

公告本

修正
91年2月1日
補充

申請日期	83.06.01
案 號	83105010
類 別	CON D 463/00.

A4
C4
(91年2月修正本)

492968

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明名稱	中 文	洛拉卡倍夫之晶形異丙醇酸鹽及將洛拉卡倍夫異丙醇酸鹽轉化成洛拉卡倍夫單水合物之方法
	英 文	CRYSTALLINE ISOPROPANOLATE FORM OF LORACARBET AND PROCESS FOR CONVERTING LORACARBET ISOPROPANOLATE TO LORACARBET MONOHYDRATE
二、發明人	姓 名	1. 威廉·卡爾·海林 2. 麥克·尤金·歐迪
	國 籍	1. 美國 2. 美國
	住、居所	1. 美國印第安那州拉法耶特市提伯街8413號 2. 美國印第安那州拉法耶特市奎瑞街3205-Q號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代 表 人 姓 名	雷羅·懷泰克

裝
訂
線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權
 美 1993.6.4 08/072,204

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

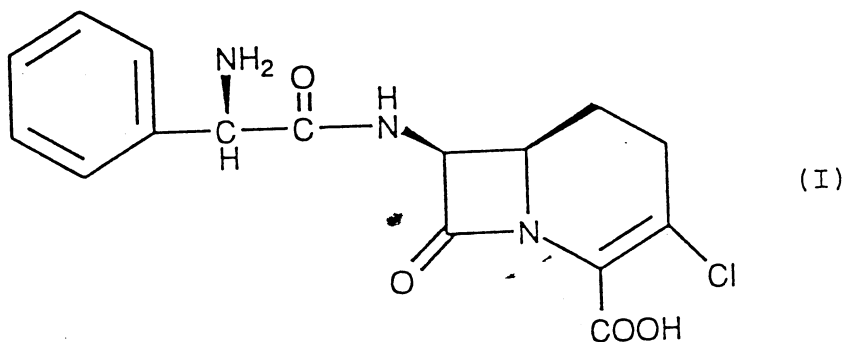
裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (I)

本發明關於晶形洛拉卡倍夫單水合物之製法。

式 (I) 之 β - 內醯胺抗生素



係已知有效口服活性抗生素，為已知之洛拉卡倍夫。該抗生素係描述於，例如，於1982年6月15日頒佈之 Hashimoto 等人之美國專利第4,335,211號。

上述化合物具許多形式，包括揭示於公告日為1989年4月12日之歐洲專利公開第0,311,366號之晶形單水合物形式。該化合物之其他已知溶劑合物則揭示於Eckrich 等人之美國專利第4,977,257號。洛拉卡倍夫之晶形二水合物形式則揭示於公告日為1990年5月23日之歐洲專利公開第0,369,686號。如該EPO申請案所示，該晶形單水合物可經由，首先將該二水合物懸浮於水中且經添加酸其後再以鹼調整pH值以實施溶解，或經添加鹼再添加酸而製得。

業經測知洛拉卡倍夫晶形單水合物係由極緩慢之過濾而得之微細“似頭髮”結晶。於過濾該單水合物時，該結晶傾於在過濾器介質上形成一片(mat)，此妨礙或降低濾瓶在完成過濾之能力，使得結晶必須以水清洗。因洛拉卡倍夫單水合物係中度溶於水(約10毫克/毫升)，此等清洗之需

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

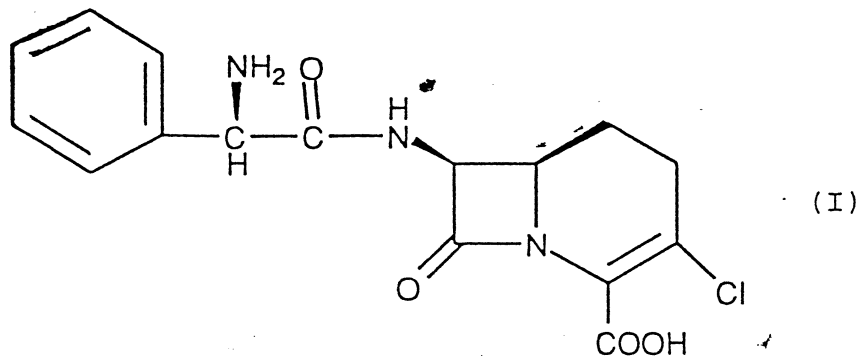
線

五、發明說明 (>)

要係使得產量減損。

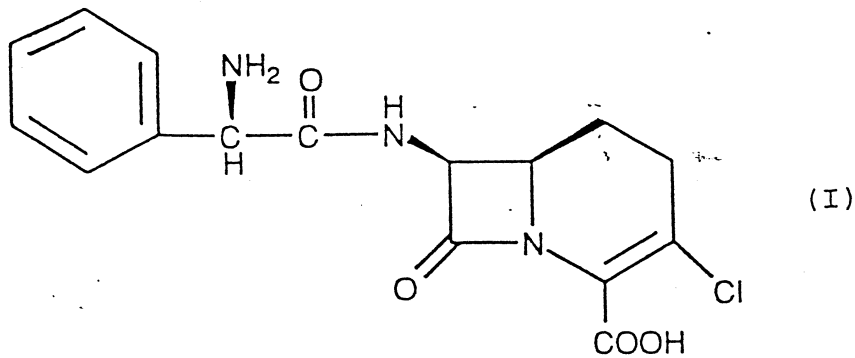
鑒於上述困難，所需者為以更有效方式（即，避免過濾該晶形單水合物）製備晶形洛拉卡倍夫單水合物之方法。

本發明係關於洛拉卡倍夫之晶形異丙醇溶劑合物。本發明亦提供式 (I) 化合物之晶形單水合物之製法，



該方法包括將式 (I) 化合物之晶形異丙酸鹽形式暴至約 50°C 至約 90°C 之溫度及約 60 至約 100% 之相對濕度。

本發明係關於式 (I) 化合物



之晶形異丙醇溶劑合物。

於本發明之式 (I) 溶劑合物中，該 C-2' 不對稱中心具 R 絕對構形。且，本發明溶劑合物且涵蓋式 (I) 化合物之兩性離子 (zwitterionic) 形式。

五、發明說明 (彡)

本發明之較佳具體實施例為具如下 X 射線粉末繞射圖式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(ㄐ)

異丙醇酸鹽

<u>--d--</u>	<u>--l/l,--</u>
12.4026	55.36
7.5680	100.00
6.7278	1.29
6.5450	1.71
6.0063	1.58
5.5590	1.37
5.3539	2.24
5.2350	1.67
4.9480	2.35
4.7082	2.67
4.5995	2.55
4.3208	3.50
4.2571	11.18
3.9657	8.14
3.9313	16.69
3.9056	14.04
3.8634	1.57
3.7704	7.64
3.6572	4.46
3.6319	4.69
3.5208	5.28
3.4257	1.66
3.3394	0.84
3.2530	1.07
3.2195	2.45
3.1787	4.00
3.0818	1.01
3.0203	2.70
2.9972	1.02
2.8850	7.52
2.7979	0.98
2.7699	3.28
2.7294	0.81
2.6378	3.18
2.5751	2.26

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

之洛拉卡倍夫之晶形異丙醇溶劑合物。

上述繞射圖式係於帕爾帖 (Peltier) 冷卻 Si(Li) 固態偵測器以銅輻射源獲得。設定管電位於 50 kV、管電流於 40 mA、膜裂縫為 0.06 mm 光柵、散射輻射膜為 1 mm 光柵、偵測膜為 0.1 mm 光柵、階段掃描儀器之掃描速率為 2.5 秒/階段、每階段 0.04 度 2θ 、且掃描範圍為 4.0 至 35.0 度 2θ 。以電子方式扣除背景、設定峰寬為 0.3 且峰檢索閾值為 3.0。

經發現，同時使用高相對濕度及高溫度可由該異丙醇酸鹽固態轉化成單水合物。此一發現係提供一避免經由過濾而分離單水合物之方法，因可經由形成該異丙醇酸鹽再將之進行固態轉化成單水合物而分離該單水合物。且毋需如前所述般地使用酸或鹼以自溶液中結晶該單水合物。

可經由業界所知之一般方式製得該異丙醇酸鹽。該異丙醇酸鹽可經由將任何形式之洛拉卡倍夫懸浮於異丙醇或水性異丙醇且形成一溶液而輕易製得。通常經由添加酸而得到溶液，雖然亦可經添加鹼而得一溶液。而後可經由於 20°C 至 25°C，使用酸 (如 HCl, HBr 或 H₂SO₄) 或鹼 (如三乙胺) 而調整 pH 值至約 5.8 至 6.2 而沉澱所欲之異丙醇酸鹽。通常經由過濾而收集該異丙醇酸鹽，且乾燥而得該異丙醇酸鹽。

由該異丙醇酸鹽至單水合物之固態轉化係發生於升高溫度 (約 50°C 至約 90°C) 及高相對濕度 (約 60 至約 100%) 之環境。較佳之溫度範圍為約 55 至約 65°C，較佳之濕度範圍為約 80 至約 100%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

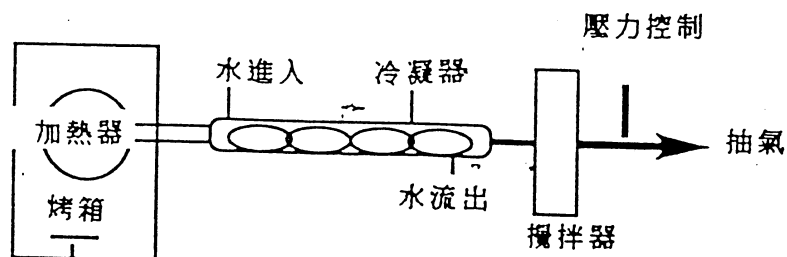
以顯微鏡方式，可觀得結晶於轉化過程中由異丙醇酸鹽變成單水合物。生成物料之 X 射線繞射圖式係極相當於單水合物參考圖式之 X 射線繞射圖式。

實驗部份實例 1洛拉卡倍夫異丙醇酸鹽

合併異丙醇(660.0毫升)、去離子水(67.0毫升)、洛拉卡倍夫雙(DMF)溶劑合物(50.0克)及氫氨酸(15.6克)且於20至25°C之溫度攪拌(若需要，可加入更多氫氨酸以完成溶解)。將去離子水(10毫升)及活性碳(2.0克)加至混合物中。攪拌燒瓶歷1小時。於至少2小時內將氨水(28%，12.6克)加至混合物中，以沉澱異丙醇酸鹽且過濾該混合物。以127.0毫升異丙醇及接著85.0毫升水清洗濾餅，於40-45°C抽氣烤箱中乾燥該濕濾餅而得標題產物。

實例 2洛拉卡倍夫單水合物

建立一Kugelrohr蒸餾設備，包括具時間正比於溫度之控制器之Kugelrohr烤箱、J型熱電偶、與定溫浴相連之300毫米球形冷凝管、一Kugelrohr蒸餾攪拌偵測器及一Buchi壓力控制器，如下所示。



五、發明說明(7)

將洛拉卡倍夫異丙醇酸鹽樣品注入該球形冷凝器，將去離子水(200克)注入1升、單頸、圓底燒瓶，將燒瓶置於Kugelrohr烤箱且與該冷凝器相連，將系統之壓力推至約300毫巴，以定溫浴加熱冷凝器之套層至75℃，加熱該Kugelrohr烤箱至65℃，進一步降低系統之壓力至250毫巴且於攪拌下對該異丙醇酸鹽施予100%相對濕度歷約6至8小時，冷卻烤箱及冷凝器至20-25℃，對系統抽氣至大氣壓，移出水合產物且置於40-45℃之抽氣烤箱，以輕微之氮氣掃過下抽氣而乾燥該產物整夜。

實例3

洛拉卡倍夫異丙醇酸鹽

將洛拉卡倍夫雙(DMF)溶劑合物(70.50克，50.05鹼克)、異丙醇(520.0克)及去離子水(88.8克)(原始加入及破漿中的水)加入2升套層3頸圓底燒瓶，接著將氫氨酸加入漿液中以完全溶解溶劑合物，溶解係於pH為0.90完成。

將活性碳粉末(2.0克)加入溶液中，於20-25℃下攪拌燒瓶之內容物歷1小時且接著以預覆過濾助劑(如Hyflo)之9公分Buchner漏斗過濾。將濾液送回該套層燒瓶且於4小時內經由注射器泵滴入氨水(28%，12.7克)。晶體大小係大的且與前述異丙醇酸鹽物料符合。

於20-25℃下攪拌該漿液且於Whatman #1濾紙過濾(過濾時間:2.04分鐘)。以異丙醇及水沖洗該濕濾餅，在完全真空及氮氣通過下、於40-45℃抽真空烤箱中乾燥該經沖清物料整夜。

五、發明說明(8)

實例 4

洛拉卡倍夫異丙醇酸鹽

於槽中合併異丙醇(440升)、去離子水(25升)、氫氯酸(10公斤)及洛拉卡倍夫雙(DMF)溶劑合物(42.3公斤),而後以22升去離子水沖洗槽壁,攪拌該混合物歷15分鐘且將氫氯酸以500克之增量加入以完成溶解,至完全溶解時共加入2000克氫氯酸且混合物之pH值為0.7。

將於6升H₂O之活性碳(1.5公斤)漿液加入槽中且攪拌混合物歷20分鐘且接著過濾,以10升去離子水沖洗該槽,加入氨水(28%)直到pH值上升至5.8與6.2之間。過濾該結晶異丙醇酸鹽且以異丙醇沖洗之。於42至48℃真空乾燥器中乾燥該濾餅。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

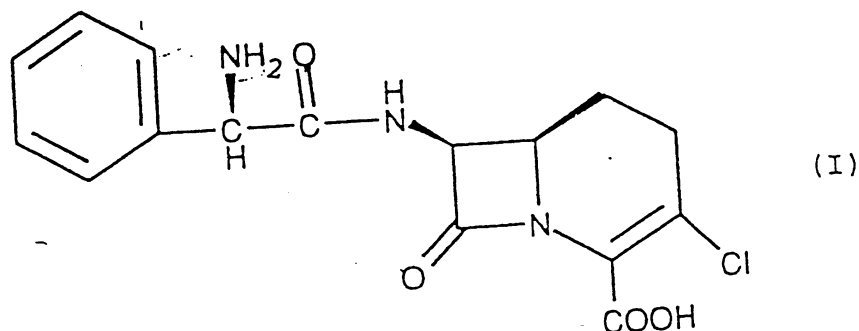
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 洛拉卡倍夫之晶形異丙醇酸鹽及將洛拉卡倍夫異丙醇酸鹽轉化成洛拉卡倍夫單水合物之方法)

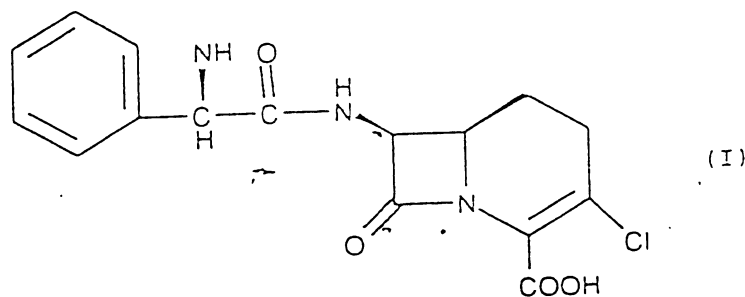
本發明係關於洛拉卡倍夫之晶形異丙醇溶劑合物，且關於式 (I) 化合物之晶形單水合物之製法，



該方法包括將式 (I) 化合物之晶形異丙醇溶劑合物暴至約 50℃ 至約 90℃ 之溫度及約 60 至約 100% 之相對濕度。

英文發明摘要 (發明之名稱： "CRYSTALLINE ISOPROPANOLATE FORM OF LORACARBEF AND PROCESS FOR CONVERTING LORACARBEF ISOPROPANOLATE TO LORACARBEF MONOHYDRATE")

The invention is directed to the crystalline isopropyl alcohol solvate of loracarbef, and also is directed to a process for the preparation of the crystalline monohydrate form of the compound of formula (I)



四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

英文發明摘要 (發明之名稱：)

which includes exposing the crystalline isopropyl solvate form of the compound of formula (I) to a temperature of between about 50° and 90°C and a relative humidity of between about 60 to about 100%.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

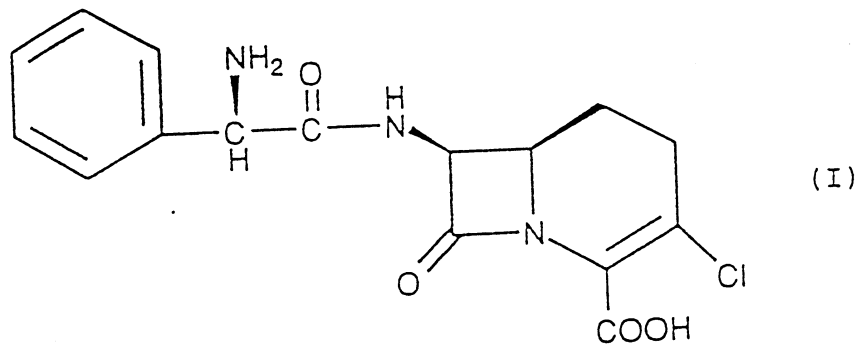
裝

訂

線

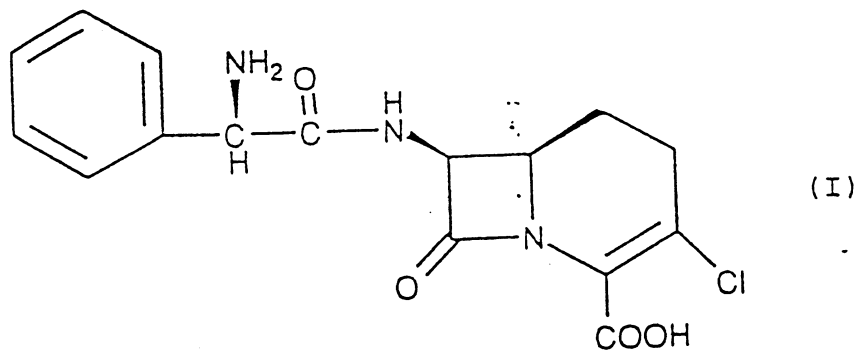
六、申請專利範圍

1. 一種製備具式(I)化合物之晶形單水合物形式之方法，



其包括將式(I)化合物之晶形異丙醇酸鹽形式暴於50℃至90℃之溫度及60%至100%之相對濕度。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該相對濕度為80%至100%。
3. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中該溫度為55℃至65℃。
4. 一種具式(I)化合物之晶形異丙醇酸鹽



其具如下之 X射線繞射粉末繞射圖式：

六、申請專利範圍

異丙醇酸鹽

<u>--d--</u>	<u>--l/l₁--</u>
12.4026	55.36
7.5680	100.00
6.7278	1.29
6.5450	1.71
6.0063	1.58
5.5590	1.37
5.3539	2.24
5.2350	1.67
4.9480	2.35
4.7082	2.67
4.5995	2.55
4.3208	3.50
4.2571	11.18
3.9657	8.14
3.9313	16.69
3.9056	14.04
3.8634	1.57
3.7704	7.64
3.6572	4.46
3.6319	4.69
3.5208	5.28
3.4257	1.66
3.3394	0.84
3.2530	1.07
3.2195	2.45
3.1787	4.00
3.0818	1.01
3.0203	2.70
2.9972	1.02
2.8850	7.52
2.7979	0.98
2.7699	3.28
2.7294	0.81
2.6378	3.18
2.5751	2.26

裝
訂
線