[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C12P 17/06

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99803080.5

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1206363C

[22] 申请日 1999.2.17 [21] 申请号 99803080.5
[30] 优先权
[32] 1998.2.18 [33] SI [31] P-9800046
[86] 国际申请 PCT/IB1999/000808 1999.2.17
[87] 国际公布 WO1999/042601 英 1999.8.26
[85] 进入国家阶段日期 2000.8.18
[71] 专利权人 莱克制药与化学公司
地址 斯洛文尼亚卢布尔雅那
[72] 发明人 兹拉特科·普夫劳姆
杜尚·米利沃耶维奇
达维德·塞尼察
审查员 高 雁

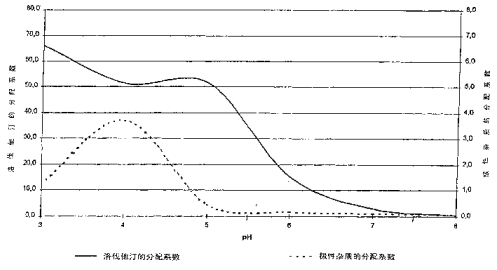
[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 林晓红

权利要求书 3 页 说明书 9 页 附图 4 页

[54] 发明名称 获得高纯度 HMG-CoA 还原酶抑制剂的方法

[57] 摘要

本发明描述了一种从菌丝体生物量中分离和纯化 HMG-CoA 还原酶抑制剂的方法，其包括：澄清菌丝体肉汤，并将澄清的肉汤浓缩至较小体积，将浓缩物的 pH 值酸化至 4.5～7.5 范围内，随后用乙酸乙酯提取 HMG-CoA 还原酶抑制剂，从水混溶性或水溶性的有机溶剂中结晶 HMG-CoA 还原酶抑制剂，和从具有极限水混溶性或极限水溶性的有机溶剂中结晶 HMG-CoA 还原酶抑制剂。结晶步骤也可以反过来。所述结晶步骤的组合的概念也可用于纯化粗制 HMG-CoA 还原酶抑制剂。



ISSN1008-4274

1．一种从菌丝体生物量中分离和纯化 HMG－CoA 还原酶抑制剂的方法，其包括：

——澄清菌丝体肉汤，并浓缩澄清的肉汤，

——将浓缩物的 pH 值酸化至 4.5～7.5 范围内，随后用乙酸乙酯提取 HMG－CoA 还原酶抑制剂，

——任选地进行内酯化，

——从水混溶性或水溶性的有机溶剂中结晶 HMG－CoA 还原酶抑制剂，和

——从具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂中结晶 HMG－CoA 还原酶抑制剂。

2．权利要求 1 的方法，还包括在澄清菌丝体生物量之前，将得自菌丝体生物量的 HMG－CoA 还原酶抑制剂在 pH 值在 9.5～13 之间溶于发酵液中，并将肉汤 pH 值调正至 7.5～8.5 之间。

3．权利要求 2 的方法，其中溶解步骤在温度在 10～40℃，时间不超过 1 小时条件下进行。

4．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中澄清菌丝体肉汤通过过滤将菌丝体从肉汤中除去而进行。

5．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中所述澄清的肉汤是通过反相渗透浓缩的。

6．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中浓缩物被酸化至 pH 值在 5.5～7.5 范围内。

7．权利要求 6 的方法，其中浓缩物被酸化至 pH 值在 6.0～7.0 范围内。

8．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中将提取自乙酸乙酯并任选地内酯化的 HMG－CoA 还原酶抑制剂进行吸附层析而纯化。

9．权利要求 8 的方法，其中乙腈与水的混合物用作吸附层析的流动相。

10．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中结晶步骤的顺序反过来。

11．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中用于结晶步骤中的水混溶性或水溶性的有机溶剂是丙酮或低级烷醇。

12．权利要求 11 的方法，其中结晶步骤包括将 HMG－CoA 还原酶抑制剂溶于丙酮中，然后向其中加入水。

13．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中从具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂中结晶的步骤包括：将 HMG－CoA 还原酶抑制剂以 10～35g/l 的浓度溶于所述有机溶剂中，并除去 1/3～3/4 所述有机溶剂。

14．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中用于结晶步骤的具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂是乙酸乙酯。

15．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中获得的 HMG－CoA 还原酶抑制剂纯度高于 99.6%。

16．权利要求 1～3 之任一项的方法，其中选择的 HMG－CoA 还原酶抑制剂是洛伐他汀。

17．一种纯化 HMG－CoA 还原酶抑制剂的方法，包括将 HMG－CoA 还原酶抑制剂进行组合结晶步骤，包括从水混溶性或水溶性的有机溶剂中结晶，及从具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂中结晶，以作为获得纯度高于 99.6%的 HMG－CoA 还原酶抑制剂的最终精制步骤。

18．权利要求 17 的方法，其中获得的 HMG－CoA 还原酶抑制剂的纯度高于 99.7%。

19．权利要求 17 或 18 的方法，其中丙酮或低级烷醇用作水混溶性或水溶性的有机溶剂。

20．权利要求 19 的方法，其中所述结晶包括将 HMG－CoA 还原酶抑制剂溶于丙酮中，然后向其中加入水。

21．权利要求 17 或 18 的方法，其中从具有有限水混溶性或有限水溶性的所述有机溶剂中的所述结晶，包括将 HMG－CoA 还原酶抑制剂以 10～35g/l 浓度溶于所述有机溶剂中，并除去 1/3～3/4 的所述有机溶剂。

22．权利要求 17 或 18 的方法，其中乙酸乙酯用作具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂。

23．权利要求 1 或权利要求 17 的方法在分离和/或纯化洛伐他汀中的应用。

获得高纯度 HMG-CoA 还原酶抑制剂的方法

发明背景

洛伐他汀，普伐他汀，美伐他汀，辛伐他汀,它们的衍生物及类似物已知是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,并用作抗高胆固醇血症制剂。通过用鉴别为属于曲霉、红曲霉、诺卡氏菌、Amycolatopsis、毛霉或青霉属的不同种的微生物发酵可生产它们。

为生产安全和有效的药物,活性成分的纯度是一重要因素。如果如在治疗或预防高血浆胆固醇症的情况中需长期服用药物时，药物的最高可能纯度尤为重要。低纯度药物中杂质的积累可在临床治疗期间导致一些副作用。

以前专利申请中揭示的分离和纯化抗高胆固醇血症制剂的方法,包括提取，层析，内酯化和结晶法的不同组合。通过这些方法获得的终产物的纯度低于 99.6%。用这些方法得到较高纯度的产物是可能的，但在用那些方法大工业规模生产所需产物的产量方面太低。

专利申请 WO92/16276 中揭示的分离方法提供了获得纯度高于 99.5%的 HMG－CoA 还原酶抑制剂的溶液，但需要使用高度复杂的工业高效亲和层析(HPLC)设备。根据 WO92/16276，将接近 85%或更高纯度的粗制 HMG－CoA 还原酶抑制剂溶于一有机溶剂或有机溶剂和水的溶液中。然后将此混合物缓冲至 pH 在 2～9 之间，并置于 HPLC 柱上。在收集相应的 HMG－CoA 还原酶抑制剂峰值之后，除去一部分溶剂然后加入水或者除去 2/3 的溶剂混合物，以使 HMG－CoA 还原酶抑制剂结晶。最后通过此方法得到的产物纯度至少 99.5%，产量接近 90%。

发明概述

本发明涉及一种新的从发酵肉汤中分离和纯化纯度高于 99.6%，优选高于 99.7%的 HMG－CoA 还原酶抑制剂的工业方法。为达到此目的，对用属于曲霉、红曲霉、诺卡氏菌、Amycolatopsis、毛霉或青霉属的不同微生物发酵期间产生的化合物的化学性质，及其在不同 pH 不同溶剂中的性能进行研究。由此，通过本发明的方法可实现前述目的，所述方法包括以下步骤：

－－澄清菌丝体肉汤，并将此澄清肉汤浓缩为较小体积，

－－将此浓缩物酸化为 pH 值在 4.5～7.5 范围内，随后用乙酸乙酯提取 HMG－CoA 还原酶抑制剂，

－－任选地进行内酯化，

－－从水混溶性或水溶性的有机溶剂中结晶 HMG－CoA 还原酶抑制剂。

－－从具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂中结晶 HMG－CoA 还原酶抑制剂。

发明详述

图 1 分别示出在乙酸乙酯提取步骤中，HMG－CoA 还原酶抑制剂(洛伐他汀)和杂质的分配系数对 pH 的依赖性。

图 2，3 和 4 分别示出作为粗提组合物经乙酸乙酯提取之后，在从水混溶性或水溶性的有机溶剂中结晶之后，和在具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂中进一步结晶之后，HMG－CoA 还原酶抑制剂样品的 HPLC 图。

由于 HMG－CoA 还原酶抑制剂是典型的胞内及胞外产物，非强制性地但优选地将它们从菌丝体中有效地溶解于发酵液中。此溶解方法揭示于专利申请 WO97/20834 中，包括用强碱将发酵肉汤处理为 pH11.5，并搅拌 3 小时。WO97/20834 教导此溶解可用碱将发酵肉汤处理为 pH10～13 之间进行。所用温度在 60～95°C 之间。HMG－CoA

还原酶抑制剂在 pH 高于 9 非常有效地自菌丝体中溶解出，但太长时间暴露于如此剧烈条件下，导致萘骨架上羟基和羧酸之间酯键的降解。在更剧烈条件下，HMG－CoA 还原酶抑制剂和脱酰的 HMG－CoA 还原酶抑制剂之间平衡移动至脱酰产物。我们已意外地发现温度在 10～40℃，优选在 18～25℃ 如在室温，时间少于 1 小时，优选少于半小时，如大约 10 分钟，pH 在 9.5～13 之间，最优选在 9.5～11.5 之间进行溶解的效率，与在先前专利申请中阐述的在较高温度进行的不经济及耗时较多的方法获得的效率是相同的。此溶解也可在 pH 低于 9.5，尤其低于 6 的情况下进行，但在此情况中必需使用大量的有机溶剂。

如果进行溶解 HMG－CoA 还原酶抑制剂的这种优选实施方案，随后要用酸化剂，适当地用无机酸处理发酵肉汤，以将 pH 值调节在 7.5～8.5 之间。适当的无机酸是磷酸，硫酸和盐酸。HMG－CoA 还原酶抑制剂在此 pH 范围内是稳定的，且发酵肉汤也可在此步骤之后贮存一阵，如果必需或需要的话。

通过适当的分离步骤，如过滤和/或离心，将菌丝体从发酵肉汤中除去。优选用过滤法，且作为过滤技术，除经典过滤之外，微滤，超滤及渗滤也是适用的。然后用反向渗透或一些其它降低体积方法，将澄清的肉汤浓缩为较小体积，优选浓缩 5～10 倍。

以下阐述的酸化和乙酸乙酯提取步骤，是纯化方法的要点。

将所述浓缩物用酸化剂，适当地用无机酸酸化，至 pH 值在 4.5～7.5 之间。可使用上述提及的无机酸的例子。然后用乙酸乙酯从所述 pH 经调正的浓缩物中提取 HMG－CoA 还原酶抑制剂。通过用反流提取柱适当进行提取。HMG-CoA 还原酶抑制剂和可溶于乙酸乙酯的杂质之间的分配系数比在 pH5.5～7.5，尤其在 pH6.0～7.0 最高，且在此步骤，一部分极性杂质已被除去。在 pH 值低于 5.0，尤其低于 4 进行提取更有效，这是因为 HMG－CoA 还原酶抑制剂的分配系数较高，但这会产生高水平的极性杂质。在此 pH 值，可溶于乙酸乙酯的

杂质的分配系数也较高，如图 1 所示。由于其低分配系数，在 pH 值在 4.5～7.5 之间，尤其在 5.0 以上，更尤其在 5.5 以上进行提取入乙酸乙酯内，产生较低水平的极性杂质。在该 pH 值，HMG－CoA 还原酶抑制剂从浓缩物至乙酸乙酯中的较差分配，可用较长反流提取柱补偿。

如果需要，然后将所得乙酸乙酯提取物浓缩，并任选地在方法的此阶段将 HMG－CoA 还原酶抑制剂内酯化。当 pH 在 5.5～7.5 之间时，HMG－CoA 还原酶抑制剂的主要部分是游离酸形式。因而，如果 HMG－CoA 还原酶抑制剂在药物中不用作内酯，可省略浓缩和内酯化步骤。通过将 HMG－CoA 还原酶抑制剂与催化量的无机或有机酸，最优选与三氟乙酸(TFA)接触，适当的进行内酯化。然后可将任选地内酯化的 HMG－CoA 还原酶抑制剂直接从乙酸乙酯中结晶，将在以下阐述。或者，适当的通过汽化除去乙酸乙酯，并获得任选地内酯化的 HMG－CoA 还原酶抑制剂粗产物。

将由此获得的粗 HMG－CoA 还原酶抑制剂任选地进行吸附层析，优选反相层析。作为吸附层析的流动相，可适当的使用乙腈或低级醇，如乙醇，甲醇或丙醇，或这些溶剂与水的混合物。优选地，将粗 HMG－CoA 还原酶抑制剂溶于纯乙腈或至少 30%v/v 乙腈的乙腈/水混合物中，并将所得溶液置于吸附层析柱上。此柱填充物包括但非限于基于辛基硅烷，二甲基硅烷，十八基硅烷，氰硅烷，聚苯乙烯二乙烯基苯共聚物或丙烯酸类聚合物的固定相。其它典型的固定相物质也可使用，如二氧化硅，氧化铝等等。将吸附的化合物用适当的流动相如乙腈/水梯度洗脱。收集相应的 HMG－CoA 还原酶抑制剂峰值，并除去流动相溶剂以使 HMG－CoA 还原酶抑制剂结晶。结晶的粗制 HMG－CoA 还原酶抑制剂的纯度在 80%～92%之间，并取决于发酵肉汤中的杂质分布。也可用正常层析，急骤层析，工业 HPLC，或用提取或结晶法代替任选的吸附层析。

以下将更详细地阐述本发明特殊的组合结晶处理法。更具体地，

其包括将 HMG－CoA 还原酶抑制剂从水混溶性或水溶性的有机溶剂中结晶，和将 HMG－CoA 还原酶抑制剂从具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂中结晶。这二个结晶的顺序也可以反过来。水混溶性或水溶性的，或具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂的性质，本领域技术人员已知，并如参见于并入参考的“Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry”，Vol. A24, 5th 版(1993), pp.437-505 中所述。在本发明中，术语“水混溶性或水溶性的”指基本上无限地，优选与水 100%混溶或溶解的有机溶剂；术语“具有有限水混溶性或有限水溶性”还包括不混溶于或不溶解于水的有机溶剂。另外，本发明的结晶概念尤其也包括沉淀。

基本的水混溶性或水溶性的有机溶剂的例子包括：低级烷醇如：甲醇，乙醇，丙醇或异丙醇，低级烷基酮如丙酮和甲乙酮，低级烷基乙二醇醚如：甲基乙二醇，乙基乙二醇，丙基乙二醇和二乙基乙二醇，及偶极非质子溶剂如：N,N－二甲基甲酰胺(DMF)，N,N－二甲基乙酰胺(DMA)，和二甲基亚砜，包括这些溶剂的混合物。特别优选的水混溶性的有机溶剂例如是丙酮和低级烷醇。具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂例如包括高级烷醇如丁醇，异丁醇，戊醇，己醇，2－乙基己醇，苯甲醇和环己醇；高级烷基酮如甲基 •丁基酮，甲基 •异丁基酮和环己酮；酯如乙酸甲酯，乙酸乙酯，正丙基(和异丙基)乙酸酯，正丁基(和异丁基或仲丁基)乙酸酯和乙酸戊酯；醚如二乙醚和二异丙醚；氯化烃如亚甲氯和氯仿等等，包括这些溶剂的混合物。作为具有有限水混溶性或有限水溶性的溶剂特别优选乙酸乙酯。

我们意外地发现，HMG－CoA 还原酶抑制剂从水混溶性的有机溶剂如丙酮或低级烷醇中结晶，随后从相同溶剂进一步再结晶仅可除去少部分非极性和大部分的极性杂质，从具有有限水混溶性的有机溶剂乙酸乙酯中结晶，随后从相同溶剂再结晶，仅除去大部分非极性杂质。这一点从粗制 HMG－CoA 还原酶抑制剂的 HPLC 图中(图 2)，在从丙酮中结晶后 HMG－CoA 还原酶抑制剂的 HPLC 图中(图 3)和

从丙酮中结晶后，并从乙酸乙酯中进一步再结晶获得的 HMG－CoA 还原酶抑制剂的 HPLC 图(图 4)中清晰可见。根据这一意想不到的认识，本发明的最后步骤包括从水混溶性或水溶性的有机溶剂中和从具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂中组合结晶，这一步骤是获得高纯度 HMG－CoA 还原酶抑制剂的方法中不能缺少的。

根据本发明的组合结晶处理可如下进行：首先，将粗制的 HMG－CoA 还原酶抑制剂的晶体溶解于前述基本(优选 100%)水混溶性或水溶性的有机溶剂中，尤其是丙酮或低级醇中，然后加入水使 HMG－CoA 还原酶抑制剂结晶或沉淀。或者，将溶于基本上水混溶性或水溶性的有机溶剂中的粗制 HMG－CoA 还原酶抑制剂加入水中以被结晶或沉淀。如果需要，可用相同或其它水混溶性或水溶性的有机溶剂将这些步骤重复进行，如根据起始粗制物的纯度，重复 1～4 次。

然后将由此获得的晶体溶解于前述具有有限水混溶性或有限水溶性的溶剂如乙酸乙酯中至合适浓度，优选在 10～35g/l 范围，最优选在 15～25g/l 范围内。在除去 1/3～3/4 的溶剂后，HMG－CoA 还原酶抑制剂结晶。如果需要，可重复进行从相同或其它具有有限水混溶性或有限水溶性的溶剂中结晶，例如根据通过从水混溶性或水溶性的溶剂中结晶获得的产物的纯度重复 1～3 次。然后将此结晶的 HMG－CoA 还原酶抑制剂过滤，并干燥以产生纯度至少为 99.6%的产物。

如已提及的，结晶顺序可以是相反的，即首先进行从具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂中结晶，然后进行从水混溶性或水溶性的有机溶剂中结晶。在本发明一优选实施方案中，在乙酸乙酯提取步骤，或任选地，在上述内酯化步骤之后，可合适地首先进行从具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂乙酸乙酯中的结晶。

用本发明的方法，可得到纯度至少 99.6%或甚至至少 99.7%的产物。

在另一实施方案中，可以不同方式重复进行不同种类的结晶。

在本发明的另一方面中，前述从水混溶性或水溶性的有机溶剂

中，和从具有有限水混溶性或有限水溶性的有机溶剂中的结晶组合法，被用作任何分离和/或纯化 HMG－CoA 还原酶抑制剂的方法的最终精制步骤。据此，该最终精制步骤也可用于常规获得的 HMG－CoA 还原酶抑制剂的粗制品。由此可获得纯度至少 99.6%，甚至至少 99.7%的 HMG－CoA 还原酶抑制剂。

当洛伐他汀被选作 HMG－CoA 还原酶抑制剂时，本发明的方法是特别适用的。根据本发明的另一方面 ，上述方法用于分离和/或纯化洛伐他汀。

根据本发明的方法获得的基本纯化的 HMG－CoA 还原酶抑制剂，如洛伐他汀，美伐他汀，普伐他汀和辛伐他汀以及它们的衍生物和类似物，可有助于用于制备预防和/或治疗疾病的药物。该获得的抑制剂和药物特别用作降低中风，突发短暂缺血，动脉硬化和心肌梗塞的危险性的药物或预防药。

以下实施例例证了本发明的方法，而非限制权利要求中阐明的本发明的范围。

实施例

实施例 1

将用土曲霉 ATCC 20542 发酵而获得的浓度为 1g/l 洛伐他汀 的发酵肉汤(160 l)置入容器中(400 l)，并用 1M NaOH 水溶液调正 pH 值为 10。在室温下充分搅拌 10 分钟之后，将肉汤用 1M 硫酸溶液将 pH 值调正为 9，并将生物量滤出。然后将滤液用 1M 硫酸酸化至 pH 为 6.5。向滤液中加入 160 l 乙酸乙酯，并将所得混合物搅拌 20 分钟。通过提取离心机分离水相和乙酸乙酯相。将乙酸乙酯提取物在旋转蒸发器中浓缩至体积为 14 l。在乙酸乙酯浓缩物中的游离酸形式的洛伐他汀的浓度为 10g/l。

然后将乙酸乙酯浓缩物(14 l)置入反应器(40 l)中并内酯化。该内酯化反应由催化量的 TFA (0.5ml TFA/1L 浓缩物)起始。在 40℃

将内酯化步骤持续 2 小时。在内酯化之后，将浓缩物用 14 1 5%碳酸氢铵水溶液冲洗 2 次。将水相排出，在旋转蒸发器中将有机相进一步浓缩至干燥。所得油状产物（1.5 l）含有 133 g 洛伐他汀。

将所得油状产物(161 ml)溶于 80ml 乙腈中，并加样于充填 XAD－16 的层析柱上（80cm，3.6cm）（XAD－16 是 Rohm&Hass 公司的商品名，20－50 目）。将此柱首先用 40：60 乙腈/水（pH3，由 HCl 调正）以 75ml/min 速率洗脱。用 UV 检测仪（236nm）监测洗脱液，且在吸收开始下降时，将柱用 55：45 乙腈/水（pH3，由 HCl 调正）洗脱。收集主要组分，并在吸收下降后，将柱用 80：20 乙腈/水（pH3，由 HCl 调正）冲洗。通过旋转蒸发器（50°C，150mbar）从主要组分中除去乙腈，并将所得晶体滤出。晶体的质量是 24.5g，且洛伐他汀的含量为 50% w/w。HPLC 纯度为 92.5%。

将所得晶体(24g)溶于 350ml 丙酮中，并在持续搅拌下加入 700ml 水。将此混合物置于 4°C，30 分钟。滤出所得晶体，并在室温下真空干燥。晶体质量为 12.7g，洛伐他汀含量为 90% w/w。HPLC 纯度为 98.8%。

在相同条件下重复从丙酮中结晶，获得 11.3g 晶体，洛伐他汀含量为 97%，HPLC 纯度是 99.4%。

将从丙酮第二次结晶获得的晶体（11.3g）溶于 700ml 乙酸乙酯中，并将乙酸乙酯真空蒸发至 Lovaststin 浓度为 70g/l。将浓缩物置于 8°C 1 小时。将所得洛伐他汀晶体滤出，然后真空干燥。晶体的质量是 9.4g, 洛伐他汀含量为 99.6%。HPLC 纯度为 99.7%。

实施例 2

将如实施例 1 中所述 XAD－吸附层析之后分离的洛伐他汀晶体（3g），溶于 170ml 乙酸乙酯中。将乙酸乙酯在 50°C 真空（200mbar）蒸发至 35ml。将此浓缩物置于 10°C 1 小时。滤出所得洛伐他汀晶体。然后在真空干燥。晶体质量为 2.1g, 洛伐他汀含量为 96%w/w。HPLC 纯度为 99.0%

将所得晶体（2.1g）溶于 50ml 丙酮中，并加入 85ml 水。然后将此混合物置于 10°C，30 分钟。滤出晶体，并在 40°C 真空干燥。所得晶体质量为 1.9g, 洛伐他汀的含量为 99%。HPLC 纯度是 99.8%。

实施例 3

将含有普伐他汀（ 690g/kg 发酵肉汤；普伐他汀的 HPLC 纯度为 48.7%)的发酵肉汤（50l 发酵罐中 30 l）过滤，并用水冲洗所得菌丝体。将滤物（51 l）用 10%磷酸水溶液酸化至 pH5.0。然后将活性物（普伐他汀）在提取柱中用 70 l 乙酸乙酯提取。弃去具有小于 2g 普伐他汀和大部分杂质的水相（50 l）。将乙酸乙酯相蒸发至 800ml，并进一步用于分离。乙酸乙酯提取物中普伐他汀的 HPLC 纯度为 70.3%。

为进一步分离，将油状产物进行吸附层析，并如实施例 1 进行组合结晶。

实施例 4

将内酯形式的粗制辛伐他汀（2.3g）溶于丙酮中（7ml），并加入 15ml 水。结果是油状产物在接下来的 10 分钟内结晶。然后将所得晶体过滤，用水冲洗，并在 40°C 干燥 60 分钟。然后将 HPLC 纯度为 99.51%的所得晶体（2.2g）溶于乙酸乙酯中（8ml）。将所得溶液浓缩为 4ml，并置于 8°C 60 分钟以使辛伐他汀结晶。将产物过滤，并用水冲洗。然后将晶体在 40°C 干燥 60 分钟。所得辛伐他汀（1.7g）的纯度为 99.73%。

实施例 5

将内酯形式的，HPLC 纯度为 98.5%的粗制美伐他汀（2.0g）溶于丙酮（7ml）中，并加入 20ml 水。结果是在接下来的 10 分钟内，油状产物结晶。然后将所得晶体过滤，用水冲洗，并在 40°C 干燥 60 分钟。然后将 HPLC 纯度为 99.33%的所得晶体（1.8g）溶于乙酸乙酯中（8ml）。将所得溶液浓缩至 4ml，并置于 8°C，60 分钟以使美伐他汀结晶。过滤产物，并用水冲洗。然后将晶体在 40°C 干燥 60 分钟。所得美伐他汀（1.3g）的纯度为 99.72%。

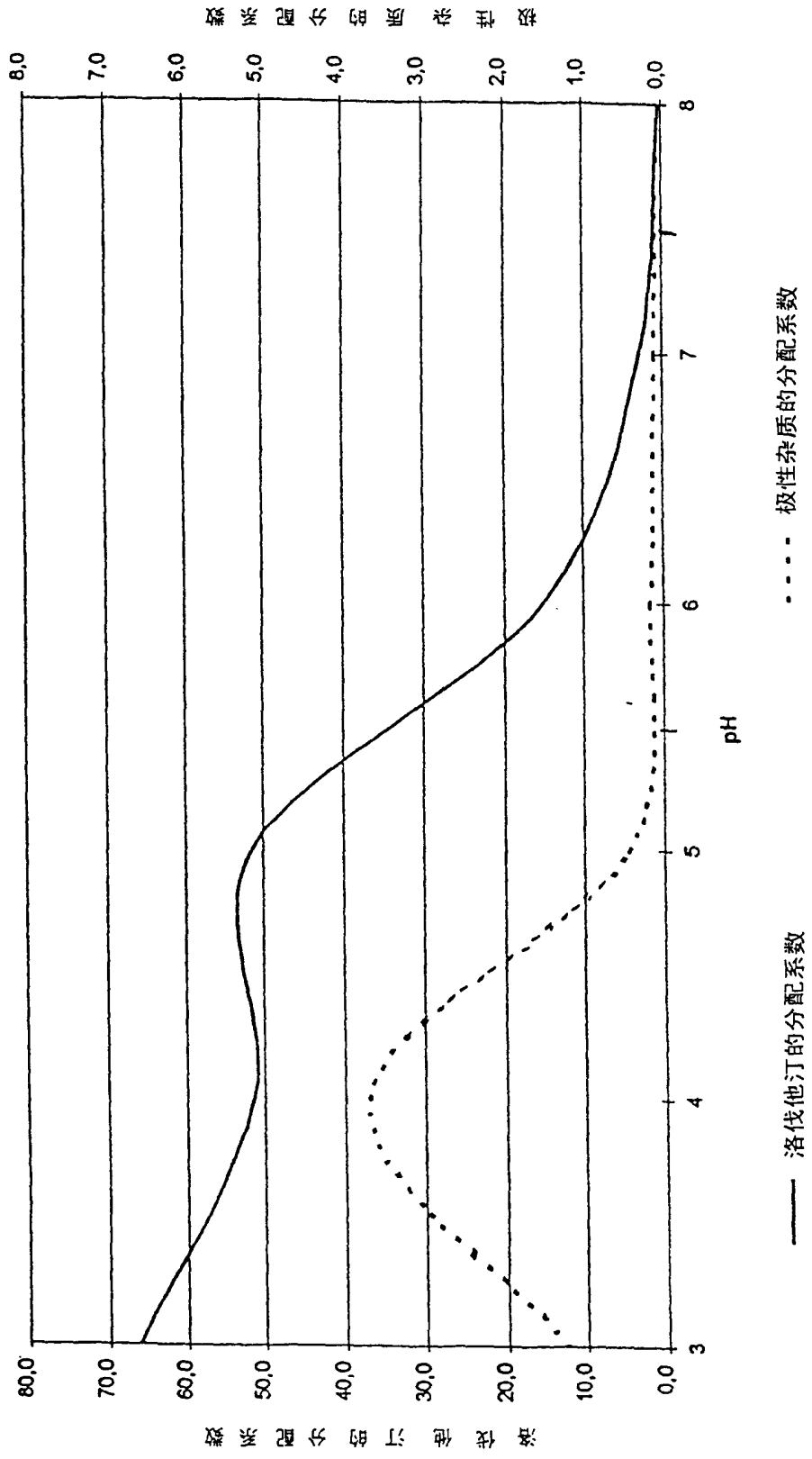

洛伐他汀的分配系数
80,0
70,0
60,0
50,0
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
极性杂质的分配系数
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
0,0
3
4
5
6
7
8
pH
洛伐他汀的分配系数
极性杂质的分配系数

图1

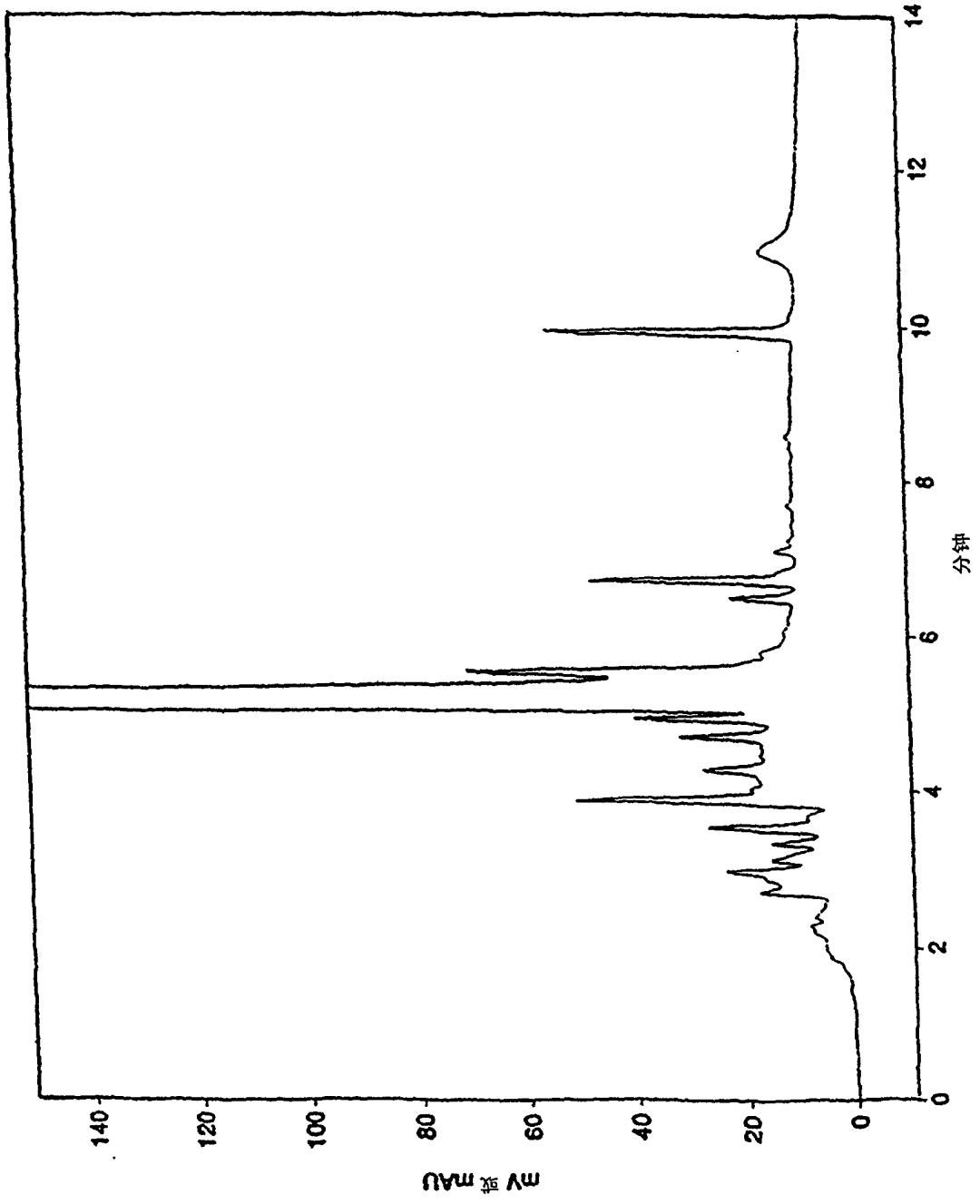


图2

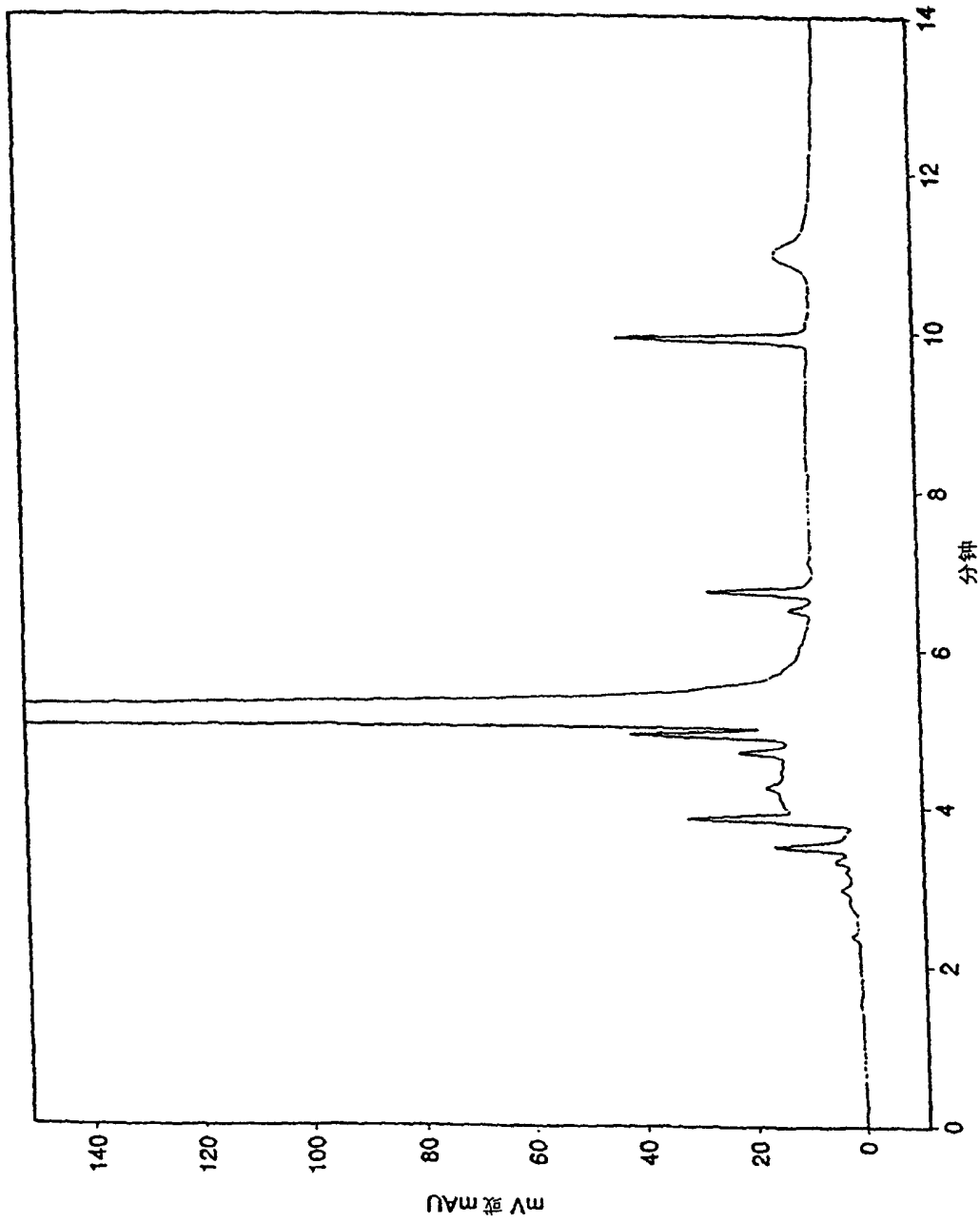


图3

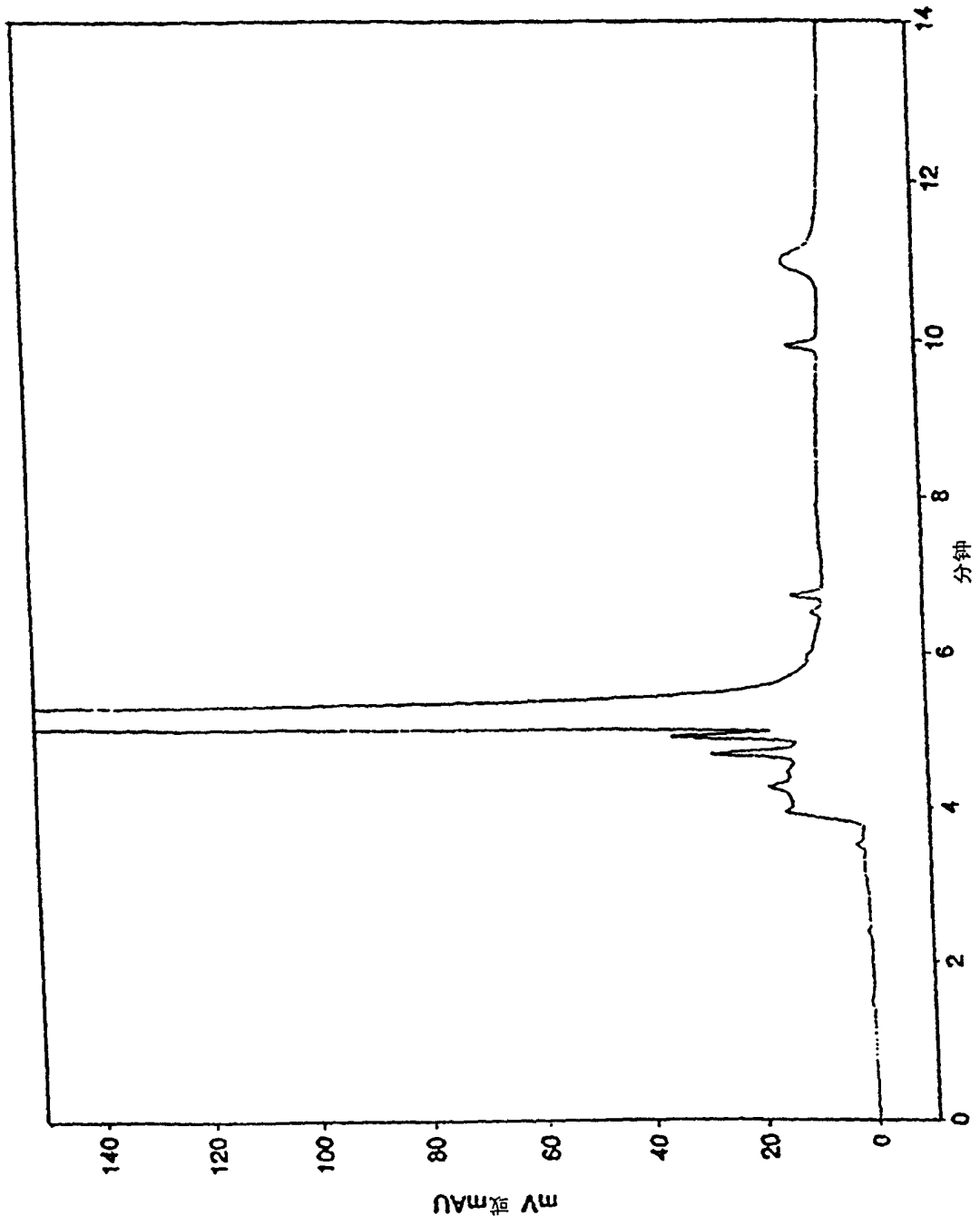


图4