



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I358407B1

(45)公告日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：100102601

(22)申請日：中華民國 95 (2006) 年 06 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D307/87 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

(30)優先權：2005/06/22 丹麥

PA 2005 00912

(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：丹斯爾 羅勃特 DANCER, ROBERT (AU)；彼得森 漢斯 PETERSEN, HANS

(DK)；尼爾森 歐爾 NIELSEN, OLE (DK)；羅克 麥可 哈樂德 ROCK,

MICHAEL HAROLD (GB)；伊拉森 希爾 ELIASSEN, HELLE (DK)；里爾耶葛倫

肯恩 LILJEGREN, KEN (DK)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

(56)參考文獻：

WO 01/68627A1

審查人員：李淑禎

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

依地普倫之結晶鹼及包括依地普倫鹼之口內崩散型錠劑

CRYSTALLINE BASE OF ESCITALOPRAM AND ORODISPERSIBLE TABLETS COMPRISING
ESCITALOPRAM BASE

(57)摘要

本發明係關於一種熟知的抗抑鬱藥物依地普倫(escitalopram)【S-1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃腈】的結晶鹼；該鹼的調配物；一種使用該鹼製備經純化的依地普倫鹽類(諸如草酸鹽)之方法；經由該方法所得之鹽類和含有此等鹽類的調配物；以及一種使用氫溴化物製備經純化的依地普倫游離鹼或依地普倫鹽類(諸如草酸鹽)之方法；經由該方法所得之鹽類和含有此等鹽類的調配物。最後本發明係關於一種具有至少 22 N 的硬度和少於 120 秒鐘的口內崩解時間之口內崩散型錠劑，其包含經吸附在水溶性填充劑上之活性醫藥成分，其中該活性醫藥成分具有在 40-100°C 範圍內的熔點；以及一種製造此等口內崩散型錠劑之方法。

The present invention relates to the crystalline base of the well known antidepressant drug escitalopram, S-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile, formulations of said base, a process for the preparation of purified salts of escitalopram, such as the oxalate, using the base, the salts obtained by said process and formulations containing such salts, and a process for the preparation of purified escitalopram free base or salts of escitalopram, such as oxalate, using the hydrobromide, the salts obtained by said process and formulations containing such salts. Finally the present invention relates to an orodispersible tablet having a hardness of at least 22 N and an oral disintegration time of less than 120 s and comprising an active pharmaceutical ingredient absorbed onto a water soluble filler

I358407

TW I358407B1

wherein the active pharmaceutical ingredient has a melting point in the range of 40-100°C, as well as a method for making such an orodispersible tablet.

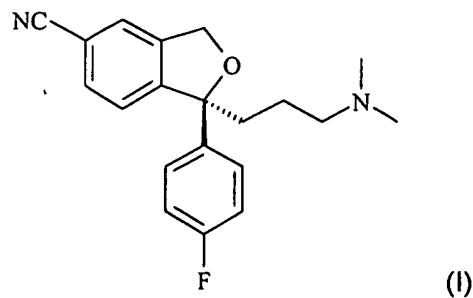
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明於第一方面中係關於一種熟知的抗抑鬱藥物依地普倫(escitalopram)【S-1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃腈】的結晶鹼；該鹼的調配物；一種使用該依地普倫結晶鹼或氫溴化物製備經純化的依地普倫游離鹼或其鹽類之方法；經由該方法所得之鹽類和含有此等鹽類的調配物。於第二方面中，本發明係關於一種口內崩散型錠劑，其包含經吸附在水溶性填充劑上之活性醫藥成分，其中該活性醫藥成分具有在40 - 100°C範圍內的熔點；以及一種製造此等口內崩散型錠劑之方法。

【先前技術】

依地普倫為一種熟知的抗抑鬱藥物，其在市場上至今已經有某些年且其具有下面的結構：



其為一種選擇性，中樞作用性血清素(serotonin) (5-羥基色胺酸；5-HT)再攝取抑制劑，因此之故也具有抗抑鬱活性。

依地普倫係在 US 4,943,590 之中首次被揭露。所製備出的依地普倫係以草酸鹽的形式分離出。此外，得到呈油狀物形式的依地普倫鹼。依地普倫係以草酸鹽形式銷售。

依地普倫可，與其他一起者，根據 WO 2003006449 和 WO 2003051861 中所揭示的方法予以製備。

結晶狀依地普倫氫溴化物係揭示於 WO 2004056791 之中。

口內崩散型錠劑在過去數年內已經受到顯著的注意。口內崩散型錠劑會在口內崩解且，於隨後，被吞服。此點對於吞服傳統錠劑調配物有困難的患者係有利者且，因此之故，口內崩散型錠劑不僅增加患者的方便性，而且也增加患者的順應性。經摻加在快速崩解性錠劑中的活性醫藥成分可能部份地或完全地溶解在口中，藉此促成在口腔中發生的吸收。

於文獻中，有數種術語用於口內崩散型錠劑。於彼等術語之中有快速溶解性錠劑、快速崩散性錠劑、快速崩解性錠劑、熔融錠劑、快速溶解錠劑、快速熔融錠劑、口溶解性錠劑、迅速崩解性錠劑。

已經有多種方法用來製造快速崩解性錠劑。該等方法中有許多種係利用非習用的設備與複雜的處理技術，諸如冷凍乾燥和發泡技術。此等方法中有許多種會導致具有不良錠劑強度和低脆碎性之快速崩解性錠劑。此點可能會妨礙習用包裝材料和習用包裝程序之使用。

WO2005/018617 揭示使用習用的熔融造粒法從在 37°C 或低於 37°C 會熔化或軟化的低熔點化合物，和水溶性賦形劑製造顆粒。隨後將該等顆粒與活性醫藥成分於其他的賦形劑混合且接著予以壓縮而得到具有低硬度，2.2 kP 或更低

者之快速溶解性錠劑。

所以，有需要以習用設備和技術為基礎且可導致具有足夠強度的快速崩解性錠劑之製造方法。

頃發現可以得到非常純的結晶產物形式之依地普倫鹼，其可以容易地處置且方便地調配成為錠劑及其他的醫藥形式。此外，業經發現在依地普倫(例如草酸鹽)的製造中，經由將鹼結晶化，其後視需要從該鹼形成鹽，可以獲得依地普倫的有效純化。

同樣地發現，在依地普倫(例如游離鹼或草酸鹽)的製造中，經由將氫溴化物結晶化，其後視需要從該鹼形成鹼或不是氫溴化物的鹽，可以獲得依地普倫的非常有效純化。

此等純化方法特別可用於移除在結構上密切關聯於依地普倫的中間體，特別是與依地普倫的差別只在於在異苯并呋喃環上位置 5 處的取代基及/或缺乏一或兩個甲基之化合物，以及具有接近依地普倫所具者之物理/化學性質之中間體，例如在異苯并呋喃環上位置 5 處具有鹵素(特別是溴化物或氯化物)、醯胺或酯的 1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-異苯并呋喃，或式 III 化合物。

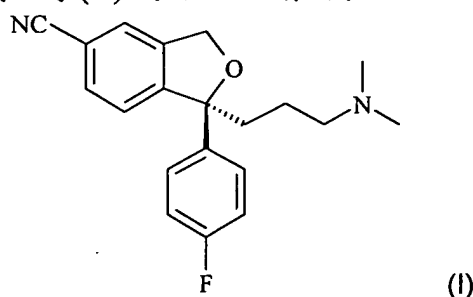
此外，業經開發出具有高強度和低脆碎性的新穎類型之口內崩散型錠劑。此等新穎口內崩散型錠劑可以在使用習用的熔融附聚設備或熔融擠出設備之熔融附聚程序、熔融塗覆程序或熔融擠出程序中製造出。於該程序中，係將活性醫藥成分加熱到高於、大約等於或稍微低於熔點以熔融附聚或熔融塗覆填充劑粒子。隨後，將附聚物或經塗覆

的填充劑粒子與適當的賦形劑混合且壓縮成為錠劑。

依地普倫鹼業經發現適合用來調配成為此等口內崩散型錠劑。

【發明內容】

本發明提供具有式(I)的依地普倫結晶鹼：



於一第二方面中，本發明提供一種製造依地普倫游離鹼或其鹽（較佳者草酸鹽）之方法，其中係將依地普倫氫溴化物以結晶形式從溶劑中沉澱出且從溶劑中分離出來，視需要再結晶一或多次，然後轉變成為依地普倫游離鹼或其在藥學上可接受的鹽，其前提在於所製造出的依地普倫鹽不是氫溴化物。

於第三方面中，本發明係關於由上述本發明方法所製造出的純結晶依地普倫游離鹼或依地普倫草酸鹽。

於第四方面中，本發明提供一種製造依地普倫鹽（較佳者草酸鹽）之方法，其中係將依地普倫游離鹼以固體形式從溶劑中沉澱出且從溶劑中分離出來，視需要再結晶一或多次，然後轉變成為藥學上可接受的依地普倫鹽。

於第五方面中，本發明係關於由上述本發明方法所製造出的純結晶依地普倫草酸鹽。

於第六方面中，本發明係關於一種減少依地普倫游離鹼或其鹽中所含依地普倫，N-氧化物((S)-1-(3-(二甲氨基)丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-異苯并呋喃-5-腈，N-氧化物)的量之方法，其包括將依地普倫游離鹼溶解在二乙醚中且移除掉固體物質形式的依地普倫，N-氧化物。

於第七方面中，本發明係關於一種具有至少 22 N 的硬度和少於 120 秒鐘的口內崩解時間之口內崩散型錠劑，其包含經吸附在水溶性填充劑上之活性醫藥成分，一或多種崩解劑和選用的其他水溶性填充劑，其中該活性醫藥成分具有在 40 – 100°C 範圍內的熔點。

於第八方面中，本發明係關於一種製造上面所述口內崩散型錠劑之方法，其包括：

- a) 將水溶性填充劑和活性醫藥成分在高於、大約等於或稍微低於該活性醫藥成份的熔點之溫度下混合，藉此使該活性醫藥成份吸附在該水溶性填充劑之上；
- b) 接著冷卻到低於 40°C 之溫度；
- c) 將該含該活性醫藥成份和該水溶性填充劑的混合物與一或多種崩解劑和選用的其他賦形劑混合；
- d) 將該混合物壓製成為具有至少 22 N 的硬度之錠劑。

於第九方面中，本發明係關於包含固體形式的依地普倫鹼之醫藥調配物。

【實施方式】

發明詳細說明

於一具體態樣中，本發明係關於呈固體形式的依地普倫游離鹼，特別者包含結晶依地普倫游離鹼的固體形式，且更特別者有至少 90%結晶，甚至更佳者至少 95%結晶且最佳者至少 98%結晶之固體形式。特定言之，本發明係有關結晶依地普倫游離鹼。

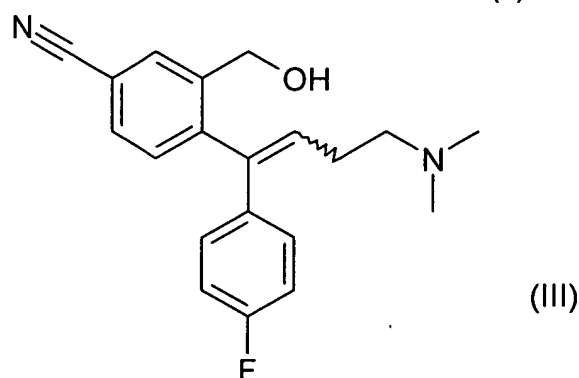
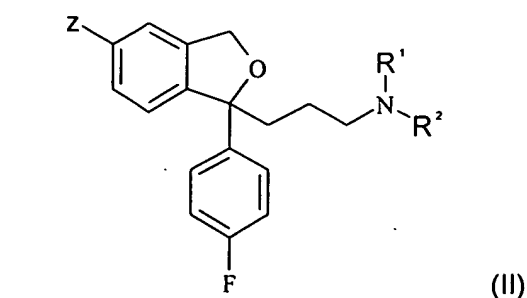
於一特別具體態樣中，本發明係關於包含依地普倫游離鹼之口內崩散型錠劑，而於一同等特別具體態樣中，本發明係關於包含上述呈固體形式的依地普倫游離鹼之醫藥組成物。特別者，該醫藥組成物係供經口投予所用者。本發明醫藥組成物可以經由將依地普倫與習用的賦形劑之混合物質接壓縮而製備成。或者，可以使用依地普倫的濕粒狀物或熔融粒狀物，視需要與習用賦形劑的摻合物，來壓縮錠劑。

於又另一具體態樣中，本發明係關於一種製造依地普倫游離鹼或其鹽之方法，其特徵在於將依地普倫氫溴化物以結晶形式從溶劑中沉澱出且從溶劑中分離出來，視需要再結晶一或多次，然後轉變成為依地普倫游離鹼或其鹽，其前提在於所製造出的依地普倫鹽不是氫溴化物。

於一特別具體態樣中，本發明係關於此等方法，其中該依地普倫氫溴化物係從粗製依地普倫沉澱出者。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等方法，其中經由該方法從依地普倫移除或減少一或多種式(II)或(III)

雜質之量：



其中 Z 為鹵素、氰基或 $-\text{CONH}_2$ ， R^1 和 R^2 獨立地各為氫或甲基，但是其限制條件為若 R^1 和 R^2 兩者都是甲基，則 Z 不能為氰基；且式(III)中畫成鋸齒狀線條的鍵表示繞著該雙鍵的構型可為 E-或 Z-。更特別者，本發明係關於此等方法，其中該等雜質為具有式(II)，其中 Z 為溴或氯，且 R^1 和 R^2 兩者都是甲基，Z 為 $-\text{CONH}_2$ ，且 R^1 和 R^2 兩者都是甲基，或者 Z 為氰基且 R^1 為氫且 R^2 為甲基；或其中該等雜質為具有式(III)，其中繞著該雙鍵的構型為 Z。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，該式(II)化合物可具有 S-構型、R-構型、為外消旋形式或彼等的任何混合物。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，術語“依地普倫草酸鹽”和“依地普倫半草酸鹽”兩者都是指稱相同的在依地普倫與草酸之間的 1：1 鹽。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等方法，其中係在將依地普倫氫溴化物以結晶形式沉澱出來之前對該粗製依地普倫施以初始純化。

於又另一特別具體態樣中，本發明係關於此等方法，其中係將依地普倫氫溴化物轉變成為依地普倫游離鹼或依地普倫草酸鹽。

於另一具體態樣中，本發明係關於經由上面所述方法製備成的依地普倫游離鹼或依地普倫草酸鹽；特別者，含有少於 0.2%R-西酞普蘭 (R-citalopram) 以外的雜質，更特別者少於 0.1%之此等鹼或草酸鹽。特別者，本發明係有關上面所揭示的結晶鹼或草酸鹽，其包含少於 0.1%R-西酞普蘭以外的任何特別雜質。

於另一具體態樣中，本發明係關於依地普倫游離鹼，或依地普倫草酸鹽，其特徵在於其含有少於 0.2%R-西酞普蘭以外的雜質，特別者少於 0.1%。於一特別具體態樣中，本發明係有關上面所揭示的結晶鹼或草酸鹽，其包含少於 0.1%R-西酞普蘭以外的任何特別雜質。

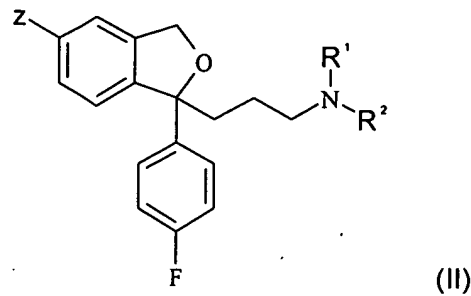
於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，雜質含量都是以 HPLC 所測定出的面積%給出。

於又另一具體態樣中，本發明係關於一種製造依地普倫鹽之方法，其特徵在於將依地普倫游離鹼以固體形式從溶劑中沉澱出且從溶劑中分離出來，視需要再結晶一或多次，然後轉變成為依地普倫鹽。

於一特別具體態樣中，本發明係關於此等方法，其中

係將依地普倫游離鹼從粗製依地普倫沉澱出。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等方法，其中經由該方法從依地普倫移除或減少一或多種式(II)雜質之量：



其中 Z 為鹵素或 $-\text{CONH}_2$ 。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等方法，其中係在將依地普倫游離鹼以固體形式沉澱出來之前對該粗製依地普倫施以初始純化。

於又另一特別具體態樣中，本發明係關於此等方法，其中係將依地普倫游離鹼轉變成為依地普倫草酸鹽。

於另一具體態樣中，本發明係關於一種具有至少 22 N 的硬度和少於 120 秒鐘的口內崩解時間之口內崩散型錠劑，其包含經吸附在水溶性填充劑上之活性醫藥成分，一或多種崩解劑及選用的水溶性填充劑，其中該活性醫藥成分具有在 $40 - 100^\circ\text{C}$ 範圍內，特別者在 $40 - 90^\circ\text{C}$ 範圍內，更特別者 $40 - 80^\circ\text{C}$ ，且更特別者 $45 - 70^\circ\text{C}$ 範圍內的熔點。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等口內崩散型錠劑，其中該活性醫藥成分係選自下列所組成的群組：依地普倫、乙琥胺 (ethosuximide)、三甲氧唑雙酮 (trimethadione)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、戒酒硫

(disulfiram)、非諾貝特(fenofibrate)、古芬辛(quaifenesin)、環己亞硝脲(lomustine)、異丙安寧(carisoprodol)和奮乃靜(perphenazine)，且更特別者該活性醫藥成分為依地普倫。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等口內崩散型錠劑，其中該水溶性填充劑係選自下列所組成的群組：單糖類、雙糖類、糖醇類和多糖類；且更特別者其中該水溶性填充劑係選自下列所組成的群組：甘露醇、山梨醇、葡萄糖、甘露糖和乳糖。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等口內崩散型錠劑，其包含抗氧化劑諸如沒食子酸 C_{1-6} -烷基酯，例如沒食子酸丙基酯，作為顆粒內或顆粒外賦形劑。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等口內崩散型錠劑，其具有至少 22 N，特別者至少 25 N，更特別者至少 30 N，甚至更特別者至少 40 N，且最佳者至少 60 N 的硬度。適當者，該錠劑具有在 22 - 125 N，特別者 25 - 125 N，更特別者 30 - 125 N，甚至更特別者 40 - 125 N，且最特別 60 - 125 N 範圍內的硬度。同樣適當者，該錠劑具有在 22 - 100 N，特別者 30 - 100 N，更特別者 40 - 100 N，甚至更特別者 25 - 60 N，且最特別者 30 - 60 N 範圍內的硬度。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等口內崩散型錠劑，其具有少於 60 秒鐘，特別者少於 40 秒鐘，且更特別者少於 30 秒鐘的口內崩解時間。

於另一特別具體態樣中，本發明係關於此等口內崩散型錠劑，其具有不超過 1%，特別者不超過 0.8% 之脆碎度。

適合用在上述口內崩散型錠劑的崩解劑係選自下列所組成的群組：微晶纖維素(纖維素)，澱粉乙醇酸鈉(羧基甲基澱粉鈉)，交聯羧基甲基纖維素鈉(纖維素，羧基甲基醚，鈉鹽，交聯)，交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)(聚乙烯聚吡咯烷酮【polyvinylpolypyrrolidone】)，聚乙烷基吡咯烷酮(povidone)(聚乙烷基吡咯烷酮)，天然澱粉諸如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉，預膠化澱粉，壓縮澱粉、藻酸、藻酸鈉及波拉克林鉀 (polacrillin potassium) (2-甲基-2-丙烯酸聚合物與二乙基苯，鉀鹽)；且特別者為選自下列所組成的群組：微晶纖維素、澱粉乙醇酸鈉、交聯羧基甲基纖維素鈉、交聯聚乙烷基吡咯烷酮和聚乙烷基吡咯烷酮。最特別者，該崩解劑為交聯羧基甲基纖維素鈉，其可提供較其他崩解劑更為穩定的產品。

於又另一具體態樣中，本發明係關於一種製造上面所述口內崩散型錠劑之方法，其中該方法包括：

- a) 將水溶性填充劑和活性醫藥成分在高於、大約等於或稍微低於該活性醫藥成分的熔點之溫度下混合，藉此使該活性醫藥成分吸附在該水溶性填充劑之上；
- b) 接著冷卻到低於 40°C，特別者低於 35°C 且更別者低於 30°C 之溫度；
- c) 將該含該活性醫藥成分和該水溶性填充劑的混合物與一或多種崩解劑和選用的其他賦形劑混合；
- d) 將該混合物壓製成為具有至少 22 N 的硬度之錠

劑。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，術語“冷卻”包括主動和被動冷卻。

使用有包含氮化鉻的表面之打錠機於製錠程序中在減低對打錠機的黏著力上可為有利者。此等打錠機可以用可得自 BeamAlloy Technologies LLC 的離子束增強沉積塗覆予以製備。

於一特別具體態樣中，上述步驟 a) 中的混合係在高於活性成分所具熔點的溫度實施。

該熔點較佳者係在從 44 – 49°C，最佳者 45 – 48°C 範圍內 (DSC；起始溫度)。

術語“粗製依地普倫”、“粗製鹽”和“粗製混合物”係指稱下述事實：該鹽和該混合物分別包含必須移除或宜於移除的雜質，特別是式 (II) 雜質。

該粗製鹽可為已經從反應混合物直接分離出者，或可對該粗製反應混合物施以某種初始純化，例如一次再結晶，及/或使用活性碳及/或矽膠處理，且隨後以酸使用技藝中已知的方法處理所形成的鹽。該鹽可以經由沉澱予以離析出或其可以存在於溶劑內，例如在直接從該鹽的合成所得到的混合物之內。

類似地，該包含依地普倫的粗製混合物可以從根據上面所提及的方法中任一者的化合物合成直接獲得，或其可為接受過某種初始或同時純化過者，例如一次再結晶，及/或使用活性碳及/或矽膠處理。

依地普倫鹼可以經由將粗製鹽溶解在水和有機溶劑的混合物中，然後添加鹼到 pH 7 或更高者而從該粗製鹽釋放出來。該有機溶劑可為甲苯、乙酸乙酯、乙醚、甲基第三丁基醚、二異丙基醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷或任何適當的溶劑以及彼等的混合物，且該鹼可為任何方便的鹼，較佳者為 NaOH 或 NH_3 。同樣地，於需要時，也可以從含有依地普倫的粗製混合物經由用鹼處理而釋放出依地普倫鹼。

可以在該鹼以結晶形式沉澱出前，對含有依地普倫的粗製混合物施以進一步的純化與萃取後。依地普倫鹼的離析可以包括將有機相從水相分離出，蒸發掉溶劑以得到最可能呈油狀形式的鹼，然後從溶劑，諸如烷類，包括正庚烷、己烷、異辛烷、環己烷、和甲基環己烷；2-甲基四氫呋喃；1-戊醇；高沸點與低沸點石油醚或彼等的混合物；以及一或多種上面所提溶劑與更極性的溶劑諸如乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯、乙腈、四氫呋喃、和醇類例如 2-丁醇或 2-丙醇，之混合物中結晶，且從該溶劑分離出該依地普倫鹼。結晶依地普倫鹼可從相同的溶劑再結晶。結晶可以經由使用結晶依地普倫草酸鹽或結晶依地普倫游離鹼予以種晶而起始。

藥學上可接受的依地普倫鹽，諸如草酸鹽，可以用技藝中已知的方法予以製備。例如，可以用鹼與化學計算量的酸在水可混溶性溶劑，諸如丙酮或乙醇之內反應，隨後經由濃縮和冷卻離析出該鹽；或者經由與過量的酸在水不

可混溶性溶劑，諸如乙醚、乙酸丁酯或二氯甲烷之內反應，該鹽隨即自然離析出。以本發明方法所得依地普倫游離鹼或依地普倫草酸鹽具有非常高的純度且含有少於 0.20%，特別者少於 0.10%，R-西酞普蘭以外的雜質。特別者，以本發明方法所得依地普倫游離鹼或依地普倫草酸鹽含有少於 0.10% R-西酞普蘭以外的任何特別雜質。其他的依地普倫鹽類也可以經由此方法得到非常純的形式。

式(II)化合物可以按照 DE 2,657,013；WO 0011926 和 WO 0013648、WO 9819513、WO 9819512 和 WO 9900548 中所敘述者予以製備。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，術語“固體形式”係指稱任何固體形式，其例子包括結晶形式、非晶態固體形式、玻璃狀形式、發泡體以及彼等的混合物。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，熔點都是使用差示掃描熱量測定法 (DSC) 測量。所用設備為 TA-Instruments DSC-Q1000，其係經在 5°C/分之下校準而給出呈起始值形式之熔點。使用約 2 毫克的樣品放置在疏鬆密閉的盤子內於氮氣流下以 5°C/分的速率加熱。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，鹵素意指氯基、溴基或碘基。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，術語“口內崩散型錠劑”係指預備置於口內之未經塗覆的錠劑，其中在其被吞下前快速地分散。當以在歐洲藥典 (European Pharmacopoeia) 5.1, 5th edition 2005 第 2.9.1 段中所述之錠

劑與膠囊之崩解試驗檢測時，口內崩散型錠劑在 3 分鐘內崩解。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，術語“硬度”係指“錠劑的抗粉碎性”，如在歐洲藥典(European Pharmacopoeia) 5.1, 5th edition 2005 第 2.9.8 段中所定義者。硬度可以，與其他一起者，用單位牛頓(N)或仟磅(kP)為單位測量，1 kP = 9.807 N。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，術語“脆碎度”具有在歐洲藥典 5.1, 5th edition 2005 第 2.9.7 段中所定義之意義。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，術語“水溶性”係指物質可溶解，可自由地溶解或非常可溶解於水中，如在歐洲藥典 5.1, 5th edition 2005 中所定義者。亦即，“水溶性”指的是 1 克可溶解於少於 30 毫升水中之物質。特別者，其係指稱可自由地溶解或非常可溶解於水中的此等物質。亦即，1 克可溶解於少於 10 毫升水中之物質。

於本說明書和申請專利範圍從頭到尾，術語“崩解劑”係指為了促使壓縮錠劑在放置於水性環境中之時裂解開(崩解)的目的而添加到錠劑造粒中之藥劑。

於一特別具體態樣中，本發明係有關包含依地普倫游離鹼的口內崩散型錠劑，而於另一同等特別具體態樣中，本發明醫藥組成物可用任何適當的方式及任何適當的形式投服，例如以錠劑、膠囊、粉末或糖漿的形式經口投服，或以常用的無菌注射溶液之形式非經腸地投服。較佳者，

本發明醫藥組成物係經口投服。

於一特別具體態樣中，本發明係有關包含依地普倫游離鹼的口內崩散型錠劑，而於另一同等特別具體態樣中，本發明包含依地普倫游離鹼的醫藥調配物可以經由技藝中習用的方法予以製備。例如，可以經由將活性成分與習用賦形劑混合且隨後在慣用的製錠機中壓縮該混合物而製備出錠劑。賦形劑的例子包括：微晶纖維素、磷酸氫鈣、甘露醇、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、滑石、硬脂酸鎂、明膠、乳糖、樹膠、和類似者。也可以使用任何其他的賦形劑諸如著色劑、芳香劑、防腐劑等，其前提在於彼等不會減低錠劑的貯存期限。較佳的賦形劑不會不利地影響活性成分在調配物中的穩定性。

於一特別具體態樣中，本發明係有關包含依地普倫游離鹼的口內崩散型錠劑，而於另一同等特別具體態樣中，本發明調配物可以經由將依地普倫與慣用賦形劑的摻合物直接壓縮予以製備。或者，可以使用依地普倫，視需要與慣用賦形劑的摻合物之濕顆粒或熔融顆粒進行錠劑的壓縮。

注射用溶液可以經由將活形成份和可能的添加劑溶解在一部份注射用溶劑，較佳者無菌水之內，將該溶液調整到所欲體積，將該溶液滅菌以及填充到適當的針藥瓶或管瓶中而製備成。技藝中慣用的任何適當添加劑都可以使用，諸如張性劑、防腐劑、抗氧化劑、溶解度增進劑等。

根據本發明，依地普倫鹼業經發現可結晶為穩定的白

色晶體且經發現該鹼可以容易地結晶化成為非常純的形式。如此，例如，經由從至少 95%純度的依地普倫氫溴化物結晶而不必進一步純化可以得到含有少於 0.2%，特別者少於 0.1%不同於 R-西酞普蘭的雜質之純依地普倫鹼。於一特別具體態樣中，可得到含有少於 0.1%任何特別雜質之純依地普倫鹼。據此，本發明製備依地普倫鹼鹽的方法業經發現可以得到呈具有藥學上可接受的品質的非常純產物之形式之鹽類。據此，可以在依地普倫的製造中實質地改進產率。

熔融附聚為一種有使用到熔融黏合劑液體的附聚方法。熔融黏合劑會在室溫下固體化。一種此等黏合劑經稱為可熔融黏合劑。於一熔融附聚程序中，該程序時常係在增溫下執行。程序溫度可以類似於黏合劑熔化的溫度，不過其也可以高於或甚至低於該溫度。一旦程序溫度達到會引起黏合劑熔化或軟化之水平之時，該黏合劑即可幫助附聚物的形成和成長。於附聚程序中，可能會因為局部摩擦力導致局部摩擦加熱而使混合物內的溫度不均勻。此可能導致部份黏合劑為固體而其他部份可能為熔融者或軟化者。該附聚程序可以經由分布機制、浸沒機制或兩種機制的組合而進行。在形成具有所欲尺寸的附聚物之時，將該附聚物冷卻到低於 40°C 之溫度，藉此使熔融或軟化的黏合劑凍凝。隨後，可以將該附聚物與賦形劑混合，再壓縮成為錠劑。

該程序也可以進行成使得附聚不會發生。於此情況

中，該程序可以稱為一種熔融塗覆程序。該程序係類似於對熔融附聚所說明過者。唯一的差別在於塗覆材料，亦即可熔融黏合劑，會分布在填充劑粒子上面導致或多或少均勻的塗覆層。為了避免附聚，必須控制處理條件或塗覆材料的量，亦即可熔融黏合劑相對於填充劑粒子的量。經塗覆的填充劑粒子可於隨後與賦形劑混合之後再壓縮成為錠劑。

熔融附聚中所使用的可熔融黏合劑常為聚乙二醇、脂肪酸類、脂肪醇類或甘油酸酯類。頃發現具有適當熔點的藥學活性物質可以用在熔融附聚程序中作為可熔融黏合劑。適當的熔點係在 $40 - 100^{\circ}\text{C}$ 之範圍內。

於一具體態樣中，係經由將活性醫藥成分熔化且將熔融體噴灑或傾倒在填充劑上而製備附聚物或塗覆填充劑粒子。該噴灑或傾倒步驟可以根據已知程序來實施。

於另一具體態樣中，係將附聚物或塗覆填充劑粒子的所有組成分都添加到高剪力混合器內，視需要裝設加熱套管。經由操作該高剪力混合器，摩擦熱及/或由該加熱套管所供給的熱可以熔化沉積在該填充劑上的該活性醫藥成分。此種方法對於熔融附聚為一種非常有吸引性的方法，因為該方法既快速且容易實施之故。

熔融擠壓為一種方法，其中係將低熔點化合物與填充劑在通常為一擠壓機的一部份之混合器之內混合和加熱。然後將軟化的物質給到擠壓室內且將彼等強迫通過小洞或小孔將其形成為細棒或柱體。另外，該熔融擠壓程序可以

經由將低熔點化合物與填充劑在未加熱的混合器內混合而進行。隨後，將此混合物轉移到有加熱的擠壓機內。於該經加熱的擠壓機內，低熔點化合物會熔化且促使在該擠壓機室內形成軟化物質團。將軟化的物質團強迫通過小洞或小孔使其形成為細棒或柱體。在擠壓出的材料凍凝之後，可以使用標準設備將其研磨或球體化。

根據本發明的附聚物、塗覆填充劑粒子擠出物可以經由使用技藝中用於熔融附聚的程序和裝置予以製備。可以使用的裝置之例子為低剪力混合器、高剪力混合物、流體床、流體床造粒機、旋轉流化床和鼓式造粒機。

在錠劑製造之前，需要用到啟動前操作以建立壓縮具有所欲硬度、脆碎性等的錠劑所需的壓縮力。熟諳此技藝者都知道如何調整該壓縮力以得到所欲硬度及/或脆碎性。不過，如熟練者在此技藝中所知者，調配物的可壓縮性決定何種錠劑硬度可由一所給壓縮力達到。

至此要經由下面的實施例進一步闡述本發明。

HPLC 分析係在 Luna C₁₈，(2) 250 x 4.6 毫米，ID 5 微米管柱上實施，使用移動相 A (25 mM 磷酸鹽水性緩衝液 pH 3.0/乙腈 (90:10))和移動相 B (25 mM 磷酸鹽水性緩衝液 pH 3.0/乙腈 (35:65)) 之梯度溶析，及在 224 奈米的 UV 偵測。使用 45°C 的管柱溫度，且注射體積為 20 微升。使用下面的梯度分布的運行時間為 65 分鐘：

時間	相 A	相 B	流速
(分鐘)	(%)	(%)	(毫升/分)

0.0	95	5	1.0
35.0	65	35	1.0
45.0	0	100	1.0
45.1	0	100	2.0
60.0	0	100	1.0
60.1	95	5	1.0
65.0	95	5	1.0

將結果表為面積%。標準品僅用來鑑定所提及的化合物。

實施例 1 從依地普倫草酸鹽釋放出依地普倫游離鹼

將 704 克的依地普倫草酸鹽放置於一個裝有機械攪拌器和壓力-均衡漏斗的 6-升三頸燒瓶中。加入 3 升的水接著加入 600 毫升的二乙醚。經由添加 27%重量/重量(w/w)氨水溶液將 pH 調整到 9 – 9.5 且攪拌該混合物 1/2 小時。分開液相且使用 300 毫升的二乙醚再萃取水相一次。將合併有機相用 300 毫升的水萃取兩次後，以 MgSO_4 乾燥，過濾且在 40°C 真空下蒸發而得淡棕色油狀物。

產量 542.5 克 (98.4%)

實施例 2 依地普倫氫溴化物之沉澱，游離鹼之釋放及該鹼之結晶

依地普倫氫溴化物之沉澱

將溶解在 12 仟克 2-丙醇中的 3 仟克淡棕色油狀物依地普倫游離鹼(HPLC 純度：99.16% (面積%))置入一個裝有機械攪拌器，回流冷凝器，洗滌器，氣體輸入口和溫度計的 20-升經恆溫控制的反應器中。將該溶液加熱到 40°C 且將

HBr 泡通經過該溶液直到 pH 在 3 與 4 之間為止。此反應為放熱性且將反應器內的溫度保持在 40 與 43°C 之間。加入少量的晶種(依地普倫氫溴化物, 100 – 200 毫克)且於 10 分鐘內起始結晶。然後於 5 小時期間將該混合物慢慢地冷卻到 10°C 且再保持在此溫度 12 小時。過濾出晶體, 在濾器上使用 3 x 1 公升的 2-丙醇予以清洗且在 60°C 真空下乾燥到固定重量。

產量: 3.49 仟克(93%)

HPLC 測出的產物純度: 99.86%(面積%)

游離鹼之釋放

將 650 克的依地普倫氫溴化物(HPLC 純度(氫溴化物鹽): 99.86%面積%)放置於一個裝有機械攪拌器和壓力-均衡漏斗的 4-升三頸燒瓶中。加入 2 升的水接著加入 1 升的二乙醚。經由添加 27%重量/重量(w/w)氨水溶液將 pH 調整到 9 – 9.5 且攪拌該混合物 1/2 小時。分開液相且使用 500 毫升的二乙醚再萃取水相一次。將合併有機相用 300 毫升的水萃取兩次後, 以 MgSO_4 乾燥, 過濾且在 40°C 真空下蒸發而得淡棕色油狀物。

產量: 520 克(100%)

游離鹼之結晶

將依地普倫游離鹼轉移到到一個裝有機械攪拌器, 回流冷凝器, N_2 輸入/輸出口和溫度計的 2-升經恆溫控制的反應器中。加入 50 毫升的乙酸乙酯接著加入 1.3 公升的庚烷。將該混合物加熱到 40°C 以形成一均勻溶液。其後, 開始在

12 小時期間慢慢地冷卻到 -5°C 且當溫度為約 20°C 之時，使用少量的依地普倫草酸鹽 (10 - 20 毫克) 種晶於該混合物中。於約 1/2 小時後起始游離鹼的結晶。然後在 -5°C 下攪拌該混合物 5 小時，過濾出晶體，在濾器上使用 2 x 150 毫升的庚烷予以清洗且在 25°C 真空下乾燥到固定重量。

產量：432 克 (83%)

HPLC 測出的產物純度：99.95% (面積%)

熔點 (DSC, 起始)： 46.6°C

實施例 3 依地普倫游離鹼之結晶

將 520 毫克淡棕色油狀物依地普倫游離鹼 (HPLC 純度：99.25%) 放置於一個裝有機械攪拌器，回流冷凝器， N_2 輸入/輸出口和溫度計的 2-升經恆溫控制的反應器中。加入 50 毫升的乙酸乙酯且將該混合物加熱到 35°C ，此時加入 1.3 公升的庚烷。當該溶液均勻之時，開始在 12 小時期間慢慢地冷卻到 -5°C 。當溫度為 20°C 之時，加入少量 (10 - 20 毫克) 的種晶 (依地普倫鹼)。於約 10°C 起始結晶。然後在 -5°C 下再攪拌該混合物 5 - 7 小時，其後過濾取出晶體。在濾器上使用 2 x 150 毫升的庚烷清洗該晶體且在 25°C 真空下乾燥到固定重量。

產量：485 克 (93.3%)

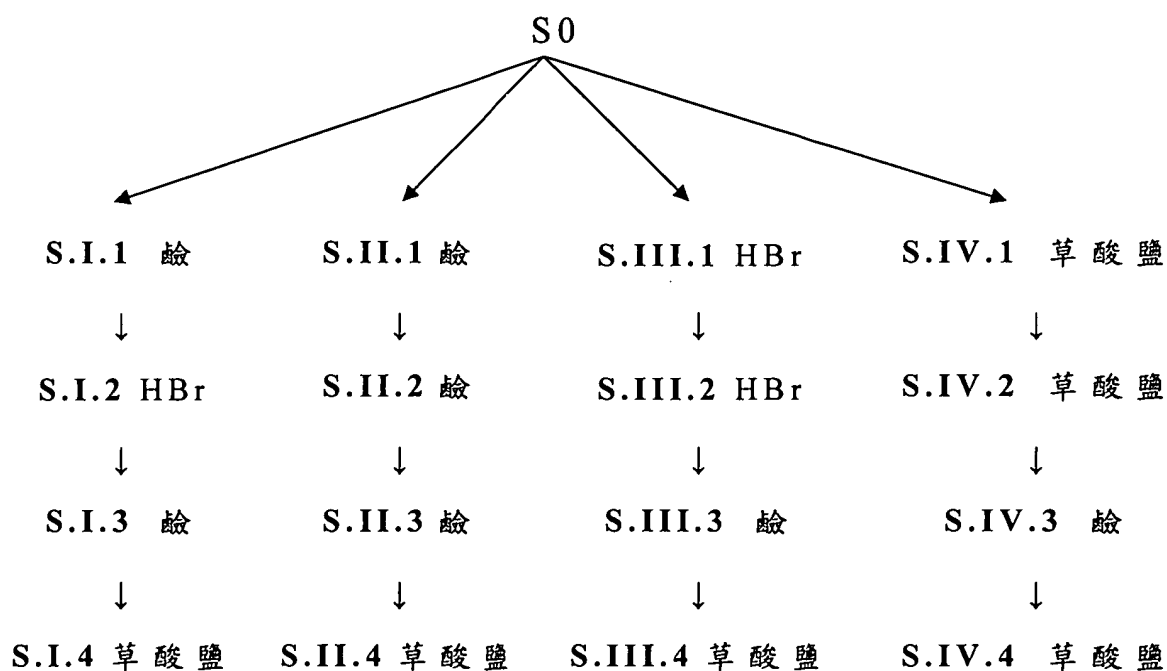
HPLC 測出的產物純度：99.58% (面積%)

熔點 (DSC, 起始)： 45.8°C

實施例 4 經由依地普倫游離鹼或氫溴化物之沉澱純化依地普倫

使用依地普倫(游離鹼，油狀物)在乙醇中的儲液。於減壓下移除乙醇，量取 400 克所得油狀物於一燒瓶內，其後接著加入：2 克的依地普倫 5-醯胺類似物((R,S)-1-(3-(二甲胺基-丙基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-異苯并呋喃-5-羧酸醯胺)，2 克的依地普倫 5-溴基類似物((R,S)-{3-[5-溴-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-異苯并呋喃-1-基]丙基}-二甲胺)與 2 克的依地普倫去甲基類似物((R,S)-1-(4-氟苯基)-1-(3-甲胺基-丙基)-1,3-二氫-異苯并呋喃-5-腈)。將所得混合物(S0)溶解在乙酸乙酯中到 1000 毫升，且分成四等份，將每一等份分別蒸發而產生油狀物。

將該四等份根據下面的實驗流程和程序依序結晶：



結晶游離鹼之沉澱

將 100 克的游離鹼在 40°C 下溶解於 10 毫升乙酸乙酯

和 240 毫升庚烷中。使混合物冷卻到室溫，然後使用結晶依地普倫游離鹼將混合物種晶。然後將該混合物冷卻到約 0°C 且攪拌約 2 小時，過濾出晶體，在過濾器上用庚烷清洗且在 25°C 真空下乾燥到固定重量。

採用游離鹼的沉澱相同的程序進行游離鹼的再結晶。

依地普倫氫溴化物鹽之沉澱：

將 100 克的游離鹼溶解於 250 毫升 2-丙醇中。加入溴化氫(無水)/2-丙醇直到獲得 3.5 – 4 的 pH 值為止且使用 2-丙醇將體積調整到 400 毫升。在 10 分鐘內起始結晶。然後使該混合物冷卻到室溫且攪拌約 2 小時，過濾出晶體，在過濾器上用 2-丙醇清洗且在 60°C 真空下乾燥到固定重量。

依地普倫氫溴化物鹽之再結晶：

將 100 克的依地普倫氫溴化物在 70°C 下溶解於 500 毫升 2-丙醇中。使該混合物冷卻到室溫，過濾出晶體，在過濾器上用 2-丙醇清洗且在 60°C 真空下乾燥到固定重量。

依地普倫草酸鹽之沉澱：

將 100 克的游離鹼溶解於 250 毫升 2-丙醇中。將 1 當量的草酸二水合物溶解於 250 毫升溫的 2-丙醇中且在 40°C 下加到該依地普倫鹼的溶液內。於 40°C 下攪拌 10 分鐘後起始結晶。然後使該混合物冷卻到室溫且攪拌約 2 小時，過濾出晶體，在過濾器上用 2-丙醇清洗且在 60°C 真空下乾燥到固定重量。

依地普倫草酸鹽之再結晶：

將 100 克的依地普倫草酸鹽回流溶解於 1250 毫升乙醇

中。使該混合物冷卻到室溫，過濾出晶體，在過濾器上用乙醇清洗且在 60°C 真空下乾燥到固定重量。

游離鹼之釋放：

將 100 克的依地普倫氫溴化物或草酸鹽溶解或懸浮於水中且接著加入乙酸乙酯。經由添加 27% 重量/重量氨水溶液將 pH 調整到 9 – 9.5 且攪拌該混合物 1/2 小時。分開液相且使用乙酸乙酯再萃取水相一次。將合併有機相用水萃洗後，以 MgSO_4 乾燥，過濾且在 40°C 真空下蒸發而得淡棕色油狀物。

於每一次沉澱或結晶後都採取樣品分析整體純度與依地普倫 5-醯胺類似物、依地普倫 5-溴基類似物和依地普倫去甲基類似物之含量。結果以 % 為單位給於表 1 之中。所有的產物都是結晶者，除非另有不同的敘述。

表 1

樣 品	形 式	純 度	5-醯 胺 類 似 物	5-溴 基 類 似 物	去 甲 基 類 似 物
S.0	鹼 (油)	97.63	0.52	0.50	0.47
S.I.1	鹼	98.51	0.48	0.44	0.13
S.I.2	HBr	99.50	0.07	0.21	0.06
S.I.3	鹼	99.65	0.06	0.20	0.03
S.I.4	草 酸 鹽	99.60	0.05	0.17	0.03
S.0	鹼 (油)	97.63	0.52	0.50	0.47
S.II.1	鹼	98.55	0.42	0.42	0.14
S.II.2	鹼	98.71	0.43	0.42	0.07
S.II.3	鹼	98.78	0.45	0.40	0.04
S.II.4	草 酸 鹽	98.87	0.41	0.37	0.04
S.0	鹼 (油)	97.63	0.52	0.50	0.47
S.III.1	HBr	99.34	0.10	0.23	0.16
S.III.2	HBr	99.65	0.02	0.15	0.06
S.III.3	鹼	99.71	0.017	0.16	0.03
S.III.4	草 酸 鹽	99.70	0.015	0.10	0.03
S.0	鹼 (油)	97.63	0.52	0.50	0.47
S.IV.1	草 酸 鹽	98.06	0.45	0.42	0.48
S.IV.2	草 酸 鹽	98.81	0.20	0.21	0.47
S.IV.3	鹼	99.42	0.16	0.165	0.13
S.IV.4	草 酸 鹽	99.34	0.15	0.15	0.13

實施例 5 經由依地普倫游離鹼或氫溴化物之沉澱純化依地普倫

		5-醯胺基	去甲基	5-氯	5-溴	依地普倫
樣品 #	類型	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	LC-MS (純度(%))
對映體		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	粗製	0.73	0.753	0.165	0.291	97.59
T.I	半草酸鹽	0.253	0.274	0.167	0.289	98.89
T.II	再結晶草 酸鹽	0.13	0.114	0.164	0.276	99.27
T.III.1	鹼	0.118	0.115	0.091	0.166	99.51
T.IV.1	半草酸鹽	0.078	0.059	0.069	0.133	99.66

		5-醯胺基	去甲基	5-氯	5-溴	依地普倫
樣品 #	類型	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	LC-MS 純度(%)
對映體		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	粗製	0.73	0.753	0.165	0.291	97.59
T.I	半草酸鹽	0.253	0.274	0.167	0.289	98.89
T.II	再結晶草 酸鹽	0.13	0.114	0.164	0.276	99.27
T.III.2	HBr 鹽	0.022	0.064	0.078	0.137	99.67
T.IV.2	半草酸鹽	0.014	0.037	0.073	0.126	99.76

將如上面流程中所述含有四種雜質：依地普倫 5-醯胺類似物((S)-1-(3-(二甲胺基-丙基)-1-(4-氯苯基)-1,3-二氫-異苯并呋喃-5-羧酸醯胺)(0.73%)；依地普倫的去甲基類似

物((S)-1-(4-氟苯基)-1-(3-氨基-丙基)-1,3-二氫-異苯并呋喃-5-腈)(0.753%); 依地普倫 5-氯基類似物((S)-{3-[5-氯-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-異苯并呋喃-1-基]丙基}-二甲胺)(0.165%); 依地普倫 5-溴基類似物((S)-{3-[5-溴-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-異苯并呋喃-1-基]丙基}-二甲胺)(0.291%)之粗製依地普倫鹼(油狀物, 20.7 克)(T.0)(純度: 97.59%, LC-MS 相對於標準樣測得值)以不同的方式予以純化。

從 IPA (2-丙醇, 150 毫升)和草酸, 2H₂O (8.0 克)沉澱出依地普倫半草酸鹽(T.I, 26.0 克), 從 IPA (250 毫升)將該半草酸鹽(T.I, 26.0 克)再結晶化(T.II, 24.3 克)

從(T.II, 20 克)釋放出依地普倫鹼且離析出為油狀物(15.4 克), 將約一半量的此鹼(7.8 克)從(正庚烷/乙酸乙酯(95:5), 8.5 毫升)沉澱成為結晶鹼(T.III.1, 7.0 克)。將另一半(7.6 克)溶解在 IPA (60 毫升)中且添加 HBr (HBr 在 IPA 中: 0.12 克 HBr/毫升; 16.6 毫升), 沉澱且離析出結晶形式的依地普倫氫溴化物(T.III.2, 8.53 克)。

將(T.III.1, 6.91 克)溶解在 IPA (70 毫升)中且加入草酸 2 H₂O (2.82 克)。沉澱出依地普倫半草酸鹽(T.IV.1, 8.67 克)。同樣地, 在從(T.III.2)釋放和離析出鹼(6.78 克)之後, 從 IPA (70 毫升)和草酸 2 H₂O (2.77 克)沉澱出依地普倫半草酸鹽(T.IV.2, 8.35 克)。

實施例 6 依地普倫中的依地普倫 N-氧化物含量之減低

將含有依地普倫 N-氧化物(0.45%, HPLC-面積%)的依

地普倫鹼(51.3 克，純度 98.60% (HPLC-面積%))在室溫下溶解於二乙醚(250 毫升)中。幾乎在粗製依地普倫溶解之後就立即開始形成沉澱物。在 20°C 下攪拌該懸浮液 3 小時。過濾出沉澱物(0.77 克)且以 LC-MS 鑑定為依地普倫鹼和依地普倫 N-氧化物以約 2/1 比例的混合物。該濾液包含依地普倫鹼(50.5 克，純度 99.0% (HPLC-面積%))。於濾液中的依地普倫 N-氧化物之量經測量為相對於依地普倫鹼的 0.07%(HPLC-面積%)。

調配物實施例(口內崩散型錠劑)

實施例 7

表 2

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	4.98
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	99.57
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	73.80
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 101)	63.96
V 硬脂酸鎂	3.69

將(I)依地普倫鹼和(II)甘露醇(Pearlitol SD 100)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 50°C 且施用 500 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 101)(顆粒外填充劑)和(V)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物分為三部份。每一部份在造錠程序中使用不同的壓縮壓力壓縮成錠劑。

表 3 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 3

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	67	0.19	00:20
2	93	0.09	00:50
3	103	0.08	01:26

實施例 8

表 4

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	4.98
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	99.57
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	61.5
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 101)	51.66
V 交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol)	24.6
VI 硬脂酸鎂	3.69

將(I)依地普倫鹼和(II)甘露醇(Pearlitol SD 100)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 50°C 且施用 500 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 101) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑)和(VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。

將該混合物分為三部份。每一部份在造錠程序中使用不同的壓縮壓力壓縮成錠劑。表 5 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 5

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	56	不能測得	00:30
2	78	不能測得	00:46
3	107	不能測得	00:56

實施例 9

表 6

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.0
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	100.04
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	73.80
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 101)	51.17
V 交聯聚乙烷基吡咯烷酮 (Kollidon CL)	12.3
VI 硬脂酸鎂	3.69

將(I)依地普倫鹼和(II)甘露醇(Pearlitol SD 100)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 50°C 且施用 500 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆

粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 101)(顆粒外填充劑)、(V)交聯聚乙烷基吡咯烷酮(Kollidon CL)(崩解劑)和(VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物分為三部份。每一部份在造錠程序中使用不同的壓縮壓力壓縮成錠劑。表 7 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 7

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	70	0.11	00:14
2	90	0.04	00:21
3	121	0.007	00:35

實施例 10

表 8

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.0
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	100.04
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	73.80
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 101)	51.17
V Primojet	12.3
VI 硬脂酸鎂	3.69

將(I)依地普倫鹼和(II)甘露醇(Pearlitol SD 100)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 50°C 且施

用 500 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 101)(顆粒外填充劑)、(V) Primojet (崩解劑)和(VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物分為三部份。每一部份在造錠程序中使用不同的壓縮壓力壓縮成錠劑。表 9 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 9

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	64	0.26	00:20
2	85	0.19	00:27
3	103	0.13	00:40

實施例 11

表 10

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.0
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	100.04
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	73.80
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 101)	51.17
V 交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol)	12.3
VI 硬脂酸鎂	3.69

將(I)依地普倫鹼和(II)甘露醇(Pearlitol SD 100)在一高

剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 50°C 且施用 500 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 101) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑)和(VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物分為三部份。每一部份在造錠程序中使用不同的壓縮壓力壓縮成錠劑。表 11 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 11

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	64	0.16	00:22
2	87	0.15	00:31
3	94	0.11	00:32

實施例 12

表 12

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.01
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	47.52
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.90
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 101)	25.58
V 交聯聚乙烷基吡咯烷酮 (Kollidon CL)	6.15
VI 硬脂酸鎂	1.85

將(I)依地普倫鹼和(II)甘露醇(Pearlitol SD 100)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 50°C 且施用 500 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 101)(顆粒外填充劑)、(V)交聯聚乙炔基吡咯烷酮(Kollidon CL)(崩解劑)和(VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物分為三部份。每一部份在造錠程序中使用不同的壓縮壓力壓縮成錠劑。表 13 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 13

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	35	0.6	00:14
2	58	0.6	00:30
3	86	0.62	01:22

實施例 13

表 14

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.02
II 結晶甘露醇 (Maltisorb P 90)	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸鎂	4.5

將(I)依地普倫鹼和(II) 結晶甘露醇 (Maltisorb P 90) 在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 80°C 且施用 800 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III) 甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 102) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑)和(VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物壓縮成錠劑。表 15 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 15

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	24.6	沒有測量	01:09

實施例 14

表 16

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.02
II 結晶右旋糖單水合物 SF	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸鎂	4.5

將(I)依地普倫鹼和(II) 結晶右旋糖單水合物 SF (粒

子尺寸約 50 微米)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 80°C 且施用 800 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 102) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑)和(VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物壓縮成錠劑。表 17 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 17

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	30.5	0.6	01:11

實施例 15

表 18

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.02
II 結晶乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸鎂	4.5

將(I)依地普倫鹼和(II)結晶乳糖(Pharmatose 125M。粒子尺寸約 55 微米)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 80°C 且施用 800 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素

(Avicel PH 102) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑) 和 (VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物分為二部份。每一部份在造錠程序中使用不同的壓縮壓力壓縮成錠劑。表 19 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 19

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	33.5	0.5	00:37
2	41.7	0.5	00:34

實施例 16

表 20

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.02
II 結晶乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸鎂	4.5

將 (I)依地普倫鹼和 (II) 結晶乳糖 (Pharmatose 110M。粒子尺寸約 105 微米)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 80°C 且施用 800 rpm 的混合器速度。將所得混合物與 (III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素 (Avicel PH 102) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑)

和(VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物分為三部份。每一部份在造錠程序中使用不同的壓縮壓力壓縮成錠劑。表 21 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 21

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	33.3	0.5	00:38
2	36.3	0.6	01:03
3	40.4	0.6	01:20

實施例 17

表 22

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.02
II 結晶乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸鎂	4.5

將(I)依地普倫鹼和(II)結晶乳糖(Pharmatose 90M。粒子尺寸約 135 微米)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 80°C 且施用 800 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素

(Avicel PH 102) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑) 和 (VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物壓縮成錠劑。表 23 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 23

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	30.6	0.8	00:53

實施例 18

表 24

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.02
II 噴霧乾燥乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸鎂	4.5

將(I)依地普倫鹼和(II) 噴霧乾燥乳糖(Pharmatose DCL 11。粒子尺寸約 110 微米)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 80°C 且施用 800 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 102) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑)和 (VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物壓縮成錠

劑。表 25 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 25

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	25.1	0.9	00:49

實施例 19

表 26

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	5.02
II 噴霧乾燥乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸鎂	4.5

將 (I) 依地普倫鹼和 (II) 噴霧乾燥乳糖 (Pharmatose DCL 14。粒子尺寸約 110 微米) 在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 80°C 且施用 800 rpm 的混合器速度。將所得混合物與 (III) 甘露醇 (顆粒外填充劑)、(IV) 微晶纖維素 (Avicel PH 102) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑) 和 (VI) 硬脂酸鎂 (潤滑劑) 混合。將該混合物壓縮成錠劑。表 27 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 27

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	24.3	0.8	01:01

實施例 20

表 28

組成	毫克/錠
I 非諾貝特 (fenofibrate)	5.02
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸鎂	4.5

將 (I) 非諾貝特和 (II) 甘露醇 (Pearlitol SD 100) 在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 80°C。將所得混合物與 (III) 甘露醇 (顆粒外填充劑)、(IV) 微晶纖維素 (Avicel PH 102) (顆粒外填充劑)、(V) Ac-Di-Sol (崩解劑) 和 (VI) 硬脂酸鎂 (潤滑劑) 混合。將該混合物分為二部份。每一部份在造錠程序中使用不同的壓縮壓力壓縮成錠劑。表 29 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 29

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	33.2	0.6	00:28
2	56.3	0.7	00:30

實施例 21

表 30

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	4.99
II 甘露醇 (Pearlitol 160C)	99.84
III 甘露醇 (Pearlitol 160C)	36.40
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.30
V 交聯聚乙烷基吡咯烷酮(Kollidon CL)	9.10
VI 硬脂酸鎂	6.37

將(I)依地普倫鹼和(II)甘露醇(Pearlitol 160C。粒子尺寸約 160 微米)在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 65°C 且施用 500 rpm 的混合器速度。將所得混合物與(III)甘露醇(Pearlitol 160C)(顆粒外填充劑)、(IV)微晶纖維素(Avicel PH 101)(顆粒外填充劑)、(V)交聯聚乙烷基吡咯烷酮(崩解劑)和(VI)硬脂酸鎂(潤滑劑)混合。將該混合物壓縮成錠劑。表 31 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 31

壓縮壓力 水平	錠劑硬度 (N)	錠劑脆碎性 (%)	崩解時間 (分:秒)
1	24.1	0.7	00:18

實施例 22

表 32

組成	毫克/錠
I 依地普倫鹼	4.99
II 甘露醇 (Pearlitol 300DC)	99.84
III 甘露醇 (Pearlitol 300DC)	36.40
IV 微晶纖維素 (Avicel PH 102)	25.30
V 交聯聚乙烷基吡咯烷酮 (Kollidon CL)	9.10
VI 硬脂酸鎂	6.37

將 (I) 依地普倫鹼和 (II) 甘露醇 (Pearlitol 300DC。粒子尺寸約 300 微米) 在一高剪力混合器內熔融附聚。加熱罩的溫度係保持在 65°C 且施用 500 rpm 的混合器速度。將所得混合物與 (III) 甘露醇 (Pearlitol 300DC) (顆粒外填充劑)、(IV) 微晶纖維素 (Avicel PH 101) (顆粒外填充劑)、(V) 交聯聚乙烷基吡咯烷酮 (崩解劑) 和 (VI) 硬脂酸鎂 (潤滑劑) 混合。將該混合物壓縮成錠劑。表 33 顯示出錠劑硬度、錠劑脆碎性和崩解時間。

表 33

壓 縮 壓 力 水 平	錠 劑 硬 度 (N)	錠 劑 脆 碎 性 (%)	崩 解 時 間 (分:秒)
1	27	0.33	00:30

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

公告本

分割案

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※申請案號：100102601

※申請日期：95.6.15

※IPC 分類：C07D 307/87 (2006.01)

原申請案號：095121358

A61K 031/343 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

依地普倫之結晶鹼及包括依地普倫鹼之口內崩散型錠劑

Crystalline Base of Escitalopram and Orodispersible
Tablets comprising Escitalopram Base

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種熟知的抗抑鬱藥物依地普倫 (escitalopram) 【S-1-[3-(二甲胺基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氫-5-異苯并呋喃脲】的結晶鹼；該鹼的調配物；一種使用該鹼製備經純化的依地普倫鹽類（諸如草酸鹽）之方法；經由該方法所得之鹽類和含有此等鹽類的調配物；以及一種使用氫溴化物製備經純化的依地普倫游離鹼或依地普倫鹽類（諸如草酸鹽）之方法；經由該方法所得之鹽類和含有此等鹽類的調配物。最後本發明係關於一種具有至少 22 N 的硬度和少於 120 秒鐘的口內崩解時間之口內崩散型錠劑，其包含經吸附在水溶性填充劑上之活性醫藥成分，其中該活性醫藥成分具有在 40 - 100°C 範圍內的熔點；以及一種製造此等口內崩散型錠劑之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to the crystalline base of the well known antidepressant drug escitalopram, S-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile, formulations of said base, a process for the preparation of purified salts of escitalopram, such as the oxalate, using the base, the salts obtained by said process and formulations containing such salts, and a process for the preparation of purified escitalopram free base or salts of escitalopram, such as oxalate, using the hydrobromide, the salts obtained by said process and formulations containing such salts. Finally the present invention relates to an orodispersible tablet having a hardness of at least 22 N and an oral disintegration time of less than 120 s and comprising an active pharmaceutical ingredient absorbed onto a water soluble filler wherein the active pharmaceutical ingredient has a melting point in the range of 40–100°C, as well as a method for making such an orodispersible tablet.

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：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

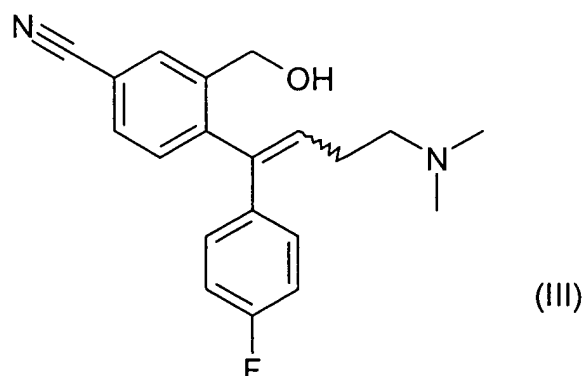
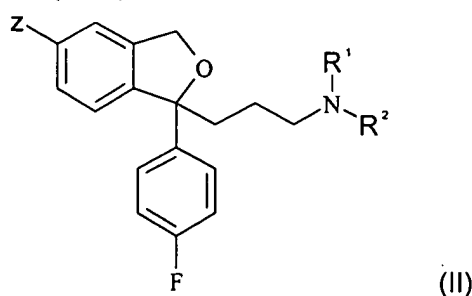
無

七、申請專利範圍：

1. 一種製造依地普倫游離鹼或其鹽之方法，其特徵在於其係將依地普倫氫溴化物以結晶形式從溶劑中沉澱出且從溶劑中分離出來，視需要再結晶一或多次，且然後轉變成為依地普倫游離鹼或其鹽，其前提在於所製造出的依地普倫鹽不是氫溴化物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之製造依地普倫游離鹼或其鹽之方法，其特徵在於該依地普倫氫溴化物係從粗製依地普倫沉澱出。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之製造依地普倫游離鹼或其鹽之方法，其特徵在於經由該方法從依地普倫移除或減少一或多種式 (II) 或 (III) 雜質：



其中 Z 為鹵素、氰基或 $-\text{CONH}_2$ ，

R^1 和 R^2 獨立地為氫或甲基，但是其限制條件為若 R^1 和 R^2 兩者都是甲基，則 Z 不能為氰基；且

式(III)中畫成鋸齒狀線條的鍵表示繞著該雙鍵的構型可為 E-或 Z-。

4.根據申請專利範圍第 3 項之方法，其中該等雜質為具有式(II)，其中

Z 為溴或氯，且 R^1 和 R^2 兩者都是甲基，

Z 為 $-\text{CONH}_2$ ，且 R^1 和 R^2 兩者都是甲基，或者

Z 為氰基， R^1 為氫且 R^2 為甲基；

或具有式(III)，其中繞著該雙鍵的構型為 Z。

5.根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中係在將依地普倫氫溴化物以結晶形式沉澱出來之前對該粗製依地普倫施以初始純化。

6.根據申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於將依地普倫氫溴化物轉變成為依地普倫游離鹼或依地普倫草酸鹽。

7.一種依地普倫結晶鹼，其特徵在於其含有少於 0.20% R-西酞普蘭(R-citalopram)以外的雜質，特別是少於 0.10%。

8.根據申請專利範圍第 7 項之結晶鹼，其特徵在於其包含少於 0.10% R-西酞普蘭以外的任何特別雜質。

9.一種依地普倫結晶鹼，其係根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之方法製備。

10.根據申請專利範圍第 9 項之結晶鹼，其特徵在於其包含少於 0.20% R-西酞普蘭以外的雜質，特別是少於 0.10%。

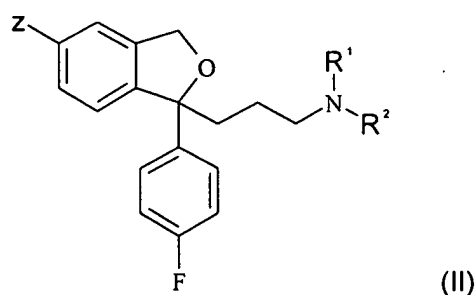
11.根據申請專利範圍第 10 項之結晶鹼，其特徵在於其

包含少於 0.10% R-西酞普蘭以外的任何特別雜質。

12.一種製造依地普倫鹽之方法，其特徵在於其係將依地普倫游離鹼以固體形式從溶劑中沉澱出且從溶劑中分離出來，視需要再結晶一或多次，且然後轉變成為依地普倫鹽。

13.根據申請專利範圍第 12 項之製造依地普倫鹽之方法，其特徵在於該依地普倫游離鹼係從粗製依地普倫沉澱出。

14.根據申請專利範圍第 12 或 13 項之製造依地普倫鹽之方法，其特徵在於經由該方法從依地普倫移除或減少式 (II) 雜質：



其中 Z 為氟基， R^1 為甲基且 R^2 為氫。

15.根據申請專利範圍第 14 項之方法，其中 Z 為溴。

16.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中係在將依地普倫氫溴化物以結晶形式沉澱出來之前對該粗製依地普倫施以初始純化。

17.根據申請專利範圍第 13 項之方法，其特徵在於將依地普倫游離鹼轉變成為依地普倫草酸鹽。

18.一種減少依地普倫游離鹼或其鹽中所含依地普倫 N-氧化物的量之方法，其包括將依地普倫游離鹼溶解在二乙

醚中且移除掉固體物質形式的依地普倫 N-氧化物。

八、圖式：

(無)