

公告本

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：95137030

※申請日期：95.10.5

※IPC 分類：C07D; A61K 3/55 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

依伐布雷定(IVABRADINE)鹽酸鹽之 δ -結晶型、其製備方法及含其之醫藥組合物

δ -CRYSTALLINE FORM OF IVABRADINE HYDROCHLORIDE, A
PROCESS FOR ITS PREPARATION AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING IT

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商施維雅藥廠

LES LABORATOIRES SERVIER

代表人：(中文/英文)

奧迪理 歐司特曼

OSTERMANN, ODILE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國庫貝佛依市防禦區 12 號

12, PLACE DE LA DEFENSE, 92415 COURBEVOIE CEDEX, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史蒂芬尼 霍法斯
HORVATH, STEPHANE
2. 瑪莉-諾爾 奧格斯特
AUGUSTE, MARIE-NOELLE
3. 吉洛德 戴米恩
DAMIEN, GERARD

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 法國 FRANCE
3. 法國 FRANCE

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2005年10月11日；0510352

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

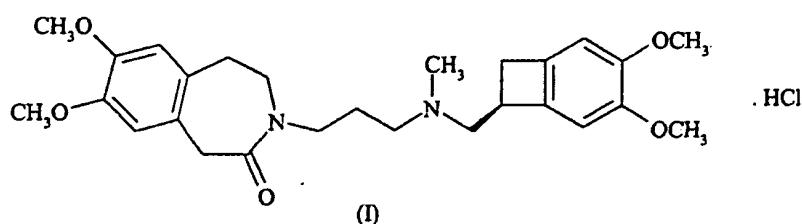
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之依伐布雷定(ivabradine)鹽酸鹽之 δ -結晶型



其製備方法及含其之醫藥組合物。

【先前技術】

依伐布雷定及其與醫藥學上可接受酸之加成鹽，且更尤其為其鹽酸鹽具有極其重要醫藥及治療特性，尤其為減慢心率藥特性，使得彼等化合物適用於治療或預防諸如心絞痛、心肌梗塞及相關心律紊亂之心肌局部缺血之多種臨床病況，亦及包括心律紊亂、尤其為室上性心律紊亂(supraventricular rhythm disturbance)之多種病狀，及心臟衰竭。

依伐布雷定及其與醫藥學上可接受酸之加成鹽，且更尤其為其鹽酸鹽已於EP 0 534 859歐洲專利說明書中描述。

鑒於此化合物之醫藥價值，最重要的為獲得具有極好純度之該化合物。亦重要的為，可藉助於可易於轉化成工業規模、尤其呈允許快速過濾且乾燥之形式的方法來合成。最後，彼形式必須完全可再現、易於調配且足夠穩定以允許其在對溫度、光或氧含量無特定要求之情況下長期儲存。

EP 0 534 859專利說明書描述依伐布雷定及其鹽酸鹽之合成方法。然而，彼文獻並未說明用於獲得以可再現方式展示彼等特徵之形式的依伐布雷定之條件。

【發明內容】

該申請案現已發現依伐布雷定之特定鹽，鹽酸鹽，可獲得展示穩定性及可加工性之重要特徵之定義明確的結晶型。

更特定言之，本發明係關於依伐布雷定鹽酸鹽之 δ -結晶型，其特徵為以下粉末X-光繞射圖，該圖使用PANalytical X'Pert Pro繞射儀連同X'Celerator偵測器量測且由線位置(以度表示之布拉格角度(Bragg's angle) 2θ)、線高(以計數表示)、線面積(以計數 $\times$ 度表示)、半高處之線寬("FWHM"，以度表示)及晶面間距 d (以Å表示)表示：

線編號	角度 2θ (度)	高度(計數)	面積(計數 $\times$ 度)	FWHM(度)	晶面間距(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

線編號	角度2 θ (度)	高度(計數)	面積(計數 $\times$ 度)	FWHM (度)	晶面間距 (Å)
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

本發明亦係關於一種製備依伐布雷定鹽酸鹽之 δ -結晶型之方法，該方法之特徵為：將乙腈或乙腈與水之混合物預熱，添加依伐布雷定鹽酸鹽，使所得溶液冷卻至室溫，保持於室溫下直至完全結晶，且收集所形成之晶體。

- 在根據本發明之結晶方法中，可能使用以任何方法獲得之依伐布雷定鹽酸鹽，例如藉由描述於EP 0 534 859專利說明書中之製備方法獲得之依伐布雷定鹽酸鹽。
- 該溶液可有利地在冷卻步驟中播晶種。
- 較佳將乙腈或乙腈與水之混合物預熱至介於60°C與回流之間的溫度，更佳介於65與75°C之間。
- 稀釋液較佳大於15 mg/g，更佳介於50與100 ml/g之間。

本發明亦係關於包含作為活性成份之依伐布雷定鹽酸鹽的 δ -結晶型以及一或多種惰性且無毒之適合賦形劑的醫藥組合物。在根據本發明之醫藥組合物中，更尤其可能提及為彼等適於口服、非經腸(靜脈內或皮下)或經鼻投與之錠劑

或糖衣藥丸、舌下錠劑、膠囊、口含劑、栓劑、乳霜、油膏、皮膚凝膠、可注射製劑及可飲用之懸浮液。

適用劑量可根據病症之性質及嚴重程度、投藥途徑及患者之年齡及體重而有所不同。該劑量每日自1至500 mg變化，分一或多次投與。

【實施方式】

以下實例說明本發明。

在下列實驗條件下量測X-光粉末繞射光譜：

- PANalytical X'Pert Pro繞射儀、X'Celerator偵測器、溫度調節室，
- 電壓45 kV，強度40 mA，
- 安裝 θ - θ ，
- 鎳($K\beta$)濾波器，
- 入射束及繞射束索勒狹縫(Soller slit)：0.04雷得，
- 自動發散狹縫：輻射長度10 mm，
- 光罩：10 mm，
- 防散射狹縫：1/2°，
- 量測模式：以0.017°之增量自3°至30°連續量測，
- 每步驟量測時間：19.7 s，
- 總時間：4分32秒，
- 量測速度：0.108°/s，
- 量測溫度：周圍溫度。

實例1：依伐布雷定鹽酸鹽之 δ -結晶型

將160 ml乙腈預熱至70°C且隨後在攪拌下添加根據EP 0

534 859專利說明書中所述之方法獲得之2 g依伐布雷定鹽酸鹽，直至完全溶解。將該溶液於室溫下儲存2天。在真空下藉由過濾移出晶體且將其散佈於結晶盤上。

由電量法測定所得產物之水含量為2.8%。

粉末X-光繞射圖：

依伐布雷定鹽酸鹽之 δ -型之粉末X-光繞射圖概況(繞射角)藉由於下表中整理之重要線給出：

線編號	角度2 θ (度)	高度(計數)	面積(計數 $\times$ 度)	FWHM(度)	晶面間距($\text{\AA}$)
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

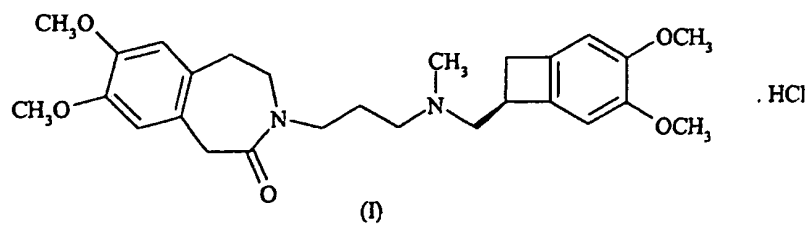
實例 2：醫藥組合物

製備 1000 個各含有 5 mg 依伐布雷定鹼之錠劑的配方：

實例 1 之化合物	5.39 g
玉米澱粉	20 g
無水膠狀二氧化矽	0.2 g
甘露醇	63.91 g
PVP	10 g
硬脂酸鎂	0.5 g

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種式(I)之依伐布雷定(ivabradine)鹽酸鹽之 δ -結晶型：



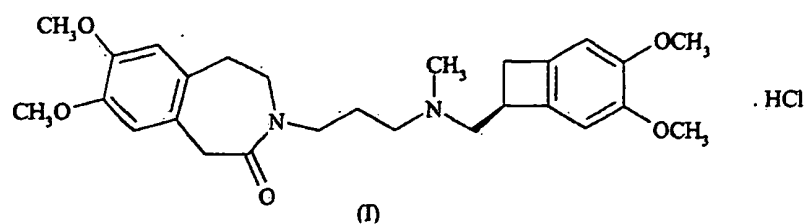
其特徵為其粉末X-光繞射圖。

本發明係關於一種藥物。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之依伐布雷定(ivabradine)鹽酸鹽的 δ -結晶型，



其特徵為以下粉末X-光繞射圖，該圖使用 PANalytical X'Pert Pro繞射儀連同 X'Celerator偵測器量測且由線位置(以度表示之布拉格角度(Bragg's angle)角 2θ)、線高(以計數表示)、線面積(以計數 $\times$ 度表示)、半高處之線寬("FWHM"，以度表示)及晶面間距 d (以 $\text{\AA}$ 表示)表示：

線編號	角度 θ (度)	高度(計數)	面積(計數 $\times$ 度)	FWHM (度)	晶面間距($\text{\AA}$)
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

線編號	角度 θ (度)	高度(計數)	面積(計數 $\times$ 度)	FWHM (度)	晶面間距($\text{\AA}$)
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. 一種製備如請求項1之依伐布雷定鹽酸鹽之 δ -結晶型的方法，其特徵為：將乙腈或乙腈與水之混合物預熱，添加依伐布雷定鹽酸鹽，使所得溶液冷卻至室溫，保持於室溫下直至完全結晶，且收集所形成之晶體。
3. 如請求項2之方法，其特徵為在冷卻步驟中於該依伐布雷定鹽酸鹽溶液中播晶種。
4. 一種醫藥組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之惰性、無毒載劑相組合之作為活性成份的如請求項1之依伐布雷定鹽酸鹽的 δ -結晶型。
5. 一種如請求項1之依伐布雷定鹽酸鹽之 δ -結晶型的用途，其係用於製造用作減慢心率藥之藥物。
6. 一種如請求項1之依伐布雷定鹽酸鹽之 δ -結晶型的用途，用於製造用作治療或預防諸如心絞痛、心肌梗塞及相關心律紊亂之心肌局部缺血之多種臨床病況，亦及包括心律紊亂、尤其為室上性心律紊亂(supraventricular rhythm disturbance)之多種病狀，及心臟衰竭的藥物。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：