

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3734531号

(P3734531)

(45) 発行日 平成18年1月11日(2006.1.11)

(24) 登録日 平成17年10月28日(2005.10.28)

|                       |                  |                |
|-----------------------|------------------|----------------|
| (51) Int. Cl.         |                  | F I            |
| <b>C O 7 D 401/12</b> | <b>(2006.01)</b> | C O 7 D 401/12 |
| <b>A 6 1 K 31/55</b>  | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/55  |
| <b>A 6 1 P 9/08</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 9/08   |
| <b>A 6 1 P 25/28</b>  | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 25/28  |

請求項の数 1 (全 7 頁)

|   |   |
|---|---|
| <p>(21) 出願番号 特願平7-163341<br/> (22) 出願日 平成7年6月29日(1995.6.29)<br/> (65) 公開番号 特開平9-12573<br/> (43) 公開日 平成9年1月14日(1997.1.14)<br/> 審査請求日 平成14年1月15日(2002.1.15)</p> | <p>(73) 特許権者 303046299<br/> 旭化成ファーマ株式会社<br/> 東京都千代田区神田美土代町9番地1<br/> (72) 発明者 川久保 弘<br/> 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1<br/> 旭化成工業株式会社内<br/> (72) 発明者 杉 智和<br/> 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1<br/> 旭化成工業株式会社内<br/> <br/> 審査官 榎本 佳予子</p> |
|---|---|

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1 - (5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩3水和物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の性質を有することを特徴とする1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン塩酸塩3水和物。

(1) 水分含量

14.0 ~ 15.5% 付近 (カールフィッシャー法)

(2) 赤外吸収スペクトル (ヌジヨール法)

1630、1598、1150  $\text{cm}^{-1}$  付近の吸収

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、成形性に優れた性質を有し、かつ製造において簡便に得られる1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン [1 - (5 - isoquinolinesulfonyl) homopiperazine] 塩酸塩の新規な3水和物に関する。

【0002】

【従来の技術】

1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン (以下 [ファスジル] と略称する) は旭化成工業株式会社で発見されたイソキノリンスルホン酸アミド化合物であり、その製造法としては種々の方法が知られている [特開昭61-227581号公報、USP4,634,770号明細書、EP公告0,187,371号明細書等]。その塩酸塩 (塩酸

ファスジル)は水に易溶な、融点 $217 \sim 223^\circ$ の無水結晶である。

【0003】

塩酸ファスジルは優れた血管拡張作用を有し、経口投与製剤や注射投与製剤として用いられるエリル注(登録商標;旭化成工業株式会社)との商品名で、くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状の改善等を目的として臨床適用されている。その用法・用量は通常、成人には塩酸ファスジルとして1回30mgを適当量の電解質液または糖液に希釈し、1日2~3回、30分間かけて点滴静注する。本剤の投与は、くも膜下出血術後早期に開始し、2週間投与することが望ましく、30mg/アンプルを1日3回静注投与するものである。

【0004】

ところで塩酸ファスジルの結晶としては、無水結晶が報告されているにすぎず、その無水結晶は、1%以下の水分を含有し、赤外分光光度計による赤外吸収スペクトルは図1に示す通りであって、 $1618\text{ cm}^{-1}$ 付近(イソキノリン骨格に基づく骨格振動、aromatic)、 $1588\text{ cm}^{-1}$ 付近(イソキノリン骨格に基づく骨格振動、aromatic)、 $1338\text{ cm}^{-1}$ 付近(スルホンアミドの逆対称伸縮振動、antisymmetricS02)、 $1160\text{ cm}^{-1}$ 付近(スルホンアミドの対称伸縮振動、symmetricS02)の各波数に特徴的な赤外吸収スペクトルを有する。

【0005】

また熱分析(理学電気工業製;TAS-200)においても塩酸ファスジル無水結晶は図2に示す通りであって、無水結晶特有の融点での吸熱ピークのみを示した。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、従来技術で得られる塩酸ファスジル無水結晶は錠剤化する時、良好な成形性(錠剤硬度)を得るためには高い打錠圧が必要である。また、塩酸ファスジル無水結晶はその原体特性として特異な味(苦み)を有しているため製剤化においてフィルムコーティングが必要であり、そのためには錠剤特性として高い硬度が要求される。

【0007】

従って、塩酸ファスジルの無水結晶を用いて高含量製剤(錠剤)を製造する場合、良好な硬度を付与させるためには多量の崩壊剤が必要となり、大きな製剤にする必要があった。

【0008】

【課題を解決するための手段】

かかる実情において本発明者らは、前記問題点を解決すべく種々検討したところ、従来の無水結晶以外の新しい結晶が存在し、その結晶は成形性が良好で、製剤化(錠剤化)において極めて良好な結果を示した。この結晶は塩酸ファスジルの3水和物であり約14.0~15.5重量%(カールフィッシャー法;以下、単に%で示す)(理論値14.2%)の水分を含有し、赤外分光光度計による赤外吸収スペクトル(ヌジヨール法、以下同じ)は図3に示す通りであって、 $1630\text{ cm}^{-1}$ 付近(イソキノリン骨格に基づく骨格振動、aromatic)、 $1598\text{ cm}^{-1}$ 付近(イソキノリン骨格に基づく骨格振動、aromatic)、 $1340\text{ cm}^{-1}$ 付近(スルホンアミドの逆対称伸縮振動、antisymmetricS02)、 $1150\text{ cm}^{-1}$ 付近(スルホンアミドの対称伸縮振動、symmetricS02)の各波数に特徴的な赤外吸収スペクトルを示すことから、特に従来の無水結晶に比較して $1630$ 、 $1598$ 、 $1150\text{ cm}^{-1}$ 付近に特徴的差異を有し、また熱分析においても塩酸ファスジル3水和物は図4に示す通り、3水和物特有の吸熱ピークを示すことを見いだした。

【0009】

本発明は上記の知見に基づいて完成されたもので、次の性質を有することを特徴とする塩酸ファスジル3水和物を提供するものである。

(1)水分含量

14.0~15.5%付近(カールフィッシャー法)

(2)赤外吸収スペクトル(ヌジヨール法)

$1630$ 、 $1598$ 、 $1150\text{ cm}^{-1}$ 付近の吸収

10

20

30

40

50

本発明の塩酸ファスジル3水和物を得るに当たっては、例えば、上記の化学合成法に関する文献に記載の方法によって製造することができる塩酸ファスジルの無水粗結晶を、例えば40～80の温水に40～50%の濃度になるように溶解し、その溶解液をメンブランフィルターで濾過後、0～5の温度条件下で2日間攪拌、冷却晶析する。この析出した結晶を20～25で乾燥することにより本発明の結晶である塩酸ファスジルの3水和物を製造できる。

#### 【0010】

この様にして得られた塩酸ファスジルの3水和物はマウス(雄性)経口急性毒性試験においてLD<sub>50</sub>が300～350mg/kgであり、ラット(雄性)経口急性毒性試験においてのLD<sub>50</sub>が370～420mg/kgであった。一方、薬効面でイヌにおける大腿動脈および椎骨動脈血流量増加を静脈内投与0.3mg/kgで測定したところ大腿動脈の血流量増加は41%、椎骨動脈の血流量増加は187%みられ良好な結果を示した。

10

#### 【0011】

##### 【実施例】

次いで参考例、実施例および試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は何らこれらによって限定されるものではない。

#### 【0012】

##### 【参考例】

ホモピペラジン(8.8kg)のクロロホルム溶液(40l)に、5-イソキノリンスルホニルクロリド(5.0kg)のクロロホルム溶液(40l)を氷冷下、1時間で滴下した。氷冷下、さらに1時間攪拌反応させた後、反応液を2N塩酸水溶液で抽出した。水層を10%水酸化ナトリウム水溶液でpH10とし、クロロホルム(80l)で抽出した。クロロホルム層は水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(ワコーゲルC-200)150kg、展開溶剤5%メタノール/クロロホルム(体積比)を用いるカラムクロマトグラフィーによって分離し、ファスジル(6.01kg, 89%)を得た。

20

元素分析値( )内理論値

C 57.59%(57.71%), H 5.92%(5.88%), N 14.29%(14.42%), S 10.83%(11.00%)

このファスジル2.0kgをメタノール(10l)に懸濁させ、水(10l)および1N塩酸水溶液6.57lを加え、40に加温し溶解させた。溶液を減圧下乾固し、水:メタノール(容積比2:1)5lで再結晶し、析出した塩酸ファスジルを120、8時間乾燥することによって塩酸ファスジル(2.01kg, 89%)を得た。

30

元素分析値( )内理論値

C 51.01%(51.29%), H 5.47%(5.53%), N 12.80%(12.82%), S 10.14%(9.78%), Cl 10.53%(10.81%)

本品の水分含量は0.33%を示し、赤外吸収スペクトルは図1に、また熱分析結果を図2に示した様に、無水結晶特有の分析結果を示したものであり塩酸ファスジルの無水粗結晶を得た。

40

#### 【0013】

##### 【実施例】

上記参考例で得られた塩酸ファスジル無水結晶210gを50に加温した水525mlに溶解し、メンブラン(0.8μm)フィルターで濾過した後、濾液を5に保ち、2日間攪拌させることによって冷却晶析した。その析出した結晶を吸引濾過後、25で6時間乾燥し、塩酸ファスジル3水和物190g(収率78%)を得た。

#### 【0014】

本品の水分含量は14.0%～15.5%(カールフィッシャー法理論値14.2%)を示し、赤外吸収スペクトルは図3に、また熱分析においても図4に示す様に、3水和物特有の分析結果を示すものである。

50

## 【 0 0 1 5 】

## 【 試験例 1 】

本発明の塩酸ファスジル 3 水和物および無水結晶 2 0 0 m g を各打錠圧 ( 4 0 0 ~ 1 4 0 0 k g ) で打錠し、その錠剤硬度を測定 ( 岡田精工製の硬度計にて測定 ) することによって 3 水和物と無水結晶の成形性を比較検討した。

その結果を表 1 および図 5 ( 図中、 - は 3 水和物、 - は無水結晶の場合を示す ) に示した。

## 【 0 0 1 6 】

## 【 表 1 】

( k g )

10

| 打錠圧<br>(kg) | 無 水 結 晶 |      |      | 3 水 和 物 |      |      |
|-------------|---------|------|------|---------|------|------|
|             | 1       | 2    | 平均   | 1       | 2    | 平均   |
| 4 0 0       | 0. 6    | 0. 9 | 0. 8 | 4. 0    | 4. 8 | 4. 4 |
| 6 0 0       | 2. 8    | 3. 5 | 3. 2 | 8. 7    | 8. 5 | 8. 6 |
| 8 0 0       | 5. 8    | 4. 9 | 5. 4 | 8. 5    | 8. 4 | 8. 5 |
| 1 0 0 0     | 6. 4    | 6. 6 | 6. 5 | 8. 3    | 8. 9 | 8. 6 |
| 1 2 0 0     | 6. 9    | 7. 5 | 7. 2 | 8. 5    | 8. 1 | 8. 3 |
| 1 4 0 0     | 8. 6    | 8. 0 | 8. 3 | 8. 9    | 8. 4 | 8. 7 |

20

30

## 【 0 0 1 7 】

この表 1 および図 5 から明らかな通り、無水結晶では打錠圧の増加に伴い錠剤硬度が上昇するものの 8 k g の錠剤硬度を得るためには 1 4 0 0 k g の打錠圧が必要であった。一方、3 水和物は低い打錠圧より高い錠剤硬度を示し、良好な成形性を示した。

40

## 【 発明の効果 】

本発明の塩酸ファスジル 3 水和物は、錠剤化において成形性に優れた性質を有し、製造において簡便に得られる結晶形である。また、高含量製剤においても小型で服用の簡便な製剤 ( 錠剤 ) を製造可能である。

## 【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 図 1 は、塩酸ファスジル無水結晶の赤外吸収スペクトル図である。

【 図 2 】 図 2 は、塩酸ファスジル無水結晶の熱分析チャート図である。

【 図 3 】 図 3 は、塩酸ファスジル 3 水和物の赤外吸収スペクトル図である。

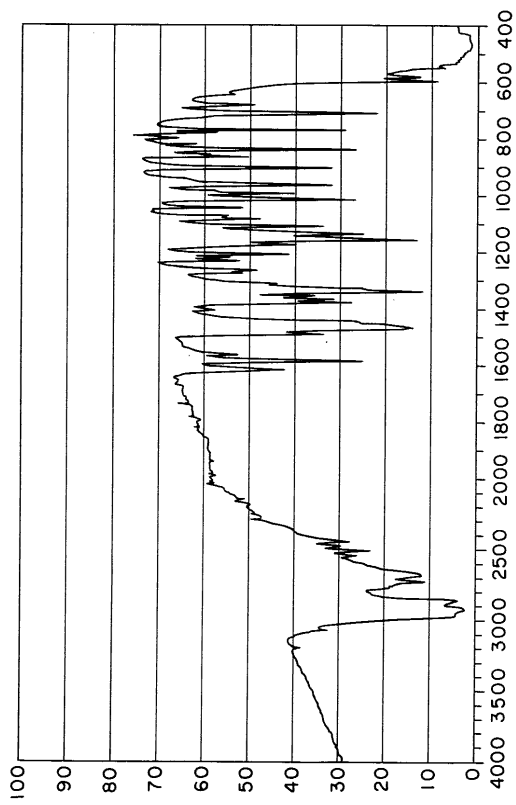
【 図 4 】 図 4 は、塩酸ファスジル 3 水和物の熱分析チャート図である。

【 図 5 】 図 5 は、塩酸ファスジル無水結晶および 3 水和物の打錠圧と錠剤硬度との相関図

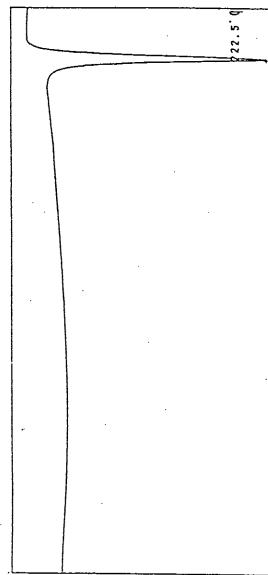
50

である。

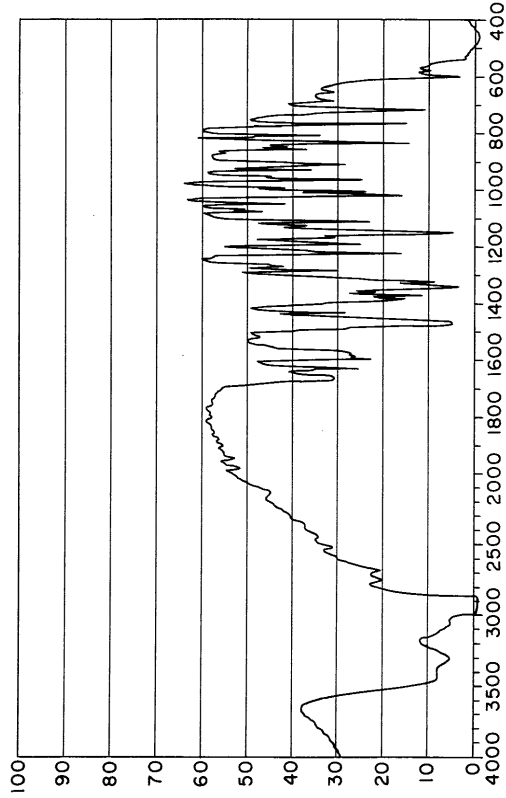
【 図 1 】



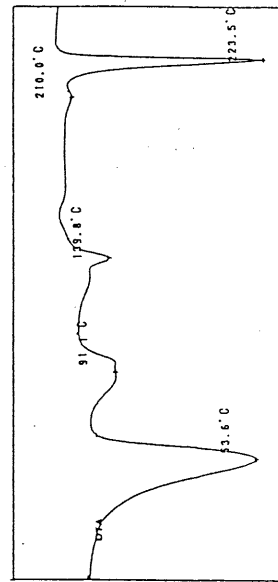
【 図 2 】



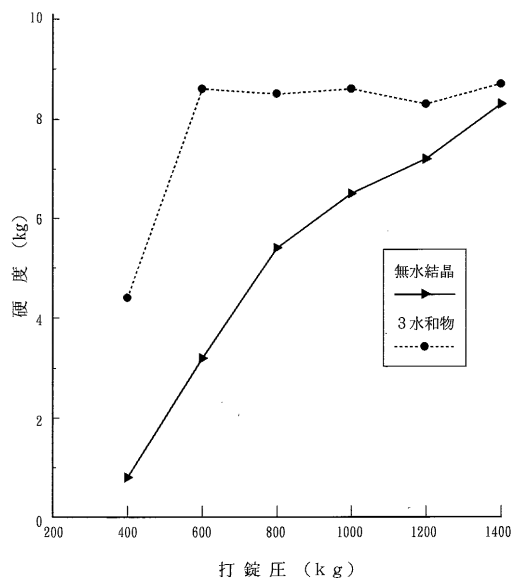
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開昭61-227581(JP,A)

特開平07-41424(JP,A)

特開平06-80569(JP,A)

ANRI Morikawa, 5-Isoquinolinesulfonamide Derivatives. III. Synthesis and Vasodilatory Activity of 1-(5-Isoquinoline, Chem. Pharm. Bull., 1992年, Vol.40, No.3, Pages 770-773

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D401/12

A61K 31/55

CA(STN)

REGISTRY(STN)