



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201022235 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098127736

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 08 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/08/19

美國

61/090,018

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：雷利 保羅 REILLY, PAUL (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 18 頁

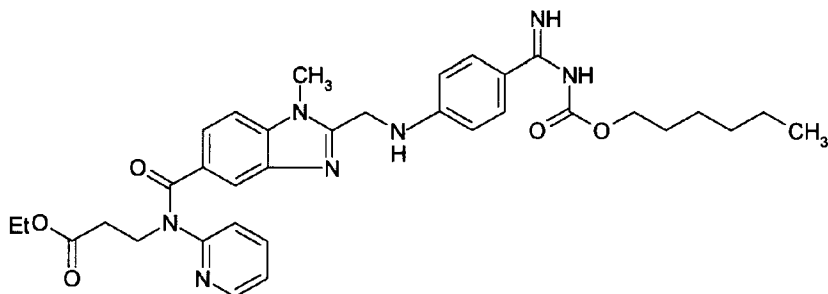
(54)名稱

達比加群 (DABIGATRAN) 之新穎用途

NEW USE OF DABIGATRAN

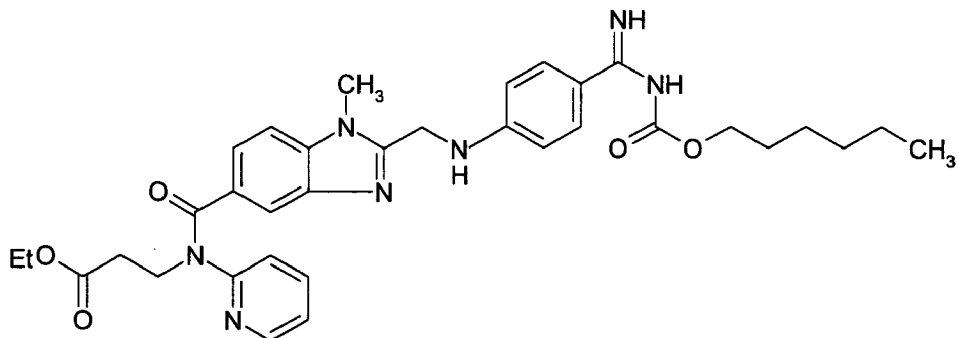
(57)摘要

本發明係關於一種結構式 I 之達比加群羧酸酯(dabigatran etexilate)之新穎用途



I

其視情況呈其醫藥上可接受鹽之形式，以及可用於該目的之醫藥調配物。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201022235 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098127736

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 08 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/08/19

美國

61/090,018

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：雷利 保羅 REILLY, PAUL (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 18 頁

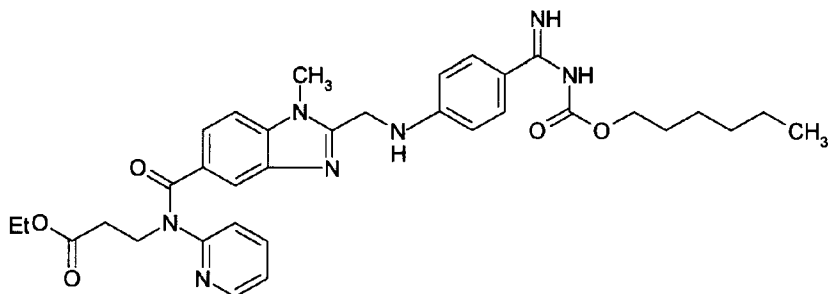
(54)名稱

達比加群 (DABIGATRAN) 之新穎用途

NEW USE OF DABIGATRAN

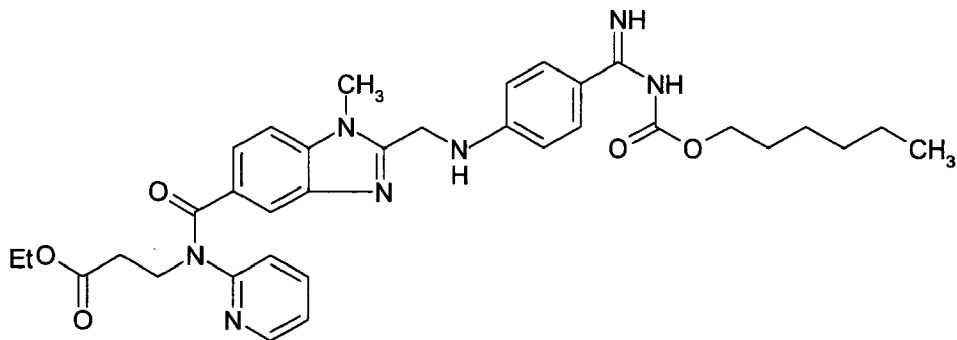
(57)摘要

本發明係關於一種結構式 I 之達比加群羧酸酯(dabigatran etexilate)之新穎用途



I

其視情況呈其醫藥上可接受鹽之形式，以及可用於該目的之醫藥調配物。

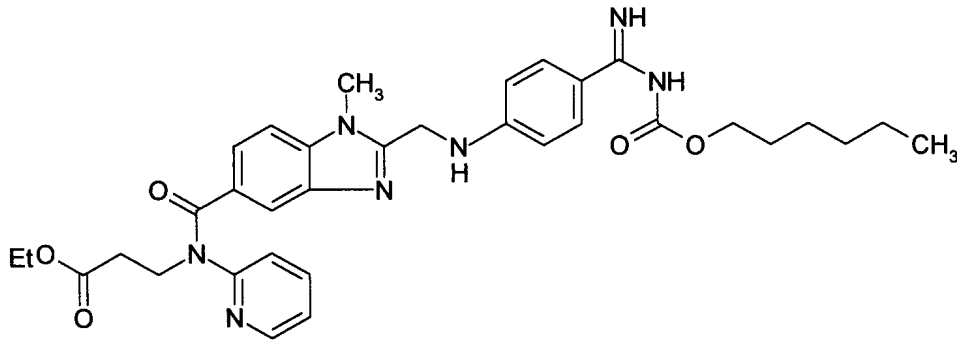


I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於結構式I之達比加群酯 (dabigatran etexilate) 之新穎用途：



其視情況呈現其醫藥上可接受鹽之形式，以及可用於該目的之醫藥調配物。

【先前技術】

結構式1之化合物已於先前技術所獲悉且首次揭示於WO 98/37075中。該化合物係一種強力之凝血酶抑制劑，其可例如應用於手術後防止深層靜脈之血栓形成與預防中風發生，尤其係預防患心房纖維顫動之病人發生中風。

【發明內容】

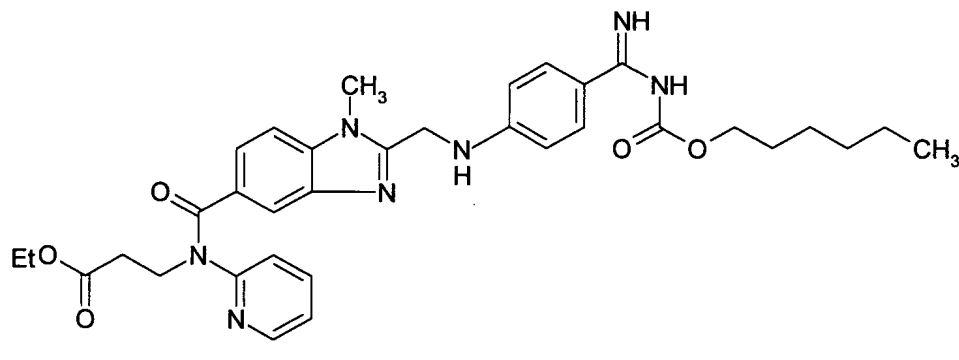
本發明係關於結構式I之化合物作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品之用途。

【實施方式】

經皮、介入心導管插入術(亦稱PCI=經皮冠狀動脈介入治療)係一種於具有發生冠狀動脈疾病潛在風險之患者身上所實施的試驗。經常地，例如，如感覺胸部緊張或疼痛或心臟電流模式(心電圖)之病理變化等症狀係介入心導管

插入術之依據。於該檢測中，可確定冠狀血管是否存在流動問題。若發現任何該等流動問題，將於介入心導管插入術中實施經皮穿刺球囊擴張術或對負責病變之內血管支架植入術。

本發明係關於結構式I化合物之用途：



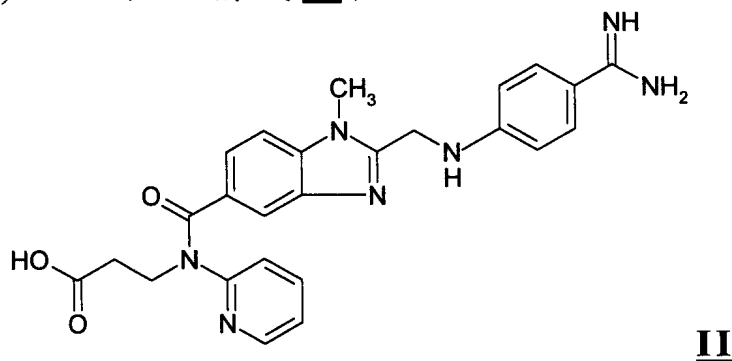
其視情況地呈現其互變異構體與醫藥上可接受鹽之形式，係作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法。

達比加群群酯之醫藥上可接受鹽係指包括選自於鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、馬來酸氫鹽、醋酸氫鹽、苯甲酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、富馬酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乳酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對-甲苯磺酸氫鹽之酸加成鹽，較佳地為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、馬來酸氫鹽、富馬酸氫鹽與甲烷磺酸氫鹽之酸加成鹽。鹽酸鹽、甲烷磺酸鹽、馬來酸鹽、苯甲酸鹽與醋酸鹽最佳。根據本發明之特別重要的鹽為甲烷磺酸鹽，其於本發明範圍中亦視情況稱為涉甲磺酸鹽。

達比加群群酯之酸加成鹽，尤其係甲烷磺酸鹽，揭示於例如 WO 03/074056。甲烷磺酸鹽之多晶型I與II或其半水

化合物亦已見於先前技術(WO 2005/028468)。本發明包括結構式I之化合物之鹽的溶劑化物與水合物之用途。

結構式I之化合物的活性組份被稱為達比加群(dabigatran)且以下結構式II表示：



如本發明之用途亦包括結構式II之化合物作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品之用途。

較佳地，每天投與50至400 mg之間，尤其係75至350 mg之間的結構式I之化合物以實現本發明之藥效。尤佳地，每天投與110至300 mg，更適合為150至220 mg之化合物I。

較適合地於經皮、介入心導管插入術時或之前投與結構式I之化合物。尤為適合地於介入心導管插入術之前投與結構式I之化合物。據建議，例如於經皮、介入心導管插入術之前12至48小時，較佳地16至36小時，尤佳地18至24小時開始投與上述劑量之結構式I之化合物。

較佳地結構式I之化合物，例如，可使用如WO 03/074056所揭示之多粒型醫藥調配物進行投與。WO 03/74056中之圖1藉由貫穿該適宜藥丸之截面顯示較佳之醫藥組合物之圖式結構。該藥丸之近球形/球形核心區包含或係由醫藥

可接受有機酸，較佳地酒石酸所組成。然後外包一用以隔離酸核與包含活性物質的介層之層，即係所謂之隔離層。該隔離層隨後由活性物質層所包圍，其亦係形成球形外殼，該外殼可隨後由一改良該藥丸之耐磨性與貯存穩定性之覆蓋層所包圍。

製備如本發明中可較佳地使用之類型的藥丸調配物之方法由一系列獨立步驟所描述。首先，核心1係由醫藥可接受有機酸所製得。於本發明之範圍內使用酒石酸製備核心1。因此所獲得之核心材料1接著經由噴塗隔離懸浮液2後轉化成所謂隔離酒石酸之核3。隨後於一或多個步驟藉塗覆步驟將隨後製備之達比加群懸浮液噴塗於該等經塗佈之核3上。接著將因此而獲得之活性物質藥丸5填入合適膠囊中。

以下實驗部份概述尤其適用於本發明之醫藥調配物之製備方法。

實例1-製備起始藥丸之方法

於一具有碟形底端與攪拌器之習知混合容器中，將480 kg之水加熱至50℃後於攪拌下加入120 kg阿拉伯膠(阿拉伯樹膠)。於恒溫下繼續攪拌直至得到澄清溶液。一旦得到澄清溶液(通常於1至2小時後)於攪拌下加入600 kg酒石酸。酒石酸於恒溫與持續攪拌條件下添加。添加完成後繼續攪拌約5至6小時。

將1000 kg酒石酸加至一附帶噴塗與供應粉末單元(例如Driamat 2000/2.5)之慢轉速(每分鐘3轉)無孔水平盤中。噴

塗開始之前，對酸進行採樣進行篩選分析。所討論之酸係指具有粒徑範圍從0.4至0.6 mm之酒石酸顆粒。

經由上述方法所獲得之酸橡膠溶液噴塗於以此供給之酒石酸顆粒上。於噴塗過程中，供應之空氣量調整為1000m³/h與35至75℃。壓差為2 mbar且水平盤之轉速為每分鐘9轉。噴嘴應配置於與填料距離350至450 mm。

酸橡膠溶液經由以下步驟交替噴塗：將約4.8 kg酸橡膠溶液噴塗於粒徑為0.4至0.6 mm之酒石酸顆粒上且溶液得以分散後，將約3.2 kg之酒石酸粉末撒於濕酒石酸顆粒上。所討論之酒石酸粉末係由粒徑< 50微米之微細酒石酸顆粒所構成。總共地，需要800 kg酒石酸粉末。噴撒並分散該酒石酸粉末後，對噴塗材料進行乾燥直至產物溫度達到約40℃。該步驟之後進行酸橡膠溶液噴塗。

該等循環重複進行直至酸橡膠溶液用盡。一旦完成該過程，該等酸藥丸粒置於3 rpm之水平盤中乾燥240分鐘。為防止乾燥完成後結塊，對水平盤施以每小時以3 rpm轉速旋轉3分鐘之間歇性過程。於該實例中這意味著水平盤將每間隔1小時施行3分鐘3 rpm轉速之旋轉然後靜止。隨後該等酸藥丸粒被轉移至一乾燥設備中。然後於60℃下乾燥超過48小時之時段。最後，粒徑分佈經由篩選分析確定。粒徑直徑為0.6至0.8 mm相當於該產物。應使該分數達>85%。

實例2-隔離起始藥丸之方法

為製備隔離懸浮液，於混合容器中放置666.1(347.5) kg

之乙醇然後以約 600 rpm之攪拌速率加入羥丙基甲基纖維素(33.1(17.3) kg)並使其溶解。然後於相同條件下加入二甲矽油。於使用前短時間內於再度攪拌下添加滑石(33.1(17.3) kg)並使其懸浮。

1200(600) kg之酸藥丸粒倒入塗佈設備(例如 GS-塗佈器 Mod. 600/Mod. 1200)中並以一連續噴霧製程將其噴塗至裝有上述之隔離懸浮液的旋轉水平盤中，持續數小時，對於 1200 kg混合物其噴塗速率為 32 kg/h或對於 600 kg混合物其噴塗速率為 21 kg/h。同樣地該等藥丸粒係以高達 70℃ 之供應空氣連續乾燥。

將 GS 塗佈器排空後，經隔離之起始藥丸粒經由過篩篩分。具有 ≤ 1.0 mm 直徑之產物部分被儲存待用。

實例 3-製備達比加群群酯懸浮液之方法

向裝有 720 kg 異丙醇之附帶螺旋槳式攪拌器的 1200 升混合容器中添加 26.5 kg 羥丙基纖維素然後攪拌該混合物直至全部溶解(約 12 至 60 小時，大概 500 rpm)。一旦溶液澄清，即在攪拌(400 rpm)下加入 132.3 kg 達比加群群酯甲烷磺酸鹽(多形物 I)並攪拌該混合物另約 20 至 30 分鐘。然後於恒定攪拌速率下加入 21.15 kg 之滑石且以同樣速率繼續攪拌另約 10 至 15 分鐘。該等上述步驟較佳於氮保護氣氛下進行。

經由使用 UltraTurrax 攪拌器均質化將任何形成之團塊打碎(約 60 至 200 分鐘)。於整個製作過程中懸浮液之溫度不應超過 30℃。

攪拌懸浮液直至準備用於下一過程以確保不發生沉降作

用(約 400 rpm)。

若懸浮液存放低於 30°C ，應最多於48 h之內供進一步加工。例如，若懸浮液製得後存放於 22°C 下，應於60 h之內進一步加工。

實例4-製備達比加群群酯活性物質藥丸之方法

使用附帶無孔容器之水平盤(GS塗佈器Mod. 600)。與流化床法相反，懸浮液以「頂噴」方式噴塗於旋轉盤之藥丸粒流化床上。其係經由直徑為1.4 mm之噴嘴噴塗。乾燥空氣係經由所謂之沉浸刀片通入藥丸粒床並經由塗佈器後壁上之開孔傳送出。

水平盤中饋入320 kg如實例2所獲得之酒石酸藥丸粒且加熱該藥丸床。產物溫度一旦到達 43°C ，就開始噴塗。如實例3之900 kg預先製備之懸浮液用以噴塗，首先以20 kg/h之噴塗速率噴塗2小時，然後噴塗速率為24 kg/h。不斷攪拌懸浮液。所供應之空氣溫度最高至 75°C 。所供應之空氣量為 $1900\text{ m}^3/\text{h}$ 。

然後藥丸經由在至少 30°C 至高 50°C 之溫度與 $500\text{ m}^3/\text{h}$ 之量的流入空氣於水平盤(每分鐘5轉)中乾燥約1至2小時。

然後325 kg因此所獲得之藥丸再次裝入一水平盤中並加熱至 43°C 。如實例3預先製備之900 kg懸浮液用以噴塗，首先以20 kg/h之噴塗速率噴塗2小時，然後噴塗速率為24 kg/h。不斷攪拌懸浮液。所供應之空氣溫度最高至 75°C 。所供應之空氣量為 $1900\text{ m}^3/\text{h}$ 。

然後藥丸經由在至少 30°C 至高 50°C 之溫度與 $500\text{ m}^3/\text{h}$ 之

量的流入空氣於水平盤(每分鐘5轉)中乾燥約1至2小時。

隨後乾燥藥丸通過具有1.6 mm篩孔尺寸之震動篩且存放於含乾燥劑之容器中直至進一步加工。

實例5-調配物之實例

接著經由將如實例4所獲得之活性物質藥丸填入羥丙基甲基纖維素膠囊中獲得下列調配物實例。

組分	每粒膠囊之量[mg]	每粒膠囊之量[mg]
活性物質I	86.48 ⁽¹⁾	126.83 ⁽²⁾
阿拉伯膠(阿拉伯樹膠)	4.43	6.50
酒石酸	88.56	129.9
羥甲基丙基纖維素 2910	2.23	3.27
二甲基聚矽氧烷 350	0.04	0.06
滑石	17.16	25.16
羥丙基纖維素	17.30	25.37
HPMC 膠囊	60 ⁽³⁾	70 ⁽⁴⁾
總量	276.2	387.1

⁽¹⁾相當於75 mg游離活性物質鹼

⁽²⁾相當於110 mg游離活性物質鹼

⁽³⁾膠囊尺寸重量約為60 mg

⁽⁴⁾膠囊尺寸重量約為70 mg

另一方面本發明係關於上述一種作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品調配物。

另一方面本發明係關於一種作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品調配物，其含有60至90 mg，較佳地70至80 mg，更佳地約75 mg之結構式I之達比加群群酯。另一方面本發明係關於一種作為經皮、介入心導管插

入術中輔助療法的醫藥品調配物，其含有90至130 mg，較佳地100至120 mg，較佳地105至115 mg，更佳地約110 mg之結構式I之達比加群群酯。

另一方面本發明係關於一種作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品調配物，其含有60至90 mg，較佳地70至80 mg，更佳地約75 mg之呈其甲烷磺酸鹽之多形物I形式之結構式I的達比加群群酯。另一方面本發明係關於一種作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品調配物，其含有90至130 mg，較佳地100至120 mg，較佳地105至115 mg，更佳地約110 mg之呈其甲烷磺酸鹽之多形物I形式之結構式I的達比加群群酯。

另一方面本發明係關於一種作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品調配物，其除了呈其甲烷磺酸鹽之多形物I形式之結構式I的達比加群群酯以外，亦含有羥甲基丙基纖維素。

另一方面本發明係關於一種作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品調配物，其除了呈其甲烷磺酸鹽之多形物I形式之結構式I的達比加群群酯以外，亦含有二甲基聚矽氧烷。

另一方面本發明係關於一種作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品調配物，其除了呈其甲烷磺酸鹽之多形物I形式之結構式I的達比加群群酯以外，亦含有下列組分：阿拉伯樹膠、酒石酸、羥甲基丙基纖維素、二甲基聚矽氧烷、滑石與羥丙基纖維素。

另一方面本發明係關於一種作為經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品調配物，其除了呈其甲烷磺酸鹽之多形物I形式之結構式I的達比加群群酯以外，獨特地含有下列組分：阿拉伯樹膠、酒石酸、羥甲基丙基纖維素、二甲基聚聚矽氧烷、滑石與羥丙基纖維素。

另一方面本發明係關於一種進行經皮、介入心導管插入術之方法，其特徵為使用結構式I之達比加群群酯，其視情況呈其互變異構體、醫藥上可接受鹽、多形物、溶劑化物或水合物之形式。

另一方面本發明係關於一種進行經皮、介入心導管插入術之方法，其特徵為使用呈上述醫藥調配物形式之結構式I之達比加群群酯。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

98127736

C07D 401/12 (2006.01)

※ 申請日：

98.8.18

※IPC 分類：A61P

3/4439 (2006.01)
/00 (2006.01)

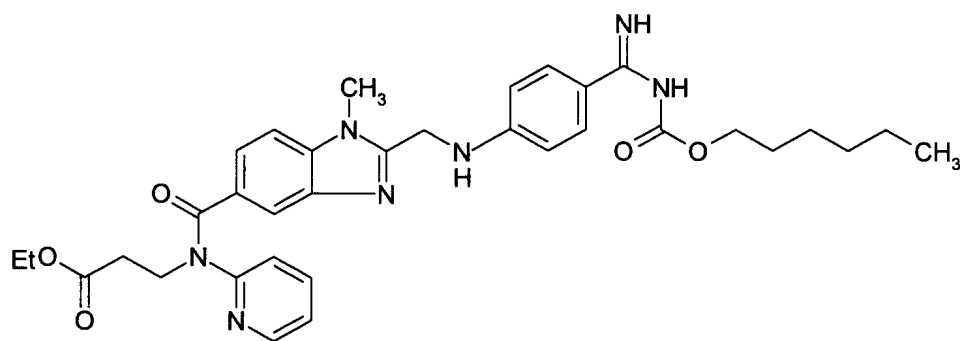
一、發明名稱：(中文/英文)

達比加群(DABIGATRAN)之新穎用途

NEW USE OF DABIGATRAN

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種結構式I之達比加群群酯(dabigatran etexilate)之新穎用途

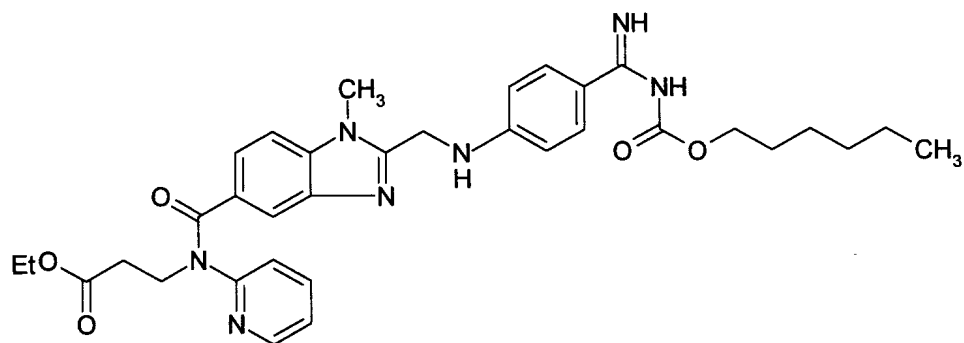


I

其視情況呈其醫藥上可接受鹽之形式，以及可用於該目的之醫藥調配物。

三、英文發明摘要：

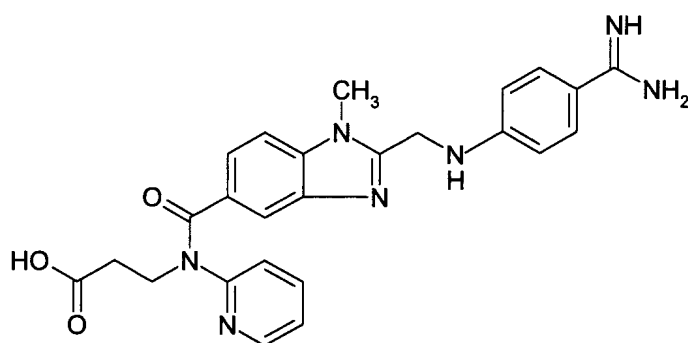
The invention relates to a new use of dabigatran etexilate of formula I



optionally in the form of the pharmaceutically acceptable salts thereof, and new medicament formulations which may be used for this purpose.

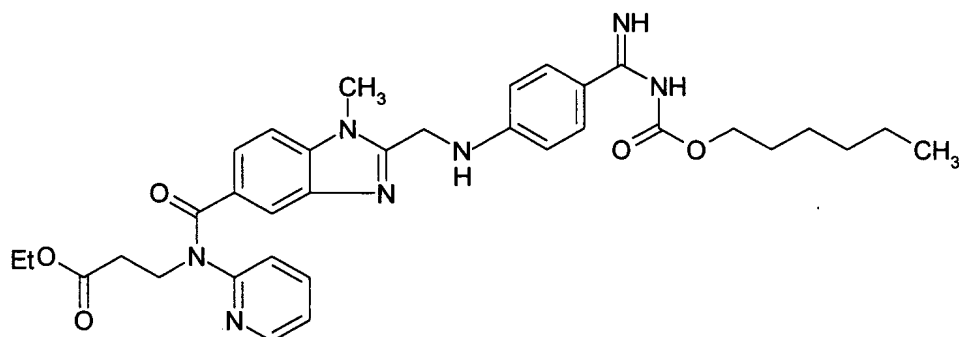
七、申請專利範圍：

1. 一種結構式II之化合物之用途，

II

該化合物視情況呈其互變異構體、醫藥上可接受鹽或前驅藥的形式，其係用於製造供經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品。

2. 如請求項1之用途，其中該結構式II化合物的前驅藥係結構式I之化合物，

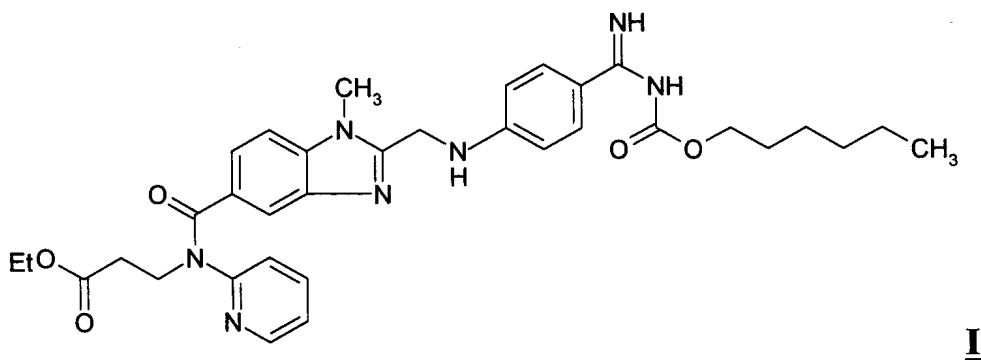
I

其視情況呈互變異構體與其醫藥上可接受鹽之形式，且係作為供經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品。

3. 如請求項2之用途，其中每日投與該結構式I化合物50至400 mg之間，最佳75至350 mg之間。
4. 如請求項2或3之用途，其中該醫藥上可接受鹽包括選自於鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫

鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、馬來酸氫鹽、醋酸氫鹽、苯甲酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、富馬酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乳酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽與對-甲苯磺酸氫鹽之酸加成鹽，較佳為選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、馬來酸氫鹽、富馬酸氫鹽與甲烷磺酸氫鹽之酸加成鹽。

5. 如請求項2或3之用途，其中該等醫藥上可接受鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、馬來酸氫鹽、富馬酸氫鹽與甲烷磺酸氫鹽。
6. 如請求項4之用途，其中該等醫藥上可接受鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、馬來酸氫鹽、富馬酸氫鹽與甲烷磺酸氫鹽。
7. 一種作為用於經皮、介入心導管插入術中輔助療法的醫藥品的結構式I化合物，

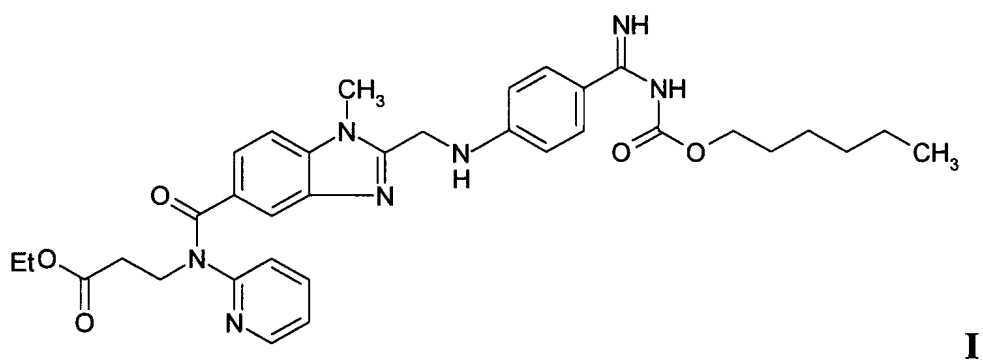


其視情況呈互變異構體與其醫藥上可接受鹽形式。

8. 如請求項7之結構式I之化合物，其中該等醫藥上可接受鹽包括選自於鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、馬來酸氫鹽、醋酸氫鹽、苯甲酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、富馬酸氫

鹽、酒石酸氫鹽、乳酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽與對-甲苯磺酸氫鹽之酸加成鹽，較佳為選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、馬來酸氫鹽、富馬酸氫鹽與甲烷磺酸氫鹽之酸加成鹽。

9. 如請求項7或8之結構式I化合物，其中該等醫藥上可接受鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、馬來酸氫鹽、富馬酸氫鹽與甲烷磺酸氫鹽。
10. 一種用作經皮、介入心導管插入術中輔助療法之醫藥組合物，其包含結構式I化合物：



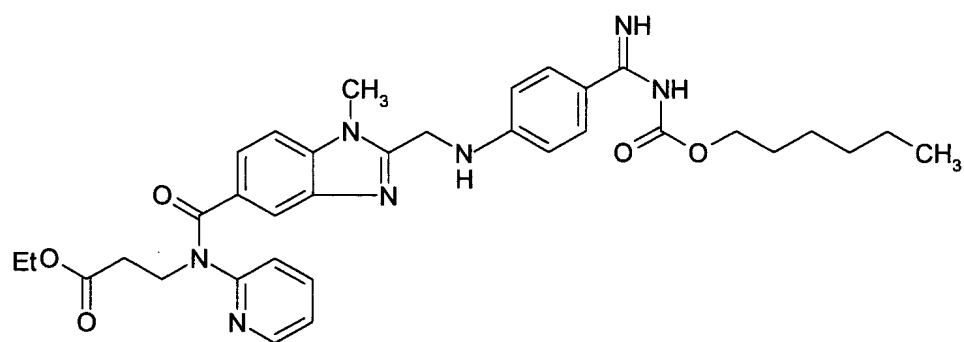
其視情況呈互變異構體與其醫藥上可接受鹽形式。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I