

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5523699号
(P5523699)

(45) 発行日 平成26年6月18日 (2014. 6. 18)

(24) 登録日 平成26年4月18日 (2014. 4. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/34 (2006. 01)

C O 7 D 207/34 C S P

A 6 1 K 31/40 (2006. 01)

A 6 1 K 31/40

A 6 1 P 3/06 (2006. 01)

A 6 1 P 3/06

請求項の数 8 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2008-504860 (P2008-504860)
 (86) (22) 出願日 平成18年4月7日 (2006. 4. 7)
 (65) 公表番号 特表2008-534669 (P2008-534669A)
 (43) 公表日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/HU2006/000026
 (87) 国際公開番号 W02006/106372
 (87) 国際公開日 平成18年10月12日 (2006. 10. 12)
 審査請求日 平成20年11月7日 (2008. 11. 7)
 (31) 優先権主張番号 P0500370
 (32) 優先日 平成17年4月8日 (2005. 4. 8)
 (33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)
 (31) 優先権主張番号 P0600120
 (32) 優先日 平成18年2月14日 (2006. 2. 14)
 (33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)

(73) 特許権者 591010077
 エギシュ チョヂセルチャール ニルヴァ
 ーノサン ミケデ レースヴェーニタール
 ササーグ
 ハンガリー国 ハー ー 1 1 0 6 ブダペス
 ト ケレストゥリ ウート 3 0 - 3 8
 (74) 代理人 100060759
 弁理士 竹沢 莊一
 (74) 代理人 100087893
 弁理士 中馬 典嗣
 (72) 発明者 ヨージェフ バルコーツイ
 ハンガリー国 ハー ー 1 0 1 6 ブダペス
 ト シロム ウッツァ 4 - 6

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

図 1 に示すものと本質的に同一であり、X 線回折データ

【表 1 - 1】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3

(c) (c)

10

20

【表 1 - 2】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9
17,083	5,18634	163	33,8
17,542	5,05155	108	22,5
17,887	4,95502	104	21,6
18,243	4,85894	150	31,1
18,691	4,74367	144	30,0
19,093	4,64470	225	46,7
19,437	4,56314	212	44,1
19,983	4,43979	160	33,3
20,356	4,35922	172	35,7
21,562	4,11808	181	37,5
21,935	4,04884	101	21,1
22,595	3,93198	131	27,3
22,887	3,88247	163	33,9
23,284	3,81716	126	26,1
24,085	3,69203	130	27,1
24,597	3,61630	67,1	13,9
25,297	3,51784	66,0	13,7
26,224	3,39554	74,2	15,4
26,846	3,31830	56,6	11,8
28,797	3,09776	66,9	13,9

によって特徴付けられる X 線回折像を有する、結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩〔(R , R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - , - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - { (フェニルアミノ) - カルボニル } - 1 H - ピロール - 1 - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩〕の多形相 B - 5 2 を製造する方法であって、(1) 粗製、非晶質又は結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩、その溶媒化合物又はその混合物を、プロトン性溶媒、プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物、あるいはプロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物に溶解し；(2) 濾過し；(3) 少なくとも前記プロトン性溶媒、又は前記プロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物を用いた場合、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相 B - 5 2 の結晶を、前記濾過後の透明な溶液に添加し；(4) 前記工程 (2) 又は (3) で得られた混合物を室温で冷却し；(5) 任意に、一定温度において、前記混合物を定温放置し；及び (6) 結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相 B - 5 2 を分離する工程

を有し、前記プロトン性溶媒として、メタノール、又はメタノール及び水の混合物を使用し、前記プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物として、メタノール及びヘキサンの混合物、又はメタノール及びジイソプロピルエーテルの混合物を使用し、前記プロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物として、メタノール及びアセトンの混合物を使用することを特徴とするアトルバスタチンヘミカルシウム多形相 B - 5 2 の製法。

【請求項 2】

図 1 に示すものと本質的に同一であり、X 線回折データ

【表 2 - 1】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3

(つゞく)

10

20

30

【表 2 - 2】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9
17,083	5,18634	163	33,8
17,542	5,05155	108	22,5
17,887	4,95502	104	21,6
18,243	4,85894	150	31,1
18,691	4,74367	144	30,0
19,093	4,64470	225	46,7
19,437	4,56314	212	44,1
19,983	4,43979	160	33,3
20,356	4,35922	172	35,7
21,562	4,11808	181	37,5
21,935	4,04884	101	21,1
22,595	3,93198	131	27,3
22,887	3,88247	163	33,9
23,284	3,81716	126	26,1
24,085	3,69203	130	27,1
24,597	3,61630	67,1	13,9
25,297	3,51784	66,0	13,7
26,224	3,39554	74,2	15,4
26,846	3,31830	56,6	11,8
28,797	3,09776	66,9	13,9

によって特徴付けられる X 線回折像を有する、結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩 [(R , R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - , - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - { (フェニルアミノ) - カルボニル } - 1 H - ピロール - 1 - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩] の多形相 B - 5 2 を製造する方法であって、
 (1) 粗製のアトルバスタチンヘミカルシウム塩又はその溶媒化合物を、プロトン性溶媒、
プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物、あるいはプロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物に溶解し；
 (2) 濾過し；
 (3) 少なくとも前記プロトン性溶媒、又は前記プロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物を用いた場合、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相 B - 5 2 の結晶を、前記濾過後の透明な溶液に添加し；
 (4) 前記工程 (2) 又は (3) で得られた混合物を室温で冷却し；
 (5) 任意に、一定温度において、前記混合物を定温放置し；及び
 (6) 結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相 B - 5 2 を分離する工程を有し、前記プロトン性溶媒とし

て、メタノール、又はメタノール及び水の混合物を使用し、前記プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物として、メタノール及びヘキサンの混合物、又はメタノール及びジイソプロピルエーテルの混合物を使用し、前記プロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物として、メタノール及びアセトンの混合物を使用することを特徴とするアトルバスタチンヘミカルシウム多形相 B - 5 2 の製法。

【請求項 3】

図 1 に示すものと本質的に同一であり、X 線回折データ

【表 3 - 1】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3

(つづく)

【表 3 - 2】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9
17,083	5,18634	163	33,8
17,542	5,05155	108	22,5
17,887	4,95502	104	21,6
18,243	4,85894	150	31,1
18,691	4,74367	144	30,0
19,093	4,64470	225	46,7
19,437	4,56314	212	44,1
19,983	4,43979	160	33,3
20,356	4,35922	172	35,7
21,562	4,11808	181	37,5
21,935	4,04884	101	21,1
22,595	3,93198	131	27,3
22,887	3,88247	163	33,9
23,284	3,81716	126	26,1
24,085	3,69203	130	27,1
24,597	3,61630	67,1	13,9
25,297	3,51784	66,0	13,7
26,224	3,39554	74,2	15,4
26,846	3,31830	56,6	11,8
28,797	3,09776	66,9	13,9

によって特徴付けられる X 線回折像を有する、結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩 [(R , R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - , - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - { (フェニルアミノ) - カルボニル } - 1 H - ピロール - 1 - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩] の多形相 B - 5 2 を製造する方法であって、
 (1) 非晶質のアトルバスタチンヘミカルシウム塩又はその溶媒化合物を、プロトン性溶媒、プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物、あるいはプロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物に溶解し；(2) 濾過し；(3) 少なくとも前記プロトン性溶媒、又は前記プロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物を用いた場合、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相 B - 5 2 の結晶を、前記濾過後の透明な溶液に添加し；(4) 前記工程 (2) 又は (3) で得られた混合物を室温で冷却し；(5) 任意に、一定温度において、前記混合物を定温放置し；及び (6) 結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相 B - 5 2 を分離する工程を有し、前記プロトン性溶媒と

して、メタノール、又はメタノール及び水の混合物を使用し、前記プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物として、メタノール及びヘキサンの混合物、又はメタノール及びジイソプロピルエーテルの混合物を使用し、前記プロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物として、メタノール及びアセトンの混合物を使用することを特徴とするアトルバスタチンヘミカルシウム多形相 B - 5 2 の製法。

【請求項 4】

図 1 に示すものと本質的に同一であり、X 線回折データ

【表 4 - 1】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3

(つづく)

10

20

30

【表 4 - 2】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9
17,083	5,18634	163	33,8
17,542	5,05155	108	22,5
17,887	4,95502	104	21,6
18,243	4,85894	150	31,1
18,691	4,74367	144	30,0
19,093	4,64470	225	46,7
19,437	4,56314	212	44,1
19,983	4,43979	160	33,3
20,356	4,35922	172	35,7
21,562	4,11808	181	37,5
21,935	4,04884	101	21,1
22,595	3,93198	131	27,3
22,887	3,88247	163	33,9
23,284	3,81716	126	26,1
24,085	3,69203	130	27,1
24,597	3,61630	67,1	13,9
25,297	3,51784	66,0	13,7
26,224	3,39554	74,2	15,4
26,846	3,31830	56,6	11,8
28,797	3,09776	66,9	13,9

によって特徴付けられる X 線回折像を有する、結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩〔(R , R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - , - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - { (フェニルアミノ) - カルボニル } - 1 H - ピロール - 1 - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩〕の多形相 B - 5 2 を製造する方法であって、(1) 結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩又はその溶媒化合物を、プロトン性溶媒、プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物、あるいはプロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物に溶解し；(2) 濾過し；(3) 少なくとも前記プロトン性溶媒、又は前記プロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物を用いた場合、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相 B - 5 2 の結晶を、前記濾過後の透明な溶液に添加し；(4) 前記工程 (2) 又は (3) で得られた混合物を室温で冷却し；(5) 任意に、一定温度において、前記混合物を定温放置し；及び (6) 結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相 B - 5 2 を分離する工程を有し、前記プロトン性溶媒と

して、メタノール、又はメタノール及び水の混合物を使用し、前記プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物として、メタノール及びヘキサンの混合物、又はメタノール及びジイソプロピルエーテルの混合物を使用し、前記プロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物として、メタノール及びアセトンの混合物を使用することを特徴とするアトルバスタチンヘミカルシウム多形相 B - 5 2 の製法。

【請求項 5】

前記工程 (1) において、前記プロトン性溶媒であるメタノール、又はメタノール及び水の混合物を使用することを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の製法。

【請求項 6】

前記工程 (1) において、前記プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物であるメタノール及びヘキサンの混合物を使用することを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の製法。

【請求項 7】

前記工程 (1) において、前記プロトン性溶媒及び無極性又は極性に乏しい溶媒の混合物であるメタノール及びジイソプロピルエーテルの混合物を使用することを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の製法。

【請求項 8】

前記工程 (1) において、前記プロトン性溶媒及び双極性非プロトン性溶媒の混合物であるメタノール及びアセトンの混合物を使用し、さらに前記工程 (3) において、前記アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相 B - 5 2 の結晶を、前記濾過後の透明な溶液に添加することを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の製法。

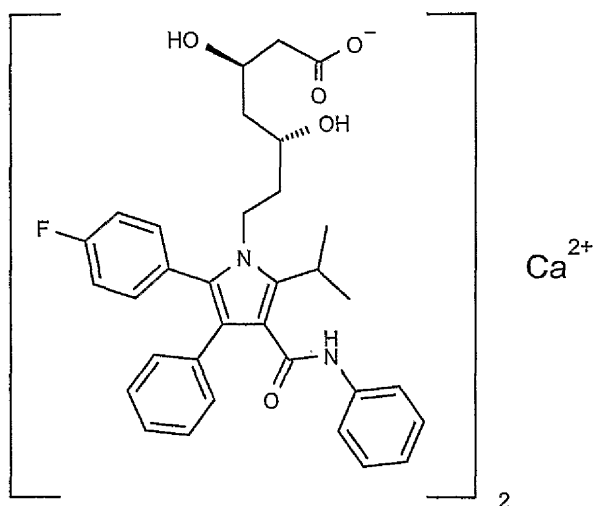
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I)

【化 1】



のアトルバスタチンヘミカルシウム塩 [(3 R, 5 R) - 7 - [3 - フェニル 4 - (フェニルカルバモイル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸カルシウム塩 (2 : 1)] の新規な結晶性の多形相、この新規な多形相を含有する医薬調製物、その製法及び医薬品の製造における新規な多形相の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

式 (I) のアトルバスタチンヘミカルシウム塩 [(3 R, 5 R) - 7 - [3 - フェニル 4 - (フェニルカルバモイル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピロール - 1 -

イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸カルシウム塩」(本明細書における以下の記載では、アトルバスタチンヘミカルシウム塩と表示する)は、肝臓に存在する酵素3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリル-コエンザイムAリダクターゼの阻害剤である。前記酵素は、コレステロールの生合成において顕著な役割を果たす。この作用のため、式(I)のアトルバスタチンヘミカルシウム塩は、血中の脂質及びコレステロールの濃度を低下させるための医薬活性成分として極めて有効に使用される。

【0003】

アトルバスタチンヘミカルシウム塩の調製については、いくつかの方法が開示されている。このような方法は、ヨーロッパ特許第330,172号、第409,281号、第448,552号、第553,213号及び第687,263号の目的を構成している。本発明の後述の部分では、ヨーロッパ特許第409,281号に従って調製したアトルバスタチンヘミカルシウム塩を、粗製のアトルバスタチンヘミカルシウム塩として参照している。

10

【0004】

アトルバスタチンヘミカルシウム塩の結晶性の多形相I、II及びIVの調製法は、ヨーロッパ特許第848,705号に開示されている。この特許によれば、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形結晶相Iは、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の溶液に、多形相Iアトルバスタチンヘミカルシウム塩の種晶を添加することによって、又は40において、非晶質及び結晶性の多形相Iアトルバスタチンヘミカルシウム塩の混合物を、200倍容量のメタノール/水混合物中に懸濁させ、攪拌し、多形相Iのアトルバスタチンヘミカルシウム塩を17時間で結晶化させることによって得られる。

20

【0005】

結晶性の多形相IIのアトルバスタチンヘミカルシウム塩は、非晶質のアトルバスタチンヘミカルシウム塩と結晶性の多形相Iアトルバスタチンヘミカルシウム塩との混合物から、原料物質を、20倍量のメタノール/水混合物(3/2;v/v)中に懸濁し、得られた懸濁液を3日間攪拌することによって調製される。

【0006】

結晶性の多形相IVアトルバスタチンヘミカルシウムは、アトルバスタチンラクトンから調製される。溶液中で、ラクトンをヘミカルシウム塩に転化し、水性混合物を、少なくとも65~70において5分間加熱し、55~65に冷却する。結晶を濾取し、メタノール中、55~65で攪拌し、懸濁液を25~30に冷却し、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相IVを濾取する。

30

【0007】

結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相IIIは、ヨーロッパ特許第848,704号に開示されている。

【0008】

上記結晶相以外に、アトルバスタチンヘミカルシウム塩のさらに多数の結晶性の多形相が調製されている。このような結晶相は、ヨーロッパ特許出願第1,235,799号、第1,332,130号、第1,341,785号、第1,363,621号、第1,425,287号、第1,465,865号、第1,480,950号、第1,423,364号、第1,414,796号、第1,472,220号及び国際特許公開WO 02/43732に開示されている。式(I)のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の結晶相は、アトルバスタチンヘミカルシウム塩に加えて、結晶格子内に結合された水1~9モル(アトルバスタチンヘミカルシウム塩のモル量に基いて算定して)を含有する。

40

【0009】

当技術の状況によれば、非晶質のアトルバスタチンヘミカルシウム塩も公知であり、ヨーロッパ特許第839,132号又は国際特許公開WO 01/28999に開示された方法によって調製される。

【0010】

アトルバスタチンヘミカルシウム塩の結晶相の調製を目的とする上記のすべての方法に共通する特徴は、前記方法が、制御された結晶化を使用するものであり、アトルバスタチンヘミカルシウム塩が結晶相で得られるまで、アトルバスタチンヘミカルシウム塩を含有

50

する溶液の極性を、無極性又は極性に乏しい溶媒の添加によって低減させるか、又は原料物質のものとは異なるアトルバスタチンヘミカルシウム塩の結晶相が得られるまで、固体の非晶質又は結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩を、溶媒又は溶媒混合物中で撹拌するとの点にある。

【 0 0 1 1 】

しかし、従来の結晶化法では、結晶化されるべき物質に溶媒が添加され、得られた懸濁液を、溶解するまで加熱している。このようにして得られた溶液を濾過して、機械的及び溶解性に乏しい不純物を除去しているが、必要な純度を達成するためには必須である。濾過は、外部から導入された結晶化の核が、時折、このようにしてのみ除去されるため、均一な結晶相の生成において重要な役割を果たす。濾過に続いて、濾液を冷却し、これによって、溶解している物質の結晶化を行う。結晶化を促進するために、懸濁液を、さらに氷水又は他の冷媒にて冷却し、得られた結晶性の生成物を濾過する。

10

【 0 0 1 2 】

国際特許公開WO 01/28999には、非晶質のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の製法が開示されている。この方法は、プロトン性溶媒から、例えば、2-プロパノールからのアトルバスタチンヘミカルシウム塩の析出を含んでなる。この方法の工業的な使用に当たって、発明者らの目的は、より良好な収率を達成することにある。同様のケースにおける一般的な経験によれば、より極性の乏しい又は非プロトン性溶媒の量を増大させることによって、収率を増大できる。非プロトン性溶媒の最大使用量は、生成物の純度要求によって制限される。さらに、アトルバスタチンヘミカルシウム塩が非プロトン性溶媒から非晶質固体として沈殿される際には、当業者であれば、プロトン性溶媒及び極性に乏しい非プロトン性溶媒の混合物を使用することによって、非晶質生成物の形成にとって好適な条件を提供できることが予測できるであろう。

20

【 0 0 1 3 】

ヨーロッパ特許出願第1,237,864号の発明者らも、同様の結論に達しており、アトルバスタチンを、プロトン性溶媒であるメタノールに溶解し、溶媒の一部蒸発によって溶液を濃縮し、得られた溶液をジエチルエーテルと混合して、非晶質のアトルバスタチンヘミカルシウム塩を形成している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【 0 0 1 4 】

発明者らの研究によって解決されるべき技術的課題は、医薬品の調製における使用に適する、高純度、安定性、均一性、非吸湿性の結晶性アトルバスタチンヘミカルシウム塩を提供することにあった。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 5 】

上記目的は、本発明に従って解決された。

驚くべきことには、発明者らは、粗製、無晶質又は結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩、溶媒化合物又はそれらの混合物を、任意に加熱することによって、プロトン性溶媒中に、又は1以上のプロトン性溶媒及び必要であれば非プロトン性溶媒を含んでなる混合物中に溶解し、続いて、濾過又は任意の定温放置、又は必要であれば、種晶の添加を行うことによって、冷却時、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の新規な結晶性の多形相が得られるとの知見を得て、本発明に至った。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 6 】

本明細書において、用語「溶媒化合物」は、真空乾燥条件下において除去されない溶媒残渣を含有する塩を意味する。

【 0 0 1 7 】

本発明の第1の態様によれば、式(I)のアトルバスタチンヘミカルシウム塩[(R, R)-2-(4-フルオロフェニル)- , -ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニ

50

ル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩]の新規な結晶性の多形相B-52(表1及び図1に示すX線回折データに相当する)又はその溶媒化合物が提供される。

【0018】

結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウムの多形相B-52は、製薬技術での使用にとって有利な特性を有する、医薬品の製造における使用に適する高純度、安定性、非吸湿性の物質である。

【0019】

結晶相B-52のアトルバスタチンヘミカルシウム多形相のX線回折データを、下記の実験条件下で測定した：

装置：Bruker D8新型粉末回折装置

放射線：CuK_{α1} (λ = 1.54060 Å)、CuK_{α2} (λ = 1.54439 Å)

電圧：40 kV

プレート電流：30 mA

付属品：ゲーベルミラー

ソーラースリット

【0020】

X線回折データの測定に当り、対照物質SRM 640c(ケイ素粉末：ロット番号H-375)を使用した。0.04°ステップにおいて回折角範囲4 - 30°(2θ)で、連続して測定を行った。室温で保存したスムーズサンプルについて、摩砕することなく、X線分析を行った。

【0021】

本発明によるアトルバスタチンヘミカルシウム多形相B-52のX線回折パターンを図1に示す。X線回折シグナルのデータを表1に示した。

【0022】

本願において、図1及び表1のデータは、当技術分野の状況に従って、公知のX線回折測定の再現性を考慮することによって解釈されるべきである。当技術分野の状況から、例えば、薬局方から、X線回折角の測定の再現性は約±0.2°であることが知られている。さらに、当技術分野の状況によれば、X線回折ピークの強さは、サンプルの状態又はサンプルの調製法に顕著に影響されることが知られている。本願では、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相は、その測定されたX線回折角が、上述の再現性内で一致し、所定の回折角で測定した強さが、相対的に約±20%以上には異なる場合には、相互に同一であるとみなされる。

【0023】

本発明の第2の態様によれば、式(I)のアトルバスタチンヘミカルシウム塩を、多形相B-52で製造する方法であって、粗製、非晶質又は結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩又は溶媒化合物又はその混合物を、プロトン性溶媒又はプロトン性溶媒混合物(非プロトン性溶媒をも含有できる)に溶解し；溶液を濾過し；任意に、結晶性のB-52相アトルバスタチンヘミカルシウム塩の種晶を溶液に添加し；混合物を、室温に冷却及び攪拌し；このようにして得られたアトルバスタチンヘミカルシウム多形相B-52の結晶を、濾過、洗浄及び乾燥する工程を含んでなるアトルバスタチンヘミカルシウム多形相B-52の製法が提供される。

【0024】

プロトン性溶媒として、炭素原子1～4個を含有する脂肪族アルコール又は炭素原子1～4個を含有する脂肪族アルコールと水との混合物(この混合物における水の割合は、5容量%未満である)が使用される。

【0025】

非プロトン性溶媒としては、炭素原子5～8個を含有するアルカン又はシクロアルカンのような無極性溶媒、極性の乏しい溶媒、例えば、炭素原子4～8個を含有するジアルキルエーテル、又は炭素原子3～8個を含有する脂肪族エステル又はケトンが使用される。

【 0 0 2 6 】

使用する溶媒又は溶媒混合物の質量は、溶媒又は溶媒混合物の特性に従って、原料物質の2～50倍質量の範囲で選択される。

【 0 0 2 7 】

必要であれば、原料のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の溶解を容易にするために加熱を行う。

【 0 0 2 8 】

アトルバスタチンカルシウムを含有する溶液を濾過した後、混合物を室温に冷却し、任意に、種晶を添加し、混合物を、室温において、0.1～48時間、好ましくは、4～20時間攪拌する。このようにして得られたアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52の結晶を濾取し、洗浄及び乾燥する。

【 0 0 2 9 】

【表 1 - 1】

アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52のX線回折データ

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
4,485	19,6865	105	21,7
4,715	18,7267	298	61,9
5,270	16,7560	168	34,9
5,766	15,3161	91,6	19,0
7,806	11,3165	481	100
9,535	9,26799	383	79,7
10,245	8,62703	71,9	14,9
11,582	7,63438	46,4	9,6
12,177	7,26235	88,5	18,4
14,327	6,17731	56,5	11,7
16,097	5,50159	78,7	16,3
16,480	5,37470	87,6	18,2
16,911	5,23878	178	36,9
17,083	5,18634	163	33,8
17,542	5,05155	108	22,5
17,887	4,95502	104	21,6
18,243	4,85894	150	31,1
18,691	4,74367	144	30,0

(つづく)

【表 1 - 2】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
19,093	4,64470	225	46,7
19,437	4,56314	212	44,1
19,983	4,43979	160	33,3
20,356	4,35922	172	35,7
21,562	4,11808	181	37,5
21,935	4,04884	101	21,1
22,595	3,93198	131	27,3
22,887	3,88247	163	33,9
23,284	3,81716	126	26,1
24,085	3,69203	130	27,1
24,597	3,61630	67,1	13,9
25,297	3,51784	66,0	13,7
26,224	3,39554	74,2	15,4
26,846	31,31830	56,6	11,8
28,797	3,09776	66,9	13,9

【0030】

本発明の他の態様によれば、アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52及び薬学上許容される1以上のビヒクル又は添加剤を含んでなる医薬調製物が提供される。

【0031】

本発明による医薬調製物は、一般に、活性成分0.1～95質量%、有利には、1～50質量%、最も好ましくは、5～30質量%を含有する。

【0032】

本発明による医薬調製物は、経口投与（例えば、粉末、錠剤、被覆錠剤、カプセル、マイクロカプセル、丸剤、溶液、エマルジョン、等）、非経口投与（例えば、静脈内、筋肉内、皮下又は腹腔内注射用溶液又は輸液用溶液）、直腸内投与（例えば、座剤）、経皮投与（例えば、パッチ）又はインプラント又は局所投与（例えば、クリーム、軟膏又はパッチ）の形で適用に適している。本発明による固体、半固体、軟質又は液体の医薬調製物は、当業者にとって公知の方法に従って製造される。

【0033】

本発明によるアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52を含有する、経口投与に

適する固体医薬調製物は、ビヒクル又は賦形剤（例えば、乳糖、乳糖モノ水和物、グルコース、デンプン、リン酸カリウム、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース）、結合剤（例えば、ゼラチン、ソルバイト、ポリビニルピロリドン）、崩壊剤（例えば、クロスカルメロース、Naカルボキシメチルセルロース、クロスポビドン）、打錠添加剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、二酸化ケイ素）、pH調整添加剤（例えば、クエン酸、リン酸、乳酸及びそのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩；アルカリ金属又はアルカリ土類金属炭酸塩又は炭酸水素塩、アミノ酸又は炭水化物のアミノ誘導体）又は表面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を含有できる。固体医薬調製物は、コーティング剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、アクリレート重合体、二酸化チタン又は酸化鉄を含有できる。

10

【0034】

経口投与に適するアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52を含有する液体医薬調製物は、溶液、懸濁液又はエマルジョンであり、懸濁化剤（例えば、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース）、乳化剤（例えば、ソルビタンモノオレエート）、溶媒（例えば、水、オイル、グリセリン、プロピレングリコール、エタノール）、pH調整添加剤（例えば、酢酸塩、リン酸塩、クエン酸塩緩衝剤）及び安定剤（例えば、メチル-4-ヒドロキシ安息香酸）を含有できる。

【0035】

アトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52を含有する液体医薬調製物は、通常、滅菌の等張溶液であり、溶媒以外に、pH調整剤及び保存料を含有する。

20

【0036】

活性成分として、アトルバスタチンヘミカルシウム多形相B-52を含有する軟質医薬調製物、例えば、座剤は、前記調製物のビヒクル（例えば、ポリエチレングリコール又はカカオ脂）に均質に分散された前記活性成分を含有する。

【0037】

有効成分として、アトルバスタチンヘミカルシウム塩多形相B-52を含有する医薬調製物は、当技術分野の状況から公知の製薬技術の方法によって調製される。活性成分を固体又は液体のビヒクル及び添加剤と混合し、得られた混合物を製剤する。医薬品における使用に適するビヒクル及び添加剤は、文献（Remington's Pharmaceutical Science, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990）に開示されている。

30

【0038】

本発明による医薬調製物は、アトルバスタチンヘミカルシウム塩多形相B-52を、用量ユニットの形で含有する。

【0039】

本発明のさらに他の態様は、上昇した血中コレステロール、低密度リポタンパクコレステロール、アポB-リポタンパク又はトリグリセリドの濃度の低下、又は高コレステロール血症、異状リポタンパク血症又は脂質代謝異常の治療に適する医薬調製物の製造（結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52を、薬学上好適なビヒクル及び添加剤と混合し、得られた混合物を製剤することを含んでなる）における結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52の使用にある。

40

【0040】

本発明のさらに他の態様によれば、上昇した血中コレステロール、低密度リポタンパクコレステロール、アポB-リポタンパク又はトリグリセリドのレベルを低下させ、又は高コレステロール血症、異状リポタンパク血症又は脂質代謝異常を治療する方法であって、患者に、有効な用量の結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52を投与することを特徴とする方法が提供される。

【0041】

本発明のさらなる詳細については、下記の実施例において提供されるが、これら実施例は保護の範囲を限定するものではない。

50

【実施例 1】

【0042】

粗製アトルバスタチンヘミカルシウム塩からの、結晶性の(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-[3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1H-ピロール-1-イル]-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の多形相B-52の調製

ヨーロッパ特許第409,281号に開示された方法に従って調製した粗製アトルバスタチンヘミカルシウム塩 17 g を、メタノール100 ml 及びヘキサン150 ml の混合物に、この混合物の沸点において、透明な溶液が得られるまで溶解させた。溶液を濾過し、室温に冷却し、続いて、室温において12時間攪拌した。このようにして生成した結晶を濾過し、ヘキサン及びジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥した。

収量：13.7 g (83%)

生成物のX線回折分析によって得られた結果を表2に示す。生成物のX線回折像を図2に示す。

【0043】

【表2 - 1】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
4,50	19,62575	52,6	28,4
4,70	18,81665	96,2	51,9
5,28	16,72994	56,4	30,4
5,75	15,35783	23,0	12,4
7,79	11,34293	185	100
9,50	9,30041	183	98,9
10,24	8,63159	31,6	17,1
11,52	7,67524	19,1	10,3
12,23	7,22997	38,2	20,6
14,23	6,21810	22,4	12,1
16,48	5,37343	49,7	26,8
16,90	5,24088	87,7	47,3
17,12	5,17615	79,9	43,1

(つづく)

【表 2 - 2】

回折角 (2 θ) (°)	d 値 (Å)	強度 (cps)	相対強度 (%)
18,23	4,86192	83,9	45,3
19,18	4,62341	118	63,7
19,91	4,45670	79,2	42,8
20,33	4,36386	84,3	45,5
21,49	4,13189	71,5	38,6
22,83	3,89231	67,0	36,1
23,27	3,82014	58,7	31,7
24,09	3,69128	45,4	24,5
28,72	3,10609	24,8	13,4

10

20

【実施例 2】

【0044】

非晶質アトルバスタチンヘミカルシウム塩からの、結晶性の(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-[3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1H-ピロール-1-イル]-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の多形相B-52の調製

30

ヨーロッパ特許第1,235,799号の開示に従って調製した非晶質アトルバスタチンヘミカルシウム塩 17 g を、メタノール100 ml 及びヘキサン150 ml の混合物中で、この混合物の沸点において、溶解するまで撹拌した。このようにして、透明な溶液が得られ、この溶液を濾過し、室温に冷却し、室温において、さらに12時間撹拌した。沈殿した結晶を濾取し、ヘキサン及びジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥した。

収量：13.7 g (83%)

【実施例 3】

【0045】

粗製アトルバスタチンヘミカルシウム塩からの、結晶性の(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-[3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1H-ピロール-1-イル]-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の多形相B-52の調製

40

ヨーロッパ特許第409,281号の開示に従って調製した粗製アトルバスタチンヘミカルシウム塩 17 g を、メタノール100 ml 及びジイソプロピルエーテル170 ml の混合物に、この混合物の沸点において、透明な溶液が得られるまで溶解させた。溶液を濾過し、室温に冷却し、室温において、さらに12時間撹拌した。このようにして得られた結晶を、ヘキサン及びジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥した。

収量：14.5 g (85%)

50

【実施例 4】

【0046】

粗製アトルバスタチンヘミカルシウム塩からの、結晶性の(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-[3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1H-ピロール-1-イル]-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の多形相B-52の調製

ヨーロッパ特許第409,281号の開示に従って調製した粗製アトルバスタチンヘミカルシウム塩 17 g を、メタノール100 ml 及び水 2 ml の混合物に添加し、40 に加熱し、同じ温度において、さらに30分間撹拌した。熱時、溶液を濾過し、結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52 1 g を濾液に添加した。得られた混合物を室温において12時間撹拌した。結晶性固体を濾取し、メタノールにて洗浄し、乾燥した。

10

収量：13.6 g (80%)

【実施例 5】

【0047】

粗製アトルバスタチンヘミカルシウム塩からの、結晶性の(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-[3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1H-ピロール-1-イル]-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の多形相B-52の調製

ヨーロッパ特許第409,281号に開示された方法に従って得られた粗製アトルバスタチンヘミカルシウム塩 17 g をメタノール100 ml に添加し、混合物を沸点に加熱し、同じ温度において、30分間撹拌した。熱時、混合物を濾過し、結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52 1 g を濾液に添加した。続いて、混合物を、室温において12時間撹拌した。このようにして得られた結晶を濾取し、メタノールにて洗浄し、乾燥した。収量：13.6 g (80%)。生成物のX線回折像を図1に示す。生成物のX線回折分析データを表1に示す。

20

【実施例 6】

【0048】

結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相Iからの、結晶性の(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-[3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1H-ピロール-1-イル]-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の多形相B-52の調製

30

ヨーロッパ特許第848,705号に開示された方法に従って調製したアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相I 17 g を、メタノール100 ml に添加し、混合物を沸点に加熱し、沸点において30分間撹拌した。熱時、混合物を濾過し、結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52 1 g を濾液に添加した。続いて、混合物を室温において12時間撹拌した。結晶性の固体生成物を濾取し、メタノールにて洗浄し、乾燥した。

収量：13.6 g (80%)

【実施例 7】

【0049】

結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相Iからの、結晶性の(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-[3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1H-ピロール-1-イル]-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の多形相B-52の調製

40

ヨーロッパ特許第409,281号に開示された方法に従って調製した粗製アトルバスタチンヘミカルシウム塩 17 g を、メタノール50 ml 及びアセトン125 ml の混合物に添加し、混合物を沸点に加熱し、沸点において、さらに30分間撹拌した。熱時、混合物を濾過し、結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52 1 g を濾液に添加した。混合物を、室温において、さらに12時間撹拌した。結晶性固体を濾取し、メタノールにて洗浄し、乾燥した。

収量：12.6 g (74%)

50

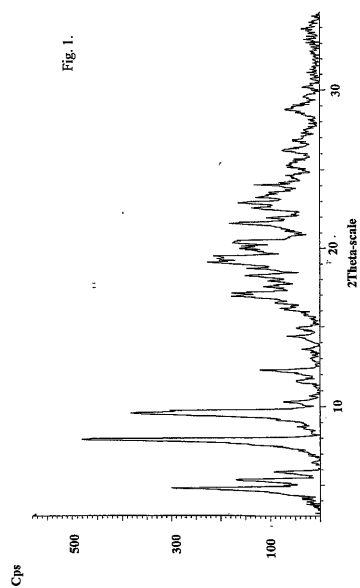
【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 0 】

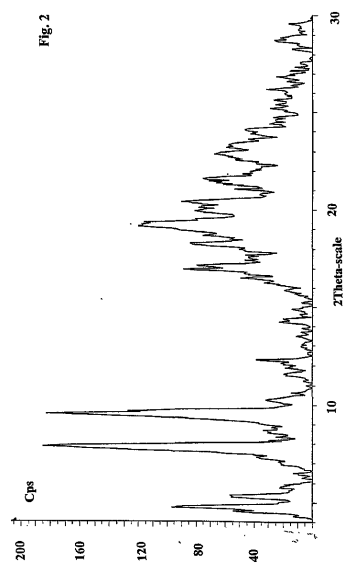
【図 1】本発明の結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52の X 線回折像を示すスペクトルである。

【図 2】実施例1で得られた結晶性のアトルバスタチンヘミカルシウム塩の多形相B-52の X 線回折像を示すスペクトルである。

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

- (72)発明者 ペーター コータイ ナチ
ハンガリー国 ハー - 2 6 0 0 ヴァーツ ナチメゾ ウツァ 7 3 ヴァーツ
- (72)発明者 チュラ シミグ
ハンガリー国 ハー - 1 1 2 6 ブダベスト ホローシュイ エシュ ウツァ 2 5
- (72)発明者 ユディト チェレニャ - ク
ハンガリー国 ハー - 1 1 2 4 ブダベスト トマーシ イ ウツァ 4
- (72)発明者 ジュジャンナ セント・キラリイ
ハンガリー国 ハー - 1 2 2 3 ブダベスト トゥーズリリオム ウツァ 5 1
- (72)発明者 フェレンツ バルタ
ハンガリー国 ハー - 4 4 4 0 ティサヴァスヴァーリ カバイ ヤーノシュ ウツァ 3 - 5
/ 5
- (72)発明者 ゴルターン カトナ
ハンガリー国 ハー - 3 3 0 0 エゲル ボジョニユイ ウツァ 3 1
- (72)発明者 チェルディ ヴェレツケイネー ドナート
ハンガリー国 ハー - 1 0 3 4 ブダベスト サン マルコ ウツァ 5 2
- (72)発明者 カールマーン ナチ
ハンガリー国 ハー - 1 0 2 5 ブダベスト トゥリシュタ ウツァ 2 /アー
- (72)発明者 ノルベルト ネーメト
ハンガリー国 ハー - 9 4 0 0 ソブロン ウーテロ ウツァ 2 6 /ペー
- (72)発明者 チェルディ ルジチュ
ハンガリー国 ハー - 7 1 9 1 ホヂェース ドージャ チェルディ ウツァ 2 1

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表2004 - 514694 (JP, A)
特表2004 - 516311 (JP, A)
特表2004 - 513956 (JP, A)
特表平11 - 509230 (JP, A)
国際公開第03 / 070702 (WO, A1)
国際公開第03 / 070665 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
CAplus / REGISTRY (STN)