

圖 2

公 告 本

I286129

修正
 補充 本94年3月4日

申請日期	91. 6. 27
案 號	091114166
類 別	C _{7C} ^{217/94} , 213/10, A61K ^{31/15}

A4
C4

中文說明書替換頁(94年3月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	苯基乙醇胺之結晶形式，其製備及含其之醫藥組合物
	英 文	"CRYSTALLINE FORM OF A PHENYLETHANOLAMINE, ITS PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING IT"
二、發明 創 作 人	姓 名	1. 安東尼 卡倫 ANTOINE CARON 2. 奧利佛 莫尼爾 OLIVIER MONNIER 3. 莎賓娜 歐伯特 SABRINA OBERT
	國 籍	1.-3.均法國 FRANCE
	住、居所	1. 法國蒙特巴辛市卡米安東尼葛瑞大道2號 2 CAMI D'ANTONEGRE, FR-34560 MONTBAZIN, FRANCE 2. 法國維里維拉克市包杉街20號 20 ROUTE DE POUSSAN, FR-34560 VILLEVEYRAC, FRANCE 3. 法國索米爾市派拉索尼街890號 890 BIS CHEMIN DE PAILLASSONNE, FR-30250 SOMMIERES, FRANCE
三、申請人	姓 名 (名 稱)	法商賽諾菲-安萬特公司 SANOFI-AVENTIS
	國 籍	法國 FRANCE
	住、居所 (事務所)	法國巴黎市法蘭西大道174號 174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE
	代 表 人 姓 名	伊莉莎白 紹瑞特-里麥崔 THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

裝 訂 線

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	4.傑洛米 洛奇 JEROME ROCHE 5.伊莎貝拉 麗茲 ISABELLE ZIRI
	國 籍	4.5.均法國 FRANCE
三、申請人	住、居所	4.法國普拉迪里茲市巴洛尼街545號 545 AVENUE DES BARONNES, FR-34730 PRADES LE LEZ, FRANCE 5.法國蒙沛黎爾市布瑞魁特街16號 16 IMPASSE DES BRIQUETIERS, FR-34070 MONTPELLIER, FRANCE
	姓 名 (名 稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 名 姓 名	

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

法國 2001年06月28日 0108562 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ， 寄存號碼：

裝
訂
線

五、發明說明 (1)

修正
補充 本93年9月3日

本發明之主題係為一種 [(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基] 乙酸乙酯鹽酸鹽之新的結晶形式--在下文中係以B晶型表之，以及其製備與含其之醫藥組合物。

此化合物(根據正式之命名法亦稱之為N-[(2S)-7-乙氧羰基甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基]-(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺鹽酸鹽)以及熟知之SR 58611A，其製備以及對於小腸肌肉運動之活性皆揭示於歐洲專利第303546號之實例12。其後，該化合物亦顯示對於中樞神經系統具有特殊之活性，預期可作為抗憂鬱劑之使用(歐洲專利第0489640號)。

此化合物已知具有三種多晶型之晶型，I，II以及III，在下文中分別以A晶型、B晶型，以及C晶型表示，其中B晶型在工業級之藥劑製劑上具有其物理特性之優勢。

歐洲專利第0303546號之實例12中之化合物SR 58611A係為一種具有玻璃光澤之固體(其熔點未定)，其旋光值為 -72.9° ($c=0.5\%$ ，甲醇)，具有四個 ^1H NMR位移，以及三個IR之特徵波峰。其後，此化合物被發現係以三種多晶型之A、B以及C晶型之混合物存在，該混合物可能多數為A晶型，因其顯示 1230 cm^{-1} 之吸收波峰係為A晶型特有(事實上，根據更精準之測量值應為 1260 cm^{-1})。

此化合物SR 58611A之三種多晶型A、B以及C晶型可以清楚地區別之：以示差掃描熱量分析儀(Differential Scanning Calorimetry (DSC))測得之熔點：

五、發明說明 (2)

修正
補充
本93年9月3日

- A 晶型 (或 I 晶型) : M.p. = 158+/-2°C
- B 晶型 (或 II 晶型) : M.p. = 129+/-2°C
- C 晶型 (或 III 晶型) : M.p. = 120+/-2°C

紅外光譜 (Infrared spectra) , 特徵吸收波峰 :

- A 晶型 : 2816 cm^{-1} , 2740 cm^{-1} , 1745 cm^{-1} , 1206 cm^{-1}
- B 晶型 : 2780 cm^{-1} , 2736 cm^{-1} , 1722 cm^{-1} , 1211 cm^{-1}
- C 晶型 : 2801 cm^{-1} , 2750 cm^{-1} , 1760 cm^{-1} , 1200 cm^{-1}

同樣地 , 其個別之 X-ray 粉末繞射線圖係為專一。

因此 , 本發明之主題係為 [(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基] 乙酸乙酯鹽酸鹽之 B 晶型 , 該晶型具有下列特殊之物理特徵 :

- 特性 IR 吸收波峰 (cm^{-1}) : 2780 , 2736 , 1722 , 1211 ;
- 熔點 : 129+/-2°C ;
- X-ray 粉末繞射線圖之特性線 (0.1(2 θ) 之範圍內) : 7.69 , 9.83 , 13.95 , 16.58 , 18.70 , 20.40 , 21.57 , 23.40 , 24.15 及 25.64 。

本化合物尤其係特徵於附加之圖 1 與圖 2 :

- 圖 1 陳述如本發明之化合物之紅外光譜 ; 以及
- 圖 2 陳述 B 晶型化合物之 X-ray 粉末繞射線圖 (以 θ/θ 組態 , Cu K α 1 為能源獲取 , 後分光單色儀 (rear monochromator)) 。

於特佳之實施例中 , 本發明提供 SR 58611A 之 B 晶型 , 其本質上無其他多晶體形式。

本發明亦包含一種製備根據本發明之化合物之製備方法 , 其包含 : 於 40 至 70°C 之溫度範圍內 , 將一種含有濃

五、發明說明 (3)

修正
補充 本93年9月3日

縮鹽酸之溶液加入以異丙醇、2-甲基異丙醇以及異丁醇三者擇一為溶劑之[(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽溶液；其係以少量之B晶型為晶種引發結晶作用。然後逐漸冷卻該溶液。

結晶作用係以溫度50至70°C進行較佳。

該溶劑係以異丙醇較佳。

濃縮之鹽酸可以為一般重量比為35至38%之市售鹽酸。

本發明之化合物亦可以再結晶作用之製備方法製備，其係指將未加工晶型亦或結晶型式混合物存在之[(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽懸浮於異丙醇、2-甲基異丙醇亦或異丁醇；該結晶作用係於周圍溫度至70°C之溫度範圍進行，且懸浮液係保持於恆溫之狀態直至結晶轉變為B晶型。

為了引起所欲得之特定成晶作用，少量之B晶型之引入係有利於再結晶作用之促成。縱使無可利用之起始劑，仍然可以在充分之時間將包含有其他結晶型式或混合物之懸浮液保存於如上所述之酒精中轉換B晶型，其溫度介於周圍溫度以及低於酒精沸點之溫度之間。

根據另一種替代的方法，本發明之產品可透過加熱溶於有機溶劑之[(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽溶液之方式製備之，其中該有機溶劑如酒精或酮；將該溶液加熱至溫度45

五、發明說明(4)

°C 到 70°C 之間，藉由蒸發亦或蒸餾以濃縮溶液，接著攪拌冷卻該溶液至溫度為 10°C 到 40°C 之間。

事實上，B 晶型意外地被證實在室溫下係熱力學最為穩定之晶型 - 更常見地為溫度小於或等於 70°C 的情況下；不管其所使用之溶劑為何(見實例 3 或 4)，在特定之溫度與充分之長時間內，將 A 晶型與 C 晶型亦或其混合物保持於溶液亦或懸浮液中，可使其轉變為 B 晶型。進一步而言，除了為了獲取更高純度與更均質之產物外，更由於於異丙醇中製備 B 晶型可獲取較高之產率；因其達成係與結晶作用、過濾、乾燥等皆有關。

下列實例闡明本發明。

實例 1：SR58611 (SR58611A) 鹽酸鹽 B 晶型之製備

於周圍溫度下，將 1 當量之濃縮鹽酸加入溶於異丙醇且濃度為 100 g/l 於 SR58611 鹼(根據 EP 0303546 所得)。該混合物攪拌加熱至 70°C 以溶解可能已經形成之晶種，並且以線性梯度將之冷卻至 50°C (+/- 2°C)。一旦到達該溫度，即加入 2% B 晶型之 SR58611A 以起始結晶作用。於恆溫狀態下，持續攪拌該懸浮液一個小時，並接著以控制之冷卻梯度冷卻該媒質至 20°C 以儘可能地獲得大於 90% 之 B 晶型產物。該產物係以過濾，及以異丙醇洗滌之方式從水溶液分離出來，並且以 50°C 減輕乾燥以獲得 B 晶型之 SR58611A 鹽酸鹽，其熔點為 125-130°C。IR 光譜可證實。

實例 2：SR58611 (SR58611A) 鹽酸鹽之再結晶

根據歐洲專利 0303546 獲取 SR58611 鹽酸鹽(200 g)，其

五、發明說明 (5)

係為多晶型之混合物；將之溶解於80°C 1.6升之異丙醇中，將2%之CX活性碳(相對於加入之SR57811A之質量)加入懸浮液中，於80°C攪拌15分鐘。接著將該活性碳濾出，且蒸餾出407 volumes之異丙醇以濃縮該濾出液(filtrate)。

當蒸餾完成時，將該同質混合物以線性冷卻梯度-20°C/hr攪拌(Impeller - P/V = 120 W/cm³)冷卻至60°C。一旦溫度達到60°C，即在媒質中加入2% (加入之SR58611A質量比) SR58611A之B晶型異丙醇懸浮液。

繼保持於晶合作用溫度(seeding temperature) 1小時之恆溫狀態後，以線性冷卻梯度-10°C/h將該懸浮液冷卻至20°C。

過濾分離出該產物，以異丙醇洗滌(1 x 400 ml)之，並置於50°C減壓乾燥之，以獲得熔點為125-130°C之B晶型SR58611鹽酸鹽(190 g)。

實例3：SR58611A多晶型混合物至B晶型之動能轉變

將多晶型之SR58611鹽酸鹽(4.46 g)懸浮於室溫之0.3公升之異丙醇。將其保持於70小時恆溫狀態後，該懸浮液即含有大於96%之B晶型SR58611鹽酸鹽。IR光譜以及X-ray繞射可證實。

實例4：SR58611A多晶型混合物至B晶型之動能轉變

將多晶型之SR58611鹽酸鹽(95.2 g)懸浮於70°C之0.3公升之異丙醇。將其保持於12.5小時恆溫狀態後，該懸浮液即含有大於98%之B晶型SR58611鹽酸鹽。IR光譜以及X-ray繞射可證實。

五、發明說明 (6)

實例5：B晶型SR58611A之工業級製備

將 24.7 kg 之 SR58611A (m.p = 159°C) 多晶型混合物與 185 公升之異丙醇載入充滿氮氣之乾燥反應器中，並加熱至 75°C (完全溶解之溫度係為 68°C)。接著加入 0.49 kg 之 CX 活性碳以及 5 公升之異丙醇，並將溫度提高至 80°C，30 分鐘。以 7 公升之溶劑潤濕容器，過濾以保持於氮氣壓力 75 至 78°C 之內含物，並且繼續保持該媒質於 78°C 十分鐘，接著於大氣壓力下濃縮 99 公升之殘留體積時間大約超過 1 小時。將該媒質冷卻至 60°C (冷卻速率為 4°C/min)，立即加入 0.5 kg 溶於 2.5 公升異丙醇之起始劑 (initiztor) (B 晶型)，並將該媒質保持於 60°C 1 小時。將該媒質冷卻至 20°C (速率為 0.2°C/min)，接著過濾；以 25 公分 5 之異丙醇洗滌該過濾之產物，並以 40°C 低壓乾燥，然後轉以 70°C 乾燥至流失重量比小於 1% 為止。至此，獲得 23.5 kg 之預期產物 (產率為 93.3%)。IR 光譜以及 X-ray 繞射可經證實。

實例6：乾燥比較

以少於 2 小時之時間，以攪動過濾乾燥器 A 晶型之 SR58611A 之濾餅會導致結晶型式之改變，使其濾餅之產物變成 90% 之 C 晶型。因此必須將其以高於 60°C 之溫度持續以攪動方式乾燥大約 48 小時，以將之回復為 A 晶型。

B 晶型具有於乾燥時不轉變晶型之優點，進一步而言，所獲得之該結晶該形狀 (厚六角片晶體) 使其濾餅減少殘存潮濕內含物之可能性，其含水量少於 20%；事實上，其結晶形狀幫助可作為醫藥活性成分之該產物之乾燥。

五、發明說明(7)

實例7：醫藥組合物

如本發明之產物之施藥可以作為憂鬱症之治療，其劑量依據症狀之嚴重程度以及病患之體重為基礎在100至800 mg/day (以基劑(base)計算)之範圍內，更特定言之係300至600 mg/day。

典型之藥劑型式為藥片，其中包含糖衣片，亦或明膠膠囊。以明膠膠囊為例，其由100至200 mg之活性成分(active principle)(其為基劑，分別對應於109.0與218.0 mg之鹽酸)：

SR58611A, B晶型	100	200
單水乳糖(Lactose monohydrate)	330.5 (q.s.)	217.3
羥丙基纖維素 (Hydroxypropylmethylcellulose)	4.2	8.4
硬脂酸鎂(Magnesium stearate)	6.3	6.3
總和(mg)	450	450

四、中文發明摘要(發明之名稱： 苯基乙醇胺之結晶形式，其製備及含其之醫藥組合物)

修正
補充 本93年9月3日

本發明之主題係一種有用之藥劑，其係 [(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基] 乙酸乙酯鹽酸鹽之 B 晶型，具有下列物理特性：

- 特性 IR 吸收峰 (cm^{-1}) : 2780, 2736, 1722, 1211 ;
- 熔點 : $129 \pm 2^\circ\text{C}$;
- 粉末之 X-ray 繞射線圖之特性線 ($0.1(2\theta)$ 之範圍內) :
7.69, 9.83, 13.95, 16.58, 18.70, 20.40, 21.57, 23.40, 24.15, 25.64。

此產物可以從與鹼之鹽合化或以酒精再結晶鹽類獲得。

英文發明摘要(發明之名稱： "CRYSTALLINE FORM OF A PHENYLETHANOLAMINE, ITS PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING IT")

The subject-matter of the invention is the B form of ethyl [(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yloxy]acetate hydrochloride, of use as a medicament, which exhibits in particular the following physical characteristics:

- characteristic IR absorption peaks (cm^{-1}): 2780, 2736, 1722, 1211;
- melting point: $129 \pm 2^\circ\text{C}$;
- characteristic lines of the powder X-ray diffraction

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

英文發明摘要(發明之名稱:)

diagram (to within 0.1(20)): 7.69, 9.83, 13.95, 16.58,
18.70, 20.40, 21.57, 23.40, 24.15 and 25.64.

The product can be obtained by salification
of the base or recrystallization of the salt from an
alcohol.

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 本93年9月3日

1. 一種 [(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基] 乙酸乙酯鹽酸鹽之B晶型，其紅外線光譜具有下列特性波峰：2780，2736，1722，1211 cm^{-1} ，且其粉末之X-ray繞射線圖之特性線7.69，9.83，13.95，16.58，18.70，20.40，21.57，23.40，24.15及25.64。
2. 一種 [(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基] 乙酸乙酯鹽酸鹽之B晶型，其具有以示差掃描熱量分析儀 (Differential Scanning Calorimetry) 測得為 $129 \pm 2^\circ\text{C}$ 之熔點。
3. 一種製備根據申請專利範圍第1或2項之化合物之方法，其特徵為：於40至70°C之溫度範圍內，將一種含有濃縮鹽酸之溶液加入，以異丙醇，2-甲基異丙醇以及異丁醇三者擇一為溶劑之 [(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基] 乙酸乙酯溶液；結晶作用係以少量之B晶型為晶種引發，然後逐漸冷卻該溶液。
4. 根據申請專利範圍第3項之方法，其特徵為結晶化係以50至70°C之溫度實行之。
5. 根據申請專利範圍第3或4項之方法，其特徵為該溶劑係異丙醇。
6. 一種製備根據申請專利範圍第1或2項之化合物之方法，其特徵為 [(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基] 乙酸乙酯鹽酸鹽係懸浮於溫度為周圍溫度至70°C之異丙醇、2-甲基異丙醇或異丁醇，且保持該懸浮液於恆溫條件直至結晶轉變為B晶型為止。

六、申請專利範圍

7. 一種製備根據申請專利範圍第1或2項之化合物之方法，其特徵為[(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺]-5,6,7,8-四氫萘-2-基-氧基]乙酸乙酯鹽酸鹽溶液加熱至45至70℃，其中該溶液係以酒精或酮其一為有機溶劑；該溶液係以蒸發亦或蒸餾濃縮之，接著以持續地攪拌地將其冷卻至溫度為10至40℃。
8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其特徵為該溶劑為異丙醇。
9. 一種具有相關小腸肌肉運動及中樞神經系統之活性之醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1或2項之化合物作為活性成分，以及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
10. 一種具有相關小腸肌肉運動及中樞神經系統之活性之藥劑，其特徵為其包含如申請專利範圍第1或2項之化合物。

I286129 修正

公告本

第 091114166 號專利申請案
中文圖式替換頁(93 年 4 月)

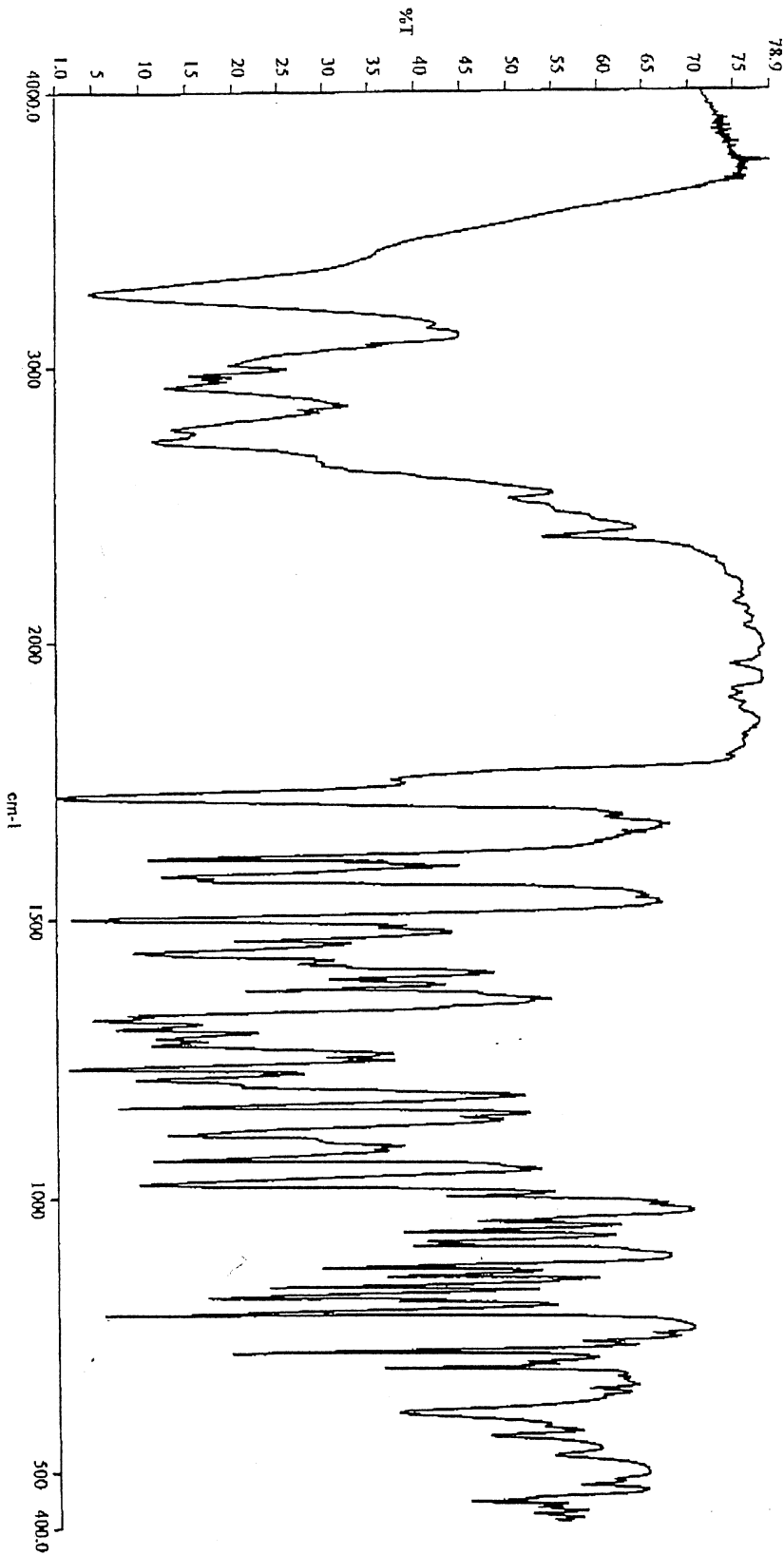


圖 1