

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01820729.4

[51] Int. Cl.

C07D 477/20 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100384845C

[22] 申请日 2001.4.27 [21] 申请号 01820729.4

[30] 优先权

[32] 2000.10.27 [33] US [31] 09/698,808

[32] 2000.10.27 [33] US [31] PCT/US00/29869

[86] 国际申请 PCT/US2001/013794 2001.4.27

[87] 国际公布 WO2002/034750 英 2002.5.2

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.17

[73] 专利权人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·阿尔-德尼 W·A·亨克

K·J·伊利 A·卡尼克

H·帕特尔 S·D·雷诺

S·C·齐农蒂德斯

[56] 参考文献

CN1259949A 2000.7.12

WO9818800A 1998.5.7

US5952323A 1999.9.14

审查员 徐 赤

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 刘 冬

权利要求书 6 页 说明书 20 页

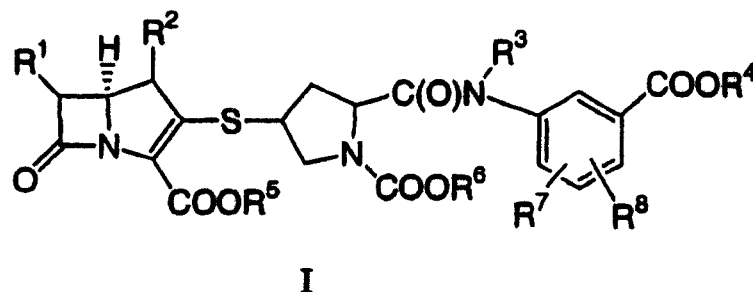
[54] 发明名称

制剂抗生素化合物的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备式(I)化合物或其可药用的盐、水合物或溶剂化物的稳定形式最终制剂产物方法,包括向碳青霉烯抗生素化合物的不稳定单钠加合物中加入合适的二氧化碳源。

1. 制备式 I 化合物或其可药用的盐、水合物或溶剂化物的最终制剂产物的方法:



其中,

R^1 为:

- (a) 1-羟基乙基,
- (b) 1-氟乙基, 或
- (c) 羟甲基;

R^2 和 R^3 独立地为:

- (a) 氢, 或
- (b) (C_1-C_6) -烷基;

R^4 , R^5 和 R^6 独立地为:

- (a) 氢,
- (b) (C_1-C_6) -烷基, 或
- (c) 碱金属或碱土金属, 其中所述碱金属或碱土金属为钠、钾、

锂、铯、铷、钡、钙或镁; 和

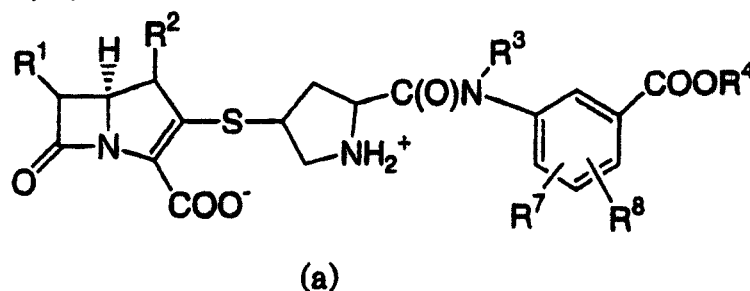
R^7 和 R^8 独立地为:

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) 氰基,
- (d) (C_1-C_6) -烷基,
- (e) 硝基,
- (f) 羟基,
- (g) 羧基,

- (h) (C_1-C_6) -烷氧基,
- (i) (C_1-C_6) -烷氧基羰基,
- (j) 氨基磺酰基,
- (k) (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基,
- (l) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基,
- (m) 氨基甲酰基,
- (n) (C_1-C_6) -烷基氨基甲酰基,
- (o) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基甲酰基,
- (p) 三氟甲基,
- (q) 磺酸,
- (r) 氨基,
- (s) (C_1-C_6) -烷基氨基,
- (t) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基,
- (u) (C_1-C_6) -烷酰基氨基,
- (v) (C_1-C_6) -烷酰基(N- (C_1-C_6) -烷基)氨基,
- (w) (C_1-C_6) -烷基磺酰基氨基, 或
- (x) (C_1-C_6) -烷基-S(O)_n, 其中 n 为 0-2;

该方法包括步骤:

- (1) 向反应器中加入 pH 范围 6.0-12.0 的二氧化碳源的溶液;
- (2) 向含二氧化碳源的溶液的反应器中加入碱和 作为活性成分的式 (a) 化合物:



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁷ 和 R⁸ 如上述式 (I) 中所定义, 维持 6.0-9.0 的 pH 值和 -3℃ 至 15℃ 的温度范围; 其中碱与活性成分的有效摩尔比量为 0.7 - 1.0;

- (3) 冷冻干燥步骤 (2) 的溶液, 得到式 I 化合物的最终制剂产

物，其中水含量低于10%。

2. 权利要求1的方法，其中的二氧化碳源选自二氧化碳、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、碳酸镁、碳酸锂、以及它们的混合物。

3. 权利要求2的方法，其中所述二氧化碳源是碳酸氢钠。

4. 权利要求3的方法，其中步骤(1)中二氧化碳源的量与活性成分的量成比例存在，其中二氧化碳源与活性成分的摩尔比为0.5 - 1.5。

5. 权利要求4的方法，其中步骤(1)中二氧化碳源的量与活性成分的量成比例存在，其中二氧化碳源与活性成分的摩尔比为0.8 - 1.2。

6. 权利要求5的方法，其中在步骤(1)中pH范围为7.0 - 9.0。

7. 权利要求6的方法，其中在步骤(1)中温度范围为-3℃至15℃。

8. 权利要求7的方法，其中的碱选自氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁、甲醇锂、甲醇钠、甲醇钾、甲醇钙、乙醇锂、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇锂、叔丁醇钠和叔丁醇钾。

9. 权利要求8的方法，其中的碱是浓度1N - 3N的氢氧化钠。

10. 权利要求1的方法，其中在步骤(2)中碱与活性成分的摩尔比为0.8 - 0.9。

11. 权利要求10的方法，其中在步骤(2)中pH范围为7.0 - 8.0。

12. 权利要求11的方法，其中在步骤(2)中温度范围为-1℃至5℃。

13. 权利要求12的方法，其中在步骤(2)中先加入碱，其后再加入活性成分。

14. 权利要求13的方法，其中在步骤(2)中温度范围为-1℃至5℃。

15. 权利要求14的方法，其中步骤(2)进一步包括用滴定剂滴定溶液，以维持溶液的pH在6.5 - 8.5范围内。

16. 权利要求15的方法，其中所述滴定剂选自氢氧化钠、氢

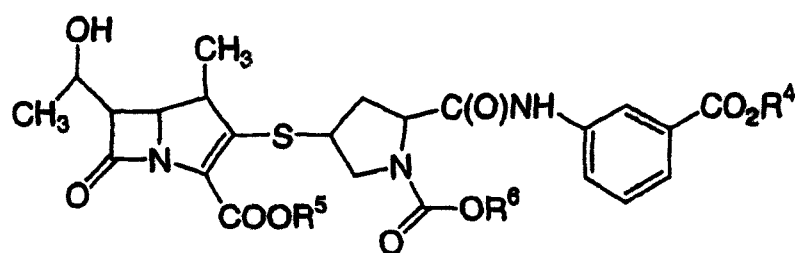
氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁、甲醇锂、甲醇钠、甲醇钾、甲醇钙、乙醇锂、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇锂、叔丁醇钠和叔丁醇钾。

17. 权利要求 16 的方法，其中最终制剂产物的水含量低于 5%。

18. 权利要求 1 的方法，其中步骤 (3) 一开始还进一步包括下列步骤：

- (a) 利用灭菌滤器，将最终制剂产物过滤到接受容器中；
- (b) 将上步的滤过最终制剂产物无菌过滤到无菌小瓶内；和
- (c) 在含最终制剂产物的过滤无菌小瓶上配置冷冻干燥塞子。

19. 制备式 Ia 化合物或其可药用的盐、水合物或溶剂化物的最终制剂产物的方法：



Ia

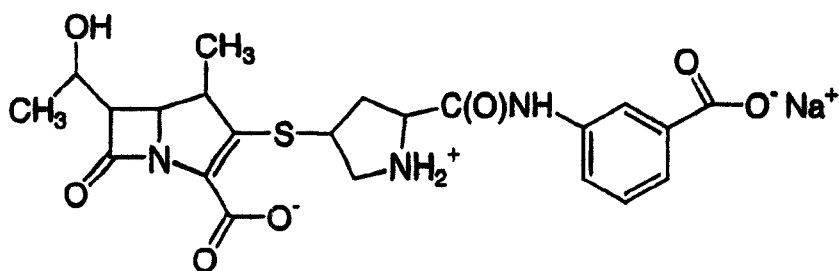
其中，

R^4 , R^5 和 R^6 独立地为：

- (a) 氢，
- (b) (C_1-C_6) -烷基，或
- (c) 碱金属或碱土金属，其中所述碱金属或碱土金属为钠、钾、锂、铯、铷、钡、钙或镁；

该方法包括步骤：

- (1) 向反应器中加入 pH 范围 6.0-12.0 的二氧化碳源的溶液；
- (2) 向含二氧化碳源的溶液的反应器中加入有效摩尔比量的碱与作为活性成分的式 (a)' 化合物：



(a)'

，维持 6.0-9.0 的 pH 值和-3℃至 15℃的温度范围；其中碱与活性成分的有效摩尔比量为 0.7 - 1.0；

(3) 冷冻干燥步骤(2)的溶液，得到式 I 化合物的最终制剂产物，其中水含量低于 10%。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述二氧化碳源选自二氧化碳、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、碳酸镁、碳酸锂、以及它们的混合物。

21. 权利要求 20 的方法，其中所述二氧化碳源是碳酸氢钠。

22. 权利要求 21 的方法，其中在步骤(1)中二氧化碳源的量与活性成分的量成比例存在，其中二氧化碳源与活性成分的摩尔比为 0.5 - 1.5。

23. 权利要求 22 的方法，其中在步骤(1)中二氧化碳源的量与活性成分的量成比例存在，其中二氧化碳源与活性成分的摩尔比为 0.8 - 1.2。

24. 权利要求 23 的方法，其中步骤(1)中的 pH 范围为 7.0 - 9.0。

25. 权利要求 24 的方法，其中步骤(1)中的温度范围为-3℃至 15℃。

26. 权利要求 19 的方法，其中的碱选自氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁、甲醇锂、甲醇钠、甲醇钾、甲醇钙、乙醇锂、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇锂、叔丁醇钠和叔丁醇钾。

27. 权利要求 26 的方法，其中的碱是浓度 1N - 3N 的氢氧化钠。

28. 权利要求 19 的方法，其中在步骤(2)中碱与活性成分的摩尔比为 0.8 - 0.9。

29. 权利要求 28 的方法,其中在步骤(2)中 pH 范围为 7.0-8.0.

30. 权利要求 29 的方法,其中在步骤(2)中温度范围为-1℃ 至 5℃.

31. 权利要求 30 的方法,其中在步骤(2)中先加入碱,其后再加入活性成分.

32. 权利要求 31 的方法,其中在步骤(2)中温度范围为-1℃ 至 5℃.

33. 权利要求 32 的方法,其中步骤(2)进一步包括用滴定剂滴定溶液,以维持溶液的 pH 在 6.5 - 8.5 范围内.

34. 权利要求 33 的方法,其中所述滴定剂选自氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁、甲醇锂、甲醇钠、甲醇钾、甲醇钙、乙醇锂、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇锂、叔丁醇钠和叔丁醇钾.

35. 权利要求 34 的方法,其中最终制剂产物的水含量低于 5%.

36. 权利要求 19 的方法,其中步骤(3)一开始还进一步包括下列步骤:

- (a) 利用灭菌滤器,将最终制剂产物滤过到接受容器中;
- (b) 将上步的滤过最终制剂产物无菌过滤到无菌小瓶内;和
- (c) 在含最终制剂产物的过滤无菌小瓶上配置冷冻干燥塞子.

制剂抗生素化合物的方法

相关申请介绍

本申请是2000年10月27日递交的美国专利申请号09/698,808的部分继续申请。

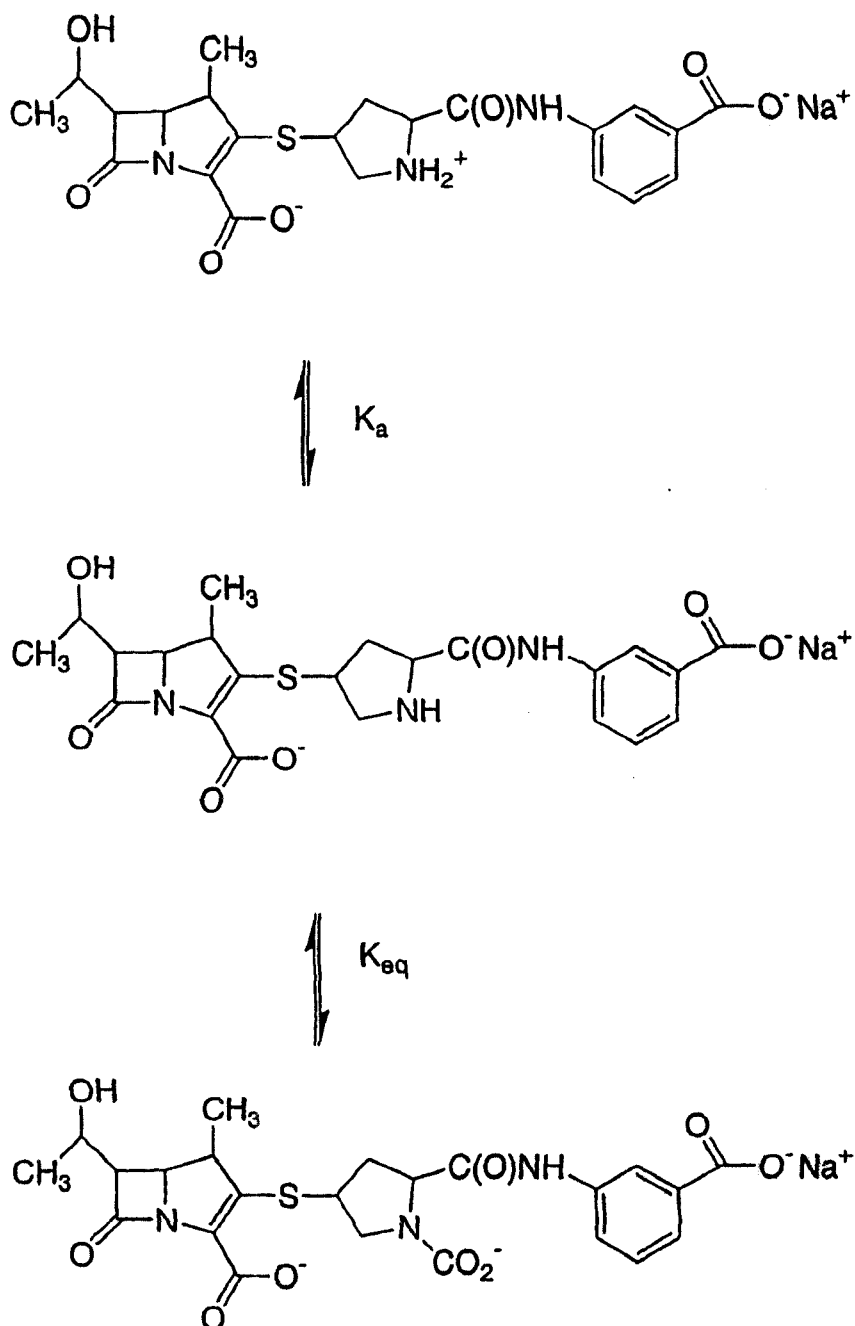
技术领域

本发明涉及制备抗生素化合物的稳定形式，特别是碳青霉烯抗生素组合物的方法。

背景技术

被进一步定义为碳青霉烯类的 β -内酰胺类抗生素是较大的一类抗生素，可用于治疗包括革兰氏阳性和阴性、需氧和厌氧菌引起的传染病。碳青霉烯最早是在1974年从发酵液中分离得到，且发现它们具有广谱抗菌活性。自这一发现之后，人们已进行了大量的研究来开发新的碳青霉烯衍生物，并且发表了数百篇专利和科学论文。市场上销售的碳青霉烯为亚胺培南(imipenem) (N-亚胺甲基硫霉素)，它具有广谱抗菌活性。这一化合物可用于治疗抗生素通常能治疗的任何疾病，例如用于治疗包括人在内的哺乳动物细菌感染。

已有报道称碳青霉烯的二聚作用可以通过在二氧化碳和碳青霉烯化合物的单钠盐之间形成可逆平衡加合物而被抑制，如下文所示，其中的 K_1 和 K_{eq} 是反应的平衡常数。



在批量抗生素产物如碳青霉烯类抗生素的制备过程中，药物化合物是用大量原料通过化学合成制备的。在大批量生产中碳青霉烯类抗生素化合物是以盐(如上所示单钠盐)的形式制得的，它们是结晶性差的固体，在环境条件下吸湿，并且在室温和冷藏温度下是不稳定的。由于此类化合物在高于约 -20°C 的温度下是不稳定的，因此批量化合物必须低温(约 -20°C)贮存以避免降解形成二聚物或开环副产物。尽管批量制得的不稳定碳青霉烯类化合物可以在低温下长时间贮存，但在用作一天

一次静脉(IV)或肌内(IM)给药用抗微生物剂之前必须转化为稳定的制剂。

已报道的若干制备碳青霉烯抗生素化合物的方法的缺点都是教导如何在最终制剂和生产过程中获得稳定形式的碳青霉烯抗生素。具体讲,它们没有教导如何实现含盐碳青霉烯化合物向制剂的转化,这种制剂在给药于患者时显示出可接受的固态和再组稳定性需要的降解水平。

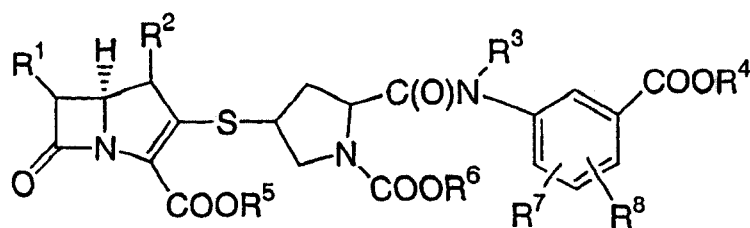
例如,Almarsson等(WO 98/18800)公开了一种通过用二氧化碳源羧化吡咯烷基氨基酸来稳定碳青霉烯抗生素的方法,但没有教导在其配制过程中获得稳定形式碳青霉烯所必需的步骤。

Zimmerman等(USP 5,952,323)描述了一种通过加入二氧化碳源稳定碳青霉烯化合物的方法,但其中也没有提供如何在最终组合物中获得稳定形式二氧化碳加合物的内容。

鉴于上面所述,本发明的目的是提供配制稳定抗生素化合物,特别是碳青霉烯抗生素的最终产物的方法,这种产物用于治疗传染病,包括革兰氏阳性和阴性、需氧和厌氧菌引起的传染病。本发明的另一目的是提供制备碳青霉烯抗生素最终制剂产物的新方法,这种产物在给药时具有可接受的降解水平、固态稳定性和溶液稳定性。

发明概述

本发明涉及制备式 I 化合物或其可药用的盐、水合物或溶剂化物的最终制剂产物的方法:



I

其中

R¹ 为:

(a) 1-羟基乙基,

(b) 1-氟乙基, 或

(c) 羟甲基;

R^2 和 R^3 独立地为:

(a) 氢, 或

(b) (C_1-C_6) -烷基;

R^4 , R^5 和 R^6 独立地为:

(a) 氢,

(b) (C_1-C_6) -烷基, 或

(c) 碱金属或碱土金属, 其中所述碱金属或碱土金属为钠、钾、锂、铯、铷、钡、钙或镁; 和

R^7 和 R^8 独立地为:

(a) 氢,

(b) 卤素,

(c) 氰基,

(d) (C_1-C_6) -烷基,

(e) 硝基,

(f) 羟基,

(g) 羧基,

(h) (C_1-C_6) -烷氧基,

(i) (C_1-C_6) -烷氧基羰基,

(j) 氨基磺酰基,

(k) (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基,

(l) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基,

(m) 氨基甲酰基,

(n) (C_1-C_6) -烷基氨基甲酰基,

(o) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基甲酰基,

(p) 三氟甲基,

(q) 磺酸,

(r) 氨基,

(s) (C_1-C_6) -烷基氨基,

(t) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基,

(u) (C_1-C_6) -烷酰基氨基,

(v) (C_1-C_6) -烷酰基 $(N-(C_1-C_6)$ -烷基)氨基,

(w) (C_1-C_6) -烷基磺酰基氨基, 或

(x) (C_1-C_6) -烷基-S(O) $_n$, 其中 n 为 0-2;

该方法包括步骤:

(1) 向反应器中加入 pH 范围约 6.0-约 12.0 的二氧化碳源的溶液;

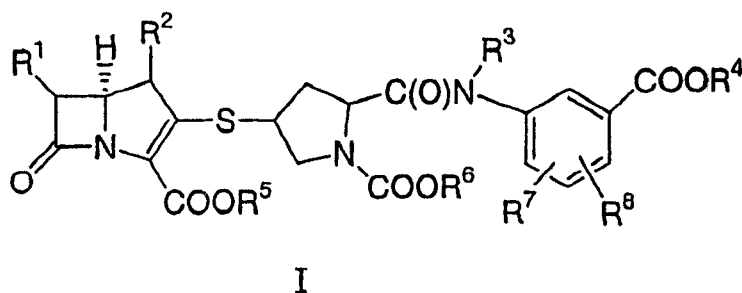
(2) 向含二氧化碳源的溶液的反应器中加入有效摩尔比量的碱与活性成分, 维持约 6.0-约 9.0 的 pH 和约 -3℃-约 15℃ 的温度范围;

(3) 冷冻干燥步骤(2)的溶液, 得到式 I 化合物的最终制剂产物, 其中水含量低于约 10%。

发明详述

本发明涉及制备碳青霉烯化合物在其最终制剂和生产过程中的稳定形式的方法。具体讲, 本发明涉及制备碳青霉烯抗生素的稳定化二氧化碳加合物的方法, 包括在适当反应条件下向碳青霉烯抗生素的不稳定盐形式(特别是碳青霉烯的单钠盐)中加入合适的二氧化碳源。碳青霉烯抗生素制剂的二氧化碳加合物稳定形式适用于治疗哺乳动物患者的细菌感染, 可以通过静脉内或肌内给药。

本发明涉及制备式 I 化合物或其可药用的盐、水合物或溶剂化物的最终制剂产物的方法:



其中

R^1 为:

(a) 1-羟基乙基,

(b) 1-氟乙基, 或

(c) 羟甲基;

R^2 和 R^3 独立地为:

- (a) 氢, 或
- (b) (C_1-C_6) -烷基;

R^4 , R^5 和 R^6 独立地为:

- (a) 氢,
- (b) (C_1-C_6) -烷基, 或
- (c) 碱金属或碱土金属, 其中所述碱金属或碱土金属为钠、钾、锂、铯、铷、钡、钙或镁; 和

R^7 和 R^8 独立地为:

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) 氰基,
- (d) (C_1-C_6) -烷基,
- (e) 硝基,
- (f) 羟基,
- (g) 羧基,
- (h) (C_1-C_6) -烷氧基,
- (i) (C_1-C_6) -烷氧基羰基,
- (j) 氨基磺酰基,
- (k) (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基,
- (l) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基,
- (m) 氨基甲酰基,
- (n) (C_1-C_6) -烷基氨基甲酰基,
- (o) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基甲酰基,
- (p) 三氟甲基,
- (q) 磺酸,
- (r) 氨基,
- (s) (C_1-C_6) -烷基氨基,
- (t) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基,
- (u) (C_1-C_6) -烷酰基氨基,
- (v) (C_1-C_6) -烷酰基(N- (C_1-C_6) -烷基)氨基,
- (w) (C_1-C_6) -烷基磺酰基氨基, 或

(x) (C_1-C_6) -烷基-S(O) $_n$, 其中 n 为 0-2;

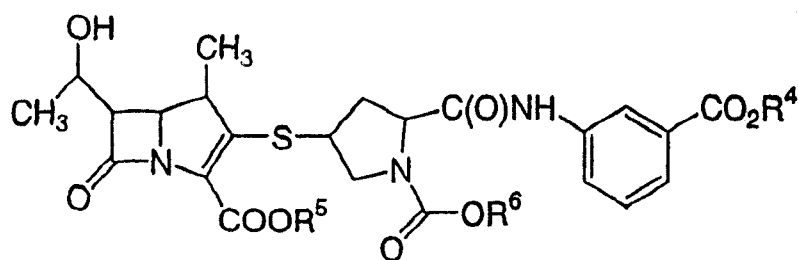
该方法包括步骤:

(1) 向反应器中加入 pH 范围约 6.0-约 12.0 的二氧化碳源的溶液;

(2) 向含二氧化碳源的溶液的反应器中加入有效摩尔比量的碱与活性成分, 维持约 6.0-约 9.0 的 pH 值和约 -3℃-约 15℃ 的温度范围;

(3) 冷冻干燥步骤(2)的溶液, 得到式 I 化合物的最终制剂产物, 其中水含量低于约 10%。

本发明的优选实施方案是制备式 Ia 化合物或其可药用的盐、水合物或溶剂化物的制剂产物的方法:



Ia

其中,

R^4 , R^5 , 和 R^6 独立地为:

- (a) 氢,
- (b) (C_1-C_6) -烷基, 或
- (c) 碱金属或碱土金属, 其中所述碱金属或碱土金属为钠、钾、锂、铯、铷、钡、钙或镁;

该方法包括步骤:

(1) 向反应器中加入 pH 范围约 6.0-约 12.0 的二氧化碳源的溶液;

(2) 向含二氧化碳源的溶液的反应器中加入有效摩尔比量的碱与活性成分, 维持约 6.0-约 9.0 的 pH 和约 -3℃-约 15℃ 的温度范围;

(3) 冷冻干燥步骤(2)的溶液, 得到式 I 化合物的最终制剂产

物，其中水含量低于约 10%。

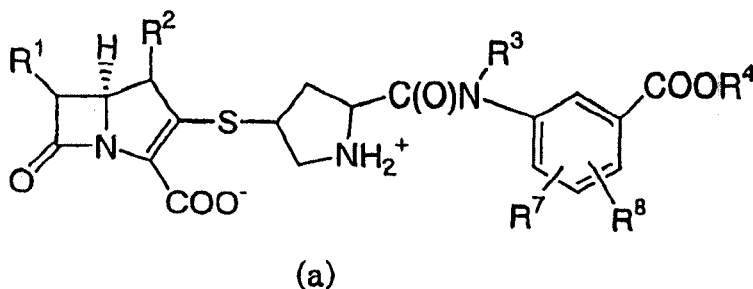
上述本发明方法的一个方面涉及其中的二氧化碳源选自二氧化碳、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、碳酸镁、碳酸锂、以及它们的混合物。优选的二氧化碳源是碳酸氢钠。

另一方面，在上述本发明方法中，步骤(1)中二氧化碳源的量与活性成分的量成比例存在，其中二氧化碳源与活性成分的摩尔比为约 0.5 - 约 1.5，优选约 0.8 - 约 1.2。

又一方面，在上述本发明方法中，步骤(1)中的 pH 范围为约 7.0 - 约 9.0。

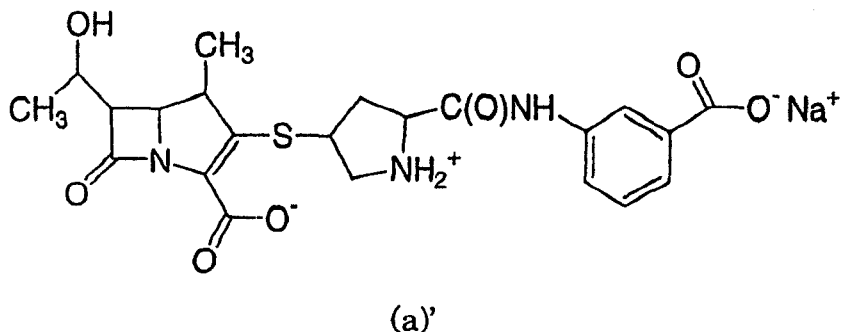
再一方面，在上述本发明方法中，步骤(1)中的温度为约 -3℃ - 约 15℃。

再一方面，上述本发明方法中的活性成分为式(a)化合物：



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 和 R^8 如上定义。

再一方面，上述本发明方法中的优选活性成分是式(a)'化合物：



另一方面，上述本发明方法中的碱选自氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁、甲醇锂、甲醇钠、甲醇钾、

甲醇钙、乙醇锂、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇锂、叔丁醇钠和叔丁醇钾。

又一方面，上述本发明方法中的碱是浓度约 1N - 约 3N 的氢氧化钠。

再一方面，上述本发明方法的步骤(2)中碱与活性成分的有效摩尔比量为约 0.7 - 约 1.0。

再一方面，上述本发明方法的步骤(2)中碱与活性成分的摩尔比为约 0.8 - 约 0.9。

再一方面，上述本发明方法步骤(2)中的 pH 范围为约 7.0 - 约 8.0。

再一方面，上述本发明方法步骤(2)中的温度范围为约 -1℃ - 约 5℃。

再一方面，在上述本发明方法的步骤(2)中，先加入碱，其后加入活性成分。

再一方面，上述本发明方法步骤(2)中的温度范围为约 -1℃ - 约 5℃。

再一方面，在上述本发明方法中，步骤(2)进一步包括用滴定剂滴定溶液，以维持溶液的 pH 在约 6.5 - 约 8.5 范围内。

再一方面，上述本发明方法中所述滴定剂选自氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁、甲醇锂、甲醇钠、甲醇钾、甲醇钙、乙醇锂、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇锂、叔丁醇钠和叔丁醇钾。

再一方面，上述本发明方法的最终制剂产物的水含量低于约 5%。

再一方面，在上述本发明方法中，步骤(3)一开始还进一步包括下列步骤：

- (a) 利用灭菌滤器，将最终制剂产物滤过到接受容器中；
- (b) 将上步滤过最终制剂产物无菌过滤到无菌小瓶内；和
- (c) 在含最终制剂产物的过滤无菌小瓶上配置冷冻干燥塞子。

进一步应当理解，上述取代基应包括下述定义，而且除另有说明或指示外，这些定义将适用于全篇说明书与权利要求书。

本文所用术语“烷基”包括具有指定碳原子数的直链、支链或环状构型烷基。“烷基”实例包括但不限于：甲基(Me)，乙基(Et)，丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二

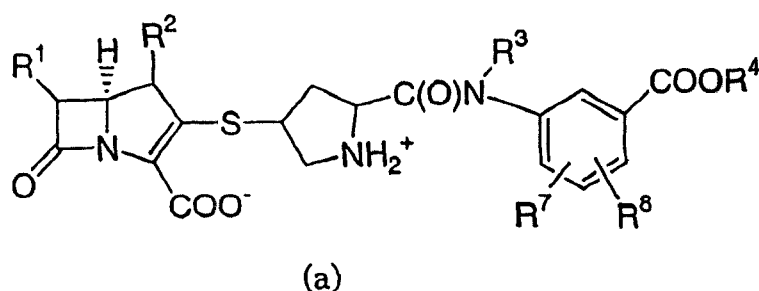
烷基, 以及它们的异构体例如异丙基(i-Pr)、异丁基(i-Bu)、仲丁基(s-Bu)、叔丁基(t-Bu)、异戊烷、异己烷等等。

术语“烷氧基”是指通过氧桥连接的具有指定碳原子数的烷基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。

术语“卤素”或“卤”是指氟、氯、溴和碘。

本文所用术语“1摩尔当量”被定义为每1摩尔活性成分(或活性药物)使用1摩尔二氧化碳源, 其中二氧化碳源包括二氧化碳、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、碳酸镁、碳酸锂、以及它们的混合物。

术语“活性成分”, 亦称为“批量药物”、“批量活性药物”、“批量活性 β -内酰胺”或“批量活性碳青霉烯”, 是指从冷藏库中取出的实际不稳定的 β -内酰胺, 碳青霉烯和/或碳青霉烯的碱金属盐或碱土金属盐的量。优选的活性成分为式(a)化合物:



其中

R¹ 为:

- (a) 1-羟基乙基,
- (b) 1-氟乙基, 或
- (c) 羟甲基;

R² 和 R³ 独立地为:

- (a) 氢, 或
- (b) (C₁-C₆)-烷基;

R⁴, R⁵ 和 R⁶ 独立地为:

- (a) 氢,

(b) (C_1-C_6) -烷基, 或

(c) 碱金属或碱土金属, 其中所述碱金属或碱土金属为钠、钾、锂、铯、铷、钡、钙或镁; 和

R' 和 R'' 独立地为:

(a) 氢,

(b) 卤素,

(c) 氰基,

(d) (C_1-C_6) -烷基,

(e) 硝基,

(f) 羟基,

(g) 羧基,

(h) (C_1-C_6) -烷氧基,

(i) (C_1-C_6) -烷氧基羰基,

(j) 氨基磺酰基,

(k) (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基,

(l) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基,

(m) 氨基甲酰基,

(n) (C_1-C_6) -烷基氨基甲酰基,

(o) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基甲酰基,

(p) 三氟甲基,

(q) 磺酸,

(r) 氨基,

(s) (C_1-C_6) -烷基氨基,

(t) 二- (C_1-C_6) -烷基氨基,

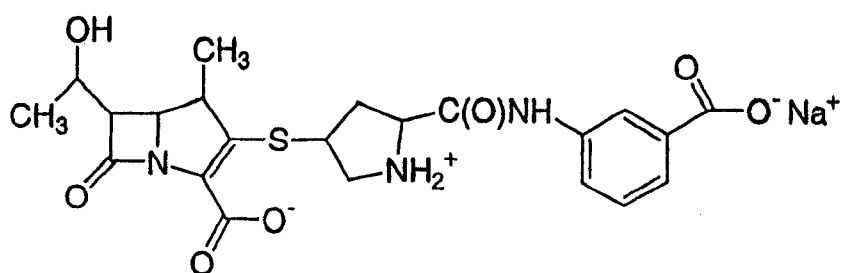
(u) (C_1-C_6) -烷酰基氨基,

(v) (C_1-C_6) -烷酰基 $(N-(C_1-C_6)$ -烷基) 氨基,

(w) (C_1-C_6) -烷基磺酰基氨基, 或

(x) (C_1-C_6) -烷基-S(O)_n, 其中 n 为 0-2;

最优选的活性成分为式 (a)' 化合物:



(a)'

本文所用术语“活性药物”被定义为 β -内酰胺，未稳定化和稳定化的碳青霉烯，以及含碱金属盐的碳青霉烯和含二氧化碳的碳青霉烯的实际量。

本文所用术语“适量”(“q. s.”)被定义为将每批重量或体积增加到指定总量所需的试剂量。举例来讲，q. s. 95% (wt%)是指将重量百分量增加到 95%重量(以 100%总重量为基础)所需的试剂量。

术语“固态稳定性”是指成品固体和冻干制剂(一种多孔性灰白色饼体)在约两年年底时给出处方剂量和标记剂量活性药物的能力。

术语“再组稳定性”是指成品固态和冻干制剂在适当稀释剂(即 0.9%注射用生理盐水, 1%利多卡因等)中制成的溶液给出处方剂量和标记剂量活性药物的能力。

本发明的分批法是在无菌条件下进行的，并且需要一些试剂和加工设备来制备优质药物制剂。本发明方法提供了碳青霉烯的碱金属盐(例如单钠盐)转化为二氧化碳加合物的高转化率，且副产物如二聚体和开环化合物的生成率低。反应参数与条件如二氧化碳-活性成分之比、碱-活性成分(活性批量碳青霉烯)的摩尔比、反应温度、溶液的 pH、适当搅拌速率、以及适当冻干参数对于获得优质药物最终制剂产物是关键的。

制备碳青霉烯的二氧化碳加合物的稳定静脉制剂之方法要求约 -3°C 至约 15°C ，优选约 -1°C 至约 5°C 的加工温度，且预冻干活性溶液的 pH 为约 6.0 - 约 12.0，优选约 7.0 - 约 9.0。该方法在无菌条件下进行。本发明方法中使用的所有试剂都满足美国药典与美国国家药集(United States Pharmacopeia and National Formulary)的标准，但另有说明除外。

制备本发明化合物的方法在下述制法与实施例中举例说明。它们用于说明目的，不得认作是对本文公开之发明的限制。

制法

在足量注射用水(WFI)中溶解足量氢氧化钠 NF 片制备约 1N - 约 3N 的氢氧化钠溶液。在加料氢氧化钠的同时不断地搅拌溶液以保证完全溶解。给混合器/反应器(200L 不锈钢夹套式容器)装夹套，在方法过程中冷却用以维持低温以防批量药物降解。在混合器/反应器上安装变速搅拌系统，用于确保批量药物完全溶解于溶液。通常向混合器/反应器中加入约 40%重量或 60%体积的 WFI 开始进行所述方法，并将水冷却到约 -3℃ 至约 15℃，优选约 -1℃ 至约 5℃ 的温度范围。为测定混合器/反应器中溶液的 pH，使用适当的 pH 与温度装置。pH 计通常用 pH 7.0 和 10.0 的缓冲溶液校准。为了在分批法过程中维持溶液的 pH 在需要的范围内，使用配备有泵的适当 pH 调节器系统来计量进入混合器/反应器中的氢氧化钠溶液。

待混合器/反应器中的 WFI 冷却之后，开始搅拌以防止 pH、温度、以及各种试剂和批量抗生素药物的浓度局部化。在连续搅拌 WFI 情形下向混合器/反应器中加入足量二氧化碳源如碳酸氢钠和/或碳酸钠，以获得约 1 摩尔当量(二氧化碳源与活性成分的摩尔比为约 0.5 - 约 1.5，优选约 0.8 - 约 1.2)的最终制剂浓度。搅拌溶液直至二氧化碳源如碳酸盐完全溶解。测定溶液的 pH 以确保在约 3℃ - 约 15℃ 的温度下为约 6.0 - 约 12.0，优选约 7.0 - 约 9.0。优选在开始加入批量药物之前就先确定温度与 pH。从约 -20℃ 或更低温度的冷藏装置中取出不稳定的批量碳青霉烯类药物，融化至约 5℃ - 约 25℃ 的温度，历时 1 小时。称取足量的批量药物以提供约 200g 活性药物(按游离酸计)/升制剂的碳青霉烯最终制剂浓度。

在向混合器/反应器中加入批量活性碳青霉烯的过程中不断搅拌碳酸盐溶液。一般来讲，在向溶液中加入批量药物的初期以较低搅拌速率搅拌，随着溶液中批量药物数量的增加，可成比例地增大搅拌速率。搅拌的主要目的是保证批量药物完全溶于溶液。如果需要，在加入批量药物时向混合器/反应器中加入氢氧化钠溶液以维持溶液的 pH 为约 6.0 - 约 9.0，优选约 7.0 - 约 8.0。批量药物通常以恒定速率缓慢加到混合器/反应器中，加料时间约 30 分钟 - 约 90 分钟，用以提

高溶解性。在批量药物加料完后再搅拌溶液数分钟以确保完全溶解。用 WFI 调整适量(q. s.)的每批重量至最终制剂重量的约 95%重量, 如果需要, 同时维持温度在约-1℃和约 5℃之间。进一步用氢氧化钠滴定 10 分钟-20 分钟, 以确保碱(NaOH)与批量活性药物的摩尔比在约 0.7-约 1.0 范围内, 优选约 0.8-约 0.9。最后, 在中速搅拌下用 WFI 调整批料重量至其最终重量的 100%重量。

随后, 通过约 0.2 μ m - 约 0.25 μ m 的无菌滤器过滤溶液。当在混合器/反应器中以较大批量(通常约 10L - 约 200L)进行时, 密封混合器, 加压开始过滤。过滤可以通过在没有可加压的混合器存在下用合适的泵将溶液泵过无菌滤器的方式进行或者通过加压适当气体进行过滤。接受容器应当是无菌的, 并且被冷却到约-3℃-约 15℃的温度。滤过制剂溶液的密度在约 0℃-约 5℃下一一般为约 1.0 g/mL 至约 1.2 g/mL。为简化制备步骤优选冷冻干燥已完成的制剂。然而, 溶液可以成批冻干, 并将所得粉末装入包装物中备用。如果冻干操作在小瓶内进行, 则可以将滤过制剂灌注到小瓶中, 用干燥无菌硅化冻干塞子部分密封。下列实施例使用常规的 20mL 小瓶和 15mL ADD-Vantage™ 小瓶。这些小瓶在规定指标灌注条件下灌注, 然后置于预冷至约-40℃至约-45℃(典型的为约-40℃)的低压冻干器盘架上。尔后对小瓶进行适宜的冷冻干燥循环。

对于不同小瓶, 这里使用的冷冻干燥循环见下面实施例说明。一般来讲, 所述循环要求小瓶在约-40℃均热处理约两小时, 然后以约 0.5℃/分钟的速率加热到约-25℃至约-15℃盘架温度的温度范围。温度常维持在约-25℃至约-15℃, 低压冻干器腔室的压力在约 80 毫托下维持约 48 小时-约 60 小时。以 0.1℃/分钟的速率加热小瓶至约 10℃盘架温度, 然后再以约 0.5℃/分钟的速率加热到约 40℃盘架温度, 并在约 80 毫托或更低的压力下于 40℃保持长达约 3 小时。然后以约 0.5℃/分钟的速率加热小瓶至约 60℃盘架温度, 并在约 80 毫托或更低压力下在其中保持约 3 小时-约 10 小时。之后冷却盘架到室温(约 20℃ - 30℃)。在从低压冻干器中取出之前, 小瓶在约 0.9 巴/700 托或更低压力的部分真空下完全密封。这些小瓶在不高于约 25℃的温度下贮存备用。

实施例 1

室温、常压下,将20g氢氧化钠NF片搅拌溶于250mL注射用水(WFI)中制备2N氢氧化钠溶液。用pH 7和pH 10缓冲液校准贝克曼pH探针。在配置夹套冷却器和搅拌器的Kontes 317000-1000,一升玻璃混合器/反应器中加入预冷至约5℃的400 mL WFI (大约每批总体积的50%)。随后在混合器/反应器中溶解28.0g碳酸氢钠,并将混合器/反应器的温度保持在约1℃ - 约5℃的温度,pH约8.1 - 约8.5。

将大约160g水含量约17.0%重量的游离酸(根据碳青霉烯的单钠盐计算求出)从-20℃融化至室温,历时约30分钟。将批量药物分成十等份,与2N NaOH溶液一起逐步加到碳酸氢钠溶液中,历时约60分钟,以确保完全溶解。为减少pH的局部化,利用Masterflex蠕动泵通过16码管道(size 16 tubing)和1英尺长x 1/16英寸直径不锈钢浸渍管将2N氢氧化钠溶液计量加到混合器/反应器的液面下。在加料批量药物与NaOH的过程中不断搅拌制剂溶液。将溶液温度保持在约1℃ - 约6℃之间,并通过加氢氧化钠溶液维持pH在约7.8调定点(set point)。在批量药物加完之后,维持温度在约-1℃至5℃之间,用WFI调整每批重量至最终重量的95%,生成批量药物-碳酸氢钠溶液。在另外搅拌批量药物-碳酸氢钠溶液20分钟的同时,用2N氢氧化钠进行滴定,使氢氧化钠-批量药物的摩尔比达到约0.93。每批料液的最终重量用在约-1℃-约5℃下冷冻的WFI调整到100%总量,并另搅拌约5分钟。药物的完全加入及混合的时间约102分钟,并且每批最终重量约为888.0g。

维持溶液的温度介于约-1℃至约5℃之间,利用蠕动泵用配有0.22μm滤器的Sterivex GV过滤装置滤过批量药物-碳酸氢钠溶液到无菌塑料容器内。之后随即用手工滤器将约6.33g溶液灌注到20mL常规小瓶内,并冷冻小瓶至约-70℃。将这些小瓶用塞子部分塞住,置于预冷至约-40℃的Virtis低温冻干器的盘架上。然后按照下述循环操作低温冻干器:

- a) 在-40℃盘架温度下均热处理约两小时;
- b) 以约0.5℃/min的速率加热到约-20℃的盘架温度;
- c) 在约-20℃和约80毫托压力下保持约48小时;
- d) 以约0.1℃/min的速率加热至约10℃盘架温度;

- e) 以约 0.5℃/min 的速率加热至约 40℃盘架温度;
- f) 在约 40℃和约 80 毫托下保持约 3 小时;
- g) 以约 0.5℃/min 的速率加热至约 60℃盘架温度;
- h) 在约 60℃和约 80 毫托下保持约 3 小时;
- i) 冷却盘架至室温(约 20℃~30℃); 和
- j) 在约 0.9 巴/700 托的部分真空下用塞子塞紧。

最后, 从低温冻干器中取出这些小瓶作为最终制剂。表 1 给出了最终制剂产物的分析结果。

表 1: 制剂产物的分析

组分	g/L	g/o. 8L
碳青霉烯	200.0 ^a	160.0 ^a
碳酸氢钠	35.0	28.0
氢氧化钠 ^b	调节至 pH 7.8	调节至 pH 7.8
注射用水 ^c	适量 1.00L	适量 0.8L ^d

^a 按游离酸计

^b 在注射用水中稀释, 以 2N 溶液形式用于 pH 控制

^c 冷冻干燥过程中被除去

^d q. s. 0.89Kg, 基于 1.11g/mL 溶液密度

最终产物显示出约 1.91%w/w 的水含量。

表 2 说明本实施例生产稳定化碳青霉烯抗生素过程中收集的进行中样品的高效液相色谱(HPLC)结果(面积%)。

表 2: 过程中样品的 HPLC 分析

	碳青霉烯	总降解物	总二聚物	开环
	HPLC, 面积%			
批量药物	98.6	1.4	0.5	0.7
预过滤溶液	97.6	2.3	1.1	1.0
小瓶过滤结束	96.8	3.0	1.5	1.4
冻干产物	95.6	4.4	1.6	2.5

实施例 2

应用实施例 1 中描述的通用方法制备本实施例的制剂。除表 3 中所给的参数值外，在这两个实施例中使用相同的条件。最终产物显示出约 1.9%w/w 的水含量。表 4 说明本实施例生产稳定化碳青霉烯抗生素过程中收集的进行中样品的高效液相色谱 (HPLC) 结果 (面积%)。

表 3: 混合条件

药物加料时间 (min.)	30
总混合时间 (min.)	68
混合过程中 pH 调定点	7.4
NaOH/药物的摩尔比	0.83

表 4: 进行中样品的 HPLC 分析

	碳青霉烯	总降解物	总二聚物	开环
	HPLC, 面积%			
碳青霉烯	98.5	1.5	0.7	0.7
预过滤溶液	98	1.9	0.9	0.9
过滤结束	97.3	2.5	1.2	1.2
冻干产物	95.9	4.1	1.5	2.3

实施例 3 和 4

实施例 3 和 4 按照下面描述的基本相同方法进行，但表 5 中给出的参数除外。实施例 3 中使用的小瓶为常见的 20mL 小瓶，而实施例 4 中使用的小瓶则为 ADD-Vantage™ 15mL 小瓶。

表 5: 反应条件

参数	实施例 3	实施例 4
药物加料时间 (min.)	45	66
总混合时间 (min.)	114	134
药物加料过程中 pH 控制仪设定点	7.6	7.6
pH 调节过程中 pH 控制仪设定点	7.7	7.7
加入的 NaOH 与活性药物的摩尔比	0.85	0.87
过滤时间 (min.)	30	31
小瓶灌注时间 (min.)	203	157
低温冻干器循环时间 (min.)	65	78

为制备中试规模批量制剂, 通过将约 250g 氢氧化钠 NF 片溶于约 2000g WFI 中制备 2N 氢氧化钠溶液。搅拌下冷却溶液至室温, 加入 WFI, 生成约 3406g 的最终溶液。然后利用 Isotemp 1028S 冷却器冷却氢氧化钠溶液至约 4℃。在 20L 不锈钢套层混合器/反应器中加料约 6.42kg WFI, 冷却溶液到约-1℃至约 5℃的目标温度。连接在 HD-PH-P pH 控制仪上的 pH 探针用 pH 7.0 和 pH 10.0 的缓冲液标准化。

在混合器/反应器中完全溶解约 448g 碳酸氢钠, 测得溶液的 pH 约为 8.3。将大约 2560g 未稳定化的批量药物(按游离酸计)从-20℃融化至室温, 历时约 1 小时, 然后分成 10 等份。将这 10 份批量药物加入到混合器/反应器中, 历时约 60 分钟, 与此同时通过 pH 控制仪加氢氧化钠溶液以维持批量药物的 pH 为约 7.6。批量药物加料完毕后再搅拌溶液 15 分钟, 用 2N NaOH 进行滴定以确认批量药物完全溶解。另搅拌 15 分钟后加入温度约 0℃ - 约 8℃的注射用水, 使溶液量达到总重量的约 97%(基于 100 总重量百分数)。在继续搅拌溶液的同时, 用 2N NaOH 调节 pH 至约 7.7 以保证碱(NaOH)与批量药物的摩尔比在约 0.8 - 约 0.9 的范围内。在另搅拌 5 分钟的同时, 通过加约 0℃ - 约 8℃的 WFI 调整溶液的重量至每批最终重量的 100% 重量。然后密封混合器/反应器, 加压至约 15psig 开始过滤。溶液然后通过 Millipak 0.22μm 灭菌过滤器过滤到无菌接受容器内, 随后连续冷却到约-1℃至约 5℃的温度。过滤制剂溶液显示约 1.11g/mL 的密度(约 5℃时)。

将无菌制剂灌注到无菌玻璃小瓶(在 20 mL 常规小瓶中灌注

6.33g, 在 15mL ADD-Vantage™ 中灌注 5.77g)。灌注小瓶用干燥无菌硅化冷冻干燥塞部分塞紧, 置于预冷至约-45℃至约-40℃温度的低温冻干器盘架上。冻干步骤进行如下:

20mL 常规小瓶

- a) 在约-40℃ (约-45℃至-40℃) 冷冻干燥(1yo) 盘架温度均热处理至少两小时;
- b) 以约 0.5℃/分钟的速率加热至约-20℃盘架温度;
- c) 在约-20℃的盘架温度和约 80 毫托压力下保持约 48 小时;
- d) 以约 0.1℃/分钟的速率加热至约 10℃盘架温度;
- e) 以约 0.5℃/分钟的速率加热至 40℃盘架温度, 并在约 40℃和约 80 毫托下保持约 3 小时;
- f) 以 0.5℃/分钟的速率加热至约 60℃盘架温度, 并在约 60℃和约 80 毫托下保持约 3 小时;
- g) 卸下之前冷却盘架至室温(约 20℃ - 30℃); 和
- h) 在部分真空(指标约 0.9 巴/700 托)下用塞子塞紧。

ADD-Vantage™ 小瓶

- a) 在约-40℃ (约-45℃至-40℃) 低温冻干器盘架温度均热处理至少两小时;
- b) 以约 0.5℃/分钟的速率加热至约-20℃盘架温度;
- c) 在约-20℃盘架温度和约 80 毫托压力下保持约 54 小时;
- d) 以约 0.1℃/分钟的速率加热至约-10℃盘架温度, 并在约-10℃和约 80 毫托下保持约 4 小时; ;
- e) 以约 0.1℃/分钟的速率加热至 10℃盘架温度,
- f) 以 0.5℃/分钟的速率加热至约 40℃盘架温度, 并在约 40℃和约 80 毫托下保持约 3 小时;
- g) 以约 0.5℃/分钟的速率加热至约 60℃盘架温度, 并在约 60℃和约 80 毫托下保持约 3 小时;
- f) 卸下之前冷却盘架至室温(约 20℃ - 30℃); 和
- h) 在部分真空(指标约 0.9 巴/700 托)下用塞子塞紧。

在冻干步骤完成之后, 将含制剂的小瓶从冻干器中取出并加盖(常规小瓶使用反拉(flip-off)盖, 而 ADD-Vantage 小瓶使用 ADD-Vantage 盖)。这些小瓶随后贮存于约 25℃或低于 25℃的温度下。表 6

给出最终稳定化碳青霉烯抗生素制剂的分析结果。

表 6： 稳定化碳青霉烯抗生素的分析结果

组分	g/L	g/12.8L
碳青霉烯	200.0	2560
碳酸氢钠	35.0	448
氢氧化钠	调节至 pH 7.5	调节至 pH 7.5
WFI	适量 1.00L	适量 12.8L

表 7 总结了实施例 3 批量生产过程中收集的进行中样品的 HPLC 结果 (面积%)。

	碳青霉烯	总降解物	总二聚物	开环
	HPLC, 面积%			
批量碳青霉烯	99.2	0.7	0.4	0.3
预过滤溶液	97.6	2.2	1.0	1.2
小瓶过滤开始	96.9	3.0	1.6	1.4
小瓶过滤中间	96.3	3.0	1.6	1.4
小瓶过滤结束	95.7	4.3	2.5	1.7
冷冻干燥开始	95.5	4.4	1.7	2.5
冷冻干燥中间	95.2	4.6	1.9	2.5
冷冻干燥结束	94.7	5.2	2.3	2.7

用 NIR 测得实施例 3 和 4 的最终产物含水量分别为约 1.8%和约 2.1%。