

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480038955.0

[51] Int. Cl.

C07D 215/14 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 17 日

[11] 公开号 CN 1898211A

[22] 申请日 2004. 12. 17

[21] 申请号 200480038955.0

[30] 优先权

[32] 2003. 12. 26 [33] JP [31] 431788/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/019451 2004. 12. 17

[87] 国际公布 WO2005/063711 英 2005. 7. 14

[85] 进入国家阶段日期 2006. 6. 26

[71] 申请人 日产化学工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 小原義夫 高田泰孝 松本浩郎
吉田明広

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 徐 迅

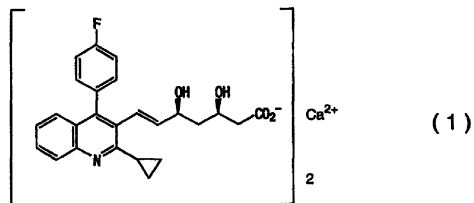
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 1 页

[54] 发明名称

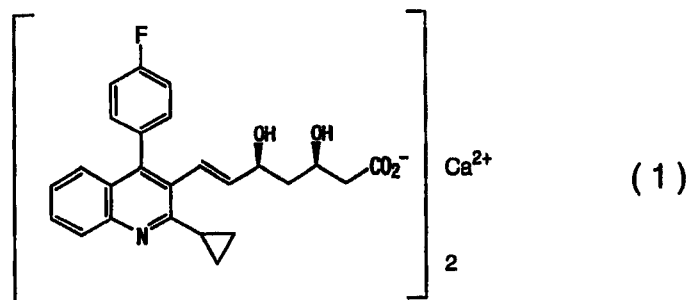
喹啉化合物的晶形及其生产方法

[57] 摘要

提供一种生产稳定性优良的结晶匹伐他汀钙的药物的方法。在制备式(1)表示的化合物(匹伐他汀钙)的方法中,调节水含量至 5-15%,控制晶形为晶形 A,从而获得稳定性优良的药物。

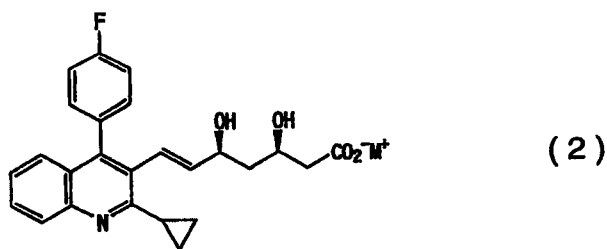


1. 一种下述式(1)化合物的结晶(晶形 A):



该结晶含有 5-15%的水；在其使用 CuK α 射线进行测定的 X-射线粉末衍射谱中，在衍射角(2 θ)为 30.16° 有一个相对强度大于 25%的峰。

2. 一种生产权利要求 1 所述的结晶(晶形 A)的方法，该方法包括在下述式(2)的化合物中加入一种钙化合物：



式中，M⁺表示碱金属离子，其溶解于水或含至少 60%水的 C₁₋₄ 醇中。

3. 一种生产权利要求 1 所述的结晶(晶形 A)的药物的方法，该方法包括将水含量调节到 5-15%。

4. 一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 1 所述的结晶(晶形 A)。

喹啉化合物的晶形及其生产方法

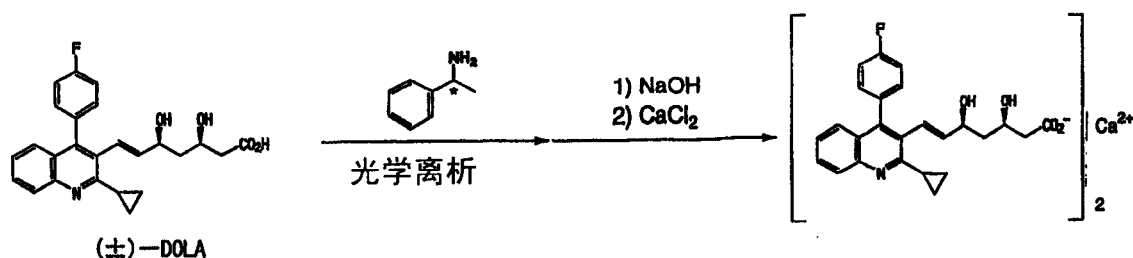
技术领域

本发明涉及化学名为二[(3R,5S,6E)-7-(2-环丙基-4-(4-氟苯基)-3-喹啉基)-3,5-二羟基-6-庚烯酸]单钙的匹伐他汀(pitavastatin)钙的晶形,它可作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂用于治疗高脂血症,还涉及该化合物的生产方法,以及包含该化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

具体而言,本发明涉及某一晶形的匹伐他汀钙,其特点是含有 5-15 重量% (W/W)的水,从稳定性角度等,可用作医药品的药物,还涉及该化合物的生产方法及含该化合物的药物组合物。

背景技术

匹伐他汀钙(参见专利文献 1、2 和 3)可以以抗高脂血症治疗剂购得,并已经报道了其制备方法,以及使用光活性 α -甲基苄胺的光学离析法(参见专利文献 4 和非专利文献 1)。



已知的制备作为原料的式(3)化合物的方法有:

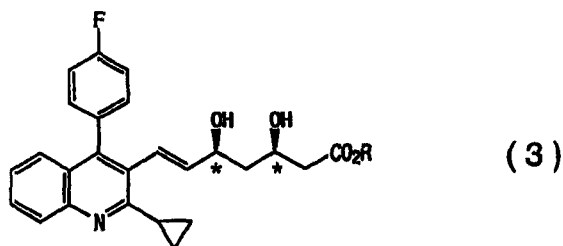
使用旋光异构体分离柱进行柱层析分离(参见专利文献 5),

不对称合成(参见专利文献 6 和 7),

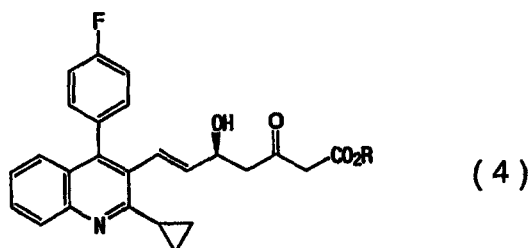
将采用手性合成子制备的式(4)化合物进行化学合成还原的方法(参见专利文献 8),

式(4)化合物进行生物合成还原的方法(参见专利文献 9),

使用酶的光学离析(参见专利文献 10)。



式中，R 是 C₁₋₄ 的烷基。



式中，R 是 C₁₋₄ 的烷基。

专利文献 1: JP-A-1-279866

专利文献 2: EP304063A

专利文献 3: 美国专利 No. 5,011,930

专利文献 4: JP-A-5-148237

专利文献 5: W095/23125

专利文献 6: W003/042180

专利文献 7: JP-A-8-092217

专利文献 8: JP-A-8-127585

专利文献 9: JP-A-2002-300897

专利文献 10: JP-A-13-352996

非专利文献 1: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 9 (1999), 第 2977 页。

发明内容

从储存角度要求用于医药品的药物具有高质量和稳定的晶形，还要求能持久进行大规模生产。然而，生产匹伐他汀钙的常规方法中，一直没有涉及水含量和晶形的内容。已经发现，如果匹伐他汀钙(晶形 A)按照常规方式进行干燥，如图 2 所示，当水含量最高为 4% 时，结晶度会降低到接近无定形态的状态，即使是在干燥前显示图 1 所示的 X-射线粉末衍射谱。此外，发现已成为无定形的匹伐他汀钙储存期间的稳定性很差，如表 1 所示。

表 1: 药物的稳定性数据(水含量的影响)

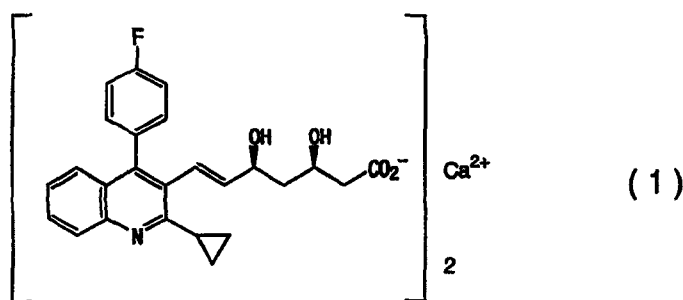
储存条件	测定项目	储存时间			
		最初储存	30 天	60 天	90 天
40℃, 不透气	水含量(%)	7.89	7.85	7.88	7.81
	类似物(%)	0.179	0.208	0.189	0.211
	匹伐他汀钙(%)	99.38	99.42	99.79	99.64
敞开空气	水含量(%)	7.89	2.45	1.99	1.77
	类似物(%)	0.179	0.742	1.347	2.099
	匹伐他汀钙(%)	99.38	99.26	97.19	96.49

本发明的一个目的是提供一种匹伐他汀钙的结晶药物, 这种结晶药物即使不在特定储存条件下储存也稳定, 并能进行工业规模的生产。

本发明人对湿度与药物稳定性之间的关系进行广泛研究, 结果发现, 通过将药物中的水含量控制在特定范围之内可以明显提高匹伐他汀钙的稳定性。此外, 已发现, 有三种具有相同的水含量的晶形, 其中, 最优选的是用 $\text{CuK}\alpha$ 射线测定的 X-射线粉末衍射谱具有特征的结晶(crystal)(晶形 A)作为用于医药品的药物。基于这些发现, 得以完成本发明。

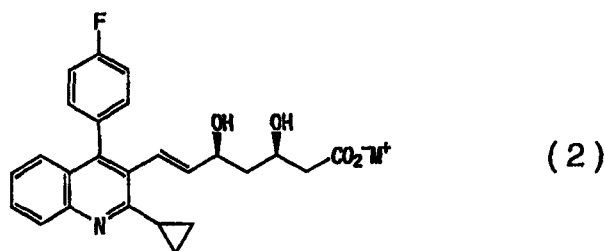
即, 本发明提供:

1. 下面式(1)化合物的结晶(晶形 A):



该结晶含有 5-15% 水, 在采用 $\text{CuK}\alpha$ 射线测定的 X-射线粉末衍射谱中, 在衍射角(2θ)为 30.16° 处的峰的相对强度大于 25%。

2. 一种生产第一项定义的结晶(晶形 A)的方法, 该方法包括将一种钙化合物加入下面式(2)的一种化合物中:



式中， M^+ 表示碱金属离子，它溶解在水或含至少 60% 水的 C_{1-4} 的醇中。

3. 一种生产第一项定义的结晶(晶形 A)的药物的方法，该方法包括将水含量调节到 5-15% 水平。

4. 一种药物组合物，其包含第一项定义的结晶(晶形 A)。

除晶形 A 外的另两种晶形标示为晶形 B 和 C，但是，它们在为晶形 A 的特征的衍射角 10.40° ， 13.20° 和 30.16° 都没有峰，因此表明它们是多晶型物。很明显，它们的过滤性差，需要严格的干燥条件(在干燥期间很可能发生晶形变化)，很可能包含无机物如 NaCl，而且在控制晶形时未必能保持再现性。因此，从工业生产方法的角度，它们存在许多缺陷，而晶形 A 作为医药品的药物是最佳的。

附图简要说明

图 1 是晶形 A 的粉末 X-射线衍射图，该结晶的水含量为 8.78%。

图 2 是一粉末 X-射线衍射图，系将图 1 中所用结晶干燥至水含量为 3.76% 时所得。

实施本发明的最佳方式

下面，详细说明本发明。

具有晶形 A 的匹伐他汀钙的特征由其粉末 X-射线衍射图来表征。

衍射角 $2\theta(^{\circ})$	d-晶格间距	相对强度(>25%)
4.96	17.7999	35.9
6.72	13.1423	55.1
9.08	9.7314	33.3
10.40	8.4991	34.8
10.88	8.1248	27.3
13.20	6.7020	27.8
13.60	6.5053	48.8
13.96	6.3387	60.0
18.32	4.8386	56.7
20.68	4.2915	100.0
21.52	4.1259	57.4

23.64	3.7604	41.3
24.12	3.6866	45.0
27.00	3.2996	28.5
30.16	2.9607	30.6

设备:

粉末 X-射线衍射测定装置: MXLabo(MacScience 制造)

射线源: Cu, 波长: 1.54056Å, 测角仪: 垂直测角仪

单色仪：使用，辅助装置：无，X-射线管电压：50.0 Kv，管电流：30.0 mA

测定方法:

测定之前，用硅(标准物)测试 X-射线管定位。

将约 100 mg 的样品放在一样品玻璃片上，并压平，随后在下述条件下测定。

数据范围: 3.0400° -40.0000°

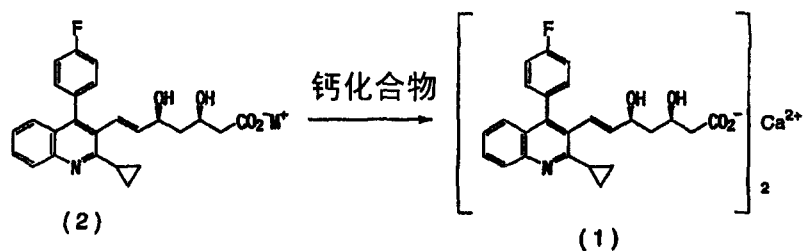
数据点数: 925

扫描轴: 2 θ / θ , θ 轴角: 没有设定

进样间隔: 0.0400⁰

扫描速度: 4.800° /分钟

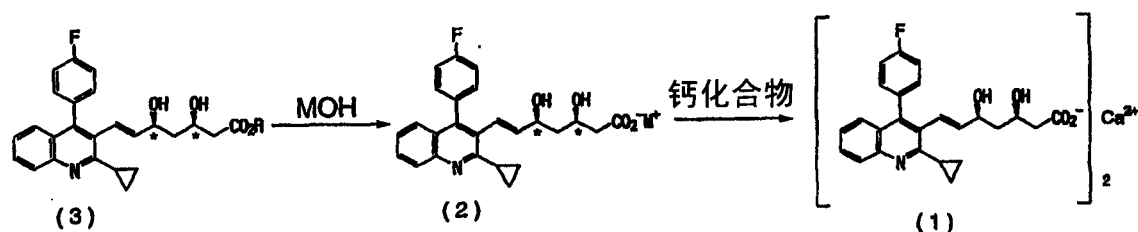
本发明还提供一种生产方法，可控制匹伐他汀钙具有晶形 A。



原料是式(2)表示的匹伐他汀的碱金属盐，碱金属例如可以是锂、钠或钾，优选钠。

作为钙化合物，优选氯化钙或乙酸钙，对每摩尔式(2)化合物，其量在 0.3-3 摩尔范围，优选 0.5-2 摩尔。

式(2)的匹伐他汀碱金属盐不必分离。例如, Ca 盐可从如式(3)化合物的水解反应连续制得。



优选水或含至少 60% 水的 C₁₋₄ 醇作为所用的溶剂。C₁₋₄ 醇例如是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇或叔丁醇。

溶剂用量一般为式(2)化合物质量的 3-100 倍，较好在 5-30 倍范围。

对结晶温度没有特别限制，但一般在 -10℃ 至 70℃ 范围，优选 -5℃ 至 40℃，更好在 0-20℃ 范围。

对结晶时间没有特别的限制，但一般约为 30 分钟至 15 小时已足够。

作为结晶方法，例如有静置进行结晶的方法或搅拌下进行结晶的方法。但优选在搅拌下进行结晶。

此外，需要时，可以使用晶形 A 的晶种。

然后，过滤出沉淀的结晶后干燥。本发明中，最重要的是调节水含量。对干燥温度没有特别的限制，但优选在 15-40℃ 范围。

调节水含量，使最终水含量在 5-15 重量%范围，较好在 7-15 重量%范围，更好在 7-13 重量%范围，最好是 9-13 重量%。

将制得的匹伐他汀钙粉碎，用作医药品的药物。

本发明的化合物给药途径可以是例如，以可注射药物(皮下注射、静脉注射、肌肉注射或腹腔内注射)、软膏、栓剂、气溶胶等形式肠胃外给药，或以片剂、胶囊、颗粒剂、丸剂、糖浆类药物、液体药物、乳剂药物或悬浮剂药物经口腔给药。

含本发明化合物的药物或兽医药组合物含有基于组合物总重量的约 0.001-30%，较好 0.01-10% 的本发明化合物。

除了本发明化合物或含这种化合物的组合物外，可以加入其它药学上或兽医药上的活性化合物。

本发明化合物的临床剂量可以随例如年龄、体重、患者的敏感性或病症的程度变化。但是，有效剂量一般为成人每天 0.003-100 mg，较好为 0.01-10 mg。但是，如果需要可以采用超出该范围的剂量。

本发明的化合物可按照制备药物的常规方法进行配制以供给药。即，可以使用以下各组分配制口服给药的片剂、胶囊、颗粒剂或丸剂，这些组分例如是，赋

形剂，如蔗糖、乳糖、葡萄糖、淀粉或甘露醇；粘结剂，如羟丙基纤维素、糖浆、阿拉伯树胶、明胶、山梨醇、黄芪胶、甲基纤维素或聚乙基吡咯烷酮；崩解剂，如淀粉、羧甲基纤维素或其钙盐、微晶纤维素或聚乙二醇；润滑剂，如滑石、硬脂酸镁或硬脂酸钙，或二氧化硅；脱模剂，如月桂酸钠或甘油。

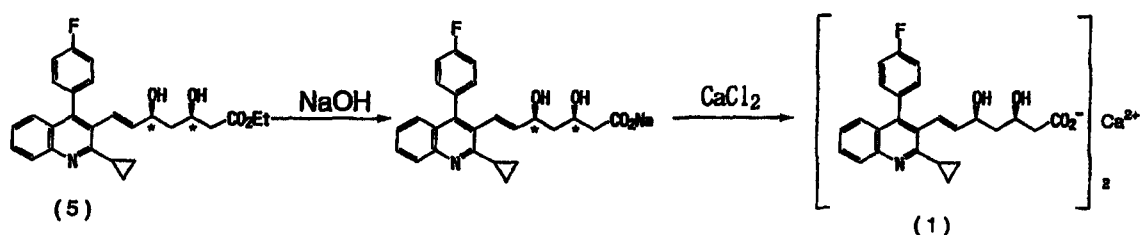
可以使用下面组分制备可注射药品、液体药品、乳液药品、悬浮液药品、糖浆药品和气溶胶药品，这些组分例如是，用于活性组分的溶剂，如水、乙醇、异丙醇、丙二醇、1,3-丁二醇或聚乙二醇；表面活性剂，如脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、氢化蓖麻油的聚氧乙烯醚或卵磷脂；悬浮剂，如羧甲基钠盐，或纤维素衍生物如甲基纤维素，黄蓍胶，天然橡胶如阿拉伯树胶；防腐剂，如对羟基苯甲酸酯、苯扎氯铵或山梨酸盐。

对皮肤吸收型配方的油膏，可以使用例如，白矿脂、液体石蜡、高级醇、聚乙二醇软膏(macrogol ointment)、亲水软膏或水性凝胶基质。

栓剂可使用如可可脂、聚乙二醇、羊毛脂、甘油三脂肪酸酯、椰子油或聚山梨酸酯。

下面，参照实施例更详细说明本发明。但是，应理解，本发明不受该具体实施例的任何限制。

此实施例使用的化合物(5)可按照在 WO95/23125 中揭示的方法制备
实施例 1



搅拌下，将 2.71 kg (6.03 mol) 化合物(5)溶解在 50 kg 乙醇中，确定该溶液为均匀溶液后，加入 58.5 kg 水。冷却到-3℃至 3℃后，在其中滴加 3.37 升 2 mol/l 氢氧化钠水溶液，随后在同样温度下搅拌 3 小时，完成水解反应。为将全部氢氧化钠水溶液引入该反应体系，使用 4.70 kg 水。

减压下蒸馏反应混合物，除去溶剂，在除去 52.2 kg 乙醇/水后，内部温度调节至 10-20℃。在 2 小时内，在制得的浓溶液中滴加分开制备的氯化钙水溶液(95 %CaCl₂ 775 g/水 39.3 kg, 6.63 mol)。为在该反应体系中引入全部氯化钙水溶液，使用 4.70 kg 水。滴加完成后，在同样温度下搅拌 12 小时，过滤收集沉淀的结晶。

该结晶用 72.3 kg 水洗涤，然后在干燥器中，40℃减压干燥，同时注意产物的温度，直到水含量为 10%，获得 2.80 kg (产率：95%)为白色结晶的匹伐他汀钙。

粉末 X-射线衍射测定证实该结晶为晶形 A。

工业应用

根据本发明，建立了制备稳定性优良的匹伐他汀钙的结晶药物的工业方法。

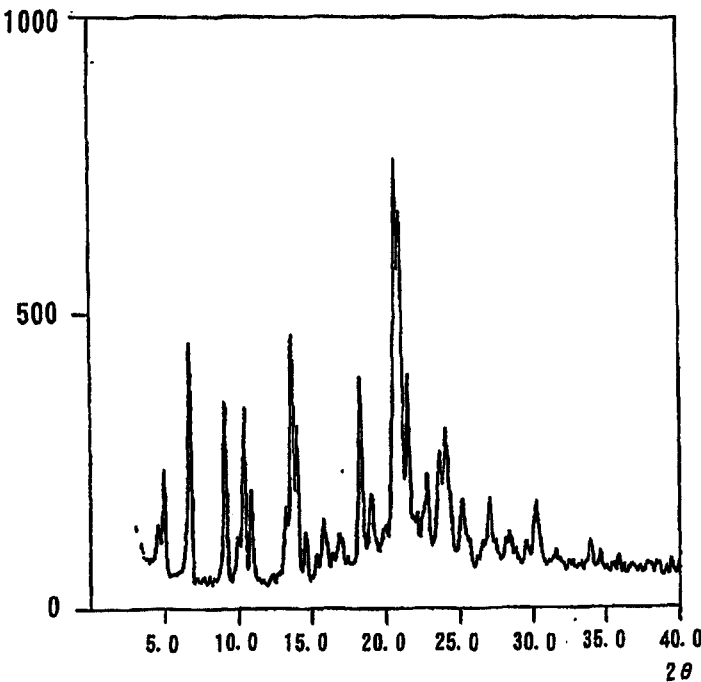


图 1

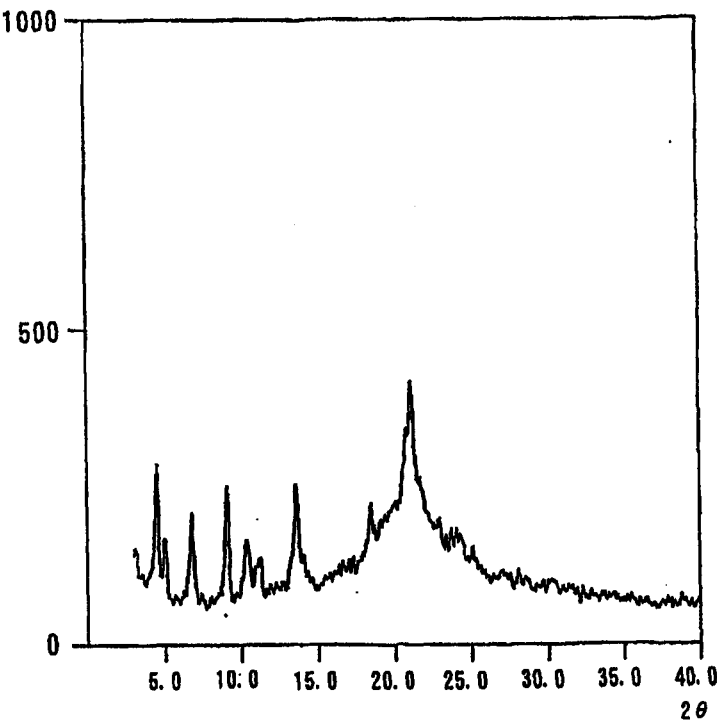


图 2