

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-298424

(P2005-298424A)

(43) 公開日 平成17年10月27日(2005.10.27)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 277/20
A61K 31/426
A61P 43/00
B01D 9/02
C07D 277/36

F I

C O 7 D 277/36
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 B O 1 D 9/02 6 O 1 K
 B O 1 D 9/02 6 O 2 B

テーマコード (参考)

4 C O 3 3
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2004-118296 (P2004-118296)

(22) 出願日 平成16年4月13日 (2004.4.13)

(71) 出願人 000209049

沢井製薬株式会社

大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号

(74) 代理人 100095832

弁理士 細田 芳徳

(72) 発明者 正垣 武志

大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製
 薬株式会社内

(72) 発明者 佐藤 智則

大阪市旭区赤川1丁目4番25号 沢井製
 薬株式会社内

Fターム(参考) 4C033 AD12 AD16 AD17 AD18 AD20
 4C086 AA01 AA03 AA04 BC82 GA15
 MA01 MA04 NA11 ZC20

(54) 【発明の名称】 エパルレスタット結晶の製造方法

(57) 【要約】

【課題】溶解度の高い単一結晶形からなるエパルレスタットのB型結晶を、効率よく、簡便に製造し得る方法及び本発明の製造方法により得られた単一結晶形のエパルレスタット結晶を含有した医薬組成物を提供すること。

【解決手段】エパルレスタットをメタノールに溶解させた後、得られた溶液を冷却して晶析させることを特徴とするエパルレスタット結晶の製造方法、及び該製造方法によりえられるエパルレスタット結晶を含有してなる医薬組成物。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エパルレスタットをメタノールに溶解させた後、得られた溶液を冷却して晶析させることを特徴とするエパルレスタット結晶の製造方法。

【請求項 2】

得られるエパルレスタット結晶が、固体¹³C核磁気共鳴スペクトルにおいて、146、141、120及び17ppmに特徴的なピークを有する請求項1記載の製造方法。

【請求項 3】

得られるエパルレスタット結晶が、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ)が7.4、11.6、11.8、12.6、13.1、13.7、14.4、14.8、16.0、16.1、17.8、19.4、19.7、21.6、21.9、22.8、23.7、24.1、25.4、26.3、27.1、29.2、29.9、31.3、34.0、34.3及び37.6°に特徴的なピークを有する請求項1又は2記載の製造方法。

【請求項 4】

請求項1～3いずれか記載の製造方法によりえられるエパルレスタット結晶を含有してなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルドース還元酵素阻害剤等として有用なエパルレスタット結晶の製造方法に関する。

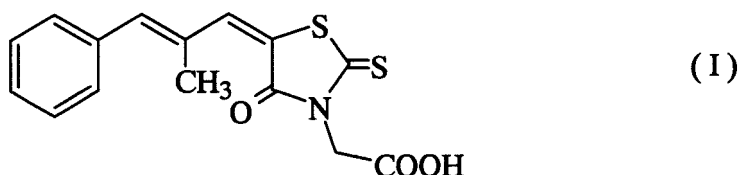
【背景技術】

【0002】

エパルレスタットは、式(I)：

【0003】

【化1】



【0004】

で表される化合物であり、アルドース還元酵素阻害剤として有用な薬剤として知られている。この化合物は、特許文献1に記載されている方法で合成され、得られた化合物はエタノール又はエタノール-水を用いた再結晶法により結晶化され、エパルレスタット結晶、エパルレスタットのエタノール溶媒和物結晶が得られることが報告されている(特許文献1、非特許文献1、2参照)。

【特許文献1】特公昭62-51955号公報(第18欄、37行～最下行)

【非特許文献1】J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 2, 1990, p.1085-1091

【非特許文献2】Tetrahedron Letters, 1989, Vol.30, No.8, p.959-962

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、上記文献には、エパルレスタットの多形結晶体の報告はなく、従ってその多形結晶体を単一の結晶形で製造する方法についても何ら言及されていない。従来公知の製造方法により得られたエパルレスタットを本発明者らが分析した結果、多形結晶体の存在が強く示唆された。そこで、種々の物理化学的分析手法により検討を進めた結果、エパルレスタット結晶に2種の多形が存在していたことを確認した。

第1のエパルレスタット結晶は、固体¹³C核磁気共鳴(NMR)スペクトルにおいて、168、148、146、142、121、118、18及び15ppmに特徴的なピークを有するものであり、本明細書では、かかる固体¹³CNMRスペクトルを有する結晶をA型結晶という。さらに、A型結晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ)が12.6、16.0、16.4、17.3、21.3、22.0、22.8、25.4、27.6、29.7、30.0、30.2、33.2、33.3及び34.1°に特徴的なピークを有する。

第2のエパルレスタット結晶は、固体¹³CNMRスペクトルにおいて、146、141、120及び17ppmに特徴的なピークを有するものであり、本明細書では、かかる固体¹³CNMRスペクトルを有する結晶をB型結晶という。さらに、B型結晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度(2θ)が7.4、11.6、11.8、12.6、13.1、13.7、14.4、14.8、16.0、16.1、17.8、19.4、19.7、21.6、21.9、22.8、23.7、24.1、25.4、26.3、27.1、29.2、29.9、31.3、34.0、34.3及び37.6°に特徴的なピークを有する。

10

【0006】

従来公知の製造方法により得られた前記のエパルレスタット原体はA型結晶又はA型とB型の混合結晶であった。

【0007】

医薬品において、多形結晶体が混在していることは、溶解度や安定性等に影響を及ぼす可能性があるため、多形結晶体を含まない所望の単一結晶性を有するエパルレスタットの製造方法が切望されている。そこで、本発明者らは様々な溶媒でエパルレスタットの結晶化を検討した結果、特定の溶媒において単一の各結晶形を効率よく、簡便に製造することに成功した。

20

【0008】

本発明の目的は、溶解度の高い単一結晶形からなるエパルレスタットのB型結晶を、効率よく、簡便に製造し得る方法を提供することにある。さらに本発明の他の目的は本発明の製造方法により得られた単一結晶形のエパルレスタット結晶を含有した医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

30

【0009】

本発明の要旨は、

〔1〕 エパルレスタットをメタノールに溶解させた後、得られた溶液を冷却して晶析させることを特徴とするエパルレスタット結晶の製造方法、及び

〔2〕 前記〔1〕記載の製造方法によりえられるエパルレスタット結晶を含有してなる医薬組成物

に関する。

【発明の効果】

【0010】

本発明により、溶解度の高い単一結晶形からなるエパルレスタットのB型結晶を、効率よく、簡便に製造することができる。また、溶解度の高い本発明の製造方法により得られたエパルレスタット結晶を含有した医薬組成物は、生物学的利用率が高く、生体内における吸収も高いという優れた効果を奏することが期待できる。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

エパルレスタットに多形結晶体が存在することは本発明において見出された全く新規な知見であり、特定の溶媒を用いてエパルレスタット結晶を晶析させることにより、結晶形の異なるエパルレスタット結晶が得られることが分かった。

【0012】

即ち、A型結晶は、エパルレスタットをエタノールに溶解させた後、得られた溶液を冷

50

却して晶析させることにより、B型結晶は、エパルレスタットをメタノールに溶解させた後、得られた溶液を冷却して晶析させることにより、それぞれ得られる。

【0013】

本発明において、晶析に供するエパルレスタットには、固体状、油状等の粗製エパルレスタットやA型とB型の混合結晶を用いることができ、また、A型結晶を得る場合にはエパルレスタットのB型結晶を、B型結晶を得る場合にはエパルレスタットのA型結晶を、それぞれ用いてもよい。

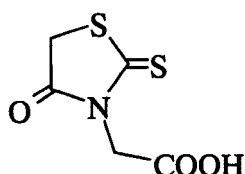
【0014】

エパルレスタットは、例えば、特公昭62-51955号公報に記載の方法により、式(II)：

10

【0015】

【化2】



(II)

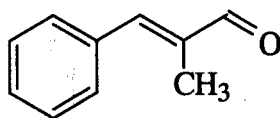
【0016】

で示される化合物と一般式(III)：

20

【0017】

【化3】



(III)

【0018】

で示される化合物との反応により、製造することができる。

【0019】

結晶の製造にあたりエパルレスタットの使用量は、エタノール又はメタノールに溶解させる際の温度によって異なるため一概には決定できないが、溶解させる温度において、飽和溶液となるまで溶解させることが好ましい。または、エパルレスタットを過飽和になるまで溶解させ、熱濾過等により不溶分を除去し、飽和溶液としてもよい。

30

【0020】

A型結晶を製造する場合に、エパルレスタットをエタノールに溶解させる温度は、幾何異性体(Z,Z異性体)の生成を防止する観点から、40~78℃が好ましく、55~75℃がより好ましい。また、溶液を冷却し、結晶を析出させる温度は特に限定されないが、エタノール溶媒和物の生成を防止する観点から、10~40℃が好ましく、15~30℃がより好ましい。

【0021】

一方、B型結晶を製造する場合に、エパルレスタットをメタノールに溶解させる温度は、幾何異性体(Z,Z異性体)の生成を防止する観点から、40~64℃が好ましく、55~60℃がより好ましい。また、溶液を冷却し、結晶を析出させる温度は特に限定されないが、結晶多形の混合を防止する観点から、0~40℃が好ましく、0~25℃がより好ましい。

40

【0022】

A型結晶及びB型結晶のいずれを製造する場合においても、結晶を析出させる際には、安定な結晶形に転移させる観点から、温度を一定に保ち、溶液を攪拌することが好ましい。

【0023】

50

一般的に、医薬品の場合、溶解度が生体内における吸収及び生物学的利用率に大きな影響を与えることが知られており、難溶性の医薬化合物においては、溶解度を向上させる方法が検討され、多数報告されている。従来、エパルレスタットは難溶性の化合物として知られており、溶解度の改善が望まれているが、驚くべきことに本発明により製造されるエパルレスタットのB型結晶は、従来の結晶化法により得られたエパルレスタットのA型結晶又はA型とB型の混合結晶よりも高い溶解度を有する。

【0024】

従って、本発明ではさらに、本発明により製造されたエパルレスタットのB型結晶を含有した医薬組成物を提供する。前記の如く、溶解度の高い単一の結晶形からなるエパルレスタットのB型結晶を含有した本発明の医薬組成物は、生体内における吸収及び生物学的利用率が高いという優れた効果を奏することが期待される。

10

【0025】

本発明の医薬組成物の形状は、錠剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、丸剤、懸濁剤、貼付剤、シロップ剤等のいずれであってもよく、医薬品に通常用いられる担体、賦形剤、希釈剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤等の添加剤を適宜含有してもよい。

【0026】

医薬組成物は、本発明により製造されたエパルレスタットのB型結晶が用いられる以外は、その形状等に応じて、通常と同様に製造することができ、エパルレスタットのB型結晶の添加時期や添加方法についても特に限定されない。従って、医薬組成物中のエパルレスタット結晶の含有量も、その形状、目的等に応じて適宜選択することができる。

20

【実施例】

【0027】

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例等によりなんら限定されるものではない。

【0028】

参考例1〔A型結晶の製造〕

エパルレスタット214mgに、エタノール15mlを添加し、加熱還流下、攪拌しながら、エパルレスタットを溶解させた。その後、内温を徐々に表1に示す晶析温度に下げ、同温度を維持しながらさらに15時間攪拌した。攪拌後、析出した結晶を吸引濾取し、減圧乾燥して、表1に示す収率で、エパルレスタットのオレンジ結晶を得た。なお、本明細書において、晶析温度とは、結晶が析出を開始した温度ではなく、晶析中一定に保持した温度をいう。得られた結晶の固体¹³C NMRスペクトル及び粉末X線回折パターンを図1～3に示す。なお、図2の粉末X線回折パターンについては、ピークの詳細を表2に示す。これらの結果から、得られた結晶はいずれもA型結晶であることが分かる。

30

【0029】

実施例1〔B型結晶の製造〕

エパルレスタット214mgに、メタノール15mlを添加し、加熱還流下、攪拌しながら、エパルレスタットを溶解させた。その後、内温を徐々に表1に示す晶析温度に下げ、同温度を維持しながらさらに15時間攪拌した。攪拌後、析出した結晶を吸引濾取し、減圧乾燥して、表1に示す収率で、エパルレスタットの黄色結晶を得た。得られた結晶の固体¹³C NMRスペクトル及び粉末X線回折パターンを図4～7に示す。なお、図5の粉末X線回折パターンについては、ピークの詳細を表3に示す。これらの結果から、得られた結晶はいずれもB型結晶であることが分かる。

40

【0030】

なお、固体¹³C NMRスペクトル及び粉末X線回折パターンの測定方法は以下の通りである。

【0031】

〔固体¹³C NMRスペクトル〕

各結晶形の固体NMRスペクトルを、プローブにMASVTN500SBを装備したBruker ADVANC

50

E500 装置を用いて、125.76 MHz で操作して記録する。Kel-Fキャップを備えた4 mmの酸化ジルコニウムMASローターに固体を充填し、そのローターを約8 kHzで回転させる。

傾斜的にパルスをかけるramp64法を用いて、Hartmann-Hahn条件下交差分極を行い(CP接触時間1.75ミリ秒、繰り返し時間4秒)、TOSS法によりスピニングサイドバンドを除いた¹³C MASスペクトルを獲得する。なお、プロトンチャンネルのデカップリングはTPPM法を用いる。標準物質であるグリシン(アルドリッチ社製、Lot.No. 11923LA)のカルボキシレートシグナルを176.03 ppmに設定し、外部基準として化学シフトを測定する。

【0032】

10

〔粉末X線回折パターン〕

粉末X線回折分析装置(RINT2000; リガク製)を用いて測定する。システムには、Cu K-ALPHA 1の放出を提供するために40 kV及び40 mAに維持した銅X線源と検出器を使用する。

発散スリット0.5°、散乱スリット0.5°及び0.15 mm幅の受光スリットを使用してビームを制御する。0.02°/ポイントの段階走査で、5秒/ポイントの計算時間を用いて5°から40°の2θのデータを収集する。

【0033】

【表1】

	溶 媒	結晶形	晶 析 温 度		
			40℃	室温 (25-28℃)	10℃
参考例1	エタノール	A型	46%	59%	—
実施例1	メタノール	B型	74%	75%	84%

20

【0034】

【表 2】

回折角度 (2θ)	相対強度
7.88	w
12.58	vs
16.02	w
16.40	w
16.86	w
17.26	vs
21.26	m
22.00	m
22.82	w
24.88	w
25.36	vs
25.58	w
27.64	w
29.66	w
29.98	vs
30.16	w
33.16	w
33.30	m
34.12	w
36.52	w

10

20

注) 相対強度

w ; 弱い ($1 \leq w < 5$)m ; 中程度 ($5 \leq m < 20$)s ; 強い ($20 \leq s < 40$)vs ; 非常に強い ($40 \leq vs \leq 100$)

【 0 0 3 5 】

【表 3】

回折角度 (2θ)	相対強度	回折角度 (2θ)	相対強度
7.36	VS	24.94	m
7.82	m	25.36	VS
11.62	m	26.34	m
11.82	m	27.08	VS
12.56	S	27.70	m
13.10	VS	28.54	m
13.70	S	29.20	m
14.42	VS	29.90	m
14.82	VS	30.42	m
15.96	m	31.32	S
16.14	m	31.66	m
17.18	W	32.58	m
17.84	m	32.74	m
19.38	VS	32.90	m
19.74	S	33.98	m
20.80	W	34.26	m
21.56	VS	35.18	m
21.90	VS	35.54	m
22.82	m	36.34	m
23.72	m	37.62	m
24.14	VS		

10

20

注) 相対強度

w ; 弱い ($1 \leq w < 5$)m ; 中程度 ($5 \leq m < 20$)s ; 強い ($20 \leq s < 40$)VS ; 非常に強い ($40 \leq VS \leq 100$)

【0036】

試験例〔溶解度試験〕

1. 検量線の作成

エパルレスタット (A型とB型の混合結晶) 10mgを精密に量り取り、後述のHPLC測定条件に記載の移動相に溶解させ、100μg/mlの溶液を得た。得られた溶液をそれぞれ、化合物の濃度が5、10、50、100μg/mlになるように移動相で希釈し、調製した。これにより下記のHPLC測定条件にしたがって標準の検量線を作成した。

30

【0037】

2. 1 崩壊試験法第2液

エパルレスタットA型結晶、B型結晶及びA型とB型の混合結晶をそれぞれ乳鉢ですりつぶした後、20mgを精密に量り取り、50ml容の褐色ナスフラスコに移した。日本薬局方に従って調製した崩壊試験法の第2液25mLを添加し、20で60分間攪拌した。攪拌後、この懸濁液を濾過し、濾液を10倍に希釈した溶液を試料として、下記の測定条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) のピーク面積を測定した。濃度は、ピーク面積及び先に作成した検量線を用いて算出した。結果を表4に示す。

40

【0038】

2. 2 リン酸二水素カリウム緩衝液 (pH 8.0)

エパルレスタットA型結晶、B型結晶及びA型とB型の混合結晶をそれぞれ乳鉢ですりつぶした後、20mgを精密に量り取り、50ml容の褐色ナスフラスコに移した。日本薬局方に従って調製したリン酸二水素カリウム緩衝液 (pH 8.0) 25mLを添加し、20で60分間攪拌した。攪拌後、この懸濁液を濾過し、濾液を10倍に希釈した溶液を試料として、下記の測定条件でHPLCのピーク面積を測定した。濃度は、ピーク面積及び先に作成した検量線を用いて算出した。結果を表4に示す。

50

【 0 0 3 9 】

2 . 3 水 (H P L C 用 超 純 水)

エパルレスタット A 型 結 晶、B 型 結 晶 及 び A 型 と B 型 の 混 合 結 晶 を そ れ ぞ れ 乳 鉢 で す り つ ぶ し た 後、2 0 m g を 精 密 に 量 り 取 り、5 0 m l 容 の 褐 色 ナ ス フ ラ ス コ に 移 し た。水 (H P L C 用 超 純 水) 2 5 m l を 添 加 し、2 0 で 6 0 分 間 攪 拌 し た。攪 拌 後、こ の 懸 濁 液 を 濾 過 し、濾 液 を 1 0 倍 に 希 釈 し た 溶 液 を 試 料 と し て、下 記 の 測 定 条 件 で H P L C の ピ ーク 面 積 を 測 定 し た。濃 度 は、ピーク面 積 及 び 先 に 作 成 し た 検 量 線 を 用 い て 算 出 し た。結 果 を 表 4 に 示 す。

【 0 0 4 0 】

〔 H P L C 測 定 条 件 〕

検 出 波 長 : 294 n m

カ ラ ム : Quicksorb 5 μ (4 . 6 m m \times 1 5 0 m m)

カ ラ ム 温 度 : 3 5 付 近

移 動 相 : 0.05mol/l リン酸二水素カリウム / アセトニトリル混液 (1 3 : 7)

流 量 : 1 . 0 m l / m i n

注 入 量 : 1 0 μ l

10

【 0 0 4 1 】

【 表 4 】

結 晶	崩壊試験法第 2 液	リン酸二水素カリウム緩衝液 (pH 8)	水
A 型 結 晶	265 μ g/ml	139 μ g/ml	15.0 μ g/ml
B 型 結 晶	279 μ g/ml	170 μ g/ml	24.5 μ g/ml
A 型 と B 型 の 混 合 結 晶	175 μ g/ml	121 μ g/ml	7.7 μ g/ml

20

注) 溶解度は、10倍に希釈した値ではなく実際の溶解度を示す。

【 0 0 4 2 】

以上の結果より、エパルレスタットを特定の溶媒を用いて結晶化することにより、所望の単一結晶形からなるエパルレスタット結晶を簡便に得ることができ、また単一の結晶形からなるエパルレスタット結晶は混合結晶に比べて、また B 型結晶は A 型結晶に比べて、それぞれ高い溶解度を示していることが分かる。

30

【 産 業 上 の 利 用 可 能 性 】

【 0 0 4 3 】

本発明により得られるエパルレスタット結晶は、アルドース還元酵素阻害剤として、慢性糖尿病の合併症の予防及び治療等に好適に用いることができる。

【 図 面 の 簡 単 な 説 明 】

【 0 0 4 4 】

【 図 1 】 図 1 は、参考例 1 において、4 0 で析出させて得られた結晶の固体¹³C N M R スペクトルである。

40

【 図 2 】 図 2 は、参考例 1 において、4 0 で析出させて得られた結晶の粉末 X 線回折パターンである。

【 図 3 】 図 3 は、参考例 1 において、室温で析出させて得られた結晶の固体¹³C N M R スペクトルである。

【 図 4 】 図 4 は、実施例 1 において、4 0 で析出させて得られた結晶の固体¹³C N M R スペクトルである。

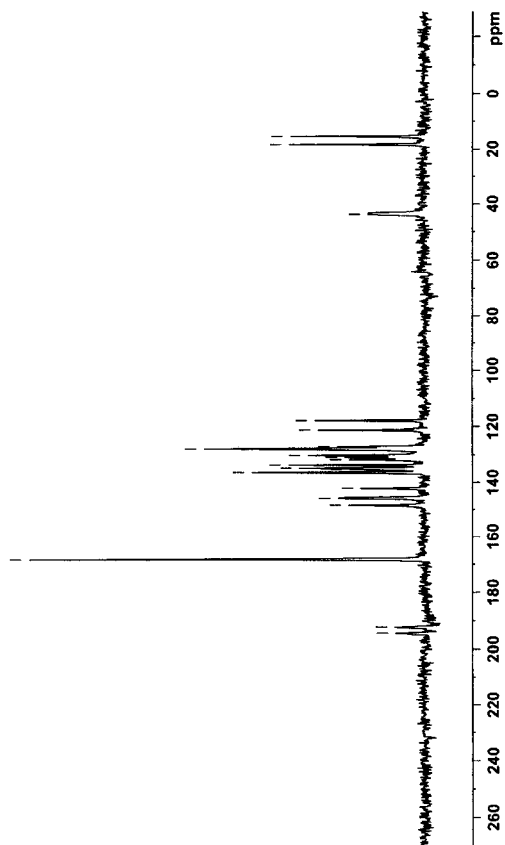
【 図 5 】 図 5 は、実施例 1 において、4 0 で析出させて得られた結晶の粉末 X 線回折パターンである。

50

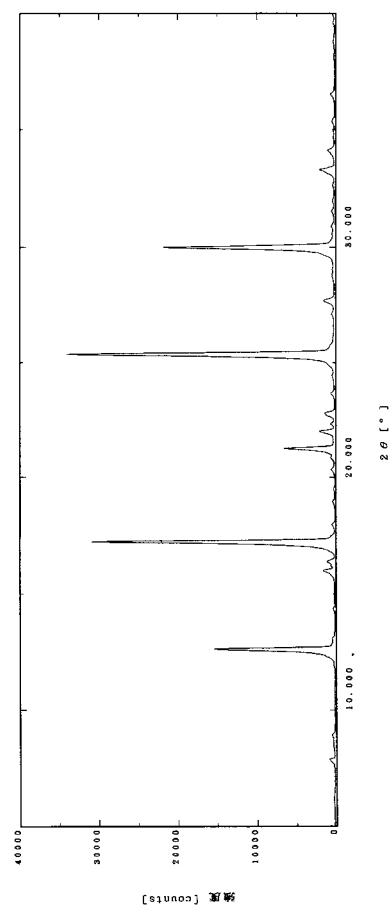
【図 6】図 6 は、実施例 1 において、室温で析出させて得られた結晶の固体 ^{13}C NMR スペクトルである。

【図 7】図 7 は、実施例 1 において、10 で析出させて得られた結晶の固体 ^{13}C NMR スペクトルである。

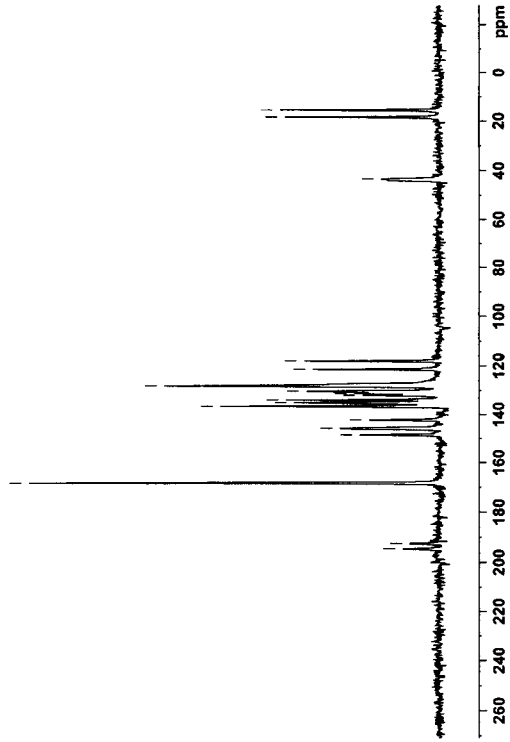
【図 1】



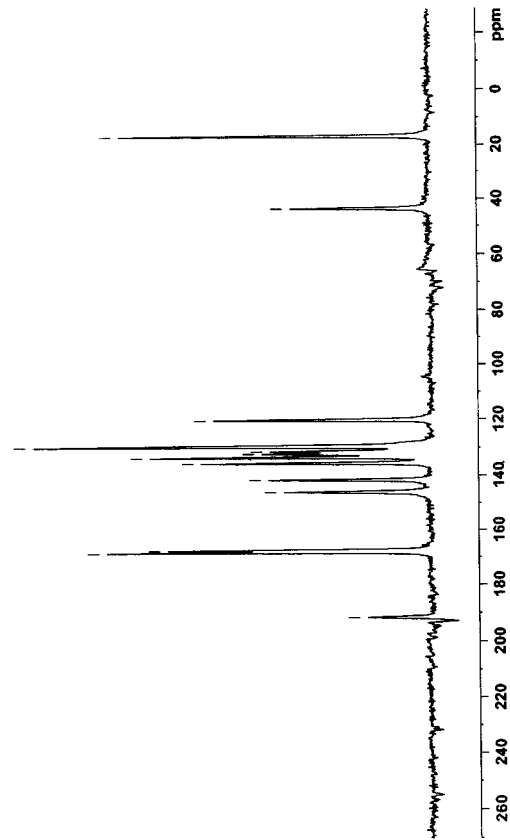
【図 2】



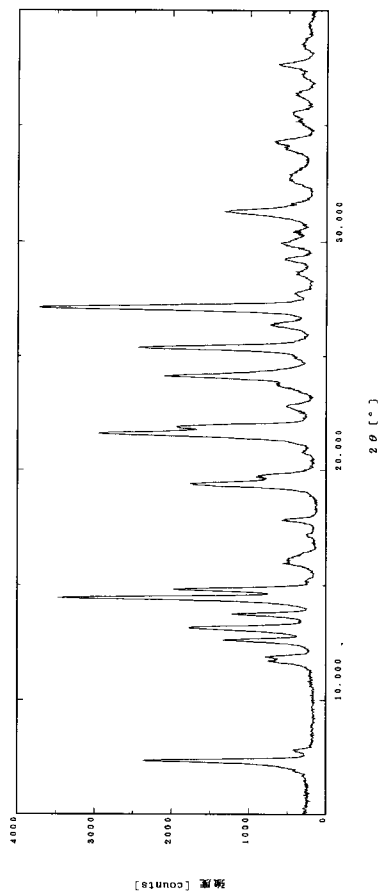
【 図 3 】



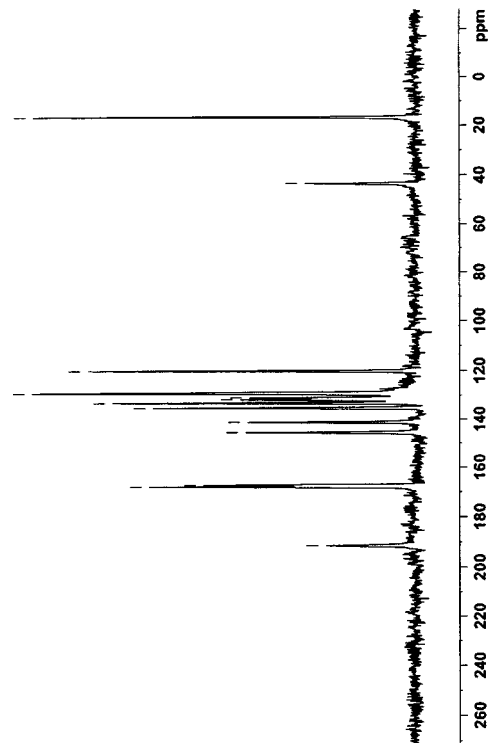
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】

