

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2012年10月26日 (26.10.2012)



(10) 国际公布号  
**WO 2012/142958 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
C07C 237/26 (2006.01) A61K 31/65 (2006.01)  
C07C 231/02 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)  
C07C 231/12 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/074409
- (22) 国际申请日: 2012年4月20日 (20.04.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201110099884.7 2011年4月20日 (20.04.2011) CN
- (72) 发明人: 及
- (71) 申请人: 胡梨芳 (HU, Lifang) [CN/CN]; 中国广东省佛山高明区荷城区松涛街3号2座2梯302室, Guangdong 528500 (CN)。
- (74) 代理人: 北京市德权律师事务所 (BEIJING DEQUAN LAW & PATENT FIRM); 中国北京市朝阳区朝外大街乙12号昆泰国际大厦1008室周发军, Beijing 100020 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: TIGECYCLINE CRYSTALLINE HYDRATE AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 替加环素结晶水合物及其制备方法和用途

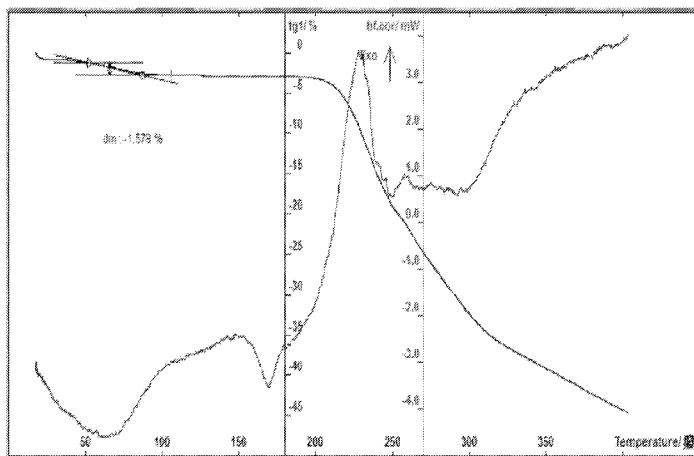


图1 / Fig. 1

(57) Abstract: Provided are a Tigecycline crystalline hydrate, and a preparation method therefor and use thereof. The crystalline hydrate has high stability for storage, and is applicable to the preparation of medicaments for treating or preventing Gram-positive or negative bacterium sensitive bacterium or diseases in human or animal caused by Gram-positive or negative bacterium sensitive bacterium, such as infection of respiratory system, liver and gall system, five sense organs and urogenital system, bone and joint infection, skin soft tissue infection and endocarditis, septicemia, meningitis.

[见续页]

WO 2012/142958 A1

---

**(57) 摘要:**

提供了一种替加环素结晶水合物及其制备方法和用途，该结晶水合物具有较好的存储稳定性，适用于制备对革兰氏阳性或阴性细菌敏感菌、用于制备对革兰氏阳性或阴性细菌敏感菌所致的人或动物的呼吸系统、肝胆系统、五官、泌尿生殖系统感染、骨和关节感染、皮肤软组织感染及心内膜炎、败血症、脑膜炎等疾病的治疗或预防的药物中的应用。

# 说明书

## 替加环素结晶水合物及其制备方法和用途

### 技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体地说是提供抗菌药物——替加环素结晶水合物及其制备方法和用途。

### 背景技术

目前，公开的文献仅报道了替加环素（Tigecycline,  $C_{29}H_{39}N_5O_8$ ，分子量：585.65，Cas No:220620-09-7）或无定形的替加环素，替加环素是公知的四环素类抗生素，并为米诺环素的类似物，在体内体外均有超广谱抗菌活性，可以用来对抗耐药菌，并已发现其对其它抗生素治疗失败时它依然有效[参考文献1、Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Tigecycline activity tested against multidrug-resistant Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. isolated in US medical centers (2005-2009). Diagn Microbiol Infect Dis. 2011, 69(2): 223-7; 参考文献2、George A. Pankey, Tigecycline, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 56, 470-480]。替加环素向医生们提供了一种新的、可在治疗初期当病因尚未明了时供选择的广谱抗生素，并且不需根据肾功能受损情况调整剂量，使用方便，一般每12小时使用一次即可。

到目前为止，国内外尚没有公开的文献报道替加环素结晶水合物及其制备方法和用途。

### 发明内容

本发明所涉及的是抗菌药物替加环素结晶水合物及其制备方法和用途，进一步说，是涉及抗菌药物，即替加环素药学上可接受的结晶水合物及其制备方法和用途，其分子式为  $C_{29}H_{39}N_5O_8 \cdot nH_2O$ ， $n=0.4\sim 2$  之间的数字，包括 0.5、1.5、2、4 等。

本发明获得的含有结晶水的替加环素，令人惊奇的是，含有结晶水的替加环素引湿性远低于替加环素无水物，含有结晶水的替加环素比替加环素无水物更能稳定的存在，便于储存和运输，易于制成制剂。此外，无水物的潮解使得在处理时要隔绝空气防止粘连等，而结晶性的水合物具有良好的滑动性，从而改善制剂的可操作性。结晶

固体具有高于无定形形式和低结晶度形式的化学稳定性和物理稳定性，它们还可表现为提高的吸湿性、本体性能和或流动性。

新的多晶型的药物上的有用的化合物的发现提供了新的机会—便提高药物产品的作用特性，它扩大了制剂科学家设计例如具有目标释放曲线或者其它期望特性的药物的药物剂型而获得的材料的库，本领域需要替加环素结晶水合物或其多晶形。

令人惊奇的是，特征性的，本发明的水合物的热分析 (TG-DSC 或者 TG-DTA) 图谱的失重平台下具有对应的吸热峰，热分析图谱显示出替加环素结晶水合物、替加环素 0.5 水合物等。本品为红色至橙黄色结晶性粉末；如从水和丙酮、乙醚、乙醇其中之一体系放置结晶产物为红色至橙黄色结晶水合物，其色泽均好于无水物，这有助于降低其临床上不良反应，提高药物的安全性。

本发明的替加环素结晶水合物能稳定存储。将替加环素水合物和无水物样品进行引湿性试验：取替加环素无水物和本发明的水合物约5g，置于干燥恒重的表面皿中，精密称重，25℃、相对湿度为70%，分别于试验0h和16h取样，计算引湿增重的百分率，结果显示，无水物引湿性比本发明的水合物都高得多，本发明的替加环素结晶水合物能更好地稳定存储结果见表1。在RH75%、30℃条件下，将替加环素结晶水合物分别密闭与西林瓶中进行6个月的加速稳定性试验，参照文献的替加环素HPLC法测定条件： $C_{18}$ (250mm×4.6mm, 5 $\mu$ m)乙腈：磷酸盐缓冲液(取柠檬酸1.29g, 无水磷酸氢二钠2.76g, 加水溶解并稀释至1000ml) (80: 20) 为流动相；检测波长为248nm，柱温为室温，流速1ml/min，测定含量和有关物质，结果发现其含量保持稳定，有关物质无明显增加，差向异构体增加幅度明显低于对照物。试验结果说明本发明的替加环素结晶水合物具有良好的存储稳定性。

替加环素衍生物——替加环素结晶水合物的制备包括如下方法：

方法 A.

#### 1) 9-硝基米诺环素的制备

盐酸米诺环素 (1) 溶解于预先冷却到 0℃ 的浓硫酸中，然后在 -5-5℃ 下，缓缓加入硝酸钾或发烟硝酸，加完后在 -5-5℃ 下继续搅拌 1.5 小时；缓缓加入的预冷的 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 直链或支链烷烃或环烷烃，过滤，用冰 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 直链或支链烷烃或环烷烃洗涤，收集固体，40-50℃ 下真空干燥得黄色的 9-硝基米诺环素二硫酸盐 (2)。

其中，反应中所使用的重量体积比一般可为：盐酸米诺环素(g)：浓硫酸 (ml)：硝

酸钾(g) 或发烟硝酸: C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 直链或支链烷烃或环烷烃 (ml) =100: 300~330: 20~25  
或 (11-13ml): 1500~3000。

## 2) 9-氨基米诺环素的制备

9-硝基米诺环素二硫酸盐 (2), 2%钨炭与 2N 的硫酸溶液以及乙二醇单甲醚的混合溶液中, 加压氢化 1.5 小时左右或常压氢化, 反应 4 小时左右, 滤除催化剂, 滤液缓缓加入到 0-5℃的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇或 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 直链或支链烷烃或环烷烃中, 过滤得微黄结晶, 40℃下真空干燥, 为 9-氨基米诺环素二硫酸盐 (3)。

其中, 反应中所使用的重量体积比一般可为: 9-硝基米诺环素二硫酸盐(g): 2N 的硫酸 (ml): 2%钨炭(g) : 乙二醇单甲醚 (ml): C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇或 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 直链或支链烷烃或环烷烃 (ml) =100: 200~350: 300~500: 2000~4000。

## 3) 替加环素结晶水合物的制备

9-氨基米诺环素以 N-叔丁基乙酰氯或 N-叔丁基乙酸直接酰化

9-氨基米诺环素二硫酸盐, 碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾, 混悬于 1,3-二甲基丙撑脲和 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈的混合溶剂中, 室温搅拌下滴加 N-叔丁基乙酰氯和 1,3-二甲基丙撑脲/ C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈的溶液, 继续搅拌 30min, 反应毕, 加入 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇终止反应; 反应液倾入 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈、或 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级醚中的一种或几种溶液中, 并加入浓盐酸析晶, 过滤得黄色结晶, 为替加环素盐酸盐 (5 · HCl)。替加环素盐酸盐溶解在去离子水中, 10%氨水调节 pH 为 7.0 左右, 析出结晶, 过滤, 固体用水与 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低取代卤代烃、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酮、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酯、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级醚或 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 的芳香烃中一种或几种进行一次或几次重结晶, 真空干燥得到替加环素结晶水合物。

其中, 反应中所使用的重量体积比一般可为: 9-氨基米诺环素二硫酸盐(g): 碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾(g) : 1,3-二甲基丙撑脲和 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈 (ml): N-叔丁基乙酰氯(g) : 1,3-二甲基丙撑脲和 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈 (ml, N-叔丁基乙酰氯的溶剂): C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇 (ml): C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈或 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级醚 (ml) =20: 15~:40: 200~300: 9~10: 200~800: 10~30: 200~1000。

或者方法 B.

### 1) 9-卤代乙酰氨基米诺环素的制备

9-硝基米诺环素二硫酸盐 (20g, 0.03mol), 与 1,3-二甲基丙撑脒 (400ml) 和乙腈 (100ml) 混悬, 室温下加入碳酸钠 (20g) 搅拌 30min, 然后慢慢滴加入溴乙酰溴 (12.2g, 0.06mol) 或氯乙酰氯 (6.68g, 0.06mol), 加完后继续搅拌 1 小时, 过滤除去固体物质, 滤液慢慢倾入 20-60 倍量[与 9-硝基米诺环素二硫酸盐的重量: 体积比(g:ml)]的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酮、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酯、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级醚中一种或几种的溶液中, 过滤收集黄色沉淀, 少量 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酮、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酯、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级醚中一种或几种溶剂洗涤, 40°C 下真空干燥的 9-溴代乙酰氨基米诺环素氢溴酸盐 (4a,) 或 9-氯代乙酰氨基米诺环素盐酸盐 (4b)

其中, 反应中所使用的重量体积比一般可为: 9-氨基米诺环素二硫酸盐(g): 1,3-二甲基丙撑脒和 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈 (ml): 碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾(g) : 溴乙酰溴或氯乙酰氯: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇 (ml): C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈或 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级醚 (ml) =20: 200~300: 15~:40: 6.7~13: 400~1200。

## 2) 替加环素结晶水合物的制备

### 9-卤代乙酰氨基米诺环素被叔丁胺氨化

9-溴代乙酰氨基米诺环素氢溴酸盐或 9-氯代乙酰氨基米诺环素盐酸盐与叔丁胺以及 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇混合, 室温搅拌 20-60min, 过滤出去沉淀; 滤液减压浓缩, 残留物用水与 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低取代卤代烃、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酮、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酯、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级醚或 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 的芳香烃中一种或几种进行一次或几次重结晶, 过滤, 得到替加环素结晶水合物。

其中, 反应中所使用的重量体积比一般可为: 9-溴代乙酰氨基米诺环素氢溴酸盐或 9-氯代乙酰氨基米诺环素盐酸盐(g): 叔丁胺 (ml): C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇(ml) =10~15: 10~20: 100~200。

替加环素结晶水合物的结晶或重结晶溶剂选自水与有机溶剂, 有机溶剂选自 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酮、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 的低级腈、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低分子醇、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级醚、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 的低级酯、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的低取代卤代烃或 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 的芳香烃等中的一种或几种; 替加环素结晶结晶或重结晶溶剂, 优选水与乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、乙醚、异丙醚或苯中的一种或几种。本发明中的结晶或重结晶过程中使用的水与有机溶剂的体积比一般为 1: 5~200, 其中结晶或重结晶过程中使用的水与有机溶剂的体积比较优选为 1: 50~100, 其中结晶或重结晶过程中使用的水与有机溶剂的体积比更优

选为 1: 50~98。

本发明中的低级醇或低分子醇的碳原子数定义为  $C_1-C_6$  (即: 1-6 个碳原子的醇), 如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等;  $C_2-C_6$  的低级腈的碳原子数定义为  $C_2-C_6$ , 如乙腈、丙腈等;  $C_2-C_8$  的低级醚或低分子醚的碳原子数定义为 2-8 个碳原子的醚, 如乙醚、异丙醚、丁醚等; 低级卤代烃的碳原子数定义为  $C_1-C_6$  (即 1-6 个碳原子), 包括二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等; 低级酯的碳原子数定义为  $C_2-C_8$  (即 2-8 个碳原子), 包括醋酸丁酯、乙酸乙酯、甲酸乙酯等; 低分子直链或支链烷烃或环烷烃的碳原子数定义为  $C_5-C_{10}$  (即 5-10 个碳原子), 包括戊烷、正己烷、环己烷、石油醚等; 低分子芳香烃的碳原子数定义为  $C_6-C_{12}$  (即 6-12 个碳原子), 包括苯, 甲苯等;  $C_3-C_8$  的低分子酮定义为 3-8 个碳原子的酮, 包括丙酮, 丁酮、异己酮等; 关于任何一类描述为“低级或低分子”化合物的碳原子数量的标记方法只要在文本中出现一次, 其它任何未进行标记的描述为“低级或低分子”的同类化合物的碳原子数与本文本文中已经标明的数量在最低程度上是一致的。

本发明的产物的干燥方式可以为在不同温度 (如 20-60°C)、干燥时间 (1 小时到数日)、或附有其它干燥剂 (包括硅胶, 五氧化二磷、无水氯化钙、无水硫酸钠等) 的环境下、或使用常压或减压的方式对最后的产物进行干燥。其干燥温度优选在 25-45°C。

本发明在另一方面提供一种药用组合物, 其中包括任何一种或多种由本发明的方法制备的替加环素结晶水合物, 和一种或多种药学可接受的赋形剂。

本发明进一步提供制备药物制剂的方法, 其中包括任何一种或多种由本发明的方法制备的替加环素结晶水合物和至少一种或药学可接受的赋形剂的合并。

本发明进一步提供替加环素结晶水合物, 如替加环素 0.5 水合物、2 水合物、4 水合物等, 在制备用于治疗感染, 包括细菌感染、革兰氏阳性和或阴性菌感染、和致死因子感染的药物组合物中的用途。

本发明的替加环素结晶水合物用于制备含有该替加环素结晶水合物的组合物, 这种组合物包括替加环素结晶水合物的固体制剂、栓剂、注射剂、其中注射剂包括注射用冻干粉针制剂; 并可用于制备替加环素无水物。无水物的制备可由本发明的结晶水合物经不同的干燥方法获得, 其制备可在不同温度 (如 50-100°C)、干燥时间 (1 小时到 48h)、或附有其它干燥剂 (包括硅胶, 分子筛、五氧化二磷、氢氧化钠、无水碳酸

钠、无水氯化钙、无水硫酸钠、无水硫酸镁等)的环境条件下、或并使用常压或减压的方式对最后的产物进行干燥,也可先由苯蒸馏带水的方法,并结合其它本文中描述的干燥方法干燥后得到。

替加环素结晶水合物的固体制剂包括片剂、胶囊剂、颗粒剂等;片剂(包括口含片、速崩片、泡腾片、可溶片、阴道片等)、胶囊(包括阴道用胶囊)、颗粒剂,其中可含有药学上可接受的填充剂,如淀粉、变性淀粉、乳糖、微晶纤维素、环糊精、山梨醇、甘露醇、磷酸钙、氨基酸等;药学上可接受的崩解剂,如淀粉、变性淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素、表面活性剂(十二烷基硫酸钠等);药学上可接受的润湿剂和粘合剂,如胶化淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸及其盐;药学上可接受的润滑剂和助流剂,如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇 4000—8000、滑石粉、微粉硅胶、十二烷基硫酸镁等;药学上可接受的甜味剂和香精,如阿斯巴甜、甜蜜素、糖精钠、三氯蔗糖、食用香精等。

用于制备片剂或胶囊填充物得组合物可以通过湿法制粒在制备,在湿法制粒过程中,一些或全部的活性成分或粉末形式的赋形剂被混合,然后再液体的存在下进一步混合,这导致粉末凝块成为粒子。将该粒子过筛和或研磨,干燥,然后过筛,到期望的粒度,该粒子然后可以制成片剂,或者在制备前加入其它赋形剂,例如助流剂和/或润滑剂。

制备成片剂的组合物通常可以通过干混来制备。例如,活性成分和赋形剂混合后的组合物可以被压实成为小片或薄片,然后粉碎成压实的颗粒,该压实的颗粒可以随后压制成为片剂。

作为干粒法的替代,混合后的组合物可以干法直接压片,直接压片得到更均匀的片剂。特别适于直接压片的赋形剂包括微晶纤维素、喷雾干燥的乳糖磷酸钙和胶体二氧化硅。这些和其它赋形剂在直接压片中正确使用是对本领域中具有经验和技能的技术人员是已知的。

本发明的胶囊填充物可以包含任何上述的混合物和粒子或颗粒,其描述参考制备成片剂,但是它们不进行最后的制备成片剂的步骤。

本发明的结晶水合物不同于无水物的潮解使得在处理时要隔绝空气防止粘连等,而结晶水合物具有良好的滑动性,从而改善制剂的可操作性;并使制备的固体制剂具



有良好的溶出性能，使得其容易被吸收进入血液循环，改善生物利用度，并有利于快速发挥其作用。从另一个方面，使得其防止出现在进行无菌分装时不易因为吸潮而导致分装时产生堵塞使得装量发生差异导致剂量不足，从而带来产品的不合格，或因为不合格的产品没有被抽检到形成实际上的漏检，进而流入市场，在临床治疗中对患者的治疗代理负面的效果，或者因剂量不足危及病人的生命。或者在分装时，因为吸潮而导致整个生产线被迫暂停，严重降低设备的生产能力，大大增加工时费用等的隐患。

替加环素结晶水合物的针剂，其制备方法为：

冻干粉针制剂的制备方法为：取替加环素结晶水合物，可以加药学上可接受的助溶剂、药学上可接受冻干支持剂或辅形剂、稳定剂、注射用水，搅拌使溶解，可用药学上可接受的酸碱调节 pH 为 4.0~7.5，加活性炭 0.005~0.5% (W/V) 搅拌 15~45min，过滤，补水，无菌过滤，按 25~100mg /瓶（以主药计）分装，冷冻干燥，压塞，得成品。

其药学上可接受的支持剂或辅形剂可以是葡萄糖、乳糖、木糖醇、山梨醇、甘露醇、右旋糖酐等中的一种或几种，以上包括无水、含水或溶剂化的碳水化合物，如乳糖包括无水乳糖、一水乳糖等。

其药学上可接受的助溶剂可以是药学上可接受的无机酸或有机酸、无机碱或有机碱，也可以是广义的路易斯酸或碱，可以含有一种或者几种，可以是盐酸、磷酸、丙酸、醋酸、乳酸、枸橼酸、酒石酸、硼酸、多羟基羧酸如葡萄糖醛酸、葡萄糖酸、乳糖酸、苹果酸、蔗糖酸、葡庚糖酸，2,5-二羟基苯甲酸、酸式氨基酸，如门冬氨酸、谷氨酸等中的一种或者几种。

其药学上可接受的 pH 调节剂可以是药学上可接受的无机酸或有机酸、无机碱或有机碱，也可以是广义的路易斯酸或碱，可以含有一种或者几种，可以是盐酸、磷酸、丙酸、醋酸及醋酸盐、如醋酸钠等，乳酸以及乳酸药用盐、枸橼酸药用盐、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸盐、酒石酸及其药用盐、硼砂、硼酸、丁二酸、己酸、己二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、多羟基羧酸及药用盐，如葡萄糖醛酸、葡萄糖酸、乳糖酸、苹果酸、蔗糖酸、葡庚糖酸等中的一种或者几种。

其药学上可接受的抗氧剂和稳定剂可以是亚硫酸、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐、连二亚硫酸盐、硫代硫酸盐，有机硫化合物硫脲、谷胱甘肽、二巯基丙醇、巯基乙酸及盐、硫代乳酸及盐、硫代二丙酸及盐、苯酚类化合物，如没食子酸及盐、

咖啡酸或其药用盐、阿魏酸或其药用盐、二叔丁基对苯酚、2, 5-二羟基苯甲酸或其盐、水杨酸或其盐；抗坏血酸及抗坏血酸盐、异抗坏血酸及异抗坏血酸盐、烟酰胺、酒石酸、硝酸盐、磷酸盐、醋酸药用盐、柠檬酸盐、EDTA 及 EDTA 盐、如 EDTA 二钠、EDTA 四钠等中的一种或者几种。

去热源和除菌方式可以是加入配液量 0.005~3% 的活性炭去热源，微孔滤膜除菌和热压灭菌，也可以采用超滤除菌、去热源。超滤方法中，超滤器可选用平板式、卷式、管式、中空纤维式或圆盒式等，优选卷式和中空纤维式超滤器，采用截留相对分子质量为 5 万至 30 万的滤膜除去大部分发热性物质和细菌后，再采用截留相对分子质量 4000~30000 的超滤膜除去剩余热源，优选相对分子质量 6000~30000 的超滤膜。

替加环素结晶水合物的栓剂制备方法：栓剂由替加环素结晶水合物（重量比一般为 1-40%）、其余由栓剂基质组成，基质可以是乙醇、甘油、甘油明胶、聚乙二醇 200-8000、泊洛沙姆、凡士林、半合成硬脂肪酸酯（包括硬脂酸聚羟氧（40）脂、硬脂酸丙二醇酯、脂肪酸甘油酯等）、卡波姆系列（931、934、940、974 等）、吐温 60-80 等的一种或数种，并且栓剂中可含有药学上可接受的其它附加剂，如稳定剂和吸收促进剂等。制备方法：将主药与基质混合，水浴加热、搅拌、待融化，搅拌至匀、迅速倾入已涂有润滑剂的栓剂模具中，至稍微溢出栓模，待冷后削平，起模即得。

本发明的替加环素结晶水合物，适用于：用于制备对革兰氏阳性或阴性细菌敏感菌、厌氧菌、衣原体、支原体所致的人或动物的呼吸系统、肝胆系统、五官、泌尿生殖系统感染、骨和关节感染、皮肤软组织感染及心内膜炎、败血症、脑膜炎等疾病的治疗或预防的药物中的应用。

用量用法：一般情况下，对于替加环素结晶水合物，肌肉注射：一次 0.05g~0.10g，一日 1-2 次；小儿按体重减量。静脉注射：一次 0.05g~0.10g，一日 1~2 次；小儿按体重减量，分 1~2 次给药。临用前加灭菌注射用水或氯化钠注射液适量溶解。固体制剂的给药方式为经口给药或局部给药，包括阴道给药，阴道片和阴道胶囊的用量用法：一般情况下，成人常用量：一天 1-2 次，每次 0.05g~0.10g；栓剂的用法：成人的剂量 0.05g~0.10g /次，一天 1-2 次。

## 附图说明

图 1 为替加环素 0.5 水合物的热分析图谱（实施例 1）。

图 2 为替加环素 0.5 水合物的粉末 X 衍射图（实施例 1）。

图 3 为替加环素 2 水合物的热分析图谱（实施例 2）。

图 4 为替加环素 2 水合物的粉末 X 衍射图（实施例 2）。

图 5 为替加环素 4 水合物的热分析图谱（实施例 3）。

### 具体实施方式

除了在实施例中以及另有指示时，说明书和权利要求书中所用的所有的数值应被理解为在所有的实例中以术语“约”进行修饰，因此，除非有相反的指示，本说明书和所附的权利要求书中所给出的数值参数是近似值，其可以根据通过本公开内容所寻求的所需要性质而改变，最起码地，并且不是意欲限制等同原则权利要求范围的应用，每个数值参数应考虑有效数字的数和常规四舍五入方法来解释。

虽然设定公开内容的宽范围的数值范围和参数是近似值。但是在具体实施例中给出的数值被尽可能精确地报道，任意数值本质上包含某些由在它们各自的测试中发现的标准偏差所必然产生的误差。

需要指出的是，除非文中明确地另外说明，在本说明书和附加的权利要求中使用的单数形式“一个”、“一种”以及“该”包括指代物的复数形式，所以，例如。如果提及含有“一种化合物”的组合物时包括两种或多种化合物的混合物，另外需要注意的是，除非本文明确地另外说明，术语“或”通常包括“和/或”。

如本文所用，术语“得到”是指有价值的纯度水平分离得到的化合物，所述的纯度水平包括但不限于大于 90%，95%、96%、97%、98%和 99%的纯度水平。所述的纯度水平可以通过高效液相色谱测定。

#### 药物组合物

本文所用“药物组合物”是指药物的组合物，所述的药物组合物可以含有至少一种药学上可接受的载体。

本文所用“药学上可接受的赋形剂”是指适用于本文所偶提供的化合物给药的药用载体或溶媒，其包括本领域技术人员公知的适用于特定给药方式的任何此类载体，例如，用于胃肠外、真皮内、皮下、或局部应用的溶液剂或悬浮剂可以包括无菌稀释剂（例如，注射用水、盐溶液、不挥发油等）；合成的脂肪溶媒（例如，聚乙二醇、甘

油、丙二醇等); 抗菌剂 (例如, 苄醇、对羟基丙甲酸甲酯、对羟基丙甲酸乙酯等); 抗氧化剂 (例如, 抗坏血酸、亚硫酸氢钠等); 螯合剂 (例如, EDTA 等); 缓冲剂 (磷酸盐、柠檬酸盐等); 和或用于渗透压调节物质 (如, 氯化钠、葡萄糖等), 或他们的混合物。另外的例子包括, 当静脉内给药时, 适当的载体包括生理盐水、磷酸盐缓冲液和含有增稠剂的溶液, 例如葡萄糖、聚乙二醇等以及他们的混合物。

作为非限定性实例, 替加环素可以任选与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合, 并且可以以下列形式口服给药: 片剂、胶囊、可分散散剂、颗粒剂或含有例如约 0.05-5% 助悬剂的混悬剂、含有例如约 10-50% 蔗糖的糖浆剂、含有例如约 20-50% 乙醇的制剂; 或以无菌溶液剂或混悬剂的形式胃肠外给药, 所述混悬剂在等渗介质中并含有 0.05-5% 的助悬剂, 这些药物制剂可以含有例如约 25% 至约 90% 的活性成分以及载体, 更通常含有 5% 至 60% (重量) 的活性成分。

为了进一步了解本发明, 下面结合实施例对本发明优选实施方案进行描述, 但是应当理解, 这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点, 而不是对本发明权利要求的限制。

以下以具体实施例说明本发明的效果, 但本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

### 热分析方法

热分析测试条件: Setaram 公司 Setsys 16, 样品量 3-10mg 左右, 升温速度: 10K/min, N<sub>2</sub> 流速: 50ml/min, 温度: 室温~400°C 左右。

令人意外的是, 特征性的, 本发明的水合物的热分析 (TG-DTA 或者 TG-DSC) 图谱的失重平台下具有对应的吸热峰, 热分析图谱显示出替加环素的结晶水合物, 如其 0.5 水合物、2 水合物、4 水合物等, 并且同一结晶水合物可具有不同的晶形; 值得指出的是, 替加环素 2 水合物的热分析图谱从 25°C 开始加热, 到 50°C 之间 TG 曲线特征性近似表现为一平台, 几乎没有明显的失重现象, 而在 53°C 到 115°C 左右表现为明显的失重, 卡尔费休法测试证明该失重为水分子。

### 粉末 X 衍射法

利用 D/MX-III A X 射线衍射仪, 电压: 35kv, 电流: 30mA, 扫描速度: 10°/min, 步长: 0.02°/步; 铜靶, 单色器: 石墨单色器; 波长 wavelength(Å): 1.54, 衍射角 2θ,

扫描范围 3-60°, 测定了替加环素结晶水合物的粉末 X 射线衍射图, 全部峰位置在  $\pm 0.2^\circ$  2 $\theta$  内。

在一个实施方案中, 利用粉末 X 射线衍射法测量, 在衍射角 2 $\theta$  (3-60°) 测量范围内, 本发明的替加环素 0.5 水合物可以在包括如下 2 $\theta$  值的位置具有相应的特征值(附图 2): 约 5.06, 8.2, 10.2, 11.0, 13.1, 13.5, 14.6, 15.4, 16.6, 17.6, 18.9, 19.2, 19.6, 21.0, 21.3, 22.3, 23.0, 24.6, 26, 26.4, 26.8, 27.4, 40.0, 40.2。

在另一个实施方案中, 利用粉末 X 射线衍射法测量, 在衍射角 2 $\theta$  (3-60°) 测量范围内, 本发明的替加环素 2 水合物可以在包括如下 2 $\theta$  值的位置具有相应的特征值(附图 4) 约 5.03, 9.08, 10.06, 10.58, 11.56, 13.17, 14.38, 15.29, 17.55, 18.51, 19.67, 20.28, 21.31, 22.16, 22.79, 26.51, 29.31, 30.51, 33.92。

### 引湿试验

本发明的替加环素结晶水合物能稳定存储。将替加环素水合物和无水物和替加环素无定型物样品进行引湿性试验: 分别取替加环素无水物(按实施例 1 法制备的样品将替加环素 0.5 水合物干燥所得)、替加环素无定型物(参考文献 CN101367747A 的方法制备)和本发明的水合物约 5g, 置于干燥恒重的表面皿中, 精密称重, 25°C、相对湿度为 70%左右, 分别于试验 0h 和 12h 取样, 计算引湿增重的百分率, 结果显示, 无水物引湿性比本发明的水合物都高得多, 本发明的替加环素结晶水合物能更好地稳定存储结果见表 1。

表 1. 引湿试验结果

取样时间(12小时)	与0小时相比, 增重%
替加环素2水合物(实施例3法制备)	0.1%
替加环素0.5水合物(实施例1法制备)	0.2%
替加环素无水物	1.4%
替加环素无定型物	1.3%

### 具体实施方式

#### 实施例 1 替加环素 0.5 水合物的制备

##### 1) 9-硝基米诺环素的制备

盐酸米诺环素 (1, 100g, 0.202mol) 溶解于预先冷却到 0°C 的 300ml 浓硫酸中,

然后在-5-5℃下，缓缓加入硝酸钾（22.4g，0.24mol 或发烟硝酸 11.3ml，0.24mol），加完后在-5-5℃下继续搅拌 1.5 小时；缓缓加入 2.4L 的预冷的环己烷，过滤，少量冰环己烷洗涤，收集固体，40-50℃下真空干燥得黄色的 9-硝基米诺环素二硫酸盐(2, 124.8g, 约 90%)。

### 2) 9-氨基米诺环素的制备

9-硝基米诺环素二硫酸盐 (2, 100g, 0.143mol)，2%钯炭 (40g) 与 300ml 2N 的硫酸溶液以及 400ml 乙二醇单甲醚的混合溶液中，加压氢化 1.5 小时左右，滤除催化剂，滤液缓缓加入到 3.5L 0-5℃的异丙醇中，过滤得微黄结晶，40℃下真空干燥，为 9-氨基米诺环素二硫酸盐 (3, 86.8g, 约 87%)。

### 3) 替加环素的制备

9-氨基米诺环素以 N-叔丁基乙酰氯或 N-叔丁基乙酸直接酰化

9-氨基米诺环素二硫酸盐 (3, 20g, 0.029mol)，碳酸钠 15g，混悬于 1,3-二甲基丙撑脲 (400ml) 和乙腈 (100ml) 的混合溶剂中，室温搅拌下滴加 N-叔丁基乙酰氯 (9.1g, 0.058mol) 和 1,3-二甲基丙撑脲 (600ml) /乙腈 (150ml) 的溶液，继续搅拌 30min，反应毕，加入甲醇 10ml 终止反应；反应液倾入异丙醇/乙醚混合溶液中，并加入浓盐酸析晶，过滤得黄色结晶，为替加环素盐酸盐 (5 · HCl, 13.2g, 0.021mol, 约 72%)。替加环素盐酸盐溶解在去离子水中，10%氨水调节 pH 为 7.0 左右，析出橙色固体，过滤，二氯甲烷和水重结晶，4℃放置 8 小时，抽滤，固体 40℃下真空干燥 2h，得到替加环素水合物 (9.6g)；MS (FAB)：m/z：586.5 (M+H)，585.5 (M<sup>+</sup>)；卡氏法测定水分为 1.79%，热分析：平台失重约 1.58% (附图 1)，这与样品含有 0.5 个结晶水的结果 (理论值 1.52%) 在误差范围内；X 粉末衍射显示明显的特征峰 (附图 2)；红外光谱： $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup> 3440, 3312, 3197, 2968, 2936, 2871, 2871, 2792, 2724, 1641, 1614, 1531, 1390, 1367, 1282, 1242, 1205, 1179, 1105, 1057, 1024, 998, 971, 873, 805, 704；元素分析 理论值：C 58.57%，H 6.78%，N 11.78%；实测值：C 58.66%，H 6.89%，N 11.89%。

取少量本实施例固体产物在 60℃左右、五氧化二磷存在下，真空干燥 24h 以上，放冷，放置 12h，得其无水物。

实施例 2 替加环素 2 水合物的制备 在反应瓶中，将 9-溴代乙酰氨基米诺环素氢溴酸

盐 (15g, 0.022mol) 与叔丁胺 (11.6ml, 0.11mol) 以及 100ml 甲醇混合, 室温搅拌 30min, 过滤出去沉淀; 滤液减压浓缩, 残留物在甲醇、二氯甲烷、水重结晶, 4℃以下放置 8h 左右, 过滤, 40℃真空干燥 2 小时, 得到红橙色结晶, 替加环素 2 水合物 (9.3g); ESI-MS: m/z: 585.5 (M); 卡氏法测定水分为 5.96%, 热分析: 平台失重约 5.44% (附图 3), 这与样品含有 2 个结晶水的结果 (理论值 5.80%) 在误差范围内; X 粉末衍射显示明显的特征峰 (附图 4); 元素分析 理论值: C 56.03%, H 6.97%, N 11.27%; 实测值: C 55.91%, H 6.79%, N 11.34%。

**实施例 3 替加环素 4 水合物的制备** 在反应瓶中, 将 9-氯代乙酰氨基诺环素盐酸盐 (10g, 12.9g, 0.022mol) 与叔丁胺 (11.6ml, 0.11mol) 以及 100ml 甲醇混合, 室温搅拌 30min, 过滤去沉淀; 滤液减压浓缩, 残留物在甲醇、水结晶, 再用甲醇、水重结晶, 4℃以下放置过夜, 抽滤, 固体 40℃真空干燥 2 小时, 得红橙色结晶, 为替加环素 4 水合物 (8.3g); MS (FAB): m/z: 586.5 (M+H), 585.5 (M<sup>+</sup>); 卡氏法测定水分为 11.34%, 热分析: 平台失重约 10.83% (附图 5), 这与样品含有 4 个结晶水的结果 (理论值 10.96%) 在误差范围内; X 粉末衍射显示明显的特征峰; 元素分析 理论值: C 52.96%, H 7.20%, N 10.65%; 实测值: C 52.90%, H 7.34%, N 10.57%。

**实施例 4 冻干制剂的制备** 取替加环素水合物 10g (按实施例 1 或实施例 2 法制备或实施例 3 或实施例 4 法制备), 加 1N 盐酸搅拌使溶, 加甘露醇 10g, EDTA 二钠 0.05g, 加用氮气饱和的注射用水 160~220ml 左右, 搅拌使溶, 用 1M 左右的磷酸盐和磷酸氢二钠溶液调节 pH 为 5.5~7.0, 加活性炭 0.01~0.5% (W/V) 搅拌 15-30min, 过滤, 用 0.22 微米微孔滤膜过滤, 按 0.05g/瓶或 0.1g/瓶分装, 真空冷冻干燥, 压塞, 得成品。

**实施例 5 冻干制剂的制备** 取替加环素水合物 10g (按实施例 1 或实施例 2 法制备或实施例 3 或实施例 4 法制备), 加 1N 盐酸搅拌使溶, 加乳糖 10g, EDTA 二钠 0.05g, 加用氮气饱和的注射用水 160~220ml 左右, 搅拌使溶, 用 1M 左右的磷酸盐和磷酸氢二钠溶液调节 pH 为 4.5~7.0, 加活性炭 0.01~0.5% (W/V) 搅拌 15-30min, 过滤, 用 0.22 微米微孔滤膜过滤, 按 0.05g/瓶或 0.1g/瓶分装, 真空冷冻干燥, 压塞, 得成品

**实施例 6 替加环素结晶水合物口含片 (50mg/片)**

处方: 替加环素结晶水合物

50g

速溶山梨醇	320g
微晶纤维素	20g
低取代羟丙基纤维素	10g
硬脂酸镁	2g

将替加环素结晶水合物（按实施例 1 或实施例 2 方法制备或实施例 3 或实施例 4 法制备）、速溶山梨醇、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、硬脂酸镁过 100 目筛，混匀，压成大片，再将该片研压成 18—24 目筛的颗粒，压片。

#### 实施例 7 替加环素 2 水合物片（50mg/片）

处方：替加环素结晶水合物	50g
速溶山梨醇	320g
微晶纤维素	20g
低取代羟丙基纤维素	10g
硬脂酸镁	2g

将替加环素结晶水合物（按实施例 1 或实施例 2 方法制备或实施例 3 或实施例 4 法制备）、速溶山梨醇、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、硬脂酸镁过 100 目筛，混匀，压成大片，再将该片研压成 18—24 目筛的颗粒，压片。

#### 实施例 8 替加环素 0.5 水合物片（100mg/片）

处方：替加环素 0.5 水合物	100g
甘露醇	185g
低取代羟丙基纤维素	45g
5%PVP K-30（50%的乙醇水溶液）	适量
硬脂酸镁	4g

将替加环素 0.5 水合物（按实施例 1 法制备）、甘露醇、低取代羟丙基纤维素过 100 目筛，混匀，用 5%PVP K30 的 50%的乙醇水溶液适量为粘合剂制软材，过 18—24 目筛制粒，干燥，过 14—20 目筛整粒后，加硬脂酸镁混合，压片。

#### 实施例 9：本发明替加环素水合物胶囊的制备（主药 50mg/粒）

处方：替加环素水合物	50g
盐酸半胱氨酸	2g

将替加环素 0.5 水合物（按实施例 1 或实施例 2 法制备或实施例 3 或实施例 4 法制



备) 以及盐酸半胱氨酸分别过 100 目筛, 混匀, 灌装胶囊。

实施例 10: 本发明替加环素水合物胶囊的制备 (主药 100mg/粒)

处方: 替加环素水合物	100g
盐酸半胱氨酸	4g

将替加环素 2 水合物 (按实施例 3 或实施例 4 法制备) 以及盐酸半胱氨酸分别过 100 目筛, 混匀, 灌装胶囊。

实施例 11 替加环素结晶水合物的栓剂 (50mg/粒)

处方: 替加环素结晶水合物	5g (100 粒投料)
聚乙二醇 4000	110g
聚乙二醇 1500	60g
甘油	5ml
泊洛沙姆	30g
EDTA 二钠	1g

将替加环素结晶水合物 (按实施例 1 或实施例 2 法制备或实施例 3 或实施例 4 法制备)、甘油、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 4000、泊洛沙姆、EDTA 二钠混合, 水浴加热、搅拌、待融化, 搅拌至匀、迅速倾入已涂有润滑剂的栓剂的模具中, 至稍微溢出栓模, 待冷后削平, 起模即得。

可以理解, 从本专业角度, 很多细节的变化是可能的, 这并不因此限制本发明范围和精神, 本发明并不限于上述实施例。

# 权 利 要 求 书

- 1、替加环素结晶水合物，其特征在于：分子式为  $C_{29}H_{39}N_5O_8 \cdot nH_2O$ ， $n=0.4\sim 4$ 。
- 2、根据权利要求1所述的替加环素结晶水合物，其特征在于：为替加环素 0.5 水合物。
- 3、根据权利要求1所述的替加环素结晶水合物，其特征在于：为替加环素 2 水合物。
- 4、根据权利要求1所述的替加环素结晶水合物，其特征在于：为替加环素 4 水合物。
- 5、根据权利要求1所述的替加环素结晶水合物，其制备方法，其特征在于：其制备方法包括：

## 方法 A. 替加环素结晶水合物的制备

9-氨基米诺环素以 N-叔丁基乙酰氯或 N-叔丁基乙酸直接酰化

9-氨基米诺环素二硫酸盐，碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾，混悬于 1,3-二甲基丙撑脒和  $C_2-C_6$  的低级腈的混合溶剂中，室温搅拌下滴加 N-叔丁基乙酰氯和 1,3-二甲基丙撑脒/ $C_2-C_6$  的低级腈的溶液，继续搅拌 0.3-2h，反应毕，加入  $C_1-C_6$  的低分子醇终止反应；反应液倾入  $C_1-C_6$  的低分子醇、 $C_2-C_6$  的低级腈、或  $C_2-C_8$  的低级醚中的一种或几种溶液中，并加入浓盐酸析晶，过滤得黄色结晶，为替加环素盐酸盐；替加环素盐酸盐溶解在去离子水中，氨水调节 pH 为 6.8-7.8，析出结晶，过滤，固体用水与  $C_1-C_6$  的低取代卤代烃、 $C_3-C_8$  的低级酮、 $C_1-C_6$  的低分子醇、 $C_2-C_6$  的低级腈、 $C_2-C_8$  的低级酯、 $C_2-C_8$  的低级醚或  $C_6-C_{12}$  的芳香烃中一种或几种进行一次或几次重结晶，真空干燥得到替加环素结晶水合物；

或者方法 B. 替加环素结晶水合物的制备

9-卤代乙酰氨基米诺环素被叔丁胺氨化

9-溴代乙酰氨基米诺环素氢溴酸盐或 9-氯代乙酰氨基米诺环素盐酸盐与叔丁胺以及  $C_1-C_6$  的低分子醇混合，室温搅拌 0.3-2h，过滤出去沉淀；滤液减压浓缩，残留物用水与  $C_1-C_6$  的低取代卤代烃、 $C_3-C_8$  的低级酮、 $C_1-C_6$  的低分子醇、 $C_2-C_6$  的低级腈、 $C_2-C_8$  的低级酯、 $C_2-C_8$  的低级醚或  $C_6-C_{12}$  的芳香烃中一种或几种进行一次或几次重结晶，过滤，得到替加环素结晶水合物。

其中，反应中所使用的重量体积比一般可为：9-溴代乙酰氨基米诺环素氢溴酸盐或 9-氯代乙酰氨基米诺环素盐酸盐(g)：叔丁胺 (ml)： $C_1-C_6$  的低分子醇(ml) = 10~15：10~20：100~200。

- 6、根据权利要求 1 所述的替加环素结晶水合物，其特征在于：制备含有该替加环素可接受的药用盐或其药用盐的组合物。
- 7、根据权利要求 1 所述的替加环素结晶水合物，其特征在于：制备含有该替加环素结晶水合物的药用组合物。
- 8、根据权利要求 1 所述的替加环素结晶水合物，其特征在于：用于制备固体制剂、注射剂、栓剂，其中注射剂包括注射用冻干粉针制剂，固体制剂包括片剂、胶囊剂、颗粒剂。
- 9、根据权利要求 1 所述的替加环素结晶水合物，其特征在于：用于制备对革兰氏阳性或阴性细菌敏感菌、厌氧菌、衣原体、支原体所致的人或动物的呼吸系统、肝胆系统、五官、泌尿生殖系统感染、骨和关节感染、皮肤软组织感染及心内膜炎、败血症、脑膜炎的治疗或预防的药物中的应用。
- 10、根据权利要求 5 所述的替加环素水合物的制备方法，其特征在于：替加环素结晶水合物的重结晶溶剂选自水与或乙腈、或丙酮、或四氢呋喃、或甲醇、或乙醇、或异丙醇、或乙酸乙酯、或二氯甲烷、或氯仿、或乙醚、或异丙醚、或苯中的一种或几种。

# 说明书附图

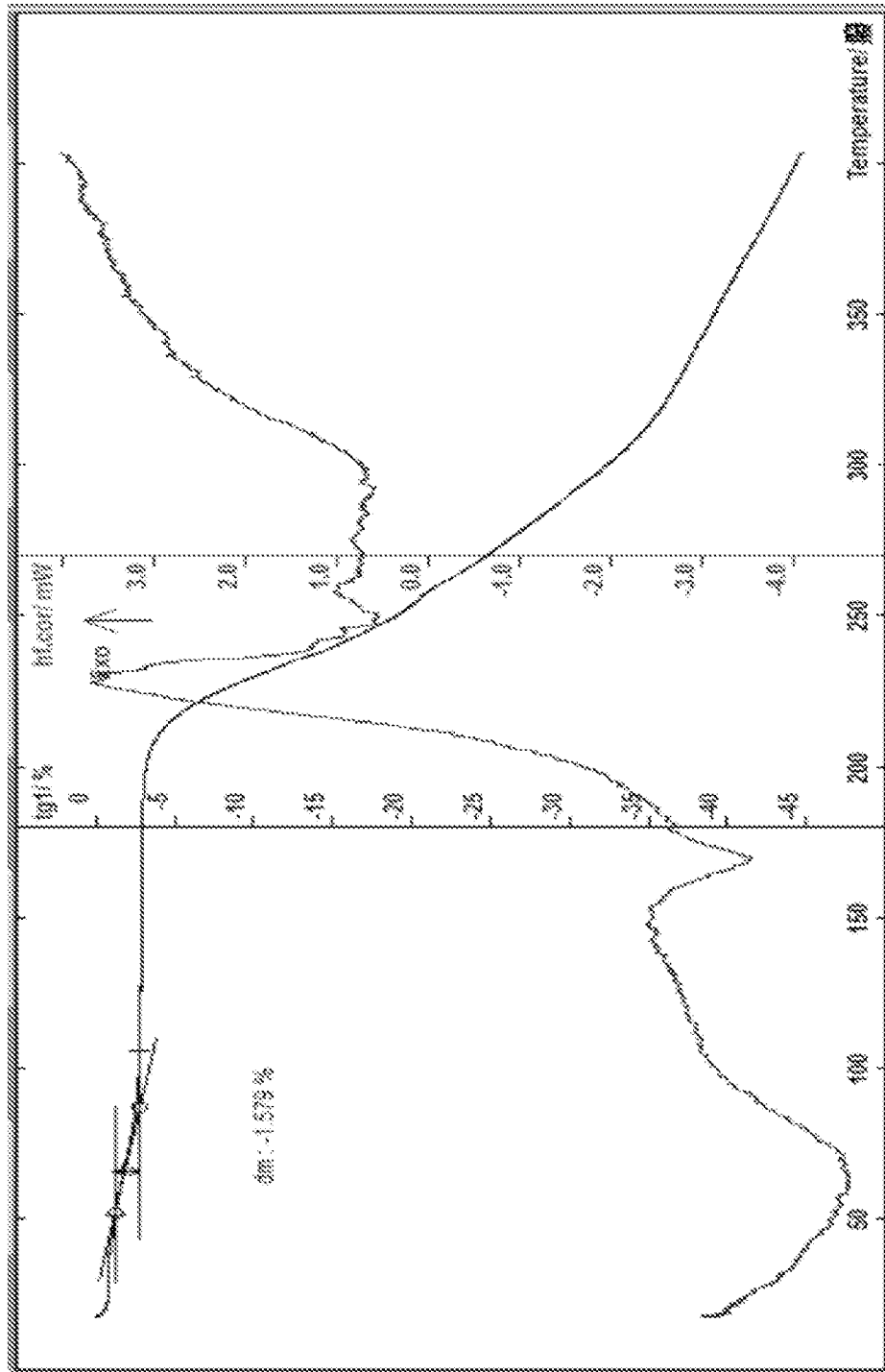


图 1



# 说明书附图

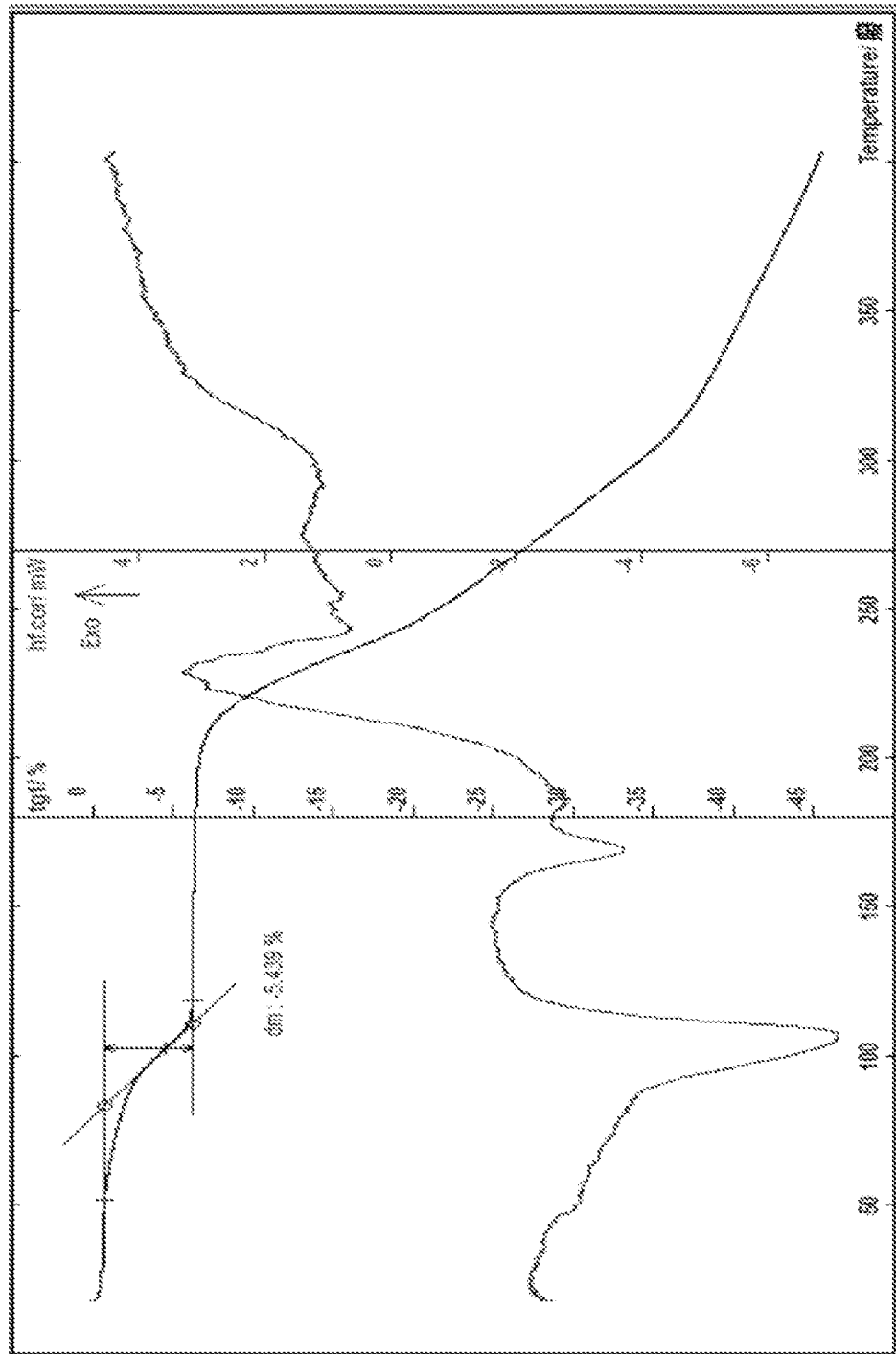


图 3

# 说明书附图

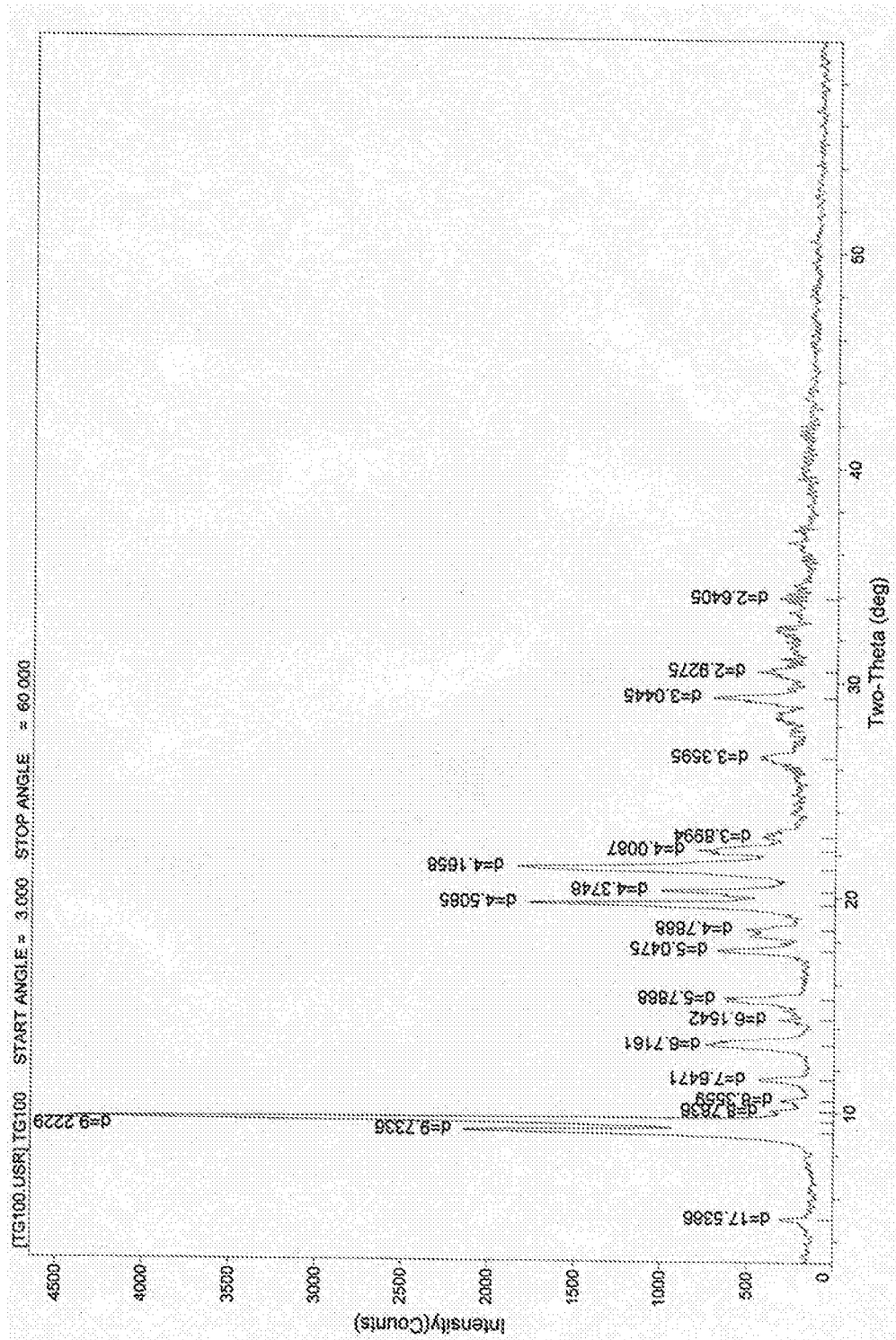


图 4

# 说明书附图

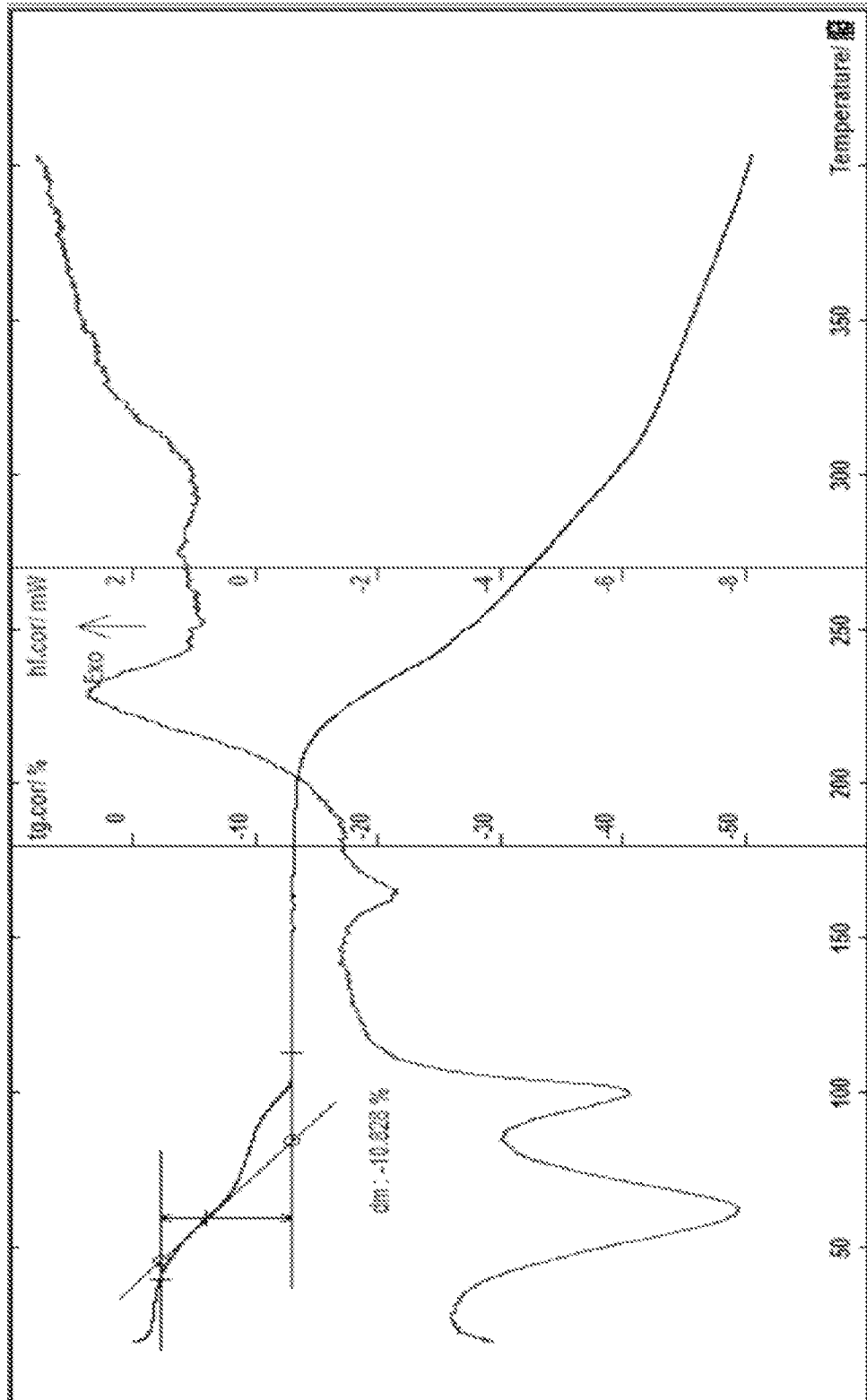


图 5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2012/074409

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07C 237/-; C07C 231/-; A6K 31/-; A61P31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA: tigecycline; tygacil; hydrate; water; preparation; synthesis; 220620-09-7

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US20070123497 A1 (KRISHNAN Lalitha et al.), 31 May 2007 (31.05.2007) See example 3; paragraph [0044] in page 4	1-10
A	US20100152142 A1 (LEVI Sigalit et al.), 17 Jun. 2010 (17.06.2010) See the whole document	1-10
A	CN101228112 A (WYETH COMPANY), 23 Jul. 2008 (23.07.2008) See the whole document	5,10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 01 Jun. 2012 (01.06.2012)	Date of mailing of the international search report 21 Jun. 2012 (21.06.2012)
--	---

Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451	Authorized officer  HUANG Minghui  Telephone No. (86-10)62086310
--	--

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2012/074409

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US20070123497A1	31.05.2007	WO2006128150A2	30.11.2006
		AU2006251954A1	30.11.2006
		EP1890996A2	27.02.2008
		CN101248038A	20.08.2008
		KR20080016890A	22.02.2008
		JP2008545717A	18.12.2008
		CA2609875A1	30.11.2006
		NO20076005A	22.02.2008
		TW200720232A	01.06.2007
		INKOLNP200704473E	02.01.2009
		ZA200710151A	26.05.2010
		SG161940A1	29.06.2010
		BRPI0610653A2	13.07.2010
US20100152142A1	17.06.2010	WO2007127292A2	08.11.2007
		WO2007127292A3	20.03.2008
		US2008090789A1	17.04.2008
		EP2016045A2	21.01.2009
		TW200812943A	16.03.2008
		MXPA08000137A	31.08.2008
		CA2649075A1	08.11.2007
		CN101479235A	08.07.2009
		INDELNP200808647E	01.05.2009
		US7871993B2	18.01.2011
		BRPI0702875A2	15.03.2011
		US2011112316A1	12.05.2011
		CN101228112A	23.07.2008
US2007049562A1	01.03.2007		
AU2006252783A1	07.12.2006		
EP1888507A1	20.02.2008		
INKOLNP200704507E	06.06.2008		
KR20080015470A	19.02.2008		
CA2609306A1	07.12.2006		
JP2008545701A	18.12.2008		
NO20076001A	19.02.2008		
TW200718676A	16.05.2007		
ZA200710153A	26.08.2009		
BRPI0610648A2	13.07.2010		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/074409

**Continuation of:**

**CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:**

C09C 3/10 (2006.01) i

C08L 7/02 (2006.01) i

C08K 3/08 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号  
**PCT/CN2012/074409**

<b>A. 主题的分类</b>		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07C 237/-; C07C 231/-; A61K 31/-; A61P 31/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI; EPODOC; CNKI; CNPAT; CA; 替加环素; 水合物; 水; 合成; 制备; tigecycline; tygacil; hydrate; water; preparation; synthesis; 220620-09-7		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US20070123497A1 (KRISHNAN Lalitha 等), 31.5 月 2007 (31.05.2007) 实施例 3, 说明书[0044]段	1-10
A	US20100152142A1 (LEVI Sigalit 等), 17.6 月 2010 (17.06.2010) 全文	1-10
A	CN101228112A (惠氏公司), 23.7 月 2008 (23.07.2008) 全文	5, 10
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)		“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		“&” 同族专利的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期 01.6 月 2012 (01.06.2012)	国际检索报告邮寄日期 <b>21.6 月 2012 (21.06.2012)</b>	
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员  <b>黄明辉</b> 电话号码: (86-10) <b>62086310</b>	

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2012/074409**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期		
US20070123497A1	31.05.2007	WO2006128150A2	30.11.2006		
		AU2006251954A1	30.11.2006		
		EP1890996A2	27.02.2008		
		CN101248038A	20.08.2008		
		KR20080016890A	22.02.2008		
		JP2008545717A	18.12.2008		
		CA2609875A1	30.11.2006		
		NO20076005A	22.02.2008		
		TW200720232A	01.06.2007		
		INKOLNP200704473E	02.01.2009		
		ZA200710151A	26.05.2010		
		SG161940A1	29.06.2010		
		BRPI0610653A2	13.07.2010		
		US20100152142A1	17.06.2010	WO2007127292A2	08.11.2007
WO2007127292A3	20.03.2008				
US2008090789A1	17.04.2008				
EP2016045A2	21.01.2009				
TW200812943A	16.03.2008				
MXPA08000137A	31.08.2008				
CA2649075A1	08.11.2007				
CN101479235A	08.07.2009				
INDELNP200808647E	01.05.2009				
US7871993B2	18.01.2011				
BRPI0702875A2	15.03.2011				
US2011112316A1	12.05.2011				
CN101228112A	23.07.2008			WO2006130418A1	07.12.2006
				US2007049562A1	01.03.2007
		AU2006252783A1	07.12.2006		
		EP1888507A1	20.02.2008		
		INKOLNP200704507E	06.06.2008		
		KR20080015470A	19.02.2008		
		CA2609306A1	07.12.2006		
		JP2008545701A	18.12.2008		
		NO20076001A	19.02.2008		
		TW200718676A	16.05.2007		
		ZA200710153A	26.08.2009		
		BRPI0610648A2	13.07.2010		

续:

主题的分类

C07C 237/26(2006.01) i

C07C 231/02(2006.01) i

C07C 231/12(2006.01) i

A61K 31/65(2006.01) i

A61P 31/04(2006.01) i