



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101861300 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 09

(21) 申请号 200880116248. 7

(22) 申请日 2008. 11. 12

(30) 优先权数据

07120732. 8 2007. 11. 14 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 05. 14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2008/065398 2008. 11. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/062963 EN 2009. 05. 22

(73) 专利权人 桑多斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J·威瑟尔 A·霍特 A·皮希勒

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(56) 对比文件

US 5675030 A, 1997. 10. 07, 实施例 8-9.

WO 2005/056538 A1, 2005. 06. 23, 实施例 45.

WO 2006/130500 A2, 2006. 12. 07, 比较例 24, 说明书第 [002]-[005], [0104]-[0106] 段.

WO 2006/128150 A2, 2006. 11. 30, 说明书第 [027]-[063] 段, 权利要求 1-93.

审查员 李士坤

(51) Int. Cl.

*C07C 237/26* (2006. 01)

*A61K 31/65* (2006. 01)

*A61P 31/00* (2006. 01)

权利要求书2页 说明书13页 附图6页

(54) 发明名称

盐酸替吉环素的晶型

(57) 摘要

本发明涉及盐酸替吉环素的晶型 A 和 B 以及它们的制备方法。另外, 本发明涉及盐酸替吉环素的晶型 A 和 B 作为抗感染药的制剂中间体的用途。再者, 本发明涉及包含有效量的盐酸替吉环素的晶型 A 的药物组合物及盐酸替吉环素晶型 A 作为抗感染药的用途。

1. 替吉环素单盐酸盐的晶型 A, 其通过具有以下  $2\theta$  角的峰的 X 射线粉末衍射图谱表征:  $7.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$  和  $23.7 \pm 0.2^\circ$ 。

2. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其通过基本上根据表 2 的 X 射线粉末衍射图谱表征。

3. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其通过基本上根据图 1 的 X 射线粉末衍射图谱表征。

4. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其通过具有以下波数的峰的红外光谱表征:  $3443 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $3278 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $2393 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1689 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1651 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1544 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1362 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1271 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1130 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1050 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $871 \pm 2\text{cm}^{-1}$  和  $808 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

5. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其通过基本上根据图 2 的红外光谱表征。

6. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其通过基本上根据图 3 的差示扫描量热曲线表征。

7. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其中所述的晶型 A 的水含量的范围为 0 至 6.0%。

8. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其含有低于 10% 的晶型 B 或无定形, 其中晶型 B 通过基本上根据表 4 的 X 射线粉末衍射图谱表征。

9. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其含有低于 10% 的晶型 B 或无定形, 其中晶型 B 通过基本上根据图 4 的 X 射线粉末衍射图谱表征。

10. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其含有低于 5% 的晶型 B 或无定形, 其中晶型 B 通过基本上根据表 4 的 X 射线粉末衍射图谱表征。

11. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其含有低于 5% 的晶型 B 或无定形, 其中晶型 B 通过基本上根据图 4 的 X 射线粉末衍射图谱表征。

12. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其含有低于 1% 的晶型 B 或无定形, 其中晶型 B 通过基本上根据表 4 的 X 射线粉末衍射图谱表征。

13. 权利要求 1 的盐酸替吉环素的晶型 A, 其含有低于 1% 的晶型 B 或无定形, 其中晶型 B 通过基本上根据图 4 的 X 射线粉末衍射图谱表征。

14. 权利要求 1 至 13 的任意一项的盐酸替吉环素的晶型 A 的制备方法, 其包含下列步骤:

a) 在室温下在适宜的溶剂中搅拌替吉环素混悬液, 其中所述的适宜的溶剂选自丙酮、乙腈和乙基甲基酮;

b) 向混悬液中加入盐酸;

c) 分离盐酸替吉环素的晶型 A。

15. 权利要求 1 至 13 的任意一项的盐酸替吉环素晶型 A 的第二种制备方法, 其包含下列步骤:

a) 将替吉环素在室温至所用溶剂的沸点范围的温度下溶解在适宜溶剂中, 其中所述的适宜的溶剂选自丙酮、乙腈和乙基甲基酮;

b) 向溶液中加入盐酸;

c) 将得到的混悬液冷却至室温或室温以下;

- d) 分离盐酸替吉环素晶型 A。
16. 权利要求 14 和 15 的方法,其中所述的溶剂是乙腈。
17. 权利要求 1 至 13 的任意一项的盐酸替吉环素晶型 A 作为抗感染药物的制剂的中间产物的用途。
18. 权利要求 1 至 13 的任意一项的盐酸替吉环素晶型 A 用于制备抗感染药物的用途。
19. 药物组合物,其包含有效量的权利要求 1 至 13 的任意一项的盐酸替吉环素晶型 A。

## 盐酸替吉环素的晶型

### 发明领域

[0001] 本发明涉及盐酸替吉环素的晶型 A 和 B 以及它们的制备方法。另外,本发明涉及盐酸替吉环素的晶型 A 和 B 作为抗感染药的制剂中间体的用途。再者,本发明涉及包含有效量的盐酸替吉环素的晶型 A 的药物组合物及盐酸替吉环素晶型 A 作为抗感染药的用途。

### [0002] 发明背景

[0003] 替吉环素, (4S, 4aS, 5aR, 12aS)-4, 7- 双(二甲基氨基)-9-[[[(1, 1- 二甲基乙基)氨基]乙酰基]氨基]-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a- 八氢-3, 10, 12, 12a- 四羟基-1, 11- 二氧代-2- 萘甲酰胺, 为米诺环素的 9- 叔- 丁基氨基乙酰基衍生物(默克索引第 14 版, 专论编号 9432, CAS 登记号 220620-09-7)。与其他四环素抗生素相比, 替吉环素对四环素- 抗性菌株更有活性并且亦更为耐受。替吉环素对包含依靠核糖体保护与药物从细菌细胞主动外流两个主要因素的抗细菌菌株具有活性。另外, 替吉环素具有广谱活性, 例如, 对革兰氏阳性病原菌(例如甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌、万古霉素抗性肠球菌)、革兰氏阴性病原菌(例如不动杆菌、嗜麦芽窄食假单胞菌)和厌氧病原菌均有活性。当前, 替吉环素适应症为复杂皮肤和软组织感染及腹内感染的治疗。(P.J. Petersen 等人, *Antimicrob. Agents Chemoth.* 1999 ;43 :738-744. R. Patel 等人, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2000 ;38 :177-179. H. W. Boucher 等人, *Antimicrob. Agents Chemoth.* 44 : 2225-2229. D.J. Biedenbach 等人, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2001 ;40 :173-177. P.J. Petersen 等人, *Antimicrob. Agents Chemoth.* 2002 ;46 : 2595-2601. D. Milatovic 等人, *Antimicrob. Agents Chemoth.* 47 :400-404. T. Hirata 等人, *Antimicrob. Agents Chemoth.* 2004 ;48 :2179-2184. G. A. Pankey, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005 ;56 :470-480. R. Harris 等人, *P&T* 2006 ;31 :18-59.)。

[0004] US 5675030 提及通过用盐酸“处理”游离碱制备盐酸替吉环素的方法, 但既未阐释盐酸替吉环素结晶的制备方法, 也未描述盐酸替吉环素晶型的存在。在所述专利的实施例 9 中, 盐酸替吉环素水溶液是被冻干的, 然而, 根据 US 5675030, 得到了固态情况未知的盐酸替吉环素二水合物。但是, 重复这些试验得到了无定形的盐酸替吉环素。

[0005] W02005/056538、W02006/130418、W02006/130431、W02006/130500 和 W02006/130501 公开了替吉环素、替吉环素酸加成盐与用于制备它们的方法。但是, 在文献中未描述结晶盐酸替吉环素。

[0006] 替吉环素市场上可得到注射用冻干粉末, 原创者为惠氏。在制剂过程中替吉环素首先溶解在水中然后冻干。因此, 替吉环素晶型或可替代的结晶替吉环素酸加成盐应显示高水溶解度。

[0007] 在 2007 年原创者在美国投放了替吉环素的新制剂。根据原创者 Tygacil® 第 2 代上市产品包含以下成分:

[0008] 表 1 :Tygacil® 第 2 代

[0009]

| 成分     | 每瓶用量      |
|--------|-----------|
| 替吉环素   | 53mg      |
| 乳糖一水合物 | 106mg     |
| 盐酸     | 适量, 调节 pH |
| 氢氧化钠   | 适量, 调节 pH |
| 注射用水   | 在冻干期间除去   |
| 氮气     | 适量        |

[0010] 本发明的发明人令人惊异地发现这些原创者小瓶包含无定形的盐酸替吉环素而不是游离碱,这是由于其加入盐酸用于 pH 调节。因此,似乎使用结晶盐酸替吉环素冻干方法替代游离碱是合理的,因为盐显示出比游离碱的任何晶型更高的水溶度。

[0011] 再者,可选择替吉环素与盐酸的比例,无需再进行 pH 调节。

[0012] 通常,结晶固体具有比无定形和低结晶度的形式更好的化学和物理稳定性,因此结晶盐酸替吉环素比无定形盐酸替吉环素更优选。因此对于抗感染的药物制剂,仍然需要有适宜溶解度和稳定性性质的结晶盐酸替吉环素。

[0013] 发明概述

[0014] 在一个实施方案中,本发明涉及盐酸替吉环素晶型 A。

[0015] 盐酸替吉环素晶型 A 可通过 X 射线粉末衍射图谱加以描述,包含以下  $2\theta$  角的峰: $7.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.2 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.6 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8 \pm 0.2^{\circ}$  和  $23.7 \pm 0.2^{\circ}$ 。

[0016] 或者,盐酸替吉环素的晶型 A 可用红外光谱描述,其包含以下波数的峰: $3443 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $3278 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $2393 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1689 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1651 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1544 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1362 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1271 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1130 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1050 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $871 \pm 2\text{cm}^{-1}$  和  $808 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

[0017] 制备盐酸替吉环素晶型 A 的第一种方法包括以下各步:

[0018] a) 在室温下在适宜的溶剂中搅拌替吉环素混悬液;

[0019] b) 向混悬液中加入盐酸;

[0020] c) 分离盐酸替吉环素晶型 A;

[0021] 其亦是本发明的主题。

[0022] 另外,制备盐酸替吉环素晶型 A 的第二种方法,包括以下各步骤:

[0023] a) 将替吉环素在从室温至所用溶剂的沸点范围的温度下溶解在适宜溶剂中;

[0024] b) 向溶液中加入盐酸;

[0025] c) 将得到的混悬液冷却至室温或室温以下;

[0026] d) 分离盐酸替吉环素晶型 A;

[0027] 其亦是本发明的主题。

[0028] 在另一个实施方案中,本发明涉及盐酸替吉环素晶型 B。

[0029] 盐酸替吉环素晶型 B 可通过 X 射线粉末衍射图谱加以描述,包含以下  $2\theta$  角的

峰： $5.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.0 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.7 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.5 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.3 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.3 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.6 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.4 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.5 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.1 \pm 0.2^{\circ}$  和  $28.5 \pm 0.2^{\circ}$ 。

[0030] 或者，盐酸替吉环素的晶型 B 可用红外光谱描述，其包含以下波数的峰： $3365 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $3228 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1685 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1648 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1545 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1360 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1263 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1204 \pm 2\text{cm}^{-1}$  和  $872 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

[0031] 盐酸替吉环素晶型 B 的制备方法包括以下各步骤：

[0032] a) 搅拌替吉环素与二氯甲烷的混合物；

[0033] b) 加入盐酸；

[0034] c) 在室温下或室温以下搅拌溶液，以实现盐酸替吉环素晶型 B 的结晶。

[0035] d) 分离盐酸替吉环素晶型 B。

[0036] 其亦是本发明的主题。

[0037] 再者，本发明涉及盐酸替吉环素晶型 A 和 B 作为抗感染药制剂中间体的用途。

[0038] 另外，本发明涉及包含有效量的盐酸替吉环素晶型 A 的药物组合物。

[0039] 另外，本发明涉及盐酸替吉环素晶型 A 作为抗感染药的用途。

[0040] 本发明的目的、特征、优势与方面从以下说明书对本领域技术人员是显然的。但是，应该理解本说明书与以下具体实施例，在指出本发明优选的实施方案的同时，仅以说明的方式给出。在本公开的发明的精神与范围内的各种变化与修饰，本领域技术人员通过阅读本说明书和阅读本说明书的其他部分，将是很显而易见的。

[0041] 附图的简要说明

[0042] 图 1：盐酸替吉环素晶型 A 的 X 射线粉末衍射图谱

[0043] 图 2：盐酸替吉环素晶型 A 的红外光谱

[0044] 图 3：盐酸替吉环素晶型 A 的差示扫描量热曲线

[0045] 图 4：盐酸替吉环素晶型 B 的 X 射线粉末衍射图谱

[0046] 图 5：盐酸替吉环素晶型 B 的红外光谱

[0047] 图 6：盐酸替吉环素晶型 B 的差示扫描量热曲线

[0048] 发明详述

[0049] 本文使用的术语“无定形”为缺少规则结晶结构的固体物质。

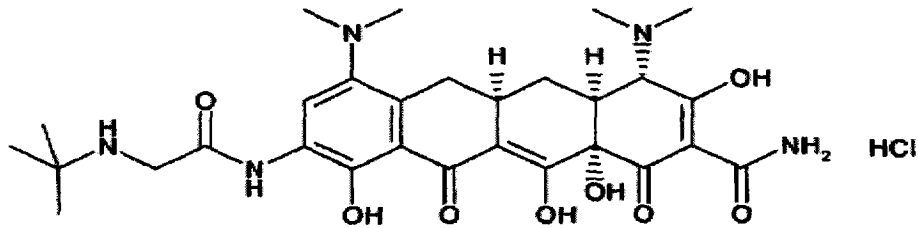
[0050] 本文使用的术语“室温”是指使用的温度是不关键的且未保留准确的温度值。通常地，“室温”可理解为约  $15^{\circ}\text{C}$  至约  $25^{\circ}\text{C}$  的平均温度 [参阅例如欧洲药典 6.0, 1.2 (2008)]。

[0051] 术语“浓盐酸”为具有 37% 浓度的盐酸。

[0052] 本发明涉及盐酸替吉环素晶型 A 和 B 和制备它们的方法。

[0053] 盐酸替吉环素的化学结构示于图 A 中。

[0054]



[0055] 图 A :盐酸替吉环素的化学结构

[0056] 盐酸替吉环素的晶型 A 和 B 可通过例如典型的 X-射线粉末衍射图谱、红外图谱或差热扫描量热曲线进行表征。这些特性的每一种自身足以十分明确地确定并识别盐酸替吉环素的晶型,但它们亦可能彼此组合在一起。

[0057] 本发明涉及盐酸替吉环素的晶型 A,其通过 X-射线粉末衍射图谱  $2\theta$  角的峰表征: $7.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.2 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.6 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8 \pm 0.2^{\circ}$  和  $23.7 \pm 0.2^{\circ}$ 。盐酸替吉环素晶型 A 的特征 X-射线粉末衍射图谱示于图 1 中,一些特征峰列在表 2 中。

[0058] 因此,在优选的实施方案中,本发明涉及基本上与表 2 和图 1 一致的 X 射线粉末衍射图谱为特征的盐酸替吉环素晶型 A。

[0059] 表 2 :盐酸替吉环素晶型 A 的特征 X 射线粉末衍射 (XRPD) 峰

[0060]

| 角度<br>[ $^{\circ} 2-\theta$ ] | 相对强度<br>[%] |
|-------------------------------|-------------|
| 7.6                           | 41.5        |
| 9.1                           | 58.1        |
| 12.2                          | 27.2        |
| 13.7                          | 37.3        |
| 15.2                          | 92.3        |
| 18.0                          | 81.6        |
| 20.6                          | 100.0       |
| 22.8                          | 42.3        |
| 23.7                          | 41.1        |

[0061] 盐酸替吉环素的晶型 A 亦可通过示于图 2 中的典型红外图谱进行表征。因此在进一步优选的实施方案中,本发明涉及与图 2 基本一致的红外光谱为特征的盐酸替吉环素晶型 A。在以下波数存在特征谱带: $3443 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $3278 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $2393 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1689 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1651 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1544 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1362 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1271 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1130 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1050 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $871 \pm 2\text{cm}^{-1}$

和  $808 \pm 2 \text{cm}^{-1}$ 。

[0062] 另外, 盐酸替吉环素的晶型 A 可通过示于图 3 的典型差示扫描量热曲线进行表征。曲线显示了峰值在约  $59^\circ\text{C}$  的第一个吸热峰, 其可能是去溶剂化所致。第二个吸热峰的峰值在约  $232^\circ\text{C}$ , 可能由于熔化过程所致。与 W02006/128150 中公开的晶型 I 至 V 的  $167^\circ\text{C}$  至  $174^\circ\text{C}$  的熔点相比,  $232^\circ\text{C}$  证实了其高热稳定性。

[0063] 因此在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及基本上与图 3 一致的差示扫描量热曲线为特征的盐酸替吉环素的晶型 A。

[0064] 在一个实施方案中, 本发明提供了制备盐酸替吉环素晶型 A 的第一种方法, 其包含以下步骤:

[0065] a) 在室温下在适宜的溶剂中搅拌替吉环素混悬液;

[0066] b) 向混悬液中加入盐酸;

[0067] c) 分离盐酸替吉环素晶型 A。

[0068] 在另一个实施方案中, 本发明提供了制备盐酸替吉环素晶型 A 的第二种方法, 其包含以下步骤:

[0069] a) 将替吉环素在从室温至所用溶剂的沸点范围的温度下溶解在适宜溶剂中;

[0070] b) 向溶液中加入盐酸;

[0071] c) 将得到的混悬液冷却至室温或室温以下;

[0072] d) 分离盐酸替吉环素晶型 A。

[0073] 任何形式的替吉环素均可在以上方法中的步骤 a) 中使用, 例如无定形、各种晶型、无定形与各种晶型的混合物, 各种不同晶型、水合物或溶剂合物的混合物。适宜的晶型可以是 W02006/128150 的晶型 I 至 V、W02007/127292 的晶型 I 和 II 或其混合物。

[0074] 以上方法中步骤 a) 的替吉环素的浓度取决于替吉环素的形式与使用的溶剂。一般地, 第二种方法要求比第一种方法更低的浓度, 因为在酸加入前, 替吉环素完全溶解。在第一种方法中, 替吉环素优选地使用范围从 5 至  $200 \text{g/L}$  的浓度, 更优选地使用从 10 至  $50 \text{g/L}$  的浓度。在第二种方法中使用优选范围从 5 至  $50 \text{g/L}$  的浓度, 更优选 5 至  $15 \text{g/L}$ 。

[0075] 以上第二种方法的步骤 a) 中的温度可以变化。但是, 选择温度以便在指定浓度下替吉环素的特别形式在特别溶剂中得到澄清的溶液。因此, 加热回流溶剂可能是必需的。

[0076] 以上方法的步骤 a) 中适宜的溶剂是例如酮类例如丙酮或乙基甲基酮、腈类例如乙腈、酯类例如乙酸甲酯、乙酸乙酯与乙酸异丙酯和醚类例如四氢呋喃和 1,4-二噁烷。同样适宜的是极性与非极性溶剂的混合物例如二甲基甲酰胺 / 乙醚。优选地溶剂从丙酮或乙腈中选择, 最优选所述的溶剂为乙腈。

[0077] 任何适宜的盐酸不论是稀盐酸或是浓盐酸, 可用于以上所述方法的步骤 b) 中。可使用的稀或浓盐酸浓度范围从 3 至 38%。优选地使用具有约 10 至 37% 的浓度的盐酸, 最优选地使用约 18% 浓度的盐酸。

[0078] 替吉环素与盐酸的比例可以变化。将使用一般约 0.9 至约 1.5 当量, 最优选为 1.0 至 1.4 当量的盐酸至 1 当量的替吉环素 ( $\text{mol} : \text{mol}$ )。但是, 应选择比值, 以不再存在游离碱 (在结晶结构中  $\geq 1.0 \text{mol}$  当量  $\text{HCl}$ ) 并且不需要的副产物的量尽可能低。另外, 该比值亦取决于所使用盐酸的浓度。例如当使用浓盐酸时, 优选使用 1.1  $\text{mol}$  当量, 当使用 5N 盐酸时, 优选使用 1.0 当量盐酸, 以便在盐酸替吉环素的晶格中能至少找到 1.0  $\text{mol}$  当量的  $\text{HCl}$ ,



并保持不需要的副产物在可接受的限度以下。表 3 显示,在盐酸替吉环素结晶结构中发现的盐酸的量与不需要的副产物的量,取决于使用的盐酸的量与浓度。发明人发现在结晶晶格中 0.9 至 1.4mol 当量的 HCl,因此晶型 A 是单盐酸盐。

[0079] 表 3:不同量的 HCl 与不需要的副产物取决于使用的盐酸的量与浓度

[0080]

| 所用的浓 HCl<br>(37%) [mol<br>当量] | 所用的 5N<br>HCl [mol 当量] | 所见的<br>HCl [mol 当量] | 4- 表 - 替吉环素<br>[ 面积% ] | 总杂质<br>[ 面积% ] |
|-------------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|----------------|
| 1.0                           |                        | 0.9                 | 0.08                   | 0.52           |
| 1.1                           |                        | 1.0                 | 0.09                   | 0.45           |
| 1.2                           |                        | 1.1                 | 0.20                   | 0.53           |
| 1.3                           |                        | 1.2                 | 0.54                   | 1.09           |
| 1.4                           |                        | 1.2                 | 0.37                   | 0.69           |
| 1.5                           |                        | 1.4                 | 1.02                   | 1.35           |
|                               | 1.0                    | 1.1                 | 0.15                   | 0.50           |
|                               | 1.1                    | 1.2                 | 0.18                   | 0.51           |

[0081] 上文提及的方法为以适合药物规模化的简单和快速的方式制备盐酸替吉环素晶型 A 的直接的方法。盐酸替吉环素的晶型 A 亦是在合成的最后步骤分离盐酸替吉环素特别适宜的形式。

[0082] 盐酸替吉环素晶型 A 的水含量可在 0-6.0% 间变化,例如当贮存在 25℃、1.7% 相对湿度时,水含量是 0%,当贮存在 25℃、42.7% 相对湿度时为 2.7%,当贮存在 25℃、80% 相对湿度时为 5.8%。

[0083] 盐酸替吉环素 A 以长度范围从约 5-20 μm 的小椭球针状和柱状形式结晶出来。

[0084] 再者,本发明涉及盐酸替吉环素 B,其通过 X- 射线粉末衍射图谱 2θ 角的峰表征:5.8° ±0.2°、7.0±0.2°、9.1±0.2°、9.7±0.2°、14.1±0.2°、15.5±0.2°、17.3±0.2°、18.3±0.2°、19.6±0.2°、22.4±0.2°、25.5±0.2°、27.1±0.2° 和 28.5±0.2°。盐酸替吉环素晶型 B 的特征 X 射线粉末衍射图谱示于图 4 中,一些特征峰列在表 4 中。

[0085] 因此,在优选的实施方案中,本发明涉及基本上与表 4 和图 4 一致的 X 射线粉末衍射图谱为特征的盐酸替吉环素晶型 B。

[0086] 表 4:盐酸替吉环素晶型 B 的特征 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 峰

[0087]

| 角度<br>[° 2-θ] | 相对强度<br>[%] |
|---------------|-------------|
| 5.8           | 100.0       |
| 7.0           | 33.0        |
| 9.1           | 59.2        |
| 9.7           | 64.9        |
| 14.1          | 30.6        |
| 15.5          | 65.1        |
| 17.3          | 42.2        |
| 18.3          | 31.5        |
| 19.6          | 39.4        |
| 22.4          | 42.1        |
| 25.5          | 26.2        |
| 27.1          | 28.8        |
| 28.5          | 23.4        |

[0088] 盐酸替吉环素的晶型 B 亦可通过示于图 5 中的典型红外图谱进行表征。因此在进一步优选的实施方案中,本发明涉及与图 5 基本一致的红外光谱为特征的盐酸替吉环素晶型 B。在以下波数存在特征谱带:  $3365 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $3228 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1685 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1648 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1545 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1360 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1263 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1204 \pm 2\text{cm}^{-1}$  和  $872 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

[0089] 图 6 中的 DSC 曲线显示从测定开始至约  $170^\circ\text{C}$ 、最大值在约  $92^\circ\text{C}$  的宽的吸热峰。该峰可能是去溶剂化峰。

[0090] 在一个实施方案中,本发明提供了盐酸替吉环素晶型 B 的制备方法,其包括以下各步:

[0091] a) 搅拌替吉环素与二氯甲烷的混合物;

[0092] b) 加入盐酸;

[0093] c) 在室温下或室温以下搅拌溶液,以实现盐酸替吉环素晶型 B 的结晶。

[0094] d) 分离盐酸替吉环素晶型 B。

[0095] 任何形式的替吉环素可用于以上方法的步骤 a) 中,例如无定形、各种晶型、无定形与各种晶型的混合物,不同晶型、水合物或溶剂合物的混合物。适宜的晶型可以是 W02006/128150 的晶型 I 至 V、W02007/127292 的晶型 I 和 II 或其混合物。

[0096] 以上方法中步骤 a) 中的替吉环素的浓度取决于所用的替吉环素的形式。替吉环素优选使用范围从 5 至 100g/L、更优选 5 至 50g/L、最优选 5g/L 至 15g/L 范围的浓度。

[0097] 令人惊异地盐酸替吉环素 B 仅从二氯甲烷中结晶。当使用其他溶剂时, 像例如醇类如乙醇、异丙醇或 2- 丁醇; 酮类例如丙酮或乙基甲基酮, 腈类例如乙腈、酯类例如乙酸甲酯、乙酸乙酯与乙酸异丙酯和醚类例如四氢呋喃和 1,4- 二噁烷不能结晶出盐酸替吉环素晶型 B。本发明的发明人发现盐酸替吉环素晶型 B 的二氯甲烷含量范围从 0.4 至 0.5mol (用 GC 分析, 表 5)。

[0098] 任何适宜的盐酸可用于上文所述方法的 b) 步骤中。可使用不论范围从 3 至 38% 的稀盐酸或是浓盐酸。优选地使用具有约 10 至 37% 浓度的盐酸, 最优选使用具有约 18% 浓度的盐酸。

[0099] 使用的替吉环素与盐酸的比例可以不同。一般地使用约 0.9 至约 1.5 当量, 最优选地 1.0 至 1.4 当量的盐酸至 1 当量的替吉环素 (mol : mol)。表 5 显示结晶晶格中的盐酸的量是 1.0mol 当量, 不论使用 1.0 或是 1.4mol 当量的盐酸。因此, 盐酸替吉环素晶型 B 是单盐酸盐。

[0100] 表 5 : 不同量的 HCl 与不需要的副产物取决于所用的盐酸的量

[0101]

| 使用的 5N<br>HCl [mol 当<br>量] | 所见的 5N<br>HCl [mol 当量] | 4- 表 - 替吉环<br>素 [ 面积% ] | 总杂质<br>[ 面积% ] | 所见的二氯甲<br>烷 [mol 当量] |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|----------------------|
| 1.0                        | 1.0                    | 1.20                    | 2.41           | 0.5                  |
| 1.1                        | 1.0                    | 1.81                    | 2.99           | 0.5                  |
| 1.3                        | 1.0                    | 1.73                    | 2.97           | 0.4                  |
| 1.4                        | 1.0                    | 1.06                    | 2.20           | 0.5                  |

[0102] 盐酸替吉环素的晶型 B 以长度范围约 10-15  $\mu$ m 的小针结晶出来。

[0103] 最终剂型包含冻干的无定形替吉环素相应地为盐酸替吉环素。在冻干前, 将相应地为盐酸替吉环素的替吉环素溶解于水中, 因此水溶解度是考虑的重要因素。表 6 显示, 与盐酸替吉环素晶型 A 和 B 相比, 不同晶型的替吉环素游离碱的溶解度数据。

[0104] 盐酸替吉环素的晶型 A 清晰地显示出最高的水溶解度。例如晶型 A 显示出比 W02006/128150 的晶型 I、II、III、IV 和 V 更高的水溶解度, 亦高于 W02007/127292 的晶型 I 和 II 的水溶解度。另一方面, 盐酸替吉环素晶型 B 显示出较晶型 A 更低的溶解度。不论怎样晶型 B 几乎显示出与最易溶的游离碱、即 W02006/128150 中称为晶型 IV 相同的水溶解度。因此, 本发明的盐酸替吉环素、特别是晶型 A, 特别适于制成抗感染药的冻干方法。

[0105] 表 6 : 替吉环素和盐酸替吉环素的不同晶型的水溶解度

[0106]

| 晶型                   | 浓度 [mg/mL] | 所用的碱 [mg 碱当量] |
|----------------------|------------|---------------|
| WO 2006/128150 (游离碱) |            |               |
| I                    | 201        | 206           |
| II                   | 170        | 280           |
| III                  | 174        | 198           |
| IV                   | 322        | 387           |
| V                    | 134        | 180           |
| W02007/127292 (游离碱)  |            |               |
| I                    | 54         | 156           |
| II                   | 76         | 198           |
| 本发明 (盐酸盐)            |            |               |
| A                    | 503        | 621           |
| B                    | 323        | 332           |

[0107] 本发明的盐酸替吉环素的晶型为热力学稳定形式,意味着当它们甚至在升高温度下贮存,也不会转化为其他晶型或无定形。例如,本发明的盐酸替吉环素晶型 A 和 B 在 80°C 贮存 7 天后并不转化成其他晶型或无定形。

[0108] 必须获得同样物理稳定形式的替吉环素,以避免降解及因此生成不需要的副产物。表 7 显示了不同晶型的替吉环素游离碱的稳定性数据,与本发明盐酸替吉环素的晶型的稳定性数据相比较。在 80°C 贮存 7 天后人们可以看到 W02006/128150 的晶型 I 和 II 显示出总杂质很大的增加。相应地为盐酸替吉环素的替吉环素的所有其他晶型,均已进行了试验,当在 80°C 7 天的极端条件下,显示出满意的稳定性数据,这样的条件是活性药物成分在普通环境下的整个有效期内不可能经历的。例如盐酸替吉环素的晶型 A 的 4-表-替吉环素含量实际上未变化,并且同样总杂质的增加是低的。

[0109] 表 7:相应地为盐酸替吉环素的替吉环素晶型的热稳定性

[0111]

| 晶型                      | 4-表-替吉环素, 在环境条件下 | 4-表-替吉环素, 在 80°C 7 天 | 总杂质, 在环境条件下 | 总杂质, 在 80°C 7 天 |
|-------------------------|------------------|----------------------|-------------|-----------------|
| WO 2006/128150<br>(游离碱) |                  |                      |             |                 |
| I                       | 0.36             | 2.15                 | 0.75        | 11.20           |
| II                      | 1.04             | 10.83                | 1.60        | 18.44           |
| III                     | 0.16             | 2.18                 | 0.16        | 4.46            |
| IV                      | 0.23             | 0.38                 | 0.40        | 0.87            |
| V                       | < 0.05           | 0.18                 | 0.22        | 0.37            |
| W02007/127292<br>(游离碱)  |                  |                      |             |                 |
| I                       | 0.34             | 1.26                 | 0.59        | 2.22            |
| II                      | 0.17             | 0.38                 | 0.24        | 0.91            |
| 本发明<br>(盐酸盐)            |                  |                      |             |                 |
| A                       | 0.84             | 0.89                 | 1.07        | 1.81            |
| B                       | 0.93             | 1.60                 | 1.91        | 4.19            |

[0110] 再者, 本发明的盐酸替吉环素晶型 A 和 B 显示出比无定形盐酸替吉环素更好的物理稳定性。例如, 无定形的盐酸替吉环素通过冷冻干燥制备, 并在室温下贮存约 9 个月。该批显示出 19.56% 的 4-表-替吉环素含量和 21.55% 的总杂质。因此, 无定形的盐酸替吉环素由于其低稳定性, 不适于作为抗感染药制剂的中间体。

[0111] 总之, 盐酸替吉环素的晶型 A 和 B, 特别是晶型 A, 具有优秀的水溶解度和良好的物理与热力学稳定性, 并因此是抗感染药制剂适合的中间体。

[0112] 水溶解度是相应地为盐酸替吉环素的替吉环素的重要因素, 在制剂加工期间将其先溶解于水, 再进行冷冻干燥。这就是本发明的晶型、特别是显示出最高的水溶解度的晶型 A, 特别适合用作抗感染药制剂中间体的原因。

[0113] 另外, 本发明的晶型的热力学与物理学稳定性也是令人满意的。本发明的两种晶型在贮存在极端条件下以后, 既未显示出杂质的显著增加, 也无结晶结构的转化。

[0114] 本发明的盐酸替吉环素的新晶型 A 可单独作为抗菌药使用, 或以包含该新晶型的适宜的药物组合物形式使用。另外, 本发明涉及盐酸替吉环素晶型 A 作为抗感染药的用途。

[0115] 盐酸替吉环素的新晶型 A 和 B 对感染的治疗特别有用。因此,本发明涉及盐酸替吉环素晶型 A 和 B 作为抗感染药制剂中间体的用途。

[0116] 再者,本发明涉及包含有效量的盐酸替吉环素晶型 A 的药物组合物。

[0117] 本发明通过以下实施例参考做进一步的描述。提供这些实施例仅为了说明的目的,并不是以任何方式限制本发明。

[0118] 实施例

[0119] 在 Unisantis XMD 300X- 射线粉末衍射仪上用位置敏感检测器在平行光束中收集 X- 射线粉末衍射图谱 (XRPD), 使用以下获取条件: 阳极管 :Cu, 40kV, 0.8mA ; 3-43°  $2\theta$  ; 每步 10° 区域同时检测, 检测器分辨率 1024, 计数时间 300 秒每步。样品在室温下在旋转样品旋转器上的标准样品支架上测定。 $2\theta$  值的一般精密度范围是  $\pm$  约 0.2°  $2\theta$  的范围。因此, 出现在 5.0° 的衍射峰在大多数 X- 射线衍射仪上在标准条件下可出现在 4.8° 和 5.2°  $2\theta$  之间。

[0120] 红外光谱 (IR) 是在 MKII Gloden Gate™ 单反射金刚石 ATR (衰减的总反射) 池中环境条件下收集, 其具有 Bruker Tensor 27FTIR 光度计、具有  $4\text{cm}^{-1}$  的分辨率。为了收集光谱。将一匙尖样品以粉末形式加在金刚石表面。然后将样品用蓝宝石砧压在金刚石上并记录光谱。清洁的金刚石光谱用作背景光谱。波数数值的一般精密度在约  $\pm 2\text{cm}^{-1}$  的范围。因此, 出现在  $1716\text{cm}^{-1}$  的红外峰在大多数红外光度计上在标准的条件下可能出现在  $1714$  与  $1718\text{cm}^{-1}$  之间。

[0121] 差示扫描量热法 (DSC) 在 Netzsch DSC204 上进行。约 4mg 样品在加有松盖子的  $25\mu\text{l}$  铝锅中以  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  的速度从室温加热至  $250^\circ\text{C}$ 。氮气 (冲气速度  $20\text{ml}/\text{min}$ ) 用作冲洗气体。

[0122] 实施例 1 : 盐酸替吉环素晶型 A 的制备

[0123] 替吉环素的混悬液通过将表 A 中所示量的固体替吉环素样品与乙腈混合而制备。然后将混合物在室温下搅拌 1 小时, 之后滴加表 A 中相应量的 5N 盐酸。搅拌约 20 小时后, 滤出固体, 并在室温下真空干燥得到盐酸替吉环素晶型 A。

[0124] 表 A :

[0125]

|   | 替吉环素<br>[mg] | 乙腈<br>[ML] | HCl<br>[MOL 当量] | 晶型 | 收率<br>[%] | HPLC 纯度<br>[面积%] |
|---|--------------|------------|-----------------|----|-----------|------------------|
| a | 500          | 12         | 1.0             | A  | 100       | 99.50            |
| b | 1000         | 24         | 1.1             | A  | 101       | 99.46            |

[0126] 实施例 2 : 盐酸替吉环素晶型 A 的制备

[0127] 替吉环素的混悬液是通过将如表 B 中所示量的固体替吉环素样品与乙腈混合制备的。然后在室温下搅拌混合物约 1 小时, 加入表 B 相应量的浓盐酸。在搅拌约 4 小时后, 滤出固体并在室温下真空干燥得到盐酸替吉环素晶型 A。

[0128] 表 B :

[0129]

|   | 替吉环素<br>[mg] | 乙腈<br>[ML] | HCl<br>[MOL 当量] | 晶型 | 收率<br>[%] | HPLC 纯度<br>[面积%] |
|---|--------------|------------|-----------------|----|-----------|------------------|
| a | 2500         | 60         | 1.0             | A  | 94        | 99.48            |
| b | 1000         | 24         | 1.1             | A  | 88        | 99.55            |
| c | 1000         | 24         | 1.2             | A  | 101       | 99.47            |
| d | 3000         | 72         | 1.3             | A  | 102       | 98.91            |
| e | 1000         | 24         | 1.4             | A  | 100       | 99.31            |
| f | 500          | 12         | 1.5             | A  | 94        | 98.65            |

[0130] 实施例 3: 盐酸替吉环素晶型 A 的制备

[0131] 替吉环素溶液是通过将 500mg 固体替吉环素样品与 10mL 丙酮混合制备的。在约 5 分钟内出现沉淀, 并将混悬液再搅拌 1.75 小时。143  $\mu$  l (1.0mol 当量) 5N 盐酸加至混悬液中, 并持续搅拌 5 小时。最终滤出固体, 用丙酮洗涤, 室温下真空干燥得到盐酸替吉环素晶型 A 440mg (97% 收率) (HPLC 纯度 98.73%)。

[0132] 实施例 4: 盐酸替吉环素晶型 A 的制备

[0133] 将 50.0mg 替吉环素 (Tygacil <sup>®</sup> 50mg, Wyeth, 输液用粉末) 溶解在 1mL 的丙酮中, 室温下搅拌溶液。在约 1 分钟后出现橙色沉淀 (晶型 VI)。之后加入 8.4mg (1eq) 浓盐酸, 并在室温下搅拌混悬液。混悬液的颜色在约 5 分钟后从橙色变成黄色, 并在室温下搅拌混悬液约 2.5 小时。滤出固体, 用丙酮洗涤并在室温下真空干燥得到 51.8mg (98% 收率) 的盐酸替吉环素晶型 A。

[0134] 实施例 5: 盐酸替吉环素晶型 A 的制备

[0135] 将 50.0mg 的替吉环素 (Tygacil <sup>®</sup> 50mg, Wyeth, 输液用粉末) 溶解在 500  $\mu$  l 乙基甲基酮中, 并在室温下搅拌该溶液。在约一分钟后出现橙色沉淀 (基本上纯的晶型 III)。之后加入 8.4mg (1eq) 浓盐酸, 搅拌该混悬液约 3 小时。滤出固体, 用乙基甲基酮洗涤并在室温下真空干燥得到 43.7mg (82% 收率) 的盐酸替吉环素晶型 A。

[0136] 实施例 6: 盐酸替吉环素晶型 B 的制备

[0137] 通过将表 C 中所示量的固体替吉环素样品与二氯甲烷混合制备替吉环素混悬液。然后在室温下搅拌该化合物, 并加入表 C 中相应量的 5N 盐酸。在搅拌约 92 小时后, 滤出固体, 并在室温下真空干燥得到盐酸替吉环素晶型 B。

[0138] 表 B:

[0139]

|   | 替吉环素<br>[mg] | 乙腈<br>[ML] | HCl<br>[MOL 当量] | 晶型 | 收率<br>[%] | HPLC- 纯度<br>[面积%] |
|---|--------------|------------|-----------------|----|-----------|-------------------|
| a | 500          | 6          | 1.0             | B  | 61        | 97.59             |

|   |     |   |     |   |    |       |
|---|-----|---|-----|---|----|-------|
| b | 500 | 6 | 1.1 | B | 68 | 97.01 |
| c | 500 | 6 | 1.2 | B | 33 | 97.03 |
| d | 500 | 6 | 1.3 | B | 36 | 97.80 |

[0140] 实施例 7 :水溶解度测定

[0141] 使用 UV-vis Lambda 35 分光光度计 (Perkin-Elmer) ( $\lambda = 347\text{nm}$ , 1.0cm 石英池)。使用 Perkin-Elmer <sup>®</sup> UV WinLab-5.1 软件。

[0142] 制备相应地为盐酸替吉环素的替吉环素在蒸馏水中的饱和溶液,在室温下搅拌混悬液 30 分钟,搅拌速度 1000U/min。混悬液通过 0.45  $\mu\text{m}$  滤器过滤。将最终得到的溶液稀释 1000 倍,并在 347nm 下以水为对照测定。



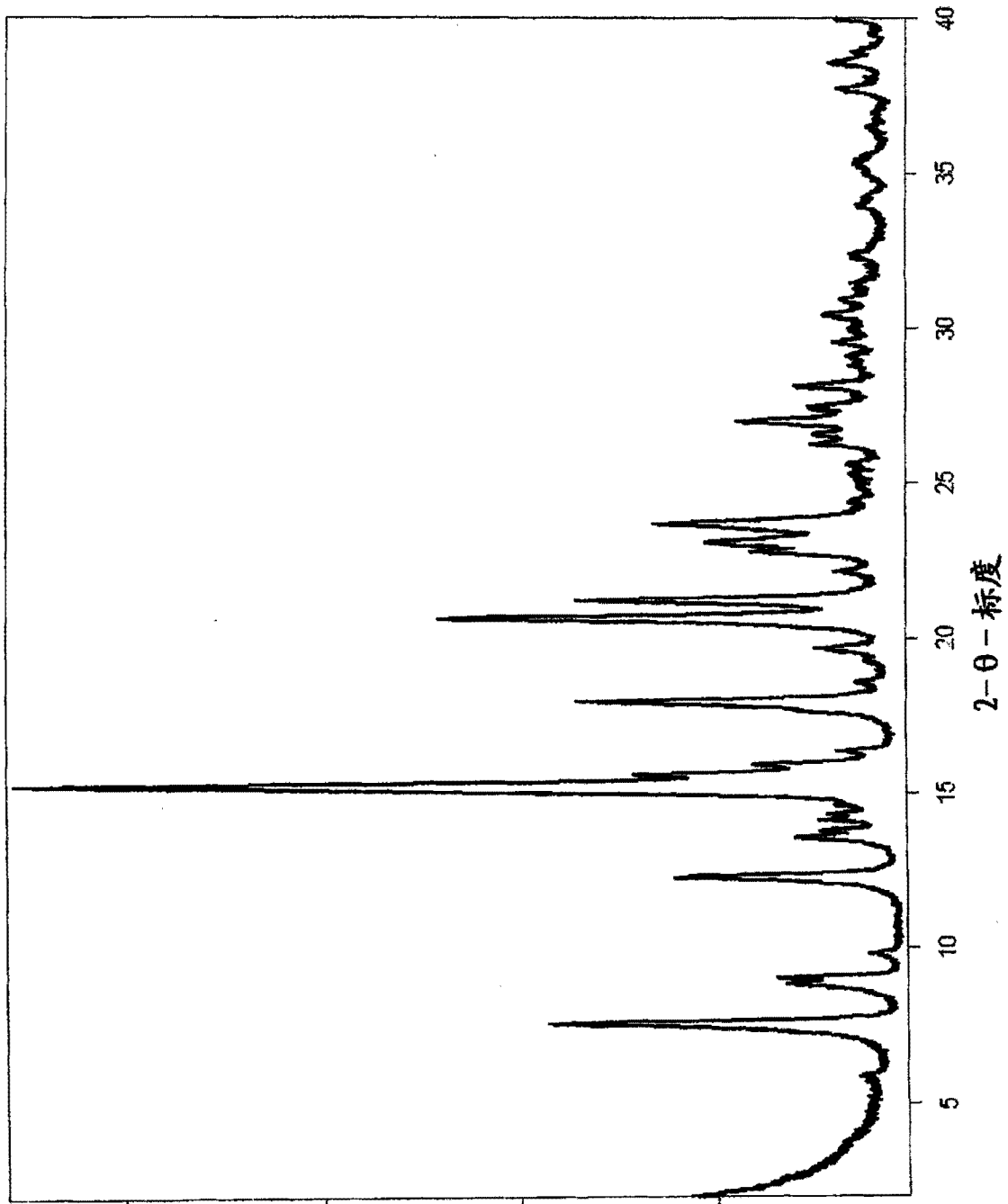


图 1

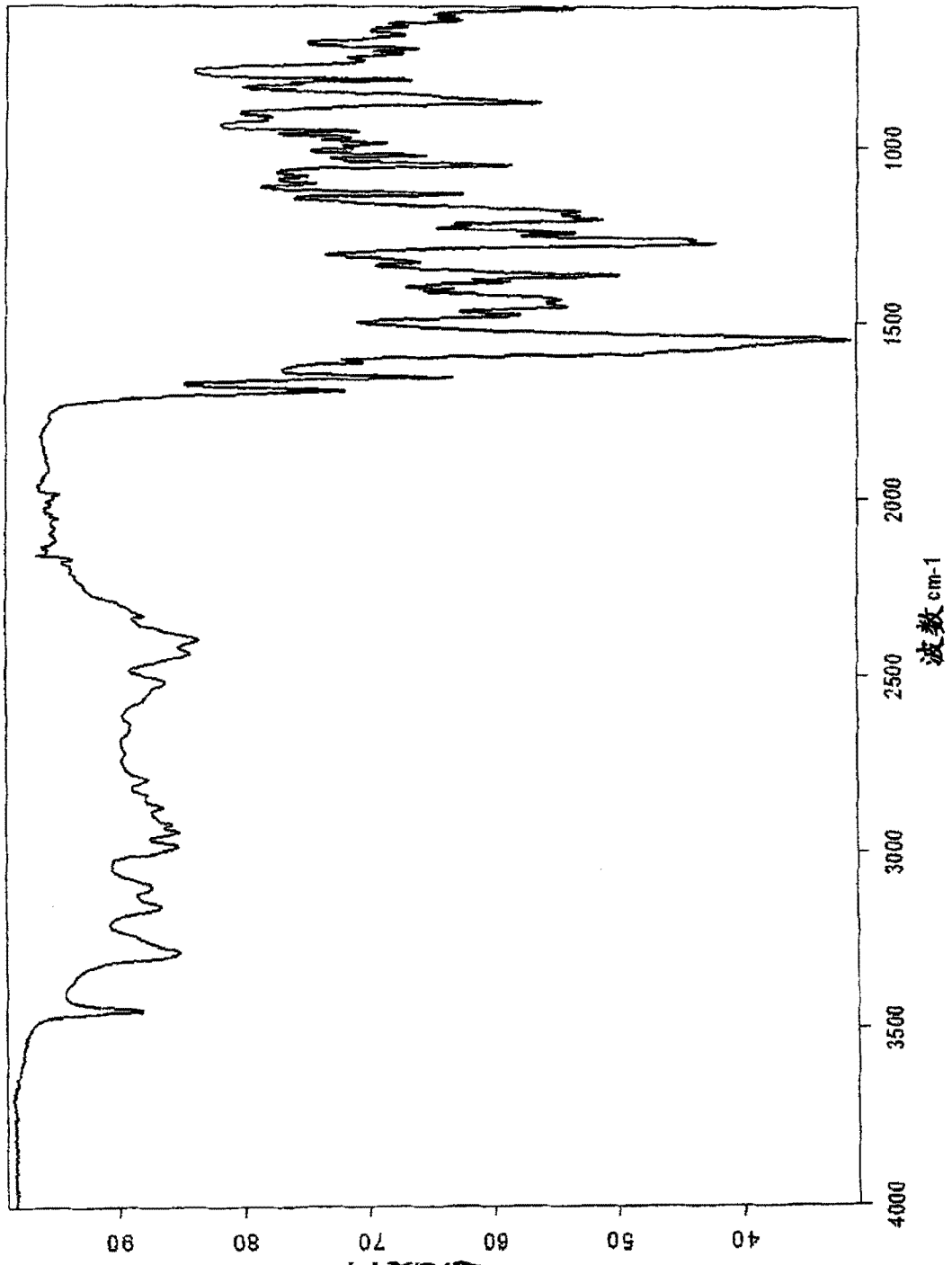


图 2

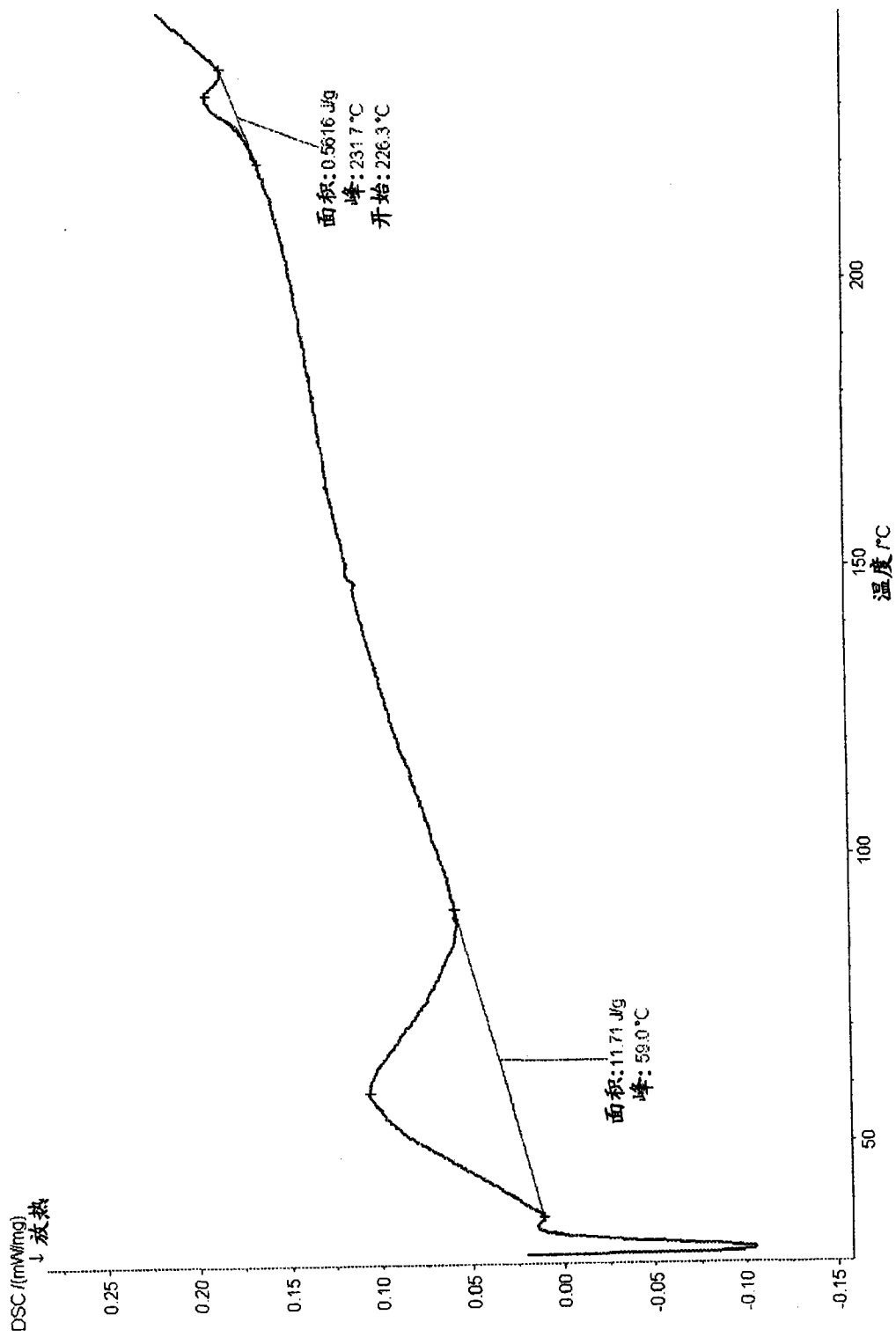


图 3

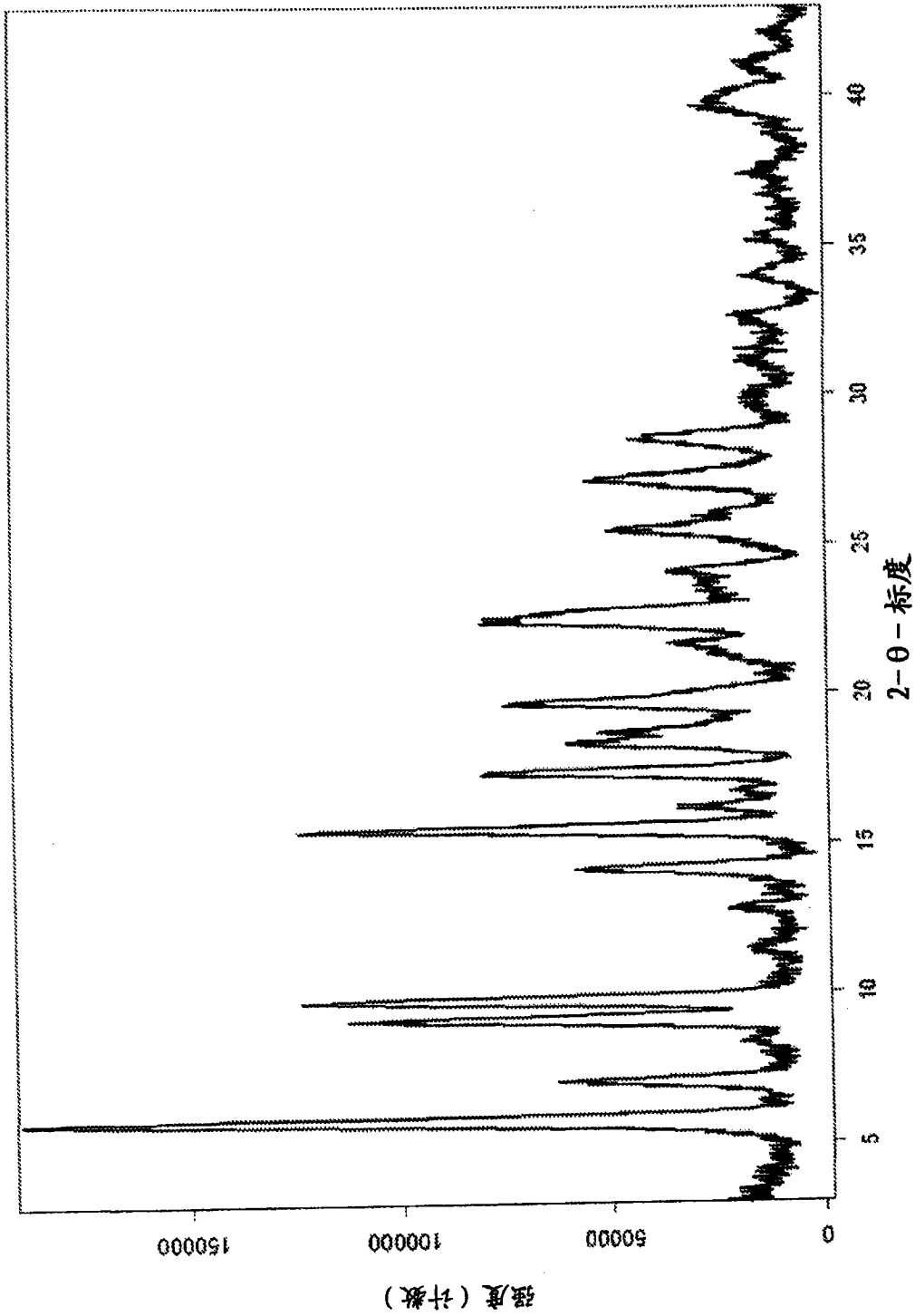


图 4

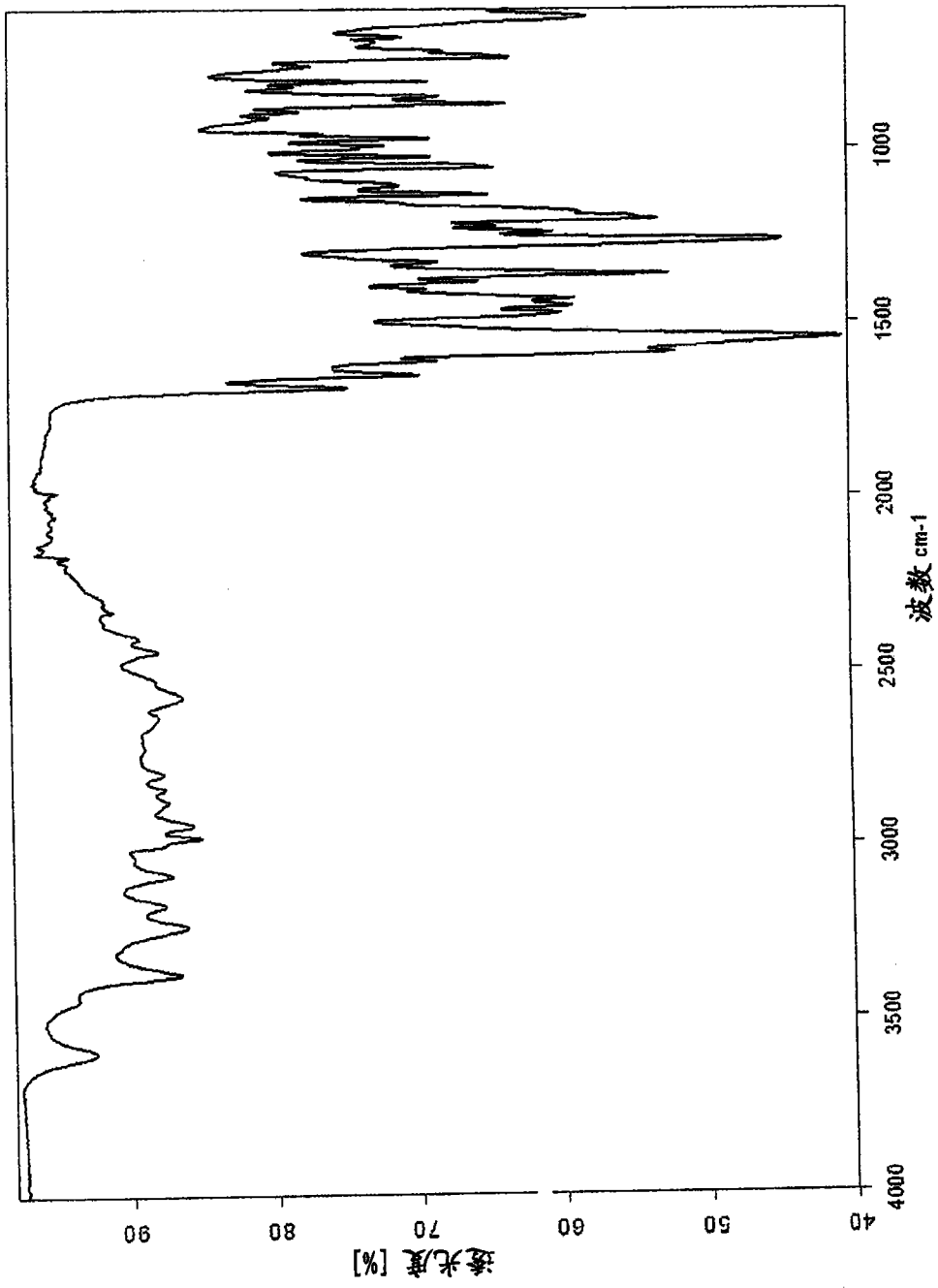


图 5

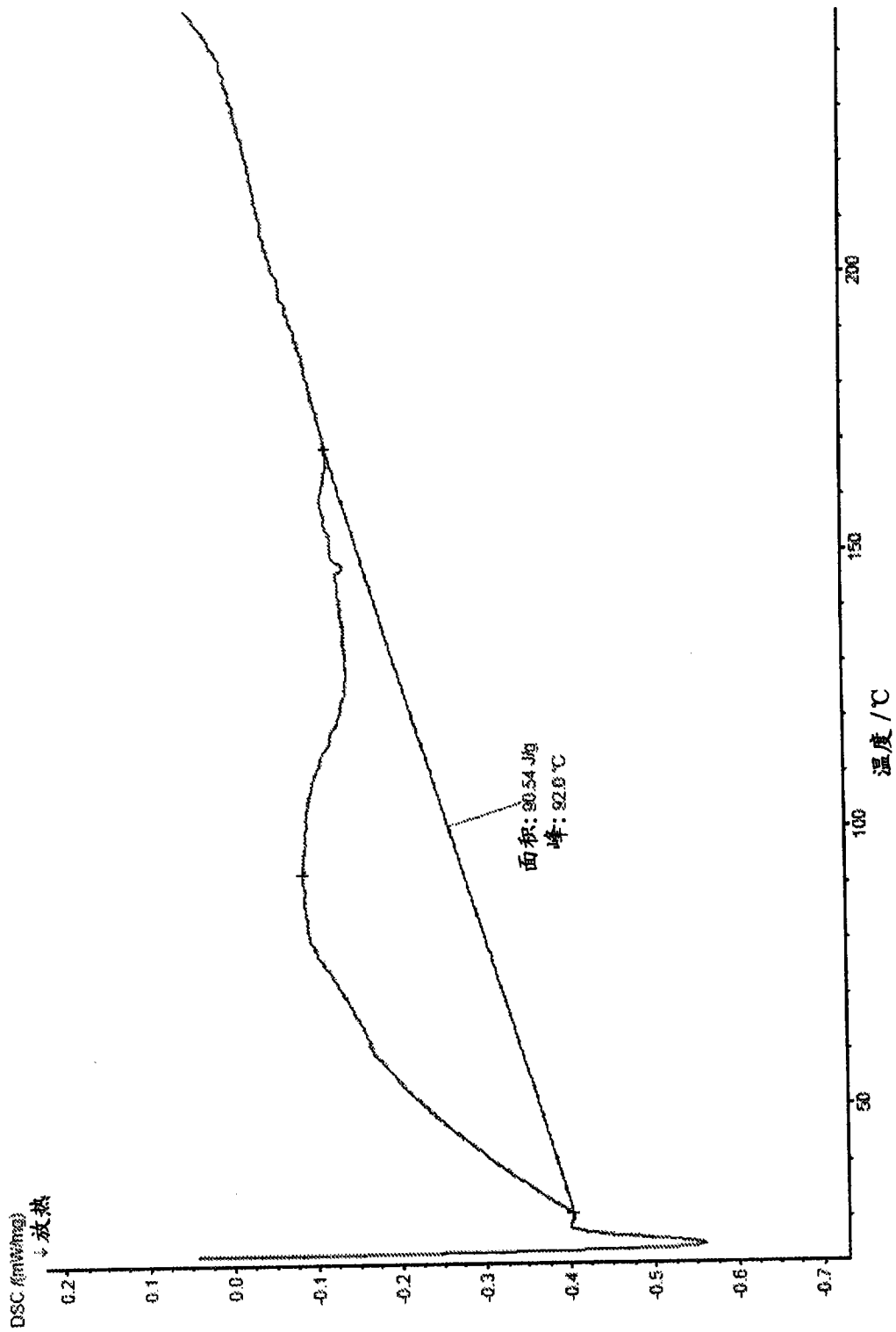


图 6