

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4848449号
(P4848449)

(45) 発行日 平成23年12月28日 (2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日 (2011.10.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 223/16 (2006.01)

C O 7 D 223/16 C S P Z

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

請求項の数 4 外国語出願 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2009-220557 (P2009-220557)
 (22) 出願日 平成21年9月25日 (2009.9.25)
 (62) 分割の表示 特願2005-41812 (P2005-41812)
 の分割
 原出願日 平成17年2月18日 (2005.2.18)
 (65) 公開番号 特開2010-47578 (P2010-47578A)
 (43) 公開日 平成22年3月4日 (2010.3.4)
 審査請求日 平成21年10月23日 (2009.10.23)
 (31) 優先権主張番号 0403830
 (32) 優先日 平成16年4月13日 (2004.4.13)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 500287019
 レ ラボラトワール セルヴィエ
 フランス国、エフー 9 2 2 8 4 シュレス
 ネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェルダン
 3 5
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (72) 発明者 ジャンーミッシェル・ルレストイフ
 フランス国、7 6 1 9 0 イヴトゥ、リュ
 ・ドゥ・ラ・ブリクトリ 2 7 ビス
 (72) 発明者 ジャンーピエール・ルクヴ
 フランス国、7 6 6 0 0 ル・アーヴル、
 リュ・デュ・ドクトゥール・ヴィネ 9 3
 最終頁に続く

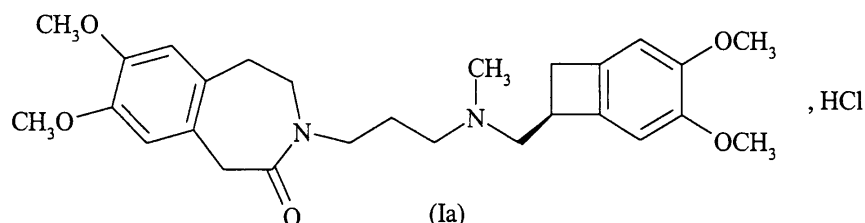
(54) 【発明の名称】 イバブラジン及び薬学的に許容し得る酸とのその付加塩の新規合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a) :

【化 2 1】



で示されるイバブラジン塩酸塩の α 結晶であって、回折計を検出器とともに用いて測定され、線位置（ブラッグ角 2θ 、度で示される）、線高（カウントで示される）、線面積（カウント $\times$ 度で示される）、半値線幅（「FWHM」、度で示される）及び面間隔 d （Åで示される）の形で示される、下記の粉末 X 線回折図表を特徴とする α 結晶：

【表 1】

X線番号	ブラッグ角 2θ (度)	線高 (カウント)	線面積 (カウント×度)	FWHM (度)	面間隔 (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

【請求項 2】

薬学的に許容し得る、不活性かつ無害な 1 つ以上の担体と組み合わせて、請求項 1 記載のイバブラジン塩酸塩の α 結晶を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項 3】

徐脈剤としての用途を有する医薬の製造における、請求項 1 記載のイバブラジン塩酸塩の α 結晶の使用。

【請求項 4】

狭心症、心筋梗塞及び関連する心拍障害の治療又は予防と、心不全の治療とに用途を有する医薬の製造における、請求項 1 記載のイバブラジン塩酸塩の α 結晶の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) :

【0002】

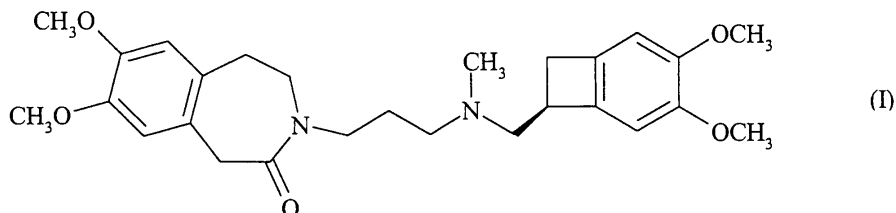
10

20

30

40

【化 1】



【0003】

で示されるイバブラジン、又は3- {3- [{ [(7S) - 3, 4-ジメトキシビシクロ
[4. 2. 0] オクター-1, 3, 5-トリエン-7-イル] メチル} (メチル) アミノ]
プロピル} -7, 8-ジメトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾア
ゼピン-2-オン、薬学的に許容し得る酸とのその付加塩及びその水和物の工業的合成の
方法に関するものである。

10

【背景技術】

【0004】

イバブラジン、及び薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、特にその塩酸塩は、非常に
貴重な薬理及び治療特性、特に徐脈特性を有していて、そのため、これらの化合物は、狭
心症、心筋梗塞及び関連する心拍障害のような心筋虚血の様々な臨床的状況、並びに心拍
障害、特に上室性心拍障害が関与する様々な病理学の治療又は予防と、心不全の治療とに
役立つ。

20

【0005】

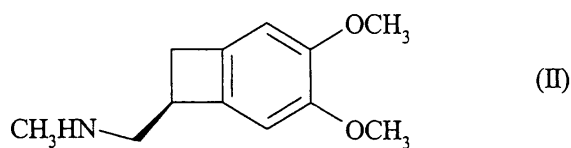
イバブラジン、及び薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、特にその塩酸塩の製造及び
治療的使用は、ヨーロッパ特許第0 534 859号の明細書に記載されている。

【0006】

この特許明細書は、式 (II) :

【0007】

【化 2】



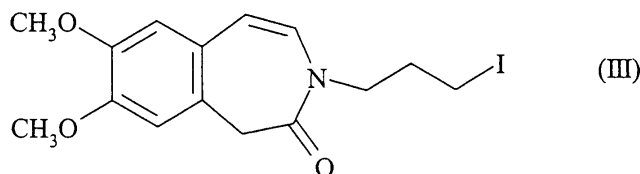
30

【0008】

で示される化合物と、式 (III) :

【0009】

【化 3】



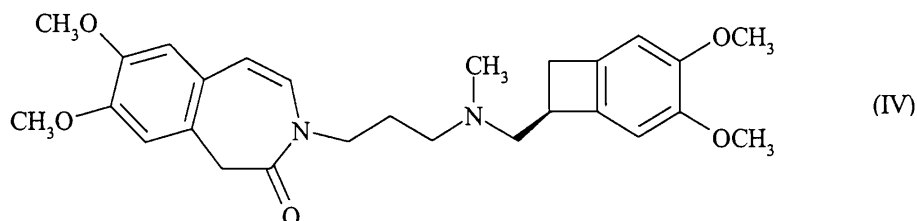
40

【0010】

で示される化合物とを反応させて、式 (IV) :

【0011】

【化 4】



【0012】

で示される化合物を得て、その接触水素化がイバブラジンを生じ、次いでこれをその塩酸塩へと転換することによる、イバブラジン塩酸塩の合成を記載している。

10

【0013】

この方法は、イバブラジン塩酸塩を、全体として3工程にわたって、非常に低い収率、すなわち17%未満でのみ生じるにすぎないという短所を有する。

【0014】

イバブラジン及びその塩、特にその塩酸塩の薬物学的価値に鑑みて、最小限の工程数を含み、イバブラジン及びその塩、特にその塩酸塩を、満足できる収率での入を可能にする、効果的な工業的合成法によってそれを得られることは重要であった。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0015】

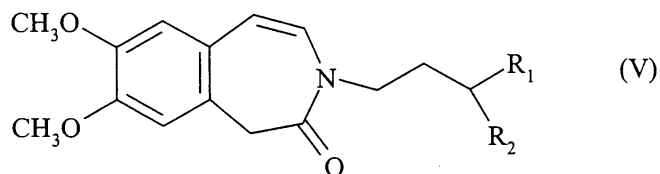
ここに、本出願人は、イバブラジン塩を、式(II)の化合物の塩から出発する1工程で、非常に優れた収率で得ることを可能にする合成法を開発した。

【0016】

より具体的には、本発明は、式(I)で示されるイバブラジン、薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、及びその水和物の合成方法であって、式(V)：

【0017】

【化 5】



30

【0018】

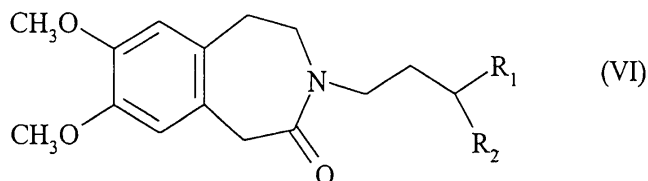
[式中、 R_1 及び R_2 は、同じであるか、又は異なってもよく、それぞれ、直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基を表すか、又はそれらを担持する炭素原子とともに、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン若しくは1,3-ジオキセパン環を形成する]

で示される化合物を、接触水素化反応に付し、次いで、それによって得られた式(VI)：

【0019】

【化 6】

40



【0020】

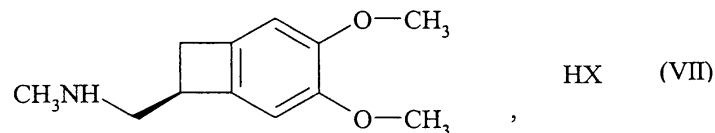
[式中、 R_1 及び R_2 は、上記に定義されたとおりである]

で示される化合物を、水素及び触媒の存在下で、式(VII)：

【0021】

50

【化 7】



【0022】

〔式中、HXは、薬学的に許容し得る酸を表す〕

で示される化合物との反応に付して、触媒の濾去、及び単離の後、酸HXとのイバブラジンの付加塩を直接得て、遊離イバブラジンを得るのが望ましいときは、場合によりこれを塩基の作用に付すことを特徴とする合成法に関するものである。

10

【0023】

薬学的に許容し得る酸のうちでも、非限定的な例として、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、硝酸、クエン酸、アスコルビン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びショウノウ酸を列挙し得る。

【0024】

この方法は、イバブラジンの付加塩、特にその塩酸塩を、式(II)のアミンの対応する塩から出発する1工程で、優れた純度、及び非常に優れた収率で直接得るのを可能にする。

【0025】

式(V)の化合物の水素化反応に用いることができる触媒のうちでも、パラジウム、白金、ニッケル、ルテニウム、ロジウム及びそれらの化合物を、特に、担持された形態、又は酸化物形態で、いかなる限定も意味せずに列挙し得る。式(V)の化合物の水素化反応のための触媒は、好ましくは、パラジウム炭素である。

20

【0026】

式(V)の化合物の水素化反応の温度は、好ましくは20～100℃、より好ましくは40～80℃、さらに好ましくは45～65℃である。

【0027】

式(V)の化合物の水素化反応の際の水素圧は、好ましくは1～220バール、より好ましくは1～100バール、さらに好ましくは1～30バールである。

30

【0028】

式(V)の化合物の水素化反応は、好ましくは、非酸性溶媒中で実施する。式(V)の化合物の水素化反応に用いることができる好適な非酸性溶媒のうちでも、酢酸塩、アルコール、好ましくはエタノール、メタノール又はイソプロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン及びキシレンを、いかなる限定も意味せずに列挙し得る。

【0029】

好都合には、式(VI)の中間体化合物は単離せず、未精製の反応生成物を、そのまま、還元性アミノ化反応に用いる。

【0030】

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の還元性アミノ化反応に用いることができる触媒のうちでも、パラジウム、白金、ニッケル、ルテニウム、ロジウム及びそれらの化合物を、特に、担持された形態、又は酸化物形態で、いかなる限定も意味せずに列挙し得る。式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の還元性アミノ化反応のための触媒は、好ましくは、パラジウム炭素である。

40

【0031】

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の還元性アミノ化反応の温度は、好ましくは30～120℃、より好ましくは40～100℃、さらに好ましくは60～95℃である。

【0032】

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の還元性アミノ化反応の際の水素圧は、

50

好ましくは1～220バール、より好ましくは1～100バール、さらに好ましくは10～60バールである。

【0033】

本発明による方法では、好適に用いられる式(V)及び(VI)の化合物は、式(V)及び(VI)の化合物の特定の場合である、 R_1 及び R_2 が、それらを担持する炭素原子とともに、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン又は1,3-ジオキセパン環を形成する、式(Va)及び(VIa)の化合物である。

【0034】

式(V)の化合物の特定の場合である、 R_1 及び R_2 が、それらを担持する炭素原子とともに、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン又は1,3-ジオキセパン環を形成する、式(Va)の化合物、及び式(VI)の化合物は、化学及び製薬工業において、特にイバブラジン、及び薬学的に許容し得る酸とのその付加塩の合成における合成中間体として役立つ、新規生成物であり、その限りで本発明の不可欠の部分形成する。

10

【0035】

本発明によれば好適である方法は、合成中間体として、式(VII)の化合物の特定の場合である、HXが塩酸を表す式(VIIa)の化合物を用いる方法であって、これにより、式(Ia)のイバブラジン塩酸塩を生じる。

【0036】

この場合、本発明による方法は、イバブラジン塩酸塩を、十分に定義され、完全に再現可能であり、かつ濾過、乾燥、安定性、及び配合の容易さの面で価値ある特徴を特に有する結晶形、すなわち α 形で生じる。

20

【0037】

この α 結晶形は、新規であり、本発明のもう一つの態様を構成する。

【0038】

イバブラジン塩酸塩の α 結晶形は、PANalytical X'Pert Proなる回折計をX'Celeratorなる検出器とともに用いて測定され、線位置(ブラッグ角 2θ 、度で示される)、線高(カウントで示される)、線面積(カウント $\times$ 度で示される)、半値線幅(「FWHM」、度で示される)及び面間隔($\text{\AA}$ で示される)の形で示される、下記の粉末X線回折図表を特徴とする：

【0039】

30

【表 2】

X線番号	ブラッグ角2θ (度)	線高 (カウント)	線面積 (カウント×度)	FWHM (度)	面間隔 (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

【0040】

本発明は、適切で、不活性かつ無害な1種類以上の担体とともに、イバブラジン塩酸塩のα結晶形を活性成分として含む、医薬組成物にも関するものである。本発明による医薬組成物のうち、より具体的には、経口、非経口（静脈内又は皮下）又は経鼻投与に、また錠剤又は糖衣錠、舌下錠、カプセル剤、トローチ剤、坐薬、クリーム剤、軟膏、経皮ゲル、注射可能製剤、及び内服懸濁液に適したそれを列挙し得る。

【0041】

有用な投与量は、疾患の性質及び重症度、投与経路、並びに患者の年齢及び体重に応じて変動させることができる。投与量は、1回又はそれ以上の投与で、1日あたり1～500mgに変動する。

【実施例】

【0042】

下記の実施例は、本発明を例示する。

【0043】

X線粉末回折スペクトルは、下記の実験的条件下で測定した：

- ・PANalytical X'Pert Pro回折計、X'Celerator検出器、
- ・電圧45kV、強度40mA、
- ・搭載θ－θ、

10

20

30

40

50

- ・ K β (Ni) フィルター、
- ・ 入射ビーム及び回折ビームのSollerスリット：0.04ラジアン、
- ・ 分散スリットの固定角：1/8度、
- ・ マスク：10mm、
- ・ 散乱防止スリット：1/4度、
- ・ 測定モード：0.017度の増分で、3～30度まで連続：
- ・ 1段階あたりの測定時間：19.7秒、
- ・ 総時間：4分32秒、
- ・ 測定速度：毎秒0.108度、
- ・ 測定温度：環境温度。

10

【0044】

例1： α 結晶形の3- {3- [{ (7S)-3,4-ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクター-1,3,5-トリエン-7-イル] メチル} (メチル) アミノ] プロピル} -7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オン塩酸塩

オートクレーブ内に、3- [2- (1,3-ジオキソラン-2-イル) エチル] -7,8-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オン5.5kg、エタノール27.5L、及びパラジウム炭素550gを装荷した。窒素、次いで水素で掃気し、55℃に加熱し、次いで5バールの圧力下、この温度で、理論量の水素が吸収されるまで水素化した。

20

【0045】

次いで、環境温度まで戻し、オートクレーブ圧を解放した。

【0046】

次いで、(7S)-3,4-ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクター-1,3,5-トリエン-7-イル] -N-メチルメタンアミン塩酸塩4kg、エタノール11L、水5.5L、及びパラジウム炭素1kgを加えた。

【0047】

窒素、次いで水素で掃気し、85℃に加熱し、次いで30バールの圧力下、この温度で、理論量の水素が吸収されるまで水素化した。

【0048】

次いで、環境温度まで戻し、オートクレーブを掃気し、反応混合物を濾過し、溶媒を留去し、次いで、イバブラジン塩酸塩を、トルエン/1-メチル-2-ピロリジノン混合物からの結晶化によって単離した。

30

【0049】

こうして、イバブラジン塩酸塩を、85%の収率、及び99%より高い化学的純度で得た。

【0050】

X線粉末回折図表：

α 形のイバブラジン塩酸塩のX線粉末回折像（回折角）を、順序付けた有意X線によって下表に示す：

40

【0051】

【表 3】

X線番号	ブラッグ角 2θ (度)	線高 (カウント)	線面積 (カウント×度)	FWHM (度)	面間隔 (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

【0052】

例2：医薬組成物

それぞれイバブラジンベースで5mgを含有する、錠剤1, 000個を調製するための処方：

例1の化合物．．．．． 5.39g
 トウモロコシ澱粉．．．．． 20g
 無水コロイド状シリカ．．．．． 0.2g
 マンニトール．．．．． 63.91g
 PVP．．．．． 10g
 ステアリン酸マグネシウム．．．．． 0.5g

【0053】

本発明は以下の態様を示す：

A. 式(I)：

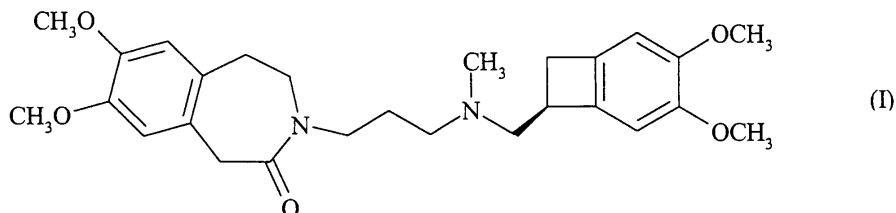
10

20

30

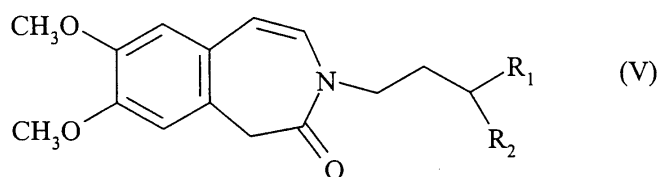
40

【化 8】



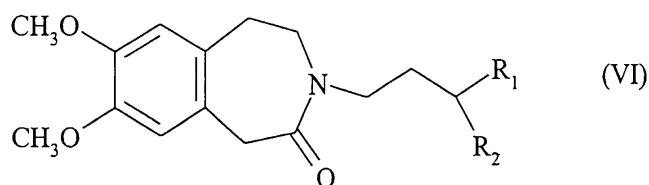
で示されるイバブラジン、又は 3- { 3- [{ [(7S) - 3, 4-ジメトキシビシクロ
[4. 2. 0] オクター-1, 3, 5-トリエン-7-イル] メチル} (メチル) アミノ]
プロピル} -7, 8-ジメトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾア
ゼピン-2-オン、薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、及びその水和物の合成方法で
あって、式 (V) :

【化 9】



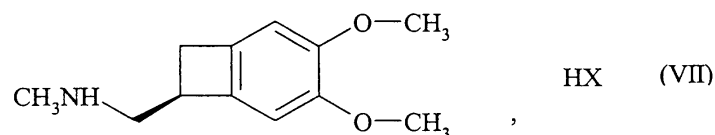
[式中、 R_1 及び R_2 は、同じであるか、又は異なってもよく、それぞれ、直鎖若しくは
分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基を表すか、又はそれらを担持する炭素原子とともに、1,
3-ジオキサン、1, 3-ジオキソラン若しくは 1, 3-ジオキセパン環を形成する]
で示される化合物を、接触水素化反応に付し、次いで、こうして得られた式 (VI) :

【化 10】



[式中、 R_1 及び R_2 は、上記に定義されたとおりである]
で示される化合物を、水素及び触媒の存在下で、式 (VII) :

【化 11】



[式中、HX は、薬学的に許容し得る酸を表す]
で示される化合物との反応に付して、触媒の濾去、及び単離の後、酸 HX とのイバブラジ
ンの付加塩を直接得て、遊離イバブラジンを得るのが望ましいときは、場合によりこれを
塩基の作用に付すことを特徴とする合成法。

B. 式 (V) の化合物の水素化反応のための触媒がパラジウム炭素である、A 記載の合成
法。

C. 式 (V) の化合物の水素化反応の際の水素圧が 1 ~ 220 バールである、A 又は B の
いずれかに記載の合成法。

D. 式 (V) の化合物の水素化反応の温度が 20 ~ 100 °C である、A ~ C のいずれかに

10

20

30

40

50

記載の合成法。

E. 式 (V) の化合物の水素化反応の温度が $40 \sim 80^\circ\text{C}$ である、D 記載の合成法。

F. 式 (VI) の中間体化合物を単離しない、A～E のいずれかに記載の合成法。

G. 式 (VI) の化合物と式 (VII) の化合物との間の反応のための触媒が、パラジウム炭素である、A～F のいずれかに記載の合成法。

H. 式 (VI) の化合物と式 (VII) の化合物との間の反応の際の水素圧が、 $1 \sim 220$ バールである、A～G のいずれかに記載の合成法。

I. 式 (VI) 及び式 (VII) の化合物間の反応の温度が $30 \sim 120^\circ\text{C}$ である、A～H のいずれかに記載の合成法。

J. 式 (VI) 及び式 (VII) の化合物間の反応の温度が $40 \sim 100^\circ\text{C}$ である、I 記載の合成法。

10

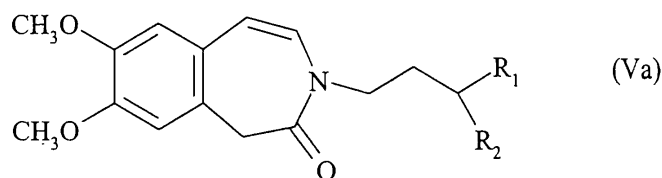
K. 式 (V) 及び (VI) の化合物の特定の場合である、 R_1 及び R_2 が、それらを担持する炭素原子とともに、1, 3-ジオキサン、1, 3-ジオキソラン又は 1, 3-ジオキセパン環を形成する、式 (Va) 及び (VIa) の化合物を用いる、A～J のいずれかに記載の合成法。

L. 式 (VII) の化合物の特定の場合である、HX が塩酸を表す、式 (VIIa) の中間体化合物を用い、それによってイバブラジン塩酸塩を得る、A～K のいずれかに記載の合成法。

M. 式 (Va) :

【化 1 2】

20

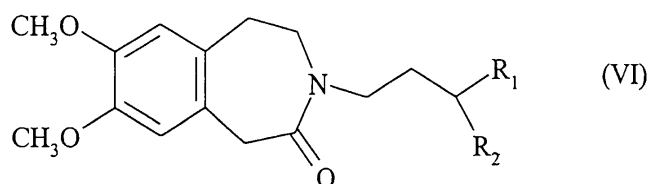


[式中、 R_1 及び R_2 は、それらを担持する炭素原子とともに、1, 3-ジオキサン、1, 3-ジオキソラン又は 1, 3-ジオキセパン環を形成する]で示される化合物。

30

N. 式 (VI) :

【化 1 3】

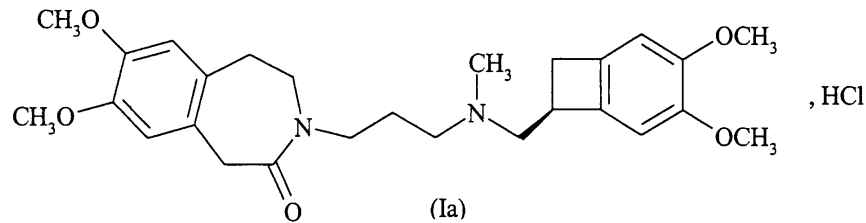


[式中、 R_1 及び R_2 は、同じであるか、又は異なってもよく、それぞれ、直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基を表すか、又はそれらを担持する炭素原子とともに、1, 3-ジオキサン、1, 3-ジオキソラン若しくは 1, 3-ジオキセパン環を形成する]で示される化合物。

40

O. 式 (Ia) :

【化 1 4】



で示されるイバブラジン塩酸塩の α 結晶形であって、PANalytical X'Pert Proなる回折計をX'Celeratorなる検出器とともに用いて測定され、線位置（ブラッグ角 2θ 、度で示される）、線高（カウントで示される）、線面積（カウント $\times$ 度で示される）、半値線幅（「FWHM」、度で示される）及び面間隔 d （Åで示される）の形で示される、下記の粉末X線回折図表を特徴とする形態：

【表 4】

X線番号	ブラッグ角 2θ (度)	線高 (カウント)	線面積 (カウント $\times$ 度)	FWHM (度)	面間隔 (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

P．薬学的に許容し得る、不活性かつ無害な1つ以上の担体と組み合わせて、O記載のイバブラジン塩酸塩の α 結晶形を活性成分として含む医薬組成物。

Q．徐脈剤としての用途を有する医薬の製造における、O記載のイバブラジン塩酸塩の α

結晶形の使用。

R. 狭心症、心筋梗塞及び関連する心拍障害のような心筋虚血の様々な臨床的状況、並びに心拍障害、特に上室性心拍障害が関与する様々な病理の治療又は予防と、心不全の治療とに用途を有する医薬の製造における、O記載のイバブラジン塩酸塩の α 結晶形の使用。

フロントページの続き

- (72)発明者 ジャンークロード・スヴィ
フランス国、76600 ル・アーヴル、アヴニュ・フォシュ 36
- (72)発明者 ダニエル・ブリゴ
フランス国、76190 サントーマリーデーシャン、リュ・デ・ピュプリエ 74
- (72)発明者 ステファーン・オルバト
フランス国、45380 ラーシャペルーサンメスマン、ルート・ドオルレアン 35
- (72)発明者 マリーノエル・オーギュスト
フランス国、45000 オルレアン、リュ・ブルー 3ビス
- (72)発明者 ジェラルド・ダミアン
フランス国、45130 マンシュールローワール、アヴニュ・デュ・ブレノワ 31ビス

審査官 岡部 佐知子

- (56)参考文献 特開平05-213890 (JP, A)
特開2005-298479 (JP, A)
特開2005-298478 (JP, A)
特開2007-112797 (JP, A)
特開2007-112796 (JP, A)
特開2006-241157 (JP, A)
特開2006-241156 (JP, A)
特開2006-241155 (JP, A)
特開2006-241154 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 223/16
A61K 31/55
A61P 9/04
A61P 9/06
A61P 9/10
WPI
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)