



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103980166 B

(45) 授权公告日 2016.06.22

(21) 申请号 201410154320.2

US 20050075506 A1, 2005.04.07,

(22) 申请日 2014.04.17

CN 102827042 A, 2012.12.19,

(73) 专利权人 天津大学

审查员 王瑞

地址 300072 天津市南开区卫津路 92 号

专利权人 瑞普(天津)生物药业有限公司

(72) 发明人 郝红勋 孙志红 李旭东 刘爱玲

侯宝红 王永莉 尹秋响 鲍颖

程转红 张美景

(74) 专利代理机构 天津市北洋有限责任专利代

理事务所 12201

代理人 王丽

(51) Int. Cl.

C07C 317/32(2006.01)

C07C 315/06(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101265220 A, 2008.09.17,

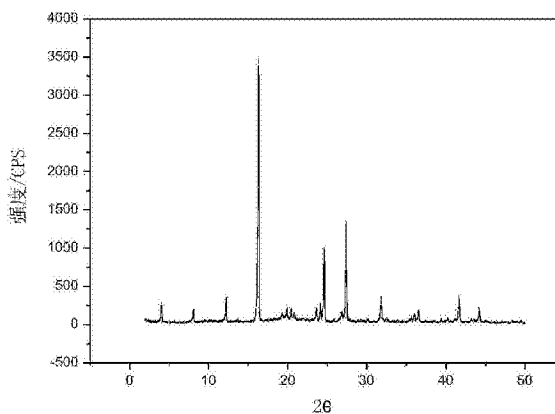
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

一种氟苯尼考的新晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种氟苯尼考新晶型晶体,用 X 射线粉末衍射图谱和差式扫描量热数据描述其特征。温度 40 ~ 55℃,将纯度大于等于 92% 的氟苯尼考,溶解在有机溶剂中形成溶液,浓度为 0.05 ~ 0.15g/mL,搅拌溶解后以 1 ~ 3℃ /min 降温速率将溶液降温至 25 ~ 30℃;再向所得的固液悬浮液中滴加溶析剂;加完溶析剂后以 0.2 ~ 1℃ /min 降温速率将溶液降温至 5 ~ 10℃,继续搅拌 0.5 ~ 2h;然后将所得的固液悬浮液分离、干燥、得到氟苯尼考结晶产品。所得产品结晶度高,晶型完整,纯度 99% 以上,收率 87% 以上,25℃水中溶解度提高了 7% 左右,提高了其生物利用度。



1. 一种氟苯尼考的晶体,其特征是,其X射线粉末衍射图谱在衍射角 $2\theta=4.0\pm 0.1, 8.1\pm 0.1, 12.2\pm 0.1, 16.3\pm 0.1, 19.9\pm 0.1, 20.1\pm 0.1, 20.5\pm 0.1, 20.8\pm 0.1, 23.6\pm 0.1, 24.1\pm 0.1, 24.6\pm 0.1, 27.4\pm 0.1, 31.8\pm 0.1$ 和 41.6 ± 0.1 度处有特征峰。

2. 如权利要求1所述的氟苯尼考晶体,其特征是,用差式扫描量热仪DSC测定,在 155 ± 1 °C一个熔化吸热峰。

3. 如权利要求1所述的氟苯尼考晶体的制备方法,其特征是,温度 $40\sim 55$ °C,将纯度大于等于92%的氟苯尼考,溶解在有机溶剂中形成溶液,浓度为 $0.05\sim 0.15$ g/mL,搅拌溶解后以 $1\sim 3$ °C/min降温速率将溶液降温至 $25\sim 30$ °C;再向所得的固液悬浮液中滴加溶析剂,溶析剂用量为有机溶剂体积的 $1\sim 3$ 倍;加完溶析剂后以 $0.2\sim 1$ °C/min降温速率将溶液降温至 $5\sim 10$ °C,继续搅拌 $0.5\sim 2$ h;然后将所得的固液悬浮液分离、干燥、得到氟苯尼考结晶产品;所述的有机溶剂选自甲醇、乙腈、丙酮或四氢呋喃中的一种,溶析剂选自水或正己烷中的一种。

4. 如权利要求3所述的方法,其特征是,溶析剂的滴加时间为 $2\sim 5$ h。

5. 如权利要求3所述的方法,其特征是,所述的干燥条件是温度为 $50\sim 80$ °C,真空度为 $0.08\sim 0.1$ MPa,干燥时间为 $4\sim 12$ 小时。

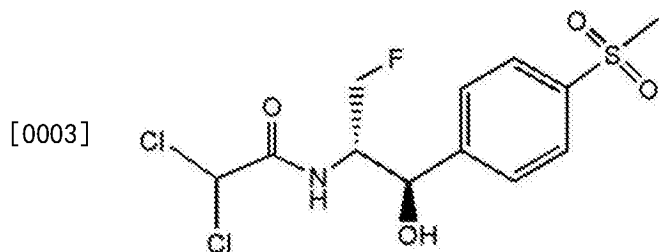
一种氟苯尼考的新晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学工程结晶技术领域,特别涉及一种氟苯尼考的新晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] 氟苯尼考(Florfenicol)又名氯甲砒霉素,化学名为[R--(R*,R*)]-2,2-二氯-N-{1-(氟甲基)-2-羟-2-[4-(甲基磺酰)苯基]乙基}乙酰胺,分子式为C₁₂H₁₄Cl₂FN₂O₄S,分子量为358.2,CAS号:73231-34-2,其化学结构式如下所示。



[0004] 氟苯尼考是一种优良的氯霉素类广谱抗生素,能与细菌70S核糖体和50S亚基紧密结合,降低肽酰基转移酶的活性,干扰细菌蛋白质的合成,其抗菌活性强于氯霉素和甲砒霉素。并且氟苯尼考克服了氯霉素易产生耐药性和造成再生障碍性贫血的问题,具有抗菌广谱、口服吸收好、体内分布广泛、安全高效等特点。

[0005] 氟苯尼考是由美国先灵-保雅公司于20世纪70年代开发研制的产品,我国于1999年批准上市,目前氟苯尼考已经逐渐推广应用。目前主要采用甲砒霉素制备氟苯尼考,但由于氟苯尼考的制备方法存在收率低,对生产设备要求高等不足,导致目前该药的价格无法降低。专利CN101265220给出了氟苯尼考的制备方法:将L-苏式-[对-(甲砒基)苯基]丝氨酸乙酯采用盐酸和水回流反应4小时后用二氯甲烷萃取浓缩,并在石油醚中进行冷却结晶,收率66%。该方法操作条件苛刻,对设备要求高,产品的收率不高。专利US5382673A将反应混合物蒸馏过滤后,在有机溶剂和水的混合溶剂进行溶析结晶得到氟苯尼考,收率82%,纯度98.4%。该方法得到的氟苯尼考产品工艺处理复杂,产率低,并未对其晶型问题进行表征说明。申请人按照此方法重复实验得到的氟苯尼考产品,其X射线粉末衍射图如附图1所示。

[0006] 与同类的抗生素相比,氟苯尼考虽然性能优良,但其在水中的溶解性太差,从而影响其生物利用度。专利CN101279941A通过将氟苯尼考制成氟苯尼考琥珀酸钠盐来提高水溶性,便于动物吸收。但该工艺制备条件苛刻,产品质量稳定性差,在制成制剂后的使用过程中,有效成分降解很快,大大影响了其使用效果。

[0007] 因此,有必要研发一种氟苯尼考的新晶型及其制备方法,提高其收率、产品的稳定性和溶解度等指标,进而提高其生物利用度。

发明内容

[0008] 为了克服现有氟苯尼考结晶的收率低、水溶性较低的不足,本发明提供了一种氟苯尼考的新晶型及其制备方法,提高了氟苯尼考产品的结晶度、收率及水溶性。

[0009] 本发明提供的氟苯尼考新晶型晶体,其X射线粉末衍射图谱在衍射角 $2\theta=4.0\pm 0.1, 8.1\pm 0.1, 12.2\pm 0.1, 16.3\pm 0.1, 19.9\pm 0.1, 20.1\pm 0.1, 20.5\pm 0.1, 20.8\pm 0.1, 23.6\pm 0.1, 24.1\pm 0.1, 24.6\pm 0.1, 27.4\pm 0.1, 31.8\pm 0.1$ 和 41.6 ± 0.1 度处有特征峰,如附图2所示。

[0010] 本发明所述的氟苯尼考新晶型晶体,用差式扫描量热仪DSC测定,在 $155\pm 1^\circ\text{C}$ 一个熔化吸热峰,如附图3所示。测试条件:温度范围 $25\sim 200^\circ\text{C}$,升温速率为 $5^\circ\text{C}/\text{min}$,保护氮气 $80\text{mL}/\text{min}$ 。

[0011] 本发明所述的氟苯尼考新晶型晶体,其拉曼光谱在 $1688\pm 2, 1599\pm 2, 1202\pm 2, 1142\pm 2, 1102\pm 2, 970\pm 2, 919\pm 2, 899\pm 2, 850\pm 2, 814\pm 2, 771\pm 2, 694\pm 2, 676\pm 2, 631\pm 2$ 和 $310\pm 2\text{cm}^{-1}$ 有特征峰,如附图4所示。

[0012] 本发明所述氟苯尼考新晶型晶体的制备方法如下:

[0013] 温度 $40\sim 55^\circ\text{C}$,将纯度大于等于92%的氟苯尼考,溶解在有机溶剂中形成溶液,浓度为 $0.05\sim 0.15\text{g}/\text{mL}$,搅拌溶解后以 $1\sim 3^\circ\text{C}/\text{min}$ 降温速率将溶液降温至 $25\sim 30^\circ\text{C}$;再向所得的固液悬浮液中滴加溶析剂,溶析剂用量为有机溶剂体积的 $1\sim 3$ 倍;加完溶析剂后以 $0.2\sim 1^\circ\text{C}/\text{min}$ 降温速率将溶液降温至 $5\sim 10^\circ\text{C}$,继续搅拌 $0.5\sim 2\text{h}$;然后将所得的固液悬浮液分离、干燥、得到氟苯尼考结晶产品。

[0014] 所述的有机溶剂选自甲醇、乙腈、丙酮或四氢呋喃中的一种。

[0015] 所述的溶析剂选自水或正己烷中的一种。溶析剂的滴加时间为 $2\sim 5\text{h}$ 。

[0016] 所述的干燥条件是温度为 $50\sim 80^\circ\text{C}$,真空度为 $0.08\sim 0.1\text{MPa}$,干燥时间为 $4\sim 12$ 小时。

[0017] 本发明提供的氟苯尼考新晶型晶体的制备方法的优点是操作条件简单易控,产品晶浆易过滤、洗涤和干燥,附图2所示的X射线粉末衍射图谱和附图5晶体显微镜照片的结果表明产品结晶度高,晶型完整,结晶过程的单程摩尔收率在87%以上,液相色谱分析产品纯度99%以上。通过测定氟苯尼考新晶型的溶解度发现,按文献方法US5382673A制备的晶型 25°C 下在水中的溶解度为 $1.0508\text{mg}/\text{g}$ 水,本发明的氟苯尼考新晶型产品在水溶液中 25°C 下溶解度为 $1.1316\text{mg}/\text{g}$,溶解度提高了7.69%,提高了其生物利用度。

附图说明

[0018] 图1:按照文献方法制备得到的氟苯尼考晶体的X射线粉末衍射图谱;

[0019] 图2:氟苯尼考新晶型的X射线粉末衍射图谱;

[0020] 图3:氟苯尼考新晶型的DSC图谱;

[0021] 图4:氟苯尼考新晶型的拉曼光谱;

[0022] 图5氟苯尼考新晶型显微镜照片(放大40倍)。

具体实施方式

[0023] 实施例1

[0024] 将 15g 纯度为92%的氟苯尼考固体加入 100mL 甲醇中,在搅拌下加热升温至 45°C ,使其溶解完全,然后以 $2^\circ\text{C}/\text{min}$ 的降温速率将溶液降温至 25°C ,向固液悬浮液中滴加 100mL 水,滴加 2h ,加完溶析剂后以 $0.2^\circ\text{C}/\text{min}$ 降温速率将溶液降温至 10°C ,继续搅拌 0.5h ;抽滤所得

的悬浮液,在50℃、真空度为0.08MPa下干燥所得滤饼,最终产品的摩尔收率为87.1%,纯度为99.2%。

[0025] 产品的PXRD图谱在衍射角 $2\theta=4.04, 8.10, 12.22, 16.32, 19.92, 20.06, 20.46, 20.80, 23.64, 24.14, 24.60, 27.36, 31.8$ 和 41.62 度处有特征峰;DSC在 155.4°C 有熔化吸热峰;拉曼图谱在 $1688, 1599, 1202, 1142, 1102, 970, 919, 899, 850, 814, 771, 694, 676, 631$ 和 310cm^{-1} 有特征峰。本发明的氟苯尼考新晶型产品在水溶液中 25°C 下溶解度为 1.1327mg/g ,比按文献方法US5382673A制备的晶型的溶解度提高了7.79%,提高了其生物利用度。

[0026] 实施例2

[0027] 将5g纯度为93%的氟苯尼考固体加入100mL丙酮中,在搅拌下加热升温至 55°C ,使其溶解完全,然后以 $3^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的降温速率将溶液降温至 30°C ,向固液悬浮液中滴加200mL水,滴加4h,加完溶析剂后以 $0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 降温速率将溶液降温至 5°C ,继续搅拌1.5h;抽滤所得的悬浮液,在 55°C 、真空度为0.09MPa下干燥所得滤饼,最终产品的摩尔收率为89.3%,纯度为99.3%。

[0028] 产品的PXRD图谱在衍射角 $2\theta=4.03, 8.09, 12.21, 16.31, 19.91, 20.05, 20.56, 20.79, 23.63, 24.13, 24.59, 27.35, 31.79$ 和 41.61 度处有特征峰;DSC在 155.1°C 有熔化吸热峰;拉曼图谱在 $1688, 1599, 1203, 1142, 1101, 970, 920, 900, 850, 814, 771, 694, 676, 632$ 和 311cm^{-1} 有特征峰。本发明的氟苯尼考新晶型产品在水溶液中 25°C 下溶解度为 1.1293mg/g ,比按文献方法US5382673A制备的晶型的溶解度提高了7.47%,提高了其生物利用度。

[0029] 实施例3

[0030] 将8g纯度为94%的氟苯尼考固体加入100mL乙腈中,在搅拌下加热升温至 40°C ,使其溶解完全,然后以 $1.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的降温速率将溶液降温至 27°C ,向固液悬浮液中滴加300mL水,滴加5h,加完溶析剂后以 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 降温速率将溶液降温至 8°C ,继续搅拌0.5h;抽滤所得的悬浮液,在 60°C 、真空度为0.09MPa下干燥所得滤饼,最终产品的摩尔收率为93.0%,纯度为99.5%。

[0031] 产品的PXRD图谱在衍射角 $2\theta=4.04, 8.09, 12.21, 16.31, 19.92, 20.06, 20.48, 20.79, 23.64, 24.13, 24.60, 27.35, 31.79$ 和 41.62 度处有特征峰;DSC在 154.9°C 有熔化吸热峰;拉曼图谱在 $1689, 1600, 1202, 1143, 1102, 971, 920, 900, 850, 814, 772, 694, 676, 632$ 和 309cm^{-1} 有特征峰。本发明的氟苯尼考新晶型产品在水溶液中 25°C 下溶解度为 1.1309mg/g ,比按文献方法US5382673A制备的晶型的溶解度提高了7.62%,提高了其生物利用度。

[0032] 实施例4

[0033] 将10g纯度为95%的氟苯尼考固体加入100mL四氢呋喃中,在搅拌下加热升温至 55°C ,使其溶解完全,然后以 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的降温速率将溶液降温至 26°C ,向固液悬浮液中滴加300mL正己烷,滴加4h,加完溶析剂后以 $0.3^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 降温速率将溶液降温至 6°C ,继续搅拌1h;抽滤所得的悬浮液,在 80°C 、真空度为0.1MPa下干燥所得滤饼,最终产品的摩尔收率为91.2%,纯度为99.3%。

[0034] 产品的PXRD图谱在衍射角 $2\theta=4.03, 8.10, 12.22, 16.31, 19.92, 20.06, 20.46, 20.80, 23.64, 24.13, 24.60, 27.36, 31.8$ 和 41.61 度处有特征峰;DSC在 154.7°C 有熔化吸热峰;拉曼图谱在 $1687, 1599, 1201, 1142, 1102, 970, 918, 899, 850, 814, 771, 694, 675, 631$ 和 310cm^{-1} 有特征峰。本发明的氟苯尼考新晶型产品在水溶液中 25°C 下溶解度为 1.1327mg/g ,

比按文献方法US5382673A制备的晶型的溶解度提高了7.79%，提高了其生物利用度。

[0035] 实施例5

[0036] 将6g纯度为93.5%的氟苯尼考固体加入100mL丙酮中，在搅拌下加热升温至50℃，使其溶解完全，然后以2℃/min的降温速率将溶液降温至28℃，向固液悬浮液中滴加200mL正己烷，滴加2h，加完溶剂后以0.8℃/min降温速率将溶液降温至5℃，继续搅拌2h；抽滤所得的悬浮液，在70℃、真空度为0.09MPa下干燥所得滤饼，最终产品的摩尔收率为90.2%，纯度为99.5%。

[0037] 产品的PXRD图谱在衍射角 $2\theta=4.04, 8.11, 12.22, 16.33, 19.92, 20.07, 20.44, 20.80, 23.64, 24.15, 24.60, 27.36, 31.81$ 和 41.63 度处有特征峰；DSC在155.3℃有熔化吸热峰；拉曼图谱在1688, 1599, 1201, 1143, 1102, 970, 918, 899, 850, 814, 771, 694, 675, 631和 310cm^{-1} 有特征峰。本发明的氟苯尼考新品型产品在水溶液中25℃下溶解度为1.1316mg/g，比按文献方法US5382673A制备的晶型的溶解度提高了7.69%，提高了其生物利用度。

[0038] 本发明公开和提出的氟苯尼考晶型及其制备方法，本领域技术人员可通过借鉴本文内容，适当改变原料、工艺参数等环节实现。本发明的方法与产品已通过较佳实施例子进行了描述，相关技术人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和产品进行改动或适当变更与组合，来实现本发明技术。特别需要指出的是，所有相类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，他们都被视为包括在本发明精神、范围和内容中。

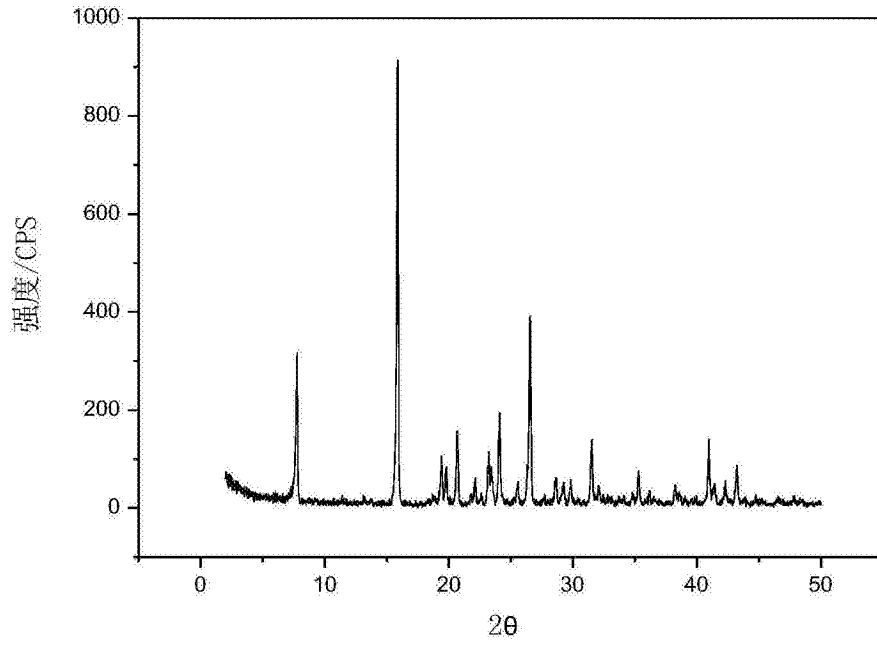


图1

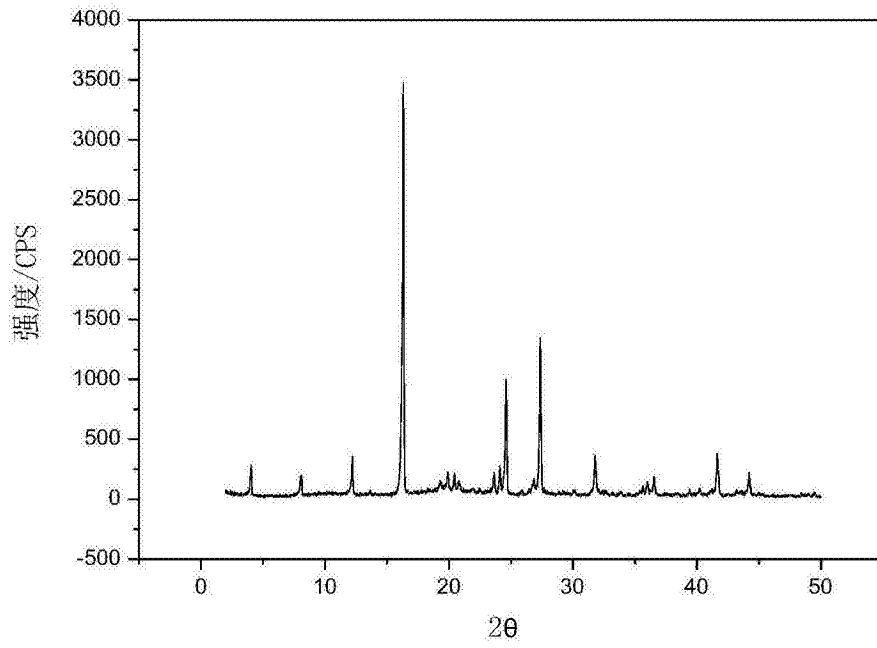


图2

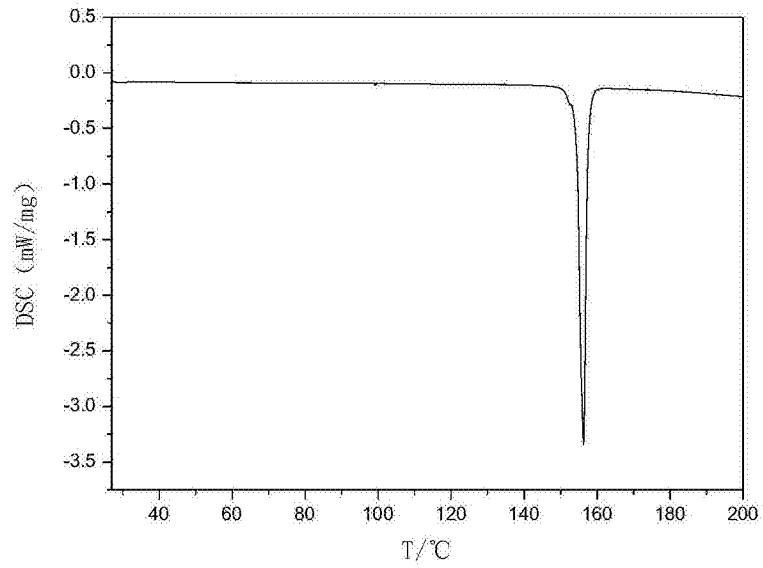


图3

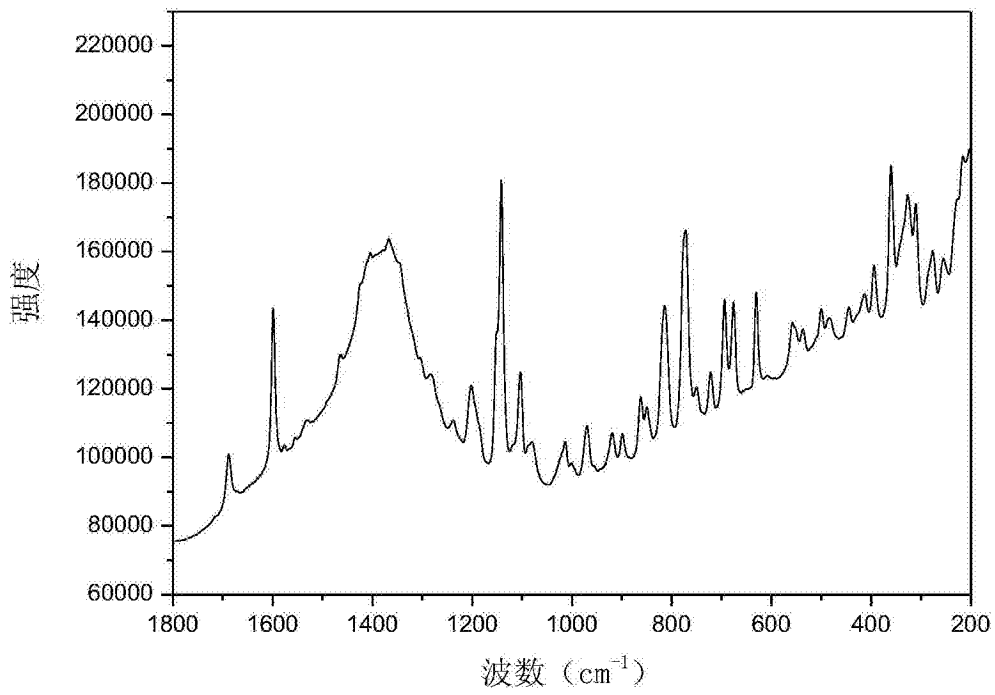


图4

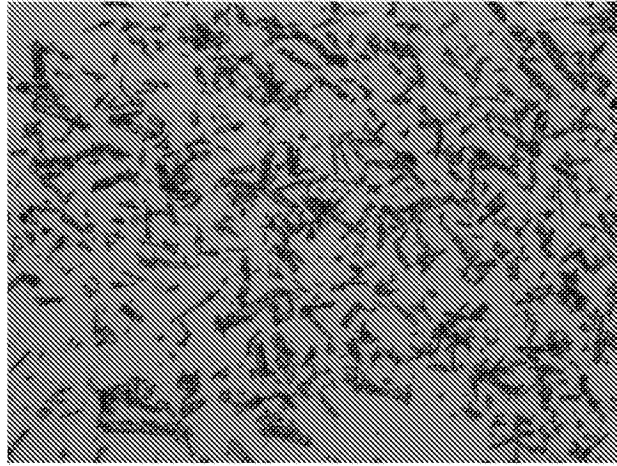


图5