(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
C07D 207/34

(45) 공고일자 2003년11월15일
(11) 등록번호 10-0389518
(24) 등록일자 2003년06월17일

(21) 출원번호 10-1998-0700346
(22) 출원일자 1998년01월16일
번역문 제출일자 1998년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US1996/11368
(86) 국제출원출원일자 1996년07월08일
(65) 공개번호 특1999-0029043
(43) 공개일자 1999년04월15일
(87) 국제공개번호 WO 1997/03959
(87) 국제공개일자 1997년02월06일

(81) 지정국 국내특허 : 아일랜드, 오스트레일리아, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 일본, 대한민국, 리투아니아, 라트비아, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 폴란드, 루마니아,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

(30) 우선권주장 60/001,452 1995년07월17일 미국(US)

(73) 특허권자
워너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자
브릭스, 크리스토퍼, 에이.
미국 49423 미시건주 홀랜드 이스트 투웰브쓰 스트리트 643

젠닝스, 렉스, 알렌
미국 49423 미시건주 홀랜드 링컨 애비뉴 405

웨이드, 로버트, 에이.
미국 49423 미시건주 홀랜드 식스티세컨드 스트리트3882

하라사와, 기꾸꼬
일본 228 가나가와껭 사가미하라시 미나미다이 6쪼메 18-15 리버티 패리스 오다뀨사가미하라 202

이찌가와, 시게루
일본 195 도꾜도 마찌다시 야마사끼쪼 1356 씨아이-하이츠 디-403

미노하라, 가즈오
일본 229 가나가와껭 사가미하라시 사가미하라 5쪼메 4-4 파크-하이츠사가미하라 702

나까가와, 신스께
일본 229 가나가와껭 사가미하라시 세이신 7쪼메 14-30 세이신-힐스303

(74) 대리인
김영
위혜숙

심사관 : 유인경

(54) 결정질[R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)-베타,델타-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산헤미칼슘염(아토르바스타틴)

요약

I형, II형 및 IV형으로 지정된 [R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)-베타,델타-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산 헤미 칼슘염의 신규 결정형은 그들의 X선 분말 회절 및(또는) 고체 상태 NMR에 의해 특징지워지고, 제조 방법, 및 고지혈증 및 고콜레스테롤혈증의 치료제로서 유용한 그의 제약 조성물이 기재되어 있다.

명세서

배경기술

본 발명은 화학명 [R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산 헤미 칼슘염으로 알려져 있고 약제로서 유용한 아토르바스타틴의 신규 결정형, 그들의 제조 및 단리 방법, 이들 화합물과 제약적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물, 및 약학적 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 신규 결정질 화합물은 3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A 환원효소 (HMG-CoA 환원효소)의 억제제로서 유용하고 따라서 항고지혈제 및 항고콜레스테롤혈제로서 유용하다.

본 명세서에 참고로 도입된 미국 특허 제4,681,893호는 트랜스 (±)-5-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸에틸)-N,4-디페닐-1-[(2-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일)에틸]-1H-피롤-3-카르복스아미드를 비롯한 특정 트랜스 -6-[2-(3-또는4-카르복스아미도 치환된-피롤-1-일)알킬]-4-히드록시-피란-2-온을 개시한다.

본 명세서에 참고로 도입된 미국 특허 제5,273,995호는 R형의 개환된 산을 가지는 트랜스-5-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸에틸)-N,4-디페닐-1-[(2-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일)에틸]-1H-피롤-3-카르복스아미드 거울상 이성질체, 즉 [R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산을 개시한다.

본 명세서에 참고로 도입된, 미국 특허 제5,003,080호, 동 제5,097,045호, 동 제5,103,024호, 동 제5,124,482호, 동 제5,149,837호, 동 제5,155,251호, 동 제5,216,174호, 동 제5,245,047호, 동 제5,248,793호, 동 제5,280,126호, 동 제5,397,792호 및 동 제5,342,952호는 아토르바스타틴의 제조를 위한 다양한 방법 및 결정적인 중간체를 개시한다. 아토르바스타틴은 그의 칼슘염, 즉 [R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산칼슘염 (2:1)으로 제조된다. 이 칼슘염은, 아토르바스타틴을 경구 투여용 정제, 캡슐, 로젠지 (lozenge), 산제 등으로 간편하게 제형화하는 것을 가능하게 하므로 바람직하다. 또한, 제형을 정확한 제약적 요건 및 규격에 맞추기 위해 순수한 결정형으로 아토르바스타틴을 제조할 필요가 있다.

더욱이, 아토르바스타틴을 생산하는 방법은 대량 생산에 적합한 것이어야 한다. 또한, 생성물은 쉽게 여과되고 쉽게 건조되는 형태일 것이 요구된다. 끝으로, 특별한 보관 조건을 필요로 하지 않으면서 장기간 동안 생성물이 안정한 것이 경제적으로 바람직하다.

위의 미국 특허들에서의 방법은 대량 생산에 부적합한 여과 및 건조 특성을 가지고 열, 빛, 산소 및 습기로부터 보호하여야 하는 무정형 아토르바스타틴을 개시하고 있다.

본 발명자들은 놀랍고도 뜻하지 않게 아토르바스타틴이 결정형으로 제조될 수 있다는 것을 발견하였다. 이에 따라, 본 발명은 I형, II형 및 IV형으로 지정된 새로운 결정형의 아토르바스타틴을 제공한다. III형으로 지정된 새로운 결정형의 아토르바스타틴은 본원과 동일자로 출원된 특허출원 제98-700347호(국제공개번호 WO97/03958)에 기재되어 있다. I형 아토르바스타틴은 종래의 무정형 생성물에 비해 더 작은 입자 및 더 균일한 크기 분포로 구성되고 향상된 여과 및 건조 특성을 나타낸다. 또한, I형 아토르바스타틴은 무정형 생성물에 비해 순도가 더 높고 더 안정하다.

발명의 요약

따라서, 본 발명은 CuK_{α} 조사를 이용하는 지멘스 (Siemens) D-500 회절계 상에서 측정하여 2분간 분쇄한 후, 측정한 상대 강도가 20%를 넘는 경우의 2θ, d-스페이싱 및 상대 강도로 표시한 아래의 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 I형 아토르바스타틴 및 그의 수화물에 관한 것이다.

2θ	d	2분간 분쇄한 후의 상대 강도 (>20%)
9.150	9.6565	42.60
9.470	9.3311	41.94
10.266	8.6098	55.67
10.560	8.3705	29.33
11.853	7.4601	41.74
12.195	7.2518	24.62

17.075	5.1887	60.12
19.485	4.5520	73.59
21.626	4.1059	100.00
21.960	4.0442	49.44
22.748	3.9059	45.85
23.335	3.8088	44.72
23.734	3.7457	63.04
24.438	3.6394	21.10
28.915	3.0853	23.42
29.234	3.0524	23.36

더욱이, 본 발명은 화학적 이동이 브루커 (Bruker) AX-250 분광계 상에서 측정된 ppm으로 표현되는, 아래의 고체 상태 ^{13}C 핵자기공명 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 I형 아토르바스타틴 및 그의 수화물에 관한 것이다.

지정 (7 kHz)	화학적 이동
C12 또는 C25	182.8
C12 또는 C25	178.4
C16	166.7 (광폭) 및 159.3
방향족 탄소 C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	137.0 134.9 131.1 129.5 127.6 123.5 120.9 118.2 113.8
C8, C10	73.1 70.5 68.1 64.9
메틸렌 탄소 C6, C7, C9, C11	47.4 41.9 40.2
C33	26.4 25.2
C34	21.3

본 발명의 일 국면의 바람직한 양태에서, 결정질 I형 아토르바스타틴은 삼수 화물이다.
두번째 국면에서, 본 발명은 CuK_{α} 조사를 이용하는 지멘스 D-500 회절계 상에서 측정하여 2분간 분쇄한 후, 측정한 상대 강도가 20%를 넘는 경우의 2θ, d-스페이싱 및 상대 강도로 표시한 아래의 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 II형 아토르바스타틴 및 그의 수화물에 관한 것이다.

2θ	d	2분간 분쇄한 후의 상대 강도 (>20%)
5.582	15.8180	42.00
7.384	11.9620	38.63
8.533	10.3534	100.00
9.040	9.7741	92.06
12.440 (광폭)	7.1094	30.69
15.771 (광폭)	5.6146	38.78
17.120-17.360 (광폭)	5.1750-5.1040	63.66-55.11
19.490	4.5507	56.64
20.502	4.3283	67.20
22.706-23.159 (광폭)	3.9129-3.8375	49.20-48.00
25.697 (광폭)	3.4639	38.93
29.504	3.0250	37.86

본 발명은 화학적 이동이 브루커 (Bruker) AX-250 분광계 상에서 측정된 ppm으로 표현되는, 아래의 고체 상태 ^{13}C 핵자기공명 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 II형 아토르바스타틴 및 그의 수화물에 관한 것이다.

지정	화학적 이동
스피닝 사이드 밴드	209.1
스피닝 사이드 밴드	206.8
C12 또는 C25	181 (광폭)
C12 또는 C25	163 (광폭)
C16	161 (광폭)
방향족 탄소 C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	140.5 134.8 133.3 129.0 122.9 121.4 120.3 119.0 117.1 115.7 114.7
C8, C10	70.6 69.0 68.0 67.3
스피닝 사이드 밴드	49.4
스피닝 사이드 밴드	48.9
메틸렌 탄소 C6, C7, C9, C11	43.4 42.3 41.7 40.2
C33	27.5
C34	22.8 (광폭)

세번째 국면에서, 본 발명은 본 발명은 CuK_{α} 조사를 이용하는 지멘스 D-500 회절계 상에서 측정하여 2분간 분쇄한 후, 측정한 상대 강도가 15%를 넘는 경우의 2θ, d-스페이싱 및 상대 강도로 표시한 아래의 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 IV형 아토르바스타틴 및 그의 수화물에 관한 것이다.

2θ	d	상대 강도 (>15%)
4.889	18.605	38.45
5.424	16.2804	20.12
5.940	14.8660	17.29
7.997	11.0465	100.00
9.680	9.1295	67.31
10.416	8.4859	20.00
12.355	7.1584	19.15
17.662	5.0175	18.57
18.367	4.8265	23.50
19.200	4.6189	18.14
19.569	4.5327	54.79
21.723	4.0879	17.99
23.021	3.8602	28.89
23.651	3.7587	33.39
24.143	3.6832	17.23

본 발명의 네 번째 국면은 화학적 이동이 브루커 AX-250 분광계 상에서 측정된 ppm으로 표현되는, 아래의 고체 상태 ^{13}C 핵자기공명 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 IV형 아토르바스타틴 및 그의 수화물에 관한 것이다.

지정	화학적 이동
C12 또는 C25	186.4 184.9
C12 또는 C25	181.4 179.3
C16	166.1 (광폭) 및 159.0 (광폭)
방향족 탄소 C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	138.1 (광폭) 134.7 129.2 127.1 122.7 119.8 115.7
C8, C10	71.5 67.9 66.3 63.5

메틸렌 탄소 C6, C7, C9, C11	46.1 43.4 42.1 40.0
C33	25.9
C34	20.3 19.4 17.9

HMG-CoA의 억제제로서, 아토르바스타틴의 신규 결정형은 항고지혈제 및 항고 콜레스테롤혈제로서 유용하다.
본 발명의 추가 양태는 위에서 언급된 치료 방법에서 결정질 I, II 또는 IV형 아토르바스타틴의 유효량을 단위 투여 형태로 투약하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다. 끝으로, 본 발명은 I형, II형 또는 IV형 아토르바스타틴의 제조 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

본 발명은 아래에 간략하게 설명된 첨부 도면 도 1 내지 6에 관련된 아래의 비제한적 실시예에 의해 더 설명된다.
도 1
2분간 분쇄한 I형 아토르바스타틴의 회절도 (Y축 = 0 내지 최대 강도 3767.50 cps)
도 2
2분간 분쇄한 II형 아토르바스타틴의 회절도 (Y축 = 0 내지 최대 강도 1500 cps)
도 3
IV형 아토르바스타틴의 회절도 (Y축 = 0 내지 최대 강도 8212.5 cps)
도 4
별표로 표시한 스피닝 사이드 밴드가 있는 I형 아토르바스타틴의 고체 상태 ^{13}C 핵자기공명 스펙트럼
도 5
별표로 표시한 스피닝 사이드 밴드가 있는 II형 아토르바스타틴의 고체 상태 ^{13}C 핵자기공명 스펙트럼
도 6
별표로 표시한 스피닝 사이드 밴드가 있는 IV형 아토르바스타틴의 고체 상태 ^{13}C 핵자기공명 스펙트럼

발명의 상세한 설명

결정질 I, II, 또는 IV형 아토르바스타틴은 그들의 X선 분말 회절 패턴 및(또는) 그들의 고체 상태 핵자기공명 스펙트럼 (NMR)을 특징으로 한다.
<X선 분말 회절>
I, II 및 IV형 아토르바스타틴
I, II 또는 IV형 아토르바스타틴은 그들의 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 따라서, I, II 및 IV형 아토르바스타틴에 대한 X선 회절 패턴을 CuK $_{a}$ 조사를 이용하는 지멘스 D-500 회절계에서 측정하였다.
장비
IBM 호환성 인터페이스가 장치된 지멘스 D-500 회절계-크리스탈로플렉스 (Kristalloflex), 소프트웨어 = 디프랙 에이티 (DIFFRAC AT (SOCABIM 1986, 1992)).
케벡스 프사이 펠티어 쿨드 (Kevex Psi Peltier Cooled) 실리콘 [Si(Li)] 검 출기 (격자: 1 ° 에서 III 및 0.15 ° 에서 IV)에 의해 전자적으로 여과된 CuK $_{a}$ 조사 (20 mA, 40 kV, β= 1.5406 β) (1 ° 에서 격자 I 및 II)
방법
실리콘 표준물을 시험일마다 측정하여 X선 튜브 정렬을 점검하였다.
연속 β/2θ 커플 스캔, 2θ에서 4.00 ° 내지 40.00 ° 6 ° /분의 스캔 속도, 0.4 초/0.04 ° 단계.
시료를 바이알에서 부어내고 알루미늄 홀더에서 영점 석영상에 가압하였다. 시료 폭 13-15 mm.
시료를 실온에서 저장하고 측정하였다.
분쇄/체질
본 명세서에 개시된 회절도의 경우 강도 변화를 최소화시키기 위해 시료를 분쇄하였다. 그러나, 분쇄가 회절도를 현저히 변화시키거나 시료의 무정형 함량을 증가시켰을 경우, 분쇄하지 않은 시료의 회절도를 사용하였다. 분쇄는 작은 마노 막자사발에서 막자로 행하였다. 분쇄 동안에 막자사발을 쥐고 약한 압력을 막자에 가하였다.
분쇄된 II형 아토르바스타틴은 X선 회절로 분석하기 전에 230 메시 스크린을 통해 체질하였다.
표 1은 결정질 I형 아토르바스타틴의 미분쇄 시료에 대해 상대 강도가 >20%인 2θ, d-스페이싱 및 상대 강도를 열거한 것이다. 또한 표 1에는 2분간 분쇄한 후에 측정한 회절도에서 보이는 동일 라인의 상대 강도를 열거하였다. 2분간 분쇄한 시료의 강도는 선호되는 배향성이 없이 회절 패턴을 더 잘 대표한다. 또한 이 표에는 컴퓨터로 얻은 절사하지 않은 값을 나타내었음을 인식하여야 한다.
I형 아토르바스타틴에 있어서 상대 강도가 20% 이상인 모든 회절 라인의 강도 및 피크 위치

[표 1]

2θ	d	상대 강도 (>20%) 분쇄하지 않음	상대 강도 (>20%) * 2분간 분쇄
9.150	9.6565	37.42	42.60
9.470	9.3311	46.81	41.94
10.266	8.6098	75.61	55.67
10.560	8.3705	24.03	29.33
11.853	7.4601	55.16	41.74
12.195	7.2518	20.03	24.62
17.075	5.1887	25.95	60.12
19.485	4.5520	89.93	73.59
21.626	4.1059	100.00	100.00
21.960	4.0442	58.64	49.44
22.748	3.9059	36.95	45.85
23.335	3.8088	31.76	44.72
23.734	3.7457	87.55	63.04
24.438	3.6394	23.14	21.10
28.915	3.0853	21.59	23.42
29.234	3.0524	20.45	23.36
* 두번째 상대 강도 열은 원 회절도에 있던 회절 라인의 2분간 분쇄한 후의 상대 강도를 표시한다.			

표 2는 결정질 II형 아토르바스타틴에 있어서 분쇄/체질한 시료 중 상대 강도가 >20%인 모든 라인의 2θ, d-스페이싱 및 상대 강도를 열거한 것이다. 또한 이 표에서는 컴퓨터로 얻은 절사하지 않은 값을 나타내었음을 인식하여야 한다.
II형 아토르바스타틴에 있어서 상대 강도가 20% 이상인 모든 회절 라인의 강도 및 피크 위치

[표 2]

2θ	d	상대 강도 (>20%)
5.582	15.8180	42.00
7.384	11.9620	38.63
8.533	10.3534	100.00
9.040	9.7741	92.06
12.440 (광폭)	7.1094	30.69
15.771 (광폭)	5.6146	38.78
17.120-17.360 (광폭)	5.1750-5.1040	63.66-55.11
19.490	4.5507	56.64
20.502	4.3283	67.20
22.706-23.159 (광폭)	3.9129-3.8375	49.20-48.00
25.697 (광폭)	3.4639	38.93
29.504	3.0250	37.86

표 3은 결정질 IV형 아토르바스타틴에 있어서 미분쇄 시료 중 상대 강도가 >15%인 모든 라인의 2θ, d-스페이싱 및 상대 강도를 열거한 것이다. 또한 이 표에서는 컴퓨터로 얻은 절사하지 않은 값을 나타내었음을 인식하여야 한다.
IV형 아토르바스타틴에 있어서 상대 강도가 15% 이상인 모든 회절 라인의 강도 및 피크 위치

[표 3]

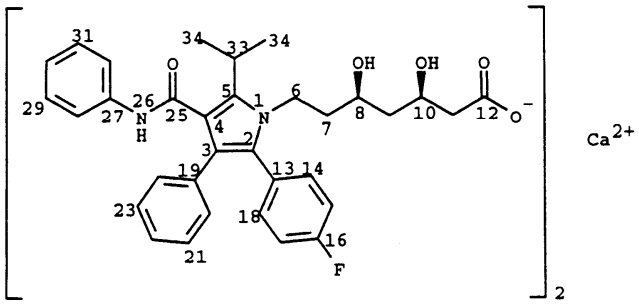
2θ	d	상대 강도 (>15%)
4.889	18.605	38.45
5.424	16.2804	20.12
5.940	14.8660	17.29
7.997	11.0465	100.00
9.680	9.1295	67.31
10.416	8.4859	20.00
12.355	7.1584	19.15
17.662	5.0175	18.57
18.367	4.8265	23.50
19.200	4.6189	18.14
19.569	4.5327	54.79
21.723	4.0879	17.99
23.021	3.8602	28.89
23.651	3.7587	33.39
24.143	3.6832	17.23

<고체 상태 핵자기 공명 (NMR)>

방법

모든 고체 상태 ^{13}C NMR 측정은 브루커 (Bruker) AX-250, 250 MHz NMR 분광계를 사용하여 행하였다. 약 5 kHz에서 매직 앵글 스피닝 (MAS)에 의한 고출력 양성자 탈커플링 및 교차 분극화 (CP)를 이용하여 고해상도 스펙트럼을 얻었다. 문헌 [Frye J.S. 및 Maciel G.E., J. Mag. Res., 1982;48:125]에 기재된 것과 같이 측면 밴드를 검출함으로써 KBr의 Br 신호를 사용하여 매직 앵글을 조정하였다. 양철통 모양의 회전자에 채워진 약 300 내지 450 mg의 시료를 각 실험에 사용하였다. 화학적 이동은 외부의 테트라키스(트리메틸실릴)실란 (3.50 ppm에서 메틸 신호)을 기준점으로 하였다 (문헌 [Muntean J.V. 및 Stock L.M., J. Mag. Res., 1988;76:54]을 참조).

표 4는 결정질 I형 아토르바스타틴에 대한 고체 상태 NMR 스펙트럼을 나타낸 다.



I형 아토르바스타틴에 대한 탄소 원자 지정 및 화학적 이동

[표 4]

지정 (7 kHz)	화학적 이동
C12 또는 C25	182.8
C12 또는 C25	178.4
C16	166.7 (광폭) 및 159.3
방향족 탄소 C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	137.0 134.9 131.1 129.5 127.6 123.5 120.9 118.2 113.8
C8, C10	73.1 70.5 68.1 64.9
메틸렌 탄소 C6, C7, C9, C11	47.4 41.9 40.2
C33	26.4 25.2

C34	21.3

표 5는 결정질 II형 아토르바스타틴에 대한 고체 상태 NMR 스펙트럼을 나타낸다.
II형 아토르바스타틴에 대한 탄소 원자 지정 및 화학적 이동

[표 5]

지정	화학적 이동
스피닝 사이드 밴드	209.1
스피닝 사이드 밴드	206.8
C12 또는 C25	181 (광폭)
C12 또는 C25	163 (광폭)
C16	161 (광폭)
방향족 탄소 C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	140.5 134.8 133.3 129.0 122.9 121.4 120.3 119.0 117.1 115.7 114.7
C8, C10	70.6 69.0 68.0 67.3
스피닝 사이드 밴드	49.4
스피닝 사이드 밴드	48.9
메틸렌 탄소 C6, C7, C9, C11	43.4 42.3 41.7 40.2
C33	27.5
C34	22.8 (광폭)

표 6은 결정질 IV형 아토르바스타틴에 대한 고체 상태 NMR 스펙트럼을 나타낸다.
IV형 아토르바스타틴에 대한 탄소 원자 지정 및 화학적 이동

[표 6]

지정	화학적 이동
C12 또는 C25	186.4 184.9
C12 또는 C25	181.4 179.3
C16	166.1 (광폭) 및 159.0 (광폭)
방향족 탄소 C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	138.1 (광폭) 134.7 129.2 127.1 122.7 119.8 115.7
C8, C10	71.5 67.9 66.3 63.5
메틸렌 탄소 C6, C7, C9, C11	46.1 43.4 42.1 40.0
C33	25.9
C34	20.3 19.4 17.9

본 발명의 결정질 I, II 및 IV형 아토르바스타틴은 무수 형태 및 수화된 형태로 존재할 수 있다. 수화된 형태는 일반적으로, 수화되지 않은 형태와 균등물이고 본 발명의 범위내에 포함된다. 결정질 I형 아토르바스타틴은 약 1 내지 8 몰의 물을 함유한다. I형 아토르바스타틴은 3 몰의 물을 함유하는 것이 바람직하다.
본 발명은 결정질 I형 아토르바스타틴을 생성하는 조건하에서 용매 중의 용액으로부터 아토르바스타틴을 결정화시키는 것을 포함하는, 결정질 I형 아토르바스타틴의 제조 방법을 제공한다.
결정질 I형 아토르바스타틴이 형성되는 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 방법을 제시할 수 있을 뿐이다.
따라서, 예를 들면 결정질 I형 아토르바스타틴은 조절된 조건하에서의 결정 화에 의해 제조될 수 있다. 특히, 이것은 리튬, 칼륨, 나트륨 등의 알칼리 금속염, 암모니아 또는 아민염, 바람직하게는 나트륨염과 같은 대응하는 염기성염의 수용액으로부터 아세트산칼슘 등과 같은 칼슘염을 부가함으로써, 또는 수중에 무정형 아토르바스타틴을 현탁시킴으

로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 히드록실 조용매, 예를 들어 메탄올 등과 같은 저급 알칸올을 사용하는 것이 바람직하다.
원하는 결정질 I형 아토르바스타틴의 제조를 위한 출발 물질이 대응하는 나트륨염 용액인 경우, 하나의 바람직한 제법은 약 5 부피% 이상, 바람직하게는 약 5 내지 33 부피%, 특히 바람직하게는 약 10 내지 15 부피%의 메탄올을 함유하는 수중의 나트륨염 용액을 바람직하게는 약 70℃ 이하, 예를 들어 약 45-60β, 특히 바람직하게는 약 47-52θ의 승온에서 아세트산칼슘 수용액으로 처리하는 것을 포함한다. 이것은 아세트산칼슘, 일반적으로 아토르바스타틴의 나트륨염 2몰에 대해 1몰의 아세트산칼슘을 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 조건하에서, 칼슘염의 형성 및 결정화는 승온, 예를 들어 상기 온도 범위내에서 수행되는 것이 바람직하다. 본 발명자들은 출발 용액에 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE)를 약 7 중량%와 같은 적은 양으로 포함시키는 것이 유리할 수 있다는 것을 발견하였다. 일정하게 결정질 I형 아토르바스타틴을 생성하기 위해 결정화 용액에 결정질 I형 아토르바스타틴의 '모결정'을 첨가하는 것이 종종 바람직한 것으로 밝혀졌다.
출발 물질이 무정형 아토르바스타틴 또는 무정형과 결정질 I형 아토르바스타틴의 혼합물인 경우, 원하는 결정질 I형 아토르바스타틴은 조용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세톤 등을 약 40 부피% 이하, 예를 들어 약 0 내지 20 부피%, 특히 바람직하게는 약 5 내지 15 부피% 함유하는 물에 원하는 형태로의 전환이 완료될 때까지 고체를 현탁시키고, 이어서 여과함으로써 얻을 수 있다. 결정질 I형 아토르바스타틴으로 완전히 전환시키기 위해 현탁액에 결정질 I형 아토르바스타틴의 '모결정'을 첨가하는 것이 종종 바람직한 것으로 밝혀졌다. 별법으로, 주로 무정형 아토르바스타틴으로 구성되는 물에 젖은 케이크를 예를 들어 약 75β 이하, 특히 바람직하게는 약 65-70℃의 승온에서 상당량의 결정질 I형 아토르바스타틴이 존재할 때까지 가열하고, 생성된 무정형/결정질 I형의 혼합물을 위에서 기재된 것과 같은 슬러리로 만들 수 있다.
결정질 I형 아토르바스타틴은 무정형 아토르바스타틴에 비해 훨씬 더 쉽게 단리되며, 냉각 후 결정화 매질로부터 이를 여과해 내고, 세척하고 건조시킬 수 있다. 예를 들어, 50 ml의 결정질 I형 아토르바스타틴 슬러리의 여과는 10초내에 완료되었다. 비슷한 양의 무정형 아토르바스타틴 시료는 여과하는 데 1시간 이상 소요되었다.
또한 본 발명은 결정질 II형 아토르바스타틴을 생성하는 조건하에서 용매에 아토르바스타틴을 현탁시키는 것을 포함하는 결정질 II형 아토르바스타틴의 제조 방법을 제공한다.
결정질 II형 아토르바스타틴이 형성되는 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며 실제로 적합한 것으로 밝혀진 방법을 제시할 수 있을 뿐이다.
따라서, 예를 들어 출발물질이 무정형, 무정형과 I형의 혼합물 또는 결정질 I형 아토르바스타틴인 경우, 원하는 결정질 II형 아토르바스타틴은 원하는 형태로 의 전환이 완료될 때까지 약 40% 내지 약 50%의 물을 함유하는 메탄올에 고체를 현탁시킨 다음, 여과시킴으로써 얻어질 수 있다.
또한 본 발명은 결정질 IV형 아토르바스타틴을 생성하는 조건하에서 용매중의 그의 용액으로부터 아토르바스타틴을 결정화시키는 것을 포함하는 결정질 IV형 아토르바스타틴의 제조 방법을 제공한다.
결정질 IV형 아토르바스타틴이 형성되는 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며 실제로 적합한 것으로 밝혀진 방법을 제시할 수 있을 뿐이다.
따라서, 예를 들어 출발 물질이 결정질 I형 아토르바스타틴인 경우, 원하는 결정질 IV형 아토르바스타틴은 메탄올에 고체를 용해시킴으로써 생성될 수 있고, 그 결과 결정질 IV형이 침전한다.
본 발명의 화합물은 아주 다양한 경구용 및 비경구용 투여 형태로 제조되어 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 주사, 즉 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내 또는 복강내 주사로 투여될 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 비내 투여와 같이 흡입에 의해 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 경피 투여될 수도 있다. 아래의 투여 형태가 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 본 화합물의 대응하는 제약적으로 허용되는 염을 함유할 수 있다는 것은 당업계의 숙련자들에게는 명백할 것이다.
본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조할 때, 제약적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 산제, 정제, 환제, 캡슐, 교갑, 좌약 및 분산성 과립제를 포함한다. 고상 담체는 희석제, 풍미제, 가용화제, 활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 재료로도 작용할 수 있는 1종 이상의 물질일 수 있다.
산제의 경우, 담체는 미분 고체이고 미분 활성 성분과의 혼합물로 존재한다.
정제의 경우, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 가진 담체와 적절한 비로 혼합되고 원하는 형상과 크기로 압축된다.
산제 및 정제는 활성 성분을 2 또는 10 내지 약 70% 함유하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. '제제'란 용어는 다른 담체가 함께 있거나 없는 상태에서, 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여, 서로 결합하게 되는 캡슐을 제공하는 담체로 캡슐화 물질을 사용한 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 한다. 유사하게 교갑 및 로진지도 포함된다. 정제, 산제, 캡슐, 환제, 교갑 및 로진지는 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.
좌약의 제조시에는, 지방산 글리세리드의 혼합물 또는 코코아 버터와 같은 저융점 왁스를 일차적으로 융해시키고, 활성 성분을 교반에 의한 것처럼 그 안에 균일하게 분산시킨다. 융해된 균일한 혼합물을 편리한 크기의 몰드에 붓고 냉각시켜 고화시킨다.
액체 형태 제제는 용액제, 현탁액제, 정체 관장제 및 에밀젼제, 예를 들어 물 또는 프로필렌 글리콜 수용액을 포함한다. 비경구 주사를 위해서는, 액체 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액을 사용한 용액제로 제제화할 수 있다.
경구용으로 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 필요할 경우 적합한 색소, 풍미제, 안정화제 및 증점제를 첨가시킴으로써 제조될 수 있다.

경구용으로 적합한 수성 현탁액은 미립 활성 성분을 천연 또는 합성 고무, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 및 다른 공지의 현탁제와 같은 점성 물질과 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.
또한 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되도록 고안된 고체 형태 제제도 포함된다. 그러한 액체 형태에는 용액, 현탁액 및 에멀젼이 포함된다. 이들 제제는 활성 성분외에, 색소, 풍미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
제약 제제는 단위 투약분 형태인 것이 바람직하다. 그러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 나뉜다. 단위 투약분 형태는 포장된 제제일 수 있고, 이 포장은 한 묶음의 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰풀에 담긴 산제와 같이 불연속적인 양의 제제를 함유한다. 또한 단위 투약분 형태는 이것 자체로 캡슐, 정제, 교갑 또는 로진지일 수 있거나, 이들 중 어느 것의 적절한 개수가 포장된 형태로 된 것일 수 있다.
단위 투여량 제제중 활성 성분의 양은 구체적인 적응증 및 활성 성분의 역가에 따라 0.5 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 2.5 mg 내지 80 mg 범위 내에서 달리하거나 조정할 수 있다. 필요할 경우, 조성물은 또한 다른 공존 가능한 치료제를 함유할 수도 있다.
항고지혈제 및(또는) 항고콜레스테롤혈제로서의 치료 용도에서, 본 발명의 제약 방법에 이용되는 결정질 I, II 및 IV형 아토르바스타틴은 최초 투여시 일일 약 2.5 mg 내지 약 80 mg이 투여된다. 약 2.5 mg 내지 약 20 mg의 일일 투여량 범위가 바람직하다. 그러나, 투여량은 환자의 필요, 치료할 질환의 심각도 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 구체적인 상황에 대한 적절한 투여량의 결정은 당업계의 기술로 가능하다. 일반적으로 치료는 화합물의 최적 투여량보다 적은 투여량으로 시작된다. 그 후, 그 상황에서 최상의 효능을 얻을 때까지 투여량을 소량씩 증가시킨다. 편의상, 일일 총 투여량은 필요할 경우 하루동안 조금씩 나누어 투여될 수 있다.
아래의 비제한적 실시예는 본 발명의 화합물의 제조를 위한 본 발명자들의 바람직한 방법을 설명한다.
<실시예 1>
[R-(R *,R *)]-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산 헤미 칼슘염 (I형 아토르바스타틴)
방법 A
(2R-트랜스)-5-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸에틸)-N,4-디페닐-1-[2-(테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일)에틸]-1H-피롤-3-카르복스아미드 (아토르바스타틴 락톤) (미국 특허 제5,273,995호) (75 kg), 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE) (308 kg), 메탄올 (190 β)의 혼합물을 48-58β에서 40 내지 60분간 수산화나트륨 수용액 (950 β에 5.72 kg)과 반응시켜 개환된 나트륨염을 형성하였다. 25-35β로 냉각시킨 후, 유기층을 버리고, 수층을 MTBE (230 kg)로 다시 추출하였다. 유기층을 버리고, MTBE 포화된 나트륨염 수용액을 47-52θ로 가열하였다. 이 용액에 물 (410 β)에 용해된 아세트산칼슘 반수화물 (11.94 kg) 용액을 30분 이상에 걸쳐 첨가하였다. 아세트산칼슘 용액을 첨가한 직후, 혼합물에 결정질 I형 아토르바스타틴 슬러리(11 β의 물 및 5 β의 메탄올에 1.1 kg)를 모결정으로 넣었다. 혼합물을 51-57β로 10분 이상 동안 가열한 다음, 15-40β로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 물 (300 β)과 메탄올 (150 β)로 된 용액으로 세척한 다음 물 (450 β)로 세척하였다. 고체를 진공하에서 3 내지 4일간 60-70℃에서 건조시켜 결정질 I형 아토르바스타틴 삼수화물(72.2 kg)을 얻었다.
방법 B
무정형 아토르바스타틴 (9 g) 및 결정질 I형 아토르바스타틴 (1 g)을 물 (170 ml)과 메탄올 (30 ml)의 혼합물에서 총 17시간 동안 약 40β에서 교반시켰다. 혼합물을 여과하고, 물로 헹구고, 감압하에서 70℃에서 건조시켜 결정질 I형 아토르바스타틴 삼수화물(9.7 g)을 얻었다.
<실시예 2>
[R-(R *,R *)]-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산 헤미 칼슘염 (II형 아토르바스타틴)
무정형과 결정질 I형 아토르바스타틴의 혼합물(100 g)을 메탄올 (1200 ml)과 물 (800 ml)의 혼합물에 현탁시키고 3일간 교반하였다. 이 물질을 여과하고, 감압 하에서 70℃에서 건조시켜 결정질 II형 아토르바스타틴를 얻었다.
<실시예 3>
[R-(R *,R *)]-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산 헤미 칼슘염 (IV형 아토르바스타틴)
(2R-트랜스)-5-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸에틸)-N,4-디페닐-1-[2-(테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일)에틸]-1H-피롤-3-카르복스아미드 (아토르바스타틴 락톤) (미국 특허 제5,273,995) (12 kg), MTBE (50 kg), 메탄올 (30 β)의 혼합물을 50-55β에서 30 내지 45분간 수산화나트륨 수용액 (150 β에 1.83 kg)과 반응시켜 개환된 나트륨염을 형성하였다. 20-25β로 냉각시킨 후, 유기층을 버리고, 수성층을 MTBE (37 kg)로 다시 추출하였다. 유기층을 버리고, 나트륨염 수용액을 70-80β로 가열하고 잔류 MTBE를 증류 제거하였다. 그 다음 이 용액을 60-70℃로 냉각하였다. 이 용액에 물/메탄올 (물 72 β+메탄올 16 β)에 용해된 아세트산칼슘 반수화물 (1.91 kg)의 용액을 첨가하였다. 아세트산칼슘 용액을 첨가한 직후, 혼합물에 결정질 I형 아토르바스타틴 (180 g)을 모결정으로 넣었다. 혼합물을 65-75β로 5분 이상 동안 가열한 다음, 50-55β로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고 55-65β에서 메탄올 (약 200 β)에 슬러리화시킨 다음 25-30β로 냉각시키고 여과하였다. 고체를 진공하에서 66-70℃에서 건조시켜 결정질 IV형 아토르바스타틴 (약 3 kg을 단리)을 얻었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

CuKα 조사를 이용하여 측정한 X-선 분말 회절 패턴이 2θ 값이 21.6인 모피크와 2θ 값이 11.9 또는 22.0인 제2의 특징적 피크를 포함하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 2.

CuKα 조사를 이용하여 측정한 X-선 분말 회절 패턴이 2θ 값이 21.6인 모피크와 2θ 값이 11.9 및 22.0인 특징적 피크를 포함하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 3.

CuKα 조사를 이용하여 측정한 X-선 분말 회절 패턴이 2θ 값이 21.6인 모피크와 2θ 값이 17.1 및 19.5인 특징적 피크를 포함하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 4.

CuKα 조사를 이용하여 측정한 X-선 분말 회절 패턴이 2θ 값이 9.2, 9.5, 10.3, 10.6, 11.9, 12.2, 17.1, 19.5, 21.6, 22.0, 22.7, 23.3, 23.7, 24.4, 28.9 및 29.2인 피크들을 포함하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 5.

CuKα 조사를 이용하여 측정한 X-선 분말 회절 패턴이 2θ 값이 9.150, 9.470, 10.266, 10.560, 11.853, 12.195, 17.075, 19.485, 21.626, 21.960, 22.748, 23.335, 23.734, 24.438, 28.915 및 29.234인 피크들을 포함하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 6.

고체 상태 ^{13}C 핵자기 공명 스펙트럼이 최저 ppm 공명 피크와의 화학적 이동차가 5.1 또는 51.8인 공명 피크들을 포함하는 것을 특징으로 하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 7.

고체 상태 ^{13}C 핵자기 공명 스펙트럼이 최저 ppm 공명 피크와의 화학적 이동차가 3.9, 5.1, 43.6, 46.8, 49.2 및 51.8인 공명 피크들을 포함하는 것을 특징으로 하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 8.

고체 상태 ^{13}C 핵자기 공명 스펙트럼이 최저 ppm 공명 피크와의 화학적 이동차가 3.9, 5.1, 18.9, 20.6, 26.1, 43.6, 46.8, 49.2, 51.8, 92.5, 96.9, 99.6, 102.2, 106.3, 108.2, 109.8, 113.6, 115.7, 138.0, 145.4, 157.1 및 161.5인 공명 피크들을 포함하는 것을 특징으로 하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 9.

고체 상태 ^{13}C 핵자기 공명 스펙트럼이 화학적 이동 (ppm)이 21.3, 25.2, 26.4, 40.2, 41.9, 47.4, 64.9, 68.1, 70.5, 73.1, 113.8, 118.2, 120.9, 123.5, 127.6, 129.5, 131.1, 134.9, 137.0, 159.3, 166.7 (광폭), 178.4 및 182.8인 공명 피크들을 포함하는 것을 특징으로 하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 물을 약 1 내지 8몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 11.

제1항에 있어서, 물을 3몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 12.

제2항에 있어서, 물을 약 1 내지 8몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 13.

제2항에 있어서, 물을 3몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 14.

제3항에 있어서, 물을 약 1 내지 8몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 15.

제3항에 있어서, 물을 3몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 16.

제4항에 있어서, 물을 약 1 내지 8몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 17.

제4항에 있어서, 물을 3몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 18.

제5항에 있어서, 물을 약 1 내지 8몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 19.

제5에 있어서, 물을 3몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 20.

제6항에 있어서, 물을 약 1 내지 8몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 21.

제6항에 있어서, 물을 3몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

청구항 22.

제7항에 있어서, 물을 약 1 내지 8몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

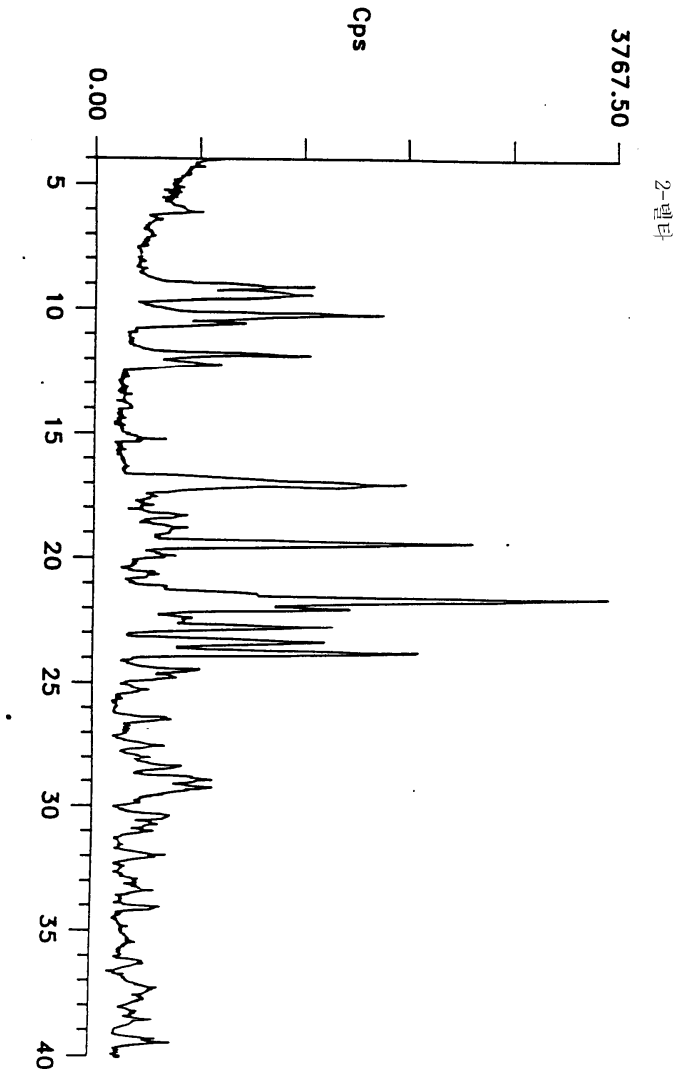
청구항 23.

제7항에 있어서, 물을 3몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

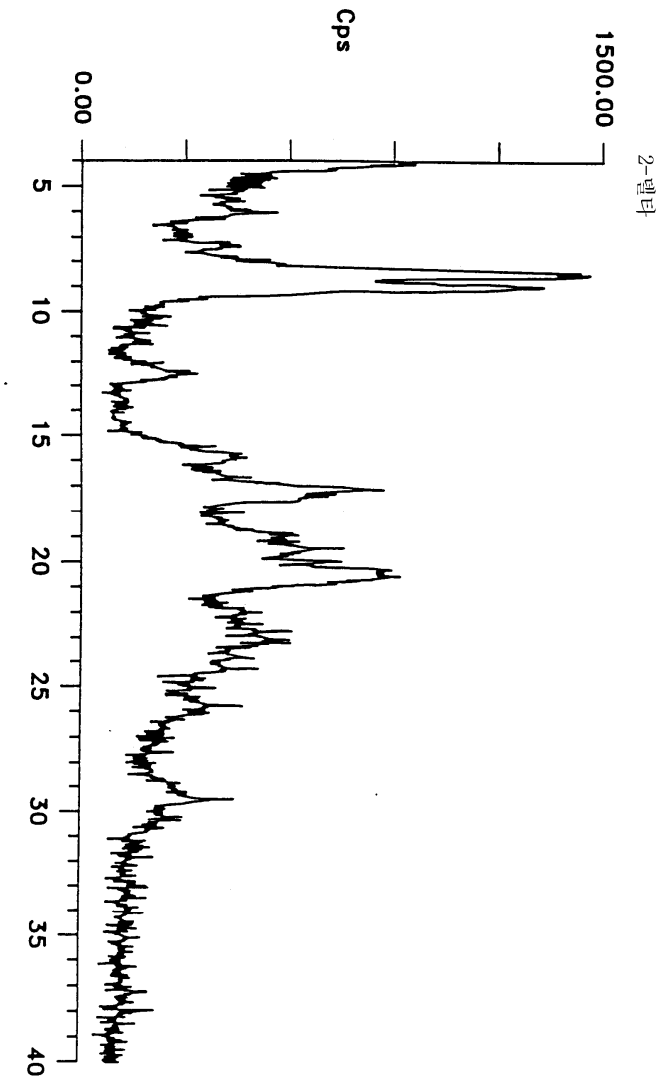
청구항 24.
제8항에 있어서, 물을 약 1 내지 8몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.
청구항 25.
제8항에 있어서, 물을 3몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.
청구항 26.
제9항에 있어서, 물을 약 1 내지 8몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.
청구항 27.
제9항에 있어서, 물을 3몰 함유하는 결정질 I형 아토르바스타틴 수화물.

도면

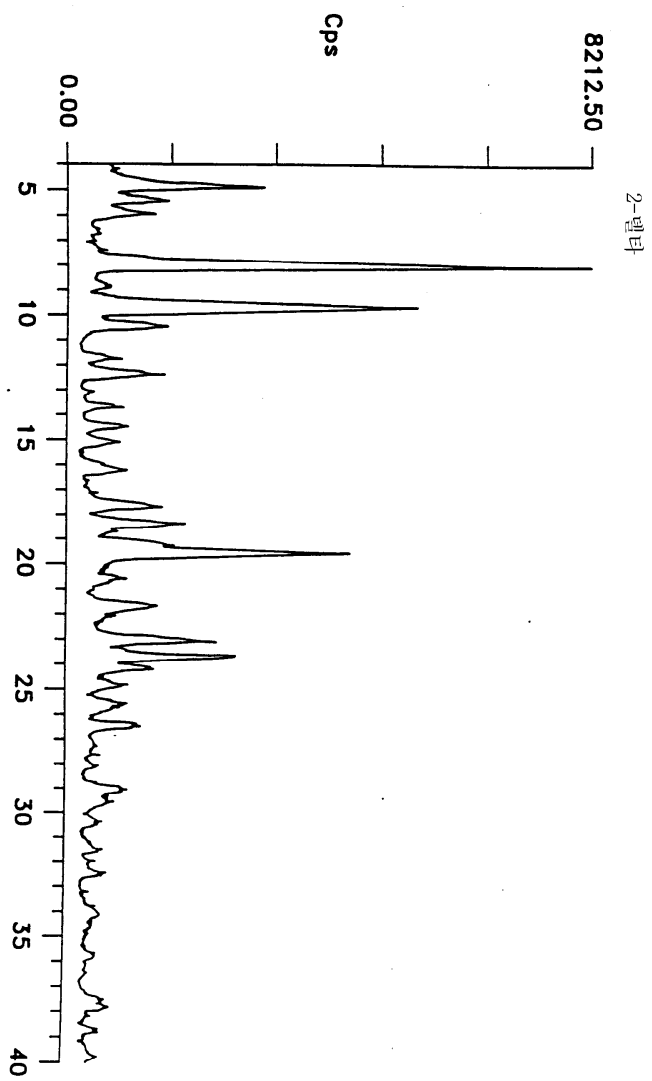
도면1



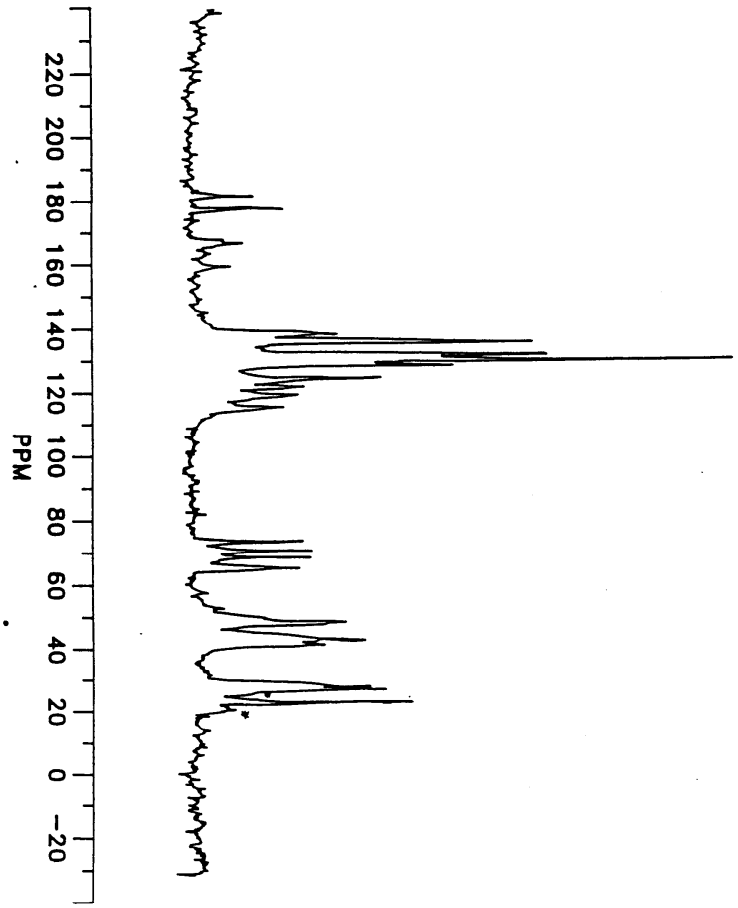
도면2



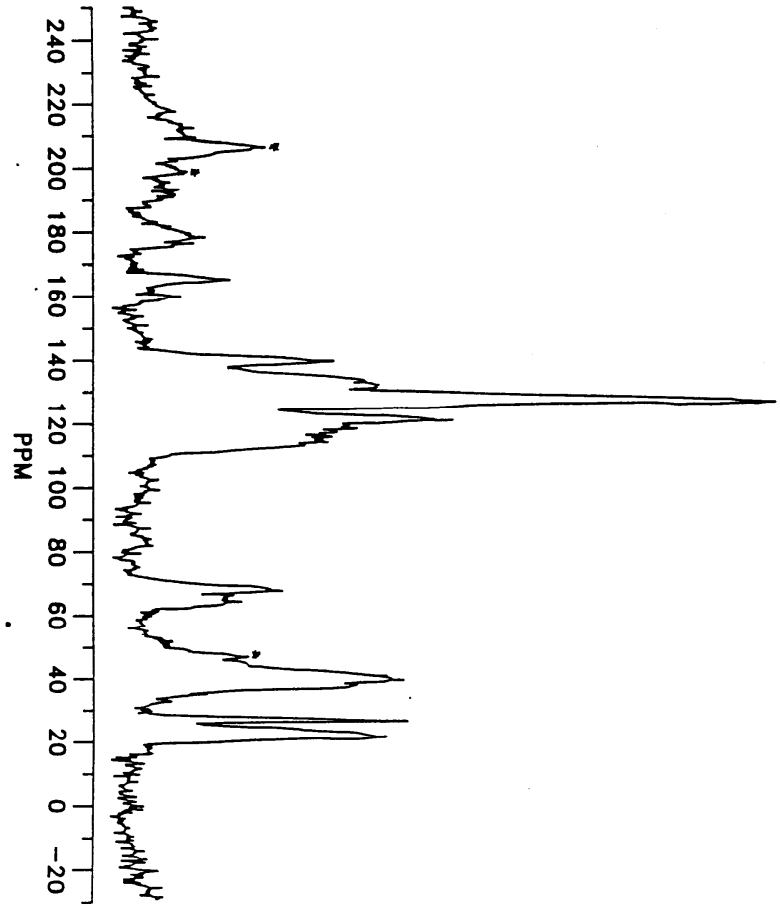
도면3



도면4



도면5



도면6

