



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101389604 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 21

(21) 申请号 200780006199. 7

(56) 对比文件

(22) 申请日 2007. 02. 26

CN 1451656 A, 2003. 10. 29, 说明书第 1 页第 1 段, 第 2 页第 10-12 行 .

(30) 优先权数据

0601747 2006. 02. 28 FR

CN 1665491 A, 2005. 09. 07, 权利要求 9.

US 20030158121 A1, 2003. 08. 21, 摘要 .

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 08. 21

审查员 龙巧云

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/FR2007/000334 2007. 02. 26

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/099216 FR 2007. 09. 07

(73) 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

(72) 发明人 G·科克雷尔 L·雷菲布伍尔

J-C·苏维 P·沃图亚特

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 张朔

(51) Int. Cl.

C07D 209/42 (2006. 01)

A61K 31/404 (2006. 01)

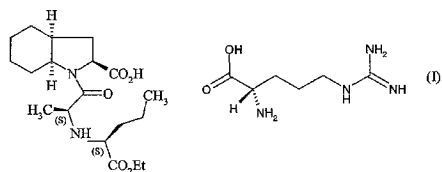
权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

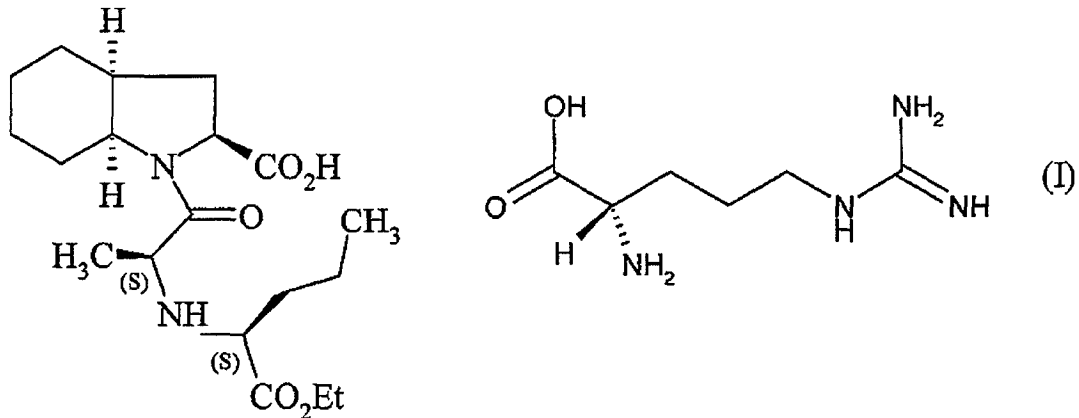
培哌普利精氨酸盐的 β 晶形、其制备方法和含有其的药物组合物

(57) 摘要

特征在于其粉末 X-射线衍射图的式 (I) 化合物的 β 晶形以及含有其的药物。



1. 式 (I) 培哌普利的 L- 精氨酸盐的  $\beta$  晶形的制备方法,



其中所述  $\beta$  晶形具有采用具有铜对阴极的衍射计测定和以晶面间距  $d$ 、布拉格角  $2\theta$ 、强度和以占最强线的百分数表示的相对强度表示的下列粉末 X- 射线衍射表：

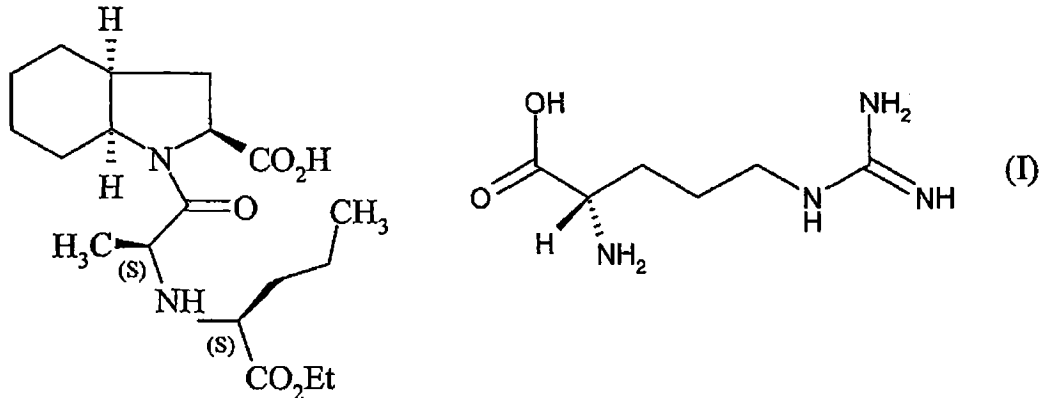
$2\theta$ 角 ( $^{\circ}$ )	晶面间距 $d$ ( $\text{\AA}$ )	强度	相对强度 (%)
4.29	20.58	2314	100.0
9.73	9.088	257	11.1
11.083	7.977	735	31.8
11.400	7.756	452	19.5
12.237	7.227	762	32.9
13.050	6.778	657	28.4
14.604	6.061	619	26.8
15.039	5.886	436	18.8
16.188	5.471	1025	44.3
19.168	4.627	1820	78.6
19.622	4.521	1016	43.9
21.666	4.098	1352	58.4
22.892	3.882	430	18.6
23.399	3.799	394	17.0
24.197	3.675	232	10.0
26.024	3.421	298	12.9
29.490	3.026	291	12.6

其中, 将培哌普利的 (L)- 精氨酸盐与甲苯或乙腈一起回流加热, 然后将所得晶体趁热滤出, 干燥。

## 培哌普利精氨酸盐的 $\beta$ 晶形、其制备方法和含有其的药物组合物

[0001] 本发明涉及式 (I) 培哌普利的 L-精氨酸盐的  $\beta$  晶形、其制备方法和含有其的药物组合物，

[0002]



[0003] 培哌普利及其可药用盐,更特别是其精氨酸盐,具有有价值的药理学性质。它们的主要性质是抑制血管紧张素 I 转化酶 (或激肽酶 II),这一方面可以阻止十肽血管紧张素 I 转化为八肽血管紧张素 II (一种血管收缩剂),另一方面还可阻止缓激肽 (一种血管扩张剂) 降解为非活性肽。这两种作用使得培哌普利在心血管病、更特别是动脉高血压与心力衰竭方面具有有益的作用。

[0004] 培哌普利、其制备及其治疗用途已经在欧洲专利说明书 EP 0 049 658 中有描述。

[0005] 培哌普利的精氨酸盐已经在欧洲专利说明书 EP 1 354 873 中述及。

[0006] 鉴于该化合物的药学价值,获得稳定性优良的该化合物是最重要的,所述稳定性主要是就吸湿性、粉末可加工性、固体可滤过性、可磨性和溶剂保留性而言的。

[0007] 获得良好定义的晶形能够满足那些要求。

[0008] 专利说明书 EP 1 354 873 描述了培哌普利的精氨酸盐。但是,该文件没有说明用于获得良好定义的晶形的盐的条件。

[0009] 本申请人现在已经发现,培哌普利的精氨酸盐可以以良好定义的晶形形式获得,其结果是,具有对滤过性、干燥和配制容易性而言有价值的特性。

[0010] 更具体而言,本发明涉及式 (I) 化合物的  $\beta$  晶形,其特征在于采用具有铜对阴极的衍射计测定和以  $2\theta$  角 ( $^\circ$ ) 表示的下述粉末 X-射线衍射峰:4.3、19.1 和 21.6。

[0011] 本发明优选涉及式 (I) 化合物的  $\beta$  晶形,其特征在于采用具有铜对阴极的衍射计测定和以  $2\theta$  角 ( $^\circ$ ) 表示的下述粉末 X-射线衍射峰:4.3、11.1、12.2、16.2、19.1、19.6 和 21.6。

[0012] 本发明甚至更优选涉及式 (I) 化合物的  $\beta$  晶形,其特征在于采用衍射计 (铜对阴极) 测定和以晶面间距  $d$ 、布拉格角  $2\theta$ 、强度和相对强度 (以占最强线的百分数表示) 表示的下述粉末 X-射线衍射图:

[0013]

2 $\theta$ 角(°)	晶面间距d(Å)	强度	相对强度(%)
4.29	20.58	2314	100.0
9.73	9.088	257	11.1
11.083	7.977	735	31.8
11.400	7.756	452	19.5
12.237	7.227	762	32.9
13.050	6.778	657	28.4
14.604	6.061	619	26.8
15.039	5.886	436	18.8
16.188	5.471	1025	44.3
19.168	4.627	1820	78.6
19.622	4.521	1016	43.9
21.666	4.098	1352	58.4
22.892	3.882	430	18.6
23.399	3.799	394	17.0
24.197	3.675	232	10.0
26.024	3.421	298	12.9
29.490	3.026	291	12.6

[0014] 本发明还涉及式(I)化合物的 $\beta$ 晶形的制备方法,其中,将培哌普利的(L)-精氨酸盐与甲苯或乙腈一起回流加热,然后将所得晶体趁热滤出,干燥。

[0015] 本发明还涉及包含作为活性成分的式(I)化合物的 $\beta$ 晶形以及一种或多种适宜的惰性无毒赋形剂的药物组合物。在本发明的药物组合物中,可提及的更特别是适于口服、胃肠道外(静脉内或皮下)或经鼻施用的那些,例如片剂或糖衣丸、舌下片、明胶胶囊剂、锭剂、栓剂、乳膏剂、软膏剂、皮肤凝胶、可注射制剂、可饮用混悬剂。

[0016] 所用剂量可以根据紊乱的性质和严重性、施用途径以及患者的年龄及体重进行调节。剂量在每天1至500mg之间变化,一次或多次施用。

[0017] 本发明的药物组合物还可以含有利尿剂如呋达帕胺。

[0018] 下述实施例解释说明了本发明。

[0019] 在下述实验条件下测定了粉末X-射线衍射谱:

[0020] 西门子D5005衍射计;闪烁检测器;

[0021] 铜对阴极,40KV电压,30mA电流强度;

[0022] 安装 $\theta-\theta$ ,固定样本;

[0023] 温度:环境温度;

[0024] 测定范围:3°至30°;

[0025] 每次测定之间的增量:0.04°;

[0026] 每步测定时间:4秒;

[0027] 固定狭缝:1.6mm;

[0028] K $\beta$  滤光片 (Ni) ;

[0029] 无内标 ;

[0030] 采用西门子狭缝进行调零操作 ;

[0031] 采用 EVA 软件 (第 9.0 版) 加工实验数据。

[0032] 实施例 1 : 培哌普利精氨酸盐的  $\beta$  晶形

[0033] 将 100g 培哌普利 (L)-精氨酸盐和 5 升乙腈加入反应器中并搅拌。然后在搅拌下将混合物加热至回流状态。固体 (开始是混悬液) 完全溶解, 接着在数分钟后, 固体在热的状态沉淀出。于回流状态搅拌 1 小时后, 将所得晶体在 80 $^{\circ}$ C 滤出。将所得晶体干燥, 得到无水形式的标题产物。

[0034] 粉末 X- 射线衍射图

[0035] 培哌普利精氨酸盐的  $\beta$  晶形的粉末 X- 射线衍射图 (衍射角) 通过在下表中归纳的显著的线和强度以及相对强度 (以占最强线的百分数表示) 给出 :

[0036]

2 $\theta$ 角 ( $^{\circ}$ )	晶面间距 d ( $\text{\AA}$ )	强度	相对强度 (%)
4.29	20.58	2314	100.0
9.73	9.088	257	11.1
11.083	7.977	735	31.8
11.400	7.756	452	19.5
12.237	7.227	762	32.9
13.050	6.778	657	28.4
14.604	6.061	619	26.8
15.039	5.886	436	18.8
16.188	5.471	1025	44.3
19.168	4.627	1820	78.6
19.622	4.521	1016	43.9
21.666	4.098	1352	58.4
22.892	3.882	430	18.6
23.399	3.799	394	17.0
24.197	3.675	232	10.0
26.024	3.421	298	12.9
29.490	3.026	291	12.6

[0037] 实施例 2 : 药物组合物

[0038] 制备 1000 片片剂的处方, 每片含有 4mg 活性成分 :

[0039] 实施例 1 的化合物 ..... 4g

[0040] 羟丙基纤维素 ..... 2g

[0041] 小麦淀粉 ..... 10g

[0042] 乳糖 ..... 100g

---

[0043]	硬脂酸镁.....	3g
[0044]	滑石粉.....	3g