

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4308021号
(P4308021)

(45) 発行日 平成21年8月5日(2009.8.5)

(24) 登録日 平成21年5月15日(2009.5.15)

(51) Int. Cl. F I

C 0 7 C	67/52	(2006.01)	C 0 7 C	67/52
A 6 1 K	31/22	(2006.01)	A 6 1 K	31/22
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
C 0 7 C	69/33	(2006.01)	C 0 7 C	69/33

請求項の数 1 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-576388 (P2003-576388)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月18日 (2002.3.18)
 (65) 公表番号 特表2005-520830 (P2005-520830A)
 (43) 公表日 平成17年7月14日 (2005.7.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/IN2002/000045
 (87) 国際公開番号 W02003/078379
 (87) 国際公開日 平成15年9月25日 (2003.9.25)
 審査請求日 平成16年12月16日 (2004.12.16)

前置審査

(73) 特許権者 502315536
 バイオコン・リミテッド
 Biocon Limited
 インド国、カルナタカ、バンガロア 56
 O 100、エレクトロニクス・シティー
 ・ピー.オー.、トゥエンティース・ケー
 エム・ホスール・ロード (番地なし)
 (74) 代理人 100058479
 弁理士 鈴江 武彦
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100091351
 弁理士 河野 哲
 (74) 代理人 100088683
 弁理士 中村 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 望ましい粒子サイズのアモルファスHMG-CoAレダクターゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粒子サイズが1~150ミクロンのアモルファスアトルバスタチンカルシウムまたはアモルファスプラバスタチンナトリウムを得るために、結晶形態およびアモルファス形態の両者の不均一混合物からアモルファスアトルバスタチンカルシウムまたはアモルファスプラバスタチンナトリウムを調製する方法であって：

(a) アトルバスタチンカルシウムまたはプラバスタチンナトリウムの不均一混合物をメタノール溶媒中に溶解することと；

(b) 凍結乾燥により前記メタノール溶媒を除去して、アモルファスアトルバスタチンカルシウムまたはアモルファスプラバスタチンナトリウムを得ることと；

(c) 工程 (b) で得られた化合物を粉碎に供することとを含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、望ましい粒子サイズのアモルファスHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の製造方法に関する。

【発明の背景】

【0002】

ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、メバスタチン、アトルバスタチン、

フラバスタチン、およびセルバスタチン、並びにその誘導体および類似体は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤として知られており、また抗高コレステロール血症剤として使用されている。これらの多くは、Aspergillus属、Monascus属、Nocardia属、Amycolatopsis属、Mucor属、またはPenicillium属に属する種として同定される異なる種の微生物を用いた発酵によって製造されており、幾つかは、化学合成法を使用した発酵生成物を処理することによって得られ、またはそれらは当該生成物である。

【0003】

本発明は、薬学的物質として有用であり、また動脈硬化症および冠状心疾患の危険因子である高脂血症および高コレステロール血症の治療のために使用される、アモルファス形態のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HMG-CoA阻害剤の製造および単離の方法に関する。

10

【0004】

米国特許第5,273,995号は、開環した酸形態のR形態が、コレステロールの生合成を阻害することを記載している。カルシウム塩の形態のアトルバスタチン、即ち、アモルファス[R-(R⁺,R⁺)]-2-(4-フルオロフェニル)- , -ジヒドロキシ-5-(1-メチレン)-3-フェニル-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(2:1)が文献で議論されている。

【0005】

本明細書の一部としてここに援用される種々の米国特許、例えば第5,003,080号；第5,097,045号；第5,103,024号；第5,124,482号；第5,149,837号；第5,248,793号；第5,280,126号；第5,342,952号は、アトルバスタチンカルシウムを製造するための種々の方法および重要な中間体を記載している。

20

【0006】

上記特許で述べられた方法は、一貫して、そのアモルファス形態のアトルバスタチンカルシウムを製造しない。結晶形態およびアモルファス形態の混合物は屢々得られるが、これは濾過および乾燥には適さず、従って大規模製造のための望ましい方法ではない。

【0007】

PCT出願 WO 97/03959は、I型、II型、およびIV型と称する新規な結晶形態のアトルバスタチンカルシウム、およびその製造方法を開示している。PCT出願WO 97/03960は、結晶形態のアトルバスタチンをアモルファス形態に変換する方法を記載している。

【0008】

30

上記特許に記載された方法は、結晶アトルバスタチン(I型)を、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロフランおよびトルエンの混合物のような非ヒドロキシ溶媒に溶解した後、高温(約90)および高真空(約5mm)下で該溶媒を除去することを含んでいる。この方法は、乾燥のために使用される条件が生成物の分解を導き得るので、大規模スケールには適さない可能性がある。

【0009】

PCT出願WO 00/71116は、アモルファスのアトルバスタチンカルシウムの製造方法を特許請求の範囲に記載しており、ここでは結晶形態を非ヒドロキシ溶媒中に溶解し、非極性炭化水素抗溶媒で処理した後、溶媒を除去することによってアモルファス形態を得ている。

【0010】

40

プラバスタチンは、米国特許第4,346,227号において、コンパクチンの代謝物として最初に報告された。WO 01/43723は、X線パターンで特徴付けられた一定の新規形態のプラバスタチンを記載している。

【発明の概要】

【0011】

商業的規模まで容易にスケールアップできる方法を使用して、アモルファスHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を提供する方法が望まれている。本発明は、アモルファスHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の大規模製造のために理想的な方法を記述する。

【0012】

本発明は、望ましい粒子サイズのアモルファスHMG-CoA阻害剤およびその水和物の製造

50

方法であって：

(i) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の不均一混合物をヒドロキシ溶媒中に溶解することと；

(ii) 前記溶媒を除去して、アモルファスHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を得ることと；
を含んでなる方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

当該方法は、更に、

(iii) 前記アモルファスHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を粉砕して粉末にすること
を含んでもよい。

【 0 0 1 4 】

溶媒は、凍結乾燥または噴霧乾燥によって除去される。

【 0 0 1 5 】

前記アモルファスHMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、1～150ミクロンの粒子サイズを有する。

【 0 0 1 6 】

工程(i)における前記ヒドロキシ溶媒は、メタノールであってよい。

【 0 0 1 7 】

前記HMG-CoAレダクターゼ阻害剤はスタチン類、好ましくは1～150ミクロンの粒子サイズを有するアトルバスタチンまたはプラバスタチンである。

【 0 0 1 8 】

従来技術の方法に比較して、本発明の主要な利点は下記の通りである：

i . 一貫してHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を製造する。

【 0 0 1 9 】

i i . 望ましい粒子サイズの最終製品を生じる。

【 0 0 2 0 】

i i i . 溶媒を除去する必要性を回避する。

【 0 0 2 1 】

i v . 簡単かつ迅速な濾過。

【 0 0 2 2 】

v . 大規模で操作するのが容易。

【 0 0 2 3 】

v i . 炭化水素の使用を回避する。

【 0 0 2 4 】

こうして、本発明は、アモルファスアトルバスタチンカルシウムおよびその水和物を製造するための、簡単で且つ新規な方法を提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明において使用する出発物質は、アモルファス形態および結晶形態の両者の混合物を含んでなり、従って、以下では不均一混合物と称する。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 2 6 】

従来技術の方法に比較して、本発明の主要な利点は下記の通りである：

i . 一貫してHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を製造する。

【 0 0 2 7 】

i i . 望ましい粒子サイズの最終製品を生じる。

【 0 0 2 8 】

i i i . 溶媒を除去する必要性を回避する。

【 0 0 2 9 】

i v . 簡単かつ迅速な濾過。

【 0 0 3 0 】

v . 大規模で操作するのが容易。

10

20

30

40

50

【0031】

v i . 炭化水素の使用を回避する。

【0032】

こうして、本発明は、アモルファスアトルバスタチンカルシウムおよびその水和物を製造するための、簡単で且つ新規な方法を提供する。

【0033】

本発明において使用する出発物質は、アモルファス形態および結晶形態の両者の混合物を含んでなり、従って、以下では不均一混合物と称する。

【0034】

本発明をその特別な実施形態に関して説明してきたが、一定の変形および均等物は当業者明らかであり、これらも本発明の範囲内に含まれるものである。

【実施例】

【0035】

以下の実施例により本発明を例示するが、これらは特許請求の範囲の有効範囲を制限するものではない。

【0036】

例 1

[R-(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]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩 (アモルファス・アトルバスタチンカルシウム)

アトルバスタチンの不均一混合物 (5 g) をメタノール (100 mL) に添加し、得られた反応混合物を凍結乾燥して、アモルファスアトルバスタチンを得た。モールバン (malvern) 粒子サイズ分析機によって測定した粒子サイズは、以下のパターンを与えた：

D 10	3 ミクロン
D 50	9 ミクロン
D 90	1 6 ミクロン

例 2

[1S-([1 (,)² ,6 ,8B(R^{*}),8a)]-1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ- , ,6-トリヒドロキシ-2-メチル-8-(2-メチル-1-オキシプトキシ)-1-ナフタレンヘプタン酸ナトリウム塩 (アモルファスプラバスタチン)

プラバスタチンナトリウムの不均一混合物 (5 g) をメタノール (100 mL) に添加し、得られた反応混合物を噴霧乾燥して、アモルファスプラバスタチンナトリウムを得た。こうして得られたアモルファスプラバスタチンナトリウムを、空気ジェットミルを使用して粉末に粉砕した。モールバン (malvern) 粒子サイズ分析機によって測定した粒子サイズは、以下のパターンを与えた：

D 10	3 ミクロン
D 50	1 1 ミクロン
D 90	1 9 ミクロン

例 3

3[1S-([1 (,)² ,6 ,8B(R^{*}),8a)]-1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ- , ,6-トリヒドロキシ-2-メチル-8-(2-メチル-1-オキシプトキシ)-1-ナフタレンヘプタン酸 ナトリウム塩 (アモルファスプラバスタチン)

プラバスタチンナトリウムの不均一混合物 (5 g) を水 (100 mL) に添加し、得られた反応混合物を噴霧乾燥して、アモルファスプラバスタチンナトリウムを得た。こうして得られたアモルファスプラバスタチンナトリウムを、空気ジェットミルを使用して粉末に粉砕した。モールバン (malvern) 粒子サイズ分析機によって測定した粒子サイズは、以下のパターンを与えた：

D 10	2 ミクロン
D 50	4 ミクロン
D 90	1 0 ミクロン

10

20

30

40

50

例 4

[R-(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]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩 (アモルファスアトルバスタチンカルシウム)

アトルバスタチンの不均一混合物 (5 g) をメタノール (100 mL) に添加し、得られた反応混合物を噴霧乾燥して、アモルファスアトルバスタチンを得た。

【 0 0 3 7 】

モールバン (malvern) 粒子サイズ分析機によって測定した粒子サイズは、以下のパターンを与えた：

D 10	1 ミクロン	10
D 50	6 ミクロン	
D 90	11 ミクロン	

例 5

[1S-([1 (,)² , 6 , 8B(R⁺), 8a)]-1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ- , , 6-トリヒドロキシ-2-メチル-8-(2-メチル-1-オキシプトキシ)-1-ナフタレンヘプタン酸ナトリウム塩 (アモルファスプラバスタチン)

プラバスタチンナトリウムの不均一混合物 (5 g) をメタノール (100 mL) に添加し、得られた反応混合物を凍結乾燥して、アモルファスプラバスタチンナトリウムを得た。こうして得られたアモルファスプラバスタチンナトリウムを、空気ジェットミルを使用して粉末に粉砕した。

【 0 0 3 8 】

モールバン (malvern) 粒子サイズ分析機によって測定した粒子サイズは、以下のパターンを与えた：

D 10	2 ミクロン	
D 50	8 ミクロン	
D 90	16 ミクロン	

X線粉末回折パターン (添付図面に示した図 1 および図 2) は、生成物のアモルファス特性を証明している。

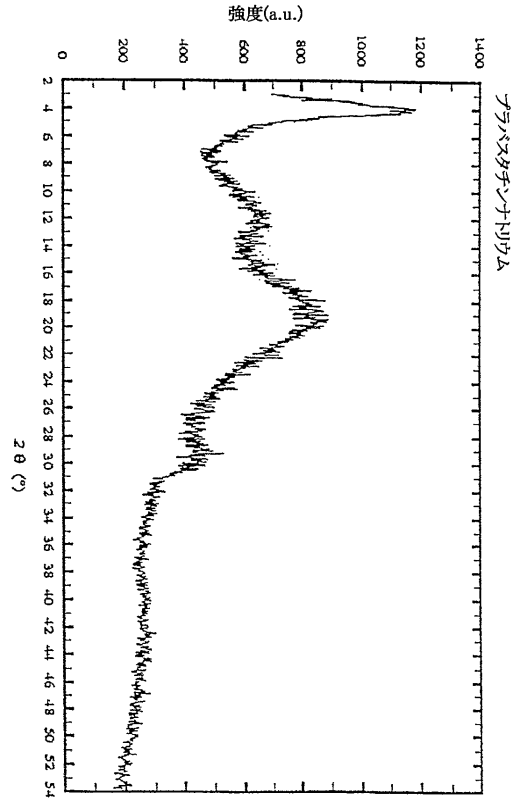
【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 9 】

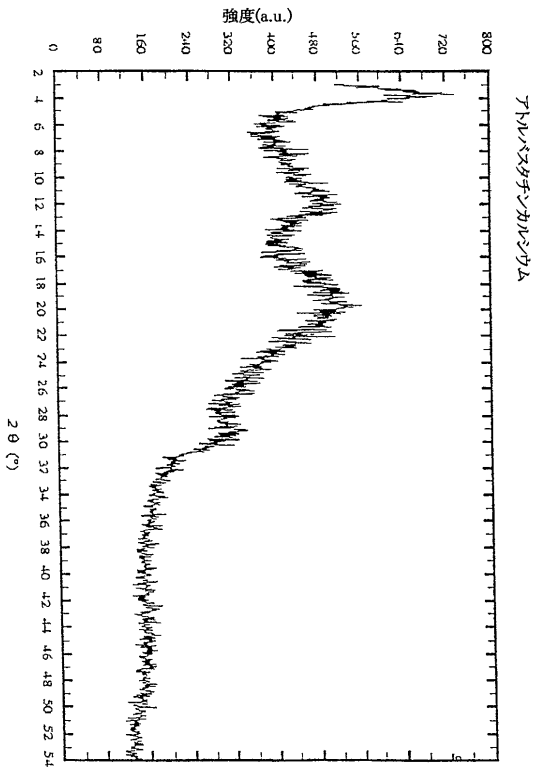
【 図 1 】 図 1 は、アモルファスアトルバスタチンカルシウムの回折図である。横軸は 2θ を表し、縦軸はピーク強度に対応する。

【 図 2 】 図 2 は、アモルファスプラバスタチンの回折図である。横軸は 2θ を表し、縦軸はピーク強度に対応する。

【 2】



【 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 207/34 (2006.01) C 0 7 D 207/34

- (74)代理人 100109830
 弁理士 福原 淑弘
- (74)代理人 100075672
 弁理士 峰 隆司
- (74)代理人 100095441
 弁理士 白根 俊郎
- (74)代理人 100084618
 弁理士 村松 貞男
- (74)代理人 100100952
 弁理士 風間 鉄也
- (72)発明者 ポールナプラジナ、アチャルヤ
 インド国、カルナタカ、バンガロア 5 6 1 2 2 9、ヘッバゴディ、トゥエンティース・ケー・
 エム・ホスール・ロード(番地なし)
- (72)発明者 マシュー、ジョイ
 インド国、カルナタカ、バンガロア 5 6 1 2 2 9、ヘッバゴディ、トゥエンティース・ケー・
 エム・ホスール・ロード(番地なし)
- (72)発明者 チャンドラッパ、ラビンドラ
 インド国、カルナタカ、バンガロア 5 6 1 2 2 9、ヘッバゴディ、トゥエンティース・ケー・
 エム・ホスール・ロード(番地なし)
- (72)発明者 スリドハラン、マドハバン
 インド国、カルナタカ、バンガロア 5 6 1 2 2 9、ヘッバゴディ、トゥエンティース・ケー・
 エム・ホスール・ロード(番地なし)
- (72)発明者 ガネシュ、サムバシバム
 インド国、カルナタカ、バンガロア 5 6 1 2 2 9、ヘッバゴディ、トゥエンティース・ケー・
 エム・ホスール・ロード(番地なし)

審査官 松本 直子

- (56)参考文献 特開昭57-002240(JP,A)
 特表平11-510486(JP,A)
 国際公開第01/028999(WO,A1)
 特表平11-509229(JP,A)
 特開2001-233766(JP,A)
 特表2005-522444(JP,A)
 特表2003-516388(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/22
 A61K 31/40
 C07C 67/52
 C07C 69/22- 69/33
 C07D 207/34