

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07H 17/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97101204.0

[43]公开日 1997年10月15日

[11] 公开号 CN 1161971A

[22]申请日 97.1.3

[71]申请人 石家庄制药集团有限公司

地址 050051河北省石家庄市中山西路276号

[72]发明人 殷殿书

[74]专利代理机构 河北省专利事务所

代理人 蔡建成 申东民

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 一种阿齐霉素结晶及其制备方法

[57]摘要

本发明涉及一种阿齐霉素结晶及其制备方法，它主要是由含水阿齐霉素溶于水溶性有机溶剂和水的混合物中结晶、干燥后获得的非二水结晶型阿齐霉素。本发明解决了现有技术制得的产品性质不稳定、生产困难、成本高等缺点，具有产品稳定性能较国外进口产品好，流动性强，易于工业化生产，制备方法简单，试剂易于得到等优点。

(BJ)第 1456 号

权利要求书

- 1、一种阿齐霉素结晶，其特征在于在室温条件下含有低于4%的吸附水。
- 2、根据权利要求1所述的阿齐霉素结晶，其特征在于它具有如下特征：紫外吸收光谱最大吸收波长 $\lambda_{\max}=207.7\text{ nm}$ ，核磁共振氢谱 $^1\text{H-NMR (CDCl}_2)$ δ : 2.28 [3'-N(CH₃)₂]，2.34 (9a-NCH₃)，核磁共振碳谱 $^{13}\text{C-NMR (CDCl}_3)$ δ : 178.91 (C-1)，78.14和83.32 (C-3, C-5)，36.14 (9a-NCH₃)，40.34 [3'-NC(CH₃)₂]，红外光谱：利用溴化钾法测定本品在 $3600-3400\text{ cm}^{-1}$ ， $3020-2780\text{ cm}^{-1}$ ， 1719 cm^{-1} ， $1460-1340\text{ cm}^{-1}$ ， 1380 cm^{-1} 及 $1200-1000\text{ cm}^{-1}$ 处有特征吸收峰。
- 3、根据权利要求1所述的阿齐霉素结晶的制备方法，其特征是用含水阿齐霉素溶于水溶性有机溶剂和水的混合物中进行结晶后干燥得到的。
- 4、根据权利要求3所述的方法，其特征在于其中含水阿齐霉素：水：水溶性有机溶剂的相对重量比为1：30—1000：9—16。
- 5、根据权利要求3或4所述的方法，其特征在于水溶性有机溶剂可以是乙醇、丙酮、异丙醇、丙醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、丙腈、2-氯乙醇，N, N, N', N'-四甲基脲，N-甲基吡咯烷酮，烯丙醇或上述物质的混合物中的一种。
- 6、根据权利要求4所述的方法，其特征在于有机溶剂优选丙酮、乙醇或它们的混合物。
- 7、根据权利要求3所述的方法，其特征在于干燥为真空干燥，时间为4—5小时。

说明书

一种阿齐霉素结晶及其制备方法

本发明涉及一种阿齐霉素结晶及其制备方法。

阿齐霉素（化学名称为 N—甲基—9a—氮杂—9—脱氧—9—二氢红霉素 A）衍生于红霉素 A，是一种广谱抗生素，阿齐霉素与红霉素相比，具有抗菌谱广，有良好的酸稳定性，利于口服，药代动力学特性理想等优点，美国专利 US. 4, 512, 982, US. 4, 518, 590, US. 4, 328, 334 和 US. 4, 474, 768, US. 4 517 359 披露了阿齐霉素合成方法和阿齐霉素含水物的合成方法，即将甲化粗品溶于热乙醇后逐渐加水至溶液稍显混浊，过夜静置从溶液中结晶出阿齐霉素再用同样的方法进行重结晶，该方法不足之处在于：由此做出的阿齐霉素含水物在空气中易吸湿，常温中不易保存，给制剂生产带来了很大困难；欧洲专利 EP 2 986 50 介绍的不吸湿二水结晶型阿齐霉素主要是由四氢呋喃，C5—C7 脂肪烃和水混合后作为溶剂对阿齐霉素进行结晶，该方法不足之处在于该方法使用的四氢呋喃及 C5—C7 脂肪烃试剂价格昂贵，四氢呋喃及 C5—C7 脂肪烃沸点相差较小，溶剂回收困难。

本发明的目的在于为解决阿齐霉素含水物易吸湿，降低阿齐霉素含水物结晶成本，使阿齐霉素结晶具有更好的流动性和药物制剂具有更高的生物利用度而提供一种阿齐霉素结晶及其制备方法。

本发明的目的之一是提供一种阿齐霉素结晶，其具有良好的流动性和非结晶水含量，具体地说本发明中阿齐霉素结晶含有小于 4% 的吸附水，具有如下特征：

波数 cm^{-1}	基团
1000—1200	C—O—C
1340—1460	—CH ₂
1719	—C=O
1380	N—CH ₃
2780—3020	—CH ₃
3400—3600	—OH, H ₂ O

在 $3600-3400\text{ cm}^{-1}$, $3020-2780\text{ cm}^{-1}$, 1719 cm^{-1} , $1460-1340\text{ cm}^{-1}$, 1380 cm^{-1} , $1200-1000\text{ cm}^{-1}$ 处有特征吸收峰。

2、紫外吸收光谱:

本发明中阿齐霉素结晶最大吸收波长 $\lambda_{\text{max}} = 207.7\text{ nm}$ 。

3、元素分析:

理论值 (%)	C 60.93	H 9.69	N 3.74
实测值 (%)	C 59.49	H 9.87	N 3.74

4、热差分析

由样品与进口对照品的 DSC 曲线作比较, 两者的曲线基本一致, 但样品的熔化热比进口对照品小一倍, 5.83 卡/g (样品) 和 13.14 卡/g (进口对照品), 说明本发明阿齐霉素 (样品) 含吸附水。

5、核磁共振谱 (NMR)

a、核磁共振氢谱有如下特征:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_2) δ : 2.28 [$3' - \text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.34 (9a-NCH₃),

b、核磁共振碳谱有以下主要特征:

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 178.91 (C-1), 78.14 和 83.32 (C-3, C-5), 36.14 (9a-NCH₃), 40.34 [$3' - \text{N}(\text{CH}_3)_2$]

6、热重分析 (TGA)

随温度升高, 样品重量在 $50-105^\circ\text{C}$ 呈近平直线的均匀失重。

7、x-射线衍射:

θ°	面间距 d(A)	I / I ₀	θ°	面间距 d(A)	I / I ₀
7.58	11.65	7	19.04	4.66	15
7.80	11.33	26	19.62	4.52	12
9.40	9.40	20	20.40	4.35	26
9.80	9.02	100	20.96	4.24	14
10.06	8.79	5	21.76	4.08	10
11.20	7.89	29	22.60	3.93	9
11.42	7.74	9	23.46	3.79	7
11.94	7.41	7	24.52	3.63	8
12.40	7.09	23	24.76	3.60	9

13.94	6.35	11	25.22	3.53	7
15.72	5.63	15	29.50	3.03	5
16.08	5.51	9	31.24	2.86	5
16.58	5.34	8	32.76	2.73	4
18.42	4.81	9	34.86	2.57	4
18.86	4.70	19	35.14	2.55	4

本发明的目的之二在于提供制备该阿齐霉素结晶的方法，它主要用含水阿齐霉素溶于水溶性有机溶剂和水的混合物中进行结晶后干燥得到的。

该制备方法中的详细步骤及工艺条件是：

其中含水阿齐霉素：水：水溶性有机溶剂的相对重量比为 1：30—1000：9—16。

水溶性有机溶剂可以是乙醇、丙酮、异丙醇、丙醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、丙腈、2-氯乙醇，N, N, N', N'—四甲基脒，N—甲基吡咯烷酮，烯丙醇或上述物质的混合物中的一种。

有机溶剂优选丙酮、乙醇或它们的混合物。

干燥为真空干燥，时间为 4—5 小时。

以下结合实施例对本发明作进一步描述：

本发明中阿齐霉素结晶的稳定性实验结果见下表：（温度 10—32℃，湿度 25—80%）

贮存时间（月）	水份（%）
0	3.3
1	3.4
3	3.5
6	3.5
12	3.6
17	3.6

由上述数据结果可以看出，本发明阿齐霉素结晶在 0、1、3、6、12、17 个月取样测定含水量在 3—4% 之间，在小于 4% 范围内，能满足工业化生产的要求。

对实施例中所述阿齐霉素结晶的制备：

(1) 按美国专利 US 4517359, US 4474768 制备出的含水阿齐霉素 100g，在 50℃ 条件下溶于 400ml 丙酮中逐滴加水至 60

0 ml, 缓慢搅拌 5 小时, 转速 200—300 转/分, 冷却至室温后过滤, 用丙酮: 水 = 1: 2 的混合液 3×100 ml 洗涤, 在 40—50℃ 条件下真空干燥 4—5 小时 (0.08 MPa—0.09 MPa), 水份至 3.0—4.0%, 得阿齐霉素结晶 86.1 g。

(2) 按美国专利 US 4517359, US 4474768 制备出的含水阿齐霉素 100 g, 在 50℃ 条件下溶于 400 ml 乙醇和 400 ml 丙酮的混合液中逐滴加水至 600 ml, 缓慢搅拌 5 小时, 转速 200—300 转/分, 并冷却至室温, 过滤, 用丙酮: 水 = 1: 1: 4 的洗涤液 3×100 ml 洗涤, 在 40—50℃ 条件下真空干燥 4—5 小时 (0.08 MPa—0.09 MPa), 水份至 3.0—4.0%, 得阿齐霉素结晶 86.1 g。

本发明所取得的实质性特点及技术进步在于:

本发明所提供的阿齐霉素结晶是一种稳定的化合物, 与国外进口的二水阿齐霉素结晶相比, 具有良好的流动性, 适宜用于药物制剂, 而且由于本发明所提供的阿齐霉素结晶为非二水结晶型阿齐霉素, 因此在药物制剂中, 具有良好的生物利用度, 该制备方法所用试剂易于得到, 操作方便。