

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4634380号  
(P4634380)

(45) 発行日 平成23年2月16日(2011.2.16)

(24) 登録日 平成22年11月26日(2010.11.26)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C07C 243/40</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 243/40	
<b>C07B 61/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 B 61/00	B
<b>C07C 241/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 241/02	
<b>A61K 31/205</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/205	
<b>A61P 9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	

請求項の数 5 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-522512 (P2006-522512)	(73) 特許権者	506039704
(86) (22) 出願日	平成16年7月15日(2004.7.15)		“ジョイント ストック カンパニー グ リンデクス”
(65) 公表番号	特表2007-501222 (P2007-501222A)		“JOINT STOCK COMPAN Y GRINDEKS”
(43) 公表日	平成19年1月25日(2007.1.25)		ラトビア共和国, エルプイー1057 リ ガ, クルストビルズ ストリート, 53
(86) 国際出願番号	PCT/LV2004/000005	(74) 代理人	100080447
(87) 国際公開番号	W02005/012233		弁理士 太田 恵一
(87) 国際公開日	平成17年2月10日(2005.2.10)	(72) 発明者	カルヴィンシュ, イヴァルス
審査請求日	平成19年3月19日(2007.3.19)		ラトビア共和国, エルプイー5052 イ クシュキル, リビシュ ストリート, 25
(31) 優先権主張番号	P-03-88		
(32) 優先日	平成15年8月4日(2003.8.4)		
(33) 優先権主張国	ラトビア (LV)		
(31) 優先権主張番号	P-03-87		
(32) 優先日	平成15年8月4日(2003.8.4)		
(33) 優先権主張国	ラトビア (LV)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】メルドニウム (Meldonium) 塩、メルドニウム塩の調製方法、およびメルドニウム塩を主成分とする薬学的組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式が  $X^- (CH_3)_3 N^+ NHCH_2CH_2COOH$  で、その  $X^-$  が、リン酸二水素塩、フマル酸水素塩、およびオロチン酸塩のアニオンの中から選んだアニオンである、メルドニウムの塩。

## 【請求項 2】

リン酸二水素メルドニウムである、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 3】

フマル酸水素メルドニウムである、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 4】

オロチン酸メルドニウムである、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載のメルドニウム塩を製造する方法であって、該メルドニウム塩を、

(a) 既知の方法で、3 - (2, 2, 2 - トリメチルヒドラジニウム) プロピオネートの化学式をもつメルドニウムを水またはその他適切な溶媒の中に溶解させ、

(b) 等モル量の多塩基酸を、フマル酸、リン酸、およびオロチン酸の中から選んで添加し、

(c) その混合物を、対応する塩が形成されるまで 20 から 50 の温度で攪拌し、

(d) 必要なら、(c) の段階において形成されたメルドニウム塩を乾燥するまで脱水し

、さらに、任意で、得られた塩を適当な溶媒から再結晶化させることにより、製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式が $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ の3-(2,2,2-トリメチルヒドラジニウム)プロピオネートの塩に関するものであり、その一般式の $X^-$ は、酸性リン酸塩、酸性フマル酸塩、酸性シュウ酸塩、酸性マレイン酸塩および/または酸性パモ酸塩、オロチン酸塩、ガラクトール酸塩、硫酸塩、ジクロロ酢酸塩、酸性ガラクトール酸塩、フマル酸塩、タウリン酸塩、マレイン酸塩、酸性アスパラギン酸塩、クレアチン酸塩、酸性硫酸塩、コハク酸マグネシウム、酸性クエン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酸性コハク酸塩、アジピン酸塩、酸性酒石酸塩および乳酸塩の中から選んだ酸のアニオンであり、それらは、吸湿性が低く、および/または熱的安定性がより高く、および/または作用が持続するという点で、3-(2,2,2-トリメチルヒドラジニウム)プロピオネート二水和物とは際立った違いがある。本発明はまた、そのような塩の調製方法、および前記塩を含む薬学的製剤に関するものでもある。

10

【背景技術】

【0002】

3-(2,2,2-トリメチルヒドラジニウム)プロピオネートは米国特許第4481218号明細書において開示されている。

20

【0003】

3-(2,2,2-トリメチルヒドラジニウム)プロピオネート二水和物(この物質は、メルドニウム(Meldonium)という国際一般名で知られている)は、カルニチンおよびガンマ・ブチロベタインの濃度比率を制御し、ひいては体内での脂肪酸のベータ酸化の速度を制御するために広く用いられている(Dambrova M., Liepins E., Kalvins I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Review. // Trends Cardiovasc. Med. - 2002. - Vol. 12, N. 6. - P. 275 - 279. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. - Vol. 27, N. 7. - P. 621 - 636. Mildronate, Met - 88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p. 82)。

30

【0004】

このような特性により、(MILDRONTS、MILDRONATE、の商標で登録されている)メルドニウムは、様々な心臓血管疾患や、その他の組織虚血を伴う病変を治療する上で、抗虚血剤およびストレス防御剤として、医学の分野で広く応用されている(R. S. Karpov, O. A. Kosheleskaya, A. V. Vrublevsky, A. A. Sokolov, A. T. Teplyakov, I. Skarda, V. Dzerve, D. Klintsare, A. Vitols, I. Kalvins, L. Matveyeva, D. Urbane. Clinical efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiya, 2000, Vol. 6, - P. 69 - 74)。

40

【非特許文献1】 Herz, 2002. - Vol. 27, N. 7. - P. 621 - 636. Mildronate, Met - 88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p. 82

50

【非特許文献2】V. Dzerve, Mildronats, PAS "Grindeks", 1999, p. 1

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、二水和物のメルドニウムには根本的な欠陥が幾つかあり、一つ目は、吸湿性がかなり高いということである。空気中の湿度が100%の状態では24時間経過すると既に、メルドニウムの質量は、水分の吸収により10%増加し、物質はシロップ状に形を変える。

【0006】

メルドニウムの他の根本的な欠陥は、ラットにおける実験ではより長いものの(K. Yoshisue, Y. Yamamoto, K. Yoshida, M. Saeki, Y. Minami, Y. Esumi, Y. Kawaguchi. Pharmacokinetics and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate (MET-88), a novel cardioprotective agent, in rats. Drug Metabolism and Disposition, vol. 28, No 6, 687-694)、ヒトに用いる場合には半減期が4時間から10時間であり、この薬剤を臨床では毎日2回から4回用いなければならない(V. Dzerve, Mildronats, PAS "Grindeks", 1999, p. 1)ということに起因する。

【0007】

メルドニウム二水和物は、一日一回経口投与するには不向きなので、本発明の目的の一つは、一日一回限りの使用に応用できる、薬理的に受容可能なメルドニウムの他の形態を見出すということである。一般的に知られているように、アミノ酸のベタインの塩は通常よく水に溶ける。薬理的に受容可能な酸を選択すれば、これらの塩の吸収および排出の薬物動態や生物学的活性は、通常、当初の化合物のパラメーターと大差はない。

【0008】

さらに、メルドニウムはあまり安定していない。加熱している間に、結晶水和物の水分が急速に失われていく。そして、水和していない形態のメルドニウムは不安定であり、極めて吸湿性が高い。そのような形態では、この化合物は短時間で着色し、特有の不快感を放つ。それゆえ、メルドニウム二水和物に吸湿性があり、熱に不安定であるということが相当な障害となって、この化合物を原料にして様々な経口投与や外部からの投与のための薬剤の剤形を調製する可能性が制限されている。さらに、メルドニウム二水和物は、40 から 45 というような低温でも活発に脱水される。ということは、結晶水和物を含むメルドニウムの剤形を確実に保管しておくことは、高温気候の国々では相当に困難だということである。

【0009】

メルドニウム二水和物は、薬剤を経口投与するための剤形で生産するのに容易に応用できるわけではないので、本発明ではさらにもう一つの目的として、吸湿性がない、または/および熱に安定で、どのような気候条件のところでも長期保存ができるような、薬理的に受容可能な他のメルドニウム塩を見出すことも目指している。

【課題を解決するための手段】

【0010】

メルドニウム塩のほとんどでは、薬物動態特性は、メルドニウムについて説明されているものと実際上違いがない。それゆえ、これらの塩を薬学的組成物の調製に用いることには、メルドニウムそのものを用いることに比べて、利点はないように思われる。

【0011】

ところが驚いたことに、出願人は、薬学的に受容可能な多塩基酸のメルドニウム塩にはこの点で例外的なものもあることを、思いがけず発見した。すなわち、該メルドニウム塩は、水には溶けやすいが、薬物動態特性と薬効学的特性の点でメルドニウムとは基本的に

10

20

30

40

50

異なっているということである。

【 0 0 1 2 】

その発見が驚くべきものであったというのは、水に簡単に溶けるメルドニウム塩の再吸収と排出の速度がメルドニウムとは異なる理由について、理論的な議論が存在しないからである。

【 0 0 1 3 】

にもかかわらず、そのような塩のうち、一日一回の使用が可能な、適切な薬物動態特性と薬効学的特性を有するメルドニウム塩が具体的に幾つかあることを見出すことに、我々は成功した。それらの塩を表す式は  $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$  で、この式の  $X^-$  は、一置換基フマル酸、一置換基リン酸、一置換基シュウ酸、一置換基マレイン酸、ならびに一置換および/または二置換のガラクトール酸、パモ酸、ならびにオロチン酸の中から選んだ酸のアニオンである。

10

【 0 0 1 4 】

周知の事実であるが、アミノ酸のベタインは一般的に比較的安定した物質である。これらの化合物が水に溶けやすく、これらの化合物の薬理的に受容可能な塩の生物学的活性が当初の化合物と比べて一般的に差がないということも、よく知られている。

【 0 0 1 5 】

しかしながら、メルドニウムと、薬学的に受容可能な一塩基酸、二塩基酸、ならびに三塩基酸との塩は、メルドニウムそのものに比べて、吸湿性が同じかあるいは上回りさえしている。さらに、それらの多くは、様々な量の水分を含むシロップの形を取ることで、結晶の形態に調製することができない。

20

【 0 0 1 6 】

強酸および弱酸の塩の双方、すなわち、メルドニウムの硝酸塩、塩酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ならびにその他多くの薬学的に受容可能な酸の塩は、吸湿性がある。従って、これらの塩を経口用の薬学的組成物の調製に用いることは、メルドニウムをそのように用いることに比べて利点があるとは思われない。

【 0 0 1 7 】

全く予想外のことであったが、薬学的に受容可能な多塩基酸のメルドニウム塩の中に、この点で例外的なものがあることに、我々は気がついた。該メルドニウム塩は、水には溶けやすいが、實際上、吸湿性がないことが判明した。我々の知見によると、これらの化合物は、室温および少なくとも摂氏 50 までの温度で長期間維持したとき、どちらの場合も、非常に安定している。同様に、オロチン酸のような特定の一塩基酸が吸湿性のないメルドニウム塩を形成するというのも、我々が得た予想外の結果である。特許請求の範囲に記載されている塩はすべて、メルドニウムよりも熱的に安定していることが判明した。

30

【 0 0 1 8 】

経口投与したとき、これらの塩からであっても、メルドニウムは容易に生体に利用され得るので、吸湿性があり熱的に不安定なメルドニウムよりも、これらの塩の方が、様々な薬剤の剤形を調製するにはるかに適している。その発見が驚くべきものであったのは、同様に水に溶けやすいメルドニウムのオロチン酸塩または多塩基酸塩と、他の塩との間に、吸湿性の点で何らかの違いがあることについて示唆する理論的根拠が存在しないからである。

40

【 0 0 1 9 】

これらの塩は吸湿性がなく、および/または熱的安定性が増しているため、取り扱いやすく、固体の投与形態に製造するのに適していて有利である。それらの水溶液は、対応する塩化物の水溶液よりも酸性度が低い。それゆえ、これらの塩はまた、注射可能な投与形態のものを製造するのにも、より適している。

【 0 0 2 0 】

以下の例は、非限定的なものであるが、本発明に従った塩の調製方法を説明するものである。

50

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0021】

## 例1

以下の方法は、これらの塩を調製する為に応用可能である。メルドニウムを水またはその他適切な溶媒の中に溶解させ、等モル量の多塩基酸を、フマル酸、リン酸、アスパラギン酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸またはオロチン酸の中から選んで（但し、オロチン酸は半モル量にして）添加し、そしてその混合物を、対応する塩が形成されるまで20 から50 の温度で攪拌する。第二の技術段階で、必要ならば、メルドニウム塩を乾燥するまで脱水する。第三の技術段階で、必要な場合には、得られた塩を適当な溶媒から再結晶化させる。

10

## 【0022】

## 例2

これらの塩はまた、メルドニウムを生産する上での中間生成物の対応する塩、すなわち、3 - (2, 2, 2 - トリメチルヒドラジニウム) プロピオネートのメチルエステルまたはエチルエステルからも調製可能であり、当該エステルを、水溶液またはアルコール水溶液中で対応する酸とともに加熱し、その後続く処理、抽出および精製は、第一の調製法からの類推によって行う。

## 【0023】

## 例3

メルドニウム二水和物からの塩の調製方法。メルドニウムとそれに対応する酸を攪拌しながら、40 から50 の少量の水に溶解させる。得られた溶液を、40 から50 で真空中で脱水する。形成された塊（主に粘着力のあるシロップ状のもの）にアセトンまたはアセトニトリルを添加し、その混合物をすりつぶす。析出した結晶状の塊を、アセトンまたはアセトニトリルの中で数時間攪拌し、濾過し、アセトンまたはアセトニトリルで洗浄し、室温で真空乾燥させる。

20

## 【0024】

試料の吸湿性を、試験の前と（密閉容器中で水の上で保持して）湿度100%の状態24時間維持した後に、 $H_2O$ 含有量を測定することで、試験した。そのような条件で、メルドニウムは24時間中に、（質量の増加で）10%の水を吸収する。水分の含有量は、フィッシャー法による滴定で測定した。シロップが形成される場合には、水分の含有量は、試料の質量の増加で測定する。

30

## 【0025】

本発明を、以上の方法で得られた以下の塩を例にして説明するが、そのような例に限定されるということではない。

## 【0026】

## 例4

オロチン酸メルドニウム(1:1)。Mp. 211 - 214。 $^1H$ NMRスペクトル( $D_2O$ )、 $\delta$ , ppm: 2.56 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3.29 (2H, t,  $CH_2N$ ); 3.35 (9H, s,  $Me_3N^+$ ); 6.18 (1H, s,  $-CH=$ )。認定結果、%: C 43.78; H 6.01; N 18.48。計算結果、%: C 43.71; H 6.00; N 18.53。当初、試料中の $H_2O$ 含有量は0.3919%であった。湿度100%の状態24時間おいてもそれに変化はなかった。

40

## 【0027】

## 例5

リン酸メルドニウム(1:1)。Mp. 158 - 160。 $^1H$ NMRスペクトル( $D_2O$ )、 $\delta$ , ppm: 2.60 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3.31 (2H, t,  $CH_2N$ ); 3.35 (9H, s,  $Me_3N^+$ )。認定結果、%: C 29.64; H 7.05; N 11.33。計算結果、%: C 29.51; H 7.02; N 11.47。当初、試料中の $H_2O$ 含有量は0.0762%であった。湿度100%の状態24時間おいてもそれに変化はなかった。

50

## 【0028】

## 例6

フマル酸メルドニウム(1:1)。Mp. 140 - 142。<sup>1</sup>H NMRスペクトル, ppm: 2.57 (2H, t, CH<sub>2</sub>); 3.29 (2H, t, CH<sub>2</sub>); 3.35 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 6.72 (2H, s, -CH=CH-)。認定結果、%: C 45.46; H 6.94; N 10.72。計算結果、%: C 45.80; H 6.92; N 10.68。当初、試料中のH<sub>2</sub>O含有量は0.18%であった。湿度100%の状態では24時間においてもそれに変化はなかった。

## 【0029】

## 例7

シュウ酸メルドニウム(1:1)。Mp. 123 - 125。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O), ppm: 2.61 (2H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.30 (2H, t, CH<sub>2</sub>N); 3.35 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>)。認定結果、%: C 40.86; H 6.82; N 11.78。計算結果、%: C 40.68; H 6.83; N 11.86。当初、試料中のH<sub>2</sub>O含有量は0.1661%であった。湿度100%の状態では24時間維持すると、3.1211%になった。

## 【0030】

## 例8

マレイン酸メルドニウム(1:1)。Mp. 98 - 100。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O), ppm: 2.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.31 (2H, t, NCH<sub>2</sub>); 3.35 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 6.35 (2H, s, -CH=CH-)。認定結果、%: C 45.93; H 6.95; N 10.65。計算結果、%: C 45.80; H 6.92; N 10.68。当初、試料中のH<sub>2</sub>O含有量は0.387%であった。湿度100%の状態では24時間維持すると、4.6844%になった。

## 【0031】

## 例9

粘液酸メルドニウム(ガラクトール酸塩; 2:1; x H<sub>2</sub>O)。Mp. 152 - 154。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O), ppm: 2.46 (4H, t, 2 x CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.26 (4H, t, 2 x NCH<sub>2</sub>); 3.35 (18H, s, 2 x Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 3.98および4.31 - 二つの強度の低い一重項、粘液酸の陽子。認定結果、%: C 42.13; H 7.58; N 10.77。計算結果、%: C 41.53; H 7.75; N 10.76。当初、試料中のH<sub>2</sub>O含有量は3.0414%であった。湿度100%の状態では24時間維持すると、7.6830%になった。

## 【0032】

## 例10

パモ酸メルドニウム(1:1; x H<sub>2</sub>O)。メルドニウム(5.46g, 30mmol)とパモ酸(5.82g, 15mmol)を水およびアセトン(15+15ml)と混ぜ、形成された懸濁液を脱水し、30mlから40mlのトルエンを、そこに残った粘着性の塊に添加し、それをすりつぶし、そして脱水を繰り返す。その残留物の乾燥が不十分な場合には、トルエン処理を繰り返す。Mp. 128 - 133 (decomp.)。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>), ppm: 2.41 (2H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.14 (2H, t, CH<sub>2</sub>N); 3.25 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 4.75 (2H, s, -CH<sub>2</sub>- (pam.)); 7.12 (2H, t, H<sub>arom</sub>); 7.26 (2H, td, H<sub>arom</sub>); 7.77 (2H, d, H<sub>arom</sub>); 8.18 (2H, d, H<sub>arom</sub>); 8.35 (2H, s, H<sub>arom</sub>)。認定結果、%: C 62.90; H 5.83; N 4.98。計算結果、%: C 63.07; H 5.84; N 5.07。当初、試料中のH<sub>2</sub>O含有量は1.71%であった。湿度100%の状態では24時間維持すると、試料の質量は、水を吸収したことにより9%増加した。

## 【0033】

## 例11

10

20

30

40

50

硫酸メルドニウム (2 : 1)。T<sub>m</sub> 80 - 182 (decomp.)。<sup>1</sup>H NMR スペクトル (D<sub>2</sub>O), ppm: 2.60 (4H, t, 2 × CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.30 (4H, t, 2 × CH<sub>2</sub>N); 3.35 (18H, s, 2 × Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>)。認定結果、%: C 37.08; H 7.73; N 14.29; S 8.20。計算結果、%: C 36.91; H 7.74; N 14.35; S 8.21。当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 0.313% であった。湿度 100% の状態で 24 時間維持すると、試料の質量は、水を吸収したことにより 11.8% 増加した。

## 【0034】

## 例 12

ジクロロ酢酸メルドニウム (1 : 1)。Mp. 86 - 88。<sup>1</sup>H NMR スペクトル (D<sub>2</sub>O), ppm: 2.61 (2H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.31 (2H, t, CH<sub>2</sub>N); 3.35 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 6.05 (1H, s, -CHCl<sub>2</sub>)。認定結果、%: C 35.13; H 5.85; N 10.10。計算結果、%: C 34.92; H 5.86; N 10.18。当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 1.17% であった。湿度 100% の状態で 24 時間維持すると、試料の質量は、水を吸収したことにより 12% 増加した。

10

## 【0035】

## 例 13

粘液酸メルドニウム (ガラクトール酸塩; 1 : 1)。Mp. 152 - 154。<sup>1</sup>H NMR スペクトル (D<sub>2</sub>O), ppm: 2.47 (2H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.26 (2H, t, CH<sub>2</sub>N); 3.35 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 3.71 および 3.98 - 二つの強度の低い一重項、わずかに溶ける粘液酸の陽子。認定結果、%: C 40.22; H 6.75; N 7.75。計算結果、%: C 40.22; H 6.79; N 7.86。当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 1.98% であった。湿度 100% の状態で 24 時間維持すると、12.8% になった。

20

## 【0036】

## 例 14

フマル酸メルドニウム (2 : 1)。Mp. 156 - 158。<sup>1</sup>H NMR スペクトル (D<sub>2</sub>O), ppm: 2.53 (4H, t, 2 × CH<sub>2</sub>(meId)); 3.29 (4H, t, CH<sub>2</sub>(meId)); 3.35 (18H, s, 2 × Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 6.65 (2H, s, -CH = CH - (fum.ac.))。認定結果、%: C 46.68; H 7.91; N 13.69。計算結果、%: C 47.05; H 7.90; N 13.72。当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 1.5136% であった。湿度 100% の状態で 24 時間維持すると、13.4707% になった。

30

## 【0037】

## 例 15

2 - アミノエタンスルホン酸メルドニウム (タウリン酸塩; 1 : 1; × 1.5 H<sub>2</sub>O)。Mp. 190 - 193 (with decomp.)。<sup>1</sup>H NMR スペクトル (D<sub>2</sub>O), ppm: 2.38 (2H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.18 - 3.30 (4H, m, NCH<sub>2</sub>(meId) + CH<sub>2</sub>(taur.)); 3.34 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 3.42 (2H, t, CH<sub>2</sub>(taur.))。認定結果、%: C 32.40; H 8.16; N 13.98; S 10.60。計算結果、%: C 32.21; H 8.11; N 14.08; S 10.75。当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 9.4824% であった。湿度 100% の状態で 24 時間維持すると、17.0854% になった。

40

## 【0038】

## 例 16

マレイン酸メルドニウム (2 : 1)。Mp. 104 - 106。<sup>1</sup>H NMR スペクトル (D<sub>2</sub>O), ppm: 2.54 (4H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.30 (4H, t, CH<sub>2</sub>N); 3.35 (18H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 6.42 (2H, s, -CH = CH -)。認定結果、%: C 46.59; H 7.88; N 13.50。計算結果、%: C 47.

50

05 ; H 7 . 9 0 ; N 1 3 . 7 2 。 当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 1 . 3 5 9 5 % であつた。湿度 1 0 0 % の状態で 2 4 時間維持すると、水を吸収して質量が 1 8 % 増加した。

## 【 0 0 3 9 】

## 例 1 7

L - ( + ) - アスパラギン酸メルドニウム ( 1 : 1 ; × 2 H<sub>2</sub>O ) 。 M p . 1 4 6 - 1 4 8 。 <sup>1</sup>H N M R スペクトル ( D<sub>2</sub>O ) , , p p m : 2 . 4 9 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub> C O O<sup>-</sup> ) ; 2 . 7 0 - 2 . 9 9 ( 2 H , m , C H<sub>2</sub>(asp.) ) ; 3 . 2 7 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub>N ) ; 3 . 3 5 ( 9 H , s , M e<sub>3</sub>N<sup>+</sup> ) ; 3 . 9 5 ( 1 H , d d , C H N H<sub>2</sub> ) 。 認定結果、% : C 3 7 . 7 1 ; H 7 . 8 5 ; N 1 3 . 0 3 。 計算結果、% : C 3 8 . 0 9 ; H 7 . 9 9 ; N 1 3 . 3 3 。 当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 1 2 . 5 % であつた。湿度 1 0 0 % の状態で 2 4 時間維持すると、水を吸収して質量が 1 8 % 増加した。

10

## 【 0 0 4 0 】

## 例 1 8

クレアチン酸メルドニウム ( 1 : 1 ; × 3 H<sub>2</sub>O ) 。 M p . 2 2 7 - 2 2 8 ( d e c o m p . ) 。 <sup>1</sup>H N M R スペクトル ( D<sub>2</sub>O ) , , p p m : 2 . 3 8 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub> C O O<sup>-</sup> ) ; 3 . 0 3 ( 3 H , s , N M e (creatine) ) ; 3 . 2 2 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub>N ) ; 3 . 3 5 ( 9 H , s , M e<sub>3</sub>N<sup>+</sup> ) ; 3 . 9 2 ( 2 H , s , N C H<sub>2</sub>(creatine) ) 。 当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 1 5 . 8 % であつた。湿度 1 0 0 % の状態で 2 4 時間維持すると、水を吸収して質量が 1 8 % 増加した。

## 【 0 0 4 1 】

## 例 1 9

硫酸メルドニウム ( 1 : 1 ) 。 T<sub>m</sub> 9 8 - 1 0 0 。 <sup>1</sup>H N M R スペクトル ( D<sub>2</sub>O ) , , p p m : 2 . 6 2 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub> C O O<sup>-</sup> ) ; 3 . 3 1 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub>N ) ; 3 . 3 5 ( 9 H , s , M e<sub>3</sub>N<sup>+</sup> ) 。 認定結果、% : C 2 9 . 2 3 ; H 6 . 5 7 ; N 1 1 . 1 7 ; S 1 3 . 1 0 。 計算結果、% : C 2 9 . 5 0 ; H 6 . 6 0 ; N 1 1 . 4 7 ; S 1 3 . 1 3 。 当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 1 . 4 1 8 9 % であつた。湿度 1 0 0 % の状態で 2 4 時間維持すると、水を吸収して質量が 2 0 % 増加した。

20

## 【 0 0 4 2 】

## 例 2 0

コハク酸マグネシウムメルドニウム ( 1 : 1 : 1 ; × 2 H<sub>2</sub>O ) 。 (メルドニウム - 酒石酸マグネシウム参照) 。 M p . 1 3 5 - 1 4 0 ( d e c o m p . ) 。 <sup>1</sup>H N M R スペクトル ( D<sub>2</sub>O ) , , p p m : 2 . 3 9 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub> C O O<sup>-</sup> ) ; 2 . 4 6 ( 4 H , s , - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - (succin.ac.) ) ; 3 . 2 2 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub>N ) ; 3 . 3 5 ( 9 H , s , M e<sub>3</sub>N<sup>+</sup> ) 。 認定結果、% : C 3 6 . 6 6 ; H 7 . 2 8 ; N 8 . 3 7 。 計算結果、% : C 3 7 . 2 3 ; H 6 . 8 7 ; N 8 . 6 8 。 当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 1 0 . 1 2 1 5 % であつた。湿度 1 0 0 % の状態で 2 4 時間維持すると、水を吸収して質量が 2 0 % 増加した。

30

## 【 0 0 4 3 】

## 例 2 1

クエン酸マグネシウムメルドニウム ( 1 : 1 : 1 ; × 2 H<sub>2</sub>O ) 。 (メルドニウム - 酒石酸マグネシウム参照) 。 M p . 1 9 5 - 2 0 0 ( d e c o m p . ) 。 <sup>1</sup>H N M R スペクトル ( D<sub>2</sub>O ) , , p p m : 2 . 4 8 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub> C O O<sup>-</sup> ) ; 2 . 7 5 ( 4 H , d d , 2 × C H<sub>2</sub>(citr.) ) ; 3 . 2 6 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub>N ) ; 3 . 3 4 ( 9 H , s , M e<sub>3</sub>N<sup>+</sup> ) 。 認定結果、% : C 3 6 . 5 8 ; H 6 . 0 9 ; N 6 . 9 6 。 計算結果、% : C 3 6 . 3 4 ; H 6 . 1 0 ; N 7 . 0 6 。 当初、試料中の H<sub>2</sub>O 含有量は 9 . 4 5 % であつた。湿度 1 0 0 % の状態で 2 4 時間維持すると、試料は拡散した。

40

## 【 0 0 4 4 】

## 例 2 2

クエン酸メルドニウム ( 1 : 1 ) 。 M p . 9 0 - 9 5 ( d e c o m p . ) 。 <sup>1</sup>H N M R スペクトル ( D<sub>2</sub>O ) , , p p m : 2 . 5 6 ( 2 H , t , C H<sub>2</sub> C O O<sup>-</sup> ) ; 2 . 8 5

50

(4 H, dd, 2 × CH<sub>2</sub>(citr.)) ; 3.28 (2 H, t, CH<sub>2</sub>N) ; 3.35 (9 H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>)。

【0045】

例23

クエン酸メルドニウム(2:1)。Mp. 101 - 107 (decomp.)。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O), ppm: 2.51 (4 H, t, 2 × CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>) ; 2.81 (4 H, dd, 2 × CH<sub>2</sub>(citr.)) ; 3.26 (4 H, t, 2 × CH<sub>2</sub>N) ; 3.35 (18 H, s, 2 × Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>)。

【0046】

例24

コハク酸メルドニウム(1:1)。Mp. 95 - 100 (decomp.)。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O), ppm: 2.51 (2 H, t, CH<sub>2</sub>(meldon.)) ; 2.60 (4 H, s, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(succin.ac.)) ; 3.27 (2 H, t, CH<sub>2</sub>(meldon.)) ; 3.35 (9 H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>)。

【0047】

例25

コハク酸メルドニウム(2:1)。Mp. 103 - 107 (decomp.)。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O), ppm: 2.47 (4 H, t, 2 × CH<sub>2</sub>(meldon.)) ; 2.59 (4 H, s, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(succin.ac.)) ; 3.29 (4 H, t, 2 × CH<sub>2</sub>(meldon.)) ; 3.35 (18 H, s, 2 × Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>)。

【0048】

例26

アジピン酸メルドニウム(2:1)。Mp. 110 - 114 (decomp.)。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O), ppm: 1.55 - 1.70 (4 H, m, 2 × CH<sub>2</sub>(adip.)) ; 2.28 - 2.39 (4 H, m, 2 × CH<sub>2</sub>(adip.)) ; 2.45 (4 H, t, 2 × CH<sub>2</sub>(meldon.)) ; 3.24 (4 H, t, 2 × CH<sub>2</sub>(meldon.)) ; 3.34 (18 H, s, 2 × Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>)。

【0049】

例27

酒石酸メルドニウム(1:1)。Mp. 100 - 107 (decomp.)。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O), ppm: 2.57 (2 H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>) ; 3.29 (2 H, t, CH<sub>2</sub>(meldon.)) ; 3.35 (9 H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>) ; 4.55 (2 H, s, CH(tart.ac.))。

【0050】

例28

乳酸メルドニウム(1:1)。Mp. 110 - 114 (decomp.)。<sup>1</sup>H NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O), ppm: 1.33 - 1.48 (3 H, m, Me(lact.ac.)) ; 2.50 (2 H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>) ; 3.26 (2 H, t, CH<sub>2</sub>(mildr.)) ; 3.35 (9 H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>) ; 4.21 (1 H, q, CH(lac.ac.))。

【0051】

本発明はまた、薬学的活性物質として本文中で説明したメルドニウム塩を少なくとも一つと、薬剤の剤形の生産において用いられる、薬学的に受容可能な固体または液体の賦形剤を含む、薬学的製剤に関するものでもある。経口投与のための剤形を生産するのに適した固体製剤、ならびに特許請求の範囲に記載された塩および賦形剤を含むシロップおよび溶液が望ましい。

【0052】

複数または単数の活性物質を、錠剤、カプレット、丸薬、顆粒剤、粉薬またはカプセルの中に挿入する場合には、メルドニウム塩の含有量を、錠剤、カプレット、丸薬、カプセル一つ当たりまたは粉薬や顆粒剤の一部当たりに0.5 gから5 gにする。

【0053】

10

20

30

40

50

以下の例は、非限定的なものであるが、固体製剤のための塩を薬学的に製剤する方法を説明している。

## 【 0 0 5 4 】

例 2 9 錠剤の製造のための製剤

本発明によるメルドニウム塩	5 0 0 m g
澱粉	2 0 m g
タルク	1 0 m g
ステアリン酸カルシウム	1 m g
合計	5 3 1 m g

## 【 0 0 5 5 】

以下の例は、非限定的なものであるが、カプセルの製造に適した組成物を説明している。

## 【 0 0 5 6 】

例 3 0

本発明によるメルドニウム塩	5 0 0 m g
澱粉	6 6 m g
タルク	2 6 m g
ステアリン酸カルシウム	3 m g
合計	6 0 2 m g

## 【 0 0 5 7 】

複数または単数の活性物質を、注射で、またはドロップ、シロップもしくは飲料により経口で投与する場合には、薬学的製剤は、0.5重量%から60重量%の本発明によるメルドニウム塩、および例えば蒸留水、等張液、グルコースまたは緩衝液、あるいはそれらの混合物のような、薬学的に許容可能な溶媒を含む。

## 【 0 0 5 8 】

以下の例は、非限定的なものであるが、注射による投与または/および経口投与のための塩を薬学的に製剤する方法を説明している。

## 【 0 0 5 9 】

例 3 1

注射のための製剤	
本発明によるメルドニウム塩	5 0 0 m g
注射のための水	5 m l

## 【 0 0 6 0 】

例 3 2

シロップの製剤：

本発明によるメルドニウム塩	2 5 . 0 0 m g
pヒドロキシ安息香酸メチル	0 . 2 0 - 0 . 6 0 g
pヒドロキシ安息香酸プロピル	0 . 0 1 - 0 . 1 g
プロピレングリコール	6 . 1 5 - 8 . 3 0 g
ソルビット	1 2 0 . 0 0 - 1 5 0 . 5 0 g
グリセリン	1 0 . 0 0 - 1 5 . 0 0 g
精製水	1 0 8 m l
合計	2 5 0 m l

## 【 0 0 6 1 】

複数または単数の活性物質を経皮投与する場合には、クリーム、ゲル、溶液、軟膏または膏薬中の活性物質の含有量は、0.5重量%から40重量%とする。

## 【 0 0 6 2 】

以下の例は、非限定的なものであるが、経皮投与を(局所的/局部的に)行うために、塩を薬学的に製剤する方法を説明している。

## 【 0 0 6 3 】

10

20

30

40

50

## 例 3 3

ゲルの製剤：

本発明によるメルドニウム塩	10.00%
澱粉グリコール酸ナトリウム（タイプC）	4.00
プロピレングリコール	2.00
フマル酸	0.40
精製水	83.40

## 【0064】

これらの塩の投与を直腸から行う場合には、座薬または微小浣腸剤中の塩の含有量は、0.5重量%から40重量%を占めるものとする。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 47/12 (2006.01) A 6 1 K 47/12

(72)発明者 ビルマン, アナトリジュ  
ラトビア共和国, エルプイ - 1 0 5 8 リガ, オゾルシエマ ストリート, 4 6 / 3 - 1 5

審査官 宮田 和彦

(56)参考文献 特開昭64 - 0 0 0 0 5 9 ( J P , A )  
特開昭55 - 5 0 1 6 5 6 ( J P , A )  
国際公開第97 / 0 0 6 7 9 5 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C07C  
A61K 31/205  
A61K 47/12  
A61P 9/10