

(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7月5日 (05.07.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/089058 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 477/20 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/084430
- (22) 国际申请日: 2011年12月22日 (22.12.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201010620554.3 2010年12月31日 (31.12.2010) CN
- (71) 申请人(对除美国外的所有指定国): 石药集团中奇
制药技术(石家庄)有限公司 (CSPC ZHONGQI
PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY
(SHIJIAZHUANG) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国河北省
石家庄市黄河大道226号, Hebei 050035 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人(仅对美国): 史颖 (SHI, Ying)
[CN/CN]; 中国河北省石家庄市黄河大道226号,
Hebei 050035 (CN)。李坤 (LI, Kun) [CN/CN]; 中国
河北省石家庄市黄河大道226号, Hebei 050035
(CN)。赵学斌 (ZHAO, Xuebin) [CN/CN]; 中国河北
省石家庄市黄河大道226号, Hebei 050035 (CN)。
谢赞 (XIE, Zan) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市黄
河大道226号, Hebei 050035 (CN)。马玉秀 (MA,

Yuxiu) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。吕健 (LV, Jian) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。贾铭 (JIA, Ming) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (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,

[见续页]

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF ERTAPENEM SODIUM AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种厄他培南钠晶型及其制备方法

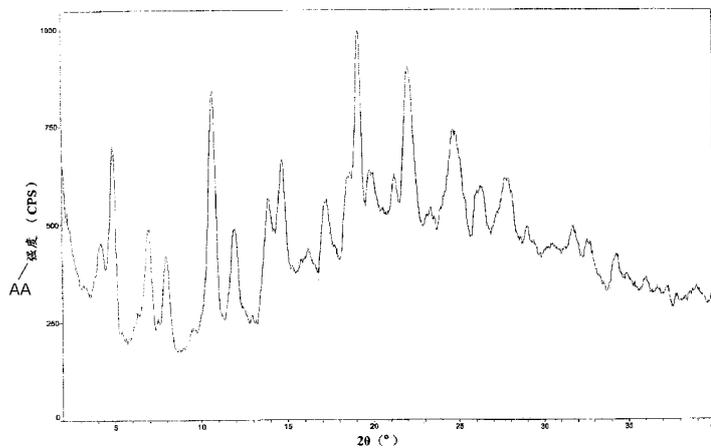


图 1 / Fig.1

AA INTENSITY

(57) Abstract: Provided is a crystalline form E of ertapenem sodium. Further provided is a method for preparing a crystalline form E of ertapenem sodium, characterized by using an aqueous ertapenem sodium solution at a low concentration as a raw material. The crystalline form E can be easily filtered and dried, the properties in the drying process are stable, and the purity of the crystal is high and can be up to 98% or higher.

[见续页]

WO 2012/089058 A1

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, **本国际公布:**
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, — 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
TG)。

(57) 摘要:

提供了一种厄他培南钠 E 晶型。还提供了制备厄他培南钠 E 晶型的方法, 其特征在于使用浓度较低的厄他培南钠水溶液为原料。该 E 晶型易于过滤、干燥, 且干燥过程中性质稳定, 晶体纯度高, 可达 98.5% 以上。

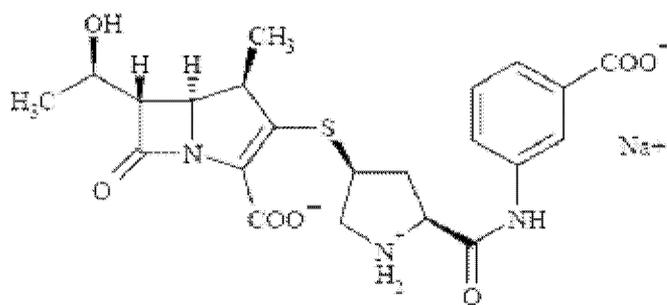
一种厄他培南钠晶型及其制备方法

技术领域

5 本发明涉及厄他培南钠的晶型研究，具体涉及一种厄他培南钠 E 晶型及其制备方法。

背景技术

厄他培南钠，英文名为 Ertapenem sodium，结构式如式 I，化学名为(1R,5S,6S,8R,2S*,4S*)-2-[2-[3-羧基-苯基氨基甲酰基]-吡咯烷基-4-硫代]-6-(1-羟乙基)-1-甲基碳青霉烯-3-甲酸单钠盐。厄他培南钠是
10 美国默克公司和阿斯利康公司共同开发的新型广谱碳青霉烯类抗生素，对包括革兰阳性菌与革兰阴性菌、需氧菌和厌氧菌均具有良好的抗菌活性。

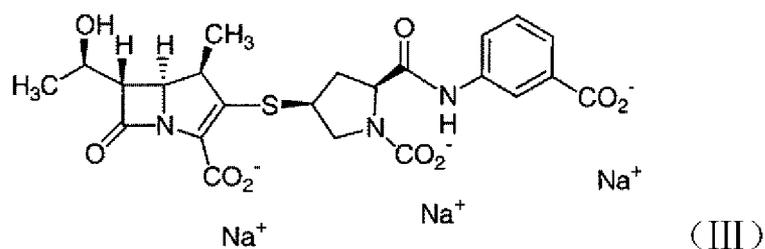
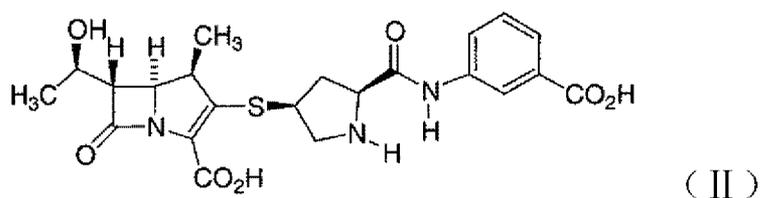


15 多晶型现象是化合物的重要性质，对于多数化学药物，一般都存在多晶型现象，不同的晶型物质对于药物的稳定性、均一性、生物利用度和制剂等具有重要的影响。厄他培南钠稳定性较差、对热、酸等高度敏感，为了减少产品的降解、提高制剂产品的质量，科研工作者对厄他培南钠的晶型进行了大量研究，现有技术中已经公开了多种厄他培南钠晶型及其制备方法。

20 例如，WO03026572 公开了厄他培南钠的 A 晶型和 B 晶型及它们的制备方法。A 晶型在以 2θ 角表示的 X-射线衍射图谱中在约 4.8°、6.7°、10.5°、11.7°、13.6°、14.4°、16.0°、17.2°、18.4°、19.7°、20.8°、21.6°、22.1°、23.1°、24.1°、26.1°、26.6°、27.0°、27.4°、28.6°、31.1° 处有主要衍射峰。B 晶型在 2θ 角表示的 X-射线衍射图谱中约 4.8°、

6.8°、7.8°、10.4°、11.8°、13.6°、14.4°、15.2°、17.3°、18.5°、19.0°、19.7°、20.9°、21.9°、23.1°、24.1°、24.5°、26.1°、26.5°、26.9°、27.7°、28.7°、30.0°、31.1°、32.2°处有主要衍射峰。

A 晶型的制备方法包括：a) 在含有式 (II) 所示的厄他培南和式 (III) 和/或它们的盐的水溶液中加入正丙醇；b) 冷却溶液至-5℃以下；c) 用酸调节 pH 范围为 5~6；d) 加入相对于水溶液体积 0.5~3.0 比例的甲醇和相对于水溶液体积 0.5~3.0 比例的正丙醇，析晶；e) 分离得到厄他培南钠 A 晶型。



10

B 晶型的制备方法包括步骤：用水和异丙醇的混合溶液洗涤厄他培南钠的 A 晶型即得到 B 晶型，所述水和异丙醇的混合溶液中按体积比计算含 5%~25%的水。

此外，WO03027067 还公开了一种厄他培南钠的 C 晶型，该专利公开的方法中用乙酸乙酯、丙酮或其混合物的含水有机溶剂洗涤上述厄他培南钠的 A 晶型或 B 晶型后，分离得到厄他培南钠 C 晶型化合物，该 C 晶型化合物在以 2θ 角表示的 X-射线衍射谱图中约 4.8°、6.8°、7.8°、10.7°、11.8°、13.7°、14.6°、17.3°、18.6°、19.14°、19.9°、21.0°、22.1°、24.2°、26.1°、27.9°、28.7°、31.3°、32.5°处有主要衍射峰。

20

厄他培南钠 A 晶型、B 晶型、C 晶型的制备方法都存在如下的缺点：上述方法中对厄他培南钠进行结晶时，均要求厄他培南钠结晶溶液的浓度在 100mg/ml 以上，由于厄他培南钠容易降解和聚合等原因，

常规浓缩和纳滤将造成产品的大量降解。因此，由于厄他培南钠溶液的浓度过高，结晶的纯度和色度都很难达到要求。此外，上述方法中还会引入大量有机溶剂，不利于环保。

WO2009150630 中公开了一种厄他培南钠 D 晶型，该 D 晶型在以 2θ 角表示的 X-射线衍射谱图中约 4.44°、5.26°、7.44°、8.12°、10.98°、12.74°、19.28°、22.93°、23.51°、25.07°、30.15°处有主要衍射峰。D 晶型的制备方法包括步骤：a) 用水和甲醇处理厄他培南钠；b) 用正丙醇处理步骤 a) 所得溶液；c) 在约 0℃或低于 0℃温度下，搅拌步骤 b) 得到的混合液，析出固体；d) 用丙酮处理步骤 c) 所得固体，得到厄他培南钠 D 晶型。厄他培南钠 D 晶型的缺点是结晶性能差，颗粒较小，抽滤困难。

除了现有技术公开的上述厄他培南钠的各种晶型产品外，现有技术中还公开了几种厄他培南钠无定形产品的制备方法，如：

CN1752090A 中，将厄他培南钠反应体系萃取后加入丙酮及丙醇并除去不溶物后，通过蒸发结晶方式析出产品，然后分别用 95%乙醇和乙酸甲酯洗涤并进行纯化后，得到厄他培南钠的一种无定形产品。

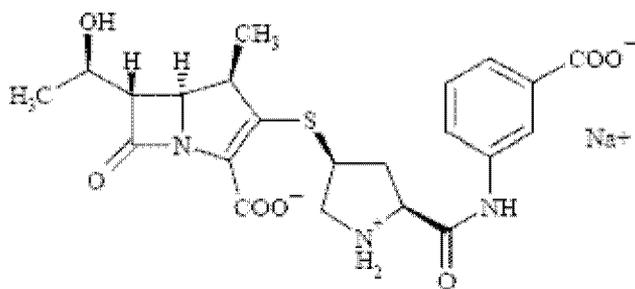
又如，张义凤在“碳氢霉烯类抗生素厄他培南的合成”（中国药科大学学报，2007，38（4）：305-310）中记载的厄他培南钠固体的制备方法中将厄他培南钠反应液过滤后，滤液用二氯甲烷萃取，水层减压浓缩蒸除有机溶剂，再用 CHP-20P 树脂纯化，冷冻干燥后，得到厄他培南钠白色粉末，经过 X 射线检测后，显示为无定形产品。

上述厄他培南钠无定形产品的主要缺点是：稳定性差，纯度较低，色级难以达到要求。

发明内容

25 本发明解决的技术问题在于提供一种厄他培南钠 E 晶型，与现有技术相比，本发明提供的厄他培南钠 E 晶型制备过程中需要的厄他培南钠溶液的浓度低，得到的 E 晶型晶体纯度高，具有良好的稳定性。

为了解决上述技术问题，本发明提供一种式（I）所示的厄他培南钠 E 晶型，



使用 CuK α 辐射, 所述晶型的 X 射线衍射图谱在布拉格角 $2\theta(^{\circ})$ 为 4.220, 4.900, 6.980, 8.000, 10.720, 11.960, 13.958, 14.740, 17.319, 18.641, 19.200, 22.060, 24.780, 26.299 和 $27.920 \pm 0.2^{\circ}$ 处有主要衍射峰。

本发明还提供一种所述的厄他培南钠 E 晶型的制备方法, 包括步骤:

a) 提供浓度为 40~100mg/ml 的厄他培南钠的水溶液;

b) 0~20 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 用酸调整所述厄他培南钠的水溶液至 pH 值到 5.3~5.6;

c) 向步骤 b) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水: 甲醇: 正丙醇的体积比为 1:0.5~2:0.25~1.5, 然后降温至 -10~-5 $^{\circ}\text{C}$ 静置;

d) 向步骤 c) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水: 甲醇: 正丙醇的体积比为 1:0.8~3:0.8~3.5, 然后降温至 -30~-10 $^{\circ}\text{C}$ 析晶得到厄他培南钠 E 晶型。

优选的, 所述步骤 a) 中的厄他培南钠的水溶液浓度为 50~90mg/ml。

优选的, 所述步骤 b) 中的酸选自甲酸、乙酸、丙酸、盐酸中的一种或多种, 优选为乙酸。

优选的, 所述步骤 b) 中用酸调整所述厄他培南钠的水溶液至 pH 值为 5.4~5.5。

优选的, 所述步骤 d) 中析晶温度为 -25~-15 $^{\circ}\text{C}$ 。

优选的, 所述步骤 c) 中向步骤 b) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水: 甲醇: 正丙醇的体积比为 1:0.8~1.5:0.4~1。

优选的, 所述步骤 d) 中向步骤 c) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水; 甲醇: 正丙醇的体积比为 1:1~2.5:1~3。

优选的，还包括在所述步骤 c) 中的滴加甲醇和正丙醇后的溶液中加入晶种的步骤。

本发明还提供一种所述的厄他培南钠 E 晶型在制备用于治疗抗感染药物中的应用。

5 本发明还提供一种药物组合物，包含上述技术方案所述的厄他培南钠 E 晶型。所述药物组合物优选为注射用冻干粉。

本发明提供一种厄他培南钠 E 晶型，本发明提供的 E 晶型易于进行过滤、干燥，且干燥过程中性质稳定，晶体纯度高，可达 98.5% 以上。此外，在制备本发明提供的厄他培南钠 E 晶型的过程中，由于
10 使用的厄他培南钠溶液的浓度较低，因此降低了浓缩的难度和能耗，有利于工业化生产。

附图说明

图 1 为本发明实施例 1 制备的厄他培南钠 E 晶型的 X 射线衍射图谱。

15 具体实施方式

本发明公开了一种厄他培南钠 E 晶型，使用 CuK α 辐射，所述晶型的 X 射线衍射图谱在布拉格角 $2\theta(^{\circ})$ 为 4.220, 4.900, 6.980, 8.000, 10.720, 11.960, 13.958, 14.740, 17.319, 18.641, 19.200, 22.060,
20 24.780, 26.299 和 27.920 处有主要衍射峰。本领域技术人员应当理解，本发明所述的厄他培南钠晶型不仅仅限于在上述 2θ 角处出现的衍射峰，还应当包括由于受到如实验误差等因素的影响而在上述 2θ 角的 $\pm 0.2^{\circ}$ 内出现的衍射峰，应当也在本发明的保护范围内；本发明所述厄他培南钠的水溶液浓度单位为溶质质量与溶剂体积比。

25 本发明公开的厄他培南钠 E 晶型的制备方法，包括：

a) 提供浓度为 40~100mg/ml 的厄他培南钠的水溶液；

b) 0~20 $^{\circ}\text{C}$ 条件下，用酸调整所述厄他培南钠的水溶液至 pH 值到 5.3-5.6；

c) 向步骤 b) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水：甲醇：正丙醇的体积比为 1: 0.5~2: 0.25~1.5，然后降温至 -10~-5 $^{\circ}\text{C}$ 静置；
30

d) 向步骤 c) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水: 甲醇: 正丙醇的体积比为 1: 0.8~3: 0.8~3.5, 然后降温至 -30~-10°C 析晶得到厄他培南钠 E 晶型。

按照本发明, 步骤 a) 中可以将厄他培南钠粗品溶于水中然后得到浓度为 40~100mg/ml 水溶液, 对于厄他培南钠粗品的来源, 可以按照现有技术中公开的方法制备, 具体例子如中国专利 CN93101472.7、CN02803742.1、CN9880609.1、CN200510030660.5、美国专利 US6504027、世界专利 WO03026572、WO2008062279、张义凤等公开的碳氢霉烯类抗生物厄他培南钠的合成(中国药科大学学报, 2007, 38(4): 305~310) 等文献中公开的方法制备, 但不限于此, 上述文献的内容在此引入本文作为参考。步骤 a) 中的厄他培南钠水溶液的浓度优选为 50~90mg/ml。

按照本发明, 步骤 b) 中, 优选为在 2~18°C, 更优选在 5~15°C 的条件下用酸调整所述厄他培南钠 pH 值到 5.3~5.6, 优选调整至 pH 值到 5.4~5.5, 所述酸优选为甲酸、乙酸、丙酸、盐酸中的一种或多种, 更优选为乙酸。

按照本发明, 步骤 c) 中, 优选将步骤 b) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水: 甲醇: 正丙醇按体积比为 1: 0.8~1.5: 0.4~1, 然后降温至 -10~-5°C, 静置。在静置之前, 优选加入晶种, 然后静置, 搅拌至溶液浑浊。对于静置时间, 优选为 5~30 分钟。

步骤 d) 中, 优选保持步骤 c) 的温度不变, 然后滴加甲醇和正丙醇至水: 甲醇: 正丙醇的体积比为 1: 0.8~3: 0.8~3.5, 优选至 1: 1~2.5: 1~3; 然后降温至 -30~-10°C, 更优选降温至 -25~-15°C, 然后搅拌 1~10h, 析晶得到厄他培南钠 E 晶型。

按照本发明, 在步骤 d) 之后, 还可以包括将所述厄他培南钠 E 晶型分离出来的步骤, 对于分离方法, 可以为过滤等本领域技术人员熟知的方法, 如过滤然后干燥, 但不限于此。

本发明还提供一种所述厄他培南钠 E 晶型在制备治疗抗感染的药物中的应用。

本发明还提供一种药物组合物, 所述药物组合物中包含本发明提供的厄他培南钠作为活性成分, 优选为注射用冻干粉。

与现有技术相比，本发明提供的厄他培南钠 E 晶型易于进行过滤、干燥，且干燥过程中性质稳定，晶体纯度高，可达 98.5%以上。此外，在制备本发明提供的 E 晶型的过程中，由于厄他培南钠的浓度较低，因此降低了浓缩的难度和能耗，有利于工业化生产。

5 为了进一步理解本发明，下面结合实施例对本发明提供的厄他培南钠新晶型进行描述，但本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

以下实施例中样品的 X 射线衍射光谱在如下条件下测试：

仪器：日本 Rigaku D/max-2550 粉末 X 射线衍射仪；

10 条件：CuK α 辐射，石墨单色器，管压 40kV，管流 40mA，2 θ 扫描范围 2~40 $^{\circ}$ ，扫描速度为 8 $^{\circ}$ /分，步长 0.02 $^{\circ}$ 。

实施例 1：E 晶型的厄他培南钠的制备，按照如下步骤：

a) 取厄他培南钠粗品 10g 溶于水中配制成 80mg/ml 的溶液；

b) 0 $^{\circ}$ C，用盐酸调整步骤 a) 的溶液的 pH 值到 5.5；

15 c) 向步骤 b) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水:甲醇:正丙醇体积比为 1:1:0.6，降温至 -8 $^{\circ}$ C，加入晶种，静置 30min，搅拌至溶液浑浊；

d) 保持步骤 c) 得到的溶液的温度不变，向溶液中继续滴加甲醇和正丙醇至水:甲醇:正丙醇摩尔比为 1:1.2:1.5，降温至 -18 $^{\circ}$ C，搅拌
20 5h，析晶。

e) 过滤，干燥得固体 8.5g。

取制备的固体进行 HPLC 测试，厄他培南钠纯度为 99.3%；

另取制备的固体进行 X 射线测试，X 射线衍射图谱数据见表 1：

25

30

表 1 实施例 1 制备的厄他培南钠 E 晶型 X 射线衍射图谱

2 θ 角 (°)	晶面间距 d (Å)	相对高度 (%)
4.220	20.9215	27.3
4.900	18.0179	71.2
6.980	12.6541	43.8
8.000	11.0423	34.8
10.720	8.2461	100.0
11.960	7.3936	38.9
13.958	6.3394	27.3
14.740	6.0048	42.3
16.239	5.4539	9.4
17.319	5.1159	28.3
18.641	4.7562	26.8
19.200	4.6189	79.8
20.039	4.4273	14.3
21.279	4.1720	14.0
22.060	4.0260	64.0
24.780	3.5900	43.4
26.299	3.3859	20.7
27.920	3.1929	25.4
28.963	3.0803	6.9

实施例 2~6

在不同工艺条件下制备厄他培南钠 E 晶型, 详细工艺参数如表 2:

表 2 实施例 2-5 工艺参数表

步骤	条件	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
a)	溶液浓度	40	50	70	90	100
	mg/ml					
b)	温度 $^{\circ}\text{C}$	18 $^{\circ}\text{C}$	5 $^{\circ}\text{C}$	12 $^{\circ}\text{C}$	8 $^{\circ}\text{C}$	20 $^{\circ}\text{C}$
	pH 值	5.6	5.5	5.3	5.5	5.4
c)	酸	乙酸	丙酸	甲酸	盐酸	乙酸
	水: 甲醇: 正丙醇体 积比	1:2:1.5	1:1.5:1	1:1.2:0.8	1:0.8:0.4	1:0.5:0.25
d)	温度 $^{\circ}\text{C}$	-5 $^{\circ}\text{C}$	-9 $^{\circ}\text{C}$	-10 $^{\circ}\text{C}$	-6 $^{\circ}\text{C}$	-8 $^{\circ}\text{C}$
	静置 时间	30min	20min	10min	10min	5min
e)	水: 甲醇: 正丙醇体 积比	1:3:3.5	1:2.5:3	1:1.5:2	1:1:1.2	1:0.8:0.8
	降温温度	-25 $^{\circ}\text{C}$	-22 $^{\circ}\text{C}$	-20 $^{\circ}\text{C}$	-18 $^{\circ}\text{C}$	-15 $^{\circ}\text{C}$
	搅拌时间	10h	8h	5h	3h	1h

比较例 1~2:

5 在不同工艺条件下制备厄他培南钠 E 晶型, 详细工艺参数如表 3:

表 3 比较例 1-2 的工艺参数表

步骤	条件	比较例 1	比较例 2
a)	溶液浓度	30	110
	mg/ml		
b)	温度 $^{\circ}\text{C}$	2 $^{\circ}\text{C}$	10 $^{\circ}\text{C}$
	pH 值	5.5	5.5
	酸	甲酸	盐酸

c)	水: 甲醇: 正丙醇体积比	1:2.5:2	1:0.4:0.25
	温度 $^{\circ}\text{C}$	-10 $^{\circ}\text{C}$	-6 $^{\circ}\text{C}$
	静置 时间	20min	10min
d)	水: 甲醇: 正丙醇体积比	1:3.5:4	1:0.5:0.6
	降温温度	-25 $^{\circ}\text{C}$	-15 $^{\circ}\text{C}$
	搅拌时间	3h	1h

分别测量比较例 1~2 的产品重量, 收率, HPLC 纯度和晶型, 结果参见表 4:

表 4 实施例 2-6, 比较例 1-2 的实验结果

编号	产品重量 (g)	收率 (%)	HPLC 纯度 (%)	晶型特征
实施例 2	4.3	43	98.5	E 晶型
实施例 3	7.5	75	99.0	E 晶型
实施例 4	8.3	83	99.3	E 晶型
实施例 5	8.6	86	99.0	E 晶型
实施例 6	8.8	88	98.7	E 晶型
比较例 1	未析出晶体	—	—	—
比较例 2	9.0	87	98.5	混合晶型

5 表 4 的实验结果表明, 厄他培南钠溶液浓度在 40~100 mg/ml 范围内, 且在本发明条件下, 可得到厄他培南钠 E 晶型, 并且随厄他培南钠结晶浓度的增大, 样品回收率增加; 在厄他培南钠溶液浓度在低于 40 mg/ml 时, 不易析出晶体, 在高于 100 mg/ml 时, 所得厄他培南钠晶体不同于 E 晶型。

实施例 7:

10 本发明 E 晶型与其它晶型的稳定性对比试验。

按照 WO03026572 公开的方法制备厄他培南钠 A 晶型和 B 晶型, 按照 WO03027067 公开的方法制备厄他培南钠 C 晶型, 按照 WO2009150630 公开的方法制备 D 晶型, 按照 CN1752090A 公开的方法制备厄他培南钠无定形产品。

将上述厄他培南钠 A、B、C、D 晶型、无定形固体与本发明实施例 1 制备的 E 晶型分别在冷藏 6°C 和冷冻 -20°C 条件下存放一年，分别于 0 月、3 月、6 月、9 月、12 月取样对保留样品的总杂质、含量进行测定，具体数据如表 5 所示：

5 表 5 E 晶型与 A、B、C、D 及无定形产品的保藏性能测试结果

保存条件		冷藏 6°C					冷冻 -20°C				
取样时间		0 月	3 月	6 月	9 月	12 月	0 月	3 月	6 月	9 月	12 月
E 晶 型	总杂 (%)	0.8	1.3	1.6	2.1	3.2	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
	含量 (%)	99.1	98.5	98.1	97.5	96.8	99.1	99.0	99.1	99.0	98.9
无 定 形	总杂 (%)	1.2	2.1	5.3	7.1	9.3	1.2	1.2	1.3	1.5	1.7
	含量 (%)	98.5	97.9	94.5	92.3	90.1	98.5	98.4	98.5	98.2	98.1
A 晶 型	总杂 (%)	0.7	1.2	1.5	2.0	3.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
	含量 (%)	99.2	98.6	98.1	97.6	96.9	99.2	99.2	99.1	99.2	99.1
B 晶 型	总杂 (%)	0.8	1.4	1.7	2.1	3.3	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9
	含量 (%)	99.1	98.3	98.0	97.5	96.6	99.1	99.1	99.0	99.0	98.9
C 晶 型	总杂 (%)	0.8	1.1	1.4	1.9	3.0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
	含量 (%)	99.2	98.7	98.2	97.8	96.9	99.2	99.2	99.1	99.2	99.2
D 晶 型	总杂 (%)	1.0	1.9	3.1	4.6	6.5	1.0	1.1	1.1	1.2	1.2
	含量 (%)	98.8	98.0	96.8	94.7	93.2	98.8	98.7	98.7	98.6	98.5

根据表 5 的结论可知：本发明所得厄他培南钠 E 晶型与 A、B、C 晶型稳定性相当，较无定形和 D 晶型稳定。

实施例 8：厄他培南钠冻干粉

5 处方：

实施例 1 样品	1.046g
碳酸氢钠	175mg
氢氧化钠	40mg
注射水	适量

10 所述处方的制备工艺：

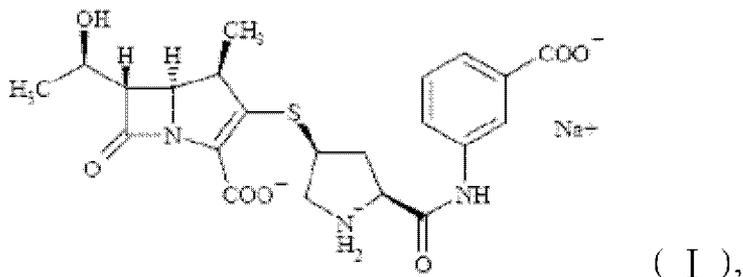
首先称取所述处方量的碳酸氢钠、氢氧化钠溶解到注射水中，冰水浴降温至 5℃ 以下，加入处方量实施例 1 样品，溶解，使用氢氧化钠溶液调节 pH 值到 7.5，过滤，冻干即得。

15 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

20 对所公开的实施例的上述说明，使本领域专业技术人员能够实现或使用本发明。对这些实施例的多种修改对本领域的专业技术人员来说将是显而易见的，本文中所定义的一般原理可以在不脱离本发明的精神或范围的情况下，在其它实施例中实现。因此，本发明将不会被限制于本文所示的这些实施例，而是要符合与本文所公开的原理和新颖特点相一致的最宽的范围。

权 利 要 求

1. 一种式 (I) 所示的厄他培南钠 E 晶型,



其特征在于, 使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射, 所述晶型的 X 射线衍射图谱在布拉格角 $2\theta(^{\circ})$ 为 4.220, 4.900, 6.980, 8.000, 10.720, 11.960, 13.958, 14.740, 17.319, 18.641, 19.200, 22.060, 24.780, 26.299 和 $27.920 \pm 0.2^{\circ}$ 处有主要衍射峰。

2. 权利要求 1 所述的厄他培南钠 E 晶型的制备方法, 其特征在于, 包括步骤:

- 10 a) 提供浓度为 40~100mg/ml 的厄他培南钠的水溶液;
- b) $0\sim 20^{\circ}\text{C}$ 条件下, 用酸调整所述厄他培南钠的水溶液至 pH 值到 5.3~5.6;
- c) 向步骤 b) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水: 甲醇: 正丙醇的体积比为 1: 0.5~2: 0.25~1.5, 然后降温至 $-10\sim -5^{\circ}\text{C}$ 静置;
- 15 d) 向步骤 c) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水: 甲醇: 正丙醇的体积比为 1: 0.8~3: 0.8~3.5, 然后降温至 $-30\sim -10^{\circ}\text{C}$ 析晶得到厄他培南钠 E 晶型。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 a) 中的厄他培南钠的水溶液浓度为 50~90mg/ml。

- 20 4. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 b) 中的酸选自甲酸、乙酸、丙酸、盐酸中的一种或多种。

5. 根据权利要求 2 至 4 任一项所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 b) 中用酸调整所述厄他培南钠的水溶液至 pH 值为 5.4~5.5。

6. 根据权利要求 2 至 4 任一项所述的制备方法，其特征在于，所述步骤 d) 中析晶温度为 $-25\sim-15^{\circ}\text{C}$ 。

7. 根据权利要求 2 至 4 任一项所述的制备方法，其特征在于，所述步骤 c) 中向步骤 b) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水:甲醇:正丙醇的体积比为 1:0.8~1.5:0.4~1。

8. 根据权利要求 2 至 4 任一项所述的制备方法，其特征在于，所述步骤 d) 中向步骤 c) 得到的溶液中滴加甲醇和正丙醇至水:甲醇:正丙醇的体积比为 1:1~2.5:1~3。

9. 根据权利要求 2 至 4 任一项所述的制备方法，其特征在于，还包括在所述步骤 c) 中的滴加甲醇和正丙醇后的溶液中加入晶种的步骤。

10. 权利要求 1 所述的厄他培南钠 E 晶型在制备用于治疗抗感染药物中的应用。

11. 一种药物组合物，其特征在于，包含权利要求 1 所述的厄他培南钠 E 晶型。

12. 权利要求 11 所述的药物组合物，其为注射用冻干粉。

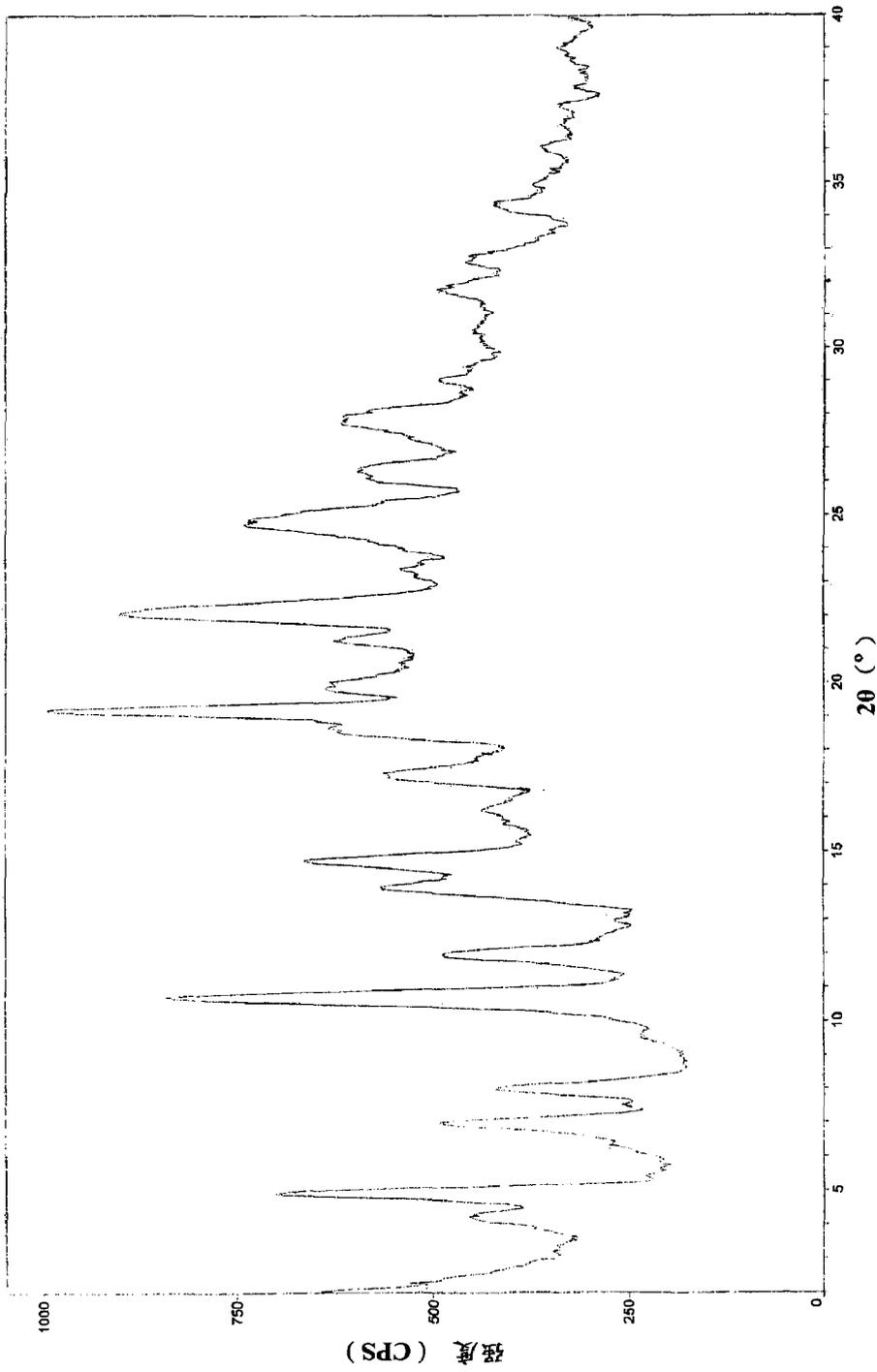


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/084430

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the 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: C07D477/-

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)

CNPAT, CNABS, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, ertapenem, sodium, crystal+, cryst+, 153832-46-3/rn, 153773-82-1/rn

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9945010 A1 (MERCK & CO., INC.) 10 Sep.1999 (10.09.1999), the whole document, especially the Flow Sheet A-2 on page 8 , description , embodiment on pages 13-14	1-9
Y		10-12
A	WO 03026572 A2 (MERCK & CO., INC.) 03 Apr. 2003(03.04.2003), see Scheme 1 on page 9, Tables 1-2, embodiments 1-2, and figures 1-4	1-12

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>“&”document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search 12 Mar. 2012 (12.03.2012)	Date of mailing of the international search report 22 Mar. 2012 (22.03.2012)
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 LIU, Shujing Telephone No. (86-10) 62086345

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/084430

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1602312A (MERCK & CO., INC.) 30 Mar. 2005 (30.03.2005), Claims 21-22, Table 3, figure 5, embodiment 1	1-12
A	WO 2009150630A2 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 17 Dec. 2009 (17.12.2009), Example 1, description, page 6, the first paragraph, 2 theta values , figure 2	1-12
Y	CN1079224A(ZENECA LTD) 08 Dec.1993 (08.12.1993), Claim 12, description, pages 21 and 28 , embodiments 4 and 12	10-12
A		1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2011/084430

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
WO9945010A1	10.09.1999	DE69930616D1	18.05.2006		
		EP1060180A1	20.12.2000		
		EP1060180B1	29.03.2006		
		ES2260900T3	01.11.2006		
		AU2794799A	20.09.1999		
		AU749234B2	20.06.2002		
		JP2002505331T	19.02.2002		
		CA2322658C	12.04.2005		
		DE69930616T2	23.11.2006		
		JP3953274B2	08.08.2007		
WO03026572A2	03.04.2003	US6504027B1	07.01.2003		
		CA2457642C	06.01.2009		
		AU2002331885A1	07.04.2003		
		JP2005508321T	31.03.2005		
		US7145002B2	05.12.2006		
		AU2002331885B2	26.07.2007		
		EP1442038A2	04.08.2004		
		US2004235817A1	25.11.2004		
		CN1602312A	30.03.2005	HU0500329A2	28.07.2005
				IN200400593P4	13.01.2006
CN1821248A	23.08.2006				
KR100628676B1	27.09.2006				
KR20040039437A	10.05.2004				
US2004176351A1	09.09.2004				
AU2002341747A1	07.04.2003				
US7022841B2	04.04.2006				
JP2005508334A	31.03.2005				
NZ531174A	30.09.2005				
IN211854B	11.01.2008				
BR0212411A	03.08.2004				
MX2004002797A1	01.07.2004				
CA2461565C	15.09.2009				
IL160413A	31.10.2010				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2011/084430

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP1474426B1	03.08.2011
		CN100338064C	19.09.2007
		CN100387599C	14.05.2008
		EP1474426A2	10.11.2004
		JP4480396B2	16.06.2010
		MX245464B	27.04.2007
		WO03027067A2	03.04.2003
WO2009150630A2	17.12.2009	EP2303225A2	06.04.2011
		WO2009150630A3	20.01.2011
		US20110172201A1	14.07.2011
CN1079224A	08.12.1993	US5478820A	26.12.1995
		AU3457493A	01.09.1993
		JP2730600B2	25.03.1998
		FI104074B1	15.11.1999
		US6187804B1	13.02.2001
		TW408124B	11.10.2000
		WO9315078A1	05.08.1993
		EP0579826A1	26.01.1994
		HU66514A2	28.12.1994
		DE69322007D1	17.12.1998
		US7342005B2	11.03.2008
		JP6506704T	28.07.1994
		IL104588A	12.03.1999
		US2002042408A1	11.04.2002
		CZ9302067A3	13.04.1994
		NZ246917A	26.09.1995
		CA2106370C	25.11.2003
		PH1199345661B1	07.05.2004
		ZA9300453A	27.10.1993
		SK106393A3	06.04.1994
		BR1100176A3	26.08.1997
		NO304315B1	30.11.1998
		SK280890B6	12.09.2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/084430

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		HU64764A2	28.02.1994
		US5652233A	29.07.1997
		HU213675B	29.09.1997
		US5856321A	05.01.1999
		US2003144264A1	31.07.2003
		MX188551B	07.04.1998
		CZ286878B6	12.07.2000
		US7041836B2	09.05.2006
		US2005209212A1	22.09.2005
		PH1199756338B1	07.05.2004
		FI930474A	05.08.1993
		ES2123654T3	16.01.1999
		RU2117659C1	20.08.1998
		US6521612B2	18.02.2003
		NO933530A	04.10.1993
		AU668133B2	26.04.1996
		SG48817A1	18.05.1998
		EP0579826B1	11.11.1998
		KR100200986B1	15.06.1999
		CN1036006C	01.10.1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/084430

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07D477/20(2006.01)i

A61K 31/407(2006.01)i

A61P31/04(2006.01)i

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN1079224A (曾尼卡有限公司) 08.12月1993 (08.12.1993), 权利要求 12, 说明书第 21, 28 页, 实施例 4 和 12	10-12
A		1-9

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/084430

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期		
WO9945010A1	10.09.1999	DE69930616D1	18.05.2006		
		EP1060180A1	20.12.2000		
		EP1060180B1	29.03.2006		
		ES2260900T3	01.11.2006		
		AU2794799A	20.09.1999		
		AU749234B2	20.06.2002		
		JP2002505331T	19.02.2002		
		CA2322658C	12.04.2005		
		DE69930616T2	23.11.2006		
		JP3953274B2	08.08.2007		
WO03026572A2	03.04.2003	US6504027B1	07.01.2003		
		CA2457642C	06.01.2009		
		AU2002331885A1	07.04.2003		
		JP2005508321T	31.03.2005		
		US7145002B2	05.12.2006		
		AU2002331885B2	26.07.2007		
		EP1442038A2	04.08.2004		
		US2004235817A1	25.11.2004		
		CN1602312A	30.03.2005	HU0500329A2	28.07.2005
				IN200400593P4	13.01.2006
CN1821248A	23.08.2006				
KR100628676B1	27.09.2006				
KR20040039437A	10.05.2004				
US2004176351A1	09.09.2004				
AU2002341747A1	07.04.2003				
US7022841B2	04.04.2006				
JP2005508334A	31.03.2005				
NZ531174A	30.09.2005				
		IN211854B	11.01.2008		
		BR0212411A	03.08.2004		
		MX2004002797A1	01.07.2004		
		CA2461565C	15.09.2009		
		IL160413A	31.10.2010		
		EP1474426B1	03.08.2011		
		CN100338064C	19.09.2007		
		CN100387599C	14.05.2008		
		EP1474426A2	10.11.2004		
		JP4480396B2	16.06.2010		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/084430

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		MX245464B	27.04.2007
		WO03027067A2	03.04.2003
WO2009150630A2	17.12.2009	EP2303225A2	06.04.2011
		WO2009150630A3	20.01.2011
		US20110172201A1	14.07.2011
CN1079224A	08.12.1993	US5478820A	26.12.1995
		AU3457493A	01.09.1993
		JP2730600B2	25.03.1998
		FI104074B1	15.11.1999
		US6187804B1	13.02.2001
		TW408124B	11.10.2000
		WO9315078A1	05.08.1993
		EP0579826A1	26.01.1994
		HU66514A2	28.12.1994
		DE69322007D1	17.12.1998
		US7342005B2	11.03.2008
		JP6506704T	28.07.1994
		IL104588A	12.03.1999
		US2002042408A1	11.04.2002
		CZ9302067A3	13.04.1994
		NZ246917A	26.09.1995
		CA2106370C	25.11.2003
		PH1199345661B1	07.05.2004
		ZA9300453A	27.10.1993
		SK106393A3	06.04.1994
		BR1100176A3	26.08.1997
		NO304315B1	30.11.1998
		SK280890B6	12.09.2000
		HU64764A2	28.02.1994
		US5652233A	29.07.1997
		HU213675B	29.09.1997
		US5856321A	05.01.1999
		US2003144264A1	31.07.2003
		MX188551B	07.04.1998
		CZ286878B6	12.07.2000
		US7041836B2	09.05.2006
		US2005209212A1	22.09.2005
		PH1199756338B1	07.05.2004

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/084430

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		FI930474A	05.08.1993
		ES2123654T3	16.01.1999
		RU2117659C1	20.08.1998
		US6521612B2	18.02.2003
		NO933530A	04.10.1993
		AU668133B2	26.04.1996
		SG48817A1	18.05.1998
		EP0579826B1	11.11.1998
		KR100200986B1	15.06.1999
		CN1036006C	01.10.1997

A. 主题的分类

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:

C07D477/20(2006.01)i

A61K 31/407(2006.01)i

A61P31/04(2006.01)i