

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536810
(P2004-536810A)

(43) 公表日 平成16年12月9日(2004.12.9)

(51) Int.Cl.⁷
A61K 31/4439
A61K 47/40
A61P 1/04
// C07D 401/12
C07M 7:00

F 1
A 61 K 31/4439
A 61 K 47/40
A 61 P 1/04
C 07 D 401/12
C 07 M 7:00

テーマコード(参考)

4 C 06 3
4 C 07 6
4 C 08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2003-501462(P2003-501462)
(86) (22) 出願日 平成14年6月6日(2002.6.6)
(85) 翻訳文提出日 平成15年12月8日(2003.12.8)
(86) 國際出願番号 PCT/GB2002/002542
(87) 國際公開番号 WO2002/098423
(87) 國際公開日 平成14年12月12日(2002.12.12)
(31) 優先権主張番号 0113792.6
(32) 優先日 平成13年6月6日(2001.6.6)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 501312451
シプラ・リミテッド
インド国、400 008 ムンバイ、ム
ンバイ・セントラル、ペラシス・ロード
289
(74) 代理人 100058479
弁理士 鈴江 武彦
(74) 代理人 100091351
弁理士 河野 哲
(74) 代理人 100088683
弁理士 中村 誠
(74) 代理人 100108855
弁理士 蔵田 昌俊
(74) 代理人 100075672
弁理士 峰 隆司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】シクロデキストリンを用いたS-オメプラゾール(E Sオメプラゾール)の包接複合体

(57) 【要約】

【課題】シクロデキストリンを用いたS-オメプラゾール(E Sオメプラゾール)の包接複合体を提供する。

【解決手段】ベンズイミダゾール化合物の実質的に純粋な光学異性体と、シクロデキストリンを含む包接複合体であって、該複合体は、好ましくはS-オメプラゾールおよび-L-シクロデキストリンから成り、活性物質の水溶液にシクロデキストリンを加えることと、その溶液から複合体を単離することと、によって產生される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ベンズイミダゾール化合物の実質的に純粋な光学異性体と、シクロデキストリンとを含む包接複合体。

【請求項 2】

前記異性体は S - オメプラゾールである、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 3】

前記シクロデキストリンは α - シクロデキストリンである、請求項 1 または 2 に記載の複合体。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の包接複合体と、薬剤的に許容されるそれらの担体を含む医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の包接複合体を調製する方法であって、ベンズイミダゾール化合物の実質的に純粋な光学異性体またはそれらの薬剤的に許容される塩の水溶液にシクロデキストリンを加えることと、包接複合体を形成するために溶液から単離することとを含む方法。

【請求項 6】

前記水溶液はアルカリ性水溶液である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

請求項 5 または 6 に記載の方法であって、包接複合体を単離する前に、前記複合体を含む混合物を希釈する工程と、その pH を調整する工程とをさらに含む方法。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法であって、前記 pH は、ホウ酸水溶液を用いて 8 ~ 10 の間に調整される方法。

【請求項 9】

請求項 5 ~ 8 の何れか一項に記載の方法であって、前記溶液 / 混合物の温度が 45 またはそれ以上に維持される方法。

【請求項 10】

請求項 5 ~ 9 の何れか一項に記載の方法であって、前記包接複合体を単離する前に、前記混合物を 5 またはそれ以下に冷却することを含む方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の包接複合体を調製する方法であって、実施例 1 または 2 に記載されている方法。

【請求項 12】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、および胃炎のような、動物およびヒトにおける胃酸に関連した疾病および胃腸炎症性疾患を治療するための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の包接複合体の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、包接複合体、特に、これに限定されるわけではないが、S - オメプラゾールの包接複合体およびその調製方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

オメプラゾール (5 - メトキシ - 2 - [[(4 - メトキシ - 3 , 5 -ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル]スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール) 化合物およびそれらの治療的に許容可能な塩は、有効な胃酸分泌抑制剤としてよく知られており、抗潰瘍薬として有用である。オメプラゾールは、R - および S - 鏡像異性体、あるいは R - オメプラゾールおよび S - オメプラゾールとして知られる二つの鏡像異性の形態を有し、通常はラセミ混合

10

20

40

50

物として存在している。光学的にある程度純粋な R および S オメプラゾールの塩は、例えば特許文献 1 (U S 5 7 1 4 5 0 4) に開示されている。特許文献 2 (W O 9 8 / 5 4 1 7 1) には、 S - オメプラゾール三水和物のマグネシウム塩が開示されており、特許文献 3 (W O 9 8 / 2 8 2 9 4) には、中性の固体形態の S - オメプラゾール (ある程度、または実質的に結晶状態である) が開示されている。オメプラゾールの光学異性体 (特に S - 鏡像異性体) は、ラセミ体に勝るある利点を有すると考えられている - 例えば、特許文献 4 (W O 9 4 / 2 7 9 8 8) に開示されている光学的に純粋なオメプラゾールの塩は、例えば個体相互の差異が低度であるような改良された治療的プロフィールが得られる、薬物動態学的に改善された性質を有すると言われている。しかしながら、他の類似のベンズイミダゾール化合物と同様に、 S - オメプラゾールに特有の一つの問題は、その遊離型は不安定であるということである。従って、例えば、その化合物は湿気によって中性および酸性の条件下で容易に分解する。安定な形態の S - オメプラゾールを提供するためのこれまでのアプローチは、 S - オメプラゾールのアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩を提供することに集中していた (特許文献 4 および 2 を参照) 。しかし、これらのアプローチは、塩それ自体が分解しやすい今まであるために、完全に満足のいくものではない。 S - オメプラゾールの遊離型に関するもう一つの問題は、単離が困難であるということである。それは、約 1 3 ~ 1 5 % の水分含量を有する三水和物として単離され得るが、しかしこの形態は冷蔵条件下で貯蔵しなければならず、それでも限られた安定性が得られるのみである。

10

20

30

40

50

【特許文献 1】

U S 5 7 1 4 5 0 4 号公報

【特許文献 2】

W O 9 8 / 5 4 1 7 1 号公報

【特許文献 3】

W O 9 8 / 2 8 2 9 4 号公報

【特許文献 4】

W O 9 4 / 2 7 9 8 8 号公報

【発明の概要】**【0 0 0 3】**

本発明者らは、驚くべきことに、安定かつ最小限の分解危険性で容易に単離および処理される形態で、 S - オメプラゾールおよび関連するベンズイミダゾールを提供できることを発見した。

【0 0 0 4】

本発明に従って、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール (pantoprazole) 、またはラベプラゾール (rabeprazole) のようなベンズイミダゾール化合物の実質的に純粋な光学異性体と、シクロデキストリンを含む包接複合体が提供される。光学的に純粋な異性体は、 S 異性体であることが好ましく、さらに、 S - オメプラゾールであることが最も好ましい。シクロデキストリンは、 - シクロデキストリンであることが好ましい。

【0 0 0 5】

本発明において「実質的に純粋な光学異性体」という用語は、 R 異性体を実質的に含まない S 異性体 (または、その逆) を意味し、好ましくは鏡像体過剰率 (e . e) が 9 0 % 以上であり、最も好ましくは e . e が 9 5 % 以上である。

【0 0 0 6】

さらなる側面から、本発明は、ベンズイミダゾール化合物の実質的に純粋な光学異性体とシクロデキストリンを含む包接複合体を調製する方法を提供する。この方法は、ベンズイミダゾール化合物の実質的に純粋な光学異性体またはそれらの薬剤的に許容される塩の水溶液にシクロデキストリンを加えることと、包接複合体を形成するために溶液から単離することとを含む。活性成分のいかなる分解をも避けるために、溶液の pH は、処理を通してアルカリ (即ち、 7 以上の pH) に保たれることが好ましい。この方法は、好ましくは

、S-オメプラゾールの - シクロデキストリン複合体を調製するために用いられるが、S-ランソプラゾール、S-パントプラゾール、およびS-ラベプラゾールのような他の代用のベンズイミダゾールにも適用可能である。

【0007】

本発明の方法は、S-オメプラゾールおよび他のベンズイミダゾール化合物のS異性体が、安定な形態で調製されることを可能にする。その形態は、それらの遊離型のS異性体またはそれらの塩よりもはるかに分解に耐性である。本発明の包接複合体は、本発明の方法によって安定な白色粉末形態で容易に単離され得る。得られた粉末は、取扱適正に優れているという利点を有する。それは例えば、処理の間、活性物質を安定化させるための特別な予防策を取ることなく、最終的な投与形態に容易に且つ都合よく処理することができる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

米国特許第5399700号公報には、ラセミ体オメプラゾールとシクロデキストリンの包接複合体を形成させることによって、オメプラゾールのような酸に不安定な化合物のラセミ混合物を安定化させる方法が開示されている。欧州特許第1018340A号公報には、ベンズイミダゾール化合物のラセミ混合物を、一以上のアミノ酸を有するラセミ体ベンズイミダゾール誘導体と、一以上のシクロデキストリンを含む包接複合体を形成することによって安定化させる方法が示唆されている。しかしながら、これらの開示は、ラセミ体ベンズイミダゾールに関するものであり、SまたはR異性体のいずれについても何ら示唆していないことに留意すべきである。光学的に純粋な異性体の挙動および特性（特に、安定性に関して）が、ラセミ体化合物のものから非常に際立っていることは周知のことである。例として、ラセミ体オメプラゾールは高融点を有する遊離型の粉末であり、これは、通常の溶媒結晶化技術によって精製され、乾燥されて溶媒を取り除くことが可能であり、室温で容易に取扱え、投与形態に処方されることができる。しかしながら、S-オメプラゾールは、溶媒分子を保持する（溶媒和化合物として）傾向を有するため、溶媒結晶化方法を使用した精製が容易でない低融点固体であり、従って、生成物の乾燥は極めて困難となる。S-オメプラゾールは水から三水和物としてのみ単離され得る（上述した通り）。水を除去するために生成物をさらに乾燥させる試みは、何れも生成物を分解させる結果に終わった。三水和物形態は冷蔵条件下でのみ安定であり、それを直接、投与形態に処方することはほとんど不可能である。本発明によって開示される方法によってベンズイミダゾールの光学異性体（特にS-異性体）に関する安定性の問題を解決する試みは、これまでに開示されていない。従って、オメプラゾールのようなベンズイミダゾールのS異性体とシクロデキストリンを含む包接複合体は新規である。特に、本発明者らは、S異性体の優れた安定性を得るために、欧州特許1018340号公報に開示されているようなベンズイミダゾールアミノ酸誘導体を使用する必要がないことを発見した。

20

30

30

【0009】

加えて、他の周知の薬剤的な活性物質とシクロデキストリンの複合体が、活性物質とシクロデキストリンをいずれかの割合で物理的に混合する、スラリー化する、こね粉として混練する、などの方法によって製造され得るとは言え、これらの方法は、S-オメプラゾールとシクロデキストリンの複合体には、その安定性の問題ゆえに適用できない。しかしながら本発明は、S-オメプラゾールのようなベンゾイミダゾール化合物の不安定な光学異性体とシクロデキストリンの複合体を調製するのに適切な方法を提供する。

40

【0010】

本発明は、以下S-オメプラゾールに関して記述するが、S-ランソプラゾール、S-パントプラゾール、およびS-ラベプラゾールのような他のベンズイミダゾール化合物の光学異性体、およびこれら全ての化合物のR異性体についても適用されることは理解されるであろう。

【0011】

S-オメプラゾールは、WO 94/27988で開示され言及されているような当該分

50

野で周知の方法によって調製できる。包接複合体の形成において、S-オメプラゾールは遊離型またはカリウム塩のような薬剤的に許容可能な塩のいずれかの形態で使用することができます。

【0012】

包接複合体の形成には、何れのシクロデキストリンでも使用可能であるが、-シクロデキストリンを使用することが好ましい。

【0013】

使用するS-オメプラゾールとシクロデキストリンの割合は、安定した複合体を形成させるために重要である。S-オメプラゾールと-シクロデキストリンのモル比が1:1.5~1:5の範囲で使用するのが好ましく、特に1:2の比率が好ましい。シクロデキストリンの量をこれらのレベルより大きく減少させると、生成物に望ましくない変色を生じさせる原因となる。10

【0014】

本発明の方法は、例えば水酸化ナトリウムを含むアルカリ性水溶液を使用したアルカリ条件下で行われることが好ましく、これにS-オメプラゾールを添加する。原理的には、包接複合体の形成を妨げない限り、何れのアルカリ物質でも使用可能である。水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属の水酸化物が特に適している。S-オメプラゾールは、固体形態(例えば粉末)または水溶液形態のいずれの形態でも、アルカリ水溶液に添加することができる。水溶液の温度は少なくとも30以上が好ましく、40以上がさらに好ましい。温度は約45が理想的である。20

【0015】

次の段階において、シクロデキストリン、好ましくは-シクロデキストリンを、S-オメプラゾールのアルカリ水溶液に添加する。約1時間に渡って、シクロデキストリンを少量ずつ添加することが好ましい。混合物は、添加している間中、徹底的に攪拌されることが好ましい。次に混合物は、透明な溶液を得るために水を加えられてさらに希釈されることが好ましい。希釈によって、シクロデキストリンが完全に溶解して、全てが複合体の形に利用され得ることが保証される。希釈度は、最初の溶液体積を単位として、少なくとも4に1であることが好ましい。希釈後に、混合物のpHをチェックし、8~9の間に調整することが好ましい。これは例えば、ホウ酸の5%水溶液を使用して行われるが、他の同等な手段を用いてもよい。30

【0016】

混合物は、その後、冷却されることが好ましく、約5が最も好ましい。冷却することによって、生成物の最大回収率が得られる。次いで包接複合体を単離する。これは、例えば、冷却溶液から複合体を濾過することによって行える。包接複合体はこのようにして、白色粉末形態で単離される。包接複合体は、標準的な賦形剤を使用して、例えば錠剤、カプセルなどのような最終投与形態に処方されることができる。特に好ましい投与形態は、本出願人によるWO 98/52564号公報に記載されている。

【実施例】

【0017】

以下、実施例によって本発明を説明する。40

【0018】

(実施例1)

約4.5に維持された水酸化ナトリウムの水溶液(1リットル中に5.5gのNaOH)に、S-オメプラゾールカリウムの水溶液(200mlに54g)を添加する。この溶液に、さらに、-シクロデキストリン(495g)を、約1時間に渡って少量ずつ加える。それを、さらに3.5リットルの水で希釈し、ほとんど透明な溶液を得る。ホウ酸の5%水溶液を使用して、そのpHを8~9の間に調整する。含有物を5まで冷却して濾過し、420gのS-オメプラゾールと-シクロデキストリンの包接複合体を得る。この複合体は、約10~14%の活性成分を含み、白色粉末形態である。

【0019】

10

20

30

40

50

(実施例 2)

約 4.5 g に維持した水酸化ナトリウムの水溶液 (1 リットル中に 12.5 g) に、4.5 g の S - オメプラゾールを添加する。この溶液にさらに、 - シクロデキストリン (49.5 g) を、約 1 時間に渡って少量ずつ添加する。これをさらに、3.5 リットルの水で希釈し、ほとんど透明な溶液を得る。ホウ酸の 5 % 水溶液を使用して、pH を 8 ~ 10 の間に調整する。含有物を 5 ℃ まで冷却して濾過し、400 g の S - オメプラゾールと - シクロデキストリンの包接複合体を得る。この複合体は、約 8 ~ 11 % の活性成分を含み、白色粉末形態である。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 December 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/098423 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/4439,
31/724 // (A61K 31/439, 31/724)Krupa, Swaminarayannagar, Pokharan Road #1, Thane
400 601, Maharashtra (IN).

(21) International Application Number: PCT/GB02/02542

(74) Agents: WAIN, Christopher, Paul et al.; A.A. Thornton
& Co., 235 High Holborn, London WC1 7LE (GB).

(22) International Filing Date: 6 June 2002 (06.06.2002)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,
GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW);
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM);
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(26) Publication Language: English

(90) Priority Data:

(30) Priority Data:
0113792.6 6 June 2001 (06.06.2001) GB(71) Applicant (for all designated States except US): CIPLA
LIMITED [IN/IN]; 289 Bellasis Road, Mumbai central,
Mumbai 400 008 (IN).(72) Inventor (for M/W only): WAIN, Christopher, Paul
[GB/GB]; A.A. Thornton & Co., 235 High Holborn,
London WC1V 7LE (GB).Published:
— with international search report(73) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): HAMIED, Yusuf,
Khwaja [IN/IN]; Windsor Villa, 2nd floor, Westfield
Estate, Off Bhulabhai Desai Road, Mumbai 400 026 (IN).
RAO, Dharmaraj, Ramachandra [IN/IN]; 204 ShrijiFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/098423 A1

(54) Title: S-OMEPRAZOLE (ESOMEPRAZOLE INCLUSION COMPLEX WITH CYCLODEXTRINS

(57) Abstract: An inclusion complex comprises a substantially pure optical isomer of a benzimidazole compound and cyclodextrin.
The complex preferably comprises S-omeprazole and β -cyclodextrin and is made by adding the cyclodextrin to an aqueous solution
of the active material, and then isolating the complex from the solution.

WO 02/098423

PCT/GB02/02542

- 1 -

S-OMEPRAZOLE (ESOMEPRAZOLE) INCLUSION COMPLEX WITH CYCLODEXTRINS

The present invention relates to an inclusion complex, particularly, but not exclusively to an inclusion complex of S-omeprazole, and to a method of making it.

The compound omeprazole (5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole) and therapeutically acceptable salts thereof are well known as effective gastric acid secretion inhibitors, and are useful as anti-ulcer agents. Omeprazole has two enantiomeric forms, the R and S-enantiomers, otherwise known as R-omeprazole and S-omeprazole, and normally exists as a racemic mixture. Certain optically pure salts of R and S-omeprazole are described for example in US 5714504. The magnesium salt of S-omeprazole trihydrate is described in WO 98/54171, and S-omeprazole in a neutral, solid form (which can be in a partly or substantially crystalline state) is described in WO 98/28294. The optical isomers of omeprazole (in particular the S-enantiomer) are believed to possess certain advantages over the racemic form - for example, the optically pure salts of omeprazole disclosed in WO 94/27988 are said to have improved pharmacokinetic properties which give an improved therapeutic profile such as a lower degree of inter-individual variation. However, one particular problem with S-omeprazole, as with other similar benzimidazole compounds, is that it is not stable in its free form. Thus, for example, the compound is readily degraded by moisture and under neutral and acidic conditions. Previous approaches to providing a stable form of S-omeprazole have concentrated on the provision of alkali metal or alkaline earth metal salts of S-omeprazole (see WO 94/27988 and WO 98/54171), but these approaches are not entirely satisfactory since the salts *per se* are still liable to degradation. Another problem with S-omeprazole in its free form is that it is difficult to isolate. It can be

WO 02/098423

PCT/GB02/02542

- 2 -

isolated as a trihydrate having about 13 to 15% moisture content, although this form has to be stored under refrigerated conditions to provide even limited stability.

We have now found that, surprisingly, S-omeprazole and related benzimidazoles can be provided in a form which is both stable and easily isolated and processed with minimal risk of degradation.

According to the present invention, there is provided an inclusion complex comprising a substantially pure optical isomer of a benzimidazole compound such as omeprazole, lansoprazole, pantoprazole or rabeprazole, and cyclodextrin. Preferably, the optically pure isomer is the S isomer and most preferably it is S-omeprazole. The cyclodextrin is preferably β -cyclodextrin.

The term "substantially pure optical isomer" in the context of the present invention means the S isomer when substantially free of the R isomer (or vice versa), preferably with an enantiomeric excess (e.e.) of 90% and more preferably 95% e.e.

In a further aspect, the invention provides a process for preparing an inclusion complex comprising a substantially pure optical isomer of a benzimidazole compound and cyclodextrin, which process comprises adding a cyclodextrin to an aqueous solution of a substantially pure optical isomer of a benzimidazole compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and isolating the inclusion complex so formed from the solution. It is preferred to keep the solution at an alkaline pH throughout the process (i.e. a pH of above 7) so as to avoid any degradation of the active compound. The process is preferably used to prepare a β -cyclodextrin complex of S-omeprazole, but it can also be applied to other substituted benzimidazoles such as S-lansoprazole, S-pantoprazole and S-rabeprazole.

The present method enables S-omeprazole and the S isomers of other benzimidazole compounds to be prepared in a stable form, which form has much greater resistance to degradation than either the S isomers in their free form or as salts. The inclusion complex of the invention can be easily isolated in the form of a stable white powder by the present process, and this powder in turn has the advantage of excellent handleability. It can, for example, be processed easily and conveniently into

WO 02/098423

PCT/GB02/02542

- 3 -

final dosage forms without the need to take special precautions to stabilise the active material during processing.

US 5399700 discloses a method for stabilising a racemic mixture of an acid-unstable compound such as omeprazole by forming an inclusion complex of racemic omeprazole with cyclodextrin. EP 1018340 A teaches a method of stabilising a racemic mixture of a benzimidazole compound by forming an inclusion compound comprising a racemic benzimidazole derivative with one or more amino acids and one or more cyclodextrins. However, it should be noted that both of these disclosures relate to racemic benzimidazoles and there is no teaching about either the S or R isomers. It is well known that the behaviour and properties of optically pure isomers (particularly in terms of stability) can vary markedly from that of the racemic compound. Thus, racemic omeprazole is a free powder having a high melting point, which can be purified by normal solvent crystallisation techniques, dried free of solvents and can be handled easily at room temperature and formulated into dosage forms. However, S-omeprazole is a low melting point solid which cannot be easily purified using solvent crystallisation methods since it has a tendency to hold the solvent molecule (as a solvate), thus drying the product becomes extremely difficult. S-omeprazole can be isolated from water only as a trihydrate (as noted above). Any attempt to further dry the product so that it is free of water results in decomposition of the product. The trihydrate form is stable only under refrigerated conditions, making it almost impossible for it to be formulated into dosage forms directly. There has been no previous disclosure of attempts to solve the stability problems associated with optical isomers (particularly the S-isomers) of the benzimidazoles in the manner disclosed by the present invention. Accordingly, an inclusion complex comprising the S isomer of a benzimidazole such as omeprazole and cyclodextrin is new. In particular, we have found that it is not necessary to use a benzimidazole amino acid derivative as described in EP 1018340 to obtain excellent stability of the S isomer.

In addition, whilst other known complexes of a pharmaceutically active material and cyclodextrin can be made even by physical mixing, slurring, kneading together as a dough etc of the active substance and cyclodextrin in any proportion, these methods cannot be applied to a complex of S-omeprazole and cyclodextrin

WO 02/098423

PCT/GB02/02542

- 4 -

owing to the stability problem. The present invention, however, provides a suitable process for preparing a complex of cyclodextrin with an unstable optical isomer of a benzimidazole compound, such as S-omeprazole.

The invention is described hereinafter with reference to S-omeprazole, it being understood that the invention also applies to the optical isomers of other benzimidazole compounds such as S-lansoprazole, S-pantoprazole and S-rabeprazole, and also to the R isomers of all these compounds.

S-omeprazole can be prepared by procedures well known in the art, such as those described and referred to in WO 94/27988. In forming the inclusion complex, the S-omeprazole can be used either in its free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, such as the potassium salt.

It is possible to use any one of the cyclodextrins to form the inclusion complex, but we prefer to use β -cyclodextrin.

The proportion of S-omeprazole and cyclodextrin used is important in order to form a stable complex. We prefer to use a molar ratio of S-omeprazole to β -cyclodextrin in the range 1:1.5 to 1:5, with a ratio of 1:2 being particularly preferred. Reducing the amount of cyclodextrin much below these levels causes unwanted discoloration of the product to arise.

The process is preferably carried out under alkaline conditions by using an aqueous alkaline solution containing, for example, sodium hydroxide, to which the S-omeprazole is added. In principle, any alkaline substance can be employed so long as it does not interfere with the formation of the inclusion complex. Alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide are particularly suitable. The S-omeprazole can be added to the alkaline solution either in solid form (such as a powder) or in the form of an aqueous solution. Preferably, the temperature of the solution is above at least 30°C, more preferably above 40°C. A temperature of around 45°C is ideal.

In the next stage, cyclodextrin, preferably as β -cyclodextrin, is added to the alkaline solution of S-omeprazole. It is preferred to add the cyclodextrin in small quantities over a period of about one hour. The mixture is preferably stirred thoroughly throughout the addition. The mixture is then preferably further diluted by the addition of water in order to provide a clear solution. The dilution ensures that the

WO 02/098423

PCT/GB02/02542

- 5 -

cyclodextrin is completely dissolved and is entirely available for complex formation. Preferably, the dilution is at least 1 in 4 by volume of the initial solution. After dilution, the pH of the mixture is then checked and preferably adjusted to between 8 to 9. For example, this can be carried out using a 5% aqueous solution of boric acid, although other equivalent means can be used.

Preferably the mixture is then cooled, most preferably to around 5°C. Cooling enables maximum recovery of the product. The inclusion complex is then isolated. This can be done, for example, by filtering the complex from the cooled solution. The inclusion complex is thus isolated in the form of a white powder. The inclusion complex can be formulated into final dosage forms such as tablets, capsules and the like using standard excipients. A particularly preferred dosage formulation is that described in our publication WO 98/52564.

The following examples illustrate the invention:

Example 1

To an aqueous solution of sodium hydroxide (5.5 g NaOH in 1 litre) maintained at about 45°C is added an aqueous solution of potassium S-omeprazole (54 g in 200 ml). To this solution is further added β-cyclodextrin (495 g) in small quantities over a period of about 1 hour. The mass is then further diluted with 3.5 litres of water to obtain an almost clear solution. The pH of the mass is then adjusted to between 8 to 9 using a 5% aqueous solution of boric acid. The contents are cooled to 5°C and filtered to obtain 420 g of an inclusion complex of S-omeprazole with β-cyclodextrin. The complex contains about 10 to 14% of the active ingredient and is in the form of a white powder.

Example 2

To an aqueous solution of sodium hydroxide (12.5 g in 1 litre), maintained at about 45°C is added 45 g of S-omeprazole. To this solution is further added β-cyclodextrin (495 g) in small quantities over a period of about 1 hour. The mass is then further diluted with 3.5 litres of water to obtain an almost clear solution. The pH of the mass is then adjusted to between 8 to 10 using a 5% aqueous solution of boric acid. The contents are then cooled to 5°C and filtered to obtain 400 g of an

WO 02/098423

PCT/GB02/02542

- 6 -

inclusion complex of S-omeprazole with β -cyclodextrin. The complex contains about 8 to 11% of the active ingredient and is in the form of a white powder.

WO 02/098423

PCT/GB02/02542

- 7 -

CLAIMS:

1. An inclusion complex comprising a substantially pure optical isomer of a benzimidazole compound and cyclodextrin.
2. A complex according to claim 1 wherein said isomer is S-omeprazole.
3. A complex according to claim 1 or 2 wherein the cyclodextrin is β -cyclodextrin.
4. A pharmaceutical composition comprising an inclusion complex according to any of claims 1 to 3, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.
5. A process for preparing an inclusion complex according to any of claims 1 to 3, which process comprises adding a cyclodextrin to an aqueous solution of a substantially pure optical isomer of a benzimidazole compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and isolating the inclusion complex so formed from the solution.
6. A process according to claim 5, wherein the aqueous solution is an aqueous alkaline solution.
7. A process according to claim 5 or 6 wherein before isolation of the inclusion complex, the process further comprises the steps of diluting the mixture containing the said complex and adjusting the pH.
8. A process according to claim 7, wherein the pH is adjusted to between 8 and 10 using an aqueous solution of boric acid.
9. A process according to any of claims 5 to 8, wherein the temperature of the solution/mixture is maintained at 45°C or above.

WO 02/098423

PCT/GB02/02542

- 8 -

10. A process according to any of claims 5 to 9, wherein before isolation of the inclusion complex the mixture is cooled to 5°C or below.

11. A process for preparing an inclusion complex according to any of claims 1 to 3 substantially as described in Example 1 or Example 2.

12. Use of an inclusion complex according to any of claims 1 to 3 for the manufacture of a medicament for treating gastric acid-related diseases and gastrointestinal inflammatory diseases in animals and man, such as gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux oesophagitis and gastritis.

【国際調査報告】

| | | |
|--|---|---|
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No PCT/GB 02/02542 |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4439 A61K31/724 // (A61K31/4439, 31/724) | | |
| <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small> | | |
| B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> IPC 7 A61K | | |
| <small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> | | |
| <small>Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)</small> BIOSIS, EPO-Internal, MEDLINE, EMBASE, PHARMAPROJECTS | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category ¹ | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 01 14367 A (WHITTALL LINDA ;APPLIED ANALYTICAL IND INC (US); JENKINS DOUGLAS J) 1 March 2001 (2001-03-01) claims 1,13-15 ---- | 1,2,4,12 |
| Y | WO 86 00913 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 13 February 1986 (1986-02-13) page 1, line 23 - line 26 page 1, line 31 - line 38 example 1 page 5, line 4 - line 5 claims 1-4 ---- | 1-12 |
| Y | EP 1 018 340 A (TECNIMIDE SOCIEDADE TECNICO ME) 12 July 2000 (2000-07-12) example 2 claims 1-6 ---- | 1-4,12 -/- |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| <small>* Special categories of cited documents :</small> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority (claim(s)) or which is cited to explain the publication date of another citation or other special reason (not specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but which contradicts the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be carried out (directly or only with a non-trivial inventive step) without infringing the claimed invention *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *8* document member of the same patent family | | |
| <small>Date of the actual completion of the international search:</small> 8 August 2002 | | <small>Date of mailing of the International search report</small> 29/08/2002 |
| <small>Name and mailing address of the ISA</small> European Patent Office, P.B. 5618 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016 | | <small>Authorized officer:</small> Giacobbe, S |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | national Application No PCT/GB 02/02542 |
|---|---|--|
| C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 98 40069 A (HEXAL AG ;KLOKKERS KARIN (DE); FISCHER WILFRIED (DE); KUTSCHERA MA) 17 September 1998 (1998-09-17) claims 1-5 examples 1-8 --- | 1-4,12 |
| Y | WO 96 38175 A (OSAWA YASUAKI ;ISHIGURO TOSHIHIRO (JP); NAKAMICHI MASANARI (JP); T) 5 December 1996 (1996-12-05) examples 1-3 --- | 1,4,12 |
| Y | WO 93 13138 A (SUNKYONG IND LTD) 8 July 1993 (1993-07-08) examples 1-8 claims 1-9 table 17 --- | 1-12 |
| Y | ARIAS M J ET AL: "STUDY OF OMEPRAZOLE-GAMMA-CYCLODEXTRIN COMPLEXATION IN THE SOLID STATE" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 3, no. 26, March 2000 (2000-03), pages 253-259, XP008005796 ISSN: 0363-9045 abstract page 254, column 1, line 6 - line 9 --- | 1-4,12 |
| Y | DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1993 RHEE GYE JU; HWANG SUNG-JOO; LEE KI MYUNG: "Complexation and properties of omeprazole with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin." Database accession no. PREV199497128504 XP002209099 abstract --- | 1-4,12 |
| Y | CASTILLO J A ET AL: "Preparation and characterization of albendazole beta-cyclodextrin complexes." DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY. UNITED STATES DEC 1999, vol. 25, no. 12, December 1999 (1999-12), pages 1241-1248, XP001095115 ISSN: 0363-9045 abstract --- | 1,4,12 -/- |

Form PCT/GB02/02542 (continuation of second sheet) (July 1992)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No. PCT/GB 02/02542 |
|---|---|--|
| C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | TINHWALLA A Y ET AL: "Solubilization of thiadiazolobenzimidazole using a combination of pH adjustment and complexation with 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin." PHARMACEUTICAL RESEARCH. UNITED STATES AUG 1993, vol. 10, no. 8, August 1993 (1993-08), pages 1136-1143, XP001095116 ISSN: 0724-8741 abstract ----- | 1,4,12 |
| Y | US 5 877 192 A (LINDBERG PER ET AL) 2 March 1999 (1999-03-02) the whole document ----- | 1-12 |
| A | WO 01 28558 A (ASTRAZENECA AB ;BRUELLS MIKAEL (SE)) 26 April 2001 (2001-04-26) claims 1,6 ----- | 1-4,12 |
| A | WO 96 02535 A (COTTON HANNA KRISTINA ;LARSSON ERIK MAGNUS (SE); ASTRA AB (SE); S0) 1 February 1996 (1996-02-01) the whole document ----- | 1-12 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/GB 02/02542

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|---|--|
| WO 0114367 | A | 01-03-2001 | US 6262085 B1 AU 7073700 A BR 0014145 A EP 1206466 A1 NO 20020914 A WO 0114367 A1 US 6312712 B1 US 6316020 B1 US 6312723 B1 US 6262086 B1 US 6369087 B1 US 6268385 B1 US 6326384 B1 | 17-07-2001 19-03-2001 14-05-2002 22-05-2002 26-04-2002 01-03-2001 06-11-2001 13-11-2001 06-11-2001 17-07-2001 09-04-2002 31-07-2001 04-12-2001 |
| WO 8600913 | A | 13-02-1986 | DE 3427787 A1 AU 4636885 A WO 8600913 A1 EP 0190239 A1 | 30-01-1986 25-02-1986 13-02-1986 13-08-1986 |
| EP 1018340 | A | 12-07-2000 | EP 1018340 A1 ES 2149750 T1 | 12-07-2000 16-11-2000 |
| WO 9840069 | A | 17-09-1998 | WO 9840069 A2 AT 209491 T AU 731186 B2 AU 7207098 A BR 9808581 A DE 69802688 D1 DE 69802688 T2 DK 991407 T3 EP 0991407 A2 JP 2001518083 T NO 994409 A NZ 337592 A PL 336571 A1 SI 991407 T1 SK 120999 A3 US 6248758 B1 | 17-09-1998 15-12-2001 29-03-2001 29-09-1998 30-05-2000 10-01-2002 01-08-2002 25-03-2002 12-04-2000 09-10-2001 21-10-1999 26-01-2001 08-05-2000 30-04-2002 12-09-2000 19-06-2001 |
| WO 9638175 | A | 05-12-1996 | AU 5780696 A WO 9638175 A1 JP 9048730 A | 18-12-1996 05-12-1996 18-02-1997 |
| WO 9313138 | A | 08-07-1993 | BR 9207000 A CA 2127111 A1 CN 1076124 A ,B DE 69222950 D1 DE 69222950 T2 EG 20115 A EP 0619825 A1 ES 2111148 T3 HU 70494 A2 JP 2662518 B2 JP 7506088 T WO 9313138 A1 KR 9608231 B1 MX 9207676 A1 RU 2105773 C1 | 28-11-1995 08-07-1993 15-09-1993 04-12-1997 28-05-1998 31-07-1997 19-10-1994 01-03-1998 30-10-1995 15-10-1997 06-07-1995 08-07-1993 21-06-1996 01-06-1993 27-02-1998 |

Form PCT/ISA/210 (patent family entries) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/GB 02/02542

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|---|--|
| WO 9313138 | A | US 5399700 A | 21-03-1995 |
| US 5877192 | A 02-03-1999 | US 5714504 A AT 197452 T AU 676337 B2 AU 6902494 A CN 1110477 A ,B CN 1259346 A CZ 9500202 A3 DE 69426254 D1 DE 69426254 T2 DE 652872 T1 DK 652872 T3 EE 3157 B1 EP 1020460 A2 EP 1020461 A2 EP 0652872 A1 ES 2099047 T1 FI 950377 A GR 97300012 T1 HR 940307 A1 HU 71888 A2 JP 7509499 T LT 1941 A ,B LV 11034 A LV 11034 B NO 950263 A NZ 266915 A PL 307261 A1 PT 652872 T RU 2137766 C1 WO 9427988 A1 SG 49283 A1 SI 9420002 A SK 10195 A3 TW 389761 B US 5693818 A US 6143771 A ZA 9403557 A | 03-02-1998 11-11-2000 06-03-1997 20-12-1994 18-10-1995 12-07-2000 18-10-1995 14-12-2000 07-06-2001 04-09-1997 05-03-2001 15-02-1999 19-07-2000 19-07-2000 17-05-1995 16-05-1997 27-01-1995 31-05-1997 31-12-1996 28-02-1996 19-10-1995 27-12-1994 20-02-1996 20-10-1996 24-01-1995 28-10-1996 15-05-1995 30-04-2001 20-09-1999 08-12-1994 18-05-1998 31-08-1998 13-09-1995 11-05-2000 02-12-1997 07-11-2000 11-04-1995 |
| WO 0128558 | A 26-04-2001 | AU 1182301 A BR 0014895 A NO 20021860 A WO 0128558 A1 | 30-04-2001 18-06-2002 21-05-2002 26-04-2001 |
| WO 9602535 | A 01-02-1996 | SE 504459 C2 AU 688074 B2 AU 2994895 A BR 9508292 A CA 2193994 A1 CN 1157614 A ,B CZ 9700064 A3 EE 3354 B1 EP 0773940 A1 FI 970102 A HR 950401 A1 HU 76642 A2 IL 114477 A | 17-02-1997 05-03-1998 16-02-1996 23-12-1997 01-02-1996 20-08-1997 11-06-1997 15-02-2001 21-05-1997 10-01-1997 31-10-1997 28-10-1997 24-07-2001 |

Form PCT/ISA/210 (patent family search) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersNational Application No
PCT/GB 02/02542

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 9602535 | A | JP 10504290 T | 28-04-1998 |
| | | NO 970153 A | 14-01-1997 |
| | | NZ 289069 A | 26-01-1998 |
| | | PL 318165 A1 | 26-05-1997 |
| | | RU 2157806 C2 | 20-10-2000 |
| | | SE 9402510 A | 16-01-1996 |
| | | MO 9602535 A1 | 01-02-1996 |
| | | SK 4897 A3 | 06-08-1997 |
| | | TR 960063 A2 | 21-06-1996 |
| | | US 5948789 A | 07-09-1999 |
| | | ZA 9505724 A | 15-01-1996 |

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(72)発明者 ハミエド、ユスフ・クワジヤ

インド国、ムンバイ 400 026、オフ・プラブハイ・デサイ・ロード、ウェストフィールド
エステート、ウインドソア・ビラ、セカンド・フロア

(72)発明者 ラオ、ダーマライ・ラマチャンドラ

インド国、マハラシュトラ、サネ 400 601、ポカラン・ロード・ナンバー1、スワミナラ
ヤンナガル、シユリジ・クルパ 204

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01

4C076 AA29 BB01 CC16 CC47 EE39 FF36 FF63 GG02

4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA08 MA02 MA05 NA03 ZA68