

(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2007-509945

(P2007-509945A)

(43) 公表日 平成19年4月19日(2007.4.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 211/58 (2006.01)	C O 7 D 211/58	4 C O 5 4
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 O 1	4 C O 8 6
B O 1 J 20/281 (2006.01)	B O 1 J 20/22 D	4 G O 6 6
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	B O 1 J 20/26 L	
	A 6 1 K 31/4468	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁)		

(21) 出願番号	特願2006-538157 (P2006-538157)	(71) 出願人	595181003
(86) (22) 出願日	平成16年10月22日 (2004.10.22)		マリンクロッド・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月26日 (2006.4.26)		Mallinckrodt INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/035386		アメリカ合衆国、63134 ミズーリ州
(87) 国際公開番号	W02005/044798		、セントルイス、マクドネル プールバー
(87) 国際公開日	平成17年5月19日 (2005.5.19)		ド675、ピー・オー・ボックス 584
(31) 優先権主張番号	60/515,274		O
(32) 優先日	平成15年10月29日 (2003.10.29)	(74) 代理人	100062144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青山 稔
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(72) 発明者	エンリコ・エイ・アントニーニ
			アメリカ合衆国62025イリノイ州エド
			ワーズビル、セント・ルイス・ストリート
			810番
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 逆相分取クロマトグラフィーによるフェンタニルの分離および精製のための産業用の方法

(57) 【要約】

逆相分取クロマトグラフィーの方法を利用するフェンタニルを含有する純粋でない調製物の精製方法を記載する。クロマトグラフィーのカラムに、典型的には有機リガンドが結合したシリカ粒子である固定相をロードする。ロード比約50ないし約150で、純粋でない調製物を酸性化し、カラムに通す。カラムを典型的にはアセトニトリルの水性溶液で溶出し、精製フェンタニルを特定のカットで得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

純粋でない調製物を逆相高速分取液体クロマトグラフィーに付し、高度に純粋なフェンタニルを回収することを含む、純粋でない調製物から高度に純粋なフェンタニルを回収するための産業用の方法。

【請求項 2】

ロード比 (loading ratio) が約 50 ないし約 150 の範囲にある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ロード比が約 70 ないし約 130 の範囲にある、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

固定相が、アルキルシラン類、アリールシラン類、ハロアルキルシラン類、アルキルエステル類、アリールエステル類、アルキルアミン類、アルキルシアノ化合物、アルキルジオール類、アルキルエーテル類、アリールエーテル類、ハロアルキルエーテル類、アルキルカルボン酸類、アリールカルボン酸類、アルキルスルホン酸類、アリールスルホン酸類、ポリスチレンジビニルベンゼン、アミノポリカプロラクタムおよびグリシドオキシエチルメトキシシランからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

固定相が、ブチル -、オクチル - およびオクタデシル - 部分からなる群から選択される結合相シリカ含有リガンドである、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

リガンドがオクチルシランである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

クロマトグラフィーカラムを、有機溶媒を含有する水性酸性溶液を含む移動相で溶出する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

溶液を酸性化するのに用いる酸が、酢酸、蟻酸、酒石酸、臭化水素酸、蔞酸および塩酸からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

水性移動相の pH が約 2.5 ないし約 3.5 の範囲にある、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

pH が約 2.8 ないし約 3.2 の範囲にある、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

有機溶媒がアルコールである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

アルコールが、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールおよび t - ブタノールからなる群から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

溶媒がアセトニトリルである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

フェンタニル塩を調製するために、純粋でない調製物を酸性化する、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 15】

フェンタニルの水性溶液を酸性化するために用いる酸が、無機酸である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

酸が、塩酸、臭化水素酸、リン酸、亜リン酸、硫酸および硝酸からなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

フェンタニルの水性溶液を酸性化するために用いる酸が、有機酸である、請求項 14 に

50

記載の方法。

【請求項 18】

有機酸が、酢酸、蟻酸、蔞酸、コハク酸、乳酸および酒石酸からなる群から選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

フェンタニルの水性溶液の pH が、約 2 ないし約 5 の範囲にある、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 20】

フェンタニルの水性溶液の pH が、約 2.5 ないし約 3.5 の範囲にある、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

酸が塩酸である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 22】

アセトニトリルが約 2 ないし約 100 体積パーセントの範囲にある、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 23】

精製フェンタニルの収集の間に、アセトニトリルが、約 5 ないし約 10 体積パーセントの範囲にある、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 24】

フェネチルピペルアニリン (phenethylpiperaniline) を含有するフェンタニルの純粋でない調製物を精製するための方法であって、

(a) クロマトグラフィーカラムをクロマトグラフィー充填物質で充填すること；

(b) 該カラムに、純粋でないフェンタニルの水性酸性溶液を、約 50 ないし約 150 のロード比で通すこと、および、

(c) 該カラムを有機溶媒の水性溶液で溶出し、フェンタニルを含有し、約 0.010 パーセントより少ないフェネチルピペルアニリンを有する溶出液を産生すること、の各段階を含む方法。

【請求項 25】

溶離液を 4 つのカットに分け、

(i.) 第 1 のカットを廃棄し、

(i i.) 第 2 のカットを第 4 のカットと一緒にし、その後水および有機溶媒を減らし、次いでカラムを介して再利用し、そして、

(i i i.) 第 3 のカットが約 0.010 パーセントより少ないフェネチルピペルアニリンを含有する、

請求項 24 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、逆相分取クロマトグラフィーを利用する産業スケールでのフェンタニルの分離および精製手法に関する。より具体的には、本発明の方法は、高度に純粋なフェンタニルを、便利に、かつ産業的な量で提供する。

【0002】

発明の背景

フェンタニルは、周知の強力な麻薬的範囲の鎮痛剤であり、獣医学の実務において知られている静穏剤である、N - フェニル - N - [1 - (2 フェニルエチル) - 4 - ピペリジニル] プロパンアミドの一般名である。典型的には、N - (フェネチル - 4 - ピペリジニル) プロピオンアニリドシトレートとしても知られるクエン酸塩の形態で商業的に提供される。

【0003】

10

20

30

40

50

初期のフェンタニル製造法は、Janssen の米国特許第 3,164,600 号に見出される。この初期の開示によると、典型的には沈殿および再結晶により生成物が精製された。典型的には、医薬的使用に適切な純度をもたらすために、複数回の沈殿が必要とされた。かかる方法における収量の損失に加え、この実務は産生の複雑さおよび費用を大幅に高める。さらに、沈殿方法は冗長であり得、最終的に産生される粒子のサイズのために長い濾過時間を必要とし得る。

【0004】

フェンタニルなどの医薬の沈殿および再結晶の方法を改良する試みの一例は、Lee の米国特許第 6,596,206 号に開示されている。この手法では、集束型音響エネルギー (focused acoustic energy) を使用する、医薬物質の粒子を生成させる装置が開示されている。10
医薬の溶液は、適する溶媒中で提供され、そこに、溶液の液滴と混合されると液滴中の医薬物質を沈殿させる混和性の「反溶媒」を導入する。集束型音響エネルギーは、その溶液の小さい液滴を反溶媒に注入させ、そうすると医薬が沈殿し、小さい結晶生成物をもたらす。この方法を達成するための装置も開示されている。かかる手法および装置は、沈殿手法の改良をもたらす一方で、依然として溶媒、反溶媒および特殊な設備を要し、その全てが、医薬を分離および生成するための沈殿手法の上記の欠点を持ったままである。

【0005】

医薬の分離または精製を達成するための他の手段には、炭素の使用などの吸着方法が含まれる。もう 1 つは、イオン交換剤を介する吸着の使用である。これは、コデインやモルヒネなどのアルカロイド類で行われたが、低い供給液 (feed) 濃度を必要とするという制限がある。これは、沈殿を起こすことができる高い pH のフラッシュ (flush) の使用が必要であるためである。20
いかなる沈殿も、生成方法全体を汚す可能性がある。この方法のもう 1 つの欠点は、かなりの塩が必要とされ、それ故にイオン除去のためにもう一段階の透析または逆浸透が必要とされることである。

【0006】

吸着を達成するためのさらに他のやり方は、極性相互作用または順相吸着を介するものである。この方法は好結果であるが、有機溶媒の大量使用を必要とする。さらに、アルカロイド類を相互に分離できるが、さらなる蒸発が必要とされる。

【0007】

フェンタニルなどの麻薬への分析クロマトグラフィーのいかなる使用も、当業者を産業スケールの方法への分取クロマトグラフィーの使用から遠ざけるであろう。分取クロマトグラフィーと異なり、分析クロマトグラフィーは、一般的に各ピークの完全な分離を必要とする。分取クロマトグラフィーと異なり、各ピークの完全な分離は、紫外 (UV) 吸光度により測定される。これは、無限に少量の供給液をカラムにロード (load) し、固定相に小さい粒子サイズ直径 (しばしば 5 マイクロメートル (196.85 マイクロインチ) より小さい) を使用して、達成される。小さい粒子サイズは、分取クロマトグラフィーで見られるものより非常に高い圧力を生じさせる。これらの高い圧力は、非常に大きく、強く、高価なクロマトグラフィー設備の使用を要求し、このことは、この分析方法の商業的実行可能性を打ち消すであろう。無限に少量の供給液が各ランでロードされることを考慮しても、設備は非常に大きい。分取クロマトグラフィーでは、目的は所望の供給液成分を40
必要な純度で回収することである。所望の成分は、不純物が規格限界 (specification limit) 内にある限り、不純物と共に回収することもできる。固定相の粒子サイズは、分離を達成するのに十分小さいが、しばしば 10 ミクロン (393.70 マイクロインチ) より大きい。このことは、生成される圧力の低下を制限する。また、分取クロマトグラフィーでは、所望の生成物純度を獲得するという制約のもと、供給液の最大量がロードされる。このことは、生成物が最高の濃度でカラムを通過することを可能にし、任意の蒸発または濃縮ユニットなどの下流の装置のサイズを最小化する。

【0008】

様々な特許が、様々な非イオン性化学物質の精製または分離のために、分取クロマトグラフィーに言及している。この分野の初期の特許は、Lin の米国特許第 4,396,598 50

号（X線造影剤）および Doran らの米国特許第 5,204,005 号である。'005 号特許では、その方法は、クロマトグラフィーのカラムにクロマトグラフィー充填物質を詰め、そのカラムに水溶性非イオン性造影媒体化合物および不純物としての非イオン性化合物を含有する溶液を約 10 対 1 ないし 1.5 対 1 の充填物質重量 / 非イオン性化合物の総重量のロード比（loading ratio）で通すことを含む。次いで、カラムを溶出し、非イオン性造影媒体化合物を含有する溶出液を産生する。

【0009】

多数の刊行物が上記の '005 特許に追随し、様々な物質の分離のために、フラッシュ、HPLC および分取クロマトグラフィーを含む様々なクロマトグラフィー系を示したが、条件を示さず、明らかに産業的方法を教示しなかった。かかる刊行物には、受容体を調節する多量体物質の分離に様々なクロマトグラフィー法を用いる米国公開出願 2003/0087306、L-スレオ-メチルフェニデートの異性化を示す米国特許第 6,395,752 号および第 6,127,385 号、組換えデオキシリボ核酸タンパク質（deoxyribonucleic protein）を単離する米国特許第 4,909,941 号、1 またはそれ以上のベクターと対にした微小泡を有する診断 / 治療剤の回収に関する米国特許第 6,261,537 号、1 より多い異なるベクターを有する標的化診断 / 治療剤に関する米国特許第 6,331,289 号および診断治療剤に関する米国公開出願 2002/010227 が含まれる。

10

【0010】

ロード比を含む分取、逆相クロマトグラフィーへの言及は米国特許第 4,317,903 号であり、リンコマイシン塩酸塩の精製を開示し、結合相のシリカゲルの出発物質に対するロード重量比 18 対 1 を示している。クロマトグラフィー分離とそれに続くナノ濾過と、イオン交換樹脂による最後の変色の組合せは、米国特許第 5,811,581 号に記載されている。'581 号特許で分離される物質は、X線イメージングの造影剤として有用な非イオン性、水溶性、三および六ヨウ化物の不透明化剤と記載されている。そのクロマトグラフィー法は、固定相の、ロードされた未加工の生成物に対する重量比 20 : 1 ないし 0.5 : 1 以下で実施する。

20

【0011】

上記の先行技術の概説から分かるとおり、多数の有機物質がクロマトグラフィー法を利用して分離または精製されてきた。しかしながら、殆どの場合、クロマトグラフィー分離を実行した条件は示されなかった。また、クロマトグラフィー法を利用して分離された物質は、本発明の目的、即ち、フェンタニルの産業スケールでの分離および精製、と非常に異なる。フェンタニルへの分析クロマトグラフィー適用に対する言及は多数あるが、何らかの条件下で産業用の方法を用いられるという示唆はない。

30

【0012】

現在のフェンタニル精製方法は、2 回の塩酸塩の結晶化および 1 回のアルカロイド沈殿を利用して所望の純度を獲得する。純度の要件は達成されるが、塩酸塩の溶解性のためにフェンタニルの約半分が生成される母液流に失われるので、回収率は低い。これらの液流中のフェンタニルの再利用は、不純物のレベルが高いので困難である。高度に純粋なフェンタニルを単離するためのより効率的かつ直接的な手法への要望がある。

【0013】

本発明は、上記の問題の 1 つまたはそれ以上を克服することを対象とする。これらの欠陥および短所には、アルカロイド収量の損失、遠心機やフィルターのロードおよびアンロードなどの退屈な手動による堅実な取り扱い操作、実施者による保護設備への依存、必須の純度要件に達するための広範な加工段階および起こり得る多数回の沈殿が含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

【0014】

発明の要旨

現在、フェンタニルは、フェネチルピペルアニリン（PPA）を使用する反応を介して産生されている。産生されたフェンタニルは、反応液から沈殿する。その固体を水で溶解し、十分な塩酸を添加し、十分に酸性の溶液を製造する。この酸性化溶液を本発明の方法

50

に用いる。

【0015】

本発明によると、純粋でない酸性のフェンタニル水性溶液から高度に純粋なフェンタニルを回収するための産業用の方法がここに提供される。それは、該純粋でないフェンタニルを、逆相分取液体クロマトグラフィーに付すことを含む。クロマトグラフィーの方法は、付着した結合相を有する媒体を含有する充填カラムを用いる。一連の収集した画分（その一部は再利用されたものである）を介して、高度に精製されたフェンタニルをカラムから溶出し、高収率で回収する。本発明に従い、フェンタニルは、精製された生成物中0.010重量パーセントより低いPPA不純物レベルで、産生される。

【0016】

図面の簡単な説明

添付図面は、本発明に従う逆相分取HPLC操作の結果を示すグラフである。ここでは、生成物のUV分析が、カラムから出た各溶出画分の内容物の指標を提供する。この図は、時間；四4つの画分の各々の画分カットラインおよびこの方法で用いた移動相のアセトニトリル含有量も示す。

【0017】

発明の詳細な説明

定義：

面積%：分析クロマトグラフィーから算出される純度の単位。それは、検出された総面積で除した所望の成分の面積である。

ロード比：精製ランでロードするアルカロイドの量で除した固定相の量。

移動相：供給液がロードされた後にカラムに送り込まれる液体。この液体は成分を溶出する。

【0018】

二次採取物：2回目のクロマトグラフィーカラムの通過を必要とする画分で回収されるアルカロイドの量。その画分を濃縮し、次いで別々に精製する。

固定相：カラムへの供給液の成分を吸着する媒体。

収量：カラムに供給された成分の量で除した、精製画分で回収された所望の成分の量。

パーセント：特記しない限り、本明細書および特許請求の範囲で述べる全ての百分率の量は、重量パーセントである。

【0019】

本発明に従い、フェネチルピペルアニリンを使用する反応を介してフェンタニルを得る。上記の通り、この反応からの沈殿を使用して移動相を調製する。その沈殿を最初に水に溶解し、その溶液を適切な酸性化剤で酸性化する。典型的には、水性溶液中のフェンタニルの濃度は、約5 g / lないし約35 g / lの範囲にあり、好都合には約20 g / lである。フェンタニル溶液を酸性化するのに用いる酸の非限定的な例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、亜リン酸、硝酸および硫酸などの無機酸が含まれるがこれらに限定されるものではない。有機酸を用いてもよく、典型的には酢酸、蟻酸、蔞酸、コハク酸、乳酸および酒石酸であり得る。用いる酸の量は、好ましくは約2ないし約5の範囲にあるpH、そして最も好ましくは約3ないし約4のpHまで、フェンタニル溶液のpHを下げるのに十分なものである。他の強酸はフェンタニル溶液を分解し得るので、希塩酸などの希釈無機酸が好ましい。添加する酸の量は、確実にフェンタニルを塩に変換させるものである。フェンタニルの最大の保持は、フェンタニルを遊離塩基形態でカラムに供給するときを得られることが明らかになった。従って、妥当なフラッシュ体積で確実にフェンタニルを回収できるためには、供給溶液を適正に酸性化する必要がある。典型的には、約0.5パーセントないし約3.5パーセントのフェンタニルを含有する溶液を準備する。好ましい溶液は約1.5ないし約2.5パーセントのフェンタニルを含有し、最も好ましい溶液は、約2.0パーセントのフェンタニルを含有する。

【0020】

固定相は、アルキルシラン類、アリールシラン類、ハロアルキルシラン類、アルキルエ

10

20

30

40

50

ステル類、アリアルエステル類、アルキルアミン類、アルキルシアノ化合物、アルキルジオール類、アルキルエーテル類、アリアルエーテル類、ハロアルキルエーテル類、アルキルカルボン酸類、アリアルカルボン酸類、アルキルスルホン酸類、アリアルスルホン酸類、ポリスチレンジビニルベンゼン、アミノポリカプロラクタムおよびグリシドオキシエチルメトキシシランからなる群からの様々な物質の1つであり得る。利用する固定相媒体は、典型的にはオクチル - (C 8) リガンドを有するシリカであるが、オクタデシル - (C 18) およびブチル - (C 4) リガンドなどの他のリガンドを用いてよい。リガンドは、ポリマーなどの他の粒子、酸化ジルコニウムまたはチタンに付着させることができる。固定相は、好ましくは、120 オングストローム (0.47 マイクロインチ) の孔を有する20 ミクロン (787.4 マイクロインチ) の球状粒子である。

10

【0021】

一般的には、高速分取液体クロマトグラフィーのカラムを用いる。分取クロマトグラフィーカラムは、例示的な好ましい系では、短くとも約5センチメートル (1.97 インチ) の直径を有する。分取クロマトグラフィーカラムの長さは、この方法に決定的ではなく、好ましい長さは、約5センチメートル (1.97 インチ) ないし約100センチメートル (39.4 インチ) の範囲にあり、より好ましい長さは、約20センチメートル (7.87 インチ) ないし約30センチメートル (11.81 インチ) の範囲にある。より一層好ましいのは、長さ約25センチメートルのカラムである。72 Cherry Hill Drive, Beverly, Massachusetts 01915 に事業所がある Amicon, Inc. を含む、この種の分取クロマトグラフィーカラムを構築できる様々な商業的供給者がいる。Amicon, Inc. は、PROCHROM (登録商標) クロマトグラフィーカラムの製造業者である。他の製造業者には、1801 Maple Avenue, Evanston, Illinois 60201 に事業所がある TechniKrom, Incorporated が含まれる。本発明は、広範な高速液体分取クロマトグラフィーカラムに適用可能であり、本特許出願で詳述する特定の実施態様に限定されない。

20

【0022】

フェンタニルおよび不純物は、固定相に吸着され、希塩酸および有機極性溶媒を含有する移動相で脱着または溶出される。水性移動相は、十分な塩酸で水を酸性化して pH 2.5 ないし 3.5 に達することにより調製する。より好ましい pH の範囲は、2.8 ないし 3.2 である。酢酸、蟻酸、臭化水素酸、硝酸および酒石酸などの他の酸を使用できる。有機極性溶媒は、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、t-ブタノールおよび好ましくはアセトニトリルなどの、いくつかの水溶性非干渉性溶媒からでも選択される。典型的には、水性有機溶媒溶液中の溶媒の量は、約2パーセントないし約100パーセントの範囲にある。典型的には、移動相中の有機溶媒の量は、溶出方法の間に増加し、最初の数回の移動相のカラム通過では少量を使用し、次いで、増やした量を用いてカラムの中を一掃する。

30

【0023】

本発明の決定的な特徴は、ロード比である。本発明の方法で用いるロード比は、典型的には、移動相を用いる前にカラムにロードするフェンタニル1グラムにつき、媒体約50ないし約150グラムの範囲にあることが明らかになった。最も典型的には、ロード比は、約70ないし約130の範囲にある。周知の通り、HPLCの分析的使用では、ロード比は10,000を超え、供給液の成分は分離したピークで溶出する。分取クロマトグラフィーでは、かかるロード比は、カラムのラン回数を100を超える係数で乗じるか、または、カラムの直径を10倍以上大きくさせる。分析的ロード条件を使用することは、いかなる新しいクロマトグラフィー精製技法をも非実用的にするであろう。実行可能な分取適用には、フェンタニルが所望の純度で収集される溶出前端がある。

40

【0024】

本発明の方法で得られる所望の純度は、当然、ある程度、不純物の量およびクロマトグラフィー法の実施条件に依存する。高不純物の場合、上記の範囲のうち高レベルのロード比が要求されよう。また、不純物を尚早に溶出しないように、移動相中の有機溶媒の量を制御しなければならない。下記の実施例に見られるとおり、総溶出量が多いランほど不純

50

物を多く産生した。

【0025】

実施において、フェンタニル供給溶液を充填カラムにロードした後、約2ないし約10重量パーセントの有機溶媒を含有する移動相で、最初の成分を溶出する。上記の通り、好ましい溶媒はアセトニトリルである。PPAおよび他の不純物の殆どを最初の画分で収集し、廃棄する。最初の少量のフェンタニルおよび残っているPPAを含有する第2の画分を収集する。二次採取物は、ロードしたフェンタニルの約10パーセントを含有するであろう。次いで、精製したフェンタニルを第3画分で収集する。ここで、移動相を約8 - 10パーセントの範囲に溶媒量を増加したものに変わるが、第3画分中の有機溶媒の量が15パーセントまで高い場合もあり得る。第3画分は、カラムにロードしたフェンタニルの約90パーセントを含有する。この第3画分を蒸発させて溶媒を除去し、標準的操作に準じる沈殿により、溶液から精製アルカロイドを回収する。次いで、第4画分を得て、カラムから残っているロードしたフェンタニルを流し出す。第4画分では、用いる水性移動相は、約50パーセントの有機溶媒、典型的にはアセトニトリル、を含有する。次いで、この第4画分を、第2画分と一緒にし、蒸発に付し有機溶媒を除去する。一緒にした画分を、上記の通りに分取、逆相分取クロマトグラフィーに付すが、但し、不純物を一掃するために再利用画分は収集しない。次いで、精製した、一緒にした二次採取物を、第3画分について上記した通りのアルカロイド沈殿操作に送る。

10

【0026】

本発明の逆相、分取クロマトグラフィー法は、典型的には約20ないし約30の温度で実施するが、結果を有意に変化させずに、より高温または低温を用い得る。

20

【0027】

好ましい実施態様の説明

実施にあたり、カラムから溶出された物質のUV分析を用いるのが典型的である。この分析から、大きいピークが観察され、これは、溶出の最初の時間における不純物のPPAを示す。これより小さいピークが観察され、これは、第2画分における不純物PPAを示す。大きいピークが、この時にカラムを高濃度の有機溶媒で流し出す第4画分で観察される。本発明の方法に従い溶出した物質の典型的UVプロフィールを図に表す。図中のUV曲線をもたらす方法は、pH3.0のフェンタニル塩酸塩の供給溶液を、付着させたC8リガンドを有する15 / 30 - ミクロンのシリコン粒子を有する、1 x 25 - cmの寸法のクロマトグラフィーカラムに用いた。ロード比は100であり、流速は3ml / 分であった。図中、横座標は溶出時間を分で示し、左の縦座標は280nmでのUV吸光度を示す。右の縦座標は、アセトニトリルのパーセントを、供給溶液中の体積パーセントで示す。収集した様々な画分をI - IVとしてチャートに示す。

30

【0028】

一連のランを実施し、フェンタニルの分取逆相分取クロマトグラフィー精製で達成される回収率および純度を立証した。全てのランは、C8リガンドを含有し120オングストロームの孔をもたらす20 - ミクロンのシリカを充填したカラムを使用した。移動相は、HClを添加してpH2.8 - 3.2を達成した水からなり、アセトニトリルが増加していった。これらのランで得られた結果を、下表Iに記載する。

40

【0029】

表I

【表 1】

ラン	ロード比	精製フェンタニル画分					第 2 画分		
		面積%	%収率	g/l Fent.	PPA%	%ACN	面積%	PPA %	%収率
1	103	99.88	87	1.32	0.006	9.4	95.64	0.14	13
2	88	99.89	91	1.56	0.007	9.6	51.75	9.15	9
3	104	99.86	70	0.94	0.010	10.9	97.65	0.03	26
4	131	99.71	90	1.07	0.011	11.2	51.63	7.10	10
5	64	98.65	86	1.15	0.014	11.1	57.52	5.48	14
6	50	98.48	86	1.43	0.029	10.8	48.91	5.63	14
7	232	90.02	86	0.42	0.106	13.3	36.78	7.96	13

10

【0030】

実施例 1

以下の条件を用いて 2 回のクロマトグラフィーのランを行った：

目的：0.010 パーセントより少ない PPA でフェンタニルを回収する

供給液組成：91.2 面積% フェンタニル、8.6 面積% (0.91 重量%) PPA

供給液 pH：塩酸で 3.03

供給液濃度：19 g / l フェンタニル

20

固定相：C8 リガンドを有するシリカ、120 オングストロームの孔を有する 20 ミクロンの球状粒子

カラム：直径 1.0 cm、長さ 25 cm、固定相 10.2 g

流速：3 ml / 分

流動方向：上から下へ

温度：25

検出：280 nm

移動相：pH 3.12 の希塩酸水溶液、段階勾配で 2.5 ないし 100 体積パーセントのアセトニトリル (ACN) を添加

【0031】

30

2 回のランの結果を下表 I I に表す。

表 I I

【表 2】

	ラン 1	ラン 2
ロード比	103	50
精製画分中のフェンタニルの面積 %	99.88	98.48
精製画分中の PPA のパーセント	0.006	0.029
精製画分中のフェンタニル収率	87	86
フェンタニル溶出前の溶出	水性溶液 27.3 ml 2.5 % ACN 66.5 ml	水性溶液 69 ml 5% ACN 45 ml
フェンタニル-PPA 画分の溶出	2.5 % ACN 5.3 ml	5% ACN 10.8 ml
精製画分の溶出	2.5% ACN 27.5 ml 15 % ACN 34.0 ml	5% ACN 26.7 ml 10% ACN 40.5 ml 15% ACN 44.5 ml
後で溶出するフェンタニル画分の溶出	15% ACN 22.1 ml 50% ACN 32.5 ml 100% ACN 11 ml	50% ACN 28.5 ml 95% ACN 15 ml

40

50

【 0 0 3 2 】

ラン 1 では、P P A は 0 . 0 1 重量パーセントより少なく減少した。これは、表 2 のラン 2 では起こらなかった。ラン 1 はロード比 1 0 3 を使用し、一方表 2 のラン 2 は、5 0 の比で多すぎる供給液をロードした。ラン 1 では、最初に 2 . 5 体積パーセントのアセトニトリルフラッシュを使用することにより、フェンタニルと P P A の分離を助けた。ラン 2 は、最初に 5 体積パーセントとより多い量のアセトニトリルフラッシュを使用した。これは、P P A とフェンタニルの分離をより困難にした。両方のランは、精製画分でほぼ同じフェンタニル回収量であり、残っているフェンタニルがフェンタニル - P P A および後で溶出する画分から回収された。これらの画分を二次採取物と呼び、カラムを通して 2 回目の精製をするものとした。

10

【 0 0 3 3 】

実施例 2

もう 1 対のランを行い、本発明の方法において適正なロード比を達成する必要性を立証した。この実施例では、実施例 1 に関して上記した実施条件を用いた。ランの結果は、下表 I I I に含まれる。

【 0 0 3 4 】

表 I I I

【表 3】

	ラン 3	ラン 4
ロード比	88	64
精製画分中のフェンタニルの面積%	99.89	98.65
精製画分中のPPAの重量%	0.007	0.014
精製画分中のフェンタニル収率	91	86
フェンタニル溶出前の溶出	水性溶液 27.5 ml 5% ACN 45.0 ml	水性溶液 31 ml 5 % ACN 71.8 ml
フェンタニル-PPA画分の溶出	5% ACN 8.6 ml	5% ACN 6.7 ml
精製画分の溶出	5% ACN 36.2 ml 15% ACN 31.0 ml	5% ACN 24.1 ml 10% ACN 38.5 ml 15% ACN 49.0 ml
後で溶出するフェンタニル画分の溶出	15% ACN 27 ml 50% ACN 36.5 ml 100% ACN 9.0 ml	50 % ACN 39.5 ml

20

30

【 0 0 3 5 】

表 I I I 中、ラン 3 は、所望の P P A 不純物の減少を示した。ラン 4 の P P A レベルは、わずかに所望の 0 . 0 1 パーセントより高かった。表 I I I のラン 4 における不純物量が多いのは、大部分、ラン 3 の 8 8 と比較して 6 4 のロード比を使用しているためである。ラン 3 は、精製フェンタニルを収集するために、ラン 4 より少ない溶出体積を使用した。これは、ラン 3 が 1 0 % アセトニトリルのフラッシュを省略したためであった。高いロード比が供給中の不純物量のために必要であり、他の実施条件を補償することが、表 I I I のデータから明らかである。ラン 3 における僅かに大きいフェンタニル - P P A 画分体積の使用も、P P A の減少を助けた。

40

【 0 0 3 6 】

フェンタニル製造のための逆相分取クロマトグラフィーを利用する新規方法を本明細書で説明した。本発明の方法を特定の化合物および実施例を参照して説明したが、明示的に記述しない限り、かかる参照により本発明の範囲を限定することは全く意図していない。本発明から逸脱せずに、様々な工程にふさわしいように適合させて、物質および工程の順序並びに方法の組合せに様々な改変を成し得る。前記の説明は、理解の明瞭化のためだけに提供するものであり、改変は当業者に明らかであるので、不必要な限定をそこから理解

50

すべきではない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2004/035386
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D211/58 B01D15/08		
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 C07D B01B		
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) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 164 600 A (JANSSEN PAUL A. J) 5 January 1965 (1965-01-05) cited in the application examples 1-26	1
A	WO 01/40184 A2 (MALLINCKRODT INC; JACOB, MATHEW; KILLGORE, J., KENDALL) 7 June 2001 (2001-06-07) claim 1; examples 7,9	1
A	US 4 317 903 A (HOFSTETTER ET AL) 2 March 1982 (1982-03-02) cited in the application claim 1; example 3	1
A	US 4 916 142 A (BAGLEY ET AL) 10 April 1990 (1990-04-10) examples III-IX	1
-/-		
<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.
* Special categories of cited documents : "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 establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" 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 "T" 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 "X" 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 "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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 February 2005		11/02/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/035386

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims No.
A	WO 99/39195 A1 (ARQUE, INC; GOETZINGER, WOLFGANG, K; KYRANOS, JAMES, N) 5 August 1999 (1999-08-05) abstract -----	1
A	WO 03/074526 A2 (MALLINCKRODT INC; ANTONINI, ENRICO, A) 12 September 2003 (2003-09-12) abstract -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/035386

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3164600	A	05-01-1965	BE 623427 A	
			CH 446329 A	15-11-1967
			DE 1470115 A1	29-05-1969
			DK 103351 C	20-12-1965
			FR 1517671 A	22-03-1968
			GB 992732 A	19-05-1965
			NL 135583 C	
			NL 284196 A	
			NL 7112399 A ,B	27-12-1971
WO 0140184	A2	07-06-2001	AU 2427201 A	12-06-2001
			BR 0016063 A	06-08-2002
			CA 2393559 A1	07-06-2001
			EP 1246801 A2	09-10-2002
			JP 2003515588 T	07-05-2003
US 4317903	A	02-03-1982	NONE	
US 4916142	A	10-04-1990	US 4791112 A	13-12-1988
			US 4954506 A	04-09-1990
			AU 598905 B2	05-07-1990
			AU 1114288 A	04-08-1988
			CN 88100563 A	17-08-1988
			DE 3889133 D1	26-05-1994
			DE 3889133 T2	25-08-1994
			DK 49388 A	03-08-1988
			EP 0277794 A2	10-08-1988
			ES 2063030 T3	01-01-1995
			FI 880452 A ,B,	03-08-1988
			JP 1932870 C	26-05-1995
			JP 6062565 B	17-08-1994
			JP 63264460 A	01-11-1988
			KR 9008317 B1	12-11-1990
			MX 9203099 A1	31-07-1992
			NO 880443 A ,B,	03-08-1988
			NZ 223314 A	27-09-1989
			US 4900738 A	13-02-1990
			US 4912109 A	27-03-1990
WO 9939195	A1	05-08-1999	US 5968361 A	19-10-1999
			AU 744950 B2	07-03-2002
			AU 2580999 A	16-08-1999
			CA 2318143 A1	05-08-1999
			EP 1053464 A1	22-11-2000
			JP 2002502031 T	22-01-2002
			US 6497820 B1	24-12-2002
WO 03074526	A2	12-09-2003	CA 2477739 A1	12-09-2003
			EP 1487838 A2	22-12-2004

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF30
4C086 AA04 BC21 MA01 MA04 NA20 ZA21
4G066 AB05B AB06B AB07B AB09B AB13B AB15B AB18B AB21B AC14B AC26B
CA56 EA01 GA11