

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3737488号
(P3737488)

(45) 発行日 平成18年1月18日(2006.1.18)

(24) 登録日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 5/062 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 38/55 (2006.01)

C O 7 K 5/062
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 37/64

請求項の数 5 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2003-83250 (P2003-83250)
 (22) 出願日 平成15年3月25日(2003.3.25)
 (65) 公開番号 特開2003-321493 (P2003-321493A)
 (43) 公開日 平成15年11月11日(2003.11.11)
 審査請求日 平成15年3月25日(2003.3.25)
 (31) 優先権主張番号 0204847
 (32) 優先日 平成14年4月18日(2002.4.18)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500287019
 レ ラボラトワール セルヴィエ
 フランス国、エフー92415 クールブ
 ボワ・セデックス、プラス・ドゥ・ラ・デ
 フォンス 12
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ジェラルド・ダミアン
 フランス国、45000 オルレアン、リ
 ュ・アー・ゴール 37
 (72) 発明者 フランソワ・ルフロン
 フランス国、45000 オルレアン、リ
 ュ・ジュレ・ルメートル 33
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペリンドプリルの新しい塩及びこれを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ペリンドプリルのアルギニン塩又はその水和物。

【請求項2】

活性成分として、ペリンドプリルのアルギニン塩又はその水和物を、1つ以上の薬学的に許容しうる賦形剤と組合せて含む医薬組成物。

【請求項3】

即時放出型錠剤の剤形で提供される、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

ペリンドプリルのアルギニン塩 0.2 ~ 10 mgを含む、請求項2又は請求項3のいずれかに記載の医薬組成物。 10

【請求項5】

高血圧及び心不全の処置を目的とする医薬の製造において使用するための、請求項2 ~ 4のいずれか1項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ペリンドプリルの新しい塩及びこれを含む医薬組成物に関する。ペリンドプリル、即ちアンギオテンシンⅠ変換酵素インヒビター(CEI)である(2S)-2-[(1S)-カルベトキシブチルアミノ]-1-オキソ-プロピル-(2S,3aS,7aS

20

）ペリンドプリル - カルボン酸は、特に動脈高血圧及び心不全の治療用に知られている化合物である。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

ペリンドプリルは、以前に特許明細書EP 0,049,658（特許文献1）に報告されている。このヨーロッパ特許において、本発明の化合物は、通常どおり、薬学的に許容しうる無機又は有機の塩基又は酸との付加塩の形で提供することができると記載されている。この特許に記載されている化合物は、非塩型であり、そして薬学的に許容しうる塩基又は酸との付加塩が例として記載されている場合には、主としてナトリウム塩又はマレイン酸塩が記載されている。

10

【 0 0 0 3 】

しかしこの製品の開発において、良好な生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）を有するだけでなく、医薬組成物の製造及び貯蔵に適した充分な安定性をも有する、薬学的に許容しうる塩を見つけることは、非常に困難であることが判ってきた。

【 0 0 0 4 】

製品について当初行われた試験において、ペリンドプリルのtert - ブチルアミン塩が、製品の開発にとって妥当な品質を有することが判明したため、現在市販されているのは、このペリンドプリルのtert - ブチルアミン塩である。

【 0 0 0 5 】

非塩型、更にはマレイン酸塩及びナトリウム塩が検討されてきた。温度及び湿度安定性試験の過程で、ナトリウム塩は、空気との接触により直ぐに油状物に変換されるため、取扱いに適さないことが判明した；一方、非塩型及びマレイン酸塩は、このような条件下で迅速に分解する（50 で8日で約25～30%の製品が分解した）。

20

【 0 0 0 6 】

よってtert - ブチルアミン塩は、試験した他の型に比較して最良の安定性を示す唯一のものであった。しかしペリンドプリル本来の不安定さを考慮すると、tert - ブチルアミン塩は、熱及び湿度に対するこの製品の安定性の問題に完全な解決法を与えることができていない。実際、市販に際して、ペリンドプリルtert - ブチルアミン塩の錠剤は、ある国々では、追加の包装手段により保護する必要があるとされている。更には、温帯気候の国々においてさえ、この不安定性のために、錠剤で2年を超える貯蔵期限を設けることが不可能である。最後に、この錠剤の市販には、これらに「30 以下の温度で貯蔵すべきこと」を記す必要がある。

30

【 0 0 0 7 】

【特許文献1】

欧州特許出願明細書公開第0049658号

【 0 0 0 8 】

【発明が解決しようとする課題】

これらの制約は、当然ながら、特に体制と費用に関して煩わしく、そしてtert - ブチルアミン塩についての制約を縮小するために、新しいペリンドプリル塩の開発を試みることは特に有用であると考えられてきた。

40

【 0 0 0 9 】

多数の塩を検討したが、本明細書に前述されるように、製剤分野において通常使用される塩は役立たないことが判明した。

【 0 0 1 0 】

【課題を解決するための手段】

これに反して、そして驚くべきことに、ペリンドプリルのアルギニン塩が、新しいだけでなく、検討した他の全ての塩にまさる、そして更にはペリンドプリルのtert - ブチルアミン塩にまさる、全く予期しない利点を有することが見いだされた。

【 0 0 1 1 】

よって本発明は、ペリンドプリルのアルギニン塩、その水和物、更にはまたこれを含む医

50

薬組成物に関する。

【 0 0 1 2 】

ペリンドプリルのアルギニン塩は、好ましくは天然アルギニン（L - アルギニン）の塩である。

【 0 0 1 3 】

よって本発明の医薬組成物は、ペリンドプリルのアルギニン塩を、1つ以上の非毒性で薬学的に許容しうる適切な賦形剤と一緒に含む。

【 0 0 1 4 】

本発明の医薬組成物としては、特に、経口、非経口又は鼻内投与に適したもの、錠剤又は糖衣錠、舌下錠、ゼラチンカプセル剤、トローチ剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、皮膚用ゲル剤などを挙げることができる。

10

【 0 0 1 5 】

本発明の医薬組成物は、好ましくは即時放出型錠剤であろう。

【 0 0 1 6 】

有用な用量は、患者の年齢及び体重、障害の性質及び重篤度、更にはまた、経口、鼻内、直腸内又は非経口であることができる投与経路によって変化する。

【 0 0 1 7 】

本発明の組成物に含まれるアルギニン塩の量は、0.2 ~ 10 mg、好ましくは1 ~ 10 mgである。これらの医薬組成物は、高血圧及び心不全の処置において有用である。

【 0 0 1 8 】

20

この塩の基本的な特徴は、tert - ブチル塩に比較して、熱及び湿度に対する非常に高い安定性である。

【 0 0 1 9 】

非常に正確な温度及び湿度条件下で行われた長期安定性試験により、後述の表に示す結果が得られている。

【 0 0 2 0 】

この試験において、ペリンドプリルは、溶離液として、水相（ヘプタンスルホン酸ナトリウムを含み、pHは2である）とアセトニトリル（67 / 33）を用いる、逆相高圧液体クロマトグラフィーにより検定した。生成物の検出は、UV（215 nm）により行った。

【 0 0 2 1 】

30

本試験は、ペリンドプリルのアルギニン塩2.4 mg又はペリンドプリルのtert - ブチルアミン塩2.0 mgのいずれかを含む（2つの錠剤はそれぞれペリンドプリル1.7 mgを含む）即時放出型錠剤を用いて行った。錠剤は、異なる温度及び異なる相対湿度（% R.H.）での錠剤の貯蔵開始から6ヶ月後に検定した。

【 0 0 2 2 】

本試験に使用したアルギニン塩は、L - アルギニン塩である。これは、有機化学の造塩の古典的方法により調製したものである。

【 0 0 2 3 】

【 表 1 】

条件 6ヶ月	ペリンドプリルの tert-ブチルアミン塩 残存百分率 (%)	ペリンドプリルの アルギニン塩 残存百分率 (%)
25℃ 60% R.H.	101.0	99.5
30℃ 60% R.H.	94.4	98.1
40℃ 75% R.H.	67.2	98.6

10

【 0 0 2 4 】

上記表に示される結果は、tert - ブチルアミン塩と比較しての、アルギニン塩の非常に高い安定性を極めて明白に示している。実際、6ヶ月後ではアルギニン塩は事実上分解を起こしていないが、一方tert - ブチルアミン塩は、約33%の分解率を示している。

【 0 0 2 5 】

これらの結果は、全く予想しないことであり、そしてこの製品に関する文献の教示から推定することも、あるいはここから示唆を受けることもできなかった。

20

【 0 0 2 6 】

この結果により、我々は、医薬組成物の包装に関して煩わしい制約を従来ほどは考慮する必要がなくなり、そしてまた我々の医薬組成物に関して少なくとも3年の貯蔵期限を設けることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 ベルナール・マルシャン
フランス国、 7 8 4 8 0 ヴェルヌイユ・シュール・セーヌ、リュ・パス 1 5

審査官 高堀 栄二

(56)参考文献 特開昭57-091974(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CA(STN)

REGISTRY(STN)