

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5192147号

(P5192147)

(45) 発行日 平成25年5月8日(2013.5.8)

(24) 登録日 平成25年2月8日(2013.2.8)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 215/14 (2006.01) C O 7 D 215/14
A 6 1 K 31/47 (2006.01) A 6 1 K 31/47
A 6 1 P 3/06 (2006.01) A 6 1 P 3/06

請求項の数 6 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2006-501997 (P2006-501997)	(73) 特許権者	000003986
(86) (22) 出願日	平成16年2月2日(2004.2.2)		日産化学工業株式会社
(65) 公表番号	特表2006-518354 (P2006-518354A)		東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
(43) 公表日	平成18年8月10日(2006.8.10)	(74) 代理人	100090918
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/050066		弁理士 泉名 謙治
(87) 国際公開番号	W02004/072040	(74) 代理人	100082887
(87) 国際公開日	平成16年8月26日(2004.8.26)		弁理士 小川 利春
審査請求日	平成19年1月30日(2007.1.30)	(74) 代理人	100072774
審査番号	不服2011-12135 (P2011-12135/J1)		弁理士 山本 量三
審査請求日	平成23年6月7日(2011.6.7)	(72) 発明者	ファン・デル・スハーフ, パウル・アドリアーン
(31) 優先権主張番号	03405080.7		フランス国、エフ-68220 アジャン
(32) 優先日	平成15年2月12日(2003.2.12)		タールルーオー、リュ・デュ・ミュゲ
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピタバスタチンカルシウムの結晶質形態

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

2 で表して、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) [ここで、(vs)は、非常に強い強度を意味し、(s)は、強い強度を意味し、(m)は、中間の強度を意味し、(w)は、弱い強度を意味し、(vw)は、非常に弱い強度を意味する]に特徴的なピークを有する特徴的なX線粉末回折図形を示し、FT-IR分光法と結合した熱重量法により測定した含水量が3~12%である、(3R, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の結晶多形A。

【請求項2】

前記含水量が9~11%である、請求項1に記載の結晶多形A。

【請求項3】

示差走査熱量測定により測定した融点が95である、請求項1または2に記載の結晶多形A。

【請求項4】

10

20

(3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の総量を基準にして、75 ~ 100 重量%の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶多形 A を含む、前記ヘミカルシウム塩。

【請求項 5】

結晶多形 A の含有量が 95 ~ 100 重量%である、請求項 4 に記載のヘミカルシウム塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶多形 A の有効量と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

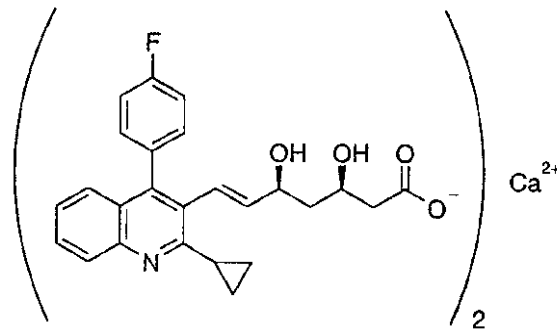
本発明は、ピタバスタチン (Pitavastatin) カルシウムの新規な結晶質形態、その製造法、その結晶質形態を含むピタバスタチンカルシウム、ならびにその結晶質形態を含む医薬組成物を対象とする。

【0002】

本発明は、ピタバスタチンカルシウムの新規な結晶質形態に関するものである。ピタバスタチンは、NK - 104、イタバスタチン (Itavastatin) およびニスバスタチン (Nisvastatin) という名称によっても知られている。ピタバスタチンカルシウムは、化学名：(3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩によって知られている。ピタバスタチンカルシウムは、下記の式を有する：

【0003】

【化 1】



【0004】

ピタバスタチンカルシウムは、新規な、化学的に合成された、強力なスタチンとして、興和化学株式会社 (日本国) が最近開発した。報告されたデータによると、ピタバスタチンの薬効は、用量依存性であり、アトルバスタチンのそれと同等であると思われる。この新規スタチンは、安全であり、高コレステロール血症の患者の処置に十分に許容される。他の数多くの一般的に用いられる薬物との有意な相互作用は、極めて低いと考えることができる。

【0005】

ピタバスタチンの製造法は、EP-A-0304063およびEP-A-1099694に、またN. MiyachiらによるTetrahedron Letters (1993)、第34巻8267-8270ページの、およびK. TakahashiらによるBull. Chem. Soc. Jpn (1995)、第68巻2649-2656ページの刊行物に記載されている。これらの刊行物は、ピタバスタチンの合成を非常に詳しく記載しているが、ピタバスタチンのヘミカルシウム塩を記載していない。L.A. SorberaらによるDrugs of the Future (1998)、第23巻847-859ページの、およびM. SuzukiらによるBioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999)第9巻2977-2982ページの刊行物は、ピタバスタチンカルシウムを記

10

20

30

40

50

載しているが、その製造の精細な手順は、示されていない。ピタバスタチンカルシウムの製造の完全な合成手順は、EP-A-0520406に記載されている。この特許に記載された方法では、ピタバスタチンカルシウムは、水溶液からの沈澱によって、融点が190～192の白色結晶質材料として得られる。薬学的物質は、多形を示せることが知られている。多形は、一般的には、何らかの物質が異なる二つ以上の結晶構造を有し得ることとして定義される。また薬物物質は、晶出したとき、溶媒分子を包摂することがある。これらの溶媒和物または水和物は、偽多形と呼ばれる。アモルファス形態に出会うこともあり得る。異なる多形、偽多形またはアモルファス形態は、融点、溶解度等々のようなその物理的特性が異なる。これらは、溶解速度および生物学的利用率のような薬学的特性に認め得るほどに影響することができる。生成物が、特殊化された貯蔵条件を必要とせず長期にわたって安定的であることも、経済的に望ましい。そのため、薬物物質の多形を評価することが重要である。更に、薬物の新規な結晶多形形態の発見は、それによって、処方科学者が、ある薬物の、標的とする放出像その他の望ましい特徴を有する薬学的剤型を設計しようとする、材料の目録を拡大する。ここに、本発明者らは、ピタバスタチンカルシウムの、本明細書では形態A、B、C、D、EおよびFと名付けた新規な結晶質形態、ならびにピタバスタチンカルシウムのアモルファス形態を、驚異的にも見出した。

10

【0006】

上記により、本発明は、ピタバスタチンカルシウム塩(2:1)の結晶多形Aを対象とする。

【0007】

20

本発明の一つの目的は、(3R, 5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の、本明細書で形態Aと名付けた結晶多形であって、d値()および2で表して、表1に示したとおりの特徴的なピークを有する特徴的なX線粉末回折図形を示す(v s = 非常に強い強度、s = 強い強度、m = 中間の強度、w = 弱い強度、vw = 非常に弱い強度)。

【0008】

【表 1】

表1：形態Aに関するd間隔および2θの角度

d間隔 [Å]	角度 [2θ]	相対強度
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

10

20

30

【0009】

なお、結晶多形A以外の結晶質形態としては、以下のB、C、D、EおよびFと名付けた結晶多形形態ならびにアモルファス形態がある。

40

形態B：(3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の、本明細書で形態Bと名付けた結晶多形であって、d値()および2θで表して、表2に示したとおりの特徴的なピークを有する特徴的なX線粉末回折図形を示す。

【0010】

【表 2】

表2：形態Bに関するd間隔および2θの角度

d間隔 [Å]	角度 [2θ]	相対強度
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
4.13	21.5	m
3.97	22.4	m
3.83	23.2	s
3.73	23.8	m
3.64	24.4	vw
3.53	25.2	w, ブロード
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

10

20

30

40

【0011】

形態C：(3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の、本明細書で形態Cと名付けた結晶多形であって、d値()および2θで表して、表3に示したとおりの特徴的なピークを有する特徴的なX線粉末回折図形を示す。

50

【 0 0 1 2 】

【 表 3 】

表3：形態Cに関するd間隔および2θの角度

d間隔 [Å]	角度 [2θ]	相対強度
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
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
3.71	24.0	w
3.58	24.8	w

10

20

【 0 0 1 3 】

形態D：(3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の、本明細書で形態Dと名付けた結晶多形であって、d値()および2θで表して、表4に示したとおりの特徴的なピークを有する特徴的なX線粉末回折図形を示す。

30

【 0 0 1 4 】

【表4】

表4：形態Dに関するd間隔および2θの角度

d間隔 [Å]	角度 [2θ]	相対強度
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
3.80	23.4	m
3.70	24.0	m
3.47	25.6	w
3.40	26.2	m

10

20

30

【0015】

形態E：(3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の、本明細書で形態Eと名付けた結晶多形であって、d値()および2θで表して、表5に示したとおりの特徴的なピークを有する特徴的なX線粉末回折図形を示す。

40

【0016】

【表5】

表5：形態Eに関するd間隔および2θの角度

d間隔 [Å]	角度 [2θ]	相対強度
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
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

10

20

30

40

【0017】

形態F：(3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩の、本明細書で形態Fと名付けた結晶多形であって、d値()および2θで表して、表6に示したとおりの特徴的なピークを有する特徴的なX線粉末回折図形を示す。

50

【 0 0 1 8 】

【 表 6 】

表6：形態Fに関するd間隔および2θの角度

d間隔 [Å]	角度 [2θ]	相対強度
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
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
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

10

20

30

40

【 0 0 1 9 】

実験的詳細中の少々の変更は、X線粉末回折図形の特徴的なピークのd値および2θに小さな偏差を生じる可能性がある。

【 0 0 2 0 】

50

アモルファス形態：(3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸ヘミカルシウム塩のアモルファス形態であって、図7に示したとおりの特徴的なX線粉末回折図形を示す。

【0021】

粉末X線回折は、Cuのk(1)放射線(1.54060)を用いて、Philips 1710という粉末X線回折計で実施し；2θの角度が±0.1~0.2°の実験誤差で記録される。X線粉末回折図形の理論の考察は、H.P. KlugおよびL.E. Alexanderによる「X-ray diffraction procedures」[J. Wiley, New York (1974)]中に見出すことができる。

【0023】

形態Aは、一般的には、ピタバスタチンナトリウムから、水性反応媒体中でCaCl₂と反応させて製造することができる。これに代えて、本発明の形態Aは、好都合にはやはり水性反応媒体中で、遊離酸((3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル)キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸)または対応するラクトンとCa(OH)₂から、in-situで得てもよい。水性反応媒体は、通常、少なくとも80重量%の水を含有し；好ましくは、それは、水、または前工程からの微量の溶剤および/もしくは反応物を含有する水である。形態Aは、15%までの水、好ましくは約3~12%、より好ましくは9~11%までの水を含有することができる。

【0024】

形態Bは、一般的には、形態Aを、水を助溶剤として含有するエタノールに懸濁させることによって製造することができる。水の量は、好ましくは約1~50%である。

【0025】

形態Cは、一般的には、形態Aを、水を助溶剤として含有するイソプロパノールに懸濁させることによって製造することができる。水の量は、好ましくは約1~50%、特に1~20%、より好ましくは約5%である。形態Cは、水を助溶剤として含有する、イソプロパノールおよびケトン溶剤の混合物から製造することもできる。好ましくは、ケトン溶剤はアセトンであり、ケトン溶剤の量は、約1~30%、より好ましくは約10%である。水の量は、好ましくは約1~20%、より好ましくは約5%である。

【0026】

形態Dは、一般的には、形態Aを無水エタノールに懸濁させることによって製造することができる。

【0027】

形態Eは、一般的には、形態Aを、水を助溶剤として含有する1,4-ジオキサンに懸濁させることによって製造することができる。水の量は、好ましくは、約1~50%である。

【0028】

形態Fは、一般的には、形態Aを、水を助溶剤として含有するメタノールに懸濁させることによって製造することができる。水の量は、好ましくは、約1~50%である。

【0029】

上記の方法中、所望の結晶質形態の少量の種晶を、反応混合物に加えることができる。好ましくは、少量は、約1~20重量%、より好ましくは約5重量%である。種晶は、晶出を開始する工程(たとえば、上記のような冷却、非溶剤の添加等々)の前か、または適切ならばその後に加えてよい。晶出を開始する前の添加には、特定の技術的関心が持たれる。

【0030】

アモルファス形態は、一般的には、有機溶剤中のピタバスタチンカルシウムの濃縮溶液への、非溶剤の添加によって製造することができる。非溶剤としては、たとえば、ヘプタンまたはメチルtert-ブチルエーテルを採用し得るのに対し、有機溶剤の例は、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランおよびエチルメチルケトンである。非溶剤および溶剤は

10

20

30

40

50

、混和性であることが好ましい。アモルファス形態は、ピタバスタチンカルシウムの水溶液の凍結乾燥によって製造することもできる。

【0031】

多形形態 A、B、C、D、E および F ならびにアモルファス形態の製造は、通常、好ましくは実質的に結晶質形態での特定された遊離体と、上記のとおり溶剤および/または非溶剤とから本質的になる、実質的に純粋な反応系で実施する。

【0032】

多形形態 A、B、C、D、E および F ならびにアモルファス形態の製造においては、残留有機溶剤を本質的に含まないピタバスタチンカルシウムの結晶質形態を製造することもできる。

10

【0033】

特に、ピタバスタチンカルシウムの結晶質形態を、規定された相対空気湿度を有する雰囲気に接触させることによって、残留有機溶剤を基本的に含まないピタバスタチンカルシウムの結晶質形態を製造することができる。

【0034】

より詳しくは、残留有機溶剤を基本的に含まない、ピタバスタチンカルシウムのあらゆる結晶質形態またはアモルファス形態を製造する方法を対象とする。これらは、たとえば、該結晶質形態またはアモルファス形態を、5 ~ 100 % の相対空気湿度を有する雰囲気に曝露させることによって製造することができる。好ましくは、これらは、規定された相対空気湿度を有する不活性気体流に曝露させて、残留有機溶剤を水と交換することによって製造する。概して、5 ~ 100 %、特に 40 ~ 80 % の相対空気湿度を用いる。

20

【0035】

本発明のもう一つの目的は、有効量のピタバスタチンカルシウムの結晶多形形態 A と、薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物である。

【0036】

結晶多形形態 A は、単一成分としてか、または他の結晶質多形もしくはアモルファス形態との混合物として用いることができる。

【0037】

ピタバスタチンカルシウムの新規な多形形態およびアモルファス形態に関しては、これらが、ピタバスタチンカルシウムの総量を基準にして 25 ~ 100 重量%、特に 50 ~ 100 重量%の、該新規形態の少なくとも一つを含有するのが好ましい。好ましくは、ピタバスタチンカルシウムの新規な多形形態またはアモルファス形態のそのような量は、75 ~ 100 重量%、特に 90 ~ 100 重量%である。非常に好ましいのは、95 ~ 100 重量%の量である。

30

【0038】

本発明の組成物は、該結晶多形形態 A を含む粉末、顆粒、凝集体その他の固体組成物を包含する。加えて、本発明が企図する組成物は、希釈剤、たとえば粉末化されたセルロース、微結晶質セルロース、微細セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロース、セルロース塩その他の置換および非置換セルロースのようなセルロースの誘導材料；澱粉；ゼラチン化済み澱粉；炭酸カルシウムおよび二リン酸カルシウムのような無機希釈剤その他の、製薬業界に公知の希釈剤を更に含有してよい。更にその他の適切な希釈剤は、ワックス、糖、ならびにマンニトールおよびソルビトールのような糖アルコール、アクリラート重合体および共重合体はもとより、ペクチン、デキストリンおよびゼラチンを包含する。

40

【0039】

本発明の企図の範囲内にある更なる賦形剤は、結合剤、たとえばアラビアゴム、ゼラチン化済み澱粉、アルギン酸ナトリウム、グルコースその他の、湿式および乾式造粒ならびに直接打錠法に用いられる結合剤を包含する。固体組成物中に存在してもよい賦形剤は、澱粉グリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、低置換ヒドロキシプロピルセルロースな

50

どのような崩壊剤を更に包含する。加えて、賦形剤は、ステアリン酸マグネシウムおよびカルシウム、ならびにステアリルフルマル酸ナトリウムのような製錠潤滑剤；香味料；甘味料；防腐剤；薬学的に許容され得る染料および滑沢剤、たとえば二酸化ケイ素を包含してよい。

【0040】

投与は、経口、頬側、直腸、非経口（皮下、筋内および静脈内を包含）、吸入および点眼投与に適した投与を包含する。いずれの症例においても最適の経路は、処置しようとする状態の性質および重篤度に依存することになるが、本発明の最も好適な経路は、経口である。投与は、好都合には、単位投与の形態として提示され、製薬の当技術に周知の方法のいずれかによって製造することができる。

10

【0041】

投与の形態は、固体剤型、たとえば錠剤、散剤、カプセル剤、坐薬、薬袋、トローチおよびロゼンジ剤はもとより、液体懸濁液およびエリキシル剤も包含する。この記載は、限定することを意図するものではないが、本発明は、ピタバスタチンカルシウムの固体形態を際立たせる特性が失われる、ピタバスタチンカルシウムの真の溶液に関連させようとするものでもない。しかし、そのような溶液を調製するための該新規形態の使用は、本発明の企図の範囲内にあると考えられる。

【0042】

カプセル剤の剤型は、当然、ゼラチンその他の慣用の封入材料で製造し得るカプセル内に、固体組成物を含有することになる。錠剤および散剤は、被覆し得る。錠剤および散剤は、腸溶コーティングで被覆し得る。腸溶被覆された散剤形態は、フタル酸セルロース酢酸エステル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸エステル、フタル酸ポリビニルアルコール、カルボキシメチルエチルセルロース、スチレンおよびマレイン酸の共重合体、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルの共重合体、ならびに同様の材料を含むコーティングを有してもよく、所望により、それらは、適切な可塑剤および/または増量剤とともに用いることができる。被覆錠剤は、錠剤の表面にコーティングを有し得るか、または腸溶コーティングとともに粉末または顆粒を含む錠剤であり得る。

20

【0043】

本発明の医薬組成物の好適な単位投与量は、代表的には、新規なピタバスタチンカルシウム形態、または相互のか、もしくはピタバスタチンカルシウムのその他の形態とのその混合物0.5~100mgを含有する。より常用的には、単位投与量のピタバスタチンカルシウム形態の併せた重量は、2.5~80mg、たとえば5、10、20または40mgである。

30

【0044】

下記の実施例は、本発明をより詳細に例示する。温度は、摂氏で示される。

[例1] (実施例)

【0045】

形態Aの製造

(3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 (E) - ヘプタン酸 tert - ブチルエステル (ピタバスタチン tert - ブチルエステル) 4.15gを、メチル tert - ブチルエーテルおよびメタノールの混合物 (10 : 3) 52mlに懸濁させた。この混合物に、NaOHの4M水溶液 2.17mlを加え、得られた帯黄色溶液を、50 で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水50mlを加え、更に1時間攪拌した。水相を分離し、メチル tert - ブチルエーテル 20mlで1回抽出した。この水溶液に、水80ml中のCaCl₂ 0.58gの溶液を1時間にわたって加えた。得られた懸濁液を、室温で約16時間攪拌した。懸濁液を、濾過し、得られた固体を、40、50mbで約16時間乾燥した。得られた生成物は結晶形態Aであって、図1に示したようなX線粉末回折図形を特徴とする。得られた形態AのFT - IR分光法と結合した熱重量法による更なる特徴付けは、約10%の含水量を明らかにした。示差走査熱量測定は、95 の融点を明らかにした。

40

50

[例 2] (参考例)

【 0 0 4 6 】

形態 B の製造

ピタバスタチンカルシウムの形態 A 1 0 0 mg を、水 2 ml に懸濁させ、室温で 3 0 分間攪拌した後、エタノール 2 ml を加え、1 8 時間更に攪拌した。懸濁液を濾過し、空気中で乾燥して、形態 B 3 6 mg を得た。得られた結晶の形態 B は、図 2 に示したような X 線粉末回折図形を特徴とする。得られた形態 B の FT - IR 分光法と結合した熱重量法による更なる特徴付けは、約 1 0 % の含水量を明らかにした。

[例 3] (参考例)

【 0 0 4 7 】

形態 C の製造

ピタバスタチンカルシウムの形態 A 6 2 mg を、5 % の水を含有するイソプロパノール 2 ml に懸濁させた。この懸濁液を 6 0 に加熱して、形態 A のほとんど完全な溶解へと導き、再び室温まで冷却した。この温度で、懸濁液を 6 6 時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、5 % の水を含有するいくつかのイソプロパノールで 1 回洗浄し、空気中で乾燥した。得られた結晶の形態 C は、図 3 に示したような X 線粉末回折図形を特徴とする。得られた形態 C の FT - IR 分光法と結合した熱重量法による更なる特徴付けは、サンプルが、約 6 . 3 % のイソプロパノール、および少量の水を含有することを明らかにした。

[例 4]] (参考例)

【 0 0 4 8 】

形態 C の製造

ピタバスタチンカルシウムの形態 A 6 5 mg を、イソプロパノール 0 . 9 ml、アセトン 0 . 1 ml および水 4 0 μ l の混合物に懸濁させた。この懸濁液を約 1 時間攪拌することは、ほぼ完全な溶解へと導いた。(実施例 3 からの) 形態 C 4 mg のシーディング、および 2 時間の攪拌は、濃縮懸濁液の形成へと導いた。この懸濁液を、上記と同じ量の溶剤混合物で希釈し、更に 4 0 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体を、4 0 で約 1 0 分間乾燥した。X 線粉末回折による分析は、生成物が、図 3 に示したような結晶の形態 C であることを示した。

[例 5] (参考例)

【 0 0 4 9 】

形態 D の製造

ピタバスタチンカルシウムの形態 A 6 0 mg を、無水エタノール 1 ml に懸濁させ、室温で 2 0 時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、空気中で乾燥した。得られた結晶の形態 D は、図 4 に示したような X 線粉末回折図形を特徴とする。

[例 6] (参考例)

【 0 0 5 0 】

形態 E の製造

ピタバスタチンカルシウムの形態 A 6 0 mg を、1 , 4 - ジオキサンおよび水の混合物 (1 : 1) に懸濁させ、室温で 1 8 時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、空気中で乾燥した。得られた結晶の形態 E は、図 5 に示したような X 線粉末回折図形を特徴とする。

[例 7] (参考例)

【 0 0 5 1 】

形態 F の製造

ピタバスタチンカルシウムの形態 A 6 0 mg を、2 0 % の水を含有するメタノール 3 ml に懸濁させ、4 0 で 1 時間攪拌した。得られた懸濁液を、室温まで徐々に冷却し、攪拌を 4 時間継続した。懸濁液を、4 0 まで再び加熱し、3 0 分間攪拌し、室温まで徐々に冷却し、更に 1 5 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた白色固体を空気中で乾燥した。得られた結晶の形態 F は、図 6 に示したような X 線粉末回折図形を特徴とする。

[例 8] (参考例)

【 0 0 5 2 】

10

20

30

40

50

アモルファス形態の製造

ピタバスタチンカルシウムの形態 A 6 2 mgを、1, 4 - ジオキサン 0.3 mlに溶解した。この攪拌溶液に、n - ヘプタン 2.3 mlを室温で徐々に加え、更に16時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、空气中で乾燥した。得られた固体は、図7(上)に示したX線粉末回折図形によって示されるとおり、アモルファスであった。

【例9】(参考例)

【0053】

アモルファス形態の製造

ピタバスタチンカルシウムの形態 A 6 0 mgを、エチルメチルケトン 1.5 mlに溶解した。この溶液に、合計 2.1 mlのメチルtert - ブチルエーテルを、30秒に各 1 mlずつ段階的に加えた。得られた懸濁液を、室温で約 16時間攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体を空气中で乾燥した。生成物に関するX線回折の研究は、これがアモルファスであることを示した(図7下を参照されたい)。得られた生成物のFT - IR分光法と結合した熱重量法による更なる特徴付けは、サンプルが約 5.5%のメチルtert - ブチルエーテルを含有することを明らかにした。示差走査熱量測定は、サンプルが約 68 のガラス転移温度を有することを示した。

10

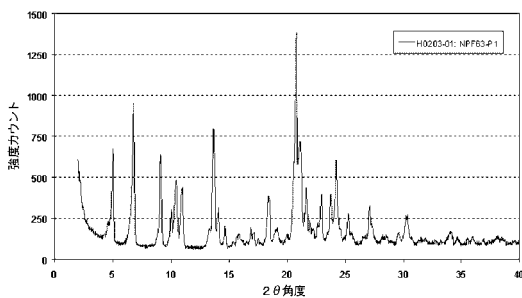
【図面の簡単な説明】

【0054】

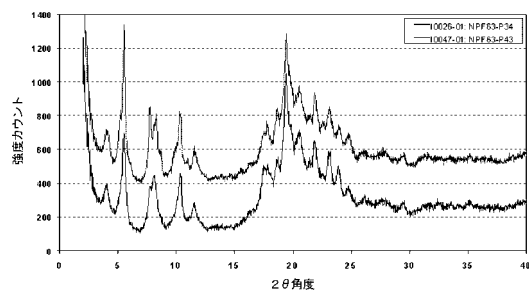
- 【図1】形態Aの特徴的なX線粉末回折図形を示す。
- 【図2】形態Bの特徴的なX線粉末回折図形を示す。
- 【図3】形態Cの特徴的な二つのX線粉末回折図形を示す
- 【図4】形態Dの特徴的なX線粉末回折図形を示す。
- 【図5】形態Eの特徴的なX線粉末回折図形を示す。
- 【図6】形態Fの特徴的なX線粉末回折図形を示す。
- 【図7】アモルファス形態の特徴的な二つのX線粉末回折図形を示す。

20

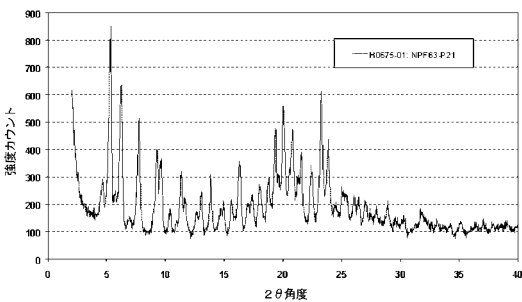
【図1】



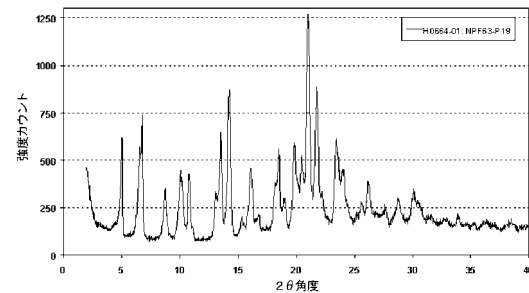
【図3】



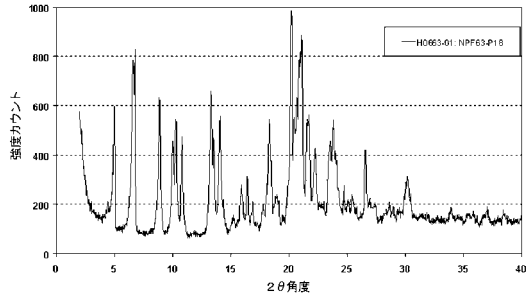
【図2】



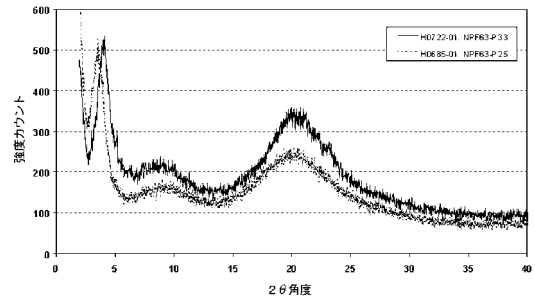
【図4】



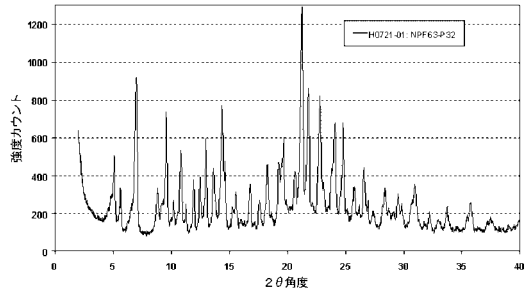
【 図 5 】



【 図 7 】



【 図 6 】



フロントページの続き

- (72)発明者 ブラッター, フリッツ
スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ライナツハ、オエリンシュトラーセ 6 7
- (72)発明者 シェラギエヴィッツ, マルティン
スイス国、ツェーハー - 4 1 4 2 ミュンヘンシュタイン、クリストフ - メリアン - シュトラーセ
1
- (72)発明者 シェーニング, カイ - ウーヴェ
スイス国、ツェーハー - 4 1 0 4 オーベルヴィル、ピーネンシュトラーセ 6

合議体

審判長 柳 和子
審判官 齋藤 恵
審判官 大畑 通隆

- (56)参考文献 特開平5 - 1 4 8 2 3 7 (J P , A)
特表2 0 0 5 - 5 2 0 8 1 4 (J P , A)
特表2 0 0 5 - 5 0 0 3 8 2 (J P , A)
B I O O R G A N I C & M E D I C I N A L C H E M I S T R Y L E T T E R S , 1 9
9 9 , 9 (2 0) , P 2 9 7 7 - 2 9 8 2

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D215/00-215/60
A61K 31/00- 33/44
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
WPI