告日 2015.02.25

(21) 申请号 201110189197.4

第 43-48 行.

(22) 申请日 2004.02.02

Mikio Suzuki et al. FIRST SYSTEMATIC  
CHIRAL SYNTHESSES OF TWO PAIRS OF

(30) 优先权数据

03405080.7 2003.02.12 EP

ENANTIOMERS WITH 3,5-DIHYDROXYHEPTENOIC  
ACID CHAIN, ASSOCIATED WITH A POTENT

(62) 分案原申请数据

200480003952.3 2004.02.02

SYNTHETIC STATIN NK-104. 《Bioorganic &  
Medicinal Chemistry Letters》. 1999, 第 9 卷  
2977-2982.

(73) 专利权人 日产化学工业株式会社

地址 日本东京

审查员 李佳博

(72) 发明人 P·A·范德沙夫 F·布拉特

M·谢拉吉维茨 K·-U·舍宁

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 赵苏林 林毅斌

(51) Int. Cl.

C07D 215/14(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

(56) 对比文件

CN 100344422 C, 2008.03.12, 权利要求

1, 2, 28.

US 5473075 A, 1995.12.05, 说明书第 10 栏

权利要求书3页 说明书13页 附图4页

(54) 发明名称

匹伐他汀钙的晶形

(57) 摘要

匹伐他汀钙的晶形。本发明涉及匹伐他汀半钙盐的新晶形,该新晶形以下称为多晶型物形态 A, B, C, D, E 和 F, 以及非晶态形态。另外,本发明涉及这些晶形和非晶态形态的制备方法以及包括这些晶形或非晶态形态的药物组合物。

1. 制备 (3R, 5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐的结晶多晶型物的方法,该方法包括 (3R, 5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸钠盐与  $\text{CaCl}_2$  在含水反应介质中的反应,所述结晶多晶型物含有 9-11%的水,所述含水反应介质包含至少 80 重量%的水,所述结晶多晶型物显示特征峰以如下  $2\theta$  表达的特征 X 射线粉末衍射图样:5.0(s),6.8(s),9.1(s),10.0(w),10.5(m),11.0(m),13.3(vw),13.7(s),14.0(w),14.7(w),15.9(vw),16.9(w),17.1(vw),18.4(m),19.1(w),20.8(vs),21.1(m),21.6(m),22.9(m),23.7(m),24.2(s),25.2(w),27.1(m),29.6(vw),30.2(w),34.0(w);其中 (vs) 表示非常强烈的强度;(s) 表示强烈的强度;(m) 表示中等强度;(w) 表示弱的强度;(vw) 表示非常弱的强度。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中将少量所需晶形的接种晶体加入到反应混合物中。

3. 制备由 FT-IR 光谱结合的热重分析确认基本没有残余有机溶剂的 (3R, 5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐的晶型 A 的方法,它是通过将此晶型暴露于相对空气湿度为 5-100% 的气氛中实施的,所述晶型 A 显示特征 X 射线粉末衍射图样,其特征峰以下表中给出的 d-值( $\text{\AA}$ )和  $2\theta$  表示,其中 vs = 非常强烈的强度, s = 强烈的强度, m = 中等强度, w = 弱的强度, vw = 非常弱的强度

| d-间距 [Å] | 角度 [2θ] | 相对强度 |
|----------|---------|------|
| 17.6     | 5.0     | s    |
| 13.0     | 6.8     | s    |
| 9.7      | 9.1     | s    |
| 8.8      | 10.0    | w    |
| 8.4      | 10.5    | m    |
| 8.1      | 11.0    | m    |
| 6.7      | 13.3    | vw   |
| 6.5      | 13.7    | s    |
| 6.3      | 14.0    | w    |
| 6.0      | 14.7    | w    |
| 5.57     | 15.9    | vw   |
| 5.25     | 16.9    | w    |
| 5.17     | 17.1    | vw   |
| 4.82     | 18.4    | m    |
| 4.64     | 19.1    | w    |
| 4.27     | 20.8    | vs   |
| 4.20     | 21.1    | m    |
| 4.10     | 21.6    | m    |
| 3.87     | 22.9    | m    |
| 3.74     | 23.7    | m    |
| 3.67     | 24.2    | s    |
| 3.53     | 25.2    | w    |
| 3.29     | 27.1    | m    |
| 3.02     | 29.6    | vw   |
| 2.95     | 30.2    | w    |
| 2.63     | 34.0    | w    |

4. 制备由FT-IR光谱结合的热重分析确认基本没有残余有机溶剂的(3R, 5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐的晶型A的方法,它是通过在相对空气湿度为5-100%的惰性气流中平衡此晶型实施的,所述晶型A显示特征X射线粉末衍射图样,其特征峰以下表中给出的d-值(Å)和2θ表示,其中vs=非常强烈的强度,s=强烈的强度,m=中等强度,w=弱的强度,vw=非常弱的强度

| d-间距 [Å] | 角度 [2 $\theta$ ] | 相对强度 |
|----------|------------------|------|
| 17.6     | 5.0              | s    |
| 13.0     | 6.8              | s    |
| 9.7      | 9.1              | s    |
| 8.8      | 10.0             | w    |
| 8.4      | 10.5             | m    |
| 8.1      | 11.0             | m    |
| 6.7      | 13.3             | vw   |
| 6.5      | 13.7             | s    |
| 6.3      | 14.0             | w    |
| 6.0      | 14.7             | w    |
| 5.57     | 15.9             | vw   |
| 5.25     | 16.9             | w    |
| 5.17     | 17.1             | vw   |
| 4.82     | 18.4             | m    |
| 4.64     | 19.1             | w    |
| 4.27     | 20.8             | vs   |
| 4.20     | 21.1             | m    |
| 4.10     | 21.6             | m    |
| 3.87     | 22.9             | m    |
| 3.74     | 23.7             | m    |
| 3.67     | 24.2             | s    |
| 3.53     | 25.2             | w    |
| 3.29     | 27.1             | m    |
| 3.02     | 29.6             | vw   |
| 2.95     | 30.2             | w    |
| 2.63     | 34.0             | w    |

## 匹伐他汀钙的晶形

[0001] 本申请是分案申请,其母案是申请日为2004年2月2日、申请号为200810001291.0、发明名称为“匹伐他汀钙的晶形”的申请;该案亦为分案申请,其母案是申请日为2004年2月2日、申请号为200480003952.3、发明名称为“匹伐他汀钙的晶形”的申请。

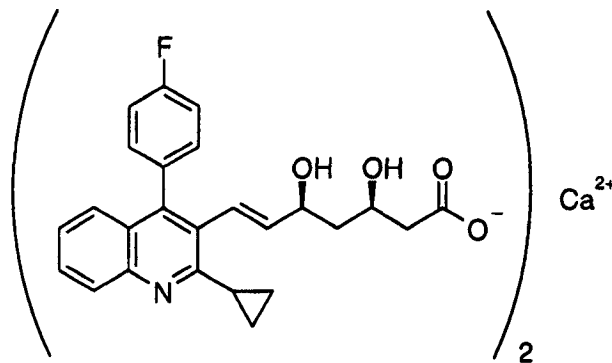
### 技术领域

[0002] 本发明涉及匹伐他汀钙的新晶形和非晶态形态,其制备方法和包括这些形态的药物组合物。

### 背景技术

[0003] 本发明涉及匹伐他汀钙的新晶形和非晶态形态。匹伐他汀也被称为NK-104、伊伐他汀和尼伐他汀(Nisvastatin)。匹伐他汀钙的化学名称为:(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐。匹伐他汀钙具有下式:

[0004]



[0005] 匹伐他汀钙近来由日本的 Kowa Company Ltd 开发为新的化学合成的和高效力的抑制素。在报导的数据基础上,匹伐他汀的效力是剂量依赖性的并显现为等同于阿托伐他汀。此新抑制素在治疗患有血胆固醇过多的患者中是安全的并且具有好的耐受性。可以认为与许多其它通常使用的药物的有效相互作用是极低的。

[0006] 匹伐他汀的制备方法描述于 EP-A-0304063 和 EP-A-1099694 及 N.Miyachi 等人在 Tetrahedron Letters(1993)vol. 34,8267-8270 页和 K.Takahashi 等人在 Bull. Chem. Soc. Jpn. (1995)vol. 68,2649-2656 中的公开文献中。这些公开文献极详细地描述了匹伐他汀的合成但未描述匹伐他汀的半钙盐。L. A. Sorbera 等人在 Drugs of the Future(1998)vol. 23,847-859 页和 M. Suzuki 等人在 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(1999)vol. 9,2977-2982 页中的公开文献中描述了匹伐他汀钙,然而,未给出它制备的精确过程。匹伐他汀钙制备的完全合成过程描述于 EP-A-0520406。在此专利描述的方法中,将匹伐他汀钙从水溶液沉淀,获得熔点为 190-192°C 的白色结晶材料。已知药物物质可显示多晶现象。多晶现象通常定义为任何物质具有两种或多种不同晶体结构的能力。当结晶时药物物质也可以包裹溶剂分子。这些溶剂化物或水合物称为假多晶型物。也可能遇到非晶态形态。不同的多晶型物、假多晶型物或非晶态形态的不同之处在于它们的物理性

能如熔点、溶解度等。这些可明显影响药物性能如溶解速率和生物有效性。在经济上也需产物对于延长的时间是稳定的而不需要专门的贮存条件。因此重要的是评价药物物质的多晶现象。另外,药物的新结晶多晶型物的发现扩大了材料的所有组成成分,使得制剂科学家必须采用该成分以设计具有目标释放特性或其它所需特征的药物制剂型。我们现已惊奇地发现了匹伐他汀钙的新颖晶形,该新颖晶形在此记作形态 A, B, C, D, E 和 F, 以及匹伐他汀钙的非晶态形态。

[0007] 因此,本发明涉及匹伐他汀钙盐的多晶型物形态 A, B, C, D, E 和 F 以及非晶态形态 (2 : 1)。

### 发明内容

[0008] 本发明的一个目的是 (3R, 5S)-7-[2-环丙基-4(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐的结晶多晶型物,该结晶多晶型物在此记作形态 A, 它显示特征 X 射线粉末衍射图样,其特征峰以表 1 中给出的 d-值( $\text{\AA}$ )和  $2\theta$  表示 (vs = 非常强烈的强度, s = 强烈的强度, m = 中等强度, w = 弱的强度, vw = 非常弱的强度)。

[0009] 表 1 :形态 A 的 d-间距和  $2\theta$  角

[0010]

| d-间距 [Å] | 角度 [2θ] | 相对强度 |
|----------|---------|------|
| 17.6     | 5.0     | s    |
| 13.0     | 6.8     | s    |
| 9.7      | 9.1     | s    |
| 8.8      | 10.0    | w    |
| 8.4      | 10.5    | m    |
| 8.1      | 11.0    | m    |
| 6.7      | 13.3    | vw   |
| 6.5      | 13.7    | s    |
| 6.3      | 14.0    | w    |
| 6.0      | 14.7    | w    |
| 5.57     | 15.9    | vw   |
| 5.25     | 16.9    | w    |
| 5.17     | 17.1    | vw   |
| 4.82     | 18.4    | m    |
| 4.64     | 19.1    | w    |
| 4.27     | 20.8    | vs   |
| 4.20     | 21.1    | m    |
| 4.10     | 21.6    | m    |
| 3.87     | 22.9    | m    |
| 3.74     | 23.7    | m    |
| 3.67     | 24.2    | s    |
| 3.53     | 25.2    | w    |
| 3.29     | 27.1    | m    |
| 3.02     | 29.6    | vw   |
| 2.95     | 30.2    | w    |
| 2.63     | 34.0    | w    |

[0011] 本发明的另一个目的是 (3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐的结晶多晶型物,该结晶多晶型物在此记作形态 B,它显示特征 X 射线粉末衍射图样,其特征峰以表 2 中给出的 d-值(Å)和 2θ 表示。

[0012] 表 2:形态 B 的 d-间距和 2θ 角

[0013]

| d-间距 [A] | 角度 [2 $\theta$ ] | 相对强度  |
|----------|------------------|-------|
| 19.0     | 4.6              | w     |
| 16.6     | 5.3              | vs    |
| 14.2     | 6.2              | s     |
| 11.5     | 7.7              | s     |
| 9.6      | 9.2              | m     |
| 9.2      | 9.6              | m     |
| 8.5      | 10.3             | w     |
| 7.8      | 11.3             | m     |
| 7.6      | 11.7             | w     |
| 7.0      | 12.6             | vw    |
| 6.8      | 13.0             | w     |
| 6.4      | 13.9             | m     |
| 6.0      | 14.7             | vw    |
| 5.94     | 14.9             | w     |
| 5.66     | 15.6             | w     |
| 5.43     | 16.3             | m     |
| 5.22     | 17.0             | vw    |
| 5.10     | 17.4             | vw    |
| 4.92     | 18.0             | w     |
| 4.74     | 18.7             | m     |
| 4.59     | 19.3             | m     |
| 4.43     | 20.0             | s     |
| 4.33     | 20.5             | w     |
| 4.26     | 20.8             | m     |
| 4.19     | 21.2             | w, 肩峰 |
| 4.13     | 21.5             | m     |
| 3.97     | 22.4             | m     |

|        |      |      |       |
|--------|------|------|-------|
| [0014] | 3.83 | 23.2 | s     |
|        | 3.73 | 23.8 | m     |
|        | 3.64 | 24.4 | vw    |
|        | 3.53 | 25.2 | w, 宽峰 |
|        | 3.42 | 26.0 | w     |
|        | 3.37 | 26.4 | vw    |
|        | 3.30 | 27.0 | w     |
|        | 3.19 | 27.9 | vw    |
|        | 3.09 | 28.9 | w     |

[0015] 本发明的另一个目的是 (3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐的结晶多晶型物,该结晶多晶型物在此记作形态 C,它显示特征 X 射线粉末衍射图样,其特征峰以表 3 中给出的 d-值( $\text{\AA}$ )和  $2\theta$  表示。

[0016] 表 3:形态 C 的 d-间距和  $2\theta$  角

| d-间距 [ $\text{\AA}$ ] | 角度 [ $2\theta$ ] | 相对强度 |
|-----------------------|------------------|------|
| 21.6                  | 4.1              | m    |
| 15.9                  | 5.6              | s    |
| 11.4                  | 7.8              | m    |
| 10.6                  | 8.3              | m    |
| 8.6                   | 10.3             | m    |
| 7.7                   | 11.6             | w    |
| [0017] 5.06           | 17.5             | w    |
| 4.95                  | 17.9             | w    |
| 4.74                  | 18.7             | m    |
| 4.55                  | 19.5             | s    |
| 4.31                  | 20.6             | m    |
| 4.13                  | 21.5             | vw   |
| 4.06                  | 21.9             | m    |
| 3.84                  | 23.1             | m    |
| [0018] 3.71           | 24.0             | w    |
| 3.58                  | 24.8             | w    |

[0019] 本发明的另一个目的是 (3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐的结晶多晶型物,该结晶多晶型物在此记作形态 D,它显示特征 X 射线粉末衍射图样,其特征峰以表 4 中给出的 d-值( $\text{\AA}$ )和  $2\theta$  表示。

[0020] 表 4:形态 D 的 d- 间距和 2 $\theta$  角

| d-间距 [Å] | 角度 [2 $\theta$ ] | 相对强度 |
|----------|------------------|------|
| 17.5     | 5.0              | m    |
| 13.5     | 6.5              | m    |
| 13.0     | 6.8              | s    |
| 10.1     | 8.7              | m    |
| 8.8      | 10.0             | m    |
| 8.6      | 10.2             | m    |
| 8.2      | 10.8             | m    |
| 6.8      | 13.1             | w    |
| 6.55     | 13.5             | m    |
| 6.20     | 14.3             | s    |
| 5.78     | 15.3             | vw   |
| 5.52     | 16.1             | m    |
| 5.28     | 16.8             | w    |
| 4.87     | 18.2             | w    |
| 4.80     | 18.5             | m    |
| 4.66     | 19.0             | w    |
| 4.46     | 19.9             | m    |
| 4.34     | 20.5             | m    |
| 4.23     | 21.0             | vs   |
| 4.09     | 21.7             | s    |
| 3.99     | 22.3             | w    |

[0021]

|      |      |   |
|------|------|---|
| 3.80 | 23.4 | m |
| 3.70 | 24.0 | m |
| 3.47 | 25.6 | w |
| 3.40 | 26.2 | m |

[0022]

[0023] 本发明的另一个目的是 (3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐的结晶多晶型物,该结晶多晶型物在此记作形态 E,它显示特征 X 射线粉末衍射图样,其特征峰以表 5 中给出的 d-值(Å)和 2 $\theta$  表示。

[0024] 表 5:形态 E 的 d- 间距和 2 $\theta$  角

[0025]

| d-间距 [A] | 角度 [2 $\theta$ ] | 相对强度 |
|----------|------------------|------|
| 20.0     | 4.4              | vw   |
| 17.7     | 5.0              | s    |
| 13.4     | 6.6              | s    |
| 13.1     | 6.8              | s    |
| 10.0     | 8.9              | s    |
| 8.8      | 10.0             | m    |
| 8.6      | 10.3             | s    |
| 8.2      | 10.8             | m    |
| 6.6      | 13.3             | s    |
| 6.5      | 13.6             | m    |
| 6.3      | 14.0             | s    |
| 5.84     | 15.2             | vw   |
| 5.56     | 15.9             | w    |
| 5.39     | 16.4             | w    |
| 5.24     | 16.9             | vw   |
| 4.99     | 17.8             | vw   |
| 4.84     | 18.3             | m    |
| 4.69     | 18.9             | w    |
| 4.39     | 20.2             | vs   |

[0026]

|      |      |    |
|------|------|----|
| 4.34 | 20.4 | m  |
| 4.30 | 20.7 | m  |
| 4.24 | 20.9 | m  |
| 4.21 | 21.1 | vs |
| 4.12 | 21.6 | m  |
| 4.08 | 21.7 | m  |
| 3.99 | 22.3 | m  |
| 3.77 | 23.5 | m  |
| 3.73 | 23.8 | m  |
| 3.69 | 24.1 | w  |
| 3.60 | 24.7 | vw |
| 3.50 | 25.4 | vw |
| 3.35 | 26.6 | m  |
| 2.96 | 30.2 | w  |
| 2.64 | 34.0 | vw |

[0027] 本发明的另一个目的是 (3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸半钙盐的结晶多晶型物,该结晶多晶型物在此记作形态 F,它显示特征 X 射线粉末衍射图样,其特征峰以表 6 中给出的 d-值( $\text{\AA}$ )和  $2\theta$  表示。

[0028] 表 6:形态 F 的 d-间距和  $2\theta$  角

[0029]

| d-间距 [ $\text{\AA}$ ] | 角度 [ $2\theta$ ] | 相对强度 |
|-----------------------|------------------|------|
| 17.2                  | 5.1              | m    |
| 15.8                  | 5.6              | w    |
| 12.6                  | 7.0              | s    |
| 10.0                  | 8.8              | m    |
| 9.2                   | 9.6              | s    |
| 8.7                   | 10.2             | w    |
| 8.1                   | 10.9             | m    |
| 7.8                   | 11.3             | w    |

[0030]

|      |      |       |
|------|------|-------|
| 7.4  | 11.9 | m     |
| 7.1  | 12.5 | m     |
| 6.8  | 13.0 | s     |
| 6.5  | 13.7 | m     |
| 6.2  | 14.4 | s     |
| 6.04 | 14.7 | m     |
| 5.79 | 15.3 | vw    |
| 5.70 | 15.5 | w     |
| 5.28 | 16.8 | m     |
| 5.03 | 17.6 | w     |
| 4.85 | 18.3 | m     |
| 4.61 | 19.3 | m     |
| 4.51 | 19.7 | m     |
| 4.30 | 20.6 | m     |
| 4.18 | 21.2 | vs    |
| 4.08 | 21.8 | s     |
| 3.90 | 22.8 | s     |
| 3.84 | 23.1 | w     |
| 3.74 | 23.8 | w, 肩峰 |
| 3.69 | 24.1 | s     |
| 3.59 | 24.8 | s     |
| 3.46 | 25.7 | m     |
| 3.40 | 26.2 | vw    |
| 3.35 | 26.6 | m     |
| 3.31 | 26.9 | w     |
| 3.14 | 28.4 | w     |
| 3.02 | 29.5 | w     |
| 3.00 | 29.8 | vw    |
| 2.89 | 30.9 | m     |

[0031] 试验细节的小变化可引起 X 射线粉末衍射图样中特征峰的  $d$ - 值和  $2\theta$  的小偏差。

[0032] 本发明的另一个目的是 (3R, 5S)-7-[2- 环丙基 -4-(4- 氟苯基) 喹啉 -3- 基]-3, 5- 二羟基 -6(E)- 庚酸半钙盐的非晶态形态, 它显示图 7 所示的特征 X 射线粉末衍射图样。

[0033] 粉末 X 射线衍射在 Philips 1710 型粉末 X 射线衍射仪上使用  $\text{CuK}(\alpha 1)$  辐射 (1.54060Å) 进行; 采用  $\pm 0.1-0.2^\circ$  的试验误差记录  $2\theta$  角。X 射线粉末衍射图样的理论讨论可见于 " X 射线衍射过程 (X-ray diffraction procedures) ", H. P. Klug 和

L. E. Alexander, J. Wiley, 纽约 (1974)。

[0034] 另外,本发明涉及匹伐他汀钙的形态 A, B, C, D, E 和 F 及非晶态形态的制备方法。

[0035] 形态 A 通常可以通过匹伐他汀钠与  $\text{CaCl}_2$  在含水反应介质中的反应制备。或者,本发明的形态 A 也可以从游离酸 ((3R, 5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚酸) 或相应内酯与  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , 有利地也在含水反应介质中原位获得。含水反应介质通常包含至少 80% b. w. 水; 优选它是水或包含少量来自先前步骤的溶剂和/或反应物的水。形态 A 可包含至多 15% 的水, 优选约 3-12%, 更优选 9-11% 的水。

[0036] 形态 B 通常可以通过在包含水作为助溶剂的乙醇中悬浮形态 A 而制备。水的量优选是约 1-50%。

[0037] 形态 C 通常可以通过在包含水作为助溶剂的异丙醇中悬浮形态 A 而制备。水的量优选为约 1-50%, 特别为 1-20% 和更优选约 5%。形态 C 也可以从包含水作为助溶剂的异丙醇和酮溶剂的混合物制备。优选, 酮溶剂是丙酮, 酮溶剂的量是约 1-30%, 更优选约 10%。水的量优选为约 1-20%, 更优选约 5%。

[0038] 形态 D 通常可以通过在无水乙醇中悬浮形态 A 而制备。

[0039] 形态 E 通常可以通过在包含水作为助溶剂的 1,4-二噁烷中悬浮形态 A 而制备。水的量优选为约 1-50%。

[0040] 形态 F 通常可以通过在包含水作为助溶剂的甲醇中悬浮形态 A 而制备。水的量优选为约 1-50%。

[0041] 在上述方法中, 可以将少量所需晶形的接种晶体加入到反应混合物中。优选少量是约 1-20wt%, 更优选约 5wt%。接种晶体可以在引发结晶的步骤之前或, 适当时在该步骤之后加入(例如冷却, 加入上述非溶剂等)。在引发结晶之前加入在技术上特别令人感兴趣。

[0042] 非晶态形态通常可以向匹伐他汀钙在有机溶剂中的浓溶液中加入非溶剂而制备。作为非溶剂可以采用例如庚烷或甲基叔丁基醚, 而有机溶剂的例子是 1,4-二噁烷、四氢呋喃和乙基甲基酮。优选非溶剂和溶剂可混溶。非晶态形态也可以由匹伐他汀钙水溶液的冷冻干燥而制备。

[0043] 多晶型物形态 A, B, C, D, E, F 以及非晶态形态的制备通常在基本纯的反应体系中进行, 该反应体系主要由优选以基本结晶形态的规定析物, 和以上给出的溶剂和/或非溶剂组成。

[0044] 本发明的另一个目的是基本没有残余有机溶剂的匹伐他汀钙晶形的制备方法。

[0045] 特别地, 本发明涉及通过将匹伐他汀钙晶形暴露于具有确定相对空气湿度的气氛, 而制备基本没有残余有机溶剂的匹伐他汀钙晶形的方法。

[0046] 更特别地, 本发明涉及基本没有残余有机溶剂的任何匹伐他汀钙晶形或非晶态形态的制备方法。这些物质例如可以通过将晶形或非晶态形态暴露于相对空气湿度为 5-100% 的气氛中而制备。优选地, 这些物质由如下方式制备: 暴露于具有确定相对空气湿度的惰性气流中以便用水交换残余有机溶剂。通常, 采用 5-100%, 特别地 40-80% 的相对空气湿度。

[0047] 本发明的另一个目的是包括有效量的匹伐他汀钙结晶多晶型物形态 A, B, C, D, E 或 F 或非晶态形态和药用载体的药物组合物。

- [0048] 这些多晶型物可以作为单一组分或作为与其它晶形或非晶态形态的混合物使用。
- [0049] 关于匹伐他汀钙的新颖多晶型物和非晶态形态,基于匹伐他汀钙的总量计,优选这些形态包含 25-100wt%,特别是 50-100wt%至少一种新颖形态。优选地,匹伐他汀钙的新颖多晶型物或非晶态形态的这一数量是 75-100wt%,特别是 90-100wt%。高度优选 95-100wt%。
- [0050] 本发明的组合物包括粉末、颗粒、聚集物和其它固体组合物,这些组合物包括至少一种新颖的形态。此外,在本发明考虑之列的组合物进一步包括稀释剂,如纤维素衍生的材料如粉末纤维素、微晶纤维素、微精细纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素盐及其它取代和未取代纤维素;淀粉;预胶凝淀粉;无机稀释剂如碳酸钙和二磷酸钙及制药工业已知的其它稀释剂。还有其它合适的稀释剂包括蜡、糖和糖醇如甘露糖醇和山梨糖醇、丙烯酸酯聚合物和共聚物、以及果胶、糊精和明胶。
- [0051] 在本发明考虑之列的另外赋形剂包括粘合剂,如阿拉伯胶、预胶凝淀粉、藻酸钠、葡萄糖及用于湿法和干法造粒以及直接压片工艺的其它粘合剂。也可以在固体组合物中存在的赋形剂进一步包括崩解剂如淀粉乙醇酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素等。此外,赋形剂可包括压片润滑剂如硬脂酸镁和钙及硬脂基富马酸钠;香味剂;增甜剂;防腐剂;药用染料和助流剂如二氧化硅。
- [0052] 剂量包括适于口腔、面颊、直肠、胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)、吸入和眼给药的剂量。尽管在任何给定的情况下最合适的途径依赖于治疗的病症的性质和严重性,本发明的最优选途径是口服。剂量可以方便地以单位剂型存在并由制药领域公知的任何方法制备。
- [0053] 剂型包括固体剂型,如片剂、粉剂、胶囊剂、栓剂、囊剂、糖锭剂和锭剂以及液体悬浮液和酏剂。尽管说明书不拟是限制性的,但本发明也不拟属于匹伐他汀钙的真溶液,由此损失区别于匹伐他汀钙固体形态的性能。然而,使用新颖形态制备这种溶液在本发明的考虑之列。
- [0054] 胶囊剂量,当然包含在胶囊中的固体组合物,该胶囊可以由明胶或其它常规包裹材料组成。片剂和粉剂可以是包衣的。片剂和粉剂可以由肠溶衣包衣。包肠溶衣的粉剂形态可具有包衣,该包衣包括邻苯二甲酸纤维素乙酸酯、羟丙基甲基-纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、苯乙烯和马来酸的共聚物、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物等材料,并且如果需要,它们可以与合适的增塑剂和/或增量剂一起使用。包衣的片剂可在片剂表面上具有包衣或可以是包括带有肠溶衣的粉末或颗粒的片剂。
- [0055] 本发明药物组合物的优选单位剂量典型地包含 0.5-100mg 新颖匹伐他汀钙形态或它们彼此或它们与其它形态匹伐他汀钙的混合物。更通常,单位剂量的匹伐他汀钙形态的结合重量是 2.5mg-80mg,例如 5、10、20 或 40mg。
- [0056] 如下实施例更详细说明本发明。温度以摄氏度给出。
- [0057] 实施例 1:形态 A 的制备
- [0058] 将 4.15gr 的 (3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚酸叔丁酯(匹伐他汀叔丁酯)在 52ml 的甲基叔丁基醚和甲醇(10:3)的混

合物中悬浮。向此混合物中加入 2.17ml 4M 的 NaOH 水溶液,将获得的黄色溶液在 50℃ 下搅拌 2.5 小时。将反应混合物冷却到室温,随后加入 50ml 水并再搅拌一小时。将水相分离,采用 20ml 甲基叔丁基醚萃取一次。在 1 小时内向此水溶液中加入 0.58gr 的  $\text{CaCl}_2$  在 80ml 水中的溶液。将获得的悬浮液在室温下搅拌约 16 小时。过滤悬浮液,将获得的固体在 40℃ 和 50mbar 下干燥约 16 小时。获得的产物是形态 A,它的特征为图 1 所示的 X 射线粉末衍射图样。获得的形态 A 由与 FT-IR 光谱结合的热重分析的进一步表征揭示约 10% 的水含量。差示扫描量热法揭示 95℃ 的熔点。

#### [0059] 实施例 2:形态 B 的制备

[0060] 将 100mg 匹伐他汀钙形态 A 悬浮在 2ml 水中并在室温下搅拌 30min,随后加入 2ml 乙醇并另外搅拌 18 小时。将悬浮液过滤和在空气中干燥,得到 36mg 形态 B。获得的晶形 B 由图 2 所示的 X 射线粉末衍射图样表征。获得的形态 B 由与 FT-IR 光谱结合的热重分析的进一步表征揭示约 10% 的水含量。

#### [0061] 实施例 3:形态 C 的制备

[0062] 将 62mg 匹伐他汀钙形态 A 悬浮在 2ml 包含 5% 水的异丙醇中。将此悬浮液加热到 60℃,它导致形态 A 的几乎完全溶解,再次冷却到室温。在此温度下将悬浮液搅拌 66 小时。将获得的悬浮液过滤,采用一些包含 5% 水的异丙醇洗涤一次,并在空气中干燥。获得的晶形 C 由图 3 所示的 X 射线粉末衍射图样表征。获得的形态 C 由与 FT-IR 光谱结合的热重分析的进一步表征揭示样品包含约 6.3% 异丙醇和少量水。

#### [0063] 实施例 4:形态 C 的制备

[0064] 将 65mg 匹伐他汀钙形态 A 悬浮在 0.9ml 异丙醇、0.1ml 丙酮和 40  $\mu$ l 水的混合物中。搅拌此悬浮液约 1 小时导致几乎完全的溶解。采用 4mg 形态 C(来自实施例 3)接种并搅拌 2 小时导致浓悬浮液的形成。将此悬浮液采用相同数量的以上溶剂混合物稀释并再搅拌 40 小时。过滤悬浮液,将获得的固体在 40℃ 下干燥约 10min。由 X 射线粉末衍射的分析指示产物是由图 3 所示的晶形 C。

#### [0065] 实施例 5:形态 D 的制备

[0066] 将 60mg 匹伐他汀钙形态 A 悬浮在 1ml 无水乙醇中并在室温下搅拌 20 小时。将获得的悬浮液过滤并在空气中干燥。获得的晶形 D 由图 4 所示的 X 射线粉末衍射图样表征。

#### [0067] 实施例 6:形态 E 的制备

[0068] 将 60mg 匹伐他汀钙形态 A 悬浮在 1,4-二噁烷和水(1:1)的混合物中,并在室温下搅拌 18 小时。将获得的悬浮液过滤和在空气中干燥。获得的晶形 E 由图 5 所示的 X 射线粉末衍射图样表征。

#### [0069] 实施例 7:形态 F 的制备

[0070] 将 60mg 匹伐他汀钙形态 A 悬浮在 3ml 包含 20% 水的甲醇中,并在 40℃ 下搅拌 1 小时。将获得的悬浮液缓慢冷却到室温并继续搅拌 4 小时。将悬浮液再次加热到 40℃,搅拌 30min,缓慢冷却到室温并另外搅拌 15 小时。过滤悬浮液和在空气中干燥获得的白色固体。获得的晶形 F 由图 6 所示的 X 射线粉末衍射图样表征。

#### [0071] 实施例 8:非晶态形态的制备

[0072] 将 62mg 匹伐他汀钙形态 A 溶于 0.3ml 1,4-二噁烷中。向此搅拌的溶液在室温下缓慢加入 2.3ml 正庚烷,并再搅拌 16 小时。将获得的悬浮液过滤并在空气中干燥。获得

的固体是非晶态的,如由图 7(顶部)中给出的 X 射线衍射图样所示。

[0073] 实施例 9:非晶态形态的制备

[0074] 将 60mg 匹伐他汀钙形态 A 溶于 1.5ml 乙基甲基酮中。向此溶液中按每 30sec 1ml 的步幅加入总计 21ml 甲基叔丁基醚。将获得的悬浮液在室温下搅拌约 16 小时。过滤悬浮液和在空气中干燥获得的固体。对产物的 X 射线衍射研究显示它是非晶态的,参见图 7(底部)。获得的产物由与 FT-IR 光谱结合的热重分析的进一步表征揭示样品包含约 5.5% 甲基叔丁基醚。差示扫描量热法显示样品的玻璃化转变温度为约 68°C。

[0075] 附图简述

[0076] 图 1 是形态 A 的特征 X 射线粉末衍射图样。

[0077] 图 2 是形态 B 的特征 X 射线粉末衍射图样。

[0078] 图 3 是形态 C 的两个特征 X 射线粉末衍射图样。

[0079] 图 4 是形态 D 的特征 X 射线粉末衍射图样。

[0080] 图 5 是形态 E 的特征 X 射线粉末衍射图样。

[0081] 图 6 是形态 F 的特征 X 射线粉末衍射图样。

[0082] 图 7 是非晶态形态的两个特征 X 射线粉末衍射图样。

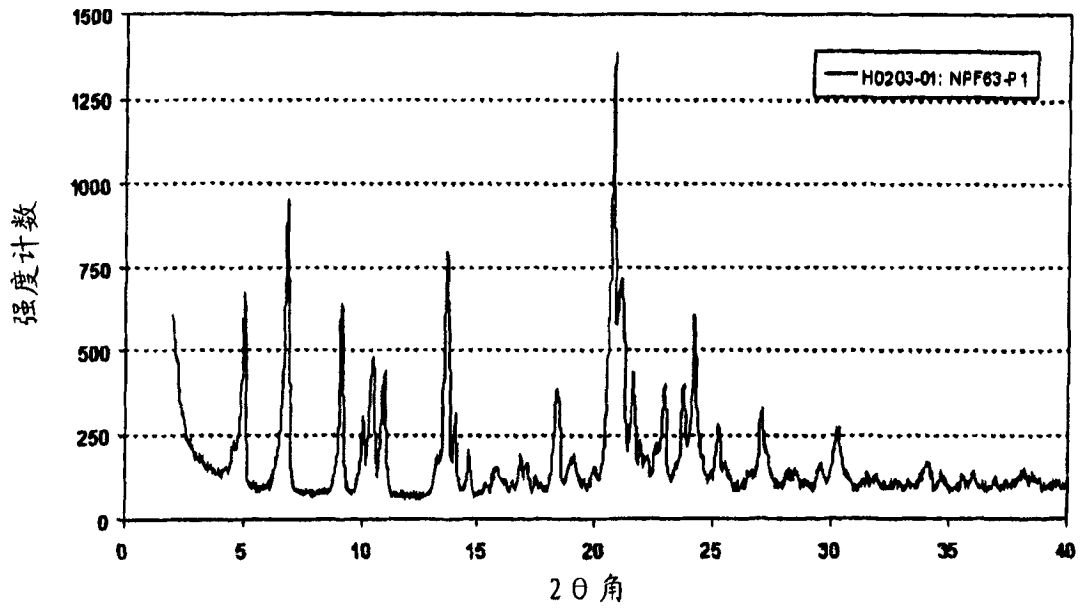


图 1

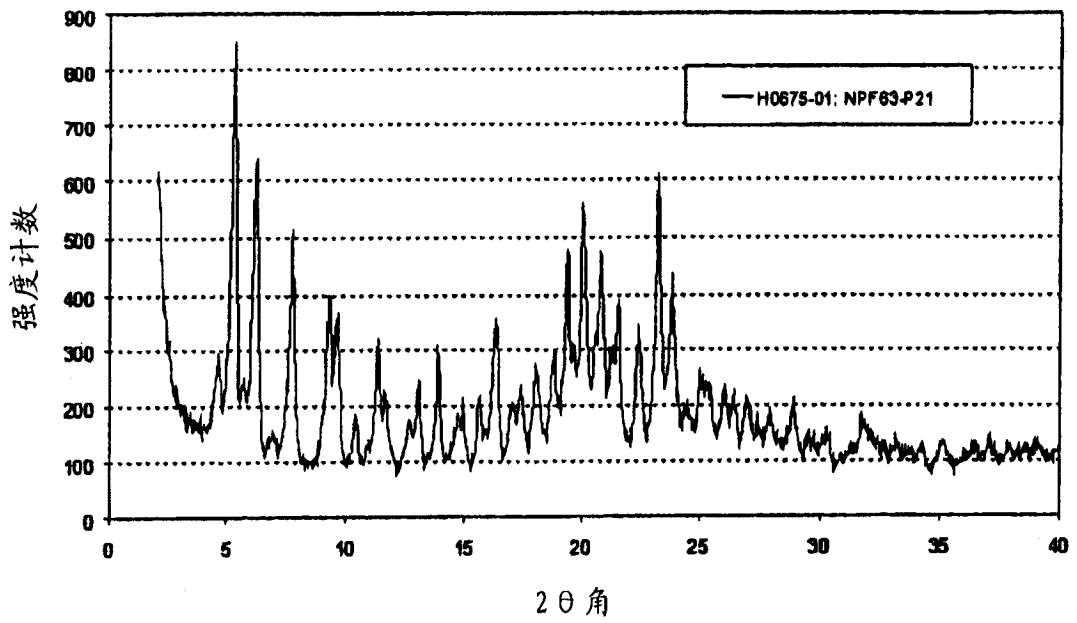


图 2

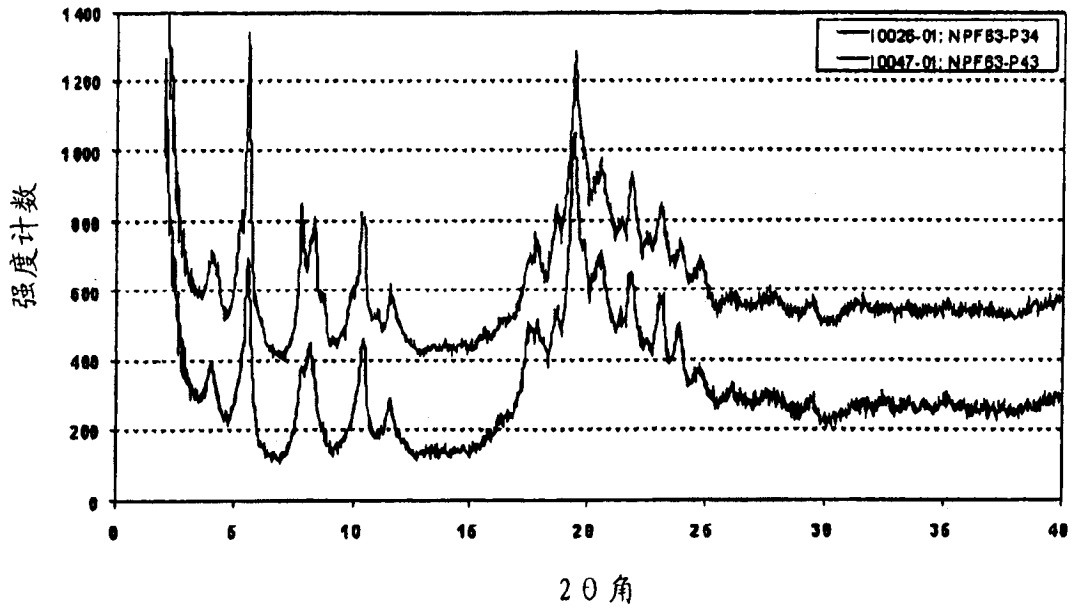


图 3

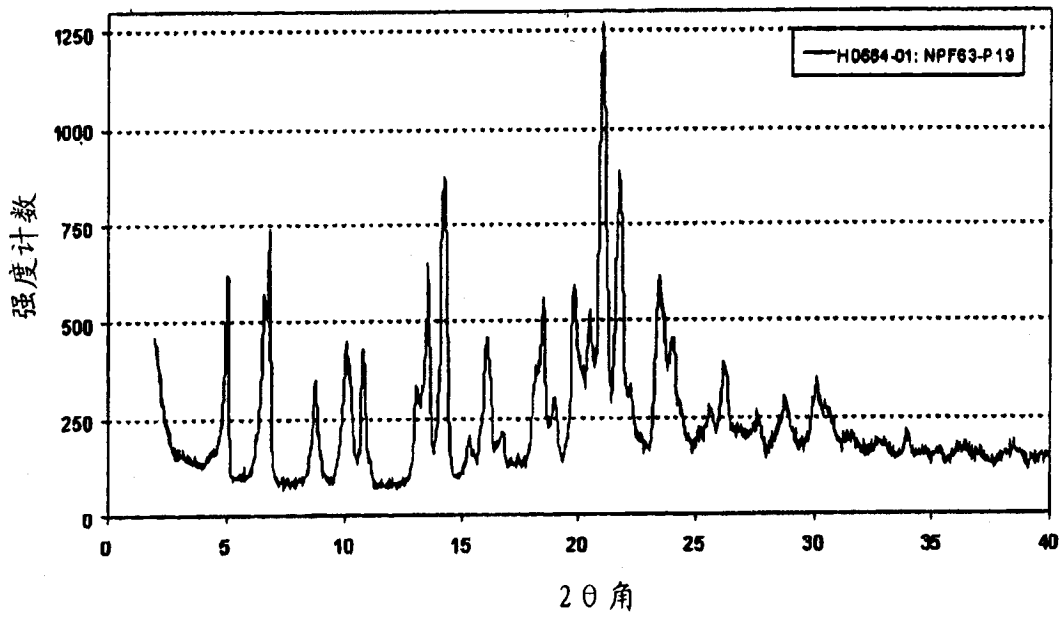


图 4

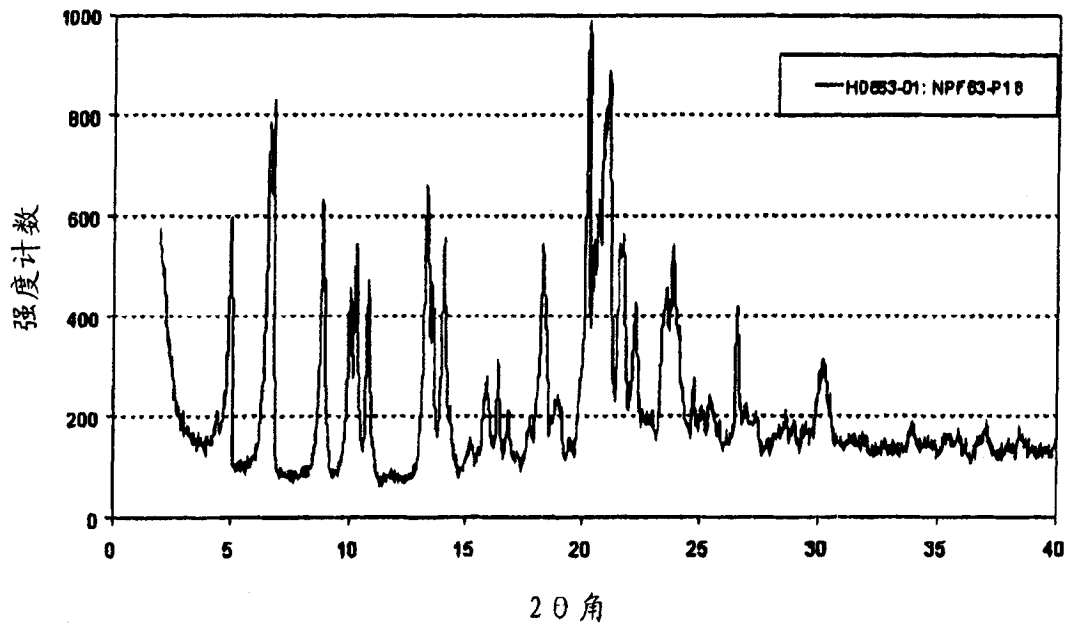


图 5

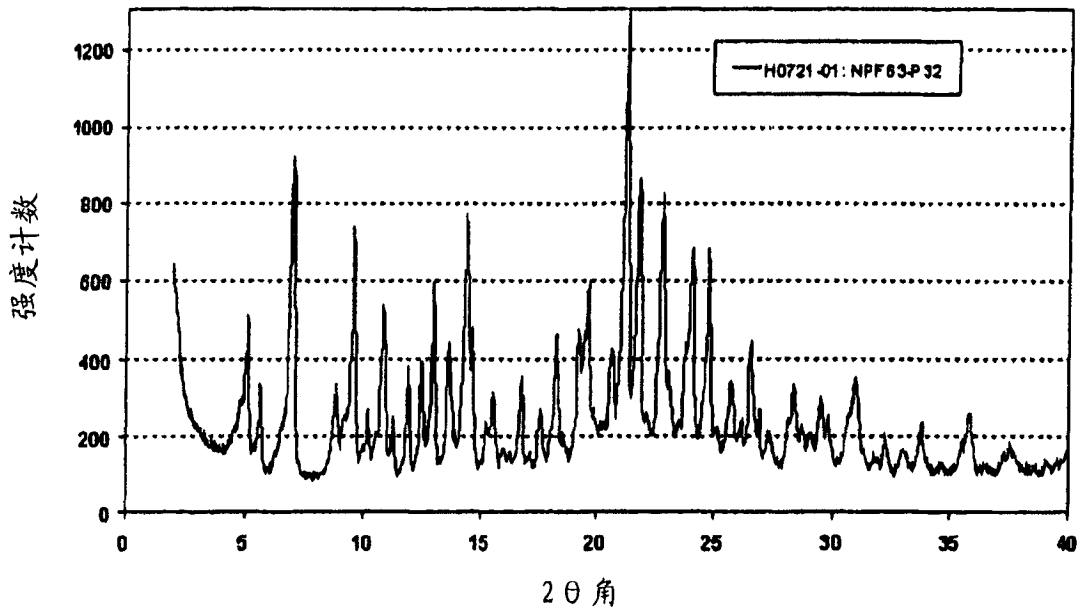


图 6

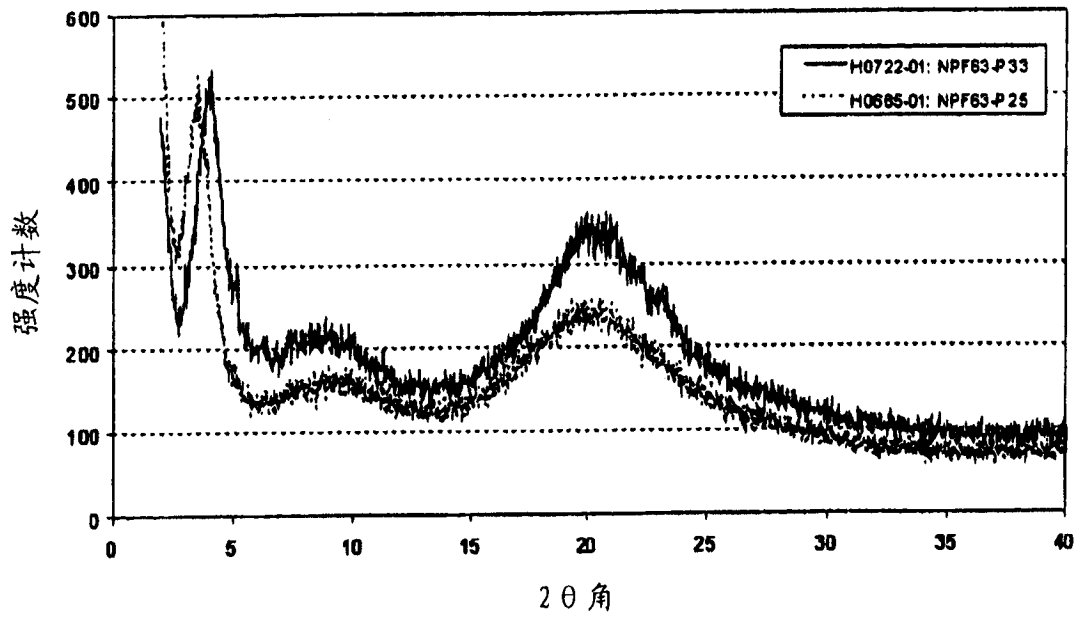


图 7