

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5255454号
(P5255454)

(45) 発行日 平成25年8月7日 (2013.8.7)

(24) 登録日 平成25年4月26日 (2013.4.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 5/062 (2006.01)

C O 7 K 5/062

C O 7 D 209/02 (2006.01)

C O 7 D 209/02 Z T D

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 K 31/403 (2006.01)

A 6 1 K 31/403

請求項の数 8 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-556812 (P2008-556812)
 (86) (22) 出願日 平成19年2月26日 (2007.2.26)
 (65) 公表番号 特表2009-534295 (P2009-534295A)
 (43) 公表日 平成21年9月24日 (2009.9.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2007/000335
 (87) 国際公開番号 W02007/099217
 (87) 国際公開日 平成19年9月7日 (2007.9.7)
 審査請求日 平成20年10月24日 (2008.10.24)
 (31) 優先権主張番号 06/01748
 (32) 優先日 平成18年2月28日 (2006.2.28)
 (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-92284 シュレス
 ネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェルダン
 35
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (72) 発明者 コクレル, ジェラル
 フランス国、エフ-76520 プー、リ
 ュ・ドゥ・レグリーズ 192

最終頁に続く

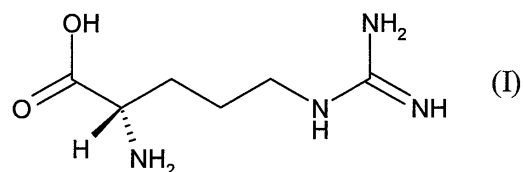
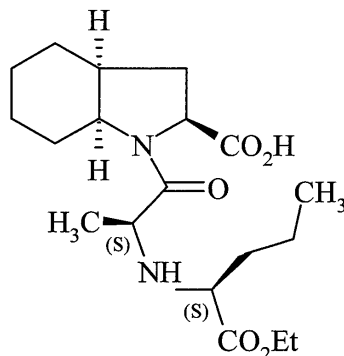
(54) 【発明の名称】 ペリンドプリルのアルギニン塩の α 結晶形態、その製造法、およびそれを含有する薬学的組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

で示されるペリンドプリルの L-アルギニン塩の α 結晶であって、銅対陰極を備えた回折計を用いて測定され、面間隔 d 、ブラッグ角 2θ (°)、強さおよび相対強さ (最も強いラインの百分率として表される) で表される、下記の粉末 X 線回折ピーク:

【表 1】

角 2θ (°)	面間隔 d (Å)	強さ	相対強さ (%)
4.52	19.53	2211	88.7
7.94	11.12	2080	83.5
12.152	7.277	682	27.4
13.480	6.563	2492	100.0
14.029	6.308	422	16.9
14.948	5.922	552	22.1
15.873	5.579	493	19.8
17.531	5.055	1600	64.2
18.787	4.719	363	14.5
19.579	4.530	1078	43.3
20.635	4.301	1794	72.0
22.616	3.928	798	32.0
23.367	3.804	473	19.0
23.807	3.735	362	14.5
24.434	3.640	409	16.4
27.148	3.282	450	18.1
28.214	3.160	417	16.7

10

20

を特徴とする、 α 結晶。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の α 結晶を製造する方法であって、ペリンドプリルを L-アルギニンとともに水に溶解し、次いでメチルシクロヘキサンおよびジメチルスルホキシドを加え、得られた結晶を濾取し、洗浄し、次いで乾燥する方法。

【請求項 3】

活性成分としての請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の α 結晶を、薬学的に許容され得る 1 種類またはそれ以上の、不活性かつ無毒の担体と組み合わせて含む、薬学的組成物 (ここで、 α 結晶は、銅対陰極を備えた回折計を用いて測定され、ブラッグ角 2θ (°) : 4. 5、7. 9 および 13. 5 で表される、該粉末 X 線回折ピークを特徴とする)。

30

【請求項 4】

α 結晶が、銅対陰極を備えた回折計を用いて測定され、ブラッグ角 2θ (°) : 4. 5、7. 9、13. 5、17. 5 および 20. 6 で表される、該粉末 X 線回折ピークを特徴とする、請求項 3 記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

利尿剤も含有することを特徴とする、請求項 3 または 4 記載の薬学的組成物。

40

【請求項 6】

利尿剤がインダパミドであることを特徴とする、請求項 5 記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

アンギオテンシン I 変換酵素のインヒビターとして用いるための医薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 8】

心血管系疾患の処置に用いるための医薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

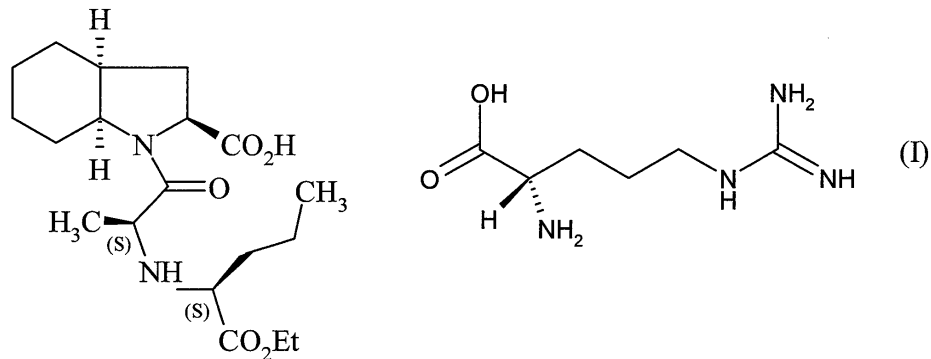
50

【0001】

本発明は、式（I）：

【0002】

【化2】



10

【0003】

で示されるペリンドプリルのL-アルギニン塩のα結晶形態、それを製造する方法、およびそれを含有する薬学的組成物に関するものである。

【背景技術】

【0004】

ペリンドプリルおよび薬学的に許容され得るその塩、より特別にはそのアルギニン塩は、価値ある薬理学的特性を有する。その主要な特性は、アンギオテンシンI変換酵素（またはキナーゼII）を阻害する特性であって、一方では、デカペプチドであるアンギオテンシンIのオクタペプチドであるアンギオテンシンII（血管収縮剤）への変換の阻害を、他方では、ブラジキニン（血管拡張剤）の不活性ペプチドへの減成の防止を可能とする。これら二つの作用が、心血管系疾患、より特別には動脈性高血圧および心不全におけるペリンドプリルの有益な効果に寄与する。

20

【0005】

ペリンドプリル、その製造、および治療学におけるその使用は、欧州特許明細書EP 0 049 658に記載されている。

【0006】

ペリンドプリルのアルギニン塩は、欧州特許明細書EP 1 354 873に記載されている。

30

【0007】

この化合物の薬学的価値を考慮すると、主として吸湿性、粉末の加工性、固体の濾過可能性、摩砕可能性、および溶媒保持力の面で、優れた安定性を有するそれを得ることが最も重要であった。

【0008】

十分に明確な結晶形態を得ることは、これらの要件を満たすことを可能とする。

【0009】

特許明細書EP 1 354 873は、ペリンドプリルのアルギニン塩を記載している。しかし、この文書は、この塩を十分に明確な結晶形態で得るための条件を特定していない。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

ここに、本出願人は、ペリンドプリルのアルギニン塩が、十分に明確な結晶形態で得られること、結果として濾過、乾燥および配合の容易さについて価値ある特徴を示すこと、を見出した。

【課題を解決するための手段】

【0011】

50

より具体的には、本発明は、式（I）の化合物の α 結晶形態であって、銅対陰極を備えた回折計を用いて測定され、角 2θ （°）：4.5、7.9および13.5で表される、該粉末X線回折ピークを特徴とする結晶形態に関する。

【0012】

好ましくは、本発明は、式（I）の化合物の α 結晶形態であって、銅対陰極を備えた回折計を用いて測定され、角 2θ （°）：4.5、7.9、13.5、17.5および20.6で表される、該粉末X線回折ピークを特徴とする結晶形態に関する。

【0013】

よりさらに好ましくは、本発明は、式（I）の化合物の α 結晶形態であって、回折計（銅対陰極）を用いて測定され、面間隔 d 、ブラッグ角 2θ 、強さおよび相対強さ（最も強いラインの百分率として表される）で表される、下記の粉末X線回折図表を特徴とする結晶形態に関する。

【0014】

【表2】

角 2θ （°）	面間隔 d （Å）	強さ	相対強さ（%）
4.52	19.53	2211	88.7
7.94	11.12	2080	83.5
12.152	7.277	682	27.4
13.480	6.563	2492	100.0
14.029	6.308	422	16.9
14.948	5.922	552	22.1
15.873	5.579	493	19.8
17.531	5.055	1600	64.2
18.787	4.719	363	14.5
19.579	4.530	1078	43.3
20.635	4.301	1794	72.0
22.616	3.928	798	32.0
23.367	3.804	473	19.0
23.807	3.735	362	14.5
24.434	3.640	409	16.4
27.148	3.282	450	18.1
28.214	3.160	417	16.7

【0015】

本発明は、式（I）の化合物の α 結晶形態を製造する方法であって、ペリンドプリルをL-アルギニンとともに水に溶解し、次いで無極性溶媒および極性溶媒を加え、得られた結晶を濾取し、洗浄し、次いで乾燥する方法にも関する。

【0016】

無極性溶媒のうちでは、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサンおよびトルエンを例として列挙し得る。極性溶媒のうちでは、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドおよびN-メチル-2-ピロリジノンを用いて列挙し得る。

【0017】

そうして得られた結晶は、バケット形で構成される緻密な形態をなす。

【0018】

本発明の一実施態様によれば、ペリンドプリルをL-アルギニンとともに水に溶解し、次いでメチルシクロヘキサンおよびジメチルスルホキシドを加え、得られた結晶を濾取し

、洗浄し、次いで乾燥する。

【0019】

本発明は、活性成分としての式（I）の化合物の α 結晶形態を、1種類またはそれ以上の適切な、不活性かつ無毒の賦形剤と一緒に含む薬学的組成物にも関する。本発明による薬学的組成物のうちでは、より特別には、経口、非経口（静脈内または皮下）または経鼻投与、錠剤もしくは糖衣錠、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、皮膚用ゲル、注射可能製剤および服用可能懸濁液剤に適切であるものを列挙し得る。用いられる投与量は、障害の性質および重篤さ、投与経路、ならびに患者の年齢および体重に応じて変動させることができる。投与量は、1回またはそれ以上の投与で1日あたり1～500mgに変動する。

10

【0020】

本発明による薬学的組成物は、インダパミドのような利尿剤を含有してもよい。

【0021】

下記の実施例は、本発明を例示する。

【0022】

粉末X線回折スペクトルは、下記の実験条件下で測定した：

Siemens D5005なる回折計、シンチレーション検出器；

銅対陰極、40kVの電圧、30mAの強さ；

$\theta-\theta$ のマウンティング、固定標本；

温度：常温；

測定範囲： $3\sim 30^\circ$ ；

各測定間の増分： 0.04° ；

1ステップあたりの測定時間：4秒；

固定スリット：1.6mm；

K β フィルター（Ni）；

内部参照なし；

Siemensのスリットを用いたゼロ化プロシージャ；

EVAなるソフトウェア（バージョン9.0）を用いて、実験データを処理。

20

【実施例1】

【0023】

30

ペリンドプリルアルギニン塩の α 結晶形態

水1.5kg、ペリンドプリル328g、およびL-アルギニン155gを、反応器内に常温で攪拌しつつ、導入した。清澄な溶液が得られたとき、メチルシクロヘキサン630gを加え、次いでジメチルスルホキシド4.7kgを徐々に加えた。次いで、混合物を、均質な混合物の温度が 20.0°C 前後で安定化するまで攪拌し、その後、混合物を濾過し、得られた固体を、洗浄し、乾燥した。

【0024】

そうして得られた結晶は、バケット形で構成される緻密な形態をなした。得られた生成物の含水量は、3.2%前後であって、一水和物に相当した。

【0025】

40

粉末X線回折図表：

ペリンドプリルアルギニン塩の α 形態の粉末X線回折プロファイル（回折角）を、強さおよび相対強さ（最も強いラインの百分率として表す）と一緒に下表に並記した有意ラインによって示す。

【0026】

【表 3】

角 $2\theta (^{\circ})$	面間隔 $d(\text{\AA})$	強さ	相対強さ (%)
4.52	19.53	2211	88.7
7.94	11.12	2080	83.5
12.152	7.277	682	27.4
13.480	6.563	2492	100.0
14.029	6.308	422	16.9
14.948	5.922	552	22.1
15.873	5.579	493	19.8
17.531	5.055	1600	64.2
18.787	4.719	363	14.5
19.579	4.530	1078	43.3
20.635	4.301	1794	72.0
22.616	3.928	798	32.0
23.367	3.804	473	19.0
23.807	3.735	362	14.5
24.434	3.640	409	16.4
27.148	3.282	450	18.1
28.214	3.160	417	16.7

10

20

【実施例 2】

【0027】

薬学的組成物

それぞれ、活性成分 4 mg を含有する、1, 000 錠のための調合処方：

実施例 1 の化合物	4 g
ヒドロキシプロピルセルロース	2 g
コムギ澱粉	10 g
乳糖	100 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g
タルク	3 g

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04

(72)発明者 ルフェーヴル, ロイク
フランス国、エフー7 6 1 3 0 モン・サン・テニャン、パルク・ドゥ・ラ・リール 17、アパ
ルトマン146

(72)発明者 スヴィ, ジャンークロード
フランス国、エフー6 4 0 0 0 ポー、アヴニユ・ノルマン・ブランス、レジダンス・ガルデン・
パルク ベ19

(72)発明者 オートゥアール, パスカル
フランス国、エフー7 6 4 3 0 レ・トロワ・ピエール、リュ・デュ・ヴィラージュ 12

審査官 西村 亜希子

(56)参考文献 特開2003-321493 (JP, A)
特表2003-533507 (JP, A)
特表2003-533508 (JP, A)
特表2003-531890 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 K 5 / 0 6 2
A 6 1 K 3 1 / 4 0 3
A 6 1 P 7 / 1 0
A 6 1 P 9 / 0 4
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 9 / 1 2
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C 0 7 D 2 0 9 / 0 2
CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN)