

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4068686号  
(P4068686)

(45) 発行日 平成20年3月26日 (2008.3.26)

(24) 登録日 平成20年1月18日 (2008.1.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 51/41 (2006.01)

C O 7 C 51/41

C O 7 C 57/30 (2006.01)

C O 7 C 57/30

C O 7 C 229/26 (2006.01)

C O 7 C 229/26

A 6 1 K 31/19 (2006.01)

A 6 1 K 31/19

請求項の数 1 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平9-160854

(22) 出願日 平成9年6月18日 (1997.6.18)

(65) 公開番号 特開平10-72400

(43) 公開日 平成10年3月17日 (1998.3.17)

審査請求日 平成16年4月27日 (2004.4.27)

(31) 優先権主張番号 19624607.5

(32) 優先日 平成8年6月20日 (1996.6.20)

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 595123069

ビーエーエスエフ アクチエンゲゼルシャ  
フトB A S F A k t i e n g e s e l l s c  
h a f tドイツ連邦共和国 デー-67056 ル  
ートビヒシャフェン (番地なし)D-67056 Ludwigshaf  
en, Germany

(74) 代理人 100061815

弁理士 矢野 敏雄

(74) 代理人 100094798

弁理士 山崎 利臣

(74) 代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤学的活性物質の塩の製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サリチル酸の誘導体、アリアルカルボン酸、アリアルプロピルカルボン酸誘導体、アリアル酢酸誘導体、インデン酢酸誘導体から選ばれるカルボン酸基を有する薬剤学的活性物質の塩の製法において、カルボン酸基を有する薬剤学的活性物質とアルカリ金属炭酸又は重炭酸塩基を融液中で反応させ、その中でカルボン酸基を有する薬剤学的活性物質を少なくとも化学量論的量の該塩基と押出機中で、60～150 で反応させ、反応条件下で、生成した二酸化炭素を含有する揮発性物質を押出機より流出させることを特徴とする、薬剤学的活性物質の塩の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、酸性基を有する薬剤学的活性物質の塩の製法に関する。

【0002】

【従来の技術】

ヨーロッパ特許 (E P - A ) 第 2 3 8 2 4 0 号明細書は、農薬活性物質の酸性体を連続的にブレンステッド塩基と押出機中で反応させて、その活性物質の塩を生じさせる方法を開示している。好適であるとして記載された塩基は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、アンモニア及びアミンである。

【0003】

しかしながら、これら公知の方法により製造された生成物は、なお、周囲空気から湿分を吸着し、塊を形成し、潮解する著しい傾向を示す。実際には、このことは、これらの生成物の品質、特に流動性が、開放されている容器中で連続的に低下するという問題をもたらす。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、これら不利な特性を有しない生成物をもたらすための、酸性基を有する薬剤学的活性物質の塩の製法を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

この目的は、酸と塩基を融液中で反応させ、その中で、酸を少なくとも化学量論的量の塩基と押出機中で反応させることによる、酸性基を有する薬剤学的活性物質の塩の製法により達成されることを見出した。

【0006】

薬剤学的活性物質として本発明により使用される化合物は、酸性基を有するものであり、カルボン酸又はスルホン酸が有利である。

【0007】

本発明による方法を、サリチル酸の誘導体、例えばアセチルサリチル酸又はアリールカルボン酸、例えばジクロフェナク、トルメチン若しくはゾメピラックの塩を製造するために使用するのが有利である。更に有利なカルボン酸は、アリールプロピルカルボン酸誘導体、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン若しくはケトプロフェン又はアリール酢酸誘導体、例えばジクロフェナク又はインドール - 及びインデン酢酸誘導体、例えばインドメタシン若しくはスリンダクである。スルホン酸誘導体、例えばメタミゾール (metamizole) も好適である。

【0008】

活性物質の混合物を使用することも可能である。

【0009】

光学活性酸の代わりに、そのラセミ化合物を使用することも可能である。

【0010】

カルボン酸を別の活性物質、例えばカフェイン又はコデインと組み合わせることも可能である。

【0011】

特に好適な塩基は、塩基性 - アミノカルボン酸、特に有利にはリシンである。塩基として使用される - アミノカルボン酸は、定義上、用語「酸性基を有する薬剤学的活性物質」に包含されないことは自明である。

【0012】

アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩基も、塩基として好適である。

【0013】

有利なアルカリ金属塩基及びアルカリ土類金属塩基は、反応中に遊離酢酸をもたらすアセテート、及び分解して水及び一酸化炭素になり得るホルマート、及びアルカリ土類金属の、特にアルカリ金属の、特にカルボナート及びピカルボナート (二酸化炭素の形成)、例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム、有利に炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム及び重炭酸カリウム、非常に特に有利には炭酸カリウムである。上記のアルカリ金属塩基及びアルカリ土類金属塩基の混合物も好適である。

【0014】

本発明による塩基は、少なくとも化学量論的量で、有利には過剰に、酸に対して特に 1 ~ 40、非常に特に有利には 2 ~ 30 モル% の過剰で使用する。

【0015】

化学量論的量より少ない本発明に従う塩基を用いて生じる生成物は、通常、油状であり、かつコンシステンシーに関して大きく変動するが、化学量論的量の、非常に特に過

10

20

30

40

50

剰の、本発明に従う塩基を使用して得られる生成物は、優良な流動性及び貯蔵安定性を有する顆粒構造を有する一方で、水中で非常に可溶性であり、早く溶ける。

【0016】

出発物質中に存在する及び／又は反応中に生成される揮発性物質、例えば水、二酸化炭素等は、通常、反応の間に又は、押出機からの出現時の生成物の温度が十分に高い場合には、その後にも生成物から流出する。

【0017】

しかしながら、押出機中での反応を、水の流出を補助する共沸剤の存在下を実施することもできる。

【0018】

好適な共沸剤は、シクロヘキサン、トルエン、石油エーテル及び有利には低分子量アルコール、特に $C_1 \sim C_7$ -アルカノール及び $C_1 \sim C_7$ -アルカンジオール、非常に特に有利には第1、第2及び第3アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール及びこれらの混合物である。

【0019】

本発明による方法の有利な1実施態様中では、溶融カルボン酸を、押出機中で本発明に従う固体塩基と混和することにより反応させるか、又は固体酸を押出機中に導入し、そこでそれを溶融し、本発明に従う固体塩基と反応させる。

【0020】

本発明に従う塩基を、共沸剤中に溶かして又は懸濁させて使用することもできる。

【0021】

固体出発物質を押出機中に、それ自体として又は溶剤中のペースト、溶液若しくは懸濁液の形で送入することもできる。選択されるべき溶剤は、その揮発が、本発明による押出物の製造の間に確実にされているものでなければならない。上記の共沸剤を、溶剤として使用するのが有利である。

【0022】

出発物質を、その物理的特性に依存して、反応の前に最初に混合してよい。液体及び固体生成物を最初に混合することは、例えば固体物質が予め湿潤されるという利点を有する。これは、一般に出発物質のより有利な流動性をもたらす。

【0023】

最初の混合の間に流動性の問題が生じる場合には、流動性向上剤(flow improver)又は粘着防止剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸三カルシウム、コロイド状シリカゲル、微結晶性セルロース、デンプン、糖アルコール及び／又はタルクを使用することが可能である。混合物に染料を添加することも可能である。

【0024】

更に、機械的補助装置、例えば振動機及び攪拌機を、最初の混合を操作する際に使用することが可能である。

【0025】

押出機のタイプは、本発明による方法にとっては重要ではない。単軸スクリー機、異方向回転及び同方向回転する噛み合わせスクリー機及び多軸スクリー押出機が好適である。これらの装置は、当業者に周知であり、従って、更なる説明は必要ではない(例えばヨーロッパ特許第238240号明細書を参照)。

【0026】

有利な押出機は、同方向回転する噛み合わせスクリー機、特に有利には2軸スクリー押出機である。

【0027】

出発物質及び／又は生成物が吸湿性又は反応性である場合には、押出機を、反応の前に窒素又は二酸化炭素を用いて不活性にするのが有利である。

【0028】

10

20

30

40

50

押出機中での反応及び引き続く押出物の乾燥を、大気圧下、減圧下又は高められた圧力下に 0 ~ 250、特に 60 ~ 150 で実施することができる。反応時間は、1 ~ 5 分の範囲である。

【0029】

反応温度に依存して、押出機中での反応の生成物は、粒子又は、慣用の方法で押し出すことができる可塑性組成物の形で生じる。

【0030】

本方法は、平均直径 0.1 ~ 5、有利に 0.1 ~ 3 cm を有する粒子が得られるようなものが有利である。

【0031】

更に、本発明により製造された生成物から、揮発性物質がなおそれらに付着している場合に、後者を慣用の（乾燥）方法により除去することができる。

【0032】

本発明による方法により製造された押出物は、直接的な錠剤化、顆粒化又はペレット化に好適である。それらを、慣用の薬剤学的補助物質（ancillary substance）と一緒に引き続く溶融押出で加工することもできる。

【0033】

【実施例】

製造例

個別に加熱及び冷却することができるコンパートメント様の帯域 8 個から成る同方向回転する噛み合わせ 2 軸スクリー押出機（Werner & Pfleiderer 製 ZSK 30、シュトゥットガルト、ドイツ）を使用することにより、押出物を製造した。これらの帯域を、以下に「帯域 1」、「帯域 2」等として称し、出発物質を帯域 1 で入れ、帯域 8 で排出する。帯域 1 を水で冷却した（流出水の温度：38）。試験の間は、帯域 2 を 80 で、帯域 3 及び 4 を 128 で運転した。更に帯域 4 は、反応中に形成された二酸化炭素及び水蒸気が流出することができるように、上部が開放されていた。帯域 5、6、7 及び 8 を水で冷却し、流出水の温度は、それぞれ 28、21、21 及び 20 であった。

【0034】

例 1

イブプロフェンラセミ化合物のナトリウム塩の製造

炭酸ナトリウム 484 g（3.5 モル）及びイブプロフェン 1238 g（6 モル）を、毎時、36 rpm のスクリーを備えたベルト秤量器（belt weigher）により押出機の帯域 1 中に送入した。この押出機を 40 時間運転した。イブプロフェンは、この試験中で完全に変換されてナトリウム塩になった。

【0035】

この方法で得られた押出物は、水中に易溶性である粗粒子顆粒から成っていた。

【0036】

押出物（粒径 0.5 ~ 2 mm）200 mg を、活性物質の遊離を試験するために USPXXII パドル装置中に入れた。活性物質は 30 分以内に完全に遊離され、透明な溶液が生じた。

10

20

30

---

フロントページの続き

- (72)発明者 イェルク ブライテンバッハ  
ドイツ連邦共和国 マンハイム ハンス - ザックス - リング 11
- (72)発明者 イェルク ローゼンベルク  
ドイツ連邦共和国 エラーシュタット ブルフシュトラーセ 29
- (72)発明者 イェルク ノイマン  
ドイツ連邦共和国 リムブルガーホーフ パウル - ミュンヒ - シュトラーセ 12
- (72)発明者 ユルゲン ツァイトラー  
ドイツ連邦共和国 ムターシュタット プファルツリング 90
- (72)発明者 ディルク ジーモン  
ドイツ連邦共和国 ムターシュタット ビルケンシュトラーセ 13
- (72)発明者 ラルフ ディーナー  
ドイツ連邦共和国 ヴァッヘンハイム ラインガッセ 2アー

審査官 品川 陽子

- (56)参考文献 特開平05 - 271066 (JP, A)  
特開平04 - 066551 (JP, A)  
特開昭64 - 071836 (JP, A)  
特開昭50 - 126818 (JP, A)  
特開昭62 - 230701 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 51/41  
C07C 57/30  
CA(STN)