

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3878826号
(P3878826)

(45) 発行日 平成19年2月7日(2007.2.7)

(24) 登録日 平成18年11月10日(2006.11.10)

(51) Int. Cl.		F I
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04

請求項の数 5 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2001-293480 (P2001-293480)	(73) 特許権者	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ ASTRAZENECA AKTIEBO LAG スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルテイエ
(22) 出願日	平成13年9月26日(2001.9.26)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(62) 分割の表示	特願平7-504005の分割	(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑
原出願日	平成6年7月8日(1994.7.8)	(72) 発明者	ケツルストリヨーム、ラース・オーケ スウェーデン国エス-15252ゼデルテ イエ、リヨンベルスヴェイエーン3
(65) 公開番号	特開2002-105072 (P2002-105072A)		
(43) 公開日	平成14年4月10日(2002.4.10)		
審査請求日	平成13年9月26日(2001.9.26)		
(31) 優先権主張番号	9302396-8		
(32) 優先日	平成5年7月9日(1993.7.9)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オメプラゾールマグネシウム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

X線粉末回折によって測定して75%より高い結晶化度を有し、レーザー回折技術によって測定された平均粒子直径が20μmより小さくかつガスクロマトグラフィーによって測定して0.1重量%より少ない溶剤を含有することを特徴とするオメプラゾールマグネシウム結晶。

【請求項2】

密度が粉末比重計によって測定して1.33g/cm³と1.35g/cm³との間にある請求項1記載のオメプラゾールマグネシウム結晶。

【請求項3】

吸湿度が、重量分析により測定して94%までの相対大気湿度での1ヶ月の貯蔵に対して重量の2%以下の増加である請求項1記載のオメプラゾールマグネシウム結晶。

【請求項4】

水分含有量がKarl Fischerによる滴定によって測定して5重量%と10重量%の間にある請求項1記載のオメプラゾールマグネシウム結晶。

【請求項5】

ガスクロマトグラフィーによって測定して0.05重量%より少ない溶剤を含有する請求項1記載のオメプラゾールマグネシウム結晶。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

20

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な物理学的形態のオメプラゾールのマグネシウム塩に関するものである。

【0002】**【従来の技術】**

一般名オメプラゾールとして知られている化合物は、例えば欧州特許明細書0 005 129に記載されている。

オメプラゾールは、胃酸分泌を阻害するのに有用でありそして哺乳動物およびヒトにおける胃粘膜保護活性を有している。より一般的な観念において、オメプラゾールは、例えば胃炎、胃潰瘍および十二指腸潰瘍を包含する哺乳動物およびヒトにおける胃酸関連疾患および胃腸炎症性疾患の予防および治療に使用することができる。

10

【0003】

本明細書において使用される“オメプラゾール”なる用語は、化合物の自然形態、すなわち、塩形成陽イオンが存在しない形態を指称する。

オメプラゾールのある塩は、欧州特許明細書0 124 495に記載されている。該特許明細書においては、医薬製剤の貯蔵安定性に関する必要性および重要性が強調されている。例えば貯蔵安定性に関してすぐれた性質を有する塩が、該欧州特許明細書に記載されている。EP 0 124 495において、実施例5および6には、オメプラゾールのマグネシウム塩の合成が開示されている。

【0004】**【発明が解決しようとする課題】**

20

十分な製造規模における上述したオメプラゾールマグネシウム塩の単離および精製は、オメプラゾールマグネシウム塩結晶が非常に壊れやすく、十分な規模の製造においてこのような結晶を利用する方法を魅力のないものにするという点において、一つの大きな問題を呈示する。オメプラゾールマグネシウムの結晶化のない方法の遂行は、医薬物質として適当でない生成物を与える。

【0005】

十分な製造規模において主として錠剤のような経口投与用の医薬処方製造に本明細書でオメプラゾールマグネシウムを意味するオメプラゾールのマグネシウム塩を使用するためには、該オメプラゾールマグネシウムがこのような十分な規模の製造を可能にする性質の組み合わせを有することが必要である。本発明の目的は、オメプラゾールマグネシウムを十分な規模で製造するための方法を提供せんとするものである。本発明の他の目的は、錠剤のような医薬処方の十分な規模の製造に使用することのできる新規な形態のオメプラゾールのマグネシウム塩を提供せんとするものである。

30

【0006】

結晶化度、粒子直径、密度、吸湿度、水分含量および他の溶剤の含量に関する本発明の新規なオメプラゾールマグネシウム生成物の物理的性質の組み合わせは、望ましい性質を有する形態でオメプラゾールマグネシウムを製造することを有利にしそして可能にする。

新規な形態のオメプラゾールマグネシウムは、また、経口投与および直腸投与の他の型の投与に対する他の形態に処方することもできる。処方の例は、錠剤、ペレット、顆粒、カプセル、懸濁液および坐剤である。

40

【0007】**【課題を解決するための手段】**

本発明は、望ましい組み合わせの物理的性質を示す新規な形態のオメプラゾールのマグネシウム塩を提供する。これは、オメプラゾールマグネシウムの十分な規模の製造ならびに医薬処方の十分な規模の製造を可能にする。

オメプラゾールマグネシウムを製造する新規な方法は、上述した製造の問題を阻止しそして慣例の化学方法装置でオメプラゾールマグネシウム物質を採取および処理することを可能にする。

【0008】

次の性質が、このような生成物を得るのに有意であることが見出された。

50

(a) X-線粉末回折によって測定して70%より低くない、好ましくは75%より高い結晶化度を有する結晶性形態。

また、生成物が次の性質を示すことが望ましい。

(b) レーザー回折技術により測定して30 μm より小さい、好ましくは20 μm より小さい平均マス直径(MMD)として測定される粒子の大きさ。

(c) 粉末比重計により測定して1.33 g/cm^3 と1.35 g/cm^3 との間の密度。

(d) 重量分析により測定して94%までの相対大気湿度までの1ヶ月の貯蔵に対して重量の2%の増加を超えない吸湿度。

(e) Karl Fischerによる滴定(titration)によって測定して5~10重量%の水の含有量。

(f) メタノールを溶剤として使用した場合におけるガスクロマトグラフィーによって測定して0.1重量%より少ない、好ましくは0.05重量%より少ないメタノールの含有量。

【0009】

他の見地においては、本発明は、また、新規な形態のオメブラゾールマグネシウムを製造する方法に関するものである。この方法を、さらに以下に詳細に記載する。

本発明は、発明の分野に記載したすべての見地に関するものである。

【0010】

新規な形態のオメブラゾールマグネシウムを製造する方法は、以下の連続した工程により特徴づけられる。

(a) オメブラゾールまたはその塩を、溶液中でマグネシウムアルコレートで処理し、

(b) 無機塩を、反応混合物から分離し、

(c) オメブラゾールマグネシウムを結晶化させ、

(d) 得られた結晶性のオメブラゾールマグネシウムを単離し、そして場合によっては、

(e) この結晶性のオメブラゾールマグネシウムを、普通の方法を使用して精製しそして乾燥する。

【0011】

新規な生成物を製造する方法は、以下の通り記載することができる。

低級アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノールまたはイソプロパノール、好ましくはメタノールを、極性溶剤の溶液中において、0~還流温度の温度で計量のマグネシウムで処理する。温度は、好ましくは10~30でなければならない。溶液に対するマグネシウムの添加後、温度は、第二の工程において、さらに0~還流温度、好ましくは20~50に上昇することができる。反応の終了後、温度を0~40、好ましくは10~25に減少する。それから、オメブラゾールまたはオメブラゾールの塩を溶液に加えそして反応の終了後、混合物を-10~+20、好ましくは-5~+5に冷却する。それから、溶剤を初期容量の40~60%に蒸発して無機塩を沈殿させる。この沈殿を、例えば、遠心分離または濾過によって反応溶液から分離しそして溶液を5~30に加熱する。その後、溶液にオメブラゾールマグネシウム結晶を種子として加える。大体溶液の容量に等しい水の量を加えて結晶化を開始する。溶液を-10~+20、好ましくは0~10に冷却して結晶化を完了する。それから結晶を、例えば遠心分離または濾過によって母液から分離しそして極性溶剤、好ましくは水性メタノールのような水性低級アルコールで洗浄する。最後に得られた結晶を、好ましくは、減圧および加熱下で乾燥する。

【0012】

新規な形態のオメブラゾールマグネシウムを製造する方法は、はじめに母液から無機塩を分離することによって、生成物を水性アルコール、好適にはメタノールにおける調節された結晶化工程後に採取するという点において、初期の既知方法と異なっている。この工程から得られた結晶性は意外にも高くそして生成物は高い純度を有しそして湿気の吸収からの分解に対してより安定である。乾燥工程は、ケーキ化することなしに遂行することができる。この新規な方法は、普通の化学方法装置中で遂行することが可能でありそしてこれ

10

20

30

40

50

まで知られている方法より高い収量で生成物を与える。

【0013】

以下の詳細な実施例1は、本発明による十分な規模でオメプラゾールマグネシウムを製造する方法をより詳細に説明するものである。図1および2において、試料Aはこの実施例により製造した。

【0014】

【実施例】

実施例 1

反応器に、メタノール2026Lを充填した。攪拌器を始動しそして温度を20に調節した。マグネシウム3.90kgを容器に加えそしてその後すぐに CH_2Cl_2 1.0Lを加えた。反応器を40に加熱しそしてこの温度に60分維持した。それから、それを15に冷却しそして次にオメプラゾール99.9kgを加えた。反応器をこの温度で60分維持しそしてそれから0に冷却した。温度をこのレベルで30分維持しそして次にメタノール1000Lを真空下で蒸発しそして無機の固体塩を液体からはじめに遠心分離によってそしてそれから濾過によって分離した。液体を10に加熱しそして液体にオメプラゾールマグネシウム結晶を種子として加え、その後、水900Lの添加によってオメプラゾールマグネシウム塩を沈殿させた。それから、混合物を5に冷却した。結晶化が完了した後、オメプラゾールマグネシウム結晶を遠心分離しそしてそれからメタノール50Lおよび水150Lの混合物で洗浄した。最後に、得られたオメプラゾールマグネシウムを減圧下で乾燥して結晶性生成物92.5kgを得た。これは、81.4%の収率に相当する。

【0015】

実施例1による新規な形態のオメプラゾールのマグネシウム塩は、次の性質を有している。

- (a) X-線粉末回折によって測定して76%の結晶化度を有する結晶性形態。
- (b) レーザー回折技術によって測定して19 μm の平均マス直径(MMD)として測定される粒子の大きさ。
- (c) 粉末比重計によって測定して1.342 g/cm^3 の密度。
- (d) 重量分析によって測定して94%相対大気湿度における1ヶ月の貯蔵に対して重量の1.62%の増加の吸湿度。
- (e) Karl Fischerによる滴定によって測定して7.6重量%の湿気水分の含有量。
- (f) ガスクロマトグラフィーによって測定して0.006重量%のメタノールの含有量。

【0016】

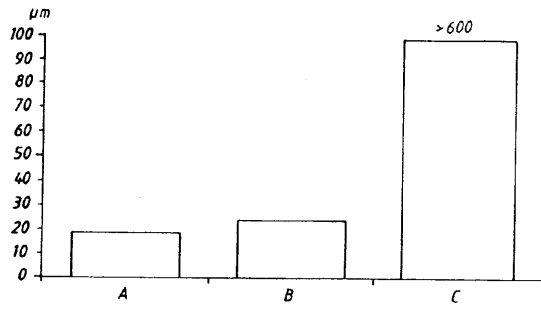
従来の方法による2つの実験室規模の実験から得られた本発明の新規な形態のオメプラゾールマグネシウムの2つの異なる試料とオメプラゾールマグネシウムとの間の比較を、図1および2に示す。これらの図において、試料Aは、十分な規模の方法装置において製造された本発明の新規な形態を示す。試料Bは、 $\text{Mg}(\text{OCH}_3)_2$ によるオメプラゾールの処理によって合成された生成物を示す。試料Cは、 MgCl_2 によるオメプラゾールナトリウムの処理によって製造された生成物を示す。

【図面の簡単な説明】

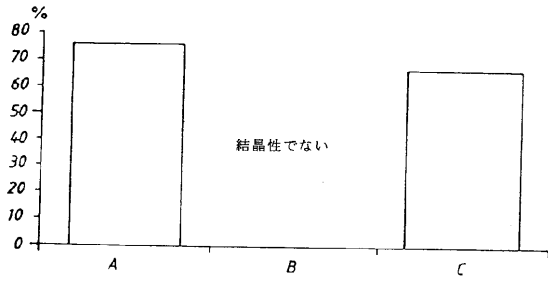
【図1】オメプラゾールマグネシウムの平均マス直径を示す。図1において、方法Aの生成物の平均マス直径として測定された粒子の大きさは19 μm であって、この大きさは25 μm である方法Bの生成物に対する相当する粒子の大きさより小さくそして600 μm より大きい方法Cの生成物に対する相当する粒子の大きさより小さいということを示す。

【図2】オメプラゾールマグネシウムの結晶化度を示す。図2において、方法Aの生成物の粒子の結晶化度は76%であって、これは0%である方法Bの生成物に対する相当する数値より高くそしてまた、67%である方法Cの生成物の相当する数値より高いということを示す。

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(72)発明者 ニュグレン, モニカ・アンネリエ
スウェーデン国エス - 1 5 1 6 0 ゼデルテイエ . ミュルステイーゲン 2 1

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 特開昭59 - 167587 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D401/12

CA(STN)

REGISTRY(STN)