

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610132229.6

[51] Int. Cl.

C07D 223/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 18 日

[11] 公开号 CN 1948292A

[22] 申请日 2006.10.11

[21] 申请号 200610132229.6

[30] 优先权

[32] 2005.10.11 [33] FR [31] 0510352

[71] 申请人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 S·霍瓦特 M-N·奥古斯特
G·达米安

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

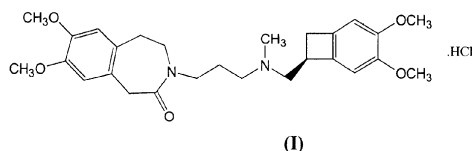
权利要求书 2 页 说明书 6 页

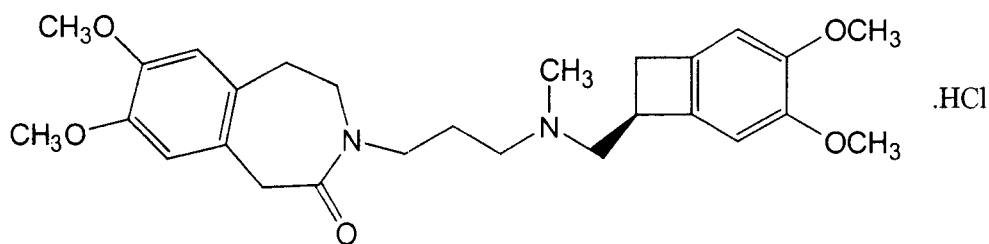
[54] 发明名称

δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定,其制备方法
以及包含它的药物组合物

[57] 摘要

δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定,其制备方法
以及包含它的药物组合物 δ -结晶形式的式(I)的
盐酸伊伐布雷定。 其特征在于其粉末 X-射线衍射
图。 药剂。



1. δ -结晶形式的式(I)的盐酸伊伐布雷定:

(I)

其特征在于下述的粉末 X-射线衍射图, 该图用 PANalytical X'Pert Pro 衍射计和 X'Celerator 探测器测得, 以线的位置(布喇格角 2θ , 以度表示)、线高(以计数表示)、线面积(以计数 $\times$ 度表示)、半高时的线宽("FWHM", 以度表示)和晶面间距 d (以 $\text{\AA}$ 表示)表示:

线编号	角 2θ (度)	高 (计数)	面积(计数 $\times$ 度)	FWHM (度)	晶面间距 ($\text{\AA}$)
1	4.1	1115	110	0.1004	21.753
2	6.8	183	145	0.8029	12.907
3	8.4	755	75	0.1004	10.531
4	10.9	1104	128	0.1171	8.087
5	12.2	195	19	0.1004	7.268
6	14.3	569	75	0.1338	6.214
7	14.7	1847	274	0.1506	6.013
8	15.3	1734	315	0.184	5.802
9	16.3	1164	154	0.1338	5.442
10	16.8	3420	734	0.2175	5.269
11	17.5	790	78	0.1004	5.069
12	17.9	3389	503	0.1506	4.960

13	19.2	2467	407	0.1673	4.635
14	19.8	145	29	0.2007	4.477
15	20.4	313	52	0.1673	4.362
16	21.2	928	169	0.184	4.198
17	21.7	2093	414	0.2007	4.099
18	22.2	3850	635	0.1673	4.007
19	22.5	576	76	0.1338	3.948
20	23.1	1588	236	0.1506	3.855
21	24.8	1665	247	0.1506	3.594
22	25.2	1212	120	0.1004	3.534
23	25.6	1507	249	0.1673	3.477
24	26.7	2042	303	0.1506	3.342
25	27.6	2281	414	0.184	3.229
26	28.4	485	96	0.2007	3.138
27	29.6	599	99	0.1673	3.014

2. 根据权利要求1的 δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定的制备方法, 其特征在于将乙腈或乙腈与水的混合物预热, 加入盐酸伊伐布雷定, 将获得的溶液冷却到室温, 保持在室温直至结晶完成, 收集所形成的晶体。

3. 根据权利要求2的方法, 其特征在于在冷却步骤期间向所述盐酸伊伐布雷定的溶液中加入晶种。

4. 药物组合物, 其包含作为活性成分的根据权利要求1的 δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定, 和一种或多种药学上可接受的、惰性、无毒载体。

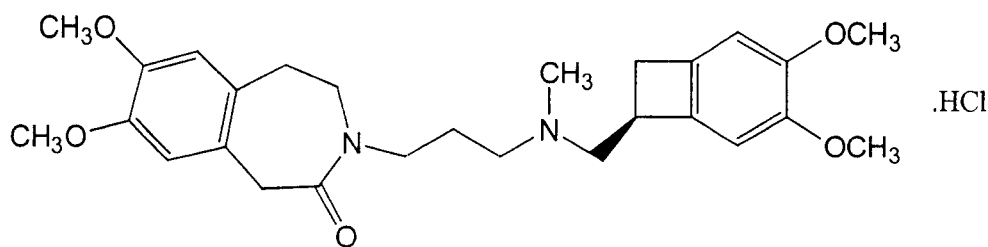
5. 根据权利要求1的 δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定在生产用作减慢心率药的药物中的用途。

6. 根据权利要求1的 δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定在生产用于治疗或预防各种心肌缺血性临床状况, 例如心绞痛、心肌梗塞及有关的心脏节律紊乱, 以及用于多种涉及心脏节律紊乱的病理学, 特别是室上性心脏节律紊乱, 以及心力衰竭的药物中的用途。

δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定，其制备方法以及包含它的药物组合物

技术领域

本发明涉及 δ -结晶形式的式(I)的盐酸伊伐布雷定(ivabradine)，其制备方法以及包含它的药物组合物。



(I)

背景技术

伊伐布雷定以及其与药学上可接受的酸形成的加成盐，尤其是其盐酸盐，具有非常有价值的药理学和治疗学特性，尤其减慢心率（bradycardic）的特性，从而使得这些化合物可用于治疗或预防多种心肌缺血性临床状况，如心绞痛、心肌梗塞及有关的心脏节律紊乱，也可用于多种涉及心脏节律紊乱的病理学，特别是室上性心脏节律紊乱，以及心力衰竭。

欧洲专利说明书 EP 0 534 859 已经描述了伊伐布雷定及其与药学上可接受的酸形成的加成盐，特别是其盐酸盐的制备和治疗学用途。

考虑到该化合物的药学价值，获得高纯度的该化合物非常重要。能够通过非常容易转化为产业规模的方法手段，尤其是允许快速过滤和干燥的形式合成该化合物也是很重要的。最后，该形式也必须能够完美地再生、容易配制，并且足够稳定，以允许长期存储而对温度、光照和氧水平没有特别要求。

专利说明书 EP 0 534 859 描述了伊伐布雷定及其盐酸盐的合成方法。然而，该文献没有说明获得以可再现的方式显示上述特征的形式伊伐布雷定的条件。

发明内容

申请人现在已经发现,伊伐布雷定的一种特定的盐,即盐酸盐,可以以完全确定的结晶形式获得,其显示有价值的稳定性和可加工性特征。

更具体地讲,本发明涉及 δ -结晶形式的伊伐布雷定的盐酸盐,其特征为以下的粉末X-射线衍射图,该图用PANalytical X'Pert Pro 衍射计和X'Celerator 探测器测得,以线的位置(布喇格角 2θ , 以度表示)、线高(以计数表示)、线面积(以计数 $\times$ 度表示)、半高时的线宽("FWHM", 以度表示)和晶面间距 d (以 $\text{\AA}$ 表示)表示:

线编号	角 2θ (度)	高 (计数)	面积(计数 $\times$ 度)	FWHM (度)	晶面间距 ($\text{\AA}$)
1	4.1	1115	110	0.1004	21.753
2	6.8	183	145	0.8029	12.907
3	8.4	755	75	0.1004	10.531
4	10.9	1104	128	0.1171	8.087
5	12.2	195	19	0.1004	7.268
6	14.3	569	75	0.1338	6.214
7	14.7	1847	274	0.1506	6.013
8	15.3	1734	315	0.184	5.802
9	16.3	1164	154	0.1338	5.442
10	16.8	3420	734	0.2175	5.269
11	17.5	790	78	0.1004	5.069
12	17.9	3389	503	0.1506	4.960
13	19.2	2467	407	0.1673	4.635
14	19.8	145	29	0.2007	4.477
15	20.4	313	52	0.1673	4.362
16	21.2	928	169	0.184	4.198
17	21.7	2093	414	0.2007	4.099

18	22.2	3850	635	0.1673	4.007
19	22.5	576	76	0.1338	3.948
20	23.1	1588	236	0.1506	3.855
21	24.8	1665	247	0.1506	3.594
22	25.2	1212	120	0.1004	3.534
23	25.6	1507	249	0.1673	3.477
24	26.7	2042	303	0.1506	3.342
25	27.6	2281	414	0.184	3.229
26	28.4	485	96	0.2007	3.138
27	29.6	599	99	0.1673	3.014

本发明还涉及 δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定的制备方法，该方法的特征是将乙腈或乙腈与水的混合物预热，加入盐酸伊伐布雷定，将获得的溶液冷却到室温，保持在室温直至结晶完成，收集所形成的晶体。

在依据本发明的结晶方法中，可以使用由任何方法获得的盐酸伊伐布雷定，例如由专利说明书 EP 0 534 859 中所述的制备方法获得的盐酸伊伐布雷定。

有利地，可以在冷却步骤期间向溶液中加入晶种。

优选将乙腈或乙腈与水的混合物预热至 60°C 和回流温度之间的温度，更优选预热至 65 和 75°C 之间。

优选稀释度大于 15 ml/g，更优选在 50 和 100 ml/g 之间。

本发明还涉及药物组合物，所述药物组合物包含作为活性成分的 δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定和一种或多种合适的、惰性且无毒的赋形剂。在根据本发明的药物组合物中，可能更特别要提到的是那些适合于口服、肠胃外(静脉内或皮下)或经鼻施用的药片或糖衣丸、舌下用药片、胶囊、锭剂、栓剂、霜、软膏、皮肤凝胶、可注射制剂、可饮用的混悬液。

可用剂量可根据疾病的性质和严重性、施药途径和患者的年龄和体重而有所不同。剂量在每天 1 至 500mg 之间变化，可以单次或分多次给药。

下面的实施例阐述了本发明。

在下述实验条件下测量 X 射线粉末衍射光谱。

- PANalytical X'Pert Pro 衍射计, X'Celerator 探测器, 温控室,
- 电压 45 kV, 电流强度 40 mA,
- 设定 (mounting) θ/θ ,
- 镍(K β)过滤器,
- 入射光和衍射光 Soller 狭缝: 0.04 rad,
- 自动散射狭缝: 10 mm 辐射长度,
- 掩盖: 10 mm,
- 反散射(antiscatter)狭缝: 1/2°,
- 测量模式: 自 3°至 30°连续测量, 增量为 0.017°,
- 每步的测量时间: 19.7 秒,
- 总时间: 4 分 32 秒,
- 测量速度: 0.108°/s,
- 测量温度: 周围温度。

实施例 1: δ -结晶形式的盐酸伊伐布雷定

将 160ml 乙腈预热到 70°C, 然后一部分一部分地加入由专利说明书 EP 0534859 中所述的方法获得的 2g 盐酸伊伐布雷定, 同时搅拌, 直至完全溶解。然后将所述溶液于周围温度下保存 2 天。真空过滤出晶体并在结晶盘上铺展。

通过库仑法测定所得产物的水含量为 2.8%。

粉末 X-射线衍射图:

在下表中用明显的线给出了 δ -形式的盐酸伊伐布雷定的粉末 X-射线衍射图型(衍射角):

线编号	角 2θ (度)	高 (计数)	面积(计数 $\times$ 度)	FWHM (度)	晶面间距 (Å)
1	4.1	1115	110	0.1004	21.753
2	6.8	183	145	0.8029	12.907
3	8.4	755	75	0.1004	10.531

4	10.9	1104	128	0.1171	8.087
5	12.2	195	19	0.1004	7.268
6	14.3	569	75	0.1338	6.214
7	14.7	1847	274	0.1506	6.013
8	15.3	1734	315	0.184	5.802
9	16.3	1164	154	0.1338	5.442
10	16.8	3420	734	0.2175	5.269
11	17.5	790	78	0.1004	5.069
12	17.9	3389	503	0.1506	4.960
13	19.2	2467	407	0.1673	4.635
14	19.8	145	29	0.2007	4.477
15	20.4	313	52	0.1673	4.362
16	21.2	928	169	0.184	4.198
17	21.7	2093	414	0.2007	4.099
18	22.2	3850	635	0.1673	4.007
19	22.5	576	76	0.1338	3.948
20	23.1	1588	236	0.1506	3.855
21	24.8	1665	247	0.1506	3.594
22	25.2	1212	120	0.1004	3.534
23	25.6	1507	249	0.1673	3.477
24	26.7	2042	303	0.1506	3.342
25	27.6	2281	414	0.184	3.229
26	28.4	485	96	0.2007	3.138
27	29.6	599	99	0.1673	3.014

实施例 2: 药物组合物

用于制备 1000 片药片、其中每片药片含 5 mg 伊伐布雷定碱的配方:

实施例 1 的化合物.....	5.39 g
玉米淀粉.....	20 g
无水胶态二氧化硅.....	0.2 g
甘露醇.....	63.91 g
PVP	10 g
硬脂酸镁.....	0.5 g