The present invention is regarding a novel method for producing phenazone (antipyrine) paracetamol (acetoaminophen) complex compounds.

The phenazone paracetamol complex compound obtained by the method of the present invention is a fine, white crystalline powder and is a molecular complex compound with hydrogen bonds that comprises an almost equimolar amount of phenazone and paracetamol. The melting point of this complex compound is approximately 108-110℃ and the compound indicates a discontinuous IR spectrum. Thin layer chromatography proves that this complex compound comprises phenazone and paracetamol.

By the method of the present invention, the phenazone paracetamol complex compound is produced by directly heating and melting an equimolar amount of the two compounds. It is also possible to produce the complex compound by dissolving or dispersing the said two compounds in water or other solvents and obtain by filtration the complex compound that precipitates out of the solvent. The complex compound thus obtained is then dried. Furthermore, when organic solvents such as acetone or alcohol are used, evaporation of the solvent after precipitation of the complex compound is also possible. To produce the complex compound by either direct heating and melting of the starting material mixture, or by precipitation from solvent, equimolar amounts of phenazone and paracetamol are usually used. Also when water is used as solvent, using equimolar amounts is preferred, but excess amounts of either phenazone or paracetamol is also acceptable. The two starting material components are added to warm water and the complex compound is allowed to crystallize. In this case, when phenazone is in excess, this remains in solution whereas when paracetamol is in excess, as this is insoluble in water, it remains in the aqueous solvent as a suspension.

The complex compound produced by such methods comprises phenazone and paracetamol in a molar ratio of approximately 1:1 or a weight percentage of phenazole approximately 59-53%, paracetamol approximately 41-47%.

*****

(51)Int.Cl.
C 07 d
A 61 k
C 07 c

(52)日本分類
30 C 2
16 E 361
16 C 421
30 B 41

日本国特許庁

(10)特 許 公 報

(11)特許出願公告
昭46－33588

(44)公告 昭和46年(1971)10月1日
発明の数 1
(全3頁)

1

(54)フエナゾン・パラセタモール錯化合物の製造法

(21)特 願 昭45－3462
(22)出 願 昭45(1970)1月12日
優先権主張 (32)1969年1月13日(33)イギリス国(31)1935／69

(72)発 明 者 フランク・リッジウエイ
イギリス国チエシヤイア・ウオラセイ・ベルフイールド・クレッセント18
同 バーバラ・エー・ジョンソン
イギリス国リバプール・ウオータロー・ウインスタンレーロード17
(71)出 願 人 イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ニューヨーク州10022ニューヨーク市サードアベニュー909
代 理 人 弁理士 青山葆 外3名

発明の詳細な説明

本発明は、新規なフエナゾン(アンチピリン)・パラセタモール(アセトアミノフエン)錯化合物の製造法に関する。

本発明方法によつて得られるフエナゾン・パラセタモール錯化合物は、細かい、白色の結晶性粉末であつて、水素結合を有する分子錯化合物の形でほぼ等モル比のフエナゾンとパラセタモールを含んでいる。この錯化合物は融点約108～110℃であつて、不連続の赤外ベクトルを示し、薄層クロマトグラフイーによつてフエナゾンとパラセタモールより成ることが証明される。

本発明方法によれば、フエナゾン・パラセタモール錯化合物は前記2物質の等モル量を直接加熱溶融させることによつて製造することができる。また前記2物質を水または他の溶媒に溶解または分散させ、析出した錯化合物を濾取、乾燥することによつて製造することもできる。なおまた、アセトンやアルコールのような有機溶媒を使用した場合には、錯化合物が生成した後に溶媒を蒸発させればよい。原料混合物の直接加熱溶融または溶媒からの沈澱による錯化合物の製造のためには、通常フエナゾンとパラセタモールを等モル量づつ使用する。水溶液からの製造においても、両者が等モル量づつ使用されるのが好ましいが、フエナゾンとパラセタモールのいずれか一方が過剰であつてもよい。すなわち両原料成分を温水に加え、錯化合物を結晶せしめるのであつて、この場合フエナゾンが過剰に存在すれば溶液中に残存するがパラセタモールが過剰に存在すれば、これは水に不溶であるから水媒体中に懸濁液として残る。

2

partial translation

このような方法で生成した錯化合物は、フエナゾンとパラセタモールをほぼ1：1のモル比、重量でフエナゾン含量約59－53%、パラセタモール含量約41～47%の範囲で含有する。

本発明方法で得られるフエナゾン・パラセタモール錯化合物は、アスピリンと同様、混血動物の苦痛と発熱を緩和する鎮痛剤や解熱剤として使用することができる。すなわち、この錯化合物は、常套の調剤技術に従い、経口投与に適した形状たとえば錠剤、カプセル剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤などに調製すればよく、1錠または1カプセル当りあるいは液体5mℓ当りフエナゾン・パラセタモール錯化合物100～500mgを、通常の賦形剤、結合剤、滑沢剤、香料などと共に含有せしめ、必要に応じて1日当り約500～4000mgを1回または2～4回に分けて投与する。

たとえばマウスの酢酸苦痛試験において、経口投与時のパラセタモールのED50値は400mg/Kg以上であるのに比し、フエナゾン・パラセタモール錯化合物のED50値は162mg／Kgである。錯化合物の鎮痛作用は比較的早くききめを現わし、持続期間が長い。加うるに錯化合物のマウスに対する経口投与による急性毒性LD50はフエナゾンのLD50とパラセタモールのLD50の中間の値1000mg／Kgであつて効力の増強ほどには毒性

合物（実施例1に従つて製造したもの）500mgを含有する錠剤を次の成分から製造する。

フエナゾン・パラセタモール錯化合物	1000g
ポリビニルピロリドン	25g
アルコール	150ml
炭酸マグネシウム	175g
メチルセルロース	87g
ステアリン酸マグネシウム	13g

ポリビニルピロリドンをアルコールに溶解する錯化合物をこの溶液に混じて顆粒化し、12メッシュのスクリーンを通した後、流動床乾燥器で約1時間乾燥する。この粒状物を10メッシュのスクリーンで篩分け、炭酸マグッシウム、メチルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを加える。全量をプラネタリーミキサーで混合し、深さ½吋の凹型パンチ機を使用してプレスし、650mgの錠剤を作る。各錠剤1個にフエナゾン・パラセタモール錯化合物500mgを含有する錠剤1000個を製造する。

参考例　4

錠剤1個にフエナゾン・パラセタモール錯化合物250mgを含有する錠剤を次の成分から製造する。

フエナゾン・パラセタモール錯化合物	250.0g
ポリビニルピロリドン	5.0g
コーンスターチ	15.0g
タルク	4.0g
ステアリン酸マグネシウム	6.0g

フエナゾン・パラセタモール錯化合物を上記コーンスターチの½量と混合する。ポリビニルピロリドンを水に溶解し、この溶液を使用してコーンスターチと錯化合物の混合物を顆粒化する。これに水を加え、湿つた　粒を4メッシュのスクリーンを通し、50℃で乾燥する。乾燥した粒状物を更に16メッシュのスクリーンで篩分ける。コーンスターチの残り半分、タルク及びステアリン酸マグネシウムを粒状物に加え、この混合物をプラネタリーミキサーで混ぜ合わせて、11／32吋の標準凹型打抜パンチ機を使用して圧縮し、280mgの錠剤1000個を製造する。錠剤1個は錯化合物250mgを含有する。

特許請求の範囲

1　フエナゾンとパラセタモールを反応させることを特徴とするフエナゾン・パラセタモール錯化合物の製造法。

UM00014571
NOVARTIS EXHIBIT 1062
Novartis v. Regents, IPR2023-01346
Page 3 of 3