

(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2006-500337

(P2006-500337A)

(43) 公表日 平成18年1月5日(2006.1.5)

(51) Int.CI.	F 1		テーマコード (参考)
<b>C07D 223/16</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 223/16	4 C O 8 4
<b>A 61 K 31/55</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/55	4 C O 8 6
<b>A 61 P 9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 9/12	
<b>A 61 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 43/00	1 1 6
<b>A 61 K 38/55</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 37/64	
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 14 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2004-525233 (P2004-525233)	(71) 出願人	396023948 チバ スペシャルティ ケミカルズ ホーリデイニング インコーポレーテッド C i b a S p e c i a l t y C h e m i c a l s H o l d i n g I n c. スイス国, 4057 バーゼル, クリベツ クシュトラーセ 141
(86) (22) 出願日	平成15年7月17日 (2003.7.17)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月28日 (2005.3.28)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(86) 國際出願番号	PCT/EP2003/007771		
(87) 國際公開番号	W02004/013105		
(87) 國際公開日	平成16年2月12日 (2004.2.12)		
(31) 優先権主張番号	02405653.3		
(32) 優先日	平成14年7月26日 (2002.7.26)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 塩酸ベナゼブリルの結晶多形形態および非晶質形態

## (57) 【要約】

本発明は、塩酸ベナゼブリルの多形形態Bおよび非晶質形態に関する。本発明は、塩酸ベナゼブリルの多形形態Bおよび非晶質形態の製造方法、ならびに形態Aの新規な製造方法にも関する。更に本発明は、これらの結晶形態を含む医薬組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

13.2 (vs)、10.7 (s)、8.8 (m)、6.4 (m)、5.87 (s)、  
 5.75 (m)、5.35 (m)、5.26 (m)、4.87 (m)、4.66 (s)、  
 4.40 (m)、3.86 (m)、3.79 (m)、3.66 (m)、3.60 (m)、  
 3.57 (m)、3.52 (m)、3.45 (m)、3.40 (m)、3.36 (m)、  
 3.27 (m)、3.18 (m)、2.95 (m)、2.72 (m)、2.65 (m) (この場合、(vs) = 非常に強い強度；(s) = 強い強度；(m) = 中等度の強度)でのd値(Å)で表された特徴的ピークを伴う特徴的X線粉末回折パターンを示す、3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の結晶多形B。 10

## 【請求項 2】

実質的に図2に描かれたとおりのX線粉末回折パターンを有する、3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の結晶多形B。

## 【請求項 3】

実質的に図3に描かれたとおりのX線粉末回折パターンを有する、3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の結晶多形B。 20

## 【請求項 4】

3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の非晶質形態。

## 【請求項 5】

実質的に図4に描かれたとおりのX線粉末回折パターンを有する、3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の非晶質形態。

## 【請求項 6】

塩酸の水性溶液が、有機溶剤中の3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の遊離塩基の溶液に添加される、請求項1記載の結晶多形の製造方法。 30

## 【請求項 7】

有機溶剤が、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ケトン、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>アセテート、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>ニトリル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコールもしくはC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>エーテル、またはそれらの混合物である、請求項6記載の方法。

## 【請求項 8】

3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の形態Aまたは非晶質形態の懸濁液が、有機溶剤中で攪拌される、請求項1記載の結晶多形の製造方法。 40

## 【請求項 9】

有機溶剤が、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ケトン、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>アセテート、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>ニトリル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコールもしくはC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>エーテル、またはそれらの混合物である、請求項8記載の方法。

## 【請求項 10】

有機溶剤が、アセトン、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、エチルエーテル、ギ酸エチル、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブ 50

タノール、メチルエチルケトンから選択される、請求項 8 または 9 記載の方法。

**【請求項 1 1】**

有機溶剤が、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトニトリル、イソプロピルアルコール、メチル-tert-ブチルエーテルおよびT H F から選択される、請求項 8 または 9 記載の方法。

**【請求項 1 2】**

有機溶剤が、少量の水を含有する、請求項 8 ~ 1 1 のいずれか記載の方法。

**【請求項 1 3】**

水の量が、3 - [ [(1S) - 1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸・一塩酸塩の懸濁液の 0 . 1 ~ 1 5 容量 % である、請求項 1 2 記載の方法。 10

**【請求項 1 4】**

水の量が、3 - [ [(1S) - 1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸・一塩酸塩の懸濁液の 0 . 5 ~ 1 0 容量 % である、請求項 1 3 記載の方法。

**【請求項 1 5】**

3 - [ [(1S) - 1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸・一塩酸塩の形態 A または非晶質形態の懸濁液が、水中で攪拌される、請求項 1 記載の結晶多形の製造方法。 20

**【請求項 1 6】**

3 - [ [(1S) - 1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸・一塩酸塩が、濾過によって分離され、空気乾燥または真空乾燥される、請求項 6 ~ 1 5 のいずれか記載の方法。

**【請求項 1 7】**

シーディングが、請求項 1 記載の結晶多形の結晶を用いて行なわれる、請求項 6 ~ 1 6 のいずれか記載の方法。

**【請求項 1 8】**

有機溶剤中または水中の 3 - [ [(1S) - 1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸・一塩酸塩の溶液が、蒸発乾固される、請求項 4 または 5 記載の非晶質形態の製造方法。 30

**【請求項 1 9】**

有機溶剤が、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>ケトンである、請求項 1 8 記載の方法。

**【請求項 2 0】**

有機溶剤が、アセトンである、請求項 1 8 または 1 9 記載の方法。

**【請求項 2 1】**

3 - [ [(1S) - 1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸・一塩酸塩の結晶多形形態 A の製造方法であって、有機溶媒中の 3 - [ [(1S) - 1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸・一塩酸塩の濃縮溶液が、非溶剤と混合される製造方法。 40

**【請求項 2 2】**

有機溶剤が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>アルコール、テトラヒドロフラン、N - メチルピロリドンまたは N , N - ジメチルホルムアミドであり、非溶剤が、C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>アルカンまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>アセテートである、請求項 2 1 記載の方法。

**【請求項 2 3】**

C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルコール中の 3 - [ [(1S) - 1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸・一塩酸塩の濃縮溶液が、非溶剤と混合される製造方法。 50

ルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の溶液が、ヘプタンと混合される、請求項21または22記載の方法。

**【請求項24】**

3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の形態Aの結晶を用いてシーディングが行なわれれる、請求項21~23のいずれか記載の方法。

**【請求項25】**

請求項1~3の1項記載の結晶多形形態、または請求項4もしくは5記載の非晶質形態<sup>10</sup>、の有効量、および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

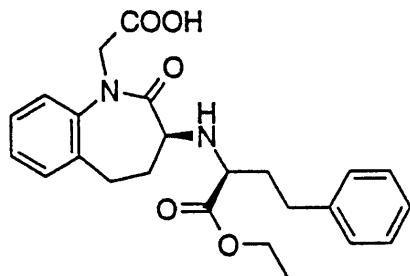
本発明は、塩酸ベナゼプリルの新規な結晶形態、塩酸ベナゼプリルの非晶質形態、その製造方法、およびこれらの形態を含む医薬組成物に関する。

**【0002】**

本発明は、塩酸ベナゼプリルの新規な結晶形態に関する。塩酸ベナゼプリルは、化学名<sup>20</sup>：3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩として知られている。ベナゼプリルは、以下の式：

**【0003】**

**【化1】**



30

**【0004】**

を有している。

**【0005】**

ベナゼプリルは、降圧剤として販売される経口活性ACE阻害薬である。鏡像的に純粋な塩酸ベナゼプリルの製造方法が、EP-A-072352およびUS-A-4575503、ならびにJ. Med. Chem. (1985), vol. 28, p1511-1516におけるJ. W. H. Watthey et al.による発表およびHelvetica Chimica Acta (1988), vol. 71, p337-342におけるS. K. Boyer et al.による発表に記載されている。

40

**【0006】**

上述の発表に記載された方法によって、本明細書で形態Aと呼ぶ1種の定義された結晶形態の塩酸ベナゼプリルの分離が行われる。しかし、医薬物質は、多形を示し得ることが知られている。多形は、一般に、2種以上の異なる結晶構造を有する物質の能力として定義されている。結晶化される場合、薬物が、溶媒分子を封入していてもよい。これらの溶媒和物または水和物は、擬似多形と呼ばれる。非晶質形態を対向させる(encountered)ことも可能である。異なる多形、擬似多形または非晶質形態は、融点、溶解度などの物理的性質が異なっている。これらは、溶解速度および生物学的利用度などの薬学的性質にかなりの影響を与えることができる。その生成物が、特定の保存条件なしに、長期間安定していることも、経済的に望まれる。それゆえ、薬物の多形を評価することが重要である。

50

我々は意外にも、改善された安定性を備えた、本明細書で形態Bと呼ぶ、塩酸ベナゼブリルの新規な結晶形態を、その他に塩酸ベナゼブリルの非晶質形態をここに見出した。

【0007】

したがって本発明は、塩酸ベナゼブリルの多形の形態B、塩酸ベナゼブリルの非晶質形態、塩酸ベナゼブリルの形態Bおよび非晶質形態の製造方法、その外に形態Aの新規な製造方法に関する。

【0008】

本発明の一つの目的は、本明細書で形態Bと呼ばれる、13.2(v s)、10.7(s)、8.8(m)、6.4(m)、5.87(s)、5.75(m)、5.35(m)、5.26(m)、4.87(m)、4.66(s)、4.40(m)、3.86(m)、3.79(m)、3.66(m)、3.60(m)、3.57(m)、3.52(m)、3.45(m)、3.40(m)、3.36(m)、3.27(m)、3.18(m)、2.95(m)、2.72(m)、2.65(m)でのd値( )で表された特徴的ピークを伴う特徴的X線粉末回折パターンを示す、3-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸・一塩酸塩の結晶多形である。これ以降、カッコ内の略語は、(v s)=非常に強い強度；(s)=強い強度；(m)=中等度の強度；(w)=弱い強度；および(v w)=非常に弱い強度、を意味する。

【0009】

実験の細部の小さな変化によって、X線粉末回折パターンの特徴的ピークのd値に小さな偏差が生じる可能性がある(形態BのX線粉末回折パターンである図2および3を参照)。

【0010】

X線粉末回折パターンの理論の考察は、H. P. Klug and L. E. Alexander, J. Wiley, New York (1974)による「X線回折手順」に見出すことができる。

【0011】

更に本発明は、塩酸ベナゼブリルの形態Bの製造方法に関する。

【0012】

一般に、塩酸(HCl)の水性溶液を、有機溶剤中のベナゼブリルの遊離塩基の溶液に添加することによって、形態Bを製造することができる。そのような有機溶剤の例は、ケトン、例えばアセトンもしくはメチルエチルケトン；アセテート、例えば酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル；ニトリル、例えばアセトニトリル；アルコール、例えばイソプロピルアルコール；またはエーテル、例えばメチル-tert-ブチルエーテルもしくはTHFである。有機溶剤として好ましいものは、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ケトン、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>アセテート、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>ニトリル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコールまたはC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>エーテル、特にC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>ケトン、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>アセテートまたはC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>エーテルである。非常に好ましいものは、酢酸エチルである。HClの水性溶液に対する有機溶剤の重量比は、好ましくは1:1～500:1、特に1:1～100:1である。非常に好ましいものは、5:1～100:1の重量比である。例えば10～60の温度で、方法が行われ得る。好ましくは、室温で、方法が行われる。所望なら、製造工程の際に、形態Bを用いてシーディングが行われ得る。形態Bを濾過によって分離し、空気乾燥または真空乾燥させることができる。

【0013】

有機溶剤中の、塩酸ベナゼブリルの形態Aまたは非晶質形態の懸濁液を攪拌することによって、形態Bが製造され得る。そのような有機溶剤の例は、ケトン、アセテート、ニトリル、アルコールまたはエーテルである。これらの有機溶剤では、上記の適用例が好ましい。非常に好ましいものは、tert-ブチルメチルエーテル、アセトン、テトラヒドロフランである。例えば10～60の温度で、方法が行われ得る。形態Bを濾過によって分離し、空気乾燥または真空乾燥させることができる。有機溶剤は、少量の水を含有することが好ましい。水の量は、好ましくは懸濁液の約0.1～1.5容量%、最も好ましくは約0.5～1.0容量%、特に約1～5容量%である。所望なら、製造工程の際に、形態Bを用

10

20

30

40

50

いてシーディングが行われ得る。

【0014】

水中の、形態Aまたは非晶質形態の懸濁液を攪拌することによって、形態Bを製造することができる。形態Bを濾過によって分離し、空気乾燥または真空乾燥させることができる。所望なら、製造工程の際に、形態Bを用いてシーディングが行われ得る。

【0015】

本発明の別の目的は、塩酸ベナゼブリルの非晶質形態、およびその製造方法である。

【0016】

塩酸ベナゼブリルの非晶質形態は、実質的に図4に示されたとおりの粉末X線回折パターンを特徴とする。

10

【0017】

一般に、有機溶剤中または水中の塩酸ベナゼブリルの溶液を蒸発させることによって、塩酸ベナゼブリルの非晶質形態を製造することができる。好ましくは上記有機溶剤の一つ、特にアセトンのようなC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>ケトン中の塩酸ベナゼブリルの溶液を蒸発させることによる。別の好ましい実施形態によれば、水中の塩酸ベナゼブリルの溶液の蒸発が行われる。蒸発は、好ましくは室温の真空中で行われる。高温で蒸発を行うことも可能である。

【0018】

更に本発明は、塩酸ベナゼブリルの形態Aの製造方法に関する。

【0019】

C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコール、N-メチルピロリドン(NMP)またはN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)のような有機溶剤中の塩酸ベナゼブリルの溶液(好ましくは塩酸ベナゼブリルの濃縮溶液)を、アルカンまたはアセテートのような非溶剤、特にC<sub>4</sub>～C<sub>12</sub>アルカンまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アセテート、特にヘキサンまたは酢酸エチル、と混合することによって、形態Aを製造することができる。好ましい有機溶剤は、メタノールのようなC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコール、好ましくはエタノールである。塩酸ベナゼブリルのアルコール性溶液を非溶剤、特にヘプタンまたは酢酸エチルに添加することが好ましい。所望なら、製造工程の際に、形態Aを用いたシーディングが行われ得る。形態Aは、好ましくは無水媒体中で製造される。

20

【0020】

本発明の別の目的は、結晶多形Bまたは非晶質形態の有効量、および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物である。

30

【0021】

多形形態Bは、单一成分、または形態Aもしくは非晶質形態との混合物として用いられる。

【0022】

塩酸ベナゼブリルの新規な多形形態として、これらが、塩酸ベナゼブリルの総量に基づいて、新規形態を25～100重量%、特に50～100重量%含有することが好ましい。好ましくは、塩酸ベナゼブリルの新規な多形形態のそのような量は、75～100重量%、特に90～100重量%である。非常に好ましいものは、95～100重量%の量である。

40

【0023】

本発明の組成物は、結晶多形Bまたは非晶質形態を含む粉末、顆粒、凝集物および他の固体組成物を含む。加えて、本発明によって意図される組成物は、希釈剤、例えば粉末セルロース、微結晶セルロース、マイクロファインセルロース(microfine cellulose)、メチルセルロース、エチルセルロース、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、カルボキシメチル、セルロース塩、ならびに他の置換および非置換セルロースのようなセルロース系材料；デンプン；プレゼラチン化デンプン(pregelatinized starch)；炭酸カルシウムおよびニリン酸カルシウムのような無機希釈剤、および医薬品業界で公知の他の希釈剤を更に包含し得る。更に他の適切な希釈剤は、ワックス、糖、マンニトールおよびソルビトールのような糖アルコ

50

ール、アクリレートポリマーおよびコポリマー、その外にペクチン、デキストリンおよびゼラチンを含む。

#### 【0024】

本発明の意図内の更なる賦形剤としては、結合剤、例えばアラビアゴム、プレゼラチン化デンプン、アルギン酸ナトリウム、グルコース、ならびに湿式造粒、乾式造粒および直接圧縮打錠法で用いられる他の結合剤を含む。固体組成物中に存在してもよい賦形剤は、さらに、デンプングリコール酸ナトリウム、クロススポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのような崩壊剤を含む。加えて賦形剤は、ステアリン酸マグネシウムおよびカルシウム、フマル酸ステアリルナトリウムのような打錠用滑沢剤；調味料；甘味料；防腐剤；薬学的に許容され得る染料、および二酸化ケイ素などの流動促進剤(glidants)を包含し得る。10

#### 【0025】

用量は、経口、頬側、経直腸、非経口(皮下、筋肉内および静脈内など)、吸入および眼内投与に適した用量を含む。いずれの与えられた例での最も適した経路は、処置される状態の性質および重症度に依存するが、本発明の最も好ましい経路は、経口である。用量は、簡便に投薬単位形態で存在してもよく、薬品の技術分野で周知の方法のいずれかによつて調製されてもよい。

#### 【0026】

投与剤型は、錠剤、粉末、カプセル、坐剤、サッシェ(sachets)、トローチおよびロゼンジ、その外に液体懸濁物およびエリキシルのような固体投与剤型を含む。説明によつて限定する意図はないが、本発明は、塩酸ベナゼブリルの固体形態を識別する性質が失われる、塩酸ベナゼブリルの真の溶液に関係するものを意図されない。しかし、そのような溶液を製造するための新規な形態の使用は、本発明の意図内のものと見なされる。20

#### 【0027】

もちろんカプセル投与剤型は、ゼラチンまたは他の従来の封入材料で製造され得るカプセル内に固体組成物を含有する。錠剤および粉末は、コーティングされていてもよい。錠剤および粉末は、腸溶性コーティングでコーティングされていてもよい。腸溶性コーティングされた粉末形態は、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ポリビニルアルコール、カルボキシメチルエチルセルロース、スチレンとマレイン酸とのコポリマー、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマーなどの材料を含むコーティングを有していてもよく、所望ならそれらは、適切な可塑化剤および/または增量剤(extending agents)と一緒に用いられてもよい。コート錠は、錠剤の表面にコーティングを有していてもよく、または腸溶性コーティングを備えた粉末または顆粒を含む錠剤であってもよい。30

#### 【0028】

本発明の医薬組成物の好ましい投薬単位は、典型的には新規な塩酸ベナゼブリル形態、またはそれを互いに混合したものもしくは塩酸ベナゼブリルの別の形態と混合したもののが、0.5～100mg含有する。より通常は、投薬単位の塩酸ベナゼブリル形態の合せられる重量が、2.5mg～80mg、例えば5、10、20または40mgである。

#### 【0029】

以下の実施例は、本発明をより詳細に示すものである。温度は、摂氏温度で示されている。

#### 【0030】

##### 実施例1：多形形態Bの製造

塩酸ベナゼブリル形態A 100mgを、tert-ブチルメチルエーテル2mlと水0.1mlとの混合物中で懸濁させた。この懸濁液を20℃で14時間攪拌した。濾過によって、塩酸ベナゼブリル形態B 78mgを得て、30℃で真空乾燥させた。得られた形態Bを、X線粉末回折によって特徴づけた(図2参照)。

#### 【0031】

##### 実施例2：多形形態Bの製造

10

20

30

40

50

塩酸ベナゼブリル形態 A 161 m g を、アセトン 3 m l 中に懸濁させ、20 で 20 時間攪拌した。この懸濁液を濾過して、30 で空気乾燥させた。X 線粉末回折は、生成物が多形形態 B であることを示した（図 3 参照）。

#### 【0032】

##### 実施例 3：多形形態 B の製造

塩酸ベナゼブリル形態 A 160 m g を、T H F 2 m l 中に懸濁させた。この懸濁液を室温(ambient temperature)で 5 時間攪拌した。この懸濁液を濾過して、30 で空気乾燥させた。X 線粉末回折は、生成物が多形形態 B であることを示した。

#### 【0033】

##### 実施例 4：多形形態 B の製造

遊離塩基のベナゼブリル 86 m g を、酢酸エチル 3 m l に溶解させた。その後、2 モルの H C 1 水性溶液 0.1 m l を添加した。酢酸エチルを更に 3 m l 添加して 3 時間攪拌した後、濾過によって生成物を得て、室温で空気乾燥させた。X 線粉末回折は生成物が多形形態 B であることを示した。

#### 【0034】

##### 実施例 5：多形形態 A の製造

参照例：遊離塩基のベナゼブリル 2.4 グラムを、ジエチルエーテル 60 m l に溶解させた。H C 1 ガスの穏やかな流れの下で、この溶液を 20 分間攪拌した。白色懸濁液を更に 15 分間攪拌し、その後、濾過した。白色の固体を 40（35 ミリバール）で真空乾燥させた。生成物（2.3 グラム）を、X 線粉末回折で特徴づけた（図 1 参照）。

#### 【0035】

##### 実施例 6：多形形態 A の製造

塩酸ベナゼブリル 111 m g を、無水エタノール 0.8 m l に溶解させた。この溶液を 20 のヘプタン 10 m l に迅速に添加した。懸濁液を攪拌しながら、5 に緩徐に冷却した。その後、白色沈殿を濾過し、真空乾燥させた。X 線粉末回折は、生成物が多形形態 A であることを示した。

#### 【0036】

##### 実施例 7：非晶質形態の製造

塩酸ベナゼブリル 100 m g を、水 2 m l に溶解させた。溶液を濾過して、得られた透明な溶液を真空（300 ミリバール）中、50 で蒸発乾固させた。得られた白色粉末を、D S C（T g = 76）および X 線粉末回折によって特徴づけた（図 4 参照）。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0037】

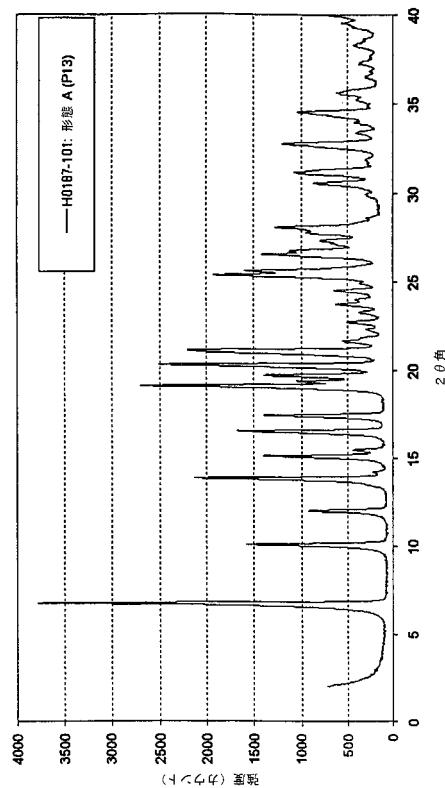
【図 1】形態 A の特徴的 X 線粉末回折パターンである。

【図 2】形態 B の特徴的 X 線粉末回折パターンである。

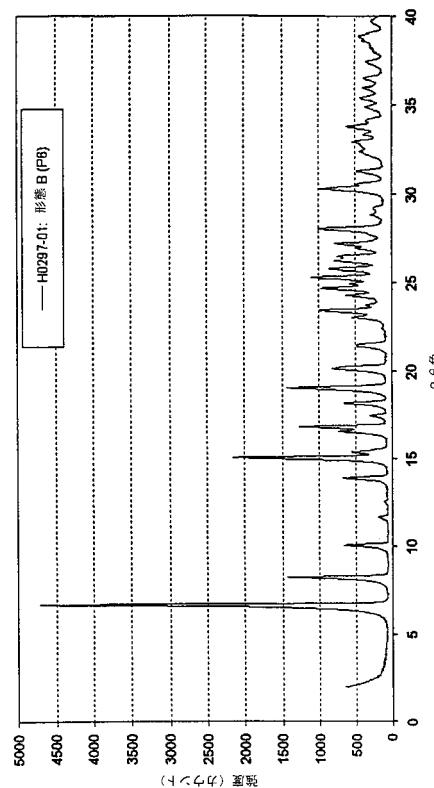
【図 3】形態 B の別の特徴的 X 線粉末回折パターンである。

【図 4】非晶質形態の特徴的 X 線粉末回折パターンである。

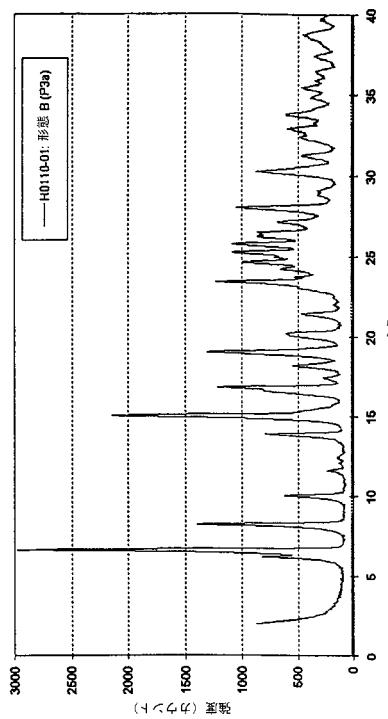
【図1】



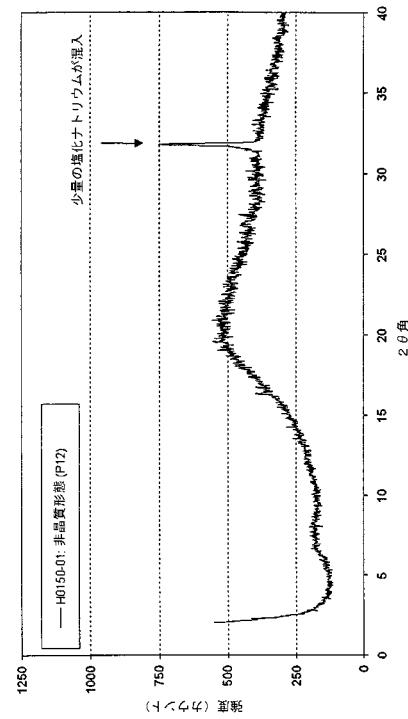
【図2】



【図3】



【図4】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/EP 03/07771
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D223/16 A61K31/55		
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 A61K		
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, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WATTHEY J W H ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF (CARBOXYALKYL)AMINO-SUBSTITUTED BICYCLIC LACTAM INHIBITORS OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 28, no. 10, 1985, pages 1511-1516, XP000942750 ISSN: 0022-2623 cited in the application example 17</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-25
<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.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
7 October 2003	17/10/2003	
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. 31 051 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Von Daacke, A	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/07771

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BEYER S K ET AL: "NOTIZ ZUR SYNTHESE EINES OPTISCH AKTIVEN ACE-HEMMERS MIT AMINO-OXO-BENZAZEPIN-1-ALKANSÄURE-STRUKTUR MITTELS ENANTIOKONVERGIERENDER, KRISTALLISATIONSINDUIZIERTER RACEMAT-TREMUNG" HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA, BASEL, CH, vol. 71, 1988, pages 337-343, XP002207338 ISSN: 0018-019X cited in the application * see compound 3*	1-25
X	US 4 575 503 A (WATTHEY JEFFREY W H) 11 March 1986 (1986-03-11) cited in the application example 12	1-25
X	EP 0 072 352 A (CIBA GEIGY AG) 16 February 1983 (1983-02-16) cited in the application page 109-111; example 27	1-25
A	YU L ET AL: "PHYSICAL CHARACTERIZATION OF POLYMORPHIC DRUGS: AN INTEGRATED CHARACTERIZATION STRATEGY" PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY TODAY, ELSEVIER TRENDS JOURNALS, CAMBRIDGE, GB, vol. 1, no. 3, June 1998 (1998-06), pages 118-127, XP000949322 ISSN: 1461-5347 the whole document	1-25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/07771

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4575503	A	11-03-1986	US 4473575 A AT 50989 T AT 48598 T AU 574061 B2 AU 2443084 A CA 1218993 A1 CA 1225397 A1 CY 1674 A DD 218359 A5 DE 3480705 D1 DE 3481612 D1 DK 58184 A DK 58284 A EP 0119954 A2 EP 0119955 A2 ES 8609261 A1 ES 8707216 A1 ES 8702363 A1 ES 8703859 A1 ES 8609262 A1 ES 8705409 A1 ES 8609263 A1 ES 8609264 A1 ES 8700239 A1 ES 8609265 A1 FI 840513 A ,B, GR 79809 A1 HK 97592 A HU 192394 B IE 56858 B1 IL 70881 A JP 1774456 C JP 4060108 B JP 59172473 A JP 1736778 C JP 4021665 B JP 59172475 A KR 9009023 B1 NO 840487 A ,B, NZ 207091 A PT 78075 A ,B SG 94992 G ZA 8400958 A	25-09-1984 15-03-1990 15-12-1989 30-06-1988 16-08-1984 10-03-1987 11-08-1987 10-10-1993 06-02-1985 18-01-1990 19-04-1990 11-08-1984 11-08-1984 26-09-1984 26-09-1984 16-12-1986 01-10-1987 16-03-1987 16-05-1987 16-12-1986 16-07-1987 16-12-1986 16-12-1986 01-01-1987 16-12-1986 11-08-1984 31-10-1984 11-12-1992 29-06-1987 01-01-1992 30-10-1987 14-07-1993 25-09-1992 29-09-1984 26-02-1993 13-04-1992 29-09-1984 17-12-1990 13-08-1984 08-11-1985 01-03-1984 04-12-1992 26-09-1984
EP 0072352	A	16-02-1983	AR 240806 A1 AR 240807 A1 AT 18397 T AU 561395 B2 AU 8701482 A CA 1196636 A1 CY 1403 A DD 202546 A5 DE 3269625 D1 DK 358682 A ,B, EP 0072352 A1 ES 8502974 A1 ES 8601142 A1 ES 8606285 A1	28-02-1991 28-02-1991 15-03-1986 07-05-1987 12-05-1983 12-11-1985 18-12-1987 21-09-1983 10-04-1986 12-02-1983 16-02-1983 01-05-1985 16-02-1986 01-10-1986

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/07771

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0072352	A	ES 8504728 A1	16-07-1985
		ES 8604523 A1	01-07-1986
		ES 8602682 A1	16-03-1986
		FI 822770 A ,B,	12-02-1983
		GB 2103614 A ,B	23-02-1983
		GR 77256 A1	11-09-1984
		HK 93387 A	18-12-1987
		HU 189628 B	28-07-1986
		IE 53668 B1	04-01-1989
		IL 66501 A	20-10-1987
		JP 1802522 C	26-11-1993
		JP 5007384 B	28-01-1993
		JP 58038260 A	05-03-1983
		KR 8903425 B1	20-09-1989
		KR 9001190 B1	28-02-1990
		KR 9001191 B1	28-02-1990
		NO 822722 A ,B,	14-02-1983
		NZ 201555 A	11-06-1986
		PT 75395 A ,B	01-09-1982
		ZA 8205779 A	25-04-1984
		US 4410520 A	18-10-1983

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
C 07M 7:00

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,  
EC,EE,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,M  
W,MX,MZ,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

(72)発明者 ファン・デル・スハーフ,パウル・アドリアーン  
フランス国、エフ-6 8 2 2 0 アジヤンタール-ル-オー、リュ・デュ・ミュゲ 1

(72)発明者 マルコッリ,クラウディア  
スイス国、ツェーハー-8 0 0 5 チューリッヒ、ハインリッヒシュトラーセ 2 1 0

(72)発明者 ブラッター,フリツ  
スイス国、ツェーハー-4 1 5 3 ライナッハ、オエリンシュトラーセ 6 7

(72)発明者 シェラギエヴィツ,マルティン  
スイス国、ツェーハー-4 1 4 2 ミュンヘンシュタイン、クリストフ-メリアン-シュトラーセ  
1

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA06 AA07 BA01 BA08 BA14 BA25 CA59 DC40  
NA11 ZA421 ZC201  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC32 GA13 GA15 GA16 MA01 MA04  
NA11 ZA42 ZC20