

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-173685

(P2009-173685A)

(43) 公開日 平成21年8月6日(2009.8.6)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C07D 403/10	(2006.01)	C O 7 D 403/10	C S P	4 C O 6 3
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12		4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178		

審査請求 有 請求項の数 18 O L (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2009-116719 (P2009-116719)	(71) 出願人	501079705
(22) 出願日	平成21年5月13日 (2009.5.13)		テバ ファーマシューティカル インダス
(62) 分割の表示	特願2003-549327 (P2003-549327)		トリーズ リミティド
原出願日	平成14年11月13日 (2002.11.13)		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
(31) 優先権主張番号	60/333,034		クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
(32) 優先日	平成13年11月14日 (2001.11.14)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	60/401,278	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成14年8月5日 (2002.8.5)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非結晶性及び結晶性ロサルタン・カリウム、及びそれらの調製方法

(57) 【要約】

【課題】本願発明は、I型ロサルタン・カリウムの製造方法、III型ロサルタン・カリウム、及びII型ロサルタン・カリウムを用いたI型ロサルタン・カリウムの製造方法を提供することを目的とする。

【解決手段】(a) 約135 以下の沸点をもつことを特徴とする、溶液を形成させるための最初の溶媒によりロサルタン・カリウム溶液を提供し、(b) 上記溶液の温度を下げ、そして(c) I型ロサルタン・カリウムを単離するステップを含むI型ロサルタン・カリウムの製造方法を提供する。また、該方法において、III型ロサルタン・カリウムを加熱するステップを含んでもよい。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のステップ：

(a) 約 135 以下の沸点をもつことを特徴とする、溶液を形成させるための最初の溶媒によりロサルタン・カリウム溶液を提供し、

(b) 上記溶液の温度を下げ、そして

(c) I 型ロサルタン・カリウムを単離する、
を含む I 型ロサルタン・カリウムの製造方法。

【請求項 2】

前記溶媒の温度を約 2 ~ 3 に下げ、そして前記混合物を約 2 ~ 3 で約 1 ~ 約 3 時間維持する、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

前記溶液の温度を下げることによってスラリーが生じる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記最初の溶媒が C₁ - C₆ アルコールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 C₁ - C₆ アルコールが、エタノール又はイソプロパノールである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ステップ (b) の後に、酢酸エチル、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、塩化メチレン、アセトニトリル、炭酸ジメチル及びヘキサンから成る群から選ばれる 2 番目の溶媒を加えて混合物を形成させ、前記最初の溶媒の温度を下げた後に、それにより沈殿物を形成させるステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 7】

前記混合物の温度を約 2 ~ 3 に下げ、そして上記混合物を、約 1 ~ 約 3 時間、約 2 ~ 3 に維持する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

以下のステップ：

溶液の温度を減らして、約 135 以下の沸点をもつことを特徴とする、溶液を形成するための最初の溶媒によりロサルタン・カリウム溶液を提供し、 30

上記溶液の温度を下げ、

上記溶液に、酢酸エチル、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、塩化メチレン、アセトニトリル、炭酸ジメチル、及びヘキサンから成る群から選ばれる 2 番目の溶媒を加えることで懸濁液を形成させ、そして

I 型ロサルタン・カリウムを単離する、
を含む I 型ロサルタン・カリウムの製造方法。

【請求項 9】

前記溶液の温度を下げることによってスラリーが生じる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

III 型ロサルタン・カリウム。 40

【請求項 11】

前記 III 型ロサルタン・カリウムが四水和物である、請求項 10 に記載のロサルタン・カリウム。

【請求項 12】

約 12 ~ 約 16 % の水分含量を特徴とする、請求項 11 に記載のロサルタン・カリウム。

【請求項 13】

約 14 % の水分含量を特徴とする、請求項 12 に記載のロサルタン・カリウム。

【請求項 14】

約 5 . 7、8 . 9、13 . 3、17 . 5、20 . 0、及び 21 . 1 ± 0 . 2 度の 2 に 50

ピークをもつ粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態のロサルタン・カリウム。

【請求項 15】

図 4 に詳述する粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 14 に記載のロサルタン・カリウム。

【請求項 16】

以下のステップ：

III 型ロサルタン・カリウムを加熱する、
を含む I 型ロサルタン・カリウムの製造方法。

【請求項 17】

前記 III 型ロサルタン・カリウムを、少なくとも約 50 の温度まで加熱する、請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 18】

前記温度が少なくとも約 100 である、請求項 17 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許

本出願は、2001年11月14日に提出された米国仮出願番号第60/333,034号、及び2002年8月5日に提出された米国仮出願番号第60/401,278号の利益を主張し、上記の両文献を本明細書中に援用する。

20

【0002】

本発明の分野

本願発明は、新規非結晶性ロサルタン・カリウム、水和物である結晶性新規ロサルタン・カリウム、新規IV型結晶性ロサルタン・カリウム及びその溶媒和物、新規V型結晶性ロサルタン・カリウム及びその溶媒和物、それらの調製方法、それらを含む組成物、並びに薬剤としてのそれらの使用に関する。

【0003】

本願発明は、I型及びIII型結晶性ロサルタン・カリウム新規調製方法にさらに関する。

【背景技術】

30

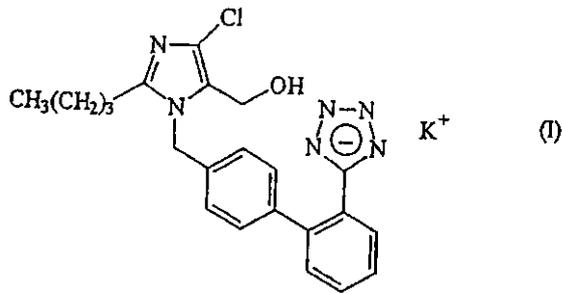
【0004】

本発明の背景

ロサルタン・カリウム、別名2-ブチル-4-クロロ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1,1'-ブフェニル]-4'-イル]-1H-イミダゾール-5-メタノール-カリウム塩は、競合的AT₁アンギオテンシンII受容体アンタゴニストであり、以下の式(1)：

【0005】

【化 1】



10

【0006】

を有する。

心臓及び動脈の血管平滑筋細胞の外膜の AT_1 受容体の活性化は、上記組織を収縮させる。 AT_1 受容体は、オクタ-ペプチドである、アンジオテンシンIIによって活性化される。アンジオテンシンIIは、水分補給、ナトリウム摂取、及び他の生理学的な変動のヒトの状態の変化にもかかわらず一定の血圧を維持する助けとなる。アンジオテンシンIIは、

20

【0007】

ロサルタンは、1995年に、米国食品医薬品局によって臨床使用の認可された最初の実験的 AT_1 アンタゴニストとなった。特に、ロサルタンは、単独で、又は他の抗高血圧症薬との組み合わせた状態での高血圧症の治療のために認可された。ロサルタンは、そのモノカリウム塩として経口投与される。ロサルタン・カリウムは、単独の有効成分

30

【0008】

本明細書中に援用される米国特許題5,608,075号は、それぞれの熱安定性に基づいてI型及びII型と表されるロサルタン・カリウムの明瞭な結晶形態の構造、又は型を開示する。'075号特許中に使用されるとき、II型ロサルタン・カリウムは、I型結晶を窒素雰囲気下、10 /分の加熱速度で255 °Cまでオープン・パンにより示差走査熱量計(DSC)セル中で加熱することによって準備された。前記'075号特許は、結晶構造の変化が粉末X線回折(PXRD)パターンの変化として見つけられたことを示す。'075号特許によると、II型は、イソプロパノール、メチル・エチル・ケトン、又は酢酸エチル中、25 °CでI型に戻る変換が可能である。さらに、前記'075号特許によると、I型は、再結晶化を含む溶媒単離によって連続して得られる固体である。II型は、DSCからか、又は関連する高温実験からのみ得ることができる。

40

【0009】

本発明は、ロサルタン・カリウムの固体状態の物理的性質に関する。これらの性質は、ロサルタン・カリウムがその下で固形で得られた条件を制御することによって影響される。固体状態の物理的性質は、例えば挽かれた固体の流動性を含む。流動性は、材料を医薬品に加工する間の材料の扱いやすさに影響する。粉末化された化合物の粒子が互いに容易に流れない場合、製剤の専門家は、流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素、滑石

50

、スターチ又は三塩基リン酸カルシウムの使用を必要とするかもしれない錠剤又はカプセル製剤の開発にその事実を考慮しなければならない。

【 0 0 1 0 】

医薬化合物の他の重要な固形性質は、水性流体中でのその溶解速度である。患者の胃液中での有効成分の溶解速度は、それが経口投与された有効成分が患者の血流に達することができる速度を上限とするので治療的影響を生むことができる。溶解速度は、シロップ剤、エリキシル剤、及び他の液体薬剤の処方することにおいて考慮すべき事でもある。化合物の固体の状態は、圧縮成形によりその挙動と、その貯蔵安定性にも影響するかもしれない。

【 0 0 1 1 】

これらの実際的な物理的な特性は、物質の特定の多形相を定義する単位格子内の分子の立体構造及び配向性に影響される。この多形相は、非晶質、又は他の多形相のそれと異なる熱挙動を生む。熱挙動は、実験室において毛細管の融点、熱重量分析 (T G A) 及び示差走査熱量測定 (D S C) といった技術によって計測され、そして他からいくつかの多形相を見分けるために使用される。特定の多形相が、粉末 X 線結晶解析、固形 ¹³ C N M R スペクトロメトリー、及び赤外線のスペクトロメトリーで検出可能な明確な分光特性をも生じる。

【 0 0 1 2 】

前記 ' 0 7 5 号特許において、 I 型ロサルタン・カリウムは、以下の通り準備される。一部、水酸化カリウム溶液が、ロサルタンに加えらる。このスラリーを、固体のほとんどが溶解するであろう 3 0 分間、室温で熟成させる。濁った溶液を濾過し、そしてその固体を、焼結ガラス漏斗で集めた。溶液の p H を、 9 . 0 5 から計測する。水性溶液をゆっくりシクロヘキサン/イソプロパノール (6 9) の還流共沸混合物に加えるとすぐ、三重共沸混合物、シクロヘキサン/イソプロパノール/水 (6 4) で蒸留を始める。その溶液が乾燥した場合、オーバーヘッドの温度を 6 9 に上げ、カリウム塩を結晶化させる。ポットの水分含量が < 0 . 0 5 % である場合、蒸留が止め、そして白いスラリーを室温に冷やす。 I 型多形体の、白い結晶固体を、焼結ガラス漏斗にまとめ、そして 1 0 - 1 5 ミリリットルのシクロヘキサン/イソプロパノール、 6 7 / 3 3 で洗浄し、そして真空オープン中で乾燥させる。同じ方法が、米国特許番号第 5 , 9 6 2 , 5 0 0 号 (Ex . 1 0) 、同第 5 , 6 6 3 , 1 8 7 号 (Ex . 1 0) 、同第 5 , 6 6 3 , 1 8 6 (Ex . 1 0) 、及び同第 5 , 3 0 1 , 9 2 8 号 (Ex . 2 6 , I I I) で使用される。

【 0 0 1 3 】

ロサルタン・カリウムは、種々の方法によって準備されるかもしれない。例えば、米国特許第 5 , 1 2 8 , 3 5 5 号、同第 5 , 1 3 8 , 0 6 9 号、及び同第 5 , 1 5 5 , 1 1 8 号の、全ての実施例 3 1 6、D 部において、ロサルタンは、そのカリウム塩としてイソプロピルアルコールとヘプタンの混合物から結晶形成によって単離される。その結晶は、 2 5 0 以上の融点をもつことが報告されている。

【 0 0 1 4 】

米国特許第 5 , 9 6 2 , 5 0 0 号、実施例 5、並びに同第 5 , 2 0 6 , 3 7 4 号及び同第 5 , 3 1 0 , 9 2 8 号、両方の実施例 2 1 において、ロサルタン・カリウム塩は、ロサルタン溶液から生成され、吸着剤を用いて上記溶液からロサルタンを抽出し、その吸着剤を一塩基酸のリン酸カリウムで処理し、そしてと 2 0 % の T H F 水溶液を用いてその吸着剤からロサルタン・カリウムを溶出することによって生成される。次に、前記溶離液を、濃縮して、イソプロピルアルコールで希釈して、結晶性ロサルタン・カリウムを得た。 ' 5 0 0 号特許によると、産物は、スプレードライによっても単離された。

【 0 0 1 5 】

米国特許第 5 , 1 3 0 , 4 3 9 号、同第 5 , 2 0 6 , 3 7 4 号、及び同第 5 , 3 1 0 , 9 2 8 号の全ての実施例 8 において、ロサルタン・カリウム塩を、イソプロピルアルコール、水、及びヘプタンの混合物から結晶化した。その産物を、濾過によってまとめて、ヘプタンですすぎ、そして真空オープン中 5 0 で乾燥させて、 2 6 7 - 2 6 9 で分解さ

10

20

30

40

50

れる白色固体を得た。

【0016】

物質の結晶形態にははっきりした物理的性質がある；しかし、非結晶形態は、長距離の構造的な秩序をもたないために、それらの性質のいくつかの「不鮮明化」を示す。同じ物質の結晶形態の回折パターンが多く十分に分解された反射を有するにもかかわらず、非結晶形態の物質は、近い特徴がないPXRDPターンを生じる。一般的に、密な結晶パッキングによって引き起こされた分子の相互作用は、非結晶状態にある物質に比べ、熱的により安定であり、溶解性でない物質を作る。熱安定性は医薬化合物の所望の特徴であるが、高められるよりむしろ下げられた溶解度が望まれるケースがしばしば存在する。経口投与された有効成分が患者の血流に達することができる速度で上限が与えられるので、患者の胃液中での有効成分の溶解速度は、治療的な影響を有する可能性がある。従って、水溶液中の高められた溶解度は、生物学的利用能を高めることができる。固体状態が生物学的利用能に有する影響は、薬物の結晶性が非結晶性と生物学的に同等であると考えられないほど重要であるかもしれない。

10

【0017】

前述の観点において、改善されたバルク・ハンドリングと溶解特性を有するロサルタン・カリウムをもつことが所望されるであろう。

【発明の概要】

【0018】

本発明の概要

20

1の側面において、本発明は非結晶性ロサルタン・カリウムに関する。

他の側面において、本発明は、ロサルタン・カリウムを溶媒(solvent)に溶かして溶液を形成し、そして上記溶液から溶媒を凍結乾燥して、非結晶性ロサルタン・カリウムを提供するステップを含む、非結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法に関する。

【0019】

他の側面において、本発明は、ロサルタン・カリウムを水に溶かして溶液を形成し、そして上記溶液から水を凍結乾燥して、非結晶性ロサルタン・カリウムを提供するステップを含む、非結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法に関する。

【0020】

他の側面において、本発明は、ロサルタン・カリウムを溶媒に溶かして溶液を形成し、そして上記溶液から溶媒を蒸留して、非結晶性ロサルタン・カリウムを提供するステップを含む、非結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法に関する。

30

【0021】

他の側面において、本発明は、ロサルタン・カリウムをメタノールに溶かして溶液を形成し、そして上記溶液からメタノール溶媒を蒸留して、非結晶性ロサルタン・カリウムを提供するステップを含む、非結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法に関する。

【0022】

他の側面において、本発明は、水和物であるロサルタン・カリウムの新しい結晶形態に関する。より特に、本発明は、すなわちIII型と表される四水和物であるロサルタン・カリウムの結晶形態に関する。前記ロサルタン・カリウムの結晶形態は、すなわち約5.7、8.9、13.3、17.5、20.0、及び21.1±0.2度の2θにてピークをもつ粉末X線回折パターンを特徴とする水和物である。III型ロサルタン・カリウムは、約12~約16%、そしてより特に約14%の水分含量をもつ。

40

【0023】

他の側面において、本発明は、非結晶性ロサルタン・カリウム又はI型ロサルタン・カリウムを約60%超の相対湿度をもつ雰囲気中に晒すステップを含む、水和物である結晶形態のロサルタン・カリウムの製造方法に関する。前記の水和物である結晶型には少なくとも1つのIII型の特徴がある。

【0024】

他の側面において、本発明は、約4.3、15.6、及び23.4±0.2度の2θに

50

ピークをもつ粉末X線回折パターンを特徴とするロサルタン・カリウムの新しい結晶型に関する。この新規の型の他の特性は、約78、218、240、及び255に4つの吸熱をもつ示差走査熱量サーモグラムである。前記新しい結晶型は、I V型及びその溶媒和物を意味する。

【0025】

他の側面において、本発明は、約135以下の沸点をもつことを特徴とする溶媒（例えば、エタノール）であって、溶液を形成するための溶媒によりロサルタン・カリウム溶液を準備し、前記溶液に塩化メチレンを加えることで懸濁液を形成し、そしてI V型ロサルタン・カリウム及びその溶媒和物を単離するステップを含む、少なくとも1つのI V型の特徴をもつロサルタン・カリウム及びその溶媒和物の製造方法に関する。好ましくは、前記溶媒和物は、エタノラートである。

10

【0026】

他の側面において、本発明は、約6.4、12、2、20.7、21.5、及び22.5±0.2度の2にてピークをもつ粉末X線回折パターンを特徴とするロサルタン・カリウムの新しい結晶型に関する。前記新しい型は、V型及び溶媒和物を意味する。

【0027】

他の側面において、本発明は、約135以下の沸点をもつことを特徴とする溶媒（例えば、エタノール）であって、溶液を形成するための溶媒によりロサルタン・カリウム溶液を準備し、ヘキサンを加えて混合物を形成し、そしてV型ロサルタン・カリウム及びその溶媒和物を単離するステップを含む、少なくとも1つのI V型の特徴をもつロサルタン・カリウム及びその溶媒和物の製造方法に関する。好ましくは、前記溶媒和物は、エタノラートである。

20

【0028】

他の側面において、本発明は、溶媒1mlにつき最低でも約0.1グラムの濃度で室温にてロサルタン・カリウムを可溶化するその能力、及び約135以下の沸点をもつことを特徴とする、溶液を形成するための溶媒（例えば、エタノール）によりロサルタン・カリウムの溶液を準備し、そして上記溶液をキシレンに加え混合物を形成させ、上記混合物から溶媒を蒸発させて、そしてそこからI I型ロサルタン・カリウムを単離するステップを含む、I I型結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法に関する。

【0029】

さらに他の側面において、本発明は、約135以下の沸点をもつことを特徴とする（例えば、エタノール及びイソプロピルアルコール）、溶液を形成するための最初の溶媒によりロサルタン・カリウムの溶液を準備し、その溶液の温度を下げ、場合により酢酸エチル、トルエン、アセトン、メチル・エチル・ケトン、塩化メチレン、アセトニトリル、炭酸ジメチル、及びヘキサンから成る群から選ばれる2番目の溶媒を加えて混合物を形成させ、そしてそこからI型ロサルタン・カリウムを単離するステップを含む、溶媒からの単離によるI型結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法に関する。

30

【0030】

さらに他の側面において、本発明は、I I I型ロサルタン・カリウムを加熱するステップを含む、I型結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法に関する。好ましくは、I I I型ロサルタン・カリウムは、少なくとも約50、そしてより好ましくは約100の温度まで加熱される。

40

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】水性溶液の凍結乾燥によって製造された非結晶性ロサルタン・カリウムのP X R Dパターンである。

【図2】水性溶液の蒸留によって製造された非結晶性ロサルタン・カリウムのP X R Dである。

【図3】米国特許第5,608,075号の図2(A)を繰り返して、I型結晶性ロサルタン・カリウムのP X R Dパターンである。

50

【図4】III型ロサルタン・カリウムのPXRDパターンである。

【図5】III型ロサルタン・カリウムの熱重量分析(TGA)、及び算出された一次導関数曲線である。

【図6】IV型ロサルタン・カリウムのPXRDパターンである。

【図7】IV型ロサルタン・カリウムのDSCサーモグラムである。

【図8】V型ロサルタン・カリウムのPXRDパターンである。

【図9】熱キシレンから結晶形成によって得られたII型ロサルタン・カリウムのPXRDパターンである。

【発明を実施するための形態】

【0032】

10

本発明の詳細な説明

本明細書中に使用されるとき、語句「P型ロサルタン・カリウム」(ここで、Pはローマ数字である。)は、本明細書中に提供された特徴づけに基づき他の結晶型のロサルタン・カリウムと見分けがつく明確な実体として当業者が同定することができるロサルタン・カリウムの結晶型を表す。本明細書中に使用されるとき、語句「少なくとも1つのP型の特徴」を有する(ここで、Pはローマ数字である。)は、本明細書中に提供されたPXRDピーク、又はDSCサーモグラムの吸熱の1つを有するロサルタン・カリウムの結晶型を表す。例えば、他の結晶型のロサルタン・カリウムで見つからない単独のPXRD又はPXRDの組み合わせは、P型の特徴の少なくとも1つを示すのに十分である。同様に、単独のDSCサーモグラムの吸熱又はDSCサーモグラムの吸熱の組み合わせが、同じ目的にかなうかもしれない。

20

【0033】

1の態様において、本願発明は、新規非結晶性ロサルタン・カリウムを提供する。「非結晶性」は、長距離結晶秩序をもたない固体を意味する。本発明による非結晶性ロサルタン・カリウムは、好ましくは約10%未満の結晶性ロサルタン・カリウムしか含まず、そしてより好ましくは結晶性ロサルタン・カリウムを本質的に含まない。「結晶性ロサルタン・カリウムを本質的に含まない」は、結晶性ロサルタン・カリウムが以下の実施例の項に記載される器具類に匹敵する粉末X線回折装置の限度範囲内で検出されることができないことを意味する。

【0034】

30

我々が製造した物質の非結晶特徴及び純度は、図1及び2として提供されるそのサンプルから得られたPXRDパターンによって確認される。両パターンとも強力な集束反射がなく、そして特徴がないが、しかし約22度の2θを中心とした最大値をもつ後光がある。比較のために、米国特許第5,608,075号に記載の手順にしたがって準備されたI型結晶性ロサルタン・カリウムの回折パターンが、図3として提供される。

【0035】

他の態様において、本発明は、凍結乾燥法又は蒸留法による非結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法を提供する。いずれかの方法のための開始材料が、いずれかの方法、例えば先に議論された特許、すなわち米国特許第5,128,355号;同第5,130,439号;同第5,138,069号;同第5,155,118号;同第5,206,374号;同第5,310,928号;同第5,608,075号;同第5,663,187号;同第5,663,186号、及び同第5,962,500号に記載の方法によって得られたロサルタン・カリウムであるかもしれない。

40

【0036】

1の態様において、本発明は、ロサルタン・カリウムを溶媒中に溶解させて溶液を形成し、そして上記溶液から溶媒を凍結乾燥させて非結晶性ロサルタン・カリウムを得るステップを含む、非結晶性ロサルタン・カリウムの製造のための凍結乾燥(フリーズドライ)方法を提供する。

【0037】

凍結乾燥法の最初のステップにおいて、ロサルタン・カリウムは、好ましくは水性(水

50

を用いて準備された) 溶媒中に溶かされ、より好ましくはアルコール溶媒中に溶かされ、そしてもっとも好ましくは水中に溶かされて溶液を形成する。特に、ロサルタン・カリウムは、室温にて 0.5 g ml^{-1} 以上の濃度でロサルタン・カリウムの完璧な溶解が可能であり、水中に高度に溶解性である。従って、高度に濃縮された溶液、例えば約 0.25 g ml^{-1} から約 1 g ml^{-1} の使用が好ましい。

【0038】

凍結乾燥法の第2及び好ましいステップにおいて、溶媒中、ロサルタン・ナトリウムの溶液は、非結晶性の状態のロサルタン・カリウムを含む固形残渣を残すように凍結乾燥される。本願発明において、前記凍結乾燥ステップは、2つの段階：凍結及び乾燥によって実施される。

10

【0039】

凍結乾燥の最初のステージにおいて、溶液の温度は、その溶液が完全に凍るまで、一般に -50 以下程度まで低い温度まで下げられて、凍った混合物を製造する。そのような冷却が、溶質及び溶媒を別々の固相に分かれさせる。一般的に、相分離は、結晶、微細結晶又は非結晶の状態の溶質を生じる。好ましくは、本願発明において、冷却は、溶質結晶の形成を抑えるために急速に実施される。より好ましくは、前記溶液は、容器の壁の表面を覆い、そして凍結を促進するように上記溶液に接する容器を取り巻く液体窒素を使用して冷却される。一度、溶液が完全に凍結すれば、次に、その溶媒が昇華を通して凍った混合物を残すように、内容物をゆっくり加熱することによって、凍った混合物から分かれた溶媒を取り除くことが可能である。

20

【0040】

凍った溶媒が溶けないで蒸発するように、好ましくは乾燥段階は真空下で行われる。熱は、凍った溶媒を溶媒蒸気に変えるために用いられる。この蒸気は、凍った混合物を通過して移動し、そして上記凍った混合物の外側の空いた空間中に逃げる。前記蒸気は、凍った混合物との流体の連絡により冷却された表面又はコンデンサーにおいて再凝縮される。前記凍った混合物の溶媒の蒸気圧は低い。流体の連絡は、コンデンサーへの冷やされた蒸気のランダムな移動を容易にするために一般に大きな直径パイプを通す。前記コンデンサーは、凍った混合物が乾燥方法を行うための温度を下回る温度で維持される。

【0041】

溶媒が水である場合、非結晶性ロサルタン・カリウムを製造するための典型的な凍結乾燥条件は、真空が適用される前、凍った混合物の温度が約 -50 ~ 約 0 であることを含む。前記真空は、一般に約 0.05 mmHg 以下、より好ましくは約 0.01 mmHg 以下であり、そして前記凍った混合物の温度は、乾燥段階の間、約 -50 ~ 約 20 である。これらの条件と標準的設備を使った乾燥時間は、 250 g のロサルタン・カリウム・サンプルで、約 24 時間 ~ 約 96 時間である。これらの条件は、Edwards凍結乾燥機を使って最適化された。

30

【0042】

他の態様において、本発明は、溶媒中にロサルタン・カリウムを溶かして溶液を形成し、前記溶液から溶媒を蒸留して非結晶性ロサルタン・カリウムをえるステップを含む、非結晶性ロサルタン・カリウムの製造のための蒸留法をも提供する。

40

【0043】

蒸留法の最初のステップにおいて、ロサルタン・カリウムは、好ましくは水性溶媒中に溶かされ、より好ましくはアルコール溶媒中に溶かされ、そしてもっとも好ましくはメタノール中に溶かされて溶液を形成する。特に、ロサルタン・カリウムは、室温にてロサルタン・カリウムの完璧な溶解が可能であり、メタノール中に高度に溶解性である。

【0044】

伝統的な蒸留法を使った蒸留法の第2ステップにおいて、前記溶媒は、乾燥するまで前記溶液から除かれ、それによって非結晶性ロサルタン・カリウムを含む固形残渣が残る。

【0045】

蒸留法は、大気圧又は減圧で実施されうる。好ましくは、前記溶媒は、約 760 mmHg

50

g 以下、より好ましくは約 300 mmHg 以下、より好ましくは約 300 mmHg 以下、そして最も好ましくは約 20 ~ 約 100 mmHg の圧力で除かれる。

【0046】

他の態様において、本願発明は、水和物である結晶性の新規ロサルタン・カリウムを提供する。新しい型の特徴は、そのサンプルから得られた P X R D パターン及び T G A によって確認され、図 4 及び 5 として提供される。前記 P X R D パターンは、約 5 . 7、8 . 9、13 . 3、17 . 5、20 . 0、及び 21 . 1 ± 0 . 2 度の 2 の特徴的なピークを示す。さらに、T G A でサンプル中の水和物の存在を確認できる。T G A による総 L O D (乾燥減量) は、約 12 ~ 16 重量%、より特に約 14 重量%である。算出された一次導関数曲線は、T G A による加熱中の 3 つの減量段階を示す。水和物、具体的には四水和物である結晶性のロサルタン・カリウムは、I I I 型を意味する。

10

【0047】

他の態様において、本発明は、非結晶性ロサルタン・カリウム又は I 型ロサルタン・カリウムを高い相対湿度 (R H)、好ましくは約 60% 超の R H、好ましくは約 70% 超の R H、最も好ましくは約 80% 超の R H をもつ雰囲気にさらすステップを含む、水和物である結晶性のロサルタン・カリウムの製造方法を提供する。水和物である結晶型は、I I I 型の特徴を少なくとも 1 つ有する。好ましくは、前記さらしステップは、ロサルタン・カリウム粒子の薄層を表面に塗って、例えば、制御された湿度のセル内にロサルタン・カリウムを置くことを伴う。サンプルは、好ましくは少なくとも約 1 日、より好ましくは約 5 日の間、前記セル内に置かれることができる。

20

【0048】

他の態様において、本願発明は、新規 I V 型ロサルタン・カリウム及びその溶媒和物を提供する。新しい型の特徴及び純度は、そのサンプルから得られた P X R D パターンによって確認され、図 6 として提供される。前記 P X R D パターンは、約 4 . 3、15 . 6、及び 23 . 4 ± 0 . 2 度の 2 に特徴的なピークを示す。I V 型ロサルタン・カリウムの D S C サーモグラムは、約 78、218、240、及び 255 の 4 つの吸熱を示す。好ましくは、溶媒和物はエタノールである。

【0049】

他の側面において、本発明は、約 65 ~ 約 135 又はそれ以下の沸点を持つことを特徴とする (例えば、エタノール)、溶液を形成するための溶媒によりロサルタン・カリウムの溶液を準備し、上記溶液に塩化メチレンを加え、それにより懸濁液を形成させ、そこから I V 型ロサルタン・カリウムを単離するステップを含む、I V 型の特性の少なくとも 1 つをもつロサルタン・カリウム及びその溶媒和物の製造方法に関する。前記方法は、前記懸濁液の温度を下げ、そして滞留時間、下げた温度で上記懸濁液を保持するステップをさらに含む。I V 型ロサルタン・カリウム及びその溶媒和物、好ましくはエタノールは、伝統的な手段、例えば濾過によって混合物から単離され、そして場合により室温又は高温で乾燥されうる。

30

【0050】

好ましくは、溶媒は、約 135 以下、より好ましくは約 120 以下の沸点を有する。好ましい溶媒は、アルコールであり、より好ましくはいずれかの異性体立体配位の 1 ~ 6 の炭素原子をもつ低級アルコールであり、最も好ましくはエタノールの溶媒である。ロサルタン・カリウムの開始材料は、前記溶媒中に溶解されることができ、ここで加熱が溶解を達成するために使用される。好ましくは、開始材料は、前記溶媒の還流温度で溶解される。

40

【0051】

懸濁液を形成した後に、好ましくは懸濁液の温度は、約 2 ~ 3 に下げられ、そして好ましくは上記懸濁液は、約 1 ~ 約 3 時間の保持時間、この温度で維持される。

【0052】

他の態様において、本願発明は、新規 V 型ロサルタン・カリウム、及びその溶媒和物を提供する。新しい型の特徴及び純度は、図 8 として提供される、そのサンプルから得られ

50

た P X R D パターンによって確認される。その P X R D パターンは、約 6 . 4、12 . 2、20 . 7、21 . 5、及び 22 . 5 ± 0 . 2 度の 2 に特徴的なピークを示す。好ましくは、前記溶媒和物はエタノラートである。

【0053】

他の態様において、本願発明は、約 135 以下の沸点をもつことを特徴とする溶媒（例えば、エタノール）であって、溶液を形成するための溶媒によりロサルタン・カリウム溶液を準備し、ヘキサンを加えて混合物を形成し、そして V 型ロサルタン・カリウム及びその溶媒和物を単離するステップを含む、少なくとも 1 つの I V 型の特徴をもつロサルタン・カリウム及びその溶媒和物の製造方法を提供する。前記方法は、前記混合物の温度を下げ、下げた温度でその混合物を保持時間、維持するステップをさらに含む。V 型ロサルタン・カリウムとその溶媒和物、好ましくはエタノラートは、混合物から伝統的な手段、例えば濾過によって単離され、そして場合により室温又は高温で乾燥されうる。

10

【0054】

好ましくは、溶媒は、約 135 以下、より好ましくは約 120 以下の沸点を有する。好ましい溶媒は、アルコールであり、より好ましくはいずれかの異性体立体配位の 1 ~ 6 の炭素原子をもつ低級アルコールであり、最も好ましくはエタノールの溶媒である。ロサルタン・カリウムの開始材料は、前記溶媒中に溶解されることができ、ここで加熱が溶解を達成するために使用される。好ましくは、開始材料は、前記溶媒の還流温度で溶解される。

【0055】

混合物を形成した後に、好ましくは混合物の温度は、約 2 ~ 3 に下げられ、そして好ましくは約 1 ~ 約 3 時間の保持時間、この温度で維持される。

20

【0056】

他の態様において、本願発明は、溶媒 1 m l につき最低でも約 0 . 1 グラムの濃度で室温にてロサルタン・カリウムを可溶化するその能力、及び約 135 以下の沸点をもつことを特徴とする、溶液を形成するための溶媒（例えば、エタノール）によりロサルタン・カリウムの溶液を準備し、そして上記溶液をキシレンに加え混合物を形成させ、上記混合物から溶媒を蒸発させて、そしてそこから I I 型ロサルタン・カリウムを単離するステップを含む、I I 型ロサルタン・カリウムの新規製造方法を提供する。I I 型ロサルタン・カリウムは、伝統的な手段、例えば濾過によって混合物から単離されることができ、場合により室温又は高温で乾燥されうる。

30

【0057】

その同定、並びに I 型及び非結晶性ロサルタン・カリウムからの区別を可能にする I I 型ロサルタン・カリウムの分光学的特徴は、米国特許第 5,608,075 号に記述されている。図 9 は、本願発明の方法によって準備された I I 型ロサルタン・カリウムの粉末 X 線回折パターンを表す。

【0058】

‘075 号特許によると、I 及び I I 型ロサルタン・カリウムは、互変性がある、すなわち、一方の型は低温域でより安定しているが、他方は高温でより安定している。‘075 号特許において、I 型は、示差走査熱量計によって I 型の結晶を加熱することによって I I 型に変換される。遷移状態は、約 229 で生じ始めて、I 型の D S C サーモグラムの約 20 の範囲で現れる、わずかな広範な吸熱としてとらえられることができ、上記 ‘075 号特許の図 1 (a) として提供されている。‘075 号特許は、熱の遷移状態が動力学的に有意な割合で可逆的なかどうかを報告していない。むしろ、逆遷移状態が、ある溶媒からの再結晶によって容易になされることが報告されている。

40

【0059】

我々は、I I 型がキシレン（用語、キシレンは、ジメチル・ベンゼンの全ての異性体及びその混合物を含むことを意味する）からの再結晶によって入手可能であることを発見した。結晶性又は非結晶性ロサルタン・カリウムは、キシレン中での低い溶解度をもっている。従って、非実用的な分量のキシレンを消費することなく、200 超の温度を用いる

50

ことなく、再結晶が実施されうる手順を開発する必要があった。この好ましい手順により、化学的に純粋な I I 型結晶型以外のロサルタン・カリウム、並びにロサルタン・カリウムと I I 型のあらゆる混合物は、開始材料として使用される。化学的に高純度の I I 型を得るために、開始材料も化学的に純粋であるべきである。しかし、開始材料が純粋な I 型か、純粋でない I I 型か、純粋な非結晶性ロサルタン・カリウムか、又はその混合物かどうかは、開始材料は溶解されるので、前記方法にとって重要ではない。

【 0 0 6 0 】

開始材料は、目に見えて溶解性である溶媒中に溶解される。語句「目に見えて溶解性」は、非結晶性ロサルタン・カリウムが、25 で少なくとも 0.1 g/ml 程度、溶解されることを意味する。I 型は、多かれ少なかれ溶解性であるかもしれない。同様に、溶媒は、約 135 以下、より好ましくは約 120 以下の沸点をもつ。好ましい溶媒は、アルコールであり、より好ましくはいずれかの異性体立体配位の 1 ~ 6 の炭素原子をもつ低級アルコールであり、最も好ましくはエタノールの溶媒である。

10

【 0 0 6 1 】

溶媒中のロサルタン・カリウムの濃度は、好ましくは溶媒の飽和点に達する。エタノールが使用される時、エタノールに対して 0.2 g のロサルタン・カリウムの濃度が好適である。

【 0 0 6 2 】

ロサルタン・カリウムの濃縮溶液は、高温、溶媒の沸点、又はそれ以上に維持されたキシレンに加えらる。好ましくは、添加前に、前記キシレンは、約 135 ~ 約 150 のポット温度の容器内で、還流又はその付近にされた。安全性と経済性のために、前記容器は、大部分のキシレン蒸気の捕獲と返還にふさわしい冷却器を備えるべきである。前記濃縮溶液の添加は、好ましくは単回添加として迅速に実施される。前記冷却器は、その冷却器がキシレン蒸気の大部分を液化しながら、溶媒（例えば、エタノール）の蒸気の回避を可能にするそのようなデザインとその温度がそのように調節されるべきである。前記溶媒の留去は、容器内に備えられた温度センサーにより観察される。添加後、温度降下は、長期にわたる緩やかな上昇にしたがって留意される。加熱調整が前記方法の間にされなければ、添加前の温度へのポット温度の復帰は、溶媒が冷却器を通して実質的に完全に蒸発したことを示す。さらに、濁ったままの混合物、又はその量が長期にわたって変化が現れない沈殿の存在は、溶媒の蒸発がほぼ完了しているシグナルでもある。その後、前記混合物は、冷却されるか、又は冷えるようにされ、そして I I 型ロサルタン・カリウムが、いずれかの伝統的な手段、例えば濾過によってまとめられる。

20

30

【 0 0 6 3 】

I 型ロサルタン・カリウムを I I 型に変換するこの方法の 1 つの利点は、それが既知の方法より低い温度、約 80 未満で変換を可能にすることであり、当業者によって評価される。高温の使用に伴う部分的な化学分解の可能性が、それによって避けられる（ロサルタン・カリウムの急速な分解は、269 で起こる）。さらに、冷却器の効率、開始ロサルタンの純度、及びキシレンと I I 型が単離される方法に依存して、上記キシレンを再生利用することができ、前記方法の経済性をさらに改善する。

【 0 0 6 4 】

他の態様において、本願発明は、約 135 以下の沸点をもつことを特徴とする（例えば、エタノール及びイソプロピルアルコール）、溶液を形成するための最初の溶媒によりロサルタン・カリウムの溶液を準備し、その溶液の温度を下げ、場合により酢酸エチル、トルエン、アセトン、メチル・エチル・ケトン、塩化メチレン、アセトニトリル、炭酸ジメチル、及びヘキサンから成る群から選ばれる 2 番目の溶媒を加えて混合物を形成させ、そしてそこから I 型ロサルタン・カリウムを単離するステップを含む、I 型結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法を提供する。I 型ロサルタン・カリウムは、伝統的な手段、例えば濾過によって混合物から単離されることができ、場合により室温又は高温で乾燥されうる。

40

【 0 0 6 5 】

50

好ましくは、最初の溶媒は、約 135 以下、より好ましくは約 120 以下の沸点を有する。好ましい溶媒は、アルコールであり、より好ましくはいずれかの異性体立体配位の 1 ~ 6 の炭素原子をもつ低級アルコールであり、最も好ましくはエタノール及びイソプロパノールの溶媒である。

【0066】

好ましくは、溶液の温度は、約 25 以下、より好ましくは約 10 以下、そして最も好ましくは約 2 ~ 3 にまで下げられる。2 番目の溶媒が混合物を形成するために使用される場合、好ましくは上記混合物は、約 1 ~ 約 3 時間、低温で維持される。

【0067】

他の態様において、本発明は、III型ロサルタン・カリウムを加熱するステップを含む、I型結晶性ロサルタン・カリウムの製造方法を提供する。好ましくは、III型ロサルタン・カリウムは、変換を達成するのに十分な保持時間、少なくとも約 50 、そしてより好ましくは約 100 の温度に加熱される。を決める 約 15 分 ~ 約 1 時間の保持時間で一般的に十分である。

10

【0068】

固形非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、及びIV型とV型ロサルタン・カリウム、並びにその溶媒和物は、粉末に挽かれることができる。前記粉末は、医薬品に使用されるか、又はより大きな顆粒を生み出すために、例えば顆粒化によって物理的に修飾される。固形非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、及びIV型とV型ロサルタン・カリウム、並びにその溶媒和物は、以下でより詳細に議論されるように、液体媒質、例えば水、グリセリン、植物油などの中にそれを溶かすか又は分散させることによって医薬品を製造するために使用されることもできる。

20

【0069】

固形非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、及びIV型とV型ロサルタン・カリウム、並びにその溶媒和物は、患者を含む哺乳動物における高血圧症の治療、及び低血圧効果を生むために有用である。固形非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、及びIV型とV型ロサルタン・カリウム、並びにその溶媒和物は、ヒトと哺乳動物に投与するための種々の組成物中に処方される。

【0070】

本発明の医薬組成物は、固形非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、及びIV型とV型ロサルタン・カリウム、並びにその溶媒和物、そしてIV型とV型及びその溶媒和物を、場合により他の結晶型及び/又はヒドロクロロチアジドのような他の有効成分との混合物として含む。有効成分に加えて、本発明の医薬組成物は、1つ以上の賦形剤を含むことができる。賦形剤は、種々の目的のための前記組成物に加えらる。

30

【0071】

希釈剤は、固形の医薬組成物のかさを増やして、患者及び介護者に対して取り扱いがより簡単な上記組成物を含む医薬剤投与形態を作製させうる。固形組成物のための希釈剤は、例えば微細結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、マイクロファイン・セルロース、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、砂糖、デキストラート、デキストリン、デキストロース、第二リン酸カルシウム二水和物、三塩基性リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標））、塩化カリウム、粉末化セルロース、塩化ナトリウム、ソルビット、及び滑石を含む。

40

【0072】

錠剤のような剤形に圧縮成形された固形の医薬組成物は、圧縮成形後にその機能が有効成分と他の賦形剤を結び付けるのを助けることを含む賦形剤を含むことができる。固形の医薬組成物のための結合剤は、アラビアゴム、アルギン酸、カルボマー（例えば、carbopol）、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、デキストリン、エチル・セル

50

ローズ、ゼラチン、グアールガム、硬化植物油、ヒドロキシエチル・セルロース、ヒドロキシプロピル・セルロース（例えば、Klucel（登録商標））、ヒドロキシプロピル・メチル・セルロース（例えば、Methocel（登録商標））、液状グルコース、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、マルトデキストリン、メチル・セルロース、ポリメタクリレート、ポビドン（例えばKollidon（登録商標）、Plasdone（登録商標））、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、及びデンプンを含む。

【0073】

患者の胃における圧縮成形された固形の医薬組成物の溶解速度は、その組成物への崩壊剤の追加で高めることができる。崩壊剤は、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム（例えば、Ac-Di-Sol（登録商標）、Primellose（登録商標））、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロース・ナトリウム、クロスポビドン（例えば、Kollidon（登録商標）、Polyp lasdone（登録商標））、グアールガム、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、メチル・セルロース、微細結晶性セルロース、ポリアクリリン・カリウム、粉末化セルロース、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、デンプン・グリコール酸ナトリウム（例えば、Explo tab（登録商標））、及びデンプンを含む。

10

【0074】

圧縮成形されていない固形の組成物の流動性を改善し、そして投薬の正確度を改善するために、流動促進剤を加えることができる。流動促進剤として機能することができる賦形剤は、コロイド状二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末化セルロース、デンプン、滑石、及び三塩基性リン酸カルシウムを含む。

20

【0075】

錠剤のような剤形が粉末化組成物の圧縮成形によって作製される場合、上記組成物は、パンチとダイからの圧力を受ける。いくつかの賦形剤及び有効成分は、パンチ及びダイの表面に付着する傾向があり、陥凹形成及び他の表面の凹凸を有する産物をもたらす可能性がある。潤滑剤は、癒着の減少と、ダイからの産物の容易な解放のために組成物に加えられることができる。潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、グリセリル・モノステアラート、グリセリル・パルミトステアラート、硬化ヒマシ油、硬化植物油、鉱油、ポリエチレン・グリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリル・フマル酸ナトリウム、ステアリン酸、滑石、及びステアリン酸亜鉛を含む。

30

【0076】

調味料（flavoring agents及びflavor enhancers）は、投与形態を患者が気に入るようにする。本発明の組成物に含まれる医薬品のための一般的な調味料は、マルトール、バニリン、エチル・バニリン、メントール、クエン酸、フマル酸、エチル・マルトール、及び酒石酸を含む。

【0077】

固形及び液体組成物は、それらの外観を改善し、及び／又は産物及び単位投与量レベルの識別を患者に容易にするために、医薬として許容されるあらゆる着色料を使って染められることもできる。

40

【0078】

本発明の液体医薬組成物において、固形の非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、IV型とV型ロサルタン・カリウム及びその溶媒和物、並びにいずれかの他の固形の賦形剤は、液体の担体、例えば水、植物油、アルコール、ポリエチレン・グリコール、プロピレン・グリコール若しくはグリセリン中に溶解されるか又は懸濁される。

【0079】

液体の医薬組成物は、液体の担体に溶けない有効成分又は他の賦形剤を組成物全体に均一に分散させるために乳化剤を含むことができる。本発明の液体組成物に有用でありうる乳化剤は、例えばゼラチン、卵黄、カゼイン、コレステロール、アラビアゴム、トラガン

50

ト、コンドルス (chondrus)、ペクチン、メチル・セルロース、カルボマー、セトステアリル・アルコール、及びセチル・アルコールを含む。

【0080】

本発明の液体の医薬組成物は、産物のマウス・フィールを改善し、及び/又は胃腸管の内壁をコートするために増粘剤を含むこともできる。そのような薬剤は、アラビアゴム、アルギン酸ペントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロース・カルシウム若しくはナトリウム、セトステアリル・アルコール、メチル・セルロース、エチル・セルロース、ゼラチン、グアールガム、ヒドロキシエチル・セルロース、ヒドロキシプロピル・セルロース、ヒドロキシプロピル・メチル・セルロース、マルトデキストリン、ポリビニル・アルコール、ポビドン、プロピレン・カーボネート、アルギン酸プロピレン・グリコール、アルギン酸ナトリウム、デンプン・グリコール酸ナトリウム、デンプン・トラガント、及びキサンタンゴムを含む。

10

【0081】

甘味料、例えばソルビット、サッカリン、サッカリン・ナトリウム、ショ糖、アスパルテーム、果糖、マンニトール、及び転化糖が、味を改善するために加えられることができる。

【0082】

保存剤及びキレート剤、例えばアルコール、安息香酸ナトリウム、ブチル・ヒドロキソトルエン、ブチル・ヒドロキシアニソール、及びエチレンジアミン・ジアミン四酢酸が、貯蔵安定性を改善するために経口摂取に安全なレベルで加えられることができる。

20

【0083】

本発明による液体組成物は、緩衝物質、例えばグルコン酸、乳酸、クエン酸若しくは酢酸、グルコン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又は酢酸ナトリウムをも含むことができる。

【0084】

賦形剤及び使用する量の選択は、経験、並びに本分野の標準手順及び参考資料の考慮に基づいた製剤科学者によって用意に決定される。

【0085】

本発明の固形組成物は、粉末、顆粒、粒団 (aggregates)、及び圧縮成形された組成物を含む。

30

【0086】

固形の非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、IV型とV型ロサルタン・カリウム、並びにその溶媒和物は、高血圧症の治療のために、活性な医薬成分をデリバリーするいずれかの手段によって、AT₁受容体の拮抗的阻害が患者への治療のための効果を発揮する体の部位に投与される。例えば、投与は、経口、口腔内、(皮下、筋中、及び静中を含む)腸管外、直腸、吸引、及び点眼であることができる。あらゆる特定のケースにおいて、最も好適な経路は治療される症状の性質及び重さに依存するが、本発明の最も好ましい経路は経口である。固形の非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、及びIV型とV型ロサルタン・カリウム、並びにその溶媒和物は、都合よくは経口の単位投与財形で患者に投与され、かつ、医薬の当該技術分野で周知の方法のいずれかによって準備される。投与財形は、錠剤、散剤、カプセル剤、サッシェ剤、トローチ剤、及びロゼンジ剤のような固形投与剤形、並びに液体のシロップ剤、懸濁剤、及びエリキシル剤を含む。

40

【0087】

有効成分及び賦形剤は、当該技術分野で知られている方法に従って組成物及び剤形の中に処方される。

【0088】

打錠又はカプセル充填のための組成物は、湿式造粒法によって準備されうる。湿式造粒法において、粉末状態の有効成分及び賦形剤の一部又は全部が混合され、次に上記粉末を顆粒に固める液体、一般に水の存在下でさらに混合される。前記顆粒は、ふるい分けされ

50

、及び/又は挽かれ、乾燥されて、そして所望した粒径にふるい分けされ、及び/又は挽かれる。次に、前記顆粒は、打錠されるか、及び/又は打錠の前に他の賦形剤、例えば滑剤 (glidant) 又は滑沢剤が加えられることができる。

【0089】

打錠組成物は、乾式混合によって従来どおり準備される。例えば、活性成分及び賦形剤の混合された組成物は、スラッグ又はシートに圧縮成形され、そして圧縮成形された顆粒に粉碎される。前記圧縮成形された顆粒は、続いて錠剤に圧縮成形されることができる。

【0090】

乾燥した顆粒の代わりとして、混合した組成物が、直接打錠法技術を使って圧縮成形剤に直接圧縮成形される。直接打錠法は、顆粒のないより均一な錠剤を製造する。特に直接圧縮成形打錠法によく適応される賦形剤は、微細結晶性セルロース、スプレードライされたラクトース、第二リン酸カルシウム二水和物、及びコロイダル・シリカを含む。直接圧縮成形打錠法へのこれらの賦形剤及び他の賦形剤の適切な使用は、直接圧縮成形打錠法に関する独特の製剤の挑戦における経験と技能により当業者に知られる。

10

【0091】

本発明のカプセル充填は、打錠への言及により記載された、前述の混合及び顆粒化のいずれかを含み、それらは最終打錠ステップに晒されないだけである。

【0092】

さらにより特に、錠剤は、100 mg のスプレードライされたラクトース、50 mg の非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、及びIV型とV型ロサルタン・カリウム、並びにその溶媒和物、5 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、そしてその組成物を打錠器によって直接圧縮成形することによって処方される。

20

【0093】

カプセルは、例えば前述の錠剤組成物をゼラチン・カプセルの半分に満たし、そしてそのゼラチン・カプセルのもう一方の半分でそれに蓋をすることによって準備できる。

【0094】

注射のための単純な注射液は、例えば1.5%の非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、及びIV型とV型ロサルタン・カリウム、並びにその溶媒和物、10%の無菌のプロピレン・グリコール、そして88.5%の無菌の水を合わせ、その組成物を無菌条件下、無菌のバイアル中に密封することによって準備される。

30

【0095】

好ましくは、カプセル剤、錠剤、及びロゼンジ剤、そして他の単位投与剤形は、約10 mg ~ 約100 mg、より好ましくは約25 mg ~ 約50 mg のロサルタン・カリウムの投与量レベルを含む。

【0096】

このように、特定の好ましい態様に関する言及により本発明を説明したが、本発明の非結晶性ロサルタン・カリウム、III型ロサルタン・カリウム、IV型ロサルタン・カリウムとその溶媒和物、V型ロサルタン・カリウムとその溶媒和物、II型ロサルタン・カリウム、並びにI型ロサルタン・カリウムの製造方法が、以下の実施例によってさらに説明される。これらの実施例は、説明目的にのみ提供されて、実施例に続く請求項によって定義される本発明を、どのような形においても制限することはない。

40

【実施例】

【0097】

一般法

粉末X線回折パターンを、固体検出器を備えたSCINTAG粉末X線回折計モデルX'TRA、可変ゴニオメーターを使って当該技術分野で知られている方法によって得た。

= 1.5418 の銅放射が使用した。操作パラメータ：測定範囲：2 ~ 40度の2 ; 連続走査 ; 速度：3度/分。

【0098】

熱重量曲線を、Mettler TGA TG 50を使って当該技術分野で知られてい

50

る方法によって得た。サンプルの重量は約 1 mg だった。温度の変動幅は、10 / 分の速度で約 25 ~ 少なくとも約 190 だった。サンプルを、40 ml / 分の流速で窒素ガスによってパージした。

【0099】

示差走査熱量計サーモグラムを、DSC Mettler Toledo Star (登録商標) システムを使って当該技術分野で知られている方法によって得た。サンプルの重量は、約 4.6 mg だった。走査の温度の変動幅は、10 / 分の速度で約 30 ~ 約 250 だった。サンプルを 40 ml / 分の流速で窒素ガスによってパージした。

【0100】

実施例 1：非結晶性ロサルタン・カリウム

ロサルタン・カリウム (1 g) を、水 (2 ml) 中、丸底フラスコの中で溶けるまで攪拌した。次に、その溶液を厚い壁で囲まれた凍結乾燥盆に移した。凍結乾燥機を、氷点下 ~ 約 -5 に冷やした。凍結乾燥機を真空にし、約 2 時間、約 0.01 mmHg 未満の真空に維持した。残渣を粉末 X 線分析に供した。上記粉末 X 線分析は、約 22 度の 2 を中心とする広いピークをもつ特徴がない回折図を生じた (図 1)。

10

【0101】

実施例 2：非結晶性ロサルタン・カリウム

ロサルタン・カリウム塩 (10 g) をメタノール (100 ml) 中に溶かして、透明な溶液を得た。その溶媒を、真空 (~100 mmHg) 下、約 20 ~ 約 50 で留去した。乾燥を、約 1 時間、真空下、約 60 ~ 約 80 で続けた。先の実施例 1 と同様に、約 22 度の 2 を中心とする広いピークを有するその固体の粉末 X 線回折図 (図 2)、得られた物質が非結晶形態であることを示した。

20

【0102】

実施例 3：III 型ロサルタン・カリウム

I 型ロサルタン・カリウム (200 mg) を、小さなプラスチック皿中に薄層に広げ、そして約 80 ~ 100 % の相対湿度をもつ制御された湿度のセル内に 5 日間置いた。

【0103】

実施例 4：III 型ロサルタン・カリウム

非結晶性ロサルタン・カリウム (200 mg) を、小さなプラスチック皿中に薄層に広げ、そして約 80 ~ 100 % の相対湿度をもつ制御された湿度のセル内に 5 日間置いた。

30

【0104】

実施例 5：IV 型ロサルタン・カリウム

ロサルタン・カリウム (5 g) を、90 のポット温度で還流エタノール (5 ml) に溶解させ、次に約 50 の温度に冷やした。塩化メチレン (75 ml) を、1 時間にわたりゆっくり加えた。次に、その混合物を、約 3 時間、約 2 ~ 3 に冷やした。次に、産物を濾過し、そして真空 (~0.1 mmHg) 下、50 で乾燥させて、IV 型ロサルタン・カリウムを得た。

【0105】

実施例 6：V 型ロサルタン・カリウム

ロサルタン・カリウム (5 g) を、90 のポット温度で還流エタノール (5.5 ml) に溶解させた。次に、その混合物を室温に冷やしながらか、ヘキサン (25 ml) を、1 時間にわたりゆっくり加えた。次に、その混合物を、約 2 ~ 3 にゆっくりと冷やし、そして約 3 時間この温度で維持した。次に、産物を濾過し、そして真空 (~0.1 mmHg) 下、50 で乾燥させて、V 型ロサルタン・カリウムを得た。

40

【0106】

実施例 7；II 型ロサルタン・カリウム

エタノール (5 ml) 中、ロサルタン・カリウム (1 g) の濃縮溶液を、145 のポット温度で、激しく還流したキシレン (30 ml) に素速く注いだ。エタノールが蒸留されるように、その混合物を 145 で維持した。しばらくした後、ロサルタン・カリウムが、上記還流混合物中の溶液から現れた。その混合物を冷やし、そして濾過した。集め

50

た固体を、減圧下、40 で2時間乾燥させた。その固体の粉末X線回折図(図4)は、それが主にI型口サルタン・カリウムであることを示した。

【0107】

実施例8：I型口サルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、エタノール(8.5ml)中、室温で口サルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を約2~3に冷やし、そしてその溶液に酢酸エチル(75ml)を約45分間にわたりゆっくり加えた。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(~0.1mmHg)下、約40で一晩乾燥させて、I型口サルタン・カリウムを得た。

【0108】

実施例9：I型口サルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、エタノール(7.5ml)中、室温で口サルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を約2~3に冷やし、そしてその溶液にトルエン(80ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(~0.1mmHg)下、約40で一晩乾燥させて、I型口サルタン・カリウムを得た。

【0109】

実施例10：I型口サルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰エタノール(6ml)中、口サルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2~3に徐々に冷やし、そしてアセトン(100ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(~0.1mmHg)下、約40で一晩乾燥させて、I型口サルタン・カリウムを得た。

【0110】

実施例11：I型口サルタン・カリウム

丸底フラスコ(50ml)内で、沸騰エタノール・カリウム(5.5ml)中に口サルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2~3に約45分間以内に徐々に冷やした。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(~0.1mmHg)下、約40で一晩乾燥させて、I型口サルタン・カリウムを得た。

【0111】

実施例12：I型口サルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰エタノール(5.5ml)中、口サルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2~3に徐々に冷やし、そしてメチルエチル・ケトン(50ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(~0.1mmHg)下、約40で一晩乾燥させて、I型口サルタン・カリウムを得た。

【0112】

実施例13：I型口サルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰エタノール(5ml)中、口サルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2~3に徐々に冷やし、そして塩化メチレン(75ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(~0.1mmHg)下、約40で一晩乾燥させて、I型口サルタン・カリウムを得た。

【0113】

実施例14：I型口サルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰エタノール(5ml)中、口サルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2~3に徐々に冷やし、そしてアセトニトリル(50ml)を約45分間以内に滴

10

20

30

40

50

下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(～0.1 mmHg)下、約40で一晚乾燥させて、I型ロサルタン・カリウムを得た。

【0114】

実施例15：I型ロサルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰エタノール(5ml)中、ロサルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2～3に徐々に冷やし、そして炭酸ジメチル(25ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(～0.1 mmHg)下、約40で一晚乾燥させて、I型ロサルタン・カリウムを得た。

【0115】

実施例16：I型ロサルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰エタノール(5.5ml)中、ロサルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2～3に徐々に冷やし、そしてヘキサン(25ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(～0.1 mmHg)下、約40で一晚乾燥させて、I型ロサルタン・カリウムを得た。

【0116】

実施例17：I型ロサルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰イソプロピルアルコール(30ml)中、ロサルタン・カリウム(3g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2～3に徐々に冷やした。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(～0.1 mmHg)下、約40で一晚乾燥させて、I型ロサルタン・カリウムを得た。

【0117】

実施例18：I型ロサルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰イソプロピルアルコール(27ml)中、ロサルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2～3に徐々に冷やし、そしてトルエン(100ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(～0.1 mmHg)下、約40で一晚乾燥させて、I型ロサルタン・カリウムを得た。

【0118】

実施例19：I型ロサルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰イソプロピルアルコール(27ml)中、ロサルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2～3に徐々に冷やし、そして酢酸エチル(100ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(～0.1 mmHg)下、約40で一晚乾燥させて、I型ロサルタン・カリウムを得た。

【0119】

実施例20：I型ロサルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰イソプロピルアルコール(27ml)中、ロサルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2～3に徐々に冷やし、そして炭酸ジメチル(100ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(～0.1 mmHg)下、約40で一晚乾燥させて、I型ロサルタン・カリウムを得た。

【0120】

実施例21：I型ロサルタン・カリウム

冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰イソプロピル

10

20

30

40

50

アルコール(29ml)中、ロサルタン・カリウム(5g)を溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2~3に徐々に冷やし、そして塩化メチレン(100ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(~0.1mmHg)下、約40で一晩乾燥させて、I型ロサルタン・カリウムを得た。

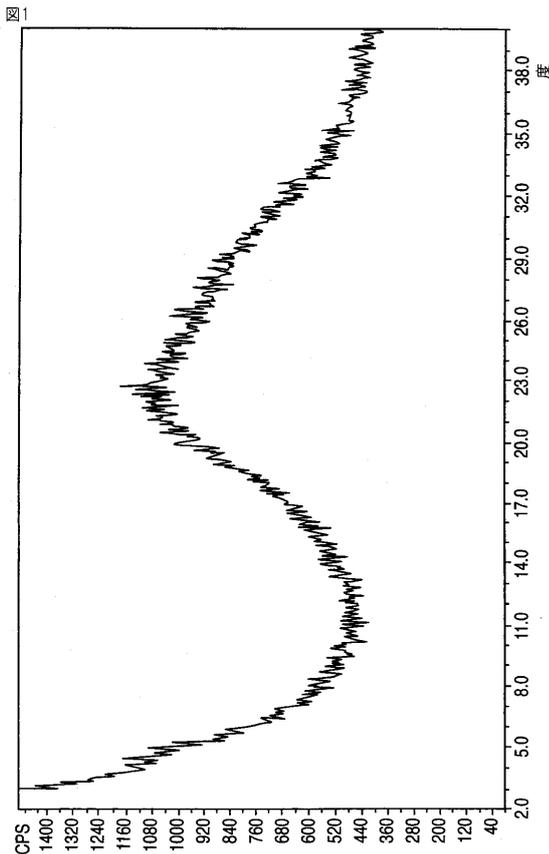
【0121】

実施例22：I型ロサルタン・カリウム

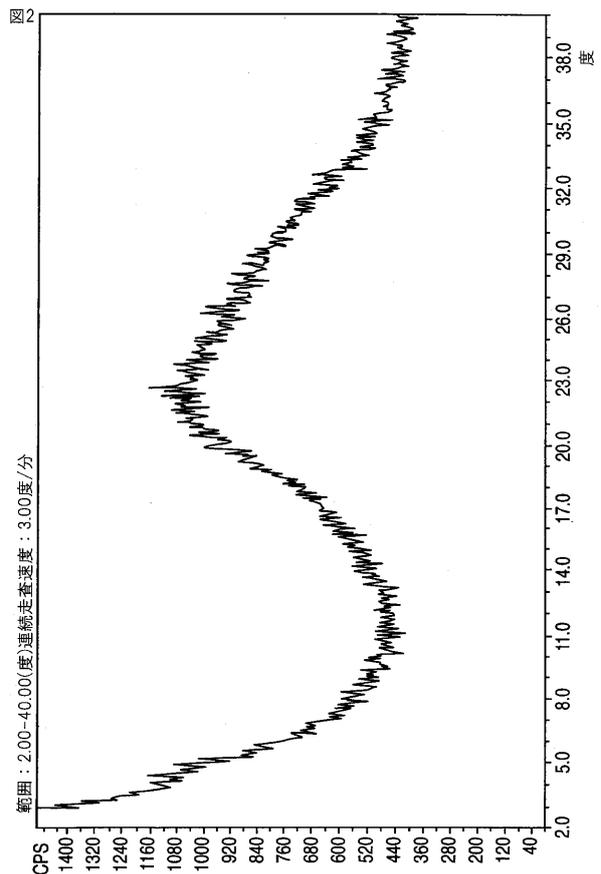
冷却器及び温度計を備えた3つ首丸底フラスコ(100ml)内で、沸騰イソプロピルアルコール(27ml)中、ロサルタン・カリウム(5g)を室温で溶かした。次に、その溶液を室温に、そして約2~3に徐々に冷やし、そしてヘキサン(100ml)を約45分間以内に滴下した。その混合物を、この温度で約2時間攪拌し、次に濾過し、そして真空(~0.1mmHg)下、約40で一晩乾燥させて、I型ロサルタン・カリウムを得た。

10

【図1】

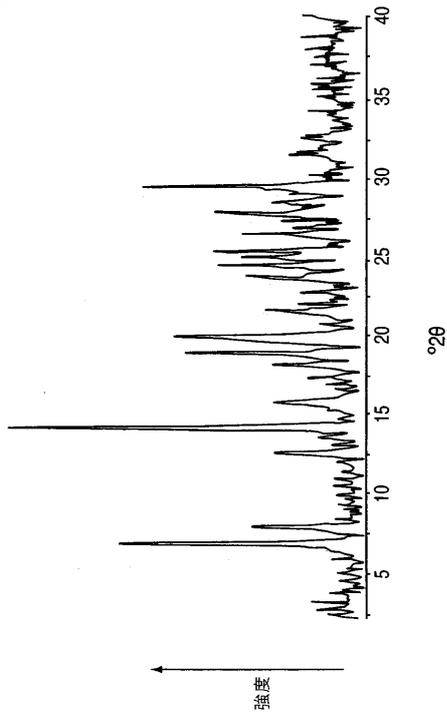


【図2】

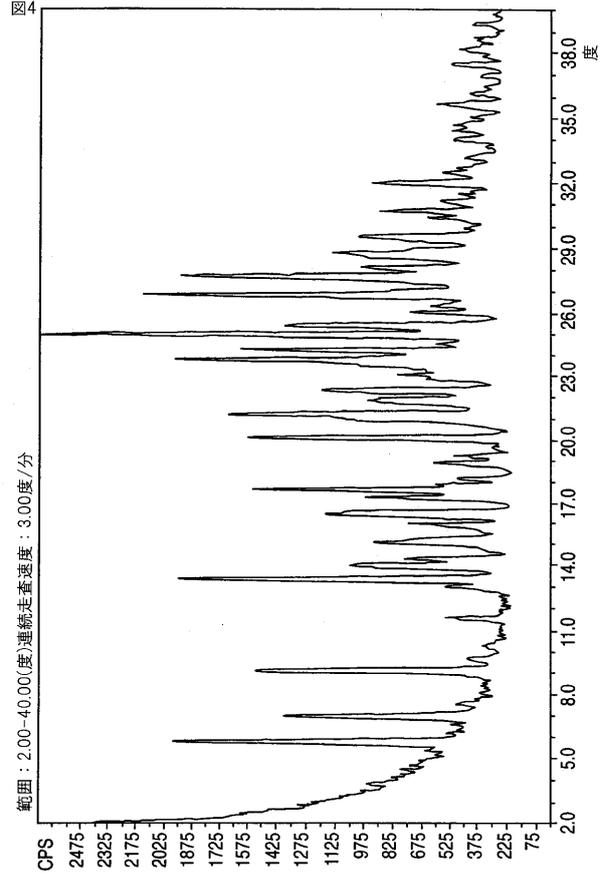


【 図 3 】

図3

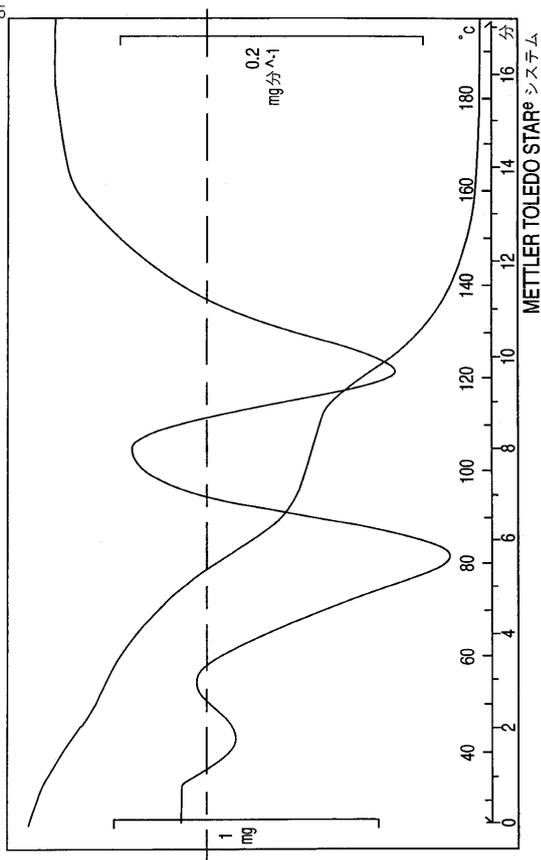


【 図 4 】



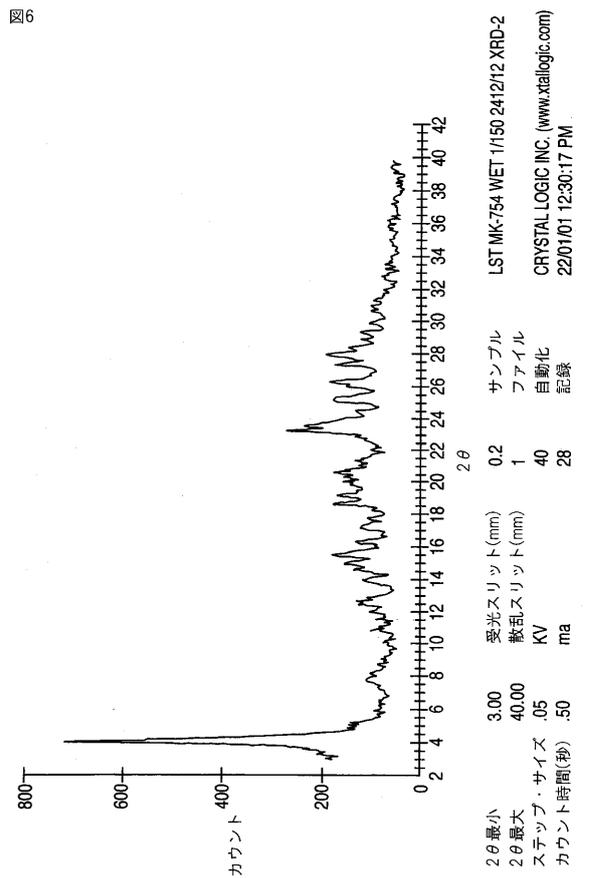
【 図 5 】

図5

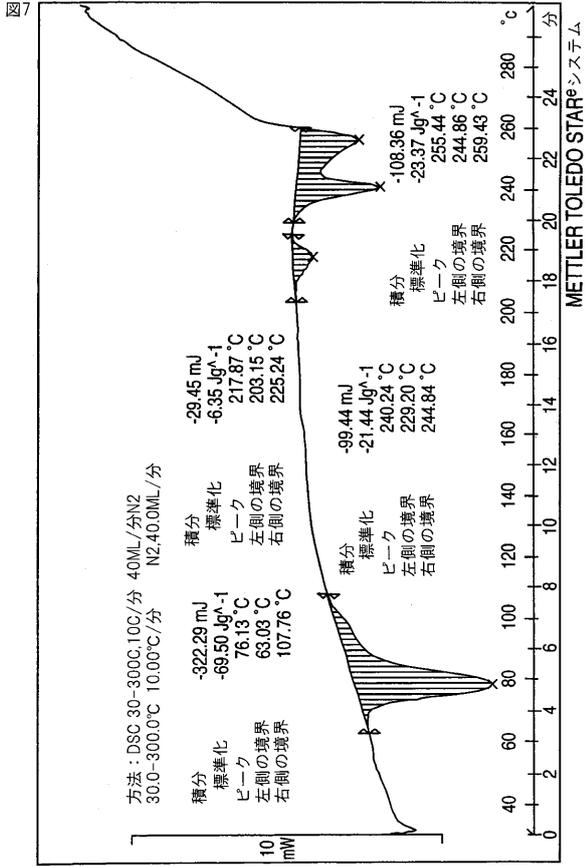


【 図 6 】

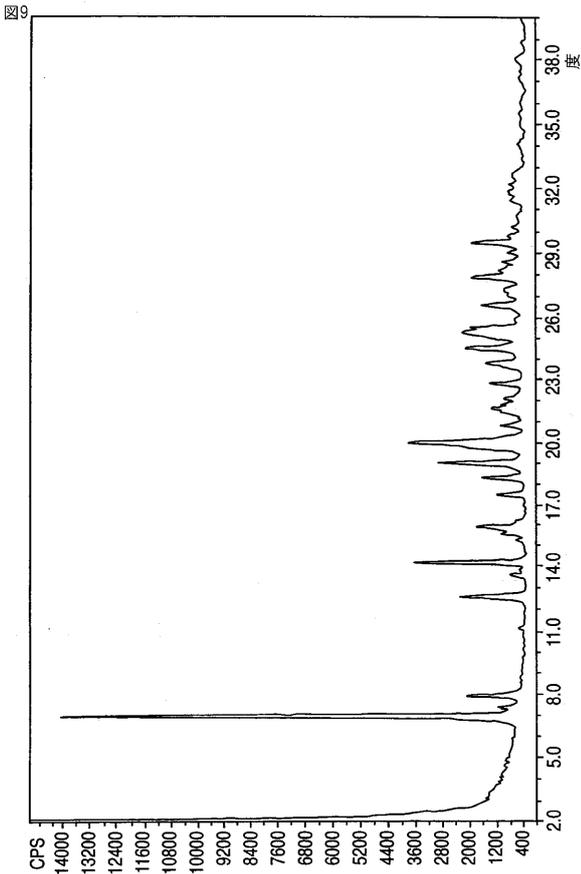
図6



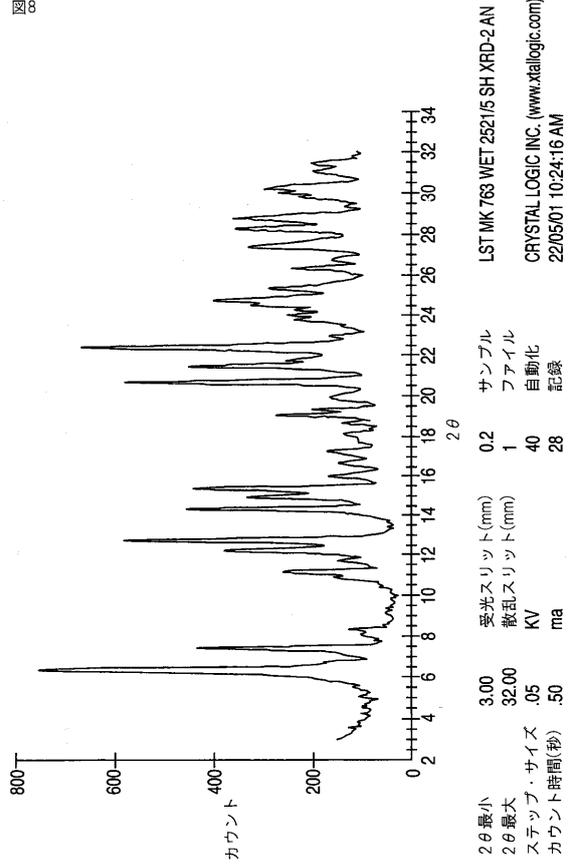
【 図 7 】



【 図 9 】



【 図 8 】



フロントページの続き

- (74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広
- (74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
- (74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
- (74)代理人 100120145
弁理士 田坂 一朗
- (72)発明者 ドリツキー, ベン ジオン
イスラエル国, 4 9 6 5 1 ペター テイクバ, ロハメ ハゲット 3 2
- (72)発明者 ウィゼル, シュロミット
イスラエル国, 4 9 7 4 2 ペター テイクバ, エフダ ハナッシ 2
- (72)発明者 ニスネビッチ, ゲンナディー
イスラエル国, 3 4 4 6 4 ハイファ, マルガリット ストリート 2 3
- (72)発明者 ラクマン, イゴール
イスラエル国, 3 2 0 0 0 ハイファ, テクニオン シティー, ジュニア スタッフ ドームス
1 / 1 1
- (72)発明者 カフタノフ, ジュリア
イスラエル国, 3 5 4 7 1 ハイファ, ハーリヤ ハシニヤ ストリート 8 4 / 4
- Fターム(参考) 4C063 AA01 BB06 CC47 DD25 EE01
4C086 AA03 AA04 BC62 GA13 GA15 MA01 MA04 NA14 ZA42