

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1536999 B

(45) 授权公告日 2012.08.08

(21) 申请号 02815132.1

A61P 43/00 (2006.01)

(22) 申请日 2002.07.25

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

01810756.5 2001.08.03 EP

US 6124340 A, 2000.09.26, 说明书第5栏第30行-第10栏第60行, 权利要求1-20.

US 4739073 A, 1998.04.19, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2004.02.02

审查员 张婷

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2002/008276 2002.07.25

(87) PCT申请的公布数据

W02003/013512 EN 2003.02.20

(73) 专利权人 西巴特殊化学品控股有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 P·A·范德沙亚夫 C·马科利

M·谢拉吉维茨 A·伯克哈德

H·沃勒布 A·沃勒布

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 邹雪梅 刘冬

(51) Int. Cl.

A61K 31/405 (2006.01)

C07D 209/24 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 5 页

(54) 发明名称

氟伐他汀钠的晶形

(57) 摘要

发现了在下文中被称为 C、D、E 和 F 型多晶型物的氟伐他汀钠水合物的新晶形。此外, 本发明涉及制备这些晶形的方法、制备高结晶的 A 型氟伐他汀钠的方法、以及包含这些晶形的药物组合物。

1. 一种表现出具有以 d- 值($\text{\AA}$)表示的如下特征峰的特征性 X- 射线粉末衍射图的 (±)-7-(3-(4- 氟苯基)-1-(1- 甲基乙基)-1H- 吡啶-2- 基)-3,5- 二羟基-6- 庚烯酸单钠盐的结晶多晶型物:

24.6(vs), 12.5(w), 8.3(vs), 7.4(vw), 6.2(m), 4.97(w), 4.85(vw), 4.52(vw), 4.40(vw), 4.14(vw), 3.96(vw), 3.41(vw), 3.10(vs), 其中 (vs) = 非常强的强度; (m) = 中等强度; (w) = 弱的强度; 和 (vw) = 非常弱的强度.

2. 一种如权利要求 1 所述的结晶多晶型物的制备方法, 其中将氟伐它汀钠与具有规定相对湿度 30 至 50% 的大气相接触.

3. 如权利要求 2 所述的方法, 用于制备如权利要求 1 所述的结晶多晶型物, 其中所说的相对湿度为 35 至 50%.

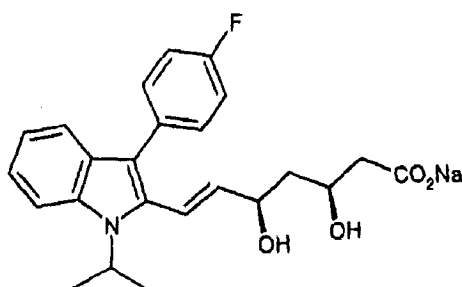
4. 一种药用组合物, 其含有有效量的如权利要求 1 所述的结晶多晶型物, 和可药用载体.

氟伐他汀钠的晶形

[0001] 本发明涉及氟伐他汀钠的新晶形、其制备方法以及含有这些晶形的药物组合物。

[0002] 氟伐他汀钠是已知的，其化学名为 (±)-7-(3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基)-3,5-二羟基-6-庚烯酸单钠盐。氟伐他汀钠是 3R,5S- 和 3S,5R- 二羟基对映异构体的外消旋混合物并具有下面的结构式：

[0003]



[0004] 氟伐他汀钠是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 的抑制剂并被用于降低血液胆固醇水平。

[0005] 在 US-A-4, 739, 073 中公开了氟伐他汀及其钠盐。在该专利中，氟伐他汀是通过冷冻干燥而获得的。WO-A-97/49681 及其美国的等同专利 US-A-6, 124, 340 描述对氟伐他汀钠的冷冻干燥得到了被称为 A 型的晶形物质和无定形物质的混合物，还公开了一种称作 B 型的新晶形。如这些专利所述的那样通过冷冻干燥所获得的 A 型的估算量为约 50%。B 晶形或是通过包含 A 型物质的材料在有机溶剂和水的混合浆液中的转化获得的，或是通过从有机溶剂和水混合物中结晶而获得的。该专利还描述了 B 型的吸湿性低于氟伐他汀钠的 A 型或无定形形式，其改善了该化合物的处理和储存。但是，仍然需要一种吸湿性低于 A 型并可由水性溶液来获得的新晶形。

[0006] 我们现在出人意料地发现，氟伐他汀钠可以被制备成具有改善的稳定性的新型结晶水合物，并且该新型结晶水合物可由水性溶液获得，不存在残留有机溶剂的风险。这些在这里被称为 C、D、E 和 F 型的新型结晶水合物更不易受空气湿度的影响并表现出高稳定性并且在正常的环境湿度水平下易于处理。氟伐他汀钠的该新晶形是水含量为 3 至 32% 的新型水合物。

[0007] 因此，本发明提供了如下的氟伐他汀钠的新晶形：

[0008] 一种表现出具有以 d-值($\text{\AA}$)表示的如下特征峰的特征性 X-射线粉末衍射图的 (±)-7-(3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基)-3,5-二羟基-6-庚烯酸单钠盐的结晶多晶型物，在这里被称为 C 型：

[0009] 23.8(vs), 11.8(w), 7.8(vs), 7.6(vw), 7.4(vw), 6.4(vw), 6.1(vw), 5.90(w), 5.00(vw), 4.88(w), 4.73(m), 4.56(w), 4.40(vw), 4.12(vw), 4.03(vw), 3.96(vw), 3.50(vw), 3.36(vw), 2.93(vw), 在这里和下文中，括号中的缩写指的是：(vs) = 非常强的强度；(s) = 强的强度；(m) = 中等强度；(w) = 弱的强度；和 (vw) = 非常弱的强度。图 2 描述了 C 型的特征性 X-射线粉末衍射图。

[0010] 一种表现出具有以 d-值($\text{\AA}$)表示的如下特征峰的特征性 X-射线粉末衍射图的

(±)-7-(3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基)-3,5-二羟基-6-庚烯酸单钠盐的结晶多晶型物,在这里被称为 D 型:

[0011] 24.6(vs), 12.5(w), 8.3(vs), 7.4(vw), 6.2(m), 4.97(w), 4.85(vw), 4.52(vw), 4.40(vw), 4.14(vw), 3.96(vw), 3.41(vw), 3.10(vw), 图 3 描述了 D 型的特征性 X-射线粉末衍射图。

[0012] 一种表现出具有以 d-值($\text{\AA}$)表示的如下特征峰的特征性 X-射线粉末衍射图的 (±)-7-(3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基)-3,5-二羟基-6-庚烯酸单钠盐的结晶多晶型物,在这里被称为 E 型:

[0013] 27.6(m), 13.9(vw), 9.2(m), 8.5(vw), 8.1(vw), 7.4(vw), 6.9(s), 6.1(vw), 4.98(m), 4.77(m), 4.63(m), 4.15(w), 4.03(w), 3.97(vw), 3.52(vw), 3.33(vw), 3.08(vw), 2.99(vw), 图 4 描述了 E 型的特征性 X-射线粉末衍射图。

[0014] 一种表现出具有以 d-值($\text{\AA}$)表示的如下特征峰的特征性 X-射线粉末衍射图的 (±)-7-(3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基)-3,5-二羟基-6-庚烯酸单钠盐的结晶多晶型物,在这里被称为 F 型:

[0015] 29.6(w), 14.8(vw), 9.9(w), 8.6(vw), 8.3(vw), 7.4(s), 6.6(vw), 6.2(vw), 5.93(w), 5.03(m), 4.94(m), 4.35(vw), 4.23(w), 3.98(vw), 3.54(vw), 2.98(vw), 图 5 描述了 F 型的特征性 X-射线粉末衍射图。

[0016] 此外,本发明还涉及制备 C、D、E、F 型的方法。

[0017] C、D、E 和 F 型可以按照将氟伐他汀钠与具有规定相对湿度的大气相接触的方法来进行制备。

[0018] 氟伐他汀钠的 C 型一般可用结晶的 A、D、E、F 型或无定形的氟伐他汀钠、或其混合物来进行制备,例如可通过使其在约 15 至 25% 的相对湿度条件下进行平衡(例如 6 至 24 小时)来进行制备。估算的水含量通常为 3-6%。

[0019] 氟伐他汀钠的 D 型一般可以用结晶的 A、C、E、F 型或无定形的氟伐他汀钠、或其混合物来进行制备,例如可通过将其在约 30 至 50% 的相对湿度条件下进行平衡(例如 6 至 24 小时)来进行制备。估算的水含量通常为 6-12%。

[0020] 氟伐他汀钠的 E 型一般可以用结晶的 A、C、D、F 型或无定形的氟伐他汀钠、或其混合物来进行制备,例如可通过使其在约 55 至 75% 的相对湿度条件下进行平衡(例如几天)来进行制备。估算的水含量通常为 15-22%。

[0021] 氟伐他汀钠的 F 型一般可以用结晶的 A、C、D、E 型或无定形的氟伐他汀钠、或其混合物来进行制备,例如可通过使其在约 80 至 90% 的相对湿度条件下进行平衡(例如几天)来进行制备。估算的水含量通常为 24-32%。

[0022] 相对空气湿度的微小变化可能会造成 X-射线粉末衍射图特征峰 d-值的微小偏差。例如,在 35% 的相对湿度下制备的结晶 D 型氟伐他汀钠在 24.6(vs), 12.5(w), 8.3(vs) 和 6.2(m) 表现出以 d-值($\text{\AA}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰,而在 50% 的相对湿度下制备的样品在 26.2(vs), 13.2(w), 8.9(vs) 和 6.7(m) 表现出以 d-值($\text{\AA}$)表示的 X-射线粉末衍射特征峰,见图 6。

[0023] 因此,本发明还涉及 (±)-7-(3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基)-3,5-二羟基-6-庚烯酸单钠盐的结晶多晶型物,其在 X-射线粉末衍射图中

以 d -值($\text{\AA}$)表示的特征峰可具有范围为 24.6-26.2(vs)、12.5-13.2(w)、8.3-8.9(vs) 和 6.2-6.7(m) 的微小偏差,该偏差取决于 35 至 50% 的相对湿度,其中 (vs) = 非常强的强度; (m) = 中等强度; (w) = 弱的强度。

[0024] 本发明的另一个目的是含有有效量 C、D、E 或 F 型结晶多晶型以及可药用载体的药物组合物。

[0025] 多晶型可以以单一组分或混合物的形式被使用。

[0026] 对于包含氟伐他汀钠的药物组合物而言,以氟伐他汀钠的总量为基础,其优选地包含 25-100% 重量,尤其是 50-100% 重量的至少一种该新晶形。优选地,氟伐他汀钠该新型多晶型的量为 75-100% 重量,尤其是 90-100% 重量。十分优选的数量是 95-100% 重量。

[0027] 下面的实施例对本发明进行了更详细的说明。所给的温度是摄氏度。

[0028] 实施例 2 :C 型多晶型的制备

[0029] 将 100mg 氟伐他汀钠 A 样品在 X-射线衍射计中在约 20% 相对湿度的条件下平衡 12 小时。这种相对湿度足以引起 C 型的结晶,见图 2。

[0030] 实施例 3 :D 型多晶型的制备

[0031] 将通过冷冻干燥获得的 5 克氟伐他汀钠样品在环境温度下在 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 饱和溶液之上存放约 12 小时,即将其在约 33% 相对湿度条件下存放约 12 小时。所得的样品是晶状的并相应于 D 型氟伐他汀钠,见图 3。

[0032] 实施例 4 :E 型多晶型的制备

[0033] 将 100mg 氟伐他汀钠 A 样品在 X-射线衍射计中在约 65% 的相对湿度条件下进行平衡。这种相对湿度足以引起 E 型的结晶,见图 4。

[0034] 实施例 5 :F 型多晶型的制备

[0035] 将 100mg 氟伐他汀钠 A 样品在 X-射线衍射计中在约 85% 的相对湿度条件下进行平衡。这种相对湿度足以引起 F 型的结晶,见图 5。

[0036] 实施例 6 :

[0037] 在正常的环境湿度条件下将 0.5 克 A 型氟伐他汀钠和 0.5 克 D 型氟伐他汀钠的混合物在研钵中进行合并,得到一种均匀的米白色粉末。X-射线粉末衍射测量表明该物质是结晶纯的 D 型氟伐他汀钠。

[0038] 附图简要说明

[0039] 图 2 是 C 型的特征性 X-射线粉末衍射图。

[0040] 图 3 是 D 型的特征性 X-射线粉末衍射图。

[0041] 图 4 是 E 型的特征性 X-射线粉末衍射图。

[0042] 图 5 是 F 型的特征性 X-射线粉末衍射图。

[0043] 图 6 表明在 35 和 50% 的相对空气湿度下测定的 D 型特征性 X-射线粉末衍射图之间的微小偏差。

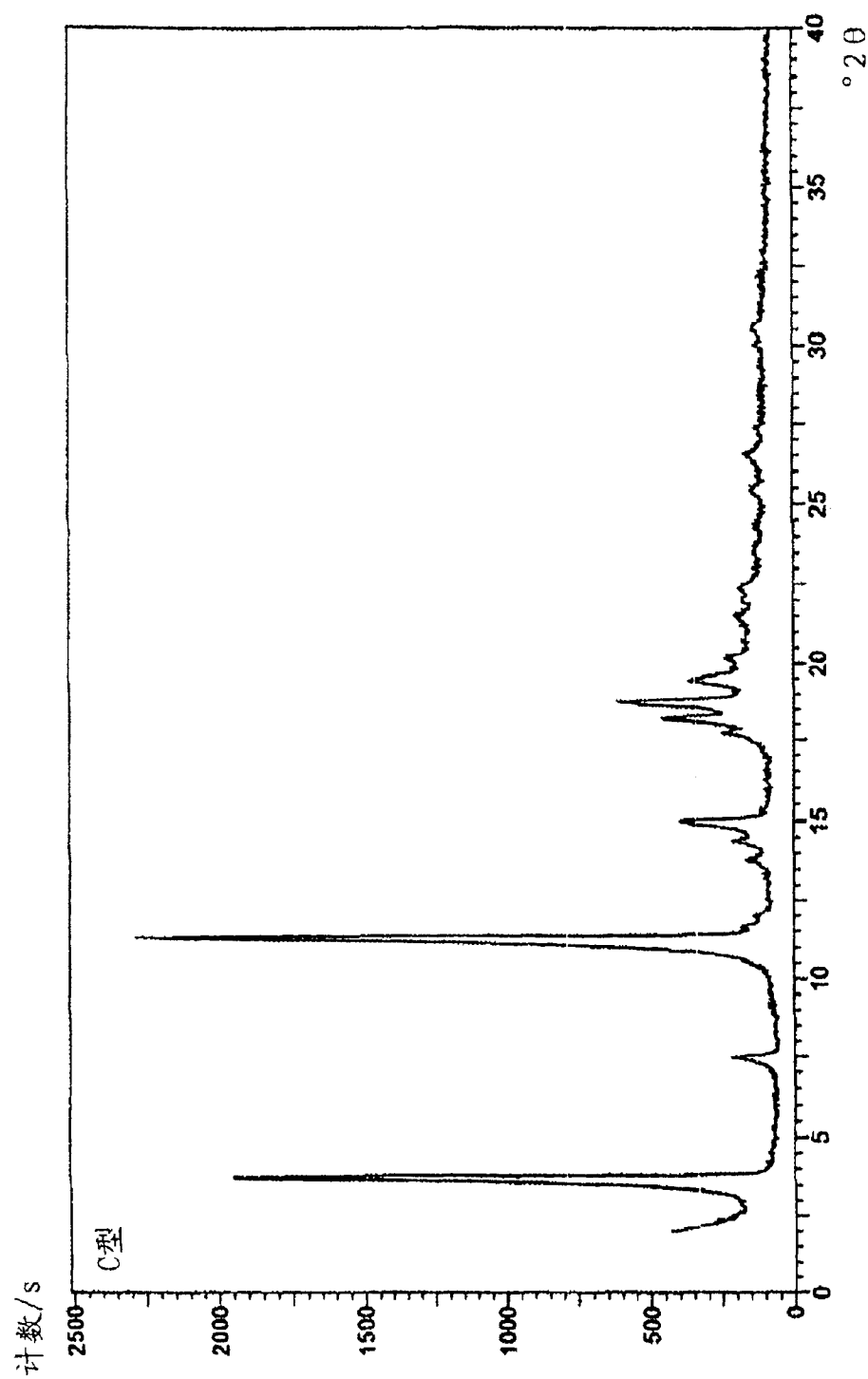


图 2

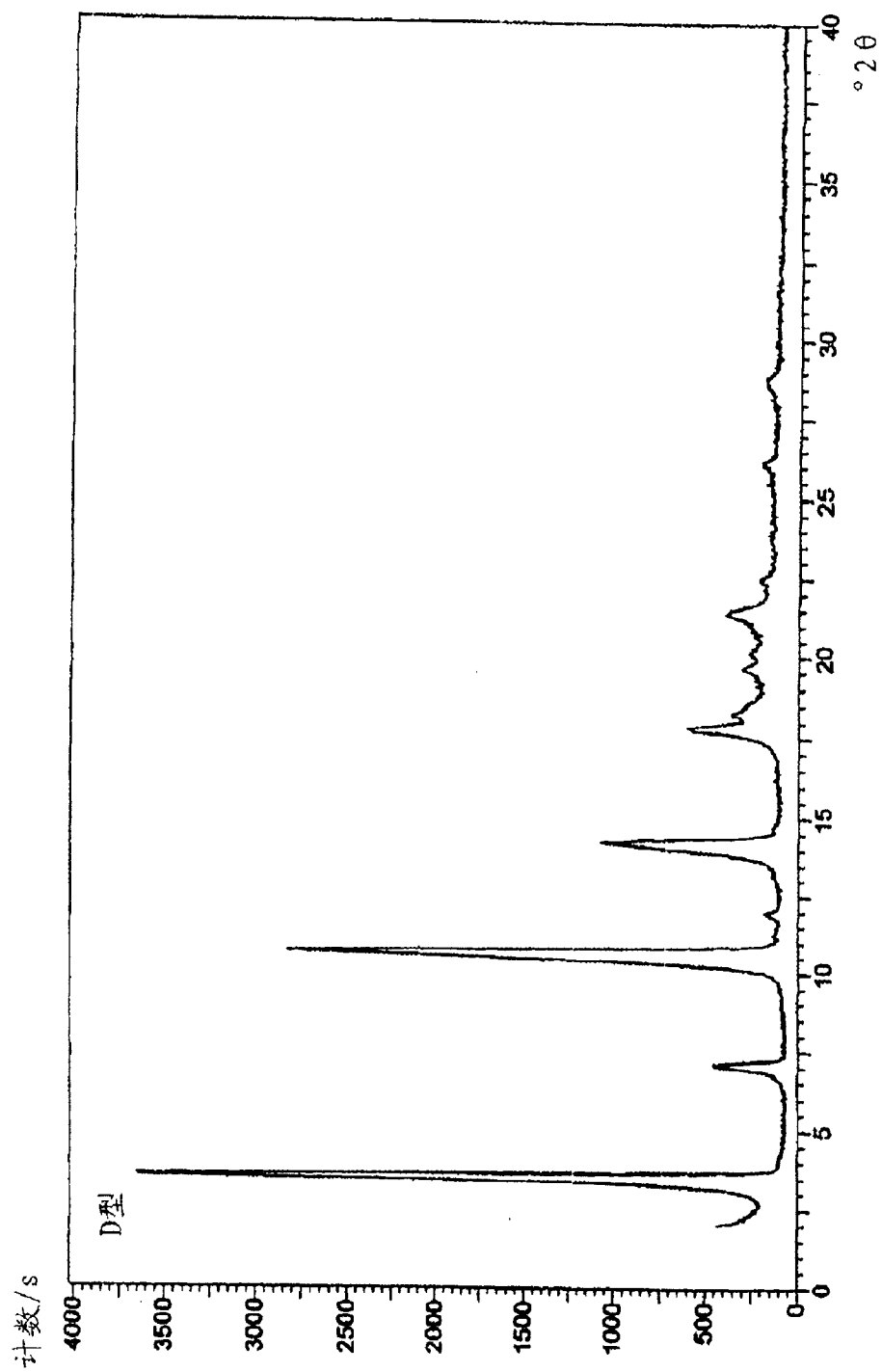


图 3

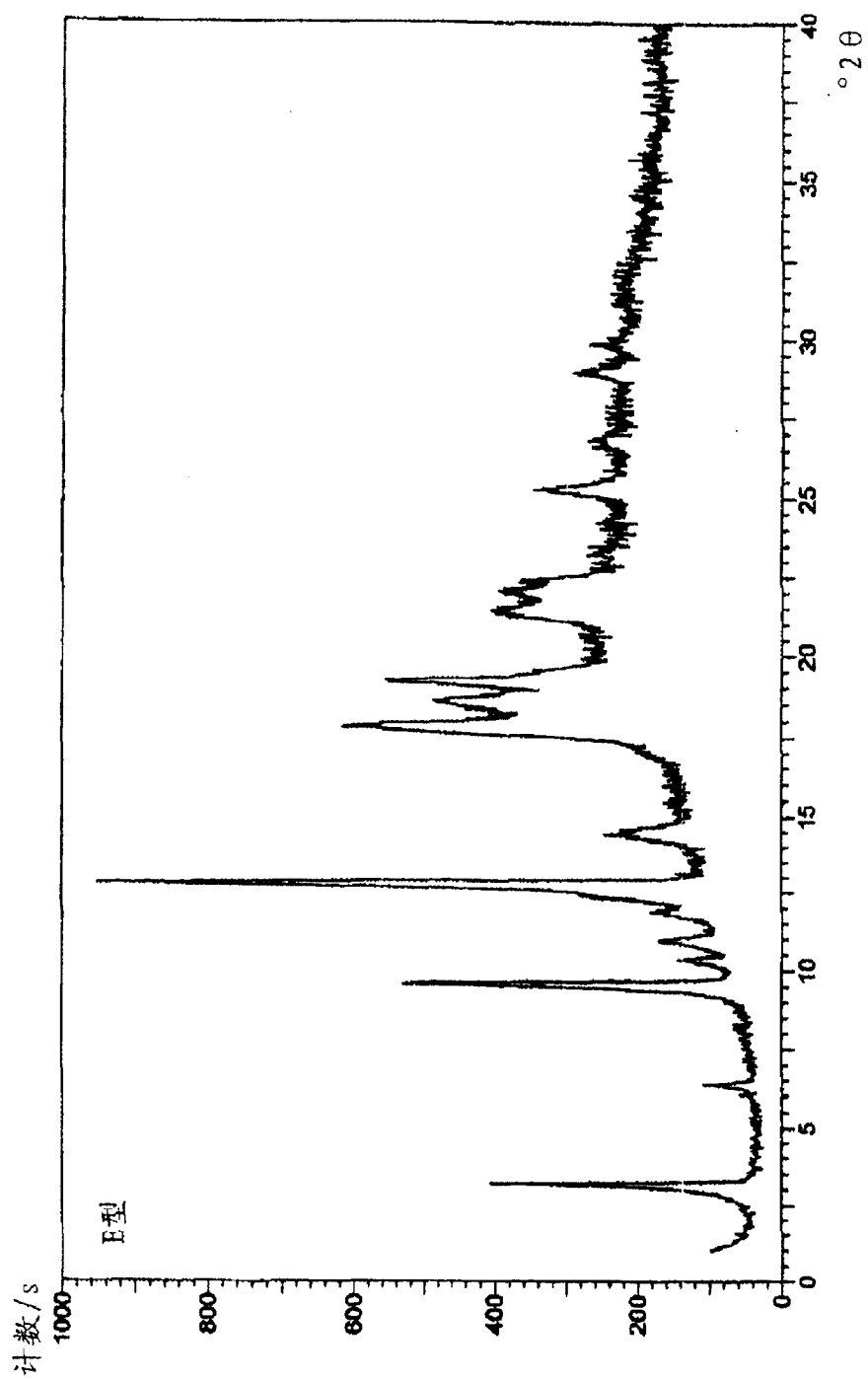


图 4

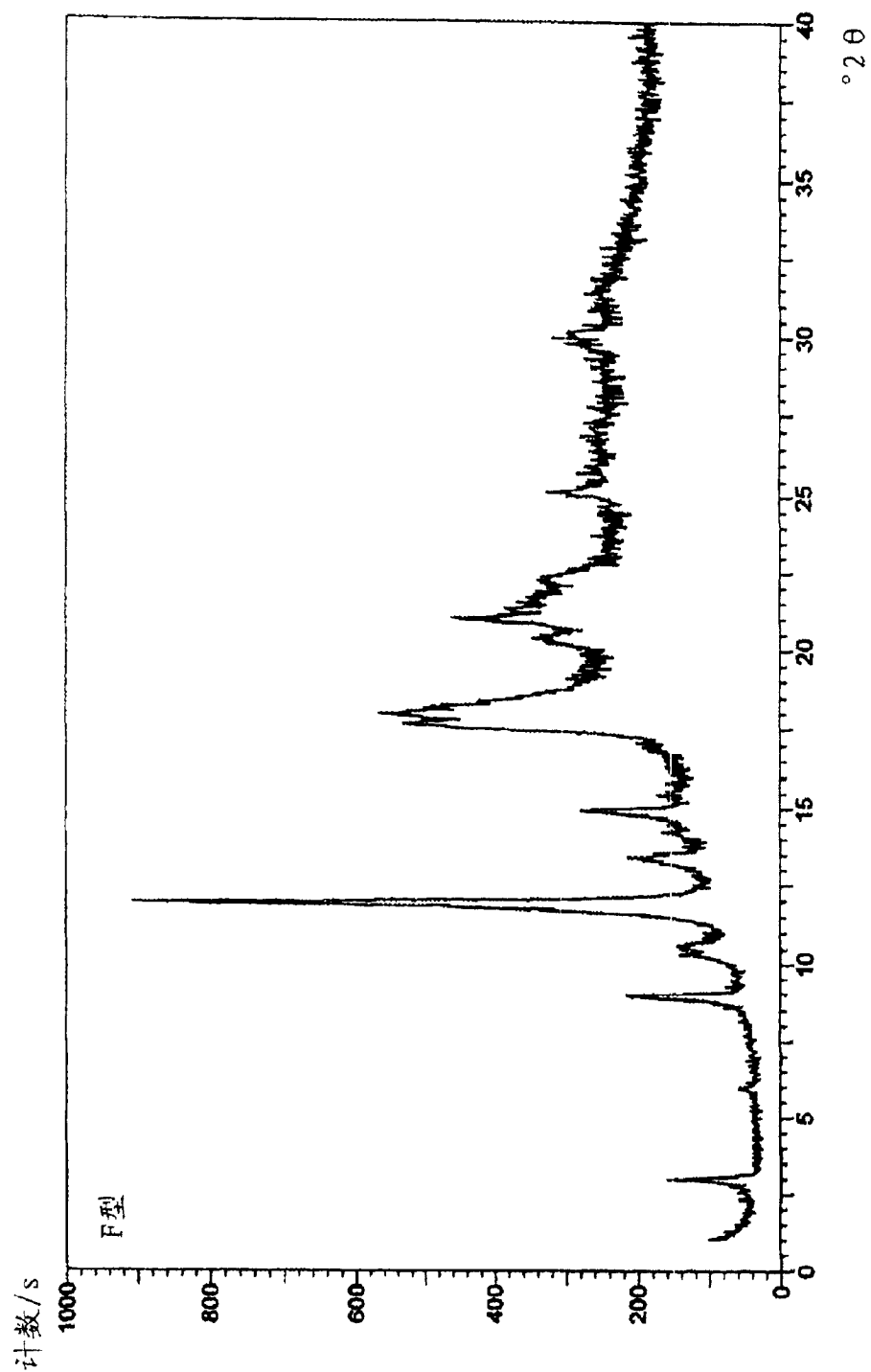


图 5

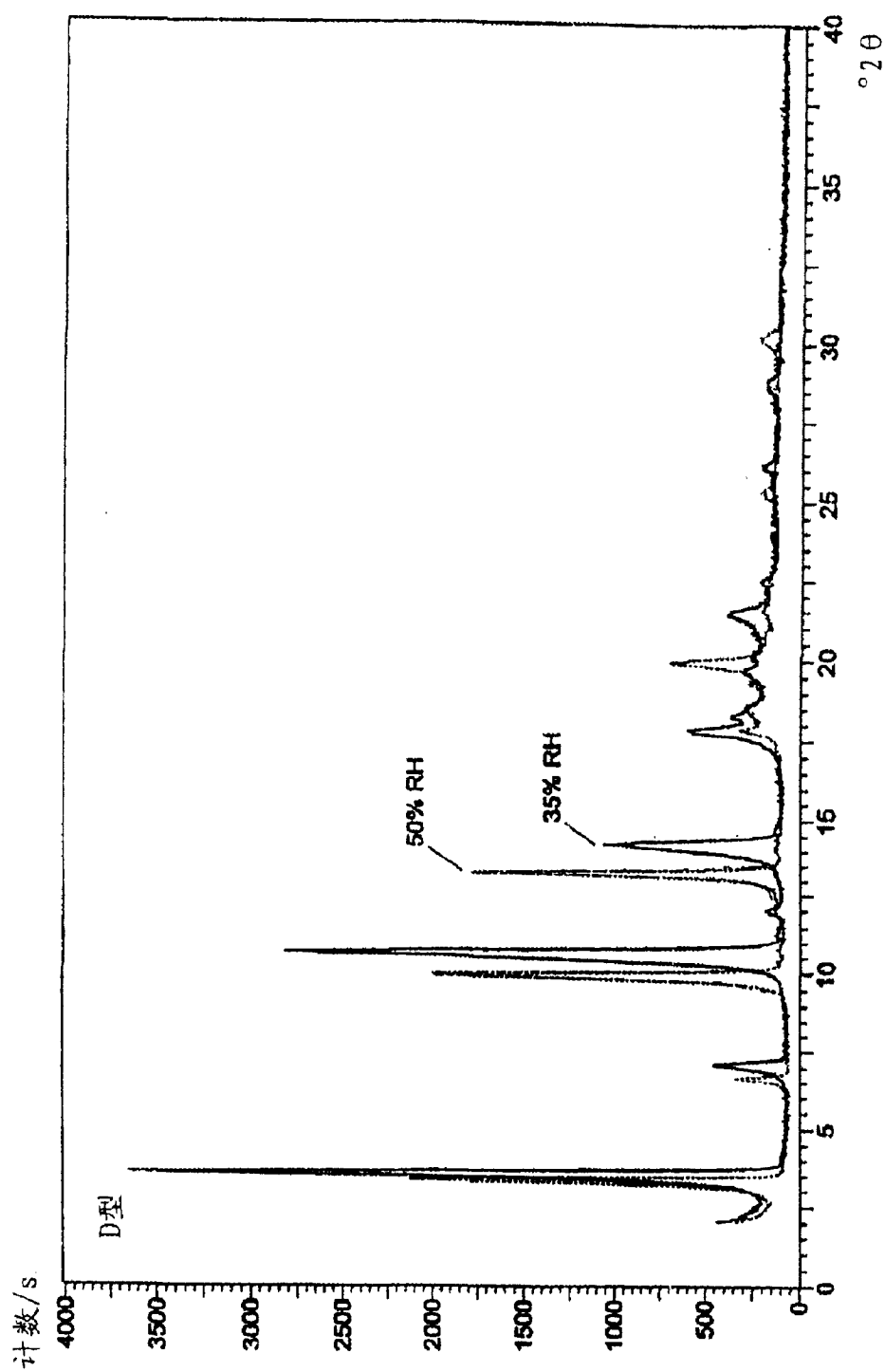


图 6