

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539090

(P2024-539090A)

(43)公表日 令和6年10月28日(2024.10.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	295/096 (2006.01)	C 0 7 D	295/096	C S P	4 C 0 7 6
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3	4 C 0 8 4
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P	9/10		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/495(2006.01)	A 6 1 P	1/08		4 C 2 0 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/495		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全22頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-523404(P2024-523404)			(71)出願人	500287019
(86)(22)出願日	令和4年10月19日(2022.10.19)				レ ラボラトワール セルヴィエ
(85)翻訳文提出日	令和6年6月14日(2024.6.14)				Les Laboratoires Se
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/079054				rvier
(87)国際公開番号	WO2023/066971				フランス国、エフー92284 シュレ
(87)国際公開日	令和5年4月27日(2023.4.27)				スネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェル
(31)優先権主張番号	21306465.2				ダン 35
(32)優先日	令和3年10月20日(2021.10.20)			(74)代理人	110001508
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)				弁理士法人 津国
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			(72)発明者	マイユ, ジュリアン
					フランス国、45140 オルム、リュ・マレルブ 12
				(72)発明者	ヴィラルール, フレデリク
					フランス国、45000 オルレアン、リュ・デュ・ドクトゥール・ギイ・シヴ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規トリメタジジン塩

(57)【要約】

本発明は、亜硝酸塩の存在下でのトリメタジジンニトロソアミンの形成を低下させる新規トリメタジジン塩に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トリメタジジンヘミリンゴ酸塩、トリメタジジンヘミアジピン酸塩、トリメタジジンヘミ酒石酸塩、トリメタジジンヘミリン酸塩、トリメタジジンヘミ硫酸塩、トリメタジジンヘミコハク酸塩およびトリメタジジンヘミフマル酸塩から選択されるトリメタジジン塩、その水和物、ならびにその結晶形態。

【請求項 2】

トリメタジジンをリンゴ酸、アジピン酸、酒石酸、リン酸、硫酸、コハク酸およびフマル酸から選択される有機酸と溶媒中で反応させてトリメタジジン／有機酸比 2／1 を有する対応する塩へと導く、請求項 1 に記載のトリメタジジン塩の合成プロセス。

10

【請求項 3】

トリメタジジンを、0.5 当量のリンゴ酸、アジピン酸、酒石酸、リン酸、硫酸、コハク酸またはフマル酸と溶媒中で反応させて、トリメタジジン／リンゴ酸、トリメタジジン／アジピン酸、トリメタジジン／酒石酸、トリメタジジン／リン酸、トリメタジジン／トリメタジジン／硫酸、トリメタジジン／コハク酸またはトリメタジジン／フマル酸モル比 2／1 を有する対応するトリメタジジンのヘミリンゴ酸塩、ヘミアジピン酸塩、ヘミ酒石酸塩、ヘミリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘミコハク酸塩またはヘミフマル酸塩へと導く、請求項 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

溶媒が、アニソール、メチルイソブチルケトン、トルエン、n-ヘプタン、アセトニトリル、メチルエチルケトン、酢酸エチル、1,3-ジオキサラン (dioxalane)、テトラヒドロフラン、アセトン、メチル tert-ブチルエーテル、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、イソブタノール、n-ブタノール、およびそれらの混合物から選択される、請求項 2～3 のいずれか一項に記載のプロセス。

20

【請求項 5】

請求項 1 に記載のトリメタジジン塩を 1 種または複数種の不活性で非毒性の薬学的に許容され得る賦形剤または担体との組み合わせで含む、薬学的組成物。

【請求項 6】

即時放出経口錠剤の形態、持続放出経口マトリック錠の形態、または経口の 1 日 1 回投与用のカプセル中のコーティング微小顆粒の形態である、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 7】

ベータ遮断剤をさらに含む、請求項 5 または 6 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

ベータ遮断剤が、メトプロロールまたはビソプロロールである、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

狭心症の予防的処置、脈絡網膜障害の過程または血管起源のめまいの処置に使用するための、請求項 1 に記載のトリメタジジン塩または請求項 5～8 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規トリメタジジン塩、その水和物、およびその結晶形態に関する。

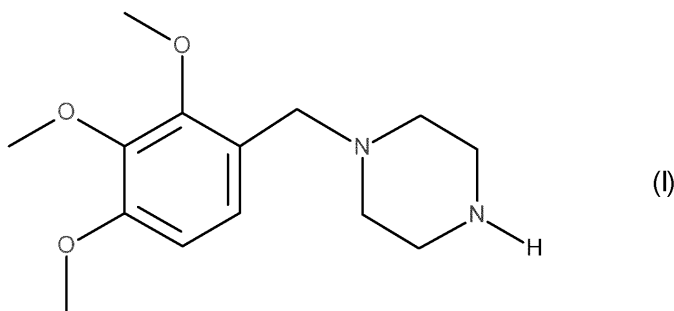
【0002】

トリメタジジン、すなわち 1-(2,3,4-トリメトキシベンジル)ピペラジン(式(I))は、低酸素または虚血状態に曝された細胞のエネルギー代謝を維持することによりアデノシン三リン酸(ATP)の細胞内レベルの低下を回避する化合物である。したがって、トリメタジジンは、イオンポンプの機能およびナトリウム-カリウムの膜透過流動を確保し、細胞の恒常性を維持する。

50

【 0 0 0 3 】

【 化 1 】



10

【 0 0 0 4 】

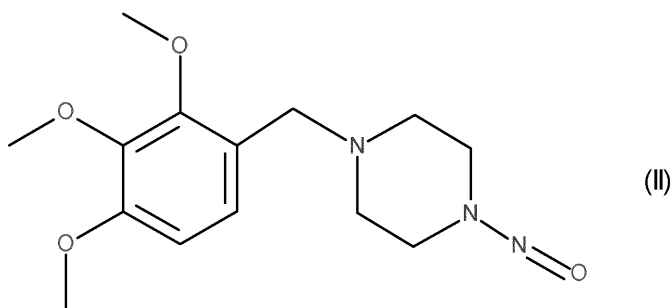
トリメタジジン二塩酸塩は、現在、狭心症発症の予防的処置、脈絡網膜発作、および血管起源のめまい（メニエールめまい、耳鳴り）の処置に治療的に使用されている。

【 0 0 0 5 】

式（ⅠⅠ）で示されるトリメタジジンニトロソアミンは、トリメタジジン塩の合成プロセス中またはそのような塩の製剤化プロセス中に、水および／または賦形剤に由来する亜硝酸塩の存在下で形成され得る不純物である。

【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



30

【 0 0 0 7 】

本出願人は、今般、本発明のトリメタジジン塩が、亜硝酸塩の存在下でのトリメタジジンニトロソアミンの形成を低下させることが可能であることを見いだした。

【 0 0 0 8 】

特許出願 CN 1 1 0 1 0 5 3 0 7、CN 1 1 0 1 8 3 3 9 8 および CN 1 1 0 0 5 4 5 9 9 は、トリメタジジン二塩酸塩の流動性、低い打錠性および吸湿性の課題を克服するための、トリメタジジンのヘミシュウ酸塩、シュウ酸塩およびニシュウ酸塩の合成をそれぞれ開示している。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

本発明は、特に、トリメタジジンのヘミリンゴ酸塩、ヘミアジピン酸塩、ヘミ酒石酸塩、ヘミリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘミコハク酸塩およびヘミフマル酸塩に関する。

【 0 0 1 0 】

本発明はまた、トリメタジジンと有機酸と溶媒中で反応させてトリメタジジン／有機酸比 2／1 を有する対応する塩へと導く、トリメタジジン塩の合成プロセスであって、

有機酸が、リンゴ酸、アジピン酸、酒石酸、リン酸、硫酸、コハク酸およびフマル酸から選択される、プロセスに関する。

【 図面の簡単な説明 】

50

【0011】

【図1a】実施例1で得られたトリメタジジンヘミアジピン酸塩の¹H NMRスペクトル

【図1b】実施例1で得られたトリメタジジンヘミアジピン酸塩のXRPDパターン

【図2a】実施例2で得られたトリメタジジンヘミコハク酸塩の¹H NMRスペクトル

【図2b】実施例2で得られたトリメタジジンヘミコハク酸塩のXRPDパターン

【図3a】実施例3で得られたトリメタジジンヘミリンゴ酸塩の¹H NMRスペクトル

【図3b】実施例3で得られたトリメタジジンヘミリンゴ酸塩のXRPDパターン

【図4】実施例4で得られたトリメタジジンヘミ硫酸塩のXRPDパターン

【図5a】実施例5で得られたトリメタジジンヘミフマル酸塩の¹H NMRスペクトル

【図5b】実施例5で得られたトリメタジジンヘミフマル酸塩のXRPDパターン

10

【図6a】実施例6で得られたトリメタジジンヘミ酒石酸塩の¹H NMRスペクトル

【図6b】実施例6で得られたトリメタジジンヘミ酒石酸塩のXRPDパターン

【図7】実施例6で得られたトリメタジジンヘミリン酸塩のXRPDパターン

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明のある実施態様では、トリメタジジンを、0.5当量のリンゴ酸、アジピン酸、酒石酸、リン酸、硫酸、コハク酸またはフマル酸と溶媒中で反応させて、トリメタジジン／リンゴ酸、トリメタジジン／アジピン酸、トリメタジジン／酒石酸、トリメタジジン／リン酸、トリメタジジン／トリメタジジン／硫酸、トリメタジジン／コハク酸またはトリメタジジン／フマル酸モル比2／1を有する対応するトリメタジジンのヘミリンゴ酸塩、ヘミアジピン酸塩、ヘミ酒石酸塩、ヘミリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘミコハク酸塩またはヘミフマル酸塩へと導く。

20

【0013】

溶媒の中でも、とりわけ、アニソール、メチルイソブチルケトン、トルエン、n-ヘプタン、アセトニトリル、メチルエチルケトン、酢酸エチル、1,3-ジオキサラン(dioxalane)、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルtert-ブチルエーテル、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、イソブタノールまたはn-ブタノールなどのアルコール、およびそれらの混合物を挙げることができる。

【0014】

塩化反応は、好ましくは、20℃～70℃の温度で実施される。

30

【0015】

本発明のトリメタジジン塩は、亜硝酸塩の存在下でのトリメタジジンニトロソアミンの形成を低下させることが可能である。

【0016】

本発明のある実施態様によれば、本発明のトリメタジジン塩は、亜硝酸塩を含有する溶液中、40℃で22時間後に、1ppm未満のトリメタジジンニトロソアミンを形成する。

【0017】

本発明はまた、トリメタジジンのヘミリンゴ酸塩、ヘミアジピン酸塩、ヘミ酒石酸塩、ヘミリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘミコハク酸塩またはヘミフマル酸塩を1種または複数種の不活性で非毒性の薬学的に許容され得る賦形剤または担体との組み合わせで含む、薬学的組成物に関する。

40

【0018】

有用な投与量は、患者の年齢および体重、投与経路、障害の性質および重症度ならびに任意の関連する処置に応じて変動し、1回または複数回の投与で1日当たり15mg～200mgの範囲である。

【0019】

本発明に係る薬学的組成物の中でも、特に、経口、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）、経皮(per-またはtrans-cutaneous)、経鼻、直腸、舌下、経眼または呼吸器投与に適したもの、とりわけ、錠剤または糖衣錠、舌下錠、ゼラチンカプセル、カプセル、微小顆粒、坐剤、クリーム、軟膏、皮膚ゲル剤、注射用または飲用に適した調製物、エア

50

ロゾル剤、および点眼または点鼻剤を挙げることができる。

【0020】

薬学的組成物は、即時放出または持続放出組成物の形態であり得る。

【0021】

本発明の一態様によれば、薬学的組成物は、即時放出経口投与用の錠剤である。

【0022】

本発明の別の態様によれば、薬学的組成物は、持続放出経口投与用のマトリックス錠である。

【0023】

本発明の別の態様によれば、薬学的組成物は、経口の1日1回投与用のカプセル中のコーティング微小顆粒の形態である。

【0024】

トリメタジジン塩に加え、本発明に係る錠剤は、希釈剤、遅延剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、吸収剤、可塑剤、着色料および甘味料などの1種または複数種の賦形剤または担体を含む。

【0025】

賦形剤または担体の例として、以下を挙げることができる：

- ・希釈剤用として：ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、リン酸水素カルシウム二水和物、炭酸カルシウム、セルロース、セルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース、
- ・制御放出剤用として：エチルセルロース、エチルセルロース誘導体、例えば、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび／またはポリメタクリレート、
- ・滑沢剤用として：シリカ、タルク、ステアリン酸ならびにそのマグネシウムおよびカルシウム塩、ポリエチレングリコール、ベヘン酸グリセロールまたは安息香酸ナトリウム、
- ・結合剤用として：ケイ酸アルミニウムおよびマグネシウム、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムならびにポリビニルピロリドン、
- ・可塑剤用として：クエン酸アセチルトリブチル、グリセロール三酢酸、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルエチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、フタル酸エチル、フタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、グリセロールおよび／またはプロピレングリコール、
- ・崩壊剤用として：寒天、アルギン酸およびそのナトリウム塩、発泡性混合物。

【0026】

錠剤中の式(I)の活性成分のパーセンテージは、好ましくは、5%～50%(重量)である。

【0027】

本発明の一態様によれば、本発明に係るトリメタジジン塩は、1種または複数種の追加の活性成分と共同で投与される。

【0028】

共同投与は、活性成分の1種を各々が含有する2種以上の別々の薬学的組成物の同時もしくは逐次の共投与形態(独立共同)、または単一投与剤形に統合された2種以上の活性成分を含む固定用量組み合わせの投与形態であり得る。

【0029】

追加の活性成分の中でも、特に、ベータ遮断剤を挙げることができる。

【0030】

本発明の一態様によれば、本発明のトリメタジジン塩は、固定用量組み合わせの形態でベータ遮断剤と共同で投与される。

10

20

30

40

50

【0031】

ベータ遮断剤の中でも、特に、メトプロロールおよびビソプロロールを挙げることができる。

【0032】

本発明の好ましい態様によれば、トリメタジジン塩およびビソプロロールの固定用量組み合わせは、トリメタジジン塩微小顆粒80mgとビソプロロールヘミフマル酸塩ペレット5または10mgとを含有するカプセルである。

【0033】

本発明の別の好ましい態様によれば、トリメタジジン塩およびメトプロロールの固定用量組み合わせは、トリメタジジン塩微小顆粒80mgとメトプロロールコハク酸塩ペレット47.5または95mgとを含有するカプセルである。

10

【0034】

ビソプロロールヘミフマル酸塩ペレットの製剤は、WO2016/071631の実施例4aにすでに開示されている。

【0035】

略語

eq. モル当量

NMR 核磁気共鳴

XRPD 粉末X線回折

【実施例】

20

【0036】

実験の部

実施例1、3、4、5および7の化合物について、XRPDパターンは、透過モードで作動するX線回折計を使用し、45kVおよび40mAのCuK α 放射線($\lambda=1.5418\text{ \AA}$)およびステップサイズ $0.013^\circ 2\theta$ を用いて10分間かけて、 $3.5^\circ 2\theta$ から $35^\circ 2\theta$ で記録した。

【0037】

実施例2および6の化合物について、XRPDパターンは、透過モードで作動するX線回折計を使用し、45kVおよび40mAのCuK α 放射線($\lambda=1.5418\text{ \AA}$)およびステップサイズ $0.013^\circ 2\theta$ を用いて30分間かけて、 $3.5^\circ 2\theta$ から $55^\circ 2\theta$ で記録した。

30

【0038】

10%より高い相対強度を有するピークのみをXRPD表に挙げている。

【0039】

化学シフト(ppm単位)は、内部標準として部分重水素化ジメチルスルホキシドまたは部分重水素化メタノールを使用し、テトラメチルシラン(TMS)を基準にして与えられる。

【0040】

部分重水素化ジメチルスルホキシドの溶液中、 $1D\ 1H\ NMR$ スペクトル上の2.5ppmの共鳴は、部分重水素化ジメチルスルホキシドによるものであり、3.30ppmの共鳴は、水の存在によるものである。

40

【0041】

部分重水素化メタノールの溶液中、 $1D\ 1H\ NMR$ スペクトル上の3.3ppmの共鳴は、部分重水素化メタノールによるものであり、4.83ppmの共鳴は、水の存在によるものである。

【0042】

実施例1：トリメタジジンヘミアジピン酸塩

トリメタジジン1.0gおよびアジピン酸0.28g(0.5eq)をイソプロパノール4mL中に投入した。混合物を周囲温度で22時間攪拌下に置いた。懸濁液を濾過し、粉末を真空下にて40℃で一晩乾燥させた。得られた粉末は、結晶性粉末に相当する。

50

^1H NMR: 6.95 ppm、6.75 ppm、3.77 ppm、3.76 ppm、3.73 ppm、3.33 ppm、2.67 ppm、2.29 ppm、2.18 ppm、1.49 ppm。

【0043】

対応する ^1H NMRスペクトルを図1aに示す。

【0044】

XRPD表:

【表1】

	位置 [$^{\circ} 2\theta$]	相対強度 [%]
1	8.64	31
2	12.17	12
3	12.32	20
4	13.74	15
5	14.64	12
6	15.65	11
7	15.95	27
8	16.81	20
9	17.35	12
10	18.15	100
11	19.33	33
12	19.57	28
13	20.54	11
14	21.91	11
15	22.29	12
16	22.99	56
17	23.77	21
18	24.48	19
19	26.15	11
20	27.49	15

【0045】

対応するXRPDパターンを図1bに示す。

【0046】

実施例2: トリメタジジンヘミコハク酸塩

プロセスA

トリメタジジン5.0 gおよびコハク酸1.11 gをエタノール75 mL中に投入した。混合物を70℃で2時間攪拌下に置き、次いで、周囲温度で60時間攪拌した。懸濁液を濾過し、粉末を真空下にて40℃で一晩乾燥させた。得られた粉末は、結晶性粉末に相

当する。

^1H NMR: 6.96 ppm、6.75 ppm、3.77 ppm、3.77 ppm、3.73 ppm、3.37 ppm、2.80 ppm、2.37 ppm、2.26 ppm。

【0047】

対応する ^1H NMRスペクトルを図2aに示す。

【0048】

XRPD表:

【表2】

	位置 [$^{\circ} 2\theta$]	相対強度 [%]
1	15.50	80
2	15.80	100
3	16.29	19
4	19.03	36
5	19.77	25
6	23.20	19
7	24.34	17
8	24.64	17
9	26.74	21

10

20

【0049】

対応するXRPDパターンを図2bに示す。

【0050】

プロセスB

トリメタジジン64kg、コハク酸14kg、水4.9kgおよびイソプロピルアルコール569kgを反応装置に投入した。

30

【0051】

混合物を72℃で30分間機械的攪拌下に置いた。この溶液を0.3℃/分の速度で63℃まで冷ました。63℃かつ攪拌下で60分後、懸濁液を0.25℃/分の速度で5℃まで冷却した。懸濁液を濾過し、粉末を40℃で一晩乾燥させた。得られた粉末は、結晶性粉末に相当する。収率は、約91%である。

【0052】

XRPDパターンは、プロセスAの場合と同じである。

【0053】

実施例3: トリメタジジンヘミリンゴ酸塩

40

トリメタジジン1.0gおよびリンゴ酸0.25gをイソプロパノール4mL中に投入した。混合物を周囲温度で22時間攪拌した。懸濁液を濾過し、粉末を真空下にて40℃で一晩乾燥させた。得られた粉末は、結晶性粉末に相当する。

^1H NMR: 6.96 ppm、6.76 ppm、3.77 ppm、3.77 ppm、3.73 ppm、3.39 ppm、2.85 ppm、2.45 ppm、2.40 ppm、2.30 ppm。

【0054】

対応する ^1H NMRスペクトルを図3aに示す。

【0055】

XRPD表:

50

【表 3】

	位置 [° 2 θ]	相対強度 [%]
1	10. 46	31
2	13. 97	14
3	15. 28	49
4	15. 57	100
5	16. 07	43
6	16. 72	15
7	19. 32	34
8	19. 54	44
9	23. 22	32
10	23. 88	24
11	24. 28	18
12	24. 97	21
13	26. 10	25
14	28. 74	10

【0056】

対応するXRPDパターンを図3bに示す。

【0057】

実施例4：トリメタジジンヘミ硫酸塩

トリメタジジン550.0gおよび96%硫酸溶液211gをトルエン2.2L中に投入した。混合物を20℃で24時間攪拌した。懸濁液を濾過し、粉末を真空下にて40℃で一晩乾燥させた。得られた粉末は、結晶性粉末に相当する。

【0058】

XRPD表：

【表 4】

	位置 [° 2 θ]	相対強度 [%]
1	3. 71	38
2	11. 19	42
3	13. 46	11
4	15. 41	40
5	15. 74	24
6	16. 29	100
7	17. 95	12
8	18. 39	31
9	19. 00	24
10	20. 17	15
11	22. 44	18
12	22. 82	11
13	24. 06	35
14	24. 91	10
15	26. 33	15
16	26. 84	14

【0059】

対応するX線スペクトルを図4に示す。

【0060】

実施例5：トリメタジジンヘミフマル酸塩

トリメタジジン1.0gおよびフマル酸0.23gをイソプロパノール4mL中に投入した。混合物を周囲温度で22時間攪拌した。懸濁液を濾過し、粉末を真空下にて40℃で一晩乾燥させた。得られた粉末は、結晶性粉末に相当する。

¹H NMR：7.01 ppm、6.76 ppm、6.66 ppm、3.87 ppm、3.84 ppm、3.82 ppm、3.56 ppm、3.12 ppm、2.66 ppm。

【0061】

対応する¹H NMRスペクトルを図5aに示す。

【0062】

XRPD表：

【表 5】

	位置 [° 2 θ]	相対強度 [%]
1	10. 47	16
2	13. 99	13
3	15. 29	66
4	15. 61	100
5	16. 14	21
6	20. 75	15
7	21. 67	73
8	24. 29	78

【 0 0 6 3 】

対応する X R P D パターンを図 5 b に示す。

【 0 0 6 4 】

実施例 6：トリメタジジンヘミ酒石酸塩

トリメタジジン 5. 0 g および L-酒石酸 1. 4 2 g をアニソール 7 5 m L 中に投入した。混合物を 7 0 °C で 2 時間攪拌下に置き、次いで、周囲温度で 6 0 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、粉末を真空下にて 4 0 °C で一晩乾燥させた。得られた粉末は、結晶性粉末に相当する。

¹ H N M R : 6 . 9 6 p p m 、 6 . 7 6 p p m 、 3 . 7 7 p p m 、 3 . 7 3 p p m 、 3 . 3 9 p p m 、 2 . 8 6 p p m 、 2 . 4 1 p p m 。

【 0 0 6 5 】

対応する ¹ H N M R スペクトルを図 6 a に示す。

【 0 0 6 6 】

X R P D 表：

【表 6】

	位置 [° 2 θ]	相対強度 [%]
1	10. 39	22
2	15. 02	58
3	15. 43	100
4	16. 53	21
5	18. 28	16
6	19. 58	20
7	20. 47	29
8	23. 14	29
9	23. 43	25
10	24. 21	32
11	25. 70	23

【0067】

対応するXRPDパターンを図6bに示す。

【0068】

実施例7：トリメタジジンヘミリン酸塩

トリメタジジン1.0gおよびリン酸0.18gをイソプロパノール4mL中に投入した。混合物を周囲温度で22時間攪拌した。懸濁液を濾過し、粉末を真空下にて40℃で一晩乾燥させた。得られた粉末は、結晶性粉末に相当する。

【0069】

XRPD表：

【表 7】

	位置 [° 2 θ]	相対強度 [%]
1	3. 58	23
2	10. 78	29
3	13. 65	11
4	14. 56	27
5	15. 21	18
6	15. 87	35
7	16. 01	91
8	16. 23	49
9	16. 37	31
10	16. 90	100
11	17. 08	22
12	17. 54	15
13	23. 67	12

【0070】

対応するXRPDパターンを図7に示す。

【0071】

実施例8：比較実験：トリメタジジンニトロソアミン形成

製剤化プロセス中のトリメタジジンニトロソアミンの形成をモデル化するために、亜硝酸ナトリウムの水溶液をトリメタジジン塩に加えた。亜硝酸ナトリウムは、医薬品製造プロセス中の水および／または賦形剤中の亜硝酸塩の存在を模倣する。

【0072】

トリメタジジン600mgに相当する量のトリメタジジン塩を2mL容量フラスコに投入した。0.12mg/mLの亜硝酸ナトリウム水溶液150μLを2mL容量フラスコに投入し、容量を水で2mLに調整して、トリメタジジン換算で300mg/mLの溶液を得た。

【0073】

溶液を40℃で22時間攪拌した。トリメタジジンニトロソアミンの計量をLC／MSによって実施した。

【0074】

トリメタジジンニシュウ酸塩およびシュウ酸塩の溶解度が低いため、これら2種の塩を用いる実験は、トリメタジジン換算で300mg/mLの代わりに6mg/mLおよび30mg/mLでそれぞれ実施した。

【0075】

結果

10

20

30

40

50

【表 8】

化合物	トリメタジジン塩	トリメタジジンニトロソアミン含量 (ppm)
実施例 1	ヘミアジピン酸塩	0.7
実施例 2	ヘミコハク酸塩	0.5
実施例 3	ヘミリンゴ酸塩	0.7
実施例 4	ヘミ硫酸塩	0.6
実施例 5	ヘミフマル酸塩	0.1
実施例 6	ヘミ酒石酸塩	0.6
実施例 7	ヘミリン酸塩	0.6
比較例 A	二塩酸塩	126.0
比較例 B	ヘミシュウ酸塩	1.1
比較例 C	シュウ酸塩	104.0
比較例 D	ニシュウ酸塩	83.1
比較例 E	塩酸塩	22.0
比較例 F	マレイン酸塩	121.2
比較例 G	フマル酸塩	31.9

【0076】

上記結果は、本発明のトリメタジジン塩が、先行技術のトリメタジジン塩よりも優れたパフォーマンスを有することを示している。

【0077】

実施例 9：即時放出製剤－トリメタジジン二塩酸塩 20 mg を含有する製剤に相当する
トリメタジジン塩 18.6 ～ 20.1 mg（下記表を参照）
トウモロコシデンプン 26 mg
マンニトール 34 mg
ポリビドン 4 mg
ステアリン酸マグネシウム 1 mg
タルク 5 mg

【0078】

等価表

【表 9】

化合物	トリメタジジン塩	M (g/mol)	I R錠剤中のトリメタジジン塩の量 (mg)
実施例 1	ヘミアジピン酸塩	339.40	20.0
実施例 2	ヘミコハク酸塩	325.38	19.2
実施例 3	ヘミリンゴ酸塩	333.38	19.7
実施例 4	ヘミ硫酸塩	315.37	18.6
実施例 5	ヘミフマル酸塩	324.37	19.1
実施例 6	ヘミ酒石酸塩	341.38	20.1
実施例 7	ヘミリン酸塩	315.33	18.6

10

【0079】

実施例 10：MRマトリックス錠－トリメタジジン二塩酸塩 35 mgを含有するマトリックスMR錠に相当する

20

トリメタジジン塩 32.5～35.2 mg（下記表を参照）
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 74.0 mg
ポビドン 8.7 mg
リン酸水素カルシウム二水和物 80.9 mg
ステアリン酸マグネシウム 1.0 mg
無水コロイダルシリカ 0.4 mg

【0080】

等価表

【表 10】

化合物	トリメタジジン塩	M (g/mol)	MRマトリックス錠剤中のトリメタジジン塩の量 (mg)
実施例 1	ヘミアジピン酸塩	339.40	35.0
実施例 2	ヘミコハク酸塩	325.38	33.6
実施例 3	ヘミリンゴ酸塩	333.38	34.4
実施例 4	ヘミ硫酸塩	315.37	32.5
実施例 5	ヘミフマル酸塩	324.37	33.5
実施例 6	ヘミ酒石酸塩	341.38	35.2
実施例 7	ヘミリン酸塩	315.33	32.5

30

40

【0081】

実施例 11：OD錠剤－トリメタジジン二塩酸塩 80 mgを含有するOD錠剤に相当するトリメタジジン塩 74.4～80.5 mg（下記表を参照）

ニュートラルスクロース／トウモロコシデンプン微小顆粒 36.67 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 6.40 mg
クエン酸アセチルトリブチル 1.20 mg

50

エチルセルロース 8.00 mg
タルク 12.00 mg
ステアリン酸マグネシウム 0.43 mg

【0082】

等価表

【表11】

化合物	トリメタジジン塩	M (g/mol)	OD製剤中のトリメタジジン塩の量 (mg)
実施例 1	ヘミアジピン酸塩	339.40	80.0
実施例 2	ヘミコハク酸塩	325.38	76.7
実施例 3	ヘミリンゴ酸塩	333.38	78.6
実施例 4	ヘミ硫酸塩	315.37	74.4
実施例 5	ヘミフマル酸塩	324.37	76.5
実施例 6	ヘミ酒石酸塩	341.38	80.5
実施例 7	ヘミリン酸塩	315.33	74.4

10

20

【0083】

実施例12：OD製剤－ピソプロロールヘミフマル酸塩との組み合わせ

実施例11で得られたトリメタジジン塩微小顆粒とピソプロロールヘミフマル酸塩5mgを含有するピソプロロールヘミフマル酸塩ペレットとを混ぜ合わせ、カプセル化する。

【0084】

実施例13：OD製剤－メトプロロールコハク酸塩との組み合わせ

実施例11で得られたトリメタジジン塩微小顆粒とメトプロロールコハク酸塩47.5mgまたは95mgのいずれかを含有するメトプロロールコハク酸塩ペレットとを混ぜ合わせ、カプセル化する。

30

40

50

【図面】
【図 1 a】

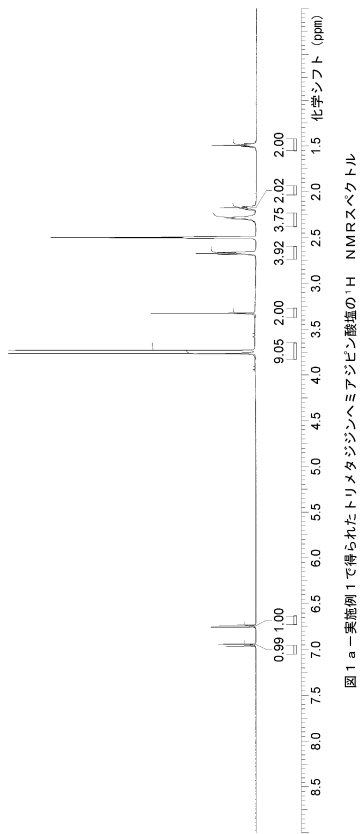


図 1 a -実施例 1 で得られたトリメタジジンヘミアジピン酸塩の ¹H NMR スペクトル

【図 1 b】

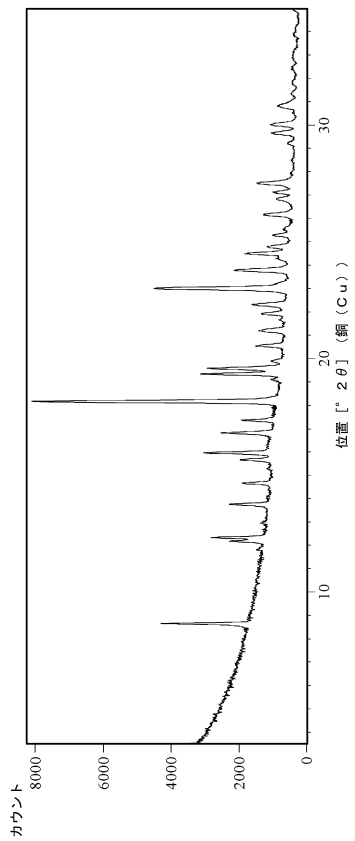


図 1 b -実施例 1 で得られたトリメタジジンヘミアジピン酸塩の XRPD パターン

【図 2 a】

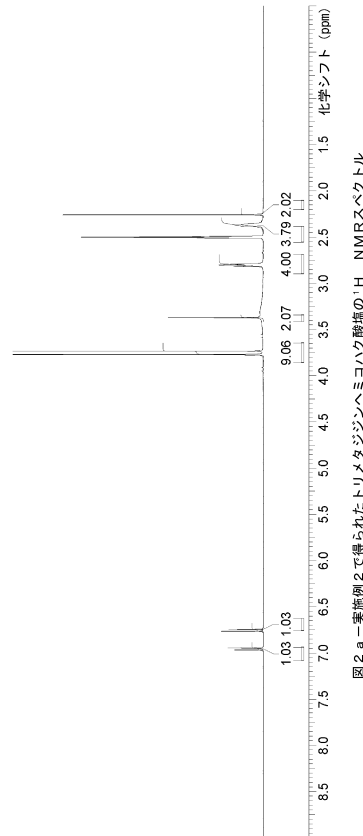


図 2 a -実施例 2 で得られたトリメタジジンヘミコハク酸塩の ¹H NMR スペクトル

【図 2 b】

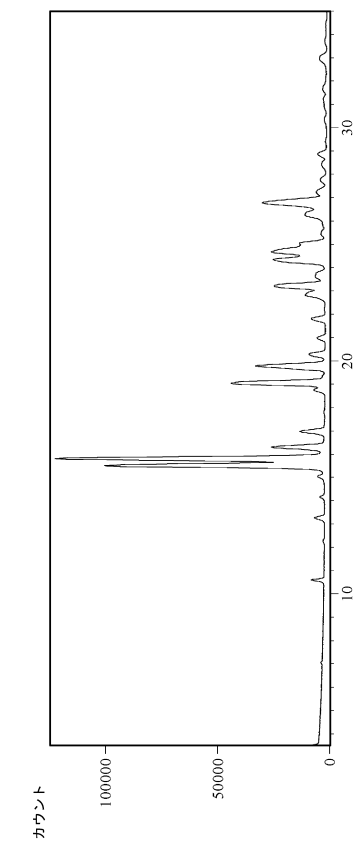


図 2 b -実施例 2 で得られたトリメタジジンヘミコハク酸塩の XRPD パターン

10

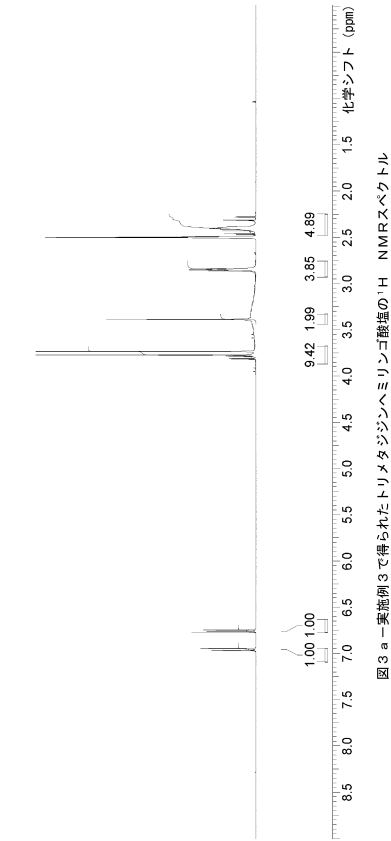
20

30

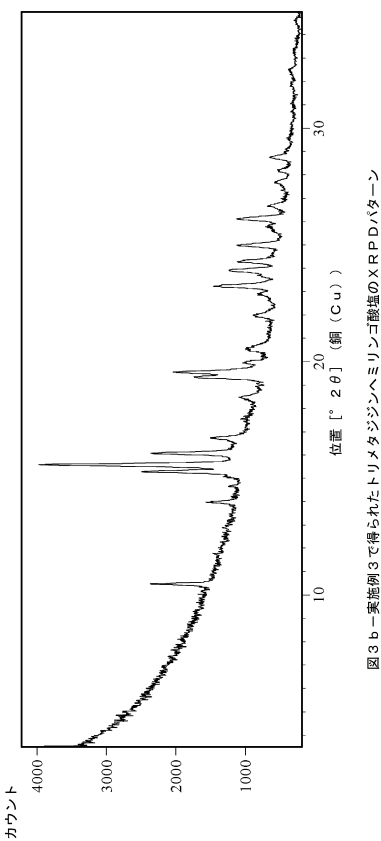
40

50

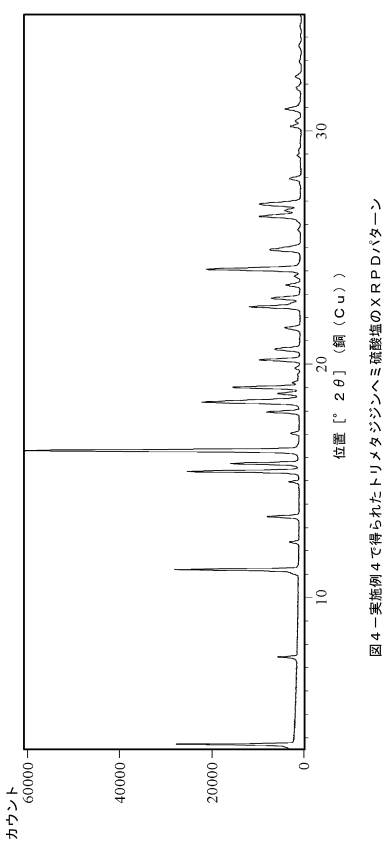
【図 3 a】



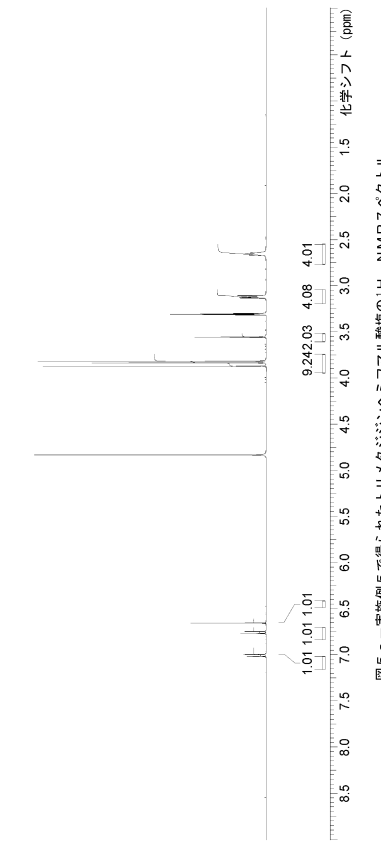
【図 3 b】



【図 4】



【図 5 a】



10

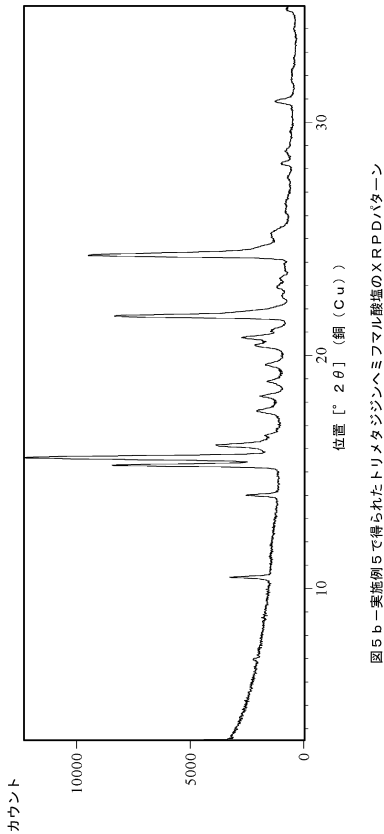
20

30

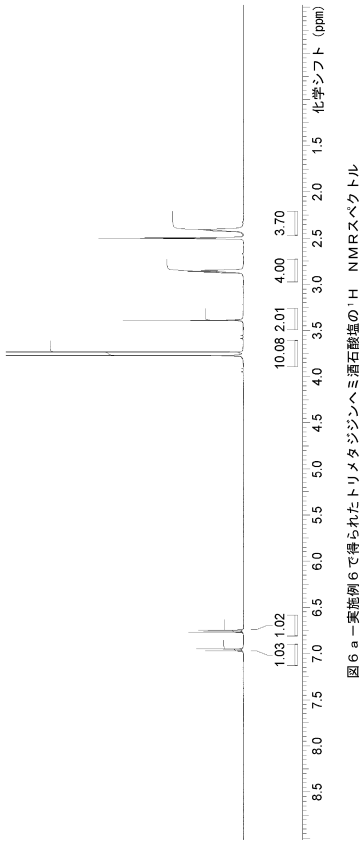
40

50

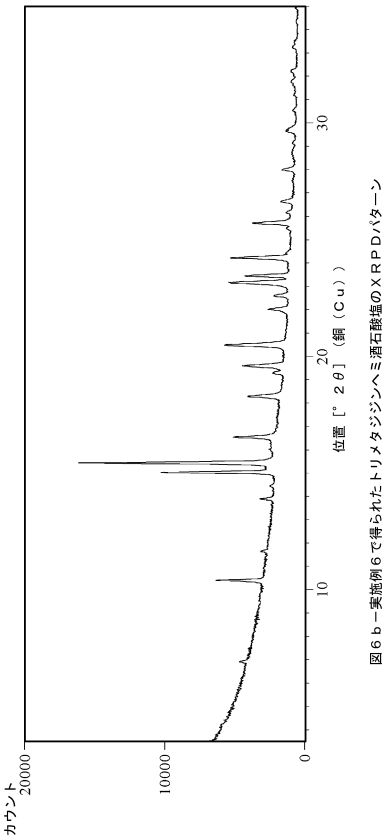
【図 5 b】



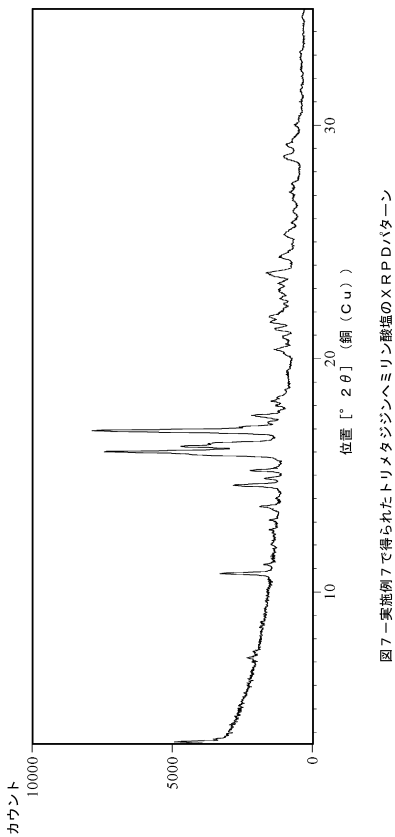
【図 6 a】



【図 6 b】



【図 7】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/079054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D295/096 A61P9/00 A61P9/10 A61K31/495
ADD.

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)
C07D

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110 105 307 A (UNIV SOUTH CENTRAL NATIONALITI) 9 August 2019 (2019-08-09) cited in the application claims; examples -----	1-9
A	CN 110 054 599 A (UNIV SOUTH CENTRAL NATIONALITI) 26 July 2019 (2019-07-26) cited in the application claims; examples -----	1-9
A	CN 110 183 398 A (UNIV SOUTH CENTRAL NATIONALITI) 30 August 2019 (2019-08-30) cited in the application claims; examples -----	1-9
A	WO 2014/180240 A1 (CHANGZHOU HI TECH DISTR MULTIPLE DIMENSION INDUSTRY TECHNOLOGY INST CO) 13 November 2014 (2014-11-13) claim 3 -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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 application or patent 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

1 December 2022

Date of mailing of the international search report

14/12/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No PCT/EP2022/079054	
Information on patent family members					
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
CN 110105307	A	09-08-2019	NONE		
CN 110054599	A	26-07-2019	NONE		
CN 110183398	A	30-08-2019	NONE		
WO 2014180240	A1	13-11-2014	CN 104138376	A	12-11-2014
			WO 2014180240	A1	13-11-2014

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 9/22 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/22	
A 6 1 K 9/54 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/54	
A 6 1 K 47/52 (2017.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 K 47/52	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/54	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/14 (2017.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
	A 6 1 P 27/02	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

イル 2 アー

F ターム (参考)	4C076	AA53 AA94 BB01 CC10 CC11 CC13 CC16 CC44 DD26 DD28 DD29 DD38 DD41 DD47 DD67 EE16 EE32 EE38 EE59Q FF02 FF04 FF31 FF33 FF63
	4C084	AA19 MA35 MA37 MA52 NA05 NA12 NA20 ZA141 ZA331 ZA361 ZA401 ZC432 ZC751
	4C086	AA01 AA02 AA03 AA04 BC50 GA13 GA14 GA15 MA02 MA03 MA05 MA35 MA37 MA52 NA03 NA05 NA12 NA14 NA20 ZA14 ZA33 ZA36 ZA40 ZC75
	4C206	AA01 AA02 FA21 KA01 KA15 MA03 MA05 MA55 MA57 MA72 NA05 NA12 NA20 ZA14 ZA33 ZA36 ZA40 ZC75