



(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 I471307 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：101150658

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D209/42 (2006.01)

(30)優先權：2012/01/05 法國

12/00033

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：利諾 茱莉 LINOL, JULIE (FR)；羅倫 史蒂芬 (FR)；卡妮爾 雅諾 GRENIER, ARNAUD (FR)；馬修 賽巴斯丁 (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2009/0186934A1

US 2009/0203758A1

US 2010/0056802A1

US 2011/0301357A1

審查人員：黃智詮

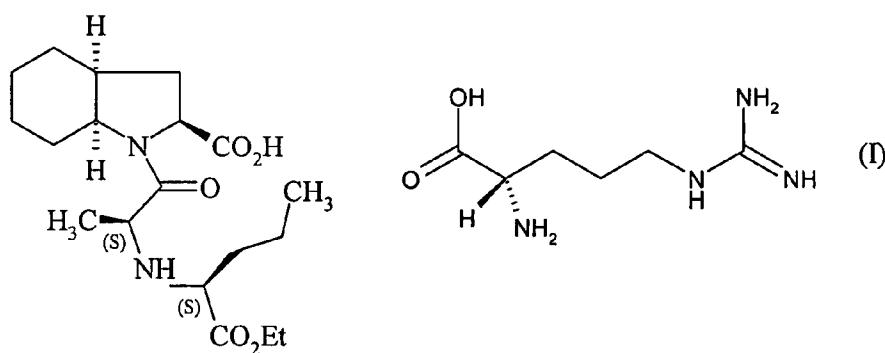
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：3 共 22 頁

(54)名稱

培哚普利 (PERINDOPRIL) 之精胺酸鹽之 δ 結晶型式、其製備方法及含有其之醫藥組合物

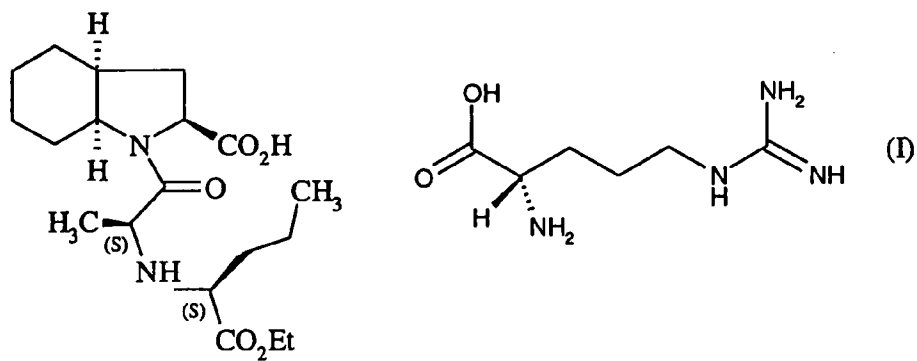
DELTA CRYSTALLINE FORM OF THE ARGININE SALT OF PERINDOPRIL, A PROCESS FOR ITS PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

(57)摘要

本發明係關於式(I)之化合物之 δ 結晶型式：

其特徵在於其 X-射線粉末繞射圖。

Delta crystalline form of the compound of formula (I):



characterised by its X-ray powder diffraction diagram.

Medicaments.

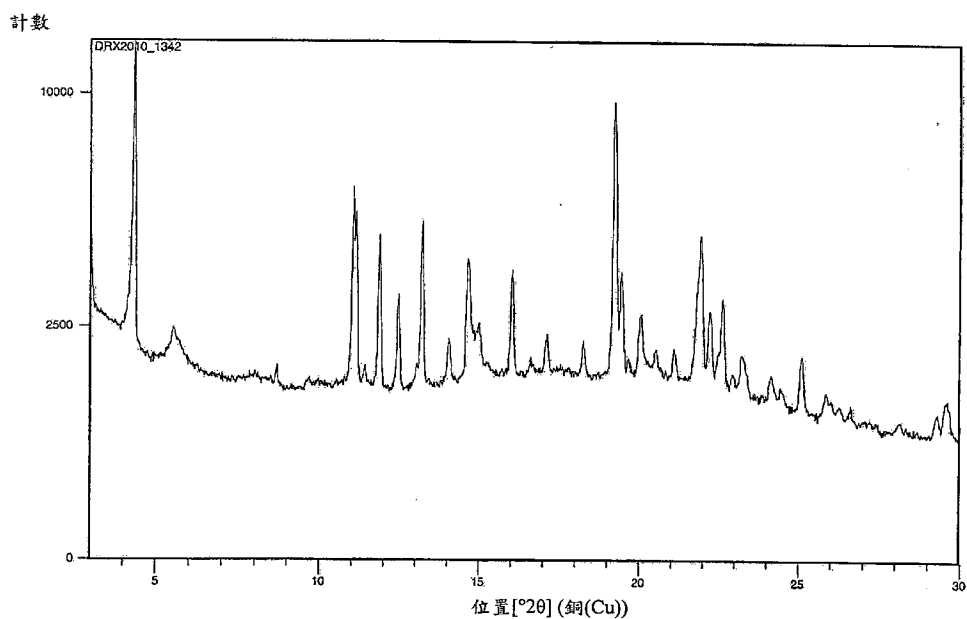
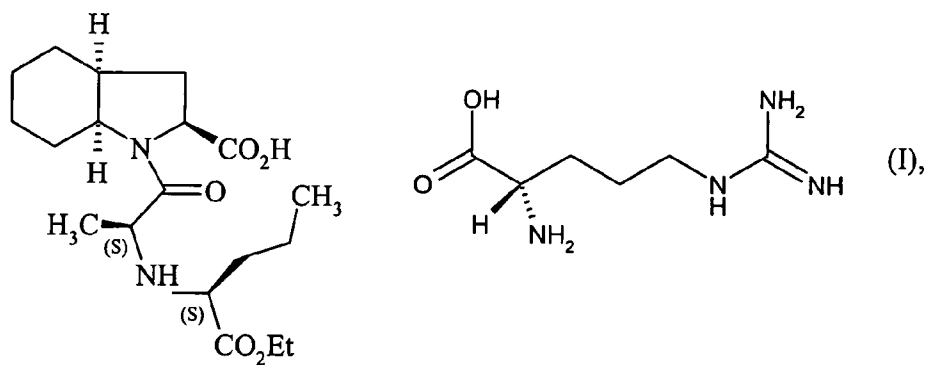


圖 1：δ 型培哚普利精胺酸之 X-射線繞射圖

圖 1



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：101150658

※ 申請日：101.12.27 ※IPC 分類：C07D 209/42 (2006.01)

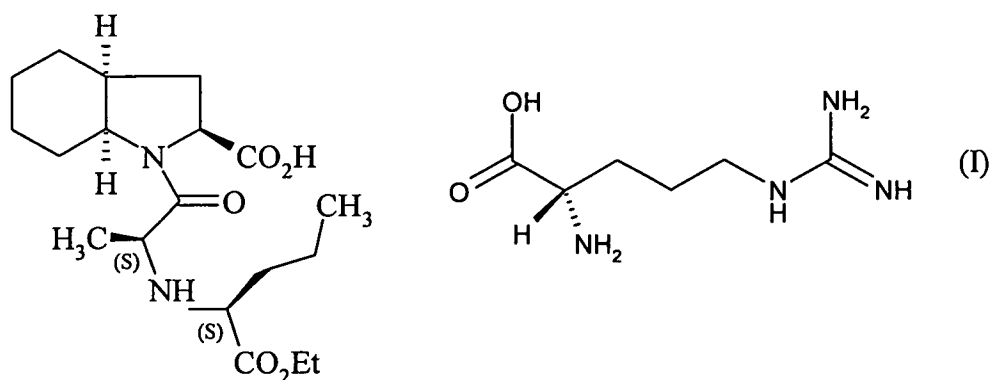
一、發明名稱：(中文/英文)

培哌普利(PERINDOPRIL)之精胺酸鹽之 δ 結晶型式、其製備方法及含有其之醫藥組合物

DELTA CRYSTALLINE FORM OF THE ARGININE SALT OF PERINDOPRIL, A PROCESS FOR ITS PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

二、中文發明摘要：

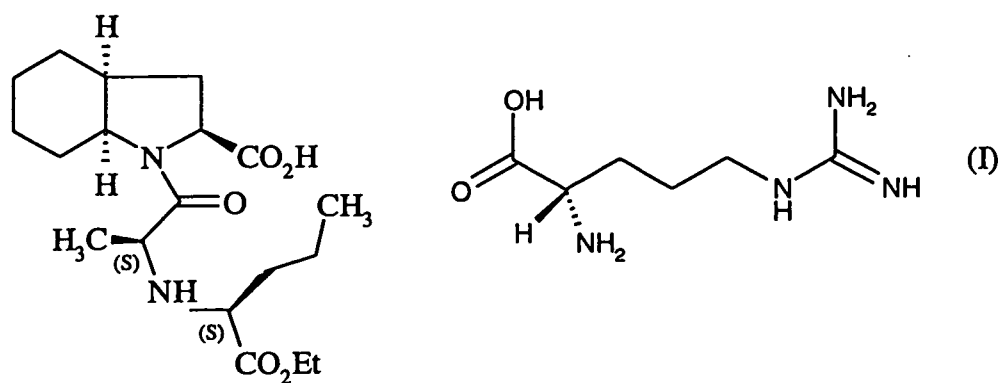
本發明係關於式(I)之化合物之 δ 結晶型式：



其特徵在於其X-射線粉末繞射圖。

三、英文發明摘要：

Delta crystalline form of the compound of formula (I):



characterised by its X-ray powder diffraction diagram.

Medicaments.

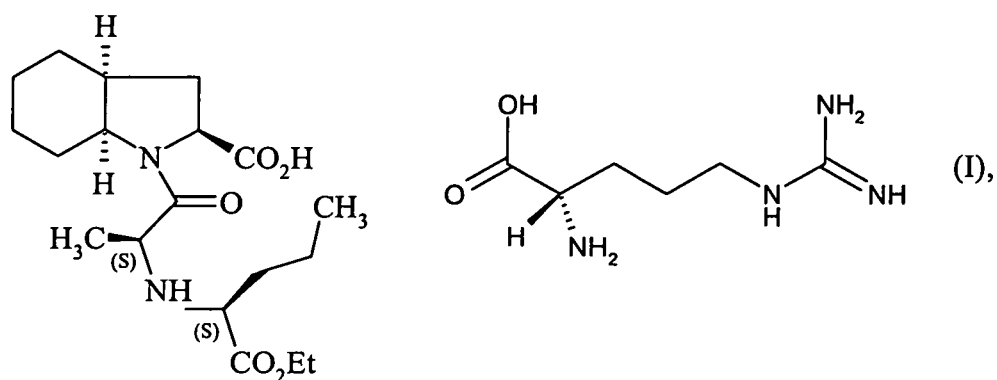
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

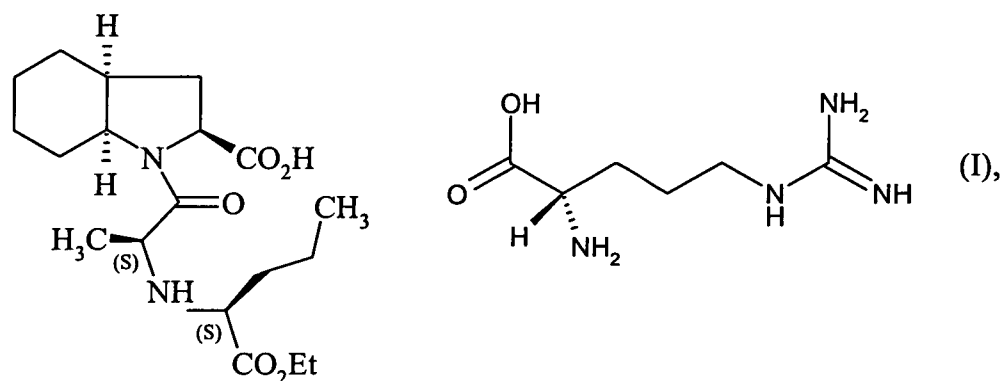
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之培哌普利(perindopril) L-精胺酸鹽之 δ 結晶型式、



其製備方法及含有其之醫藥組合物。

【先前技術】

培哌普利及其醫藥上可接受之鹽、且更特定而言其精胺酸鹽具有有價值之藥理學特性。

其主要特性為抑制血管收縮素I轉化酶(或激肽酶II)，此使得一方面可防止十肽血管收縮素I轉化成八肽血管收縮素II(一種血管收縮劑)，且另一方面可防止緩激肽(一種血管舒張劑)降解成無活性肽。

該兩種作用有助於培哌普利在心血管疾病、更特定而言在高動脈壓、心臟衰竭及穩定性冠狀動脈疾病中之有益效應。

培哌普利、其製備及其在治療中之用途已闡述於歐洲專利說明書EP 0 049 658中。

培哌普利之精胺酸鹽首次闡述於歐洲專利說明書EP 1 354 873中。

培哌普利之精胺酸鹽之 α 及 β 結晶型式已闡述於歐洲專利說明書EP 1 989 182及EP 2 016 051中。

培哌普利之精胺酸鹽之 γ 結晶型式已闡述於專利申請案WO 2009/157018中。

獲得培哌普利精胺酸之方法已闡述於專利說明書SI 23001中。

鑒於培哌普利精胺酸之醫藥價值，以極佳穩定性獲得其尤為重要。

【發明內容】

更特定而言，本發明係關於式(I)之化合物之 δ 結晶型式。

【實施方式】

本發明培哌普利精胺酸之 δ 結晶型式之特徵可在於其X-射線繞射圖(圖1)及/或在於其固體NMR光譜(圖3)。

在賦形劑及雜質不存在下，本發明培哌普利精胺酸之 δ 結晶型式之特徵可在於以下X-射線粉末繞射圖，其係使用具有銅對陰極之繞射計來量測，且以平面間距 d 、布拉格角度(Bragg's angle) 2θ 及相對強度(表示為相對於最強譜線之百分比)來表示：

角度 2θ (°)	平面距離 d [Å]	相對強度[%]
4.34	20.37	66.2
5.57	15.86	5.2
11.04	8.02	57.5
11.15	7.94	47.5
11.87	7.454	35.0
12.47	7.09	17.9

角度 2θ (°)	平面距離 d [Å]	相對強度[%]
13.21	6.70	33.6
14.06	6.30	6.6
14.64	6.05	31.8
16.03	5.53	17.5
17.11	5.18	5.6
18.27	4.85	4.1
19.23	4.61	100
19.44	4.57	17.8
20.04	4.43	13.6
21.11	4.21	3.7
21.93	4.05	23.0
22.20	4.00	16.9
22.61	3.93	21.2
23.21	3.83	4.5
24.30	3.66	2.3
25.09	3.55	9.4
25.95	3.43	1.7
29.54	3.02	4.2

認為每一譜線之 2θ 精確度為 $\pm 0.2^\circ$ 。

相對強度係出於資訊目的而給出。

X-射線粉末繞射光譜係在以下測試條件下來量測：

- Panalytical X'Pert Pro繞射計
- X'Celerator檢測器
- 銅對陰極，電壓40 kV，電流30 mA；
- 照射(Transmission)安裝；固定試樣；
- 溫度：環境；
- 量測範圍： 3° 至 40° ；
- 每一量測之間之增量： 0.017° ；
- 量測時間/步：49 s；

- 無內標準；
- 用 X'Pert Highscore 軟體 (2.2a 版) 來處理測試數據

在雜質或賦形劑存在下，尤其在乳糖存在下，可遮蔽本發明 δ 型培哌普利精胺酸之某些 X-射線繞射峰。

端視賦形劑或雜質之性質而定，則本發明培哌普利精胺酸之 δ 結晶型式之特徵可在於以下 X-射線粉末繞射峰，其係使用具有銅對陰極之繞射計來量測，且以如下角度 $2-\theta$ ($^{\circ}$) 來表示：4.3、11.0、11.1、13.2、14.6、16.0 及 21.9；或 4.3、11.0、11.1、11.9、13.2、14.6、19.2、21.9 及 22.6；或 4.3、11.0、11.1、11.9、12.5、13.2、14.6、16.0、19.2、19.4、21.9、22.2 及 22.6。

培哌普利之精胺酸鹽之 δ 結晶型式之特徵亦在於固態 NMR 光譜。

固態 ^{13}C NMR 光譜係在環境溫度下使用具有 4 mm CP/MAS SB VTN 型探針之 Bruker SB Avance 光譜儀在以下條件下來記錄：

- 頻率：125.76 MHz，
- 光譜寬度：40 kHz，
- 試樣之魔角 (Magic Angle) 自旋速率：10 kHz，
- 利用 SPINAL64 去耦合 (去耦合功率為 80 kHz) 之 CP (交叉極化) 脈衝序列，
- 重複延遲：10 s，
- 採集時間：47 ms，
- 接觸時間：4 ms

- 掃描次數：4096。

在傅立葉轉換(Fourier Transformation)之前將譜線加寬5 Hz。

由此獲得之光譜係相對於金剛烷試樣(將金剛烷之高頻率峰設置為38.48 ppm)來參考。

已將所觀察之峰於下表中理序(以ppm $\pm$ 0.2 ppm表示)：

波峰編號	化學位移 (ppm)	波峰編號	化學位移 (ppm)
1	181.2	10	38.4
2	180.5	11	15.6
3	180.1	12	15.2
4	174.0	13	15.0
5	173.7	14	14.5
6	172.7		
7	172.0		
8	39.3		
9	38.8		

本發明亦係關於製備培哌普利之精胺酸鹽之 δ 結晶型式之方法，其係在高於20°C之溫度下，使培哌普利精胺酸鹽自乙腈、乙酸乙酯或甲基第三丁基醚與二甲基亞碲之二元混合物或乙腈、二甲基亞碲與甲苯之三元混合物中結晶或再結晶。

在結晶方法之情形下，可自另一種培哌普利鹽(例如第三丁基胺鹽)開始來獲得培哌普利之精胺酸鹽，使該另一種培哌普利鹽與酸反應，獲得呈游離酸型式之培哌普利，藉由存於乙腈、乙酸乙酯或甲基第三丁基醚與二甲基亞碲之二元混合物或乙腈、二甲基亞碲與甲苯之三元混合物中

之精胺酸將該呈游離酸型式之培哌普利轉化為鹽。

在再結晶方法之情形下，用作起始材料之培哌普利精胺酸鹽可呈無水或水合型式、呈非晶形型式或呈任一結晶型式。

當使用乙腈、乙酸乙酯或甲基第三丁基醚與二甲基亞碲之二元混合物時，乙腈/二甲基亞碲、乙酸乙酯/二甲基亞碲或甲基第三丁基醚/二甲基亞碲之比率較佳係介於90/10 w/w與10/90 w/w之間，包括其限值。

在結晶或再結晶期間，介質之溫度較佳係介於25°C與80°C之間且包括25°C及80°C，更佳介於60°C與80°C之間且包括60°C及80°C。

有利地，可在冷卻步驟期間在混合物中添加晶種（「加晶種」模式）。

當不在混合物中添加晶種時（「不加晶種」模式），與溶劑混合物接觸之時間較佳大於6小時。

本發明亦係關於醫藥組合物，其包含作為活性成份的式(I)之化合物之 δ 結晶型式，及一或多種適當且無毒之惰性賦形劑。在本發明醫藥組合物中，更尤其可提及彼等適於經口、非經腸（靜脈內或經皮下）或經鼻投與者，即錠劑或糖衣丸、舌下錠劑、膠囊、菱形錠劑、栓劑、乳膏、軟膏、皮膚凝膠、可注射之製劑及可飲用之懸浮液。

呈錠劑形式之醫藥組合物較佳係藉由直接壓縮來製備。

有用劑量可根據病症之性質及嚴重程度、投與途徑亦及患者之年齡及體重而變。有用劑量係每天一或多次投與1

mg至20 mg不等，較佳每天一次投與2.5 mg至10 mg不等。

本發明醫藥組合物亦可包含一或多種選自利尿劑(例如吲達帕胺(indapamide))、鈣拮抗劑(例如胺氯地平(amlodipine))及If電流抑制劑(例如依伐佈雷定(ivabradine))之其他活性成份。

當本發明醫藥組合物亦包含吲達帕胺時，吲達帕胺之量較佳係介於0.625 mg與2.5 mg之間，包括限值。

當本發明醫藥組合物亦包含胺氯地平時，胺氯地平之量較佳係介於5 mg與10 mg之間，包括限值。

當本發明醫藥組合物亦包含依伐佈雷定時，依伐佈雷定之量較佳係介於5 mg與30 mg之間，包括限值。

以下實例闡釋本發明。

在下文之實例1至4中，用作起始材料之培哌普利精胺酸鹽之水含量為約3%至4%。

縮寫：

CPMAS	交叉極化魔角自旋
DMSO	二甲基亞砜
w/w	以重量/重量表示之比率
NMR	核磁共振

實例1：培哌普利之精胺酸鹽之 δ 結晶型式(乙腈/二甲基亞砜25/75 w/w之二元混合物，「不加晶種」模式)

將55.32 g培哌普利精胺酸鹽、297.50 g二甲基亞砜及94.49 g乙腈引入至反應器中。

在70°C及攪拌下將混合物加熱7小時，且然後以1°C/min

冷卻至 40°C。在 40°C 下 30 分鐘之後，經玻璃料過濾混合物。用乙酸乙酯洗滌濾餅，並在風扇循環烘箱中於 50°C 下乾燥過夜，從而以 54% 之產率得到培哌普利精胺酸之 δ 結晶型式。

實例 2：培哌普利之精胺酸鹽之 δ 結晶型式(乙腈/二甲基亞砜 25/75 w/w 之二元混合物，「加晶種」模式)

將 52.2 g 培哌普利精胺酸鹽、216 g 二甲基亞砜及 76 g 乙腈引入至反應器中。

在攪拌下將混合物加熱至 70°C。在 70°C 下，添加 0.52 g δ 型培哌普利精胺酸以引發結晶。

在 70°C 下將混合物加熱 5 小時(直至濁度曲線穩定為止)，且然後以 0.5°C/min 冷卻至 40°C。在 40°C 下 30 分鐘之後，在 1L 不銹鋼單元中藉助過濾介質(直徑 = 5 cm，過濾臨限值 = 20 微米)來過濾混合物。

用乙酸乙酯洗滌濾餅，並在風扇循環烘箱中於 50°C 下乾燥過夜。

以 72% 之產率(減去晶種)獲得培哌普利精胺酸之 δ 結晶型式。

實例 3：培哌普利之精胺酸鹽之 δ 結晶型式(乙腈/二甲基亞砜 10/90 w/w 之二元混合物，「加晶種」模式)

將 280 g 培哌普利精胺酸鹽、950 g 二甲基亞砜及 97 g 乙腈引入至 2L 反應器中。

將懸浮液加熱至 80°C 且觀察到其逐漸變為溶液。混合物維持在 80°C 下 5 分鐘，然後以 0.5°C/min 之速率冷卻至

70°C。一旦混合物之溫度到達70°C後，即添加乙腈(197 g，傾倒時間= 20分鐘)。在添加結束時，混合物依然透明。在溶液中添加6 g δ 型培哌普利精胺酸作為晶種。70°C階段為45分鐘。

以0.5°C/min之速率將懸浮液冷卻至25°C。在25°C下之接觸時間為4小時，之後使用2 L單元過濾。用乙酸乙酯洗滌濾餅，並在風扇循環烘箱中於50°C下乾燥過夜。以91%之產率(減去晶種)獲得培哌普利精胺酸之 δ 結晶型式。

實例4：培哌普利之精胺酸鹽之 δ 結晶型式(乙腈/二甲基亞碲10/90 w/w之二元混合物，「25°C下」模式)

在機械攪拌下將25 g培哌普利精胺酸鹽及90 g乙腈/二甲基亞碲10/90 (w/w)之二元混合物引入至反應器中。在25°C及攪拌下接觸72小時之後，完全轉變成 δ 型。

然後，過濾反應混合物，從而單離出79%產率之培哌普利精胺酸之 δ 結晶型式。

實例5：自培哌普利(游離酸)開始，在乙腈/DMSO 25/75之二元混合物中得到培哌普利之精胺酸鹽之 δ 結晶型式

將培哌普利(12.5 g，1當量)及L-精胺酸(5.32 g - 0.9當量)懸浮於乙腈(20 g, d = 0.787)與DMSO (61 g, d = 1.100)之混合物中。在50°C下將反應混合物加熱過夜。然後，經過玻璃料過濾來分離產物。洗滌並乾燥濾餅。

相對於培哌普利，以79%之產率獲得培哌普利精胺酸之 δ 結晶型式。

實例6：培哌普利之精胺酸鹽之 δ 結晶型式(乙酸乙酯/二甲基亞碲 70/30 w/w之二元混合物，「加晶種」模式)

將 15 g 培哌普利精胺酸及 43.6 g DMSO 引入至 0.5 L 反應器中。培哌普利精胺酸於混合物中之濃度為 25.6% (重量%)。將混合物加熱至約 70°C，且然後經 20 分鐘添加 102 g 乙酸乙酯(乙酸乙酯/DMSO之比率：70/30 w/w)。

在 70°C 下在混合物中添加 0.3 g δ 結晶型式作為晶種。在加晶種之後，在 70°C 及攪拌下將混合物維持 2 小時。以 0.2°C/min 之速率冷卻至 20°C，隨後接觸 16 小時時間。

在單元中經過濾介質(孔隙度 0.41 μm)實施產物之分離。用乙酸乙酯/DMSO 之混合物將固體洗滌一次且用乙酸乙酯洗滌兩次，並在烘箱中於真空中及 50°C 下乾燥。

以 93% 之產率(減去晶種)獲得培哌普利精胺酸之 δ 結晶型式。

實例7：醫藥組合物

製備 1000 個各自含有 5 mg 活性成份之錠劑之配方：

δ 型培哌普利精胺酸	5 g
羥丙基纖維素	2 g
小麥澱粉	10 g
乳糖	100 g
硬脂酸鎂	3 g
滑石粉	3 g

實例8：醫藥組合物

含有 10 mg 培哌普利精胺酸之錠劑，終重量為 100 mg：

δ型培哌普利精胺酸	10 mg
乳糖一水合物	64.2 mg
微晶纖維素	25 mg
硬脂酸鎂	0.5 mg
無水膠質二氧化矽	0.3 mg

實例 9：熱穩定性

比較 δ 型與先前技術型式在開口燒瓶中在 110°C 下之熱穩定性。

結果如下：

結晶型式	條件	HPLC 純度(%)
EP 1 989 182 之 α 型式	t=0	99.8
	在 110°C 下 76 小時	98.8
EP 2 016 051 之 β 型式	t=0	99.6
	在 110°C 下 76 小時	98.3
WO 2009/157018 之 γ 型式	t=0	99.7
	在 110°C 下 76 小時	93.4
非晶形型式	t=0	99.3
	在 110°C 下 76 小時	91.0
根據 SI 23001 之方法獲得之型式	t=0	99.1
	在 110°C 下 76 h	86.9
本發明之 δ 形式	t=0	99.7
	在 110°C 下 76 小時	99.5

該等結果展示，培哌普利精胺酸鹽之 δ 結晶型式與其他已知形式相比具有改良之熱穩定性。

【圖式簡單說明】

圖 1：δ 型培哌普利精胺酸之繞射圖。

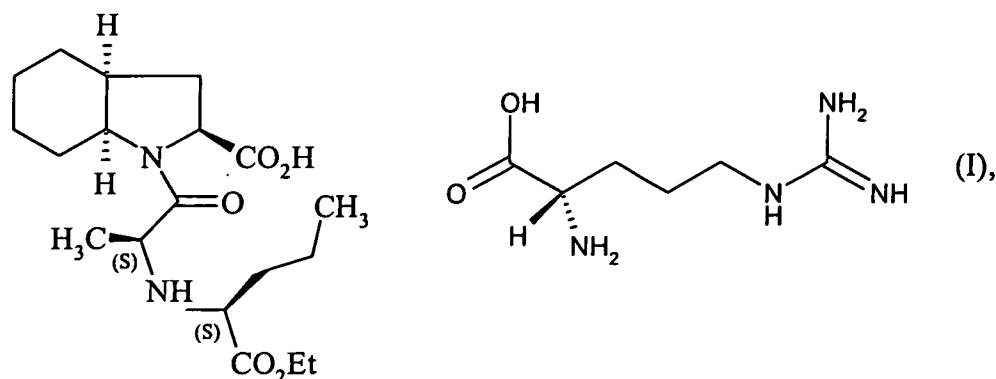
圖 2：δ 型培哌普利精胺酸於乙腈/二甲基亞碸之二元混

合物中之相圖。

圖3： δ 型培啉普利精胺酸之固體之NMR光譜。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之培哌普利(perindopril) L-精胺酸鹽之 δ 結晶型式，



- 其特徵在於以下X-射線粉末繞射峰，該等X-射線粉末繞射峰係使用具有銅對陰極之繞射計來量測，且以布拉格角度(Bragg's angle) 2θ ($^\circ$)來表示：4.3、11.0、11.1、13.2、14.6、16.0及21.9。
2. 如請求項1之式(I)之化合物之 δ 結晶型式，其中以下X-射線粉末繞射峰係使用具有銅對陰極之繞射計來量測，且以布拉格角度 2θ 來表示：4.3、11.0、11.1、11.9、12.5、13.2、14.6、16.0、19.2、19.4、20.0、21.9、22.2及22.6。
3. 如請求項1之式(I)之化合物之 δ 結晶型式，其中以下X-射線粉末繞射圖係使用具有銅對陰極之繞射計來量測，且以平面間距d、布拉格角度 2θ 及以相對於最強譜線之百分比表示之相對強度來表示：

角度 2θ ($^\circ$)	平面距離d [$\text{\AA}$]	相對強度[%]
4.34	20.37	66.2
5.57	15.86	5.2
11.04	8.02	57.5

角度 2θ (°)	平面距離 d [Å]	相對強度[%]
11.15	7.94	47.5
11.87	7.454	35.0
12.47	7.09	17.9
13.21	6.70	33.6
14.06	6.30	6.6
14.64	6.05	31.8
16.03	5.53	17.5
17.11	5.18	5.6
18.27	4.85	4.1
19.23	4.61	100
19.44	4.57	17.8
20.04	4.43	13.6
21.11	4.21	3.7
21.93	4.05	23.0
22.20	4.00	16.9
22.61	3.93	21.2
23.21	3.83	4.5
24.30	3.66	2.3
25.09	3.55	9.4
25.95	3.43	1.7
29.54	3.02	4.2

4. 如請求項1之式(I)之化合物之 δ 結晶型式，其中固態 ^{13}C CPMAS NMR光譜具有以下以ppm表示之峰：

波峰編號	化學位移 (ppm)	波峰編號	化學位移 (ppm)
1	181.2	10	38.4
2	180.5	11	15.6
3	180.1	12	15.2
4	174.0	13	15.0
5	173.7	14	14.5
6	172.7		
7	172.0		
8	39.3		
9	38.8		

5. 一種製備如請求項1至4中任一項之式(I)之化合物之 δ 結

晶型式之方法，其係在高於20℃之溫度下，自乙腈、乙酸乙酯或甲基第三丁基醚與二甲基亞碲之二元混合物中或自乙腈、二甲基亞碲與甲苯之三元混合物中結晶或再結晶。

6. 如請求項5之方法，其中乙腈、乙酸乙酯或甲基第三丁基醚與二甲基亞碲之該二元混合物中乙腈/二甲基亞碲、乙酸乙酯/二甲基亞碲或甲基第三丁基醚/二甲基亞碲之比率係在90/10 w/w至10/90 w/w範圍內。
7. 如請求項5或6中任一項之方法，其中介質之溫度係介於25℃與80℃之間且包括25℃及80℃。
8. 如請求項7之方法，其中將該混合物加熱至60℃至80℃之溫度。
9. 如請求項5之方法，其中該混合物係添加該 δ 結晶型式作為晶種。
10. 一種醫藥組合物，其包含作為活性成份的如請求項1至4中任一項之化合物以及一或多種惰性無毒且醫藥上可接受之載劑。
11. 如請求項10之醫藥組合物，其中其亦包含利尿劑、鈣拮抗劑或If電流抑制劑。
12. 如請求項11之醫藥組合物，其中該利尿劑係吲達帕胺(indapamide)。
13. 如請求項11之醫藥組合物，其中該鈣拮抗劑係胺氯地平(amlodipine)。
14. 如請求項11之醫藥組合物，其中該If電流抑制劑係依伐

佈雷定(ivabradine)。

15. 如請求項1至4中任一項之式(I)之化合物之 δ 結晶型式，
其用於治療心血管疾病。
16. 如請求項1至4中任一項之式(I)之化合物之 δ 結晶型式，
其用於治療高動脈壓、心臟衰竭或穩定性冠狀動脈疾病。

八、圖式：

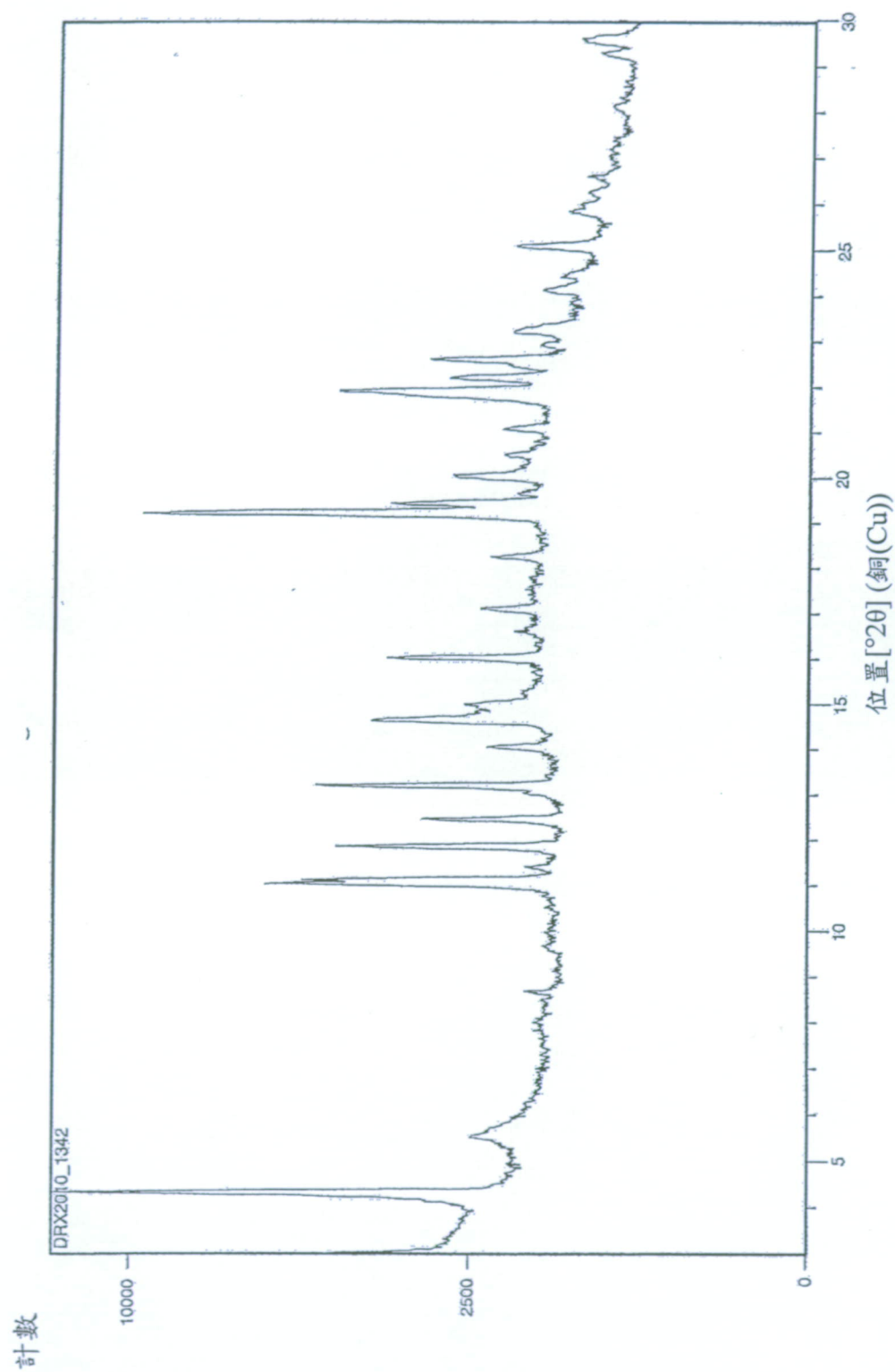


圖 1：8 型培啉普利精胺酸之 X-射線繞射圖

圖 1

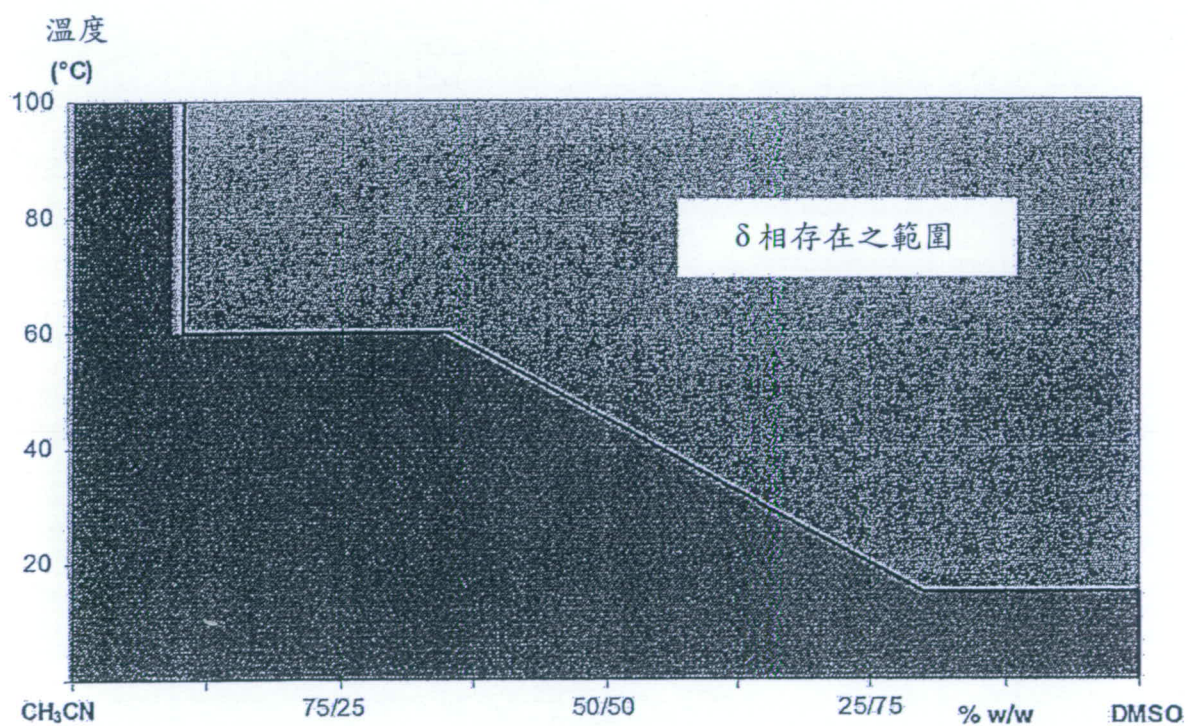


圖 2：乙腈/二甲基亞砷之二元混合物中之 δ 型培噪普利精胺酸之簡化相圖

圖 2

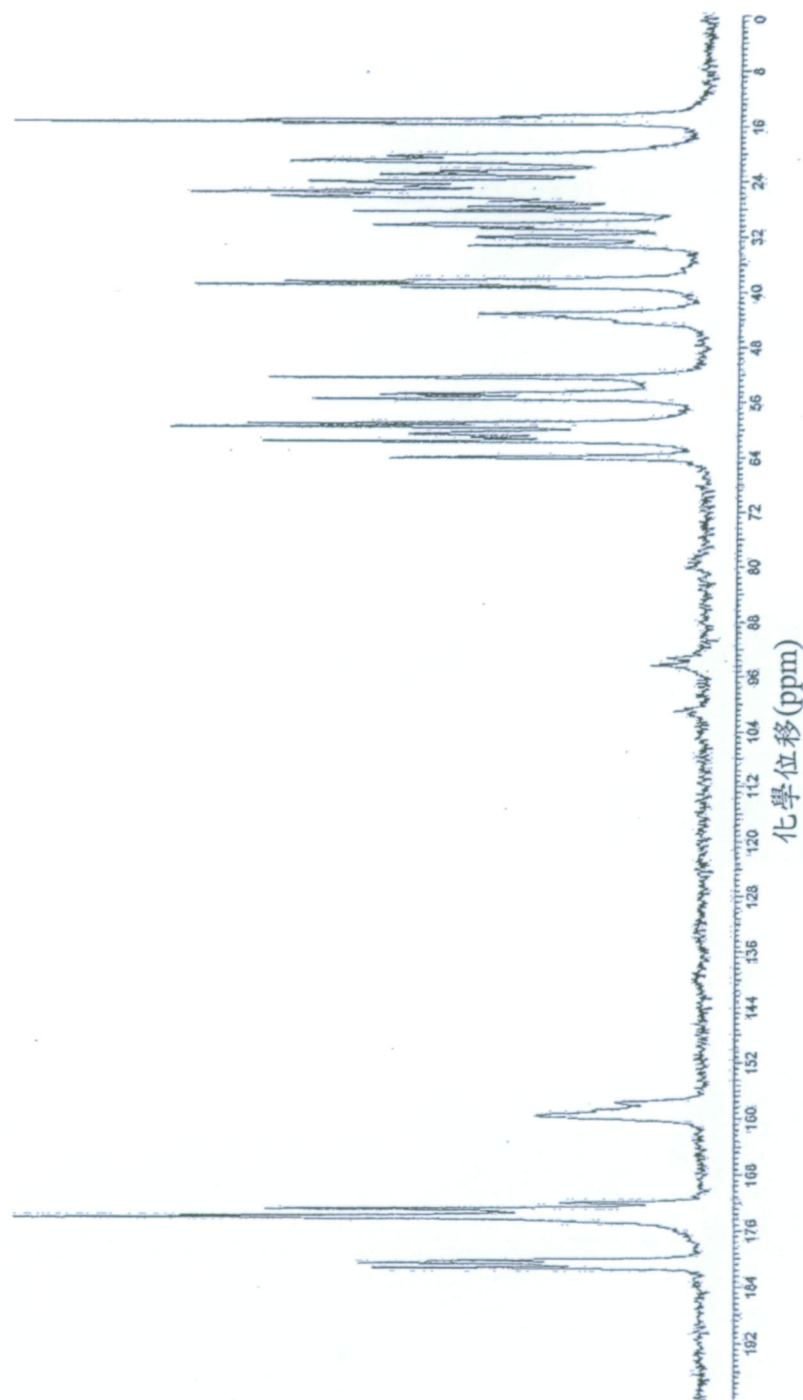


圖 3： δ 型培啉普利精胺酸在 10 kHz 下之 ^{13}C CP/MAS 光譜

圖 3