

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4493840号
(P4493840)

(45) 発行日 平成22年6月30日(2010.6.30)

(24) 登録日 平成22年4月16日(2010.4.16)

| | |
|--------------|-----------|
| (51) Int.Cl. | F 1 |
| A 61 K 31/50 | (2006.01) |
| A 61 K 9/48 | (2006.01) |
| A 61 K 9/20 | (2006.01) |
| A 61 K 9/28 | (2006.01) |
| A 61 K 9/14 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/50 |
| A 61 K | 9/48 |
| A 61 K | 9/20 |
| A 61 K | 9/28 |
| A 61 K | 9/14 |

請求項の数 6 (全 10 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2000-513579 (P2000-513579) | (73) 特許権者 | 300046083 オリオン コーポレーション フィンランド共和国、O 2 2 0 0 エスボ ー、オリオニンチエ 1 |
| (86) (22) 出願日 | 平成10年9月24日 (1998.9.24) | (74) 代理人 | 100065226 弁理士 朝日奈 宗太 |
| (65) 公表番号 | 特表2001-517702 (P2001-517702A) | (74) 代理人 | 100098257 弁理士 佐木 啓二 |
| (43) 公表日 | 平成13年10月9日 (2001.10.9) | (72) 発明者 | ハルユラ、マーリト フィンランド共和国、フィン-00340 ヘルシンキ、レヒチサーレンチエ 6 ペー |
| (86) 國際出願番号 | PCT/FI1998/000753 | | |
| (87) 國際公開番号 | W01999/016443 | | |
| (87) 國際公開日 | 平成11年4月8日 (1999.4.8) | | |
| 審査請求日 | 平成17年7月13日 (2005.7.13) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 973804 | | |
| (32) 優先日 | 平成9年9月26日 (1997.9.26) | | |
| (33) 優先権主張国 | フィンランド (F1) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レボシメンダンの経口組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分としてのレボシメンダンの実質的に純粋な結晶性多形相Ⅰと、薬学的に許容し得る担体とからなり、かかるレボシメンダンの結晶性多形相Ⅰがつぎの位置にピークを有するX線回折パターンにより特徴づけられる経口投与用の組成物。

【外 1】

| 2θ角(°) |
|--------|
| 8.7 |
| 9.5 |
| 12.2 |
| 15.4 |
| 15.9 |
| 17.7 |
| 18.4 |
| 19.2 |
| 20.3 |
| 21.4 |
| 21.8 |
| 23.1 |
| 24.6 |
| 25.7 |
| 27.4 |

10

【請求項 2】

20

錠剤、糖衣錠、カプセル、散剤または顆粒剤の剤形である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

組成物中の活性成分の量が組成物の重量に対して 0.1 ~ 20 % である請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 4】

組成物中の活性成分の量が組成物の重量に対して 0.5 ~ 10 % である請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

活性成分の量が 0.1 ~ 10 mg である請求項 1、2、3 または 4 記載の組成物。

【請求項 6】

30

薬学的に許容し得る担体がラクトースである請求項 1、2、3、4 または 5 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[技術分野]

本発明は、活性成分としての [[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ] プロパンジニトリルの (-) エナンチオマーであるレボシメンダンの実質的に純粋な多形相 I からなる経口投与のための医薬組成物に関する。レボシメンダンはうっ血性心不全の治療において有用である。

【0002】

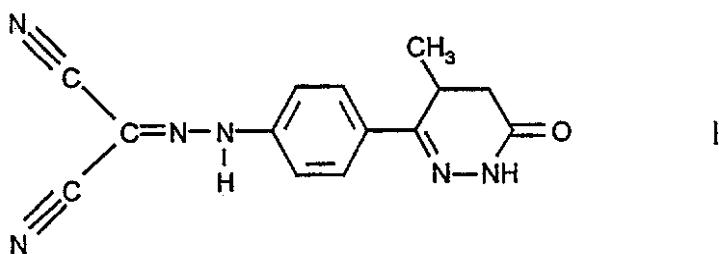
40

[発明の背景]

[[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ] プロパンジニトリル (I) のラセミ混合物は、本出願人の歐州特許No. 383449 B1 にすでに記載されている。化合物 (I) は、うっ血性心不全の治療において效能があり、トロポニンに対する有意なカルシウム依存性結合を有することが明らかにされた。

【0003】

【化1】



【0004】

10

(I) の光学活性なエナンチオマーは本出願人の歐州特許No. 5 6 5 5 4 6 B 1 にすでに記載されている。その強心性の効能は、ほとんどが(I)の(-)エナンチオマーすなわちレボシメンダンによるものであるということが明らかにされた。

【0005】

レボシメンダンは、腸内細菌による、より低位の胃腸管(lower gastrointestinal tract)における代謝の影響を受けやすいため、レボシメンダンの経口投与は困難であることが立証されてきた。より低位の胃腸管内で形成された代謝産物は、頭痛や動悸のような、経口投与されたレボシメンダンに認められる副作用を与え得る。このため、より低位の胃腸管内におけるレボシメンダンの蓄積を避け、または低減するであろう、レボシメンダンを経口的に投与する方法および組成物が切望されている。

20

【0006】

[発明の要約]

レボシメンダンは速やかに溶解し、活性成分としてのレボシメンダンの実質的に純粋な結晶性多形相Iからなる経口組成物から血漿に速やかに吸収されることが現在わかっている。速やかな吸収は、より低位の胃腸管内におけるレボシメンダンの蓄積を低減し、その結果、レボシメンダンの胃腸代謝を低減する。

このように、本発明は、活性成分としてレボシメンダンの実質的に純粋な結晶性多形相Iと共に、薬学的に許容し得る担体からなる経口組成物を提供する。

【0007】

[詳細な説明]

30

「レボシメンダンの実質的に純粋な結晶性多形相I」の語は本発明では、重量で少なくとも約90%、好ましくは少なくとも95%、より好ましくは少なくとも99%が結晶性多形相Iである(-)-[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドロゾノ]プロパンジニトリルを意味する。

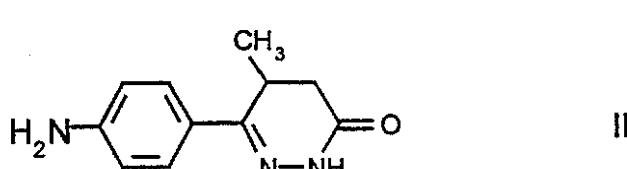
【0008】

レボシメンダンの結晶性多形相Iは、二つの異なる合成段階でのラセミ体の分割により化合物(II)から調製できる。

【0009】

【化2】

40



【0010】

ラセミ化合物(II)は、文献(J. Med. Chem.、17巻、273~281頁、(1974年))で既知の方法で合成できる。

50

【0011】

最初の分割段階は、(II)のラセミ混合物を酢酸エチル溶媒中でD-またはL-酒石酸で反応することからなる。好ましくは、酢酸エチル溶媒は、0～約6重量%、好ましくは2～4重量%、より好ましくは約3重量%の水を含む。D-またはL-酒石酸と、化合物(II)とは約等モルで使用することが好ましい。(-)-6-(4-アミノフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノンとD-酒石酸とのジアステレオマー塩、または対応する(+)-6-(4-アミノフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノンとL-酒石酸との塩は、酢酸エチルから良い収率で結晶化される。結晶性のジアステレオマー塩はろ過でき、遊離の塩基はたとえば炭酸カリウム溶液またはアンモニウムなどで塩を塩基性化することにより遊離できる。母液はろ過後に回収でき、さきほど沈殿により取り除くことができなかったエナンチオマーを回収するためにさらに処理することができる。その処理は、たとえば母液の冷却および生じた結晶性ジアステレオマー塩の回収からなっていてもよい。

10

【0012】

通常、前述の方法により得られた生成物は、(II)の目的のエナンチオマーを約90重量%含有する。生成物の純度は再結晶により約96重量%まで上げることができる。アセトニトリルが好ましい再結晶溶媒である。たとえば、(-)エナンチオマーが豊富な生成物は、アセトニトリル溶媒に添加され、その混合物を還流し、沈殿物をろ過することにより再結晶される。ろ液は濃縮され、必要に応じて、(II)の(-)エナンチオマーを結晶化するために冷却される。

20

【0013】

化合物(II)の部分分割は、酢酸エチルとは別の溶媒系を使用して達成することができる。そのような溶媒には、イソプロパノール、イソブタノール、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、アセトンおよびアセトニトリルが含まれる。D-またはL-酒石酸とは別の分割用の酸、たとえば安息香酸またはスルホン酸を用いても化合物(II)の部分分割が可能である。しかし、酢酸エチルまたは水性の酢酸エチル溶媒中で、D-またはL-酒石酸を用いる方法によりもっとも光学純度の高い化合物(II)が得られる。

20

【0014】

[[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ]プロパンジニトリル(I)の(-)エナンチオマーは、欧州特許No. 383449B1に記載されているように酸性条件下で亜硝酸ナトリウムおよびマロン酸ニトリルで反応させることにより(-)エナンチオマーが豊富な6-(4-アミノフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノン(II)から調製される。(-)エナンチオマーが豊富な化合物(I)はその後に回収される。

30

【0015】

化合物(I)の部分的に豊富にしたエナンチオマー混合物中の少量成分は、溶液中に残りの主要成分を残して、アセトンからろ別できる。これより(I)の実質的に純粋な(-)エナンチオマーは母液から結晶化により回収される。

【0016】

このようにして、先に回収した(-)エナンチオマーの豊富な化合物(I)はアセトン溶媒、好ましくは水を2重量%まで含むアセトン溶媒に懸濁される。その混合物は還流され、沈殿物はろ過される。ついで、ろ液は濃縮され、必要に応じて約0～(-5)に冷却される。(I)の沈殿した結晶性の(-)エナンチオマーは回収される。その生成物は通常、(I)の目的とする(-)エナンチオマーを99重量%よりも多く含んでいる。

40

【0017】

化合物(I)の前記で得られた多形相Iの結晶学上の純度は、もし望むなら、得られた(I)の(-)エナンチオマーを結晶学的に純粋な多形相Iの形成に必要な時間、少なくとも約70で加熱することにより改善できる。適当な温度は通常70～160の範囲であり、好ましくは80～130である。時間は通常1～48時間の範囲であり、好ましくは4～24時間である。この処理は生成物の乾燥工程の一部であっても良く、真空中で実施されても良い。

50

【0018】

(-)-[[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドロゾノ]プロパンジニトリルの多形相IはX線結晶学により確認される。図1は多形相Iの3~33.2°範囲におけるX線粉末回折パターンであり、表1は結晶学上のデータである。

【0019】

回折パターンはX線粉末回折(XRPD)装置シーメンスD500(ドイツ国、カールスルーエ、シーメンスAG)によって測定された。銅製の標的X線(波長0.1541nm)チューブが、出力40kV×40mAで用いられた。X線粉末回折の分析において、サンプルは、直径20mmおよび高さ約2mmの特定の円筒状サンプル台に約500mgの粉末をかるく押えることによって設置された。回折パターンの正確な評価は、ソフトウェアパッケージDiffraction AT V3.1を用いて行われた。回折パターンの主要な特性が、2θ値およびピークの相対強度として出力された。

【0020】

【表1】

表1. X-線回折角(2θ°)および多形相Iの対応する相対強度値
(5%よりも大きい%値のみ)

| 2θ角(°) | 相対強度(%) |
|--------|---------|
| 8.7 | 5 |
| 9.5 | 23 |
| 12.2 | 34 |
| 15.4 | 25 |
| 15.9 | 40 |
| 17.7 | 72 |
| 18.4 | 8 |
| 19.2 | 9 |
| 20.3 | 27 |
| 21.4 | 8 |
| 21.8 | 8 |
| 23.1 | 36 |
| 24.6 | 12 |
| 25.7 | 100 |
| 27.4 | 64 |

10

20

30

30

【0021】

相対強度値は結晶の配向が異なっているので著しく変化してもよい。したがって、表1に示された相対強度値は、たとえば微粉化していない粉末のみの代表とみなすことができる。

【0022】

本発明は、薬学的に許容し得る担体とともに活性成分としてのレボシメンダンの実質的に純粋な結晶性多形相Iからなる経口投与のための組成物を提供する。本発明の組成物は、たとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、散剤および顆粒錠などの剤形で固形の組成物を含む。本発明に係る組成物中の活性な化合物の含有量は、一般的には重量で約0.01~100%、好ましくは0.1~20%、もっとも好ましくは0.5~10%である。一般にレボシメンダンは、1日に1回または数回に分けて、患者の年令、体重および体調に応じて、用量約0.1~10mg、好ましくは0.5~5mgをヒトに経口的に投与される。

40

50

50

【0023】

本発明に係る組成物は、レボシメンダンの実質的に純粋な結晶性多形相Iとともに薬学的に許容し得る担体とを混合することにより調製できる。薬学的に許容し得る担体には、標準的な薬学の実施に従って使用されているものおよび活性成分と適合性のあるものが含まれる。錠剤で経口投与するための適切な担体および賦形剤には、ラクトース、とうもろこしデンプン、ステアリン酸マグネシウム、リン酸カルシウムおよびタルクが含まれる。カプセルで経口投与するための有用な担体および賦形剤には、ラクトース、とうもろこしデンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが含まれる。カプセルは、活性成分を担体および賦形剤で混合し、粉末状の混合物を硬ゼラチンカプセルなどのカプセルに入れて調製することができる。錠剤は、活性成分を担体および賦形剤で混合し、粉末状の混合物を錠剤に圧縮することにより調製することができる。

10

【0024】

つぎの実施例により本発明についてさらに説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0025】

実施例1 医薬の例

硬ゼラチンカプセル サイズ3

| | |
|--------------|--------|
| レボシメンダン(多形I) | 2.0 mg |
| ラクトース | 198 mg |

【0026】

20

実施例2 薬物動態研究

2 mgのレボシメンダンのカプセルを1回経口投与した後の健康な志願者における、レボシメンダンの2つの異なる多形(I)および(II)の薬物動態パラメーターが研究された。硬ゼラチンカプセル(サイズ3)AおよびBの処方はつぎのとおりであった：

【0027】

カプセルA：

| | |
|--------------|--------|
| レボシメンダン(多形I) | 2.0 mg |
| ラクトース | 198 mg |

【0028】

30

カプセルB：

| | |
|---------------|--------|
| レボシメンダン(多形II) | 2.0 mg |
| ラクトース | 198 mg |

【0029】

薬物動態研究の結果を表2および3に示す。Tmaxの値が小さいことは、薬物の血漿への吸収が速いことを表す。

【0030】

【表2】

表 1. 健康な被験者1~9へのカプセルAの1回経口投与後の薬物動態
パラメータ

| 被験者 | C _{max} (ng/ml) | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC (ng h/ml) |
|-----|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| 1 | 67.9 | 0.75 | 0.82 | 97 |
| 2 | - | - | - | - |
| 3 | 82.0 | 1.00 | 0.83 | 166 |
| 4 | - | - | - | - |
| 5 | 112 | 0.33 | 0.76 | 131 |
| 6 | 92.1 | 0.75 | 0.86 | 155 |
| 7 | 79.9 | 1.25 | 0.81 | 185 |
| 8 | 172 | 0.50 | 0.81 | 191 |
| 9 | 125 | 0.50 | 0.88 | 135 |
| 平均値 | 104 | 0.73 | 0.82 | 151 |
| SD | 36 | 0.32 | 0.04 | 33 |
| SEM | 13 | 0.12 | 0.01 | 12 |

【0031】

【表3】

表 2. 健康な被験者1~9へのカプセルBの1回経口投与後の薬物動態
パラメータ

| 被験者 | C _{max} (ng/ml) | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC (ng h/ml) |
|-----|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| 1 | 91.1 | 0.50 | 0.78 | 109 |
| 2 | 76.0 | 1.00 | 0.65 | 123 |
| 3 | 112 | 1.00 | 0.72 | 151 |
| 4 | 111 | 0.33 | 0.84 | 134 |
| 5 | 88.4 | 1.50 | 0.67 | 174 |
| 6 | 150 | 0.50 | 0.77 | 178 |
| 7 | - | - | - | - |
| 8 | 89.7 | 0.75 | 0.86 | 176 |
| 9 | 45.0 | 2.50 | 0.76 | 121 |
| 平均値 | 95 | 1.01 | 0.76 | 146 |
| SD | 31 | 0.71 | 0.07 | 28 |
| SEM | 11 | 0.25 | 0.03 | 10 |

【0032】

実施例3 (-)-6-(4-アミノフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノンの調製

6-(4-アミノフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノンのラセミ体 100 g を窒素雰囲気下で、酢酸エチル 2997 ml、水 94.4 ml、D-酒石酸 77.8 g および(-)-6-(4-アミノフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノンのD-酒石酸

10

20

30

40

50

塩 1 . 0 g に加えた。その混合物を 2 5 ℃ で 1 . 5 時間攪拌した。ついで、その混合物を 6 5 ℃ に加熱し、2 時間攪拌した。沈殿物を温かい状態でろ過し、酢酸エチル 5 6 1 m l で洗浄した。その沈殿物を水 4 0 0 m l と混合し、混合物の pH を NH₃ で 9 ~ 1 0 に調整した。その混合物を 0 ℃ に冷却し、2 時間攪拌した。沈殿物をろ過し、冷水 3 2 2 m l で 3 回洗浄し、真空下 5 0 ℃ で乾燥した。収率は 3 5 g であり、(- / +) エナンチオマーの比は 9 3 / 7 % であった。さらに生成物 (3 5 g) を窒素雰囲気下でアセトニトリル 7 7 7 m l およびセライト 2 . 0 g に添加した。沈殿物を温かい状態でろ過し、アセトニトリル 3 3 m l で洗浄し、それをろ液に加えた。アセトニトリル 2 5 3 m l をろ液から蒸留し、残った混合物を - 5 ℃ に冷却した。沈殿をろ過し、アセトニトリル 7 6 m l で洗浄し、真空下 5 0 ℃ で乾燥した。収率 2 4 . 5 g 。(- / +) エナンチオマー比 9 6 / 4 % 。

10

【 0 0 3 3 】

実施例 4 (-)-[[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ]プロパンジニトリルの調製

前実施例で得られた 9 6 / 4 (- / +) 分割 % の 6-(4-アミノフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-3(2H)-ピリダジノンは、欧洲特許 No. 3 8 3 4 4 9 B 1 に記載されているように亜硝酸ナトリウムとマロン酸ニトリルで処理した。回収された 9 6 / 4 (- / +) 分割 % の [[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ] プロパンジニトリル 1 0 g を、アセトン 1 5 0 m l 、水 0 . 9 m l 、活性炭素 0 . 2 g およびセライト 0 . 4 g に添加した。その混合物を 1 時間還流し、温かい状態でろ過した。沈殿物は熱アセトン 1 0 m l で洗浄され、それはろ液に加えられた。ろ液は 3 0 分間還流された。アセトン 6 1 m l をろ液から蒸留し、残留混合物を 0 ~ (- 5) ℃ に冷却した。混合物はろ過され、冷アセトン 1 0 m l で洗浄された。結晶性生成物は真空中、1 0 0 ℃ で 5 時間乾燥した。生成物には目的の (-) エナンチオマーが 9 9 % よりも多く含まれており、収率は 6 . 8 mg であった。生成物は実質的に純粋な結晶性多形 I であった。

20

【 0 0 3 4 】

生成物の光学純度は高速液体クロマトグラフィ (H P L C) で決定した。化合物 (II) のエナンチオマーはセルロースタイプのキラルカラム (キラルセル (Chiralcel) O J 2 5 × 0 . 4 6 c m) を使って分離された。移動相はエタノールから構成されていた。流速は 0 . 5 m l / 分であった。化合物 (I) のエナンチオマーは - シクロデキストリンカラム (シクロボンド I ベータ (Cyclobond I Beta) 、 4 . 6 × 2 5 0 m m) を使って分離された。移動相は、1 % のトリエチルアンモニウムアセテートで pH を 6 . 0 に調整した、3 6 % のメタノールを含む水から構成されていた。流速は 0 . 8 m l / 分であった。

30

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 図 1 は、(-)-[[4-(1,4,5,6-テトラヒドロ-4-メチル-6-オキソ-3-ピリダジニル)フェニル]ヒドラゾノ]プロパンジニトリルの多形相 I についての 3 ~ 3 3 2 ℃ における X 線粉末回折パターンである。

【図1】

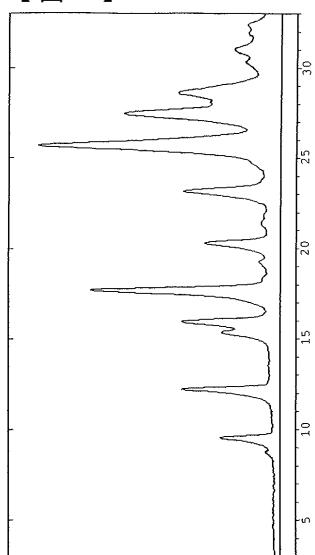


FIG. 1

フロントページの続き

| | |
|--------------------------|----------------|
| (51)Int.Cl. | F I |
| A 6 1 K 9/16 (2006.01) | A 6 1 K 9/16 |
| A 6 1 K 47/26 (2006.01) | A 6 1 K 47/26 |
| C 0 7 D 237/04 (2006.01) | C 0 7 D 237/04 |

(72)発明者 ラルマ、イルッカ
　　フィンランド共和国、フィン - 0 2 7 0 0 カウニアイン、ウルヘイルチエ 8 デー エー
　　1 8

(72)発明者 アンチラ、サイラ
　　フィンランド共和国、フィン - 0 0 2 7 0 ヘルシンキ、マンネルヘイミンチエ 1 4 6 アー
　　3

(72)発明者 レヒトネン、ラッセ
　　フィンランド共和国、フィン - 0 2 1 8 0 エスパー、セイリミキ 2 0 ホー 2 4

審査官 大久保 元浩

(56)参考文献 特表平 0 6 - 5 0 4 2 7 5 (JP, A)
　　日本化学会 編 第4版 実験化学講座 1 基本操作I, 1990年11月 5日, 第184-186頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/50
A61K 9/14
A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 9/28
A61K 9/48
A61K 47/26
C07D 237/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)