



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102268024 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 07

(21) 申请号 201110154843. 3

A61P 31/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 06. 10

(71) 申请人 哈药集团制药总厂

地址 150046 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府
路 109 号、香坊区军民街 1 号

(72) 发明人 赵玉新 黄宇红 李国峰 杨槐
徐丹 任吉秋

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限
公司 32200

代理人 王金双

(51) Int. Cl.

C07D 519/06 (2006. 01)

A61K 31/4192 (2006. 01)

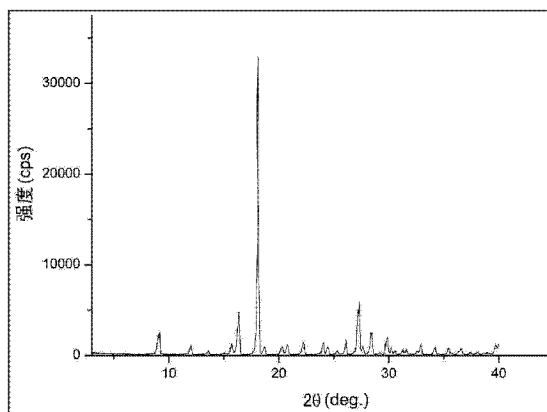
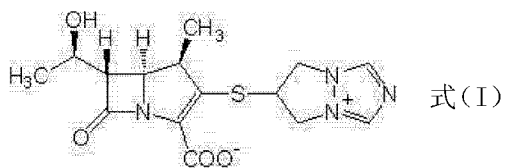
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 2 页

(54) 发明名称

比阿培南新晶型及其合成方法

(57) 摘要

本发明涉及如式(I)所示的
(1R, 5S, 6S)-2-[(6, 7-二氢-5H-吡唑[1, 2- α]
并[1, 2, 4]三氮唑-6基)]硫-6R-1-羟乙
基]-1-甲基-碳酰青霉烯-3-羧酸盐(比
阿培南)晶型 I 及其制备方法以及含有所
述 I 晶型比阿培南和一种或多种药学上可接
受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。



1. 一种 I 晶型比阿培南, 其特征在于, X-射线衍射在 2θ 角为: 9.16 ± 0.02 , 18.10 ± 0.02 , 27.30 ± 0.02 。

2. 根据权利要求 1 所述的 I 晶型比阿培南, 其特征在于, X-射线衍射在 2θ 角为: 9.16 ± 0.02 , 11.98 ± 0.02 , 13.60 ± 0.02 , 15.00 ± 0.02 , 15.68 ± 0.02 , 16.36 ± 0.02 , 18.10 ± 0.02 , 18.76 ± 0.02 , 20.32 ± 0.02 , 20.76 ± 0.02 , 22.22 ± 0.02 , 24.00 ± 0.02 , 24.44 ± 0.02 , 25.18 ± 0.02 , 26.04 ± 0.02 , 27.30 ± 0.02 , 27.64 ± 0.02 , 28.36 ± 0.02 , 29.10 ± 0.02 , 29.88 ± 0.02 。

3. 一种制备权利要求 1 所述的 I 晶型比阿培南的方法, 该方法包括以下步骤:

A: 溶解反应瓶内加入水 300~400ml, 温度控制在 $0 \sim 70^\circ\text{C}$ 后搅拌下加入比阿培南粗品 10g;

B: 溶解后加入活性炭 1g, 温度控制在 $0 \sim 70^\circ\text{C}$, 搅拌 20 分钟, 过滤, 滤液转到结晶反应瓶内;

C: 搅拌下向结晶反应瓶内加入 500~1500ml 结晶溶剂和 0.1g 晶种进行结晶, 结晶溶剂加毕后, 缓慢降温, 温度控制在 $-20 \sim 70^\circ\text{C}$, 搅拌养晶 1~3 小时;

D: 过滤, 用 50~100ml 有机溶剂进行洗涤, 抽干后进行真空干燥得比阿培南结晶。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中所述结晶溶剂选自甲醇、丙醇、异丙醇、乙醚、乙腈、丙酮、甲酸乙酯、乙酸乙酯其中一种或二种或多种的混合溶剂。

5. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中所述有机溶剂选自甲醇、丙醇、异丙醇、乙醚、乙腈、丙酮、甲酸乙酯、乙酸乙酯其中一种或二种或多种混合溶剂。

6. 一种药物组合物, 其包括权利要求 1-2 所述的晶型比阿培南和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

比阿培南新晶型及其合成方法

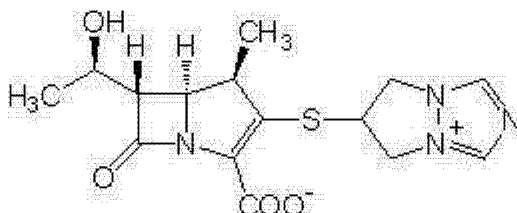
技术领域

[0001] 本发明涉及比阿培南新晶型 I 晶型及其合成方法,以及含有所述晶型的药物组合物。

背景技术

[0002] 碳青霉烯类抗生素药物有着广泛的应用。从 1976 年硫霉素的发现至今,已相继发现和开发了一系列的新碳青霉烯类抗生素,如亚胺培南、帕尼培南、美洛培南、法洛培南、比阿培南和利替培南酯等。此类抗生素最主要的特点不仅是具有极强的抗菌活性,极广的抗菌谱,而且对多种 β -内酰胺酶高度稳定,对头孢菌素耐药菌仍能发挥强效的抗菌作用,细菌对该类药物和其他 β -内酰胺类抗生素不存在交叉耐药性。碳青霉烯类抗生素的开发应用,可望成为难治性重症感染的一线治疗药物。目前,临床上使用的均有较好的疗效。1976 年 Merck 公司从卡特利链霉菌中,发现了 1 个新的碳青霉烯类化合物,其能有效地穿透细胞,并对多种重要的 β -内酰胺酶稳定,具有广泛的抗菌活性,但其毒性较大,未用于临床。在此基础上,1985 年第 1 个碳青霉烯类抗生素亚胺培南-西司他丁在日本上市;1994 年帕尼培南在日本上市;同年由意大利开发美洛培南上市,2002 年比阿培南在日本开发上市。

[0003] 比阿培南的化学名称为:(1R, 5S, 6S)-2-[(6, 7-二氢-5H-吡唑[1, 2-a]并[1, 2, 4]三氮唑-6-基)]硫-6R-1-羟乙基]-1-甲基-碳酰青霉烯-3-羧酸盐。分子式为 $C_{15}H_{18}N_4O_4S$, 分子量为 350.40, 结构为:



比阿培南是一种新型胃肠外吸收的碳青霉烯类抗菌药,主要通过抑制细菌细胞壁合成达到抑菌目的,其可耐受多种 β -内酰胺酶的水解。较已上市的亚胺培南/西司他丁, β -甲基的引入,使比阿培南对肾脱氢肽酶 (DHP-I) 稳定,无须和肾脱氢肽酶 (DHP-I) 抑制剂联合用药;2 位侧链上的季铵阳离子结构,使其具有良好的外膜渗透性。具有广谱抗菌活性,有强大快速杀菌力,并具有良好的组织渗透性,药代动力学特性优良,药物不良反应轻微。临床上广泛应用于对比阿培南敏感的革兰阴性需氧菌、革兰阳性需氧菌和厌氧菌引起的急慢性感染。此外,比阿培南在治疗整形手术感染、妇科感染以及耳鼻喉感染时均具有很好的疗效。

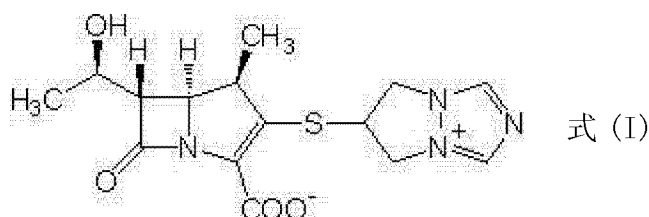
[0004] 目前没有任何文献报道晶态或多晶型的比阿培南,用于医药用途的比阿培南内盐为白色或类白色无定形粉末。溶于水,不溶于一般有机溶剂。而这种无定形物容易吸湿,这样得到的粉末,其晶型是不明确的。更确切地说,该粉末多半是无定形的,也可能含有不同晶型的混合物。即使偶然形成了单一的晶型,但怎样进行萃取并能够获得确定的形式,是不

清楚的。

[0005] 通常,具有相同化学组成但具有不同结晶结构和结晶形式的物质被称为“多晶型物”。已知的许多有机化合物都具有其多晶型物,这取决于重结晶溶剂和重结晶温度的不同,有时也受 pH 值和压力等因素的影响。对于药用化合物而言,其化学和物理稳定性表现的尤为重要,特别是在室温、潮湿和各种贮存条件下的稳定性,同时不同晶型的药用化合物在药效学上经常表现出不同的结果,所有这些性质在药物的商业发展过程中都具有重大意义。因此,研究那些更有利于药用特性的多晶型物意义重大。

发明内容

[0006] 本发明公开了如式 (I) 所示的 (1R, 5S, 6S)-2-[(6, 7-二氢-5H-吡唑[1, 2- α] 并[1, 2, 4]三氮唑-6-基)] 硫-6R-1-羟乙基]-1-甲基-碳酰青霉烯-3-羧酸盐(以下都称为比阿培南) I 晶形及其制备方法:



由于目前医药用途的比阿培南为无定形粉末,然而,制备药剂的前提是,对于存在不同晶型的活性化合物,用来制剂的是哪一种晶型,事先一定要清楚。此外,上述无定形的粉末是吸湿性的。无定形固体,特别是吸湿性固体,由于其松散而密度低,比较差的流动性能,所以进行药物加工时难以处理。另外,在实际生产中需要考虑到所生产的固体制剂中活性化合物的含量或稳定性、吸湿性固体的处理,必要时需要特殊的加工技术和设备,以实现可重现的结果。

[0007] 制药工业对于稳定的、形态均匀的高纯度活性成分这些成药所需的重要条件具有强烈的需求。从技术角度考虑,形态均匀的产物还有其他的优点。它们使得需要进行恒定过滤和干燥的产品制造过程成为可能。大规模地可以可重复地进行形态均匀的产物生产。形态均匀的产物更进一步的优点在于它们可以不需要特定条件而长期储存。

[0008] 因此,为了克服上述缺陷,本发明提供了一种比阿培南的新晶型,是 I 晶型。通过理论分析、实验研究发现,改变比阿培南结晶时水量、结晶溶剂的量、养晶时的方式,均会影响比阿培南的晶型。在研究过程中共制备了两种晶型的比阿培南,分别是 I 晶型和 II 晶型。通过对两种晶型的对比研究,发现它们的吸湿性、稳定性有明显的区别,而且 II 晶型存在多晶型现象,因此 I 晶型优于 II 晶型。

批号	晶型	吸湿性	杂质(0天)	杂质(加速试验3个月)
20100901	I	略有	0.19%	0.18%
20100902	I	略有	0.16%	0.17%
20100903	I	略有	0.18%	0.23%
20100904	II	极具	0.17%	0.72%
20100905	II	极具	0.19%	0.94%
20100906	II	极具	0.18%	0.87%

[0009] 由于比阿培南这些确定的 I 晶型的物理特性,特别是由于这些晶型的独特性能,

尤其是这种晶型改善了其吸湿性和稳定性,因而在药物制剂中易于加工处理。而且比阿培南 I 晶型的工艺非常适合工业化生产,其工艺简单,生产上易于出料、过滤,干燥时间短等优点,大大降低了生产成本。

[0010] 本发明还提供了制备比阿培南 I 晶型和 II 晶型的方法,通过制备这些晶型,能够得到本申请所需要特定晶型。

[0011] 本发明提供了一种制备比阿培南的 I 晶型的方法,该方法包括以下步骤:

A:溶解反应瓶内加入水 300~400ml,温度控制在 0~70℃后搅拌下加入比阿培南粗品 10g;

B:溶解后加入活性炭 1g,温度控制在 0~70℃,搅拌 20 分钟,过滤,滤液转到结晶反应瓶内;

C:搅拌下向结晶反应瓶内加入 500~1500ml 结晶溶剂和 0.1g 晶种进行结晶,结晶溶剂加毕后,缓慢降温,温度控制在 -20~70℃,搅拌养晶 1~3 小时;

D:过滤,用 50~100ml 有机溶剂进行洗涤,抽干后进行真空干燥得比阿培南结晶。

[0012] 所述结晶溶剂选自甲醇、丙醇、异丙醇、乙醚、乙腈、丙酮、甲酸乙酯、乙酸乙酯其中一种或二种或多种的混合溶剂。

[0013] 所述有机溶剂选自甲醇、丙醇、异丙醇、乙醚、乙腈、丙酮、甲酸乙酯、乙酸乙酯其中一种或二种或多种混合溶剂。

[0014] 本发明提供了一种制备比阿培南的 II 晶型的方法,该方法包括以下步骤:

A:溶解反应瓶内加入水 500~700ml,温度控制在 0~70℃后搅拌下加入比阿培南粗品 10g;

B:溶解后加入活性炭 1g,温度控制在 0~70℃,搅拌 20 分钟,过滤,滤液转到结晶反应瓶内;

C:搅拌下向结晶反应瓶内加入 1000~1500ml 结晶溶剂进行结晶,结晶溶剂加毕后静置,温度控制在 -20~70℃,养晶 1~3 小时;

D:过滤,用 50~100ml 有机溶剂进行洗涤,抽干后进行真空干燥得比阿培南结晶。

[0015] 所述结晶溶剂选自甲醇、丙醇、异丙醇、乙醚、乙腈、丙酮、甲酸乙酯、乙酸乙酯其中一种或二种或多种的混合溶剂。

[0016] 所述有机溶剂选自甲醇、丙醇、异丙醇、乙醚、乙腈、丙酮、甲酸乙酯、乙酸乙酯其中一种或二种或多种混合溶剂。

[0017] 根据本发明的更进一步的方面,提供了一种药物组合物,其含有比阿培南 I 晶型和一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂。

[0018] 根据本发明所述的药物组合物可以采用制药工业传统的方法制备。根据本发明的药物组合物可以胃肠外给药(如静脉内,腹膜内)。

[0019] 粉针剂可以通过将细粉状的活性组分直接制备或和细粉状的载体混和来制备。

[0020] 水制剂不仅可以全身使用例如注射或点滴,也可以局部使用如外用或喷洒。例如,本发明水制剂用作胃肠外给药药物,特别是用作治疗或预防细菌感染的药物。所述细菌感染包括葡萄球菌属、链球菌属、肺炎球菌、肠球菌属(屎肠球菌除外)、莫拉氏菌属、大肠菌、柠檬酸菌属、克雷伯氏菌属、肠杆菌属、沙雷氏菌属、变形杆菌属、流感嗜血杆菌、绿脓杆菌、放线菌属、消化链球菌属、拟杆菌属、普氏菌属、梭形杆菌属等的感染。

[0021] 胃肠外给药包括例如：静脉内、动脉内、皮下、肌肉内和腹膜内给药。其中静脉内给药是最主要的给药途径。最合适的剂量每 0.3g 比阿培南溶解于 100ml 生理盐水或葡萄糖注射液中静脉滴注。成人每日 0.6g，分 2 次滴注，每次 30~60 分钟。可根据患者年龄、症状适当增减给药剂量。但 1 天的最大给药量不得超过 1.2g。

附图说明

[0022] 图 1 表示 I 晶型比阿培南的 X 射线衍射图谱。

[0023] 图 2 表示 I 晶型比阿培南的红外图谱。

[0024] 图 3 表示 II 晶型比阿培南的 X 射线衍射图谱。

[0025] 图 4 表示 II 晶型比阿培南的红外图谱。

具体实施例

[0026] 以下举出实施例更具体地说明本发明，但本发明并不局限于这些实施例。

[0027] 实施例 1：比阿培南 I 晶型的制备

在溶解反应瓶内加入水 300ml，温度控制在 20℃ 后搅拌下加入比阿培南粗品 10g，溶解后加入活性炭 1g，温度控制在 40℃，搅拌 20 分钟，过滤，滤液转到结晶反应瓶内，搅拌下向结晶反应瓶内加入 800ml 结晶溶剂丙酮和 0.1g 晶种进行结晶，结晶溶剂加毕后缓慢降温至 20℃，继续搅拌养晶 2 小时，过滤，用 80ml 丙酮进行洗涤，抽干后进行真空干燥得比阿培南晶体 9.20 克。（收率 92.0%）。

[0028] 将该结晶作为样品，测定粉末 X 射线衍射（以下称为 XRD），获得图 1 所示的 X 射线衍射图谱。由该结果可知，X 射线衍射图中在 9.16 ± 0.02 , 18.10 ± 0.02 , 27.30 ± 0.02 2θ 出现 X 射线衍射峰，并且在 9.16 ± 0.02 , 11.98 ± 0.02 , 13.60 ± 0.02 , 15.00 ± 0.02 , 15.68 ± 0.02 , 16.36 ± 0.02 , 18.10 ± 0.02 , 18.76 ± 0.02 , 20.32 ± 0.02 , 20.76 ± 0.02 , 22.22 ± 0.02 , 24.00 ± 0.02 , 24.44 ± 0.02 , 25.18 ± 0.02 , 26.04 ± 0.02 , 27.30 ± 0.02 , 27.64 ± 0.02 , 28.36 ± 0.02 , 29.10 ± 0.02 , 29.88 ± 0.02 2θ 具有 X 射线衍射峰。所述晶型比阿培南的 X 射线衍射图见附图 1。

[0029] 将该结晶作为样品，测定比阿培南晶型的红外峰如下：

吸收峰(cm^{-1})	振动类型	吸收基团	吸收强度
3345	$\nu\text{O-H}$	羟基	中
3124	$\nu\text{C-H}$	吡唑环	中
2977	$\nu\text{C-H}$	甲基	中
1750	$\nu\text{C=O}$	羧基	强
1602	骨架	吡唑环	强
1561	骨架	吡唑环	中
1504	骨架	吡唑环	弱
1457	$\delta\text{C-H}$	甲基	中
1385	νCOO^-	羧基内盐	强
1336	$\delta\text{C-H}$	甲基	中
1285	δOH	羟基	强
1259	$\nu\text{C-S}$	硫醚	强
1157	$\nu\text{C-N}$	内酰胺	强
1082	$\nu\text{C-O}$	羟基	中
966	$\delta\text{C-H}$	吡唑环	中
656	$\gamma\text{C-H}$	吡唑环	弱

注： ν - 伸缩振动 δ - 面内弯曲振动 γ - 面外弯曲振动 ν_{as} - 不对称伸缩振动
 所述 I 晶型比阿培南的红外吸收光谱见附图 2。

[0030] 实施例 2：比阿培南 II 晶型的制备

在溶解反应瓶内加入水 500ml，温度控制在 20℃ 后搅拌下加入比阿培南粗品 10g，溶解后加入活性炭 1g，温度控制在 20℃，搅拌 20 分钟，过滤，滤液转到结晶反应瓶内，搅拌下向结晶反应瓶内加入 1500ml 结晶溶剂甲醇进行结晶，结晶溶剂加毕后，温度控制在 10℃，静置养晶 2 小时，过滤，用 80ml 甲醇进行洗涤，抽干后进行产品真空干燥得比阿培南晶体 9.11 克。（收率 91.1%）。

[0031] 将该结晶作为样品，测定粉末 X 射线衍射（以下称为 XRD），获得图 1 所示的 X 射线衍射图谱。由该结果可知，X 射线衍射图中在 9.02 ± 0.02 , 12.12 ± 0.02 , 18.12 ± 0.02 , 24.00 ± 0.02 , 27.26 ± 0.02 , 36.58 ± 0.02 2θ 出现 X 射线衍射峰，并且在 9.02 ± 0.02 , 12.12 ± 0.02 , 13.60 ± 0.02 , 15.00 ± 0.02 , 15.68 ± 0.02 , 16.34 ± 0.02 , 18.12 ± 0.02 , 18.76 ± 0.02 , 20.32 ± 0.02 , 20.76 ± 0.02 , 22.22 ± 0.02 , 24.00 ± 0.02 , 24.44 ± 0.02 , 25.18 ± 0.02 , 26.04 ± 0.02 , 27.26 ± 0.02 , 27.64 ± 0.02 , 28.34 ± 0.02 , 29.10 ± 0.02 , 35.38 ± 0.02 , 36.58 ± 0.02 2θ 具有 X 射线衍射峰。所述晶型比阿培南的 X 射线衍射图见附图 3。

[0032] 将该结晶作为样品，测定比阿培南晶型的红外峰如下：

吸 收 峰(cm^{-1})	振动类型	吸收基团	吸收强度
3345	$\nu\text{O-H}$	羟基	中
3124	$\nu\text{C-H}$	吡唑环	中
2977	$\nu\text{C-H}$	甲基	中
1750	$\nu\text{C=O}$	羧基	强
1602	骨架	吡唑环	强
1561	骨架	吡唑环	中
1504	骨架	吡唑环	弱
1457	$\delta\text{C-H}$	甲基	中
1385	νCOO^-	羧基内盐	强
1336	$\delta\text{C-H}$	甲基	中
1285	δOH	羟基	强
1259	$\nu\text{C-S}$	硫醚	强
1157	$\nu\text{C-N}$	内酰胺	强
1082	$\nu\text{C-O}$	羟基	中
966	$\delta\text{C-H}$	吡唑环	中
656	$\gamma\text{C-H}$	吡唑环	弱

注： ν - 伸缩振动 δ - 面内弯曲振动 γ - 面外弯曲振动 ν_{as} - 不对称伸缩振动
 所述 I 晶型比阿培南的红外吸收光谱见附图 4。

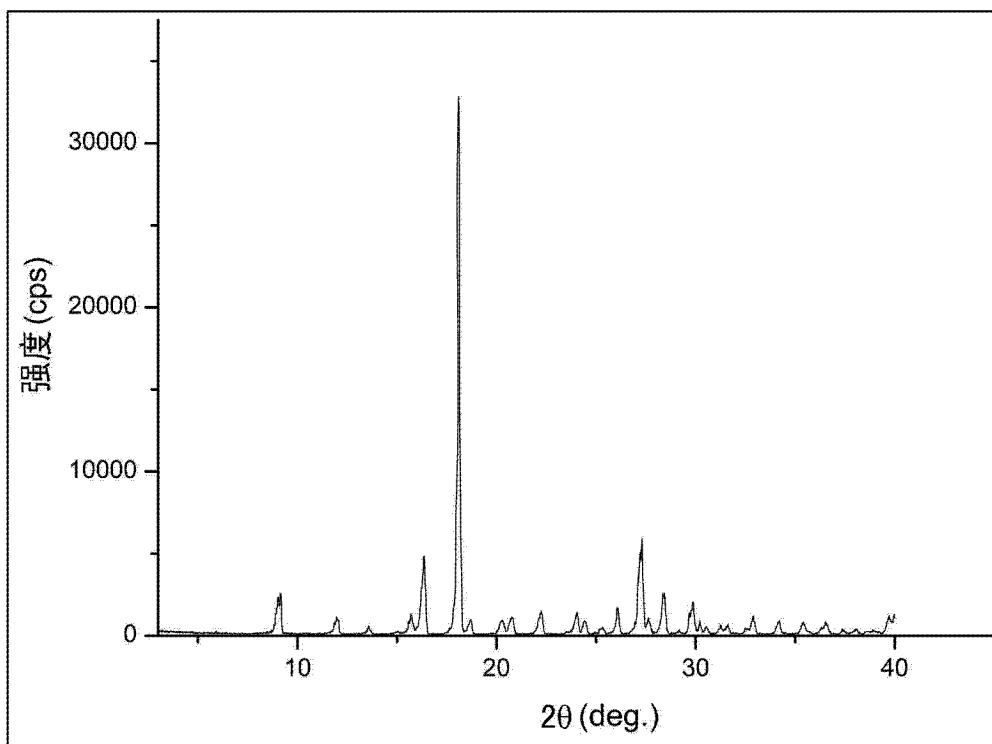


图 1

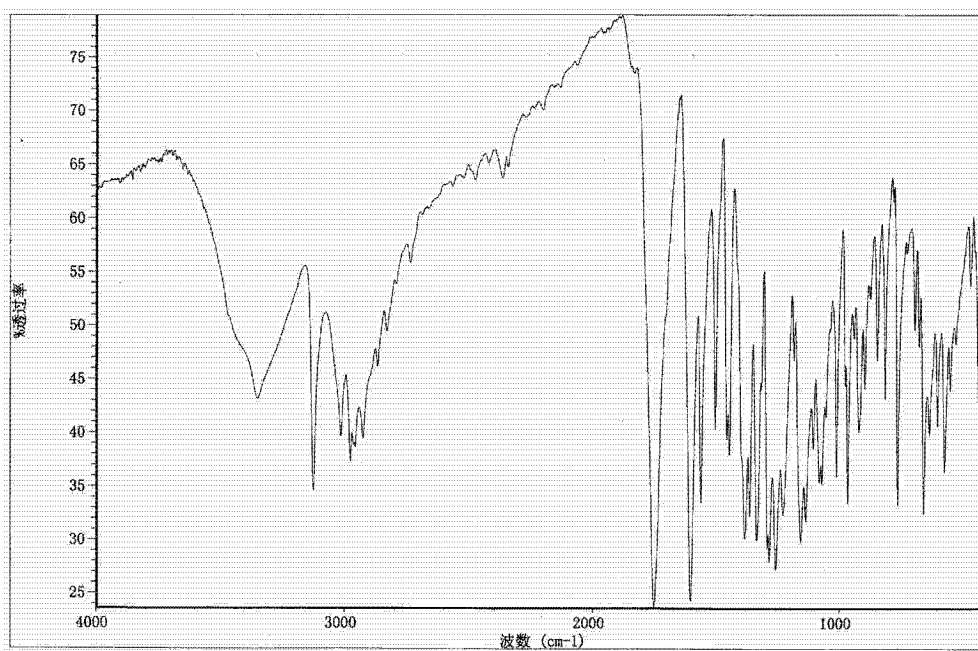


图 2

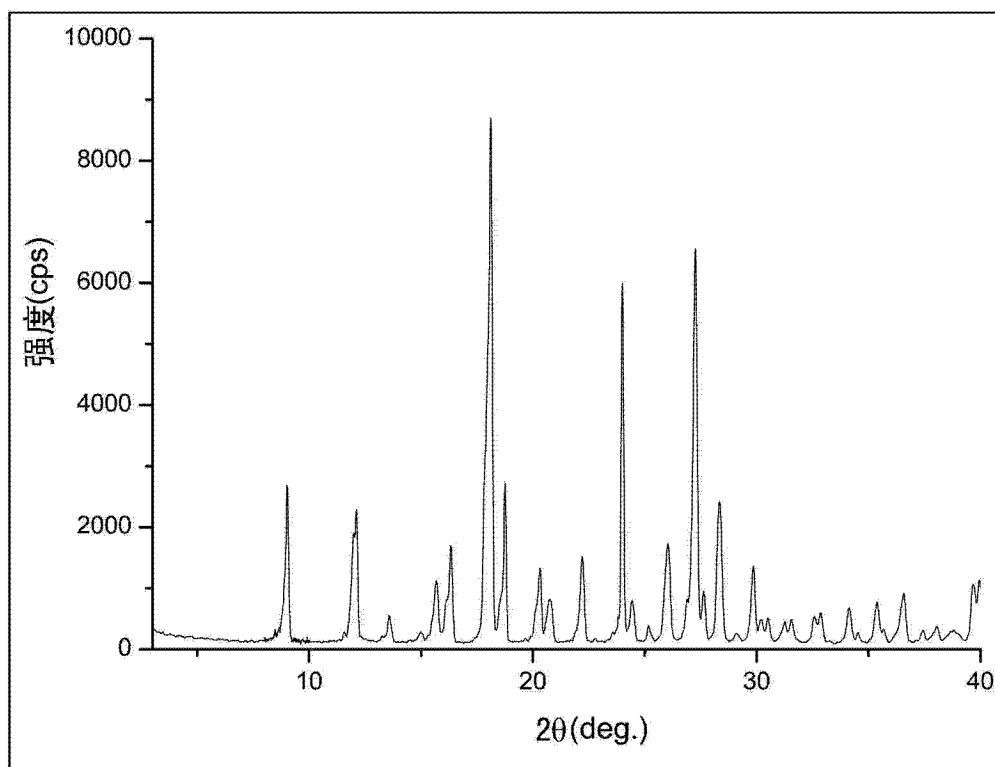


图 3

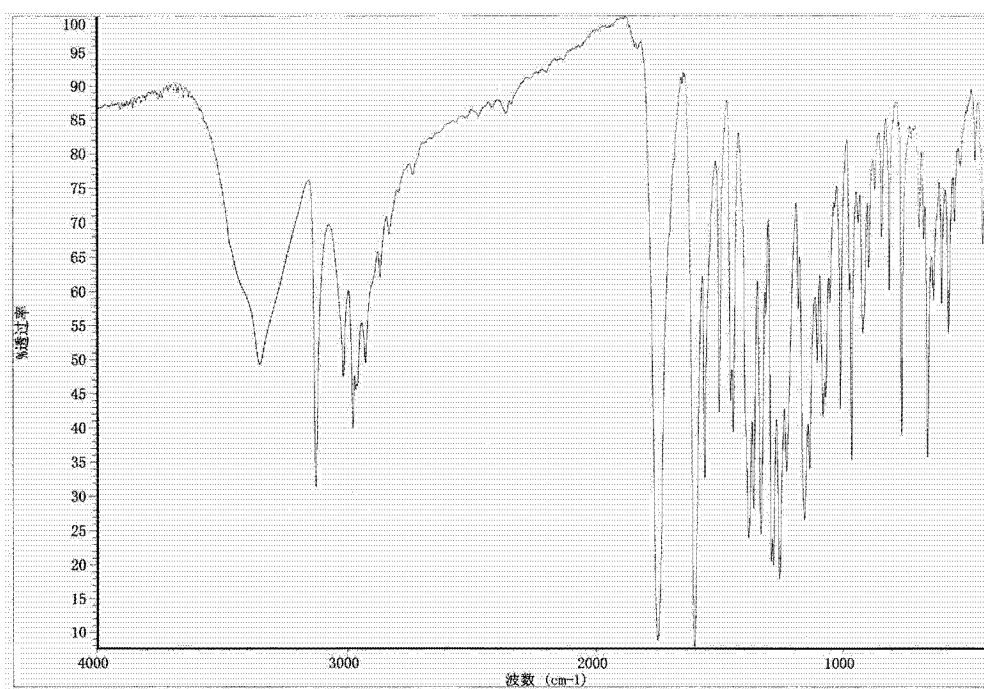


图 4