

(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

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 47/40

A 6 1 P 1/04

// C 0 7 D 401/12

C 0 7 M 7:00

F I

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 47/40

A 6 1 P 1/04

C 0 7 D 401/12

C 0 7 M 7:00

テーマコード (参考)

4 C 0 6 3

4 C 0 7 6

4 C 0 8 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) 国際出願番号 PCT/GB2002/002542

(87) 国際公開番号 W02002/098423

(87) 国際公開日 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 (ES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 (ES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、によって産生される。

【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

30

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(US 5714504)に開示されている。特許文献2(WO 98/54171)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(WO 98/28294)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(WO 94/27988)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ままであるために、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13~15%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】

US 5714504号公報

【特許文献2】

WO 98/54171号公報

【特許文献3】

WO 98/28294号公報

【特許文献4】

WO 94/27988号公報

【発明の概要】

【0003】

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。

【0004】

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、 α -シクロデキストリンであることが好ましい。

【0005】

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90%以上であり、最も好ましくはe.e.が95%以上である。

【0006】

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 - オメブ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 - ランソブラゾール、S - パントブラゾール、およびS - ラベブ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 - オメブ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、ラセミ体オメブ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、オメブ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、ラセミ体オメブ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 - オメブラゾールは、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 - オメブ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、オメブ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

【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 - オメブ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 - オメブラゾールのようなベンズ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 - オメブラゾールに関して記述するが、S - ランソブラゾール、S - パントブラゾール、およびS - ラベブ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 - オメブラゾールは、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 - オメブ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 사용할ことができる。

【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、 α -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 - オメブ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 - オメブラゾールと α -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 - オメブ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 - オメブラゾールは、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 α -シクロデキストリンを、S - オメブ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、全てが複合体の形成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、本出願人らによる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45℃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 - オメブ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、 α -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 - オメブラゾールと α -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】

50

(実施例 2)

約 45 ℃ 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、45 g の S - オメプラゾールを添加する。この溶液にさらに、 β - シクロデキストリン（495 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 β - 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 31/4439; 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)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0115792.6 6 June 2001 (06.06.2001) GB(81) Designated States (national): AI, 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, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) Applicant (for all designated States except US): **CIPLA
LIMITED** [IN/IN]; 289 Bellasis Road, Mumbai central,
Mumbai 400 008 (IN).(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).(71) Applicant and
(72) Inventor (for AB only): **WAIN, Christopher, Paul**
[GB/GB]; A.A. Thornton & Co., 235 High Holborn,
London WC1V 7LE (GB).**Published:**
— with international search report(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **HAMED, Yusuf,
Khawaja** [IN/IN]; Windsor Villa, 2nd floor, Westfield
Estate, Off Bhulabhai Desai Road, Mumbai 400 026 (IN).
RAO, Dharmaraj, Ramachandra [IN/IN]; 204 Shriji*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
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.

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)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) BIOSIS, EPO-internal, MEDLINE, EMBASE, PHARMAPROJECTS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	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	---	1-12
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	1-4, 12
Y	---	1-4, 12
Y	EP 1 018 340 A (TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO ME) 12 July 2000 (2000-07-12) example 2 claims 1-6	1-4, 12
	---	-/-
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*1 later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*2 document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*3 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, each combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>*4 document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">8 August 2002</div>	Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">29/08/2002</div>	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5616 Patentier 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+31-(0) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-(0) 340-30616	Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Giacobbe, S</div>	

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	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 (OGAWA 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/ISA/210 (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	TINWALLA A Y ET AL: "Solubilization of thiazolobenzimidazole 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); SO) 1 February 1996 (1996-02-01) the whole document	1-12

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				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	17-07-2001
			AU	7073700 A	19-03-2001
			BR	0014145 A	14-05-2002
			EP	1206466 A1	22-05-2002
			NO	20020914 A	26-04-2002
			WO	0114367 A1	01-03-2001
			US	6312712 B1	06-11-2001
			US	6316020 B1	13-11-2001
			US	6312723 B1	06-11-2001
			US	6262086 B1	17-07-2001
			US	6369087 B1	09-04-2002
			US	6268385 B1	31-07-2001
			US	6326384 B1	04-12-2001
WO 8600913	A	13-02-1986	DE	3427787 A1	30-01-1986
			AU	4636885 A	25-02-1986
			WO	8600913 A1	13-02-1986
			EP	0190239 A1	13-08-1986
EP 1018340	A	12-07-2000	EP	1018340 A1	12-07-2000
			ES	2149750 T1	16-11-2000
WO 9840069	A	17-09-1998	WO	9840069 A2	17-09-1998
			AT	209491 T	15-12-2001
			AU	731186 B2	29-03-2001
			AU	7207098 A	29-09-1998
			BR	9808581 A	30-05-2000
			DE	69802688 D1	10-01-2002
			DE	69802688 T2	01-08-2002
			DK	991407 T3	25-03-2002
			EP	0991407 A2	12-04-2000
			JP	2001518083 T	09-10-2001
			NO	994409 A	21-10-1999
			NZ	337592 A	26-01-2001
			PL	335571 A1	08-05-2000
			SI	991407 T1	30-04-2002
			SK	120999 A3	12-09-2000
			US	6248758 B1	19-06-2001
WO 9638175	A	05-12-1996	AU	5780696 A	18-12-1996
			WO	9638175 A1	05-12-1996
			JP	9048730 A	18-02-1997
WO 9313138	A	08-07-1993	BR	9207000 A	28-11-1995
			CA	2127111 A1	08-07-1993
			CN	1076124 A ,B	15-09-1993
			DE	69222950 D1	04-12-1997
			DE	69222950 T2	28-05-1998
			EG	20115 A	31-07-1997
			EP	0619825 A1	19-10-1994
			ES	2111148 T3	01-03-1998
			HU	70494 A2	30-10-1995
			JP	2662518 B2	15-10-1997
			JP	7506088 T	06-07-1995
			WO	9313138 A1	08-07-1993
			KR	9608231 B1	21-06-1996
			MX	9207676 A1	01-06-1993
			RU	2105773 C1	27-02-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (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	03-02-1998
		AT 197452 T	11-11-2000
		AU 676337 B2	06-03-1997
		AU 6902494 A	20-12-1994
		CN 1110477 A ,B	18-10-1995
		CN 1259346 A	12-07-2000
		CZ 9500202 A3	18-10-1995
		DE 69426254 D1	14-12-2000
		DE 69426254 T2	07-06-2001
		DE 652872 T1	04-09-1997
		DK 652872 T3	05-03-2001
		EE 3157 B1	15-02-1999
		EP 1020460 A2	19-07-2000
		EP 1020461 A2	19-07-2000
		EP 0652872 A1	17-05-1995
		ES 2099047 T1	16-05-1997
		FI 950377 A	27-01-1995
		GR 97300012 T1	31-05-1997
		HR 940307 A1	31-12-1996
		HU 71888 A2	28-02-1996
		JP 7509499 T	19-10-1995
		LT 1941 A ,B	27-12-1994
		LV 11034 A	20-02-1996
		LV 11034 B	20-10-1996
		NO 950263 A	24-01-1995
		NZ 266915 A	28-10-1996
		PL 307261 A1	15-05-1995
		PT 652872 T	30-04-2001
		RU 2137766 C1	20-09-1999
		WO 9427988 A1	08-12-1994
		SG 49283 A1	18-05-1998
		SI 9420002 A	31-08-1996
		SK 10195 A3	13-09-1995
		TW 389761 B	11-05-2000
		US 5693818 A	02-12-1997
		US 6143771 A	07-11-2000
		ZA 9403557 A	11-04-1995
WO 0128558	A 26-04-2001	AU 1182301 A	30-04-2001
		BR 0014895 A	18-06-2002
		NO 20021860 A	21-05-2002
		WO 0128558 A1	26-04-2001
WO 9602535	A 01-02-1996	SE 504459 C2	17-02-1997
		AU 688074 B2	05-03-1998
		AU 2994895 A	16-02-1996
		BR 9508292 A	23-12-1997
		CA 2193994 A1	01-02-1996
		CN 1157614 A ,B	20-08-1997
		CZ 9700064 A3	11-06-1997
		EE 3354 B1	15-02-2001
		EP 0773940 A1	21-05-1997
		FI 970102 A	10-01-1997
		HR 950401 A1	31-10-1997
		HU 76642 A2	28-10-1997
		IL 114477 A	24-07-2001

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational 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 289959 A	26-01-1998
		PL 318165 A1	26-05-1997
		RU 2157806 C2	20-10-2000
		SE 9402510 A	16-01-1996
		WO 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

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

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・クワジャ

インド国、ムンバイ 4 0 0 0 2 6、オフ・ブラブハイ・デサイ・ロード、ウェストフィールド
エステート、ウィンドソア・ビル、セカンド・フロアー

(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 4 0 0 6 0 1、ポカラン・ロード・ナンバー 1、スワミナラ
ヤンナガー、シュリジ・クルパ 2 0 4

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