



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102285898 A

(43) 申请公布日 2011.12.21

(21) 申请号 201110179132.1

(22) 申请日 2011.06.29

(71) 申请人 赵军旭

地址 050011 河北省石家庄市东风东路 222
号省医科院宿舍 9-1-401

(72) 发明人 路翠罗 李志伟

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所
11130

代理人 王为

(51) Int. Cl.

C07C 237/26 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

A61K 31/65 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

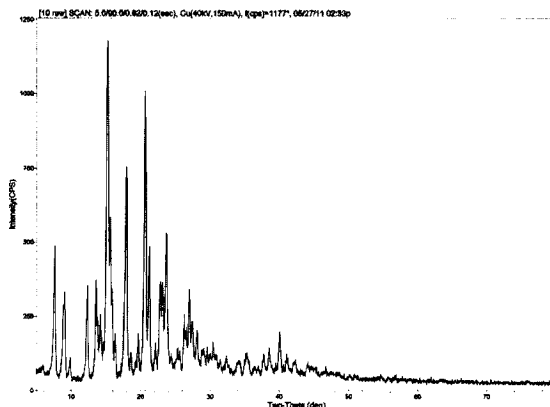
权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 4 页

(54) 发明名称

替加环素盐酸盐的晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,涉及替加环素盐酸盐的新晶型及其制备方法,其中, I 型替加环素盐酸盐结晶,其具有位于约 7.6、9.0、12.3、13.6、15.3、18.0、20.7、21.3、23.7、27.1±0.2° 2θ 的 X-射线粉末衍射峰;II 型替加环素盐酸盐结晶,其具有位于约 5.9、7.2、9.9、12.9、14.3、15.6、16.3、17.5、18.4、19.9、22.6、28.7±0.2° 2θ 的 X-射线粉末衍射峰。



1. I 型替加环素盐酸盐结晶,其具有位于约 7.6、9.0、12.3、13.6、15.3、18.0、20.7、21.3、23.7、27.1 \pm 0.2° 2 θ 的 X-射线粉末衍射峰。

2. 权利要求 1 的结晶的制备方法,其特征在于,包括从有机溶剂中加入一定量盐酸结晶出 I 型替加环素盐酸盐结晶的步骤。

3. 权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,其中所述溶剂为 2-丁酮,其用量用体积表示,为 10-50 倍替加环素的重量的体积量。

4. 权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,步骤如下:称取替加环素加入反应釜中,按体积比 1 : 10 加入 2-丁酮;保持 25℃ 搅拌 1 小时后,按摩尔比 1 : 1 加入浓盐酸,继续搅拌 4 小时后,过滤,减压干燥得盐酸替加环素。

5. 含有权利要求 1 的 I 型替加环素盐酸盐结晶的药物组合物。

6. II 型替加环素盐酸盐结晶,其具有位于约 5.9、7.2、9.9、12.9、14.3、15.6、16.3、17.5、18.4、19.9、22.6、28.7 \pm 0.2° 2 θ 的 X-射线粉末衍射峰。

7. 权利要求 6 的结晶的制备方法,其特征在于,包括从有机溶剂中加入一定量的醇酸溶液结晶出 II 型替加环素盐酸盐的步骤。

8. 权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,其中所述溶剂为二氯甲烷,其用量用体积表示,为 10-20 倍替加环素的重量的体积量。

9. 权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,步骤如下:称取替加环素盐精品加入反应釜中,按体积比 1 : 12 加入二氯甲烷,25℃ 搅拌 1 小时后,按摩尔比 1 : 1.1 加入氯化氢甲醇溶液,继续搅拌 3 小时后,过滤,减压干燥,得盐酸替加环素。

10. 含有权利要求 6 的 II 型替加环素盐酸盐结晶的药物组合物。

替加环素盐酸盐的晶型及其制备方法

技术领域：

[0001] 本发明涉及替加环素盐酸盐新晶型的制备方法，特别是替加环素盐酸盐的新晶型及其制备方法

[0002] 发明背景：

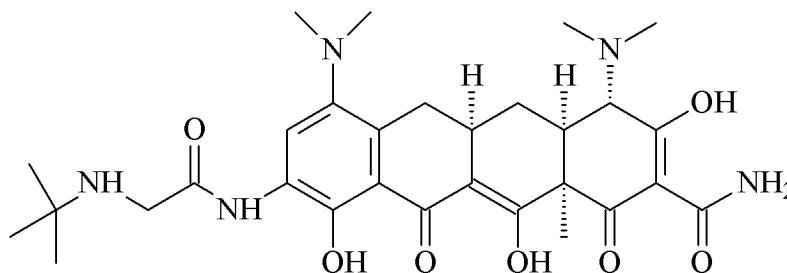
[0003] 替加环素是一种四环素类抗生素，为米诺环素的类似物，可用于对抗耐药菌，并发现在其它抗生素（如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌、耐青霉素的肺炎链球菌、耐万古霉素的肠球菌等）治疗失败时仍有效。替加环素特别表现出抗革兰氏阴性菌引起的急性致命感染。

[0004] 替加环素比母体四环素及其迄今为止所发现的类似物具有更宽范围的生物活性，并且可以以更低的频率和更小的剂量给药。

[0005] 替加环素已经被 Wyeth 在商标名 TYGACIL 下引入和市场化，TYGACIL 是以静脉注射用的冷冻干燥的粉末或饼的形式来销售的。

[0006] 替加环素被公开在美国专利 5, 494, 903 和 5, 284, 963 中，其结构式如下：

[0007]



[0008] 替加环素为具有广谱抗菌活性的抗生素。然而，替加环素不大稳定。

[0009] 替加环素碱的稳定性和水溶性都比替加环素盐酸盐差。

[0010] W02009062963 中提供了替加环素盐酸盐的两种晶型的多种制备方法。

[0011] 本发明经过研究和改进制备出了一种新的替加环素盐酸盐晶型 I 和 II，本发明提供的晶型具有质量稳定，溶剂残留少，水溶性好，吸湿性较低，临床使用方便，成本低廉等优点。

发明内容：

[0012] 本发明公开了一种 I 型替加环素盐酸盐结晶，其具有位于约 7.6、9.0、12.3、13.6、15.3、18.0、20.7、21.3、23.7、27.1±0.2° 2θ 的 X-射线粉末衍射峰。

[0013] 本发明还公开了 I 型替加环素盐酸盐结晶的制备方法，其特征在于，包括从有机溶剂中加入一定量盐酸结晶出 I 型替加环素盐酸盐结晶的步骤。其中所述溶剂为 2-丁酮，其用量用体积表示，为 10-50 倍替加环素的重量的体积量。

[0014] 优选的 I 型替加环素盐酸盐结晶步骤如下：称取替加环素加入反应釜中，按体积比 1：10 加入 2-丁酮；保持 25℃ 搅拌 1 小时后，按摩尔比 1：1 加入浓盐酸，继续搅拌 4 小时后，过滤，减压干燥得盐酸替加环素。

[0015] 本发明还公开了含有 I 型替加环素盐酸盐结晶的药物组合物。

[0016] 本发明提供另外一种 II 型替加环素盐酸盐结晶,其具有位于约 5.9、7.2、9.9、12.9、14.3、15.6、16.3、17.5、18.4、19.9、22.6、28.7±0.2° 2θ 的 X-射线粉末衍射峰。

[0017] 本发明还提供 II 型替加环素盐酸盐结晶的制备方法,其特征在于,包括从有机溶剂中加入一定量的醇酸溶液结晶出 II 型替加环素盐酸盐的步骤。其中所述溶剂为二氯甲烷,其用量用体积表示,为 10-20 倍替加环素的重量的体积量。

[0018] 优选的 II 型替加环素盐酸盐结晶的制备方法,步骤如下:称取替加环素盐精品加入反应釜中,按体积比 1 : 12 加入二氯甲烷,25℃ 搅拌 1 小时后,按摩尔比 1 : 1.1 加入氯化氢甲醇溶液,继续搅拌 3 小时后,过滤,减压干燥,得盐酸替加环素。

[0019] 本发明还提供含有 II 型替加环素盐酸盐结晶的药物组合物。

[0020] 本发明经过长期多次试验研究和比较,提供了替加环素盐酸盐的新的晶型的制备方法,其稳定性较现有专利中提供的晶型稳定性更好。经过试验得到的稳定性数据如下:

[0021] 表 1、I 型替加环素盐酸盐稳定性数据表:

[0022]

序号	放置条件	纯度 (%)	异构体含量 (%)
1	0℃ 5 天	99.13	0.87
2	25℃ 5 天	99.17	0.83
3	40℃ 5 天	99.00	1.00
4	60℃ 5 天	98.87	0.88

[0023] 表 2、II 型替加环素盐酸盐稳定性数据表:

[0024]

序号	放置条件	纯度 (%)	异构体含量 (%)
1	0℃ 5 天	99.16	0.84
2	25℃ 5 天	99.21	0.79
3	40℃ 5 天	99.19	0.81
4	60℃ 5 天	97.68	2.3

[0025]

[0026] 表 3、现有技术制备晶型稳定性

[0027]

序号	放置条件	纯度 (%)	异构体含量 (%)
1	0℃ 5 天	99.10	0.90

2	60°C 5 天	85.14	14.34
---	----------	-------	-------

[0028] 用本发明实施例 1 和 2 的方法制备的晶型、和现有技术制备的晶型进行稳定性考察,结果表明,本发明晶型的稳定性比现有技术更稳定。

附图说明:

[0029] 图 1、图 2, I 型替加环素盐酸盐的 X- 射线粉末衍射图谱

[0030] 图 3, 图 4, II 型替加环素盐酸盐的 X- 射线粉末衍射图谱

具体实施方式:

[0031] 以下非限制性的实施例举例说明了制备 I 型替加环素盐酸盐和 II 型替加环素盐酸盐的方法。

[0032] 实施例 1

[0033] I 型替加环素盐酸盐的制备方法

[0034] 称取替加环素精品加入反应釜中,按体积比 1 : 10 加入 2- 丁酮;保持 25°C 搅拌 1 小时后,按摩尔比 1 : 1 加入浓盐酸,继续搅拌 4 小时后,过滤,减压干燥得盐酸替加环素。

[0035] 实施例 2.

[0036] II 型替加环素盐酸盐的制备方法

[0037] 称取替加环素盐精品加入反应釜中,按体积比 1 : 12 加入二氯甲烷,25°C 搅拌 1 小时后,按摩尔比 1 : 1.1 加入氯化氢甲醇溶液,继续搅拌 3 小时后,过滤,减压干燥,得盐酸替加环素。

[0038] 实施例 3

[0039] 片剂

[0040] I 型替加环素盐酸盐或 II 型替加环素盐酸盐和淀粉,微晶纤维素混合,湿法制粒,整粒,压片,即得片剂。

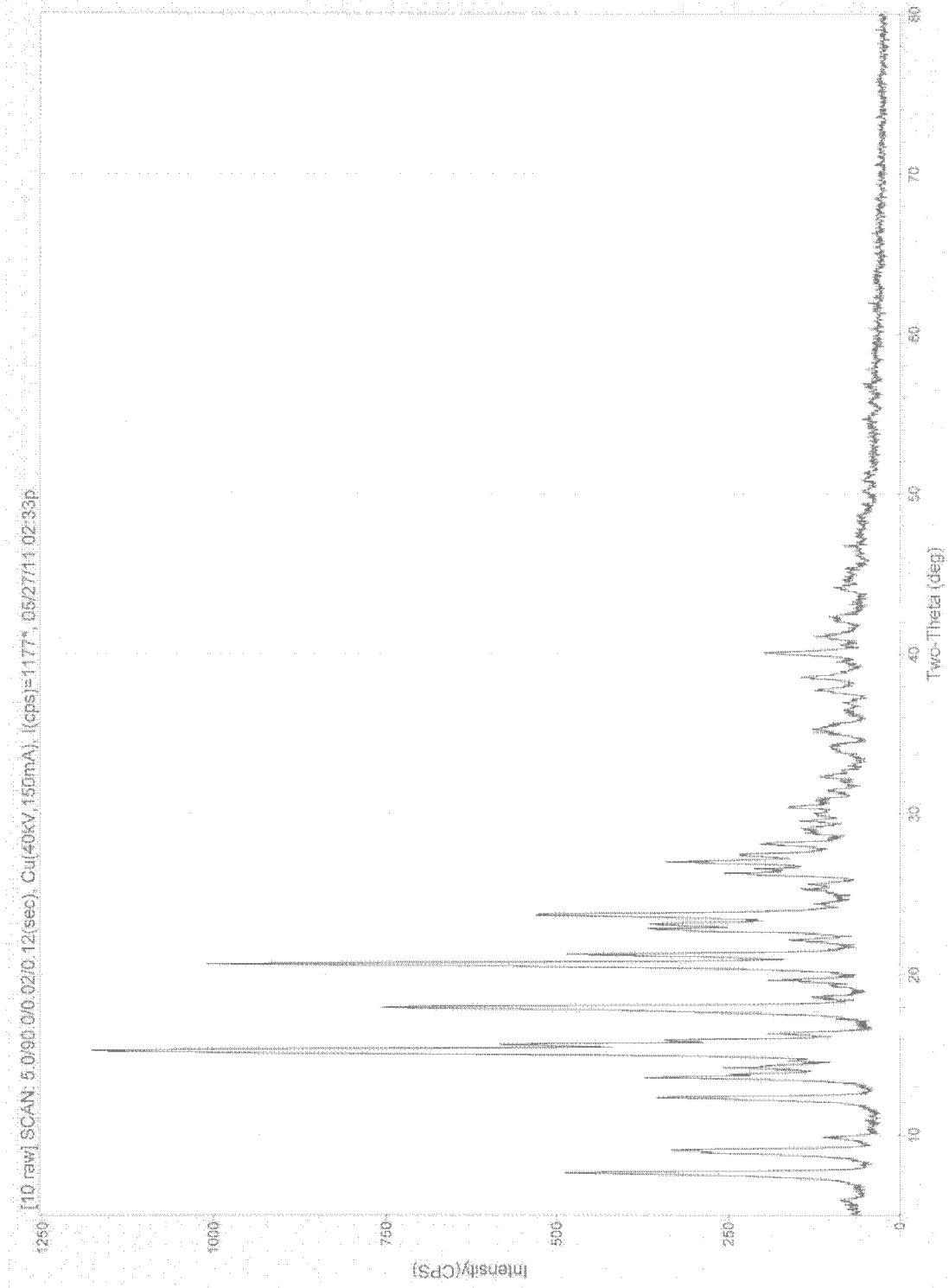


图 1

[No. raw] SAMPLE							Peak Search Report
SCAN: 5.0/90.0/0.02/0.12(sec), Cu(40kV,150mA), I(cps)=1177*, 05/27/11 02:33p							
PEAK: 53(pts)/Parabolic Filter, Threshold=3.0, Cutoff=0.1%, BG=3/1.0, Peak-Top=Summit							
NOTE: Intensity = CPS, 2 θ (D)=0.0(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54058Å (Cu/K-alpha1)							
#	2-Theta	d(nm)	Area	A%	FWHM	XS(Å)	
1	7.640	1.15620	7012	27.8	0.275	328	
2	9.060	0.97628	5919	23.4	0.354	248	
3	9.879	0.89465	738	2.9	0.188	539	
4	12.360	0.71553	4985	19.7	0.271	330	
5	13.601	0.66051	7460	29.5	0.390	221	
6	14.220	0.62233	1885	7.5	0.208	453	
7	15.300	0.57866	25254	100.0	0.407	212	
8	15.680	0.56472	19297	76.4	0.579	147	
9	17.980	0.49295	13868	54.9	0.339	268	
10	19.662	0.45114	1429	5.7	0.203	464	
11	20.699	0.42876	16260	64.4	0.297	298	
12	21.279	0.41722	6558	22.0	0.245	370	
13	22.125	0.40145	778	3.1	0.168	591	
14	22.821	0.38937	5511	21.8	0.323	273	
15	23.180	0.38341	8758	34.7	0.517	166	
16	23.702	0.37508	9041	35.8	0.345	254	
17	25.340	0.35119	1299	5.1	0.332	265	
18	26.320	0.33833	3861	15.3	0.358	245	
19	27.000	0.32997	6971	27.5	0.470	184	
20	27.421	0.32499	1906	7.5	0.293	304	
21	28.140	0.31888	1110	4.4	0.193	480	
22	28.978	0.30788	871	3.5	0.338	263	
23	30.405	0.29375	2466	9.8	0.509	171	
24	32.357	0.27646	1207	4.8	0.375	236	
25	34.217	0.26184	1315	5.2	0.493	178	
26	35.299	0.25406	2076	8.2	0.494	179	
27	37.741	0.23817	854	3.4	0.245	376	
28	38.581	0.23317	1154	4.6	0.261	351	
29	40.120	0.22458	2126	8.4	0.278	330	
30	41.120	0.21934	915	3.6	0.272	339	
31	42.380	0.21320	866	3.4	0.350	260	

图 2

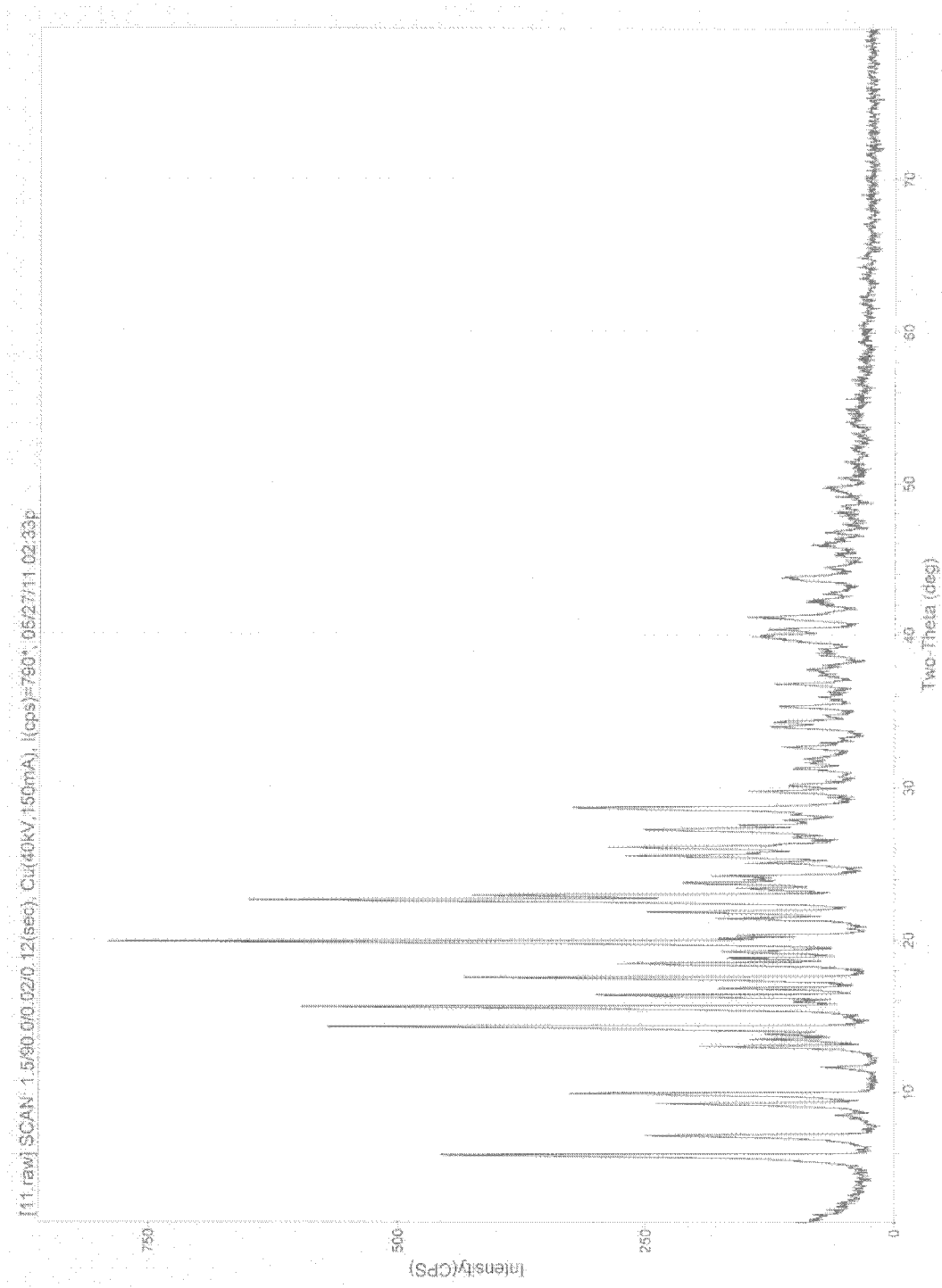


图 3

[51.raw] SAMPLE						Peak Search Report
SCAN: 1 590.D\0.02\0 12(sec), Cu(40kV,150mA), I(cps)=790° 06/27/11 02:33p						
PEAK: 63(pts)/Parabolic Fitter, Threshold=3.0, Cutoff=0.1%, BG=31.0, Peak-Top=Summit						
NOTE: Intensity = CPS, 2 θ (0)=0.0(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54059Å (CuK-alpha1)						
#	2-Theta	d(nm)	Area	A%	FWHM	X θ (Å)
1	5.879	1.50203	5845	52.9	0.233	402
2	7.179	1.23042	3188	28.7	0.237	391
3	9.241	0.98623	2712	24.5	0.231	403
4	9.882	0.89435	3800	34.4	0.211	451
5	11.678	0.75714	552	5.0	0.176	577
6	13.000	0.69048	1871	16.9	0.174	583
7	13.463	0.65716	1874	14.2	0.235	391
8	14.260	0.62058	6887	62.3	0.220	422
9	15.579	0.56834	7089	64.1	0.217	429
10	16.303	0.54329	2374	21.5	0.178	555
11	16.822	0.52683	1208	10.9	0.151	712
12	17.516	0.50590	3741	33.8	0.183	624
13	18.421	0.48125	3235	29.3	0.226	408
14	18.823	0.47106	1770	16.0	0.211	442
15	19.237	0.46102	492	4.5	0.089	>1000
16	19.860	0.44659	11054	100.0	0.249	363
17	21.420	0.41480	1718	15.5	0.204	459
18	21.838	0.40666	2379	21.5	0.194	489
19	22.599	0.39313	8286	75.0	0.242	375
20	22.901	0.38802	4757	43.0	0.218	429
21	23.399	0.37987	1032	9.3	0.188	509
22	23.741	0.37448	5070	45.9	0.535	161
23	24.203	0.36742	1971	17.8	0.260	346
24	25.081	0.35504	599	5.4	0.117	>1000
25	25.521	0.34875	3932	35.6	0.334	263
26	26.099	0.34115	3128	28.3	0.250	362
27	27.259	0.32699	3658	32.2	0.337	261
28	28.680	0.31101	3906	35.1	0.258	350
29	29.779	0.29978	1397	12.6	0.223	413
30	30.180	0.29608	1085	9.8	0.286	313
31	31.289	0.28591	1380	12.5	0.414	212
32	31.883	0.28046	1046	9.5	0.449	195
33	32.679	0.27381	908	8.2	0.243	375
34	33.997	0.26348	2212	20.0	0.535	164
35	34.280	0.26138	2158	19.5	0.445	198
36	35.301	0.25404	735	6.7	0.186	514
37	36.900	0.24403	644	5.8	0.155	647
38	37.721	0.23629	1119	10.1	0.433	206
39	38.826	0.23176	800	7.4	0.320	283
40	39.861	0.22597	3077	27.8	0.804	147
41	40.343	0.22336	1349	12.2	0.281	327
42	41.163	0.21912	1731	15.7	0.288	319
43	42.141	0.21426	1094	9.9	0.419	216
44	43.780	0.20670	1634	14.8	0.399	228

图 4