【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成20年11月20日(2008.11.20)

【公表番号】特表2007-512366(P2007-512366A)
【公表日】平成19年5月17日(2007.5.17)
【年通号数】公開・登録公報2007-018
【出願番号】特願2006-541621(P2006-541621)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/22　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/366　　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 309/30　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/10　　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　 7/62　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/22
Ａ６１Ｋ　31/366
Ｃ０７Ｄ 309/30　　Ｒ
Ａ６１Ｐ　 9/00
Ａ６１Ｐ　 9/10　　１０３
Ｃ１２Ｐ　 7/62

【手続補正書】
【提出日】平成20年9月25日(2008.9.25)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
約0.1重量％のプラバスタチンCを含むプラバスタチン組成物の合成方法であって、
ａ）コンパクチン及びコンパクチンCを含む少なくとも１つのバッチの少なくとも１つのサンプルを入手し；
ｂ）上記ａ）のサンプルの個々におけるコンパクチンCのレベルを測定し；
ｃ）約0.16％以下のコンパクチンCを含むコンパクチンバッチを選択し、ここで当該選択されたバッチ中のコンパクチンCの量が約0.16重量％以下であり；そして
ｄ）上記ｃ）において選択されたバッチをヒドロキシル化して、前記プラバスタチン組成物を合成する、
ことを含んで成る方法。
【請求項２】
前記段階ｃ）の選択されたコンパクチンバッチが、約0.15重量％以下のコンパクチンCを含んで成る請求項１記載の方法。
【請求項３】
約0.1重量％以下のプラバスタチンCを含んで成るプラバスタチン組成物の合成方法であって、
ａ）約0.16重量％以下のコンパクチンCを含む組成物が得られるまで、コンパクチンCを含む組成物を精製し；そして
ｂ）上記ａ）に起因する組成物をヒドロキシル化して、プラバスタチンを合成する、

ことを含んで成る方法。
【請求項４】
前記段階ａ）における精製が、
ａ）コンパクチンCを含むコンパクチン組成物を、少なくとも１つの水相溶性有機溶媒に溶解するか又は懸濁し；
ｂ）上記ａ）で形成された溶液又は懸濁液に、前記水相溶性有機溶媒の体積を基準にして約0.16～約0.4の割合で水を添加して混合物を得；
ｃ）上記ｂ）において形成された混合物を冷却し；そして
ｄ）約0.16重量％以下の量でコンパクチンCを含むコンパクチン組成物を回収する、
ことを含んで成る請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記精製されたコンパクチン組成物が、約0.15重量％以下のコンパクチンCを含む請求項３又は４記載の方法。
【請求項６】
約0.1重量％以下のプラバスタチンCを含むプラバスタチン組成物の合成方法であって、
ａ）コンパクチンCを含むコンパクチン組成物を、少なくとも１つの水相溶性有機溶媒に溶解するか又は懸濁し；
ｂ）上記ａ）において形成された溶液又は懸濁液に、前記水相溶性有機溶媒の体積を基準にして約0.16～約0.4の割合で水を添加して混合物を得；
ｃ）上記ｂ）において形成された混合物を冷却し；
ｄ）前記の冷却された混合物から回収されるコンパクチンCを含むコンパクチン組成物のサンプルを単離し；
ｅ）上記ｄ）からの単離されたサンプルにおけるコンパクチンCの量を測定し；
ｆ）上記ｅ）におけるコンパクチンCの量が、約0.16重量％以下であるかどうか決定し；そして
ｇ）上記ｅ）において測定されたコンパクチンCの量が約0.16重量％より多い場合、コンパクチンCの量が約0.16重量％以下になるまで、上記ｄ）からの組成物を、結晶化により精製し、そして当該精製された組成物をヒドロキシル化してプラバスタチンを合成するか；又は
ｈ）上記ｅ）において測定されるコンパクチンCの量が約0.16重量％以下である場合、段階ｄ）の組成物をヒドロキシル化してプラバスタチンを合成する、
ことを含んで成る方法。
【請求項７】
前記プラバスタチンが、発酵により合成される請求項１，３又は６のいずれか１項記載の方法。
【請求項８】
前記水相溶性溶媒が、C_{3-5}ケトン、ニトリル及びC_{1-4}アルコールから成る群から選択される請求項４又は６記載の方法。
【請求項９】
前記水相溶性溶媒が、アセトン、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、アセトニトリル、メチル－エチル－ケトン又はテトラヒドロフランの少なくとも１つである請求項４又は６記載の方法。
【請求項１０】
前記段階ｂ）における水が、前記水相溶性有機溶媒の体積を基準にして約0.17～約0.47の割合で添加される請求項４又は６記載の方法。
【請求項１１】
前記段階ａ）が、約30℃の温度～前記水相溶性有機溶媒のほぼ還流温度で行われる請求項４又は６記載の方法。
【請求項１２】
前記段階ａ）における水相溶性有機溶媒の量が、コンパクチンの質量の約５倍である請

求項４又は６記載の方法。
【請求項１３】
前記段階ｃ）における冷却が、約0℃～約30℃の温度へである請求項４又は６記載の方法。
【請求項１４】
前記段階ｃ）における冷却が、約15℃～約30℃の温度へである請求項13記載の方法。
【請求項１５】
前記段階ｃ）における冷却が、約20℃～約25℃の温度へである請求項14記載の方法。
【請求項１６】
前記段階ｃ）における冷却が、約1℃/時～約6℃/時の速度で行われる請求項４又は６記載の方法。
【請求項１７】
前記段階ｃ）における冷却が、約2℃/時～約4℃/時の速度で行われる請求項16記載の方法。
【請求項１８】
段階ｄ）の前、約30℃の温度に16時間加熱し、続いて、もう１度、冷却することを、さらに含んで成る請求項４又は６記載の方法。
【請求項１９】
段階ｄ）において得られる組成物を乾燥することをさらに含んで成る請求項４又は６記載の方法。
【請求項２０】
プラバスタチンCからプラバスタチンを分離する方法であって、
ａ）プラバスタチン又はその塩を水に溶解して水溶液を形成し；
ｂ）前記水溶液のpHを、約6.7～約10の範囲のPHに調節し；
ｃ）前記水溶液を、吸着カラム層に添加し；
ｄ）溶離液によりプラバスタチンを溶出し；そして
ｅ）純粋なプラバスタチンを有する画分を集めることを含んで成り、
ここで、プラバしたチンCからのプラバスタチンの分離が吸着クロマトグラフィーにより行われる、
ことを特徴とする方法。
【請求項２１】
前記精製されたプラバスタチン組成物が、約0.1％以下の量でプラバスタチンCを含む、請求項20記載の方法。
【請求項２２】
前記プラバスタチン組成物又はその塩を溶解するために使用される水の量が、約6mlの水/gプラバスタチン又はプラバスタチン塩～約8mlの水/gプラバスタチン又はプラバスタチン塩である請求項20記載の方法。
【請求項２３】
前記プラバスタチン又はその塩を溶解するために使用される水の量が、約６mlの水/gプラバスタイン又はプラバスタチン塩である請求項22記載の方法。
【請求項２４】
前記水溶液のpHが、約6.7～約10のpHを達成するために十分な量で塩基性溶液を用いて調節され得る請求項20記載の方法。
【請求項２５】
前記pHを調節するために使用される塩基性溶液が、NaOHである請求項20記載の方法。
【請求項２６】
前記吸着カラム層が、樹脂又は逆相シリカゲルを含む請求項20記載の方法。
【請求項２７】
前記溶出溶液が、水、及び少なくとも１つのアセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール又はイソプロパノールを含んで成る請求項20記載の方法。

【請求項２８】
水：アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール又はイソプロパノールの比が、約７：３～約９：１（体積による）である請求項27記載の方法。
【請求項２９】
水：アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール又はイソプロパノールの比が、約８：２（体積による）である請求項28記載の方法。
【請求項３０】
前記合成されたプラバスタチン組成物が、約0.04重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項１記載の方法。
【請求項３１】
前記プラバスタチン組成物が、約0.03重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項30項記載の方法。
【請求項３２】
前記プラバスタチン組成物が、約0.02重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項30項記載の方法。
【請求項３３】
前記合成されたプラバスタチン組成物が、約0.04重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項３記載の方法。
【請求項３４】
前記プラバスタチン組成物が、約0.03重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項33項記載の方法。
【請求項３５】
前記プラバスタチン組成物が、約0.02重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項33項記載の方法。
【請求項３６】
前記合成されたプラバスタチン組成物が、約0.04重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項６記載の方法。
【請求項３７】
前記プラバスタチン組成物が、約0.03重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項36項記載の方法。
【請求項３８】
前記プラバスタチン組成物が、約0.02重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項36項記載の方法。
【請求項３９】
前記プラバスタチン組成物が、約0.03重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項21項記載の方法。
【請求項４０】
前記プラバスタチン組成物が、約0.02重量以下の量でプラバスタチンCを含む請求項39項記載の方法。
【請求項４１】
前記水相溶性溶媒が、C_{3-5}ケトン、アセトニトリル及びC_{1-4}アルコールから成る群から選択される請求項８記載の方法。
【請求項４２】
前記プラバスタチン塩がプラバスタチンナトリウムである、請求項20記載の方法。