



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89104777.8

[51] Int.Cl⁵
C07D498/08

[43] 公开日 1990年2月7日

[22] 申请日 89.7.13

[30] 优先权

[32] 88.7.13 [33] IT [31] 8816620.2

[71] 申请人 格鲁波莱佩蒂特公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 埃米里奥·奥赛里

马里诺·尼布劳尼

布鲁诺·卡瓦勒瑞

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部
代理人 戴真秀

A61K 31/495

说明书页数: 21 附图页数: 6

[54] 发明名称 利福喷丁氢卤化物

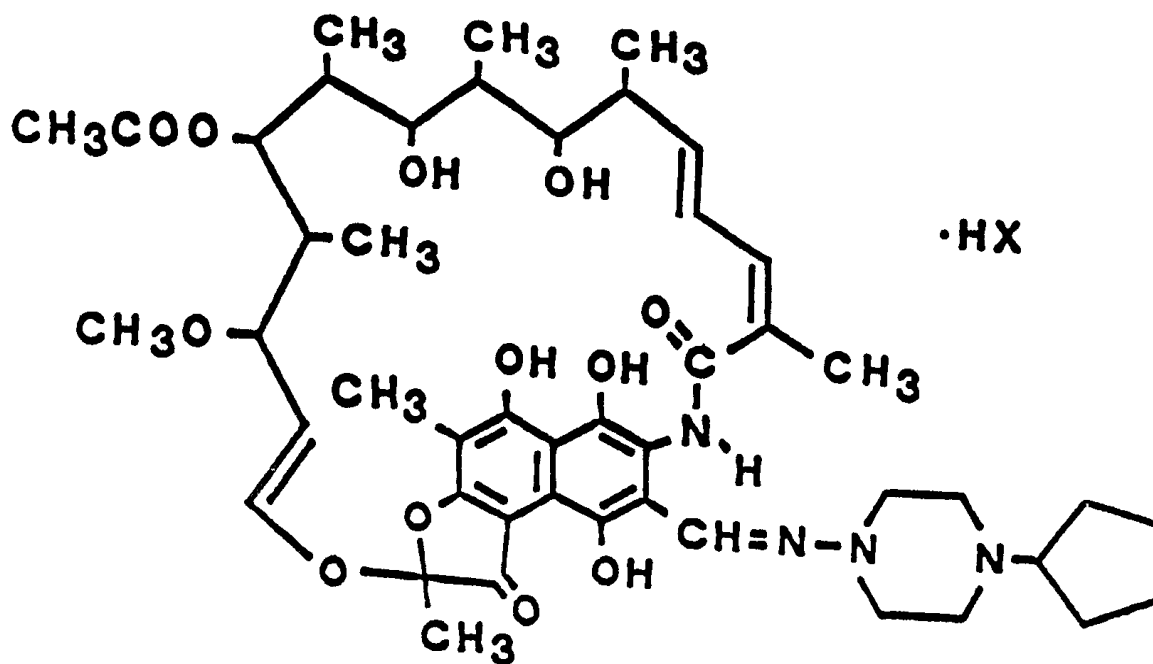
[57] 摘要

利福喷丁与氢氯酸和氢溴酸的酸加成盐是用利福喷丁作为游离碱和氢卤酸水溶液接触得到的。用不同有机溶剂结晶或通过加入非溶剂使其从溶剂中沉淀, 得到两种不同的多晶型物和非晶型物。

多晶型物在药剂贮存时和在配制药剂的一般条件下显示出高的稳定性。

<20>

1. 一种如下化学式的利福喷丁酸加成盐:



其中 X 是氯或溴。

2. 根据权利要求1的酸加成盐, 其中X是氯, 其结晶固体在192℃时熔化。

3. 根据权利要求1的酸加成盐, 其中X是氯, 其结晶固体在180~220℃时显示出宽吸热紧接着分解。

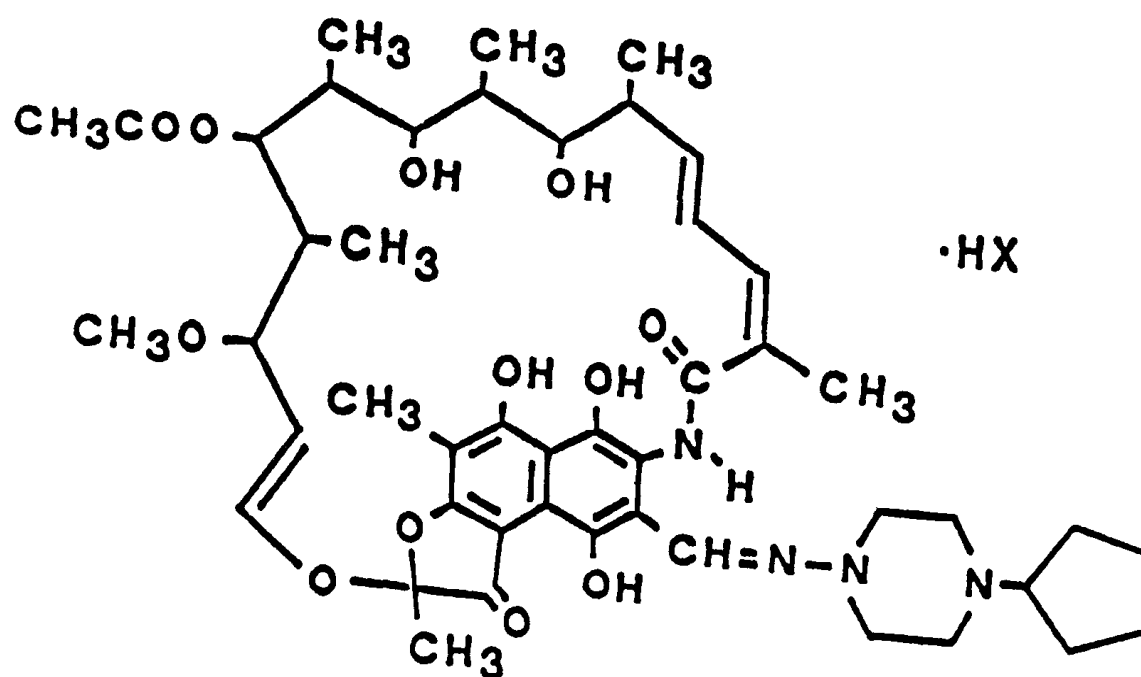
4. 根据权利要求1的酸加成盐, 其中X是氯, 其非晶型固体在185~190℃区间内熔化。

5. 根据权利要求1的酸加成盐, 其中X是溴, 其结晶固体在198℃时熔化。

6. 根据权利要求1的酸加成盐, 其中X是溴, 其结晶固体在210和220℃之间显示出宽的吸热。

7. 根据权利要求1的酸加成盐, 其中X是溴, 其非晶型固体在175℃时熔化并分解。

8. 一种化学式I的利福喷丁酸加成盐的制备方法。



其中X是氯或溴，该方法包含将利福喷丁游离碱与化学式HX（其中X是溴或氯）的酸接触。

9. 根据权利要求8的方法，其中利福喷丁游离碱与含过量的化学式为HX的稀酸水液接触，接触温度为0到40℃之间，最好为室温，该接触应有足够长的时间以完成成盐过程，然后从反应混合物中分离回收固体。

10. 根据权利要求9的方法，其进一步特征为，将回收的产物用有机溶剂或其混合物重结晶或通过加入非溶剂使回收的产物从有机溶液中沉淀。

11. 根据权利要求10的方法，其中结晶溶剂选自甲醇、丙酮、乙酸乙酯或乙醇/氯仿混合物。

12. 根据权利要求10的方法，其中回收的产物是用氯仿溶液，通过加入乙醚沉淀。

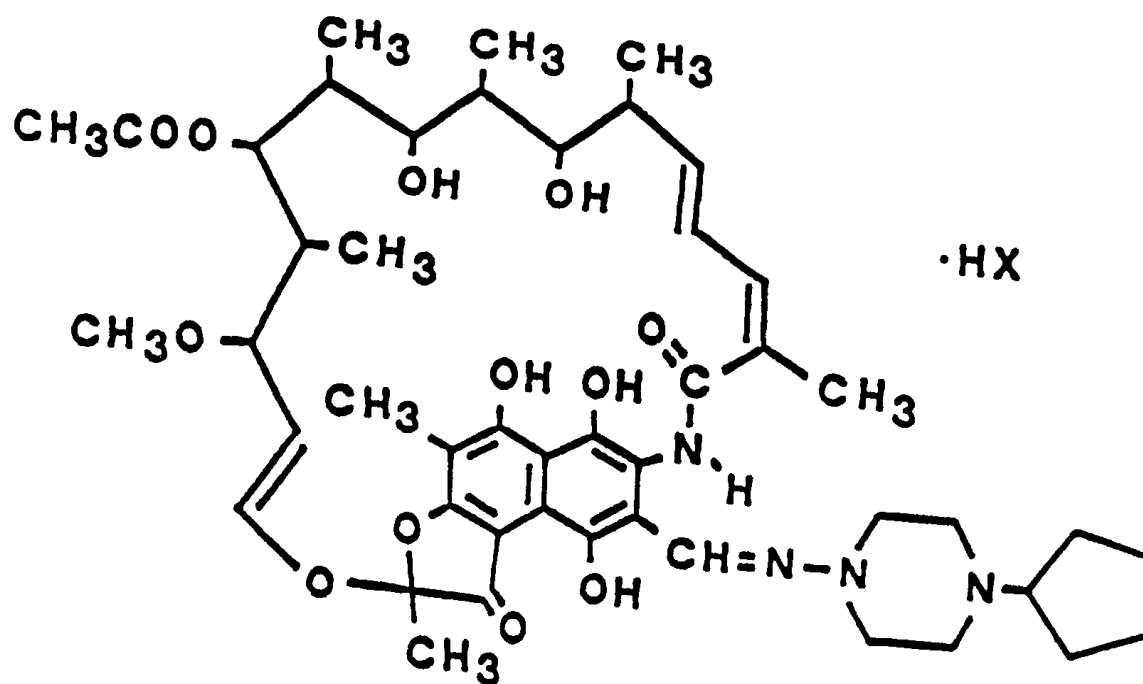
13. 一种用作药剂的利福喷丁酸加成盐，它选自其氢氯化物和氢溴化物。

14. 利用利福喷丁酸加成盐来制备抗菌素药剂，该盐选自其氢氯化物和氢溴化物。

15. 一种药剂，它含有利福喷丁氢氯化物或利福喷丁氢溴化物作为活性组分。

利福喷丁氢卤化物

本发明涉及一种如下化学式的利福喷丁的氢卤酸加成盐，



其中 x 但氯或溴。

本发明进一步涉及一种根据上述化学式的呈固态形式的利福喷丁

的氢卤酸加成盐。

利福喷丁是一种表现出持久作用并对治疗急性肺感染特别有效的抗菌类化合物(这种化合物已在美国专利4,002,752中披露),也可参见M. Tsukamura等人, *Kekkaku* (Tuberculosis, 日本), 1986, 61/12 (633-639), P. E. Varaldo等人《抗菌剂化学疗法》(美国), 1985, 27/4 (615-618), Yi Lu等人“中国抗菌素杂志”(中国)1987, 12/5, (341-344)。

在美国专利4,002,752中披露的利福喷丁的制备方法可制得一种以几种不同形式存在并且有不同溶解度和生物利用率特性的固体利福喷丁游离碱。到现在为止,本申请人已得到六种不同形式的固态利福喷丁(一种晶体变型,五种溶剂化物——其中两种是与乙醇,一种是与甲醇,一种是与乙酸乙酯和一种是与甲苯的溶剂化物——并且为非晶相),这六种形式是通过稍微改变操作条件例如溶剂的类型或结晶温度来得到的。通常,在工业或中试规模生产中,当按照美国专利4,002,752中描述的一般方法和溶剂操作时,可得到两种或多种所说固态形式的混合物,但其产品具有易变的物理和生物特性。

此外,已经看出某些所说剂形在贮存中或在制造最终剂量单位所必需的操作条件下是相对不稳定的(剂形如胶囊、片剂、薄膜包衣片剂、糖衣片剂、悬液等等),因此很难保持抗菌素物质剂量剂形在作用和质量上均恒定的生物性质也就不能保证其可靠的治疗效果。在多数情况下,所说相对不稳定剂形的另一个缺点是在贮藏过程中或在配

制时它们的变形加速了转变成非晶相的过程，该非晶相是具有不利的生物特性的固体形式的利福喷丁游离碱。

因此，最好是提供一种显示良好恒定生物效果并有良好稳定的物理——化学特性的固态利福喷丁。

根据本发明，已经发现表示为化学式 I 的利福喷丁的新的酸加成盐解决了上述问题。利福喷丁与强的无机酸，特别是氢卤酸形成的酸加成盐在现有技术中是未知的，因此，尽管用 1-氨基哌嗪在 4 位上进行不同的取代可得到 3-甲酰利福霉素 S V 的几种腺已有报道（参见例如，美国专利 3,342,810，美国专利 3,796,798，美国专利 4,002,754 和西德专利说明书 2816274），但是并没有披露其强无机酸加成盐的例子。

化学式 I 利福喷丁的氢卤化物可以用常规方法得到，即将利福喷丁游离碱与化学式为 HX （其中 X 是氯或溴）的氢卤酸接触。

固体利福喷丁氢卤化物最好是将利福喷丁游离碱与过量的已在上面定义的化学式为 HX 的氢卤酸稀水溶液在 0 到 40℃ 之间，最好在室温下接触足够的时间，以使其它完成成盐过程。这样得到的固体可用过滤或离心法从反应混合物中分离，然后用冷水洗涤，再从有机溶剂或其混合物中重结晶，或通过加入非溶剂使其从有机溶液中沉淀。由结晶得到的产物是稳定的利福喷丁一元氢卤化物，根据在结晶时所用溶剂系统，该产物晶体可以是多晶型物或非晶型物。

已经发现两种晶型当制成固体剂量单位形式时或在贮藏时，都可表示出高的稳定性。

每一种晶型和非晶状态都可由热参数，红外分光镜，X-射线粉末衍射和热显微镜法鉴别出来。

具有熔点为 192°C 的利福喷丁一氢氯化物的晶体变型被鉴定为 I 型，而在 $180\sim 220^{\circ}\text{C}$ 温度范围内表示出宽吸热性的晶体变型鉴定为 II 型。

I 型可以用甲醇结晶得到，而 II 型可用丙酮或乙醇，氯仿混合物结晶得到。两种型的特点是在它们晶体点阵中都含有不小于 2% (重) 的水 (一般为 2.0% 到 3.0%)，一旦当加热约 120°C 将水全部除去时，则初始量的水很快又会被全部吸取。在室温下贮存 6 个月后这两种形式都没有任何改变。将 I 型转变成非晶型需要在研钵中长时间研磨，而将 II 型转变成非晶型则所需时间较短。

非晶型用乙酸乙酯结晶或通过加入乙醚从氯仿中沉淀得到，非晶型在研磨时是物理稳定的，并表现出对水的高亲合力，因为在研磨时它可以从环境中吸取约 4% 的水。非晶型在 $185\sim 190^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内熔解。

利福喷丁的氢溴化物也表现为两种晶型，鉴定为 I 型 (熔点 198°C) 和 II 型 (具有 210°C 和 220°C 之间的宽的吸热性)。这种型式都可通过在与上述氢氯化物相同条件下结晶氢溴化物来得到。非晶型也可通过加入适当非溶剂从溶液中沉淀得到，该非溶剂可与上面用于氢氯化物所述一样。氢溴化物的非晶型在 175°C 熔解并伴有分解。

利福喷丁氢卤化物的微生物活性基本上与利福喷丁游离碱的微生物活性相同。在生物利用率特性上可得到相同的结论。

有代表性的生物利用率试验是用鼠进行的，令鼠口服利福喷丁氢氯化物 (I 型) 的水——甲基纤维素悬浮液，以利福喷丁游离碱 (根据在美国专利 4,002,752 中所述方法并用乙醇结晶得

到，产物是晶体利福喷丁游离碱）样品的水——甲基纤维素悬液（用来制备目前临床试验所用的药剂）为对照。试验结果表明这两种产品有基本上相似的药物动力学分布。

本发明的另一个目的是提供含有利福喷丁氢卤盐的药物剂量形式。药物剂量形式包括口服固体剂量单元例如胶囊、片剂、锭剂、薄膜包衣片剂，糖衣片剂、硬明胶胶囊、软弹性胶囊，等等。这些形式可以包含与常用的惰性赋形剂混合的利福喷丁氢氯化物粉末，该赋形剂有稀释剂、粘合剂、分解剂、和润滑剂。这些添加剂实际上与它们用于相似抗菌素例如利福霉素的配方是一样的。

可用于口服给药或外用的其它药物剂量形式包括溶液、糖浆、悬液、乳剂等等。在这些情况中，同样可顺利地利用通常用于相似抗菌素（例如利福霉素）配方的方法和成分。肠胃外给药的药物剂量形式也包含在本发明的这一具体情况中。这些药物剂量形式包括适于皮下、肌内、静脉内给药的制剂，这些制剂易于与前面刚刚提到的适当赋形剂结合，任意地配制成干燥的固体产物。

利福喷丁氢氯化物也可作为含药敷剂在皮肤或身体各部位上施用。因此，它们可以以液体、半固体或固体形式施给皮肤或插入到身体部位中。这个意思就是使用象气溶胶、软膏栓剂的药物剂量形式和给药系统。

含有利福喷丁氢氯化物的药物剂量形式的制备可用常用现有方法完成，例如参见《Remington的药物科学》，17版（1985），Mack 出版公司，东部，宾夕法尼亚 18042。

上述剂量形式显示出好的稳定特性，特别是以固体剂量形式或悬

液使用的利福喷丁氢氯化物的晶体形式在室温下贮藏6个月后基本上保持不变。

实 施 例

实施例1，利福喷丁氢氯化物的制备

将40毫升1N HCl中的利福喷丁(2克)悬浮液在室温下搅拌90分钟，然后通过过滤收集固体并用10毫升冷水洗涤3次。在真空40℃下干燥后，得到1.9克利福喷丁一氢氯化物，然后再选择一系列溶剂重结晶。

1. 1) 用甲醇结晶，I型

将该化合物溶于最少量的沸腾甲醇中，在室温下静置，过滤分离出结晶化合物，用冷甲醇洗涤，在真空中干燥。

1. 2) 用丙酮结晶，II型

用上面1. 1节所述的用甲醇的相同方法，用丙酮处理该化合物。

1. 3) 用乙酸乙酯结晶，非晶型

用上面1. 1节所述甲醇的相同方法，用乙酸乙酯处理该化合物。

1. 4) 用乙醇/氯仿结晶，II型

将该化合物(1克)悬浮在沸腾乙醇(25毫升)中，加入氯仿直到得到溶液为止。将该溶液浓缩成一小体积(10毫升)。静置，过滤分离出固相并用少量乙醇洗涤。

1. 5) 用氯仿/乙醚沉淀，非晶型

向热的溶有该化合物(1克)的氯仿(10毫升)溶液中加入乙

醚直到出现固体物质分离。在静置后，过滤收集该固体并用少量乙醚洗涤。

1. 6) 测定上述每一试样的元素组成，测定方法为在 150°C 惰性气氛中干燥试样之前和之后用 C、H、N 元素分析器装置 (C. Erba) 测定 C、H、N 含量，对于 Cl，在烧瓶中燃烧后以非水溶剂滴定来测定 (Scheeniger 方法)。该结果相当于在试验误差之内的理论数值。在 150°C 干燥之前试样中水的含量在 2.0~3.0% (重量) 范围之内。

1. 7) 固体状态特征，

I 型表现为不规则的各向异性晶体。

II 型表现为具有聚集体皆晶行为的各向异性晶体。

非晶型表现为没有双折射的各向同性粉末。

晶体行为和相变可通过结晶显微镜和 Kofler 热级显微镜观察到。

1. 8) 热分析 (DSC-TG) 可用 Mettler TA 2000 或 Du Pont 990 热分析仪和用热天平实现。其操作条件为，气流， $N_2=25$ 毫升/分钟，扫描速度， $10^{\circ}/$ 分钟，试样重量，约 4 毫克。表 I 列出了热参数，而图 1a, 1b 和 1c 则显示出了三种固体形式的 DSC 热曲线。

I 型在 192°C 显示出一吸热峰 (由于熔化) 接着立即分解 (放热和吸热峰) 从而妨碍了熔化热的可靠测定。在 $40\sim 140^{\circ}\text{C}$ 由于吸水，出现了去溶剂化吸热。

II 型在 $180\sim 220^{\circ}\text{C}$ 范围内显示出一宽的吸热接着分解 (放热和吸热峰)。在 $20\sim 140^{\circ}\text{C}$ 范围内由于吸水，重量减

轻。

非晶型在 $25 \sim 150^\circ\text{C}$ 之间显示出吸热，约有 3% 的重量损失。在约 $185 \sim 190^\circ\text{C}$ 由于熔化，出现了基线位移，接着化合物分解。

1. 9) 用 Perkin Elmer 580 型分光光度计在石蜡糊和 CDCl_3 溶液中记录红外光谱图，参见图 2 a, 2 b, 2 c, 2 d 和表 II。

1. 10) I 型和 II 型的 X-射线粉末衍射花样用 Philips (PW 1010/77, 1049/01, 4025/10) 仪器，辐射 $\text{Cu K}\alpha$ 得到，并记录在表 III 和 IV 中。

实施例 2，利福喷丁氢溴化物的制备

在室温下将含有利福喷丁 (1 克) 的 20 毫升 1 N HBr 悬浮液搅拌 90 分钟，然后过滤收集固体并用 5 毫升冷水洗涤 3 次。在 40°C 真空下干燥后，得到 1.1 克利福喷丁-氢溴化物，然后再选择一系列溶剂重结晶。

2. 1) 用甲醇结晶，I 型

用相应于氢氯化物相同的方法 (参见实施例 1. 1) 制备该化合物。

2. 2) 用丙酮结晶，II 型

用相应于氢氯化物相同的方法 (参见实施例 1. 2) 制备该化合物。

2. 3) 用氯仿/乙醚沉淀，非晶型

向热的溶有该化合物 (1 克) 的氯仿 (7 毫升) 溶液中加入乙醚直到出现固体物质的分离。静置后，过滤收集该固体并用少量乙醚洗

涤。

2.4) 测定每一试样的元素组成, 测定方法为在 150℃ 干燥试样之前和之后用 C、H、N 元素分析仪装置 (C. Erba) 测定 C、H、N 含量, 对于 Br, 在烧瓶中燃烧后在非水溶剂中滴定来测得 (Schoeninger 方法)。所得结果相当于在试验误差之内的理论数据。

2.5) 热分析 (DSC-TG) 可用 Mettler TA 2000 或 Du Pont 990 热分析仪和热天平得到。操作条件为, 气流, $N_2 = 25$ 毫升/分钟, 扫描速度, 10° /分钟, 试样重量, 约 4 毫克。表 V 列出了热参数, 图 3a, 3b 和 3c 显示出了三种固体形式的 DSC 热曲线。

2.6) 红外光谱图 (IR) 用 Perkin Elmer 580 型分光光度仪在石蜡糊和 $CDCl_3$ 溶液中记录, 参见图 4a, 4b, 4c, 4d。

实施例 3,

3.1) 含有利福喷丁氢氯化物作为活性组分的糖衣片剂有如下组成,

利福喷丁氢氯化物 (晶型 I 或 II 或非晶型) (游离碱)	150 毫克
十二烷基硫酸钠	0.5 毫克
纤维素微粒	15 毫克
乳 糖	20 毫克
阿拉伯胶	10 毫克

碳酸镁 ($MgCO_3$)	4 毫克
氧化钛 (TiO_2)	6 毫克
滑 石	30 毫克
高岭土	5 毫克
硬脂酸钙	2 毫克
蔗 糖	115 毫克
羧甲基纤维素	11 毫克
Polivynyl 吡咯烷酮 K30	1.5 毫克
硝基纤维素铝 E 127	0.5 毫克
胶体硅	0.5 毫克

3.2) 含有利福喷丁氢氯化物作为活性组分的胶囊有如下组成,

利福喷丁氢氯化物 (晶型 I 或 II 或非晶型) (游离碱)	150 毫克
玉米淀粉	23 毫克
硬脂酸钙	2 毫克

3.3) 含有利福喷丁氢氯化物作为活性组分的糖浆悬液有如下组成,

利福喷丁氢氯化物 (I 型或 II 型或非晶型) (游离碱)	1 克
------------------------------------	-----

抗坏血酸	1 0 0毫克
琼 脂	1 7 0毫克
糖 精	5 0毫克
蔗 糖	2 0 克
对羟基苯甲酸甲酯	1 2 0毫克
对羟基苯甲酸丙酯	3 0毫克
多山梨醇酯单油酸酯	1 0毫克
水果香精	0 . 4 毫升
净化水	直到 1 0 0毫升

3 . 4) 用于静脉注射、腔灌洗或专题应用的水溶液再造盒组成如下,

活性组分小瓶,

利福喷丁氢氧化物 (I 或 II 型或非晶

型) (游离碱)

3 0 0毫克

溶剂小瓶,

1 N 氢氧化钠

到 p H 值为 9 . 5

净化水

到 5 毫升

在上述药物剂量形式的实施例中，利福喷丁氢氯化物可以用利福喷丁氢溴化物取代(I 或 II 型或非晶型)。

表 I

利福喷丁氢氯化物的热参数

型 式	熔点或相变 温度°C	重量损失 % (**)
I (实施例 1 . 1)	192° *	2 . 5
II (实施例 1 . 2)	180-220° *	2 . 7
非晶型 (实施例 1 . 3)	185-190° *	3 . 0

* = 相变后紧接着分解。

** = 吸水 (40 - 140 °C)

表 II

利福喷丁氢氯化物的主官能团红外谱带 (cm^{-1}) 的分布

型 式	柄 型 ν OH	呋喃酮 ν C=O	acetil ν C=O	酰胺 ν C=O	乙 酰 ν C-O-C
I (实施例 I · 1)	3500-3300	1645	1730	1625	1245
II (实施例 I · 2)	3540, 3440, 3180	1740	1715	1645	1250
非晶型 (实施例 I · 5)	3440, 3300	1645	1720	1625	1250
CDCl_3 溶液 (实施例 I · 3)	3460	1645	1720	1620	1250

表Ⅲ 利福喷丁氢氯化物的 X-射线衍射花样-I 型(实施例
1 · 1) , 根据 A S T M 方法。

波长: $\alpha_1 = 1.54051$ 埃

$\alpha_2 = 1.54433$

平均 $\alpha = 1.54178$

五种最强反射是:

编 号	θ 度	D 埃	强 度
2	3 · 3 5	1 3 · 1 9	1 0 0
5	4 · 9	9 · 0 2	7 2
8	6 · 6 5	6 · 6 5	5 9
3	3 · 9 5	1 1 · 1 9	5 8
9	7	6 · 3 2	4 8

续表:

衍射花样

编 号	θ 度	D 埃	强 度
1	2.9	15.24	8
2	3.35	13.19	100
3	3.39	11.19	58
4	4.4	10.05	12
5	4.9	9.02	72
6	5.5	8.04	8
7	6	7.37	24
8	6.65	6.65	59
9	7	6.32	48
10	7.3	6.06	13
11	7.65	5.79	30
12	7.9	5.6	32
13	8.15	5.43	14
14	8.75	5.06	17

续表:

编 号	θ 度	D 埃	强 度
15	9.3	4.77	33
16	9.5	4.67	19
17	9.85	4.5	12
18	10.6	4.19	30
19	11	4.04	24
20	11.25	3.95	15
21	11.7	3.8	14
22	12	3.7	24
23	12.6	3.53	9
24	13.45	3.31	13

表 I V 利福喷丁氯化物的 X - 射线衍射花样 - II 型 (实施例 1 · 2) , 根据 A S T M 方法。

波长: $\alpha_1 = 1 \cdot 54051$ 埃。

$\alpha_2 = 1 \cdot 54433$

平均 $\alpha = 1 \cdot 54178$

五种最强反射是:

编 号	θ 度	D 埃	强 度
1 2	6 · 9	6 · 41	1 0 0
3	3 · 7	1 1 · 9 4	5 2
1 7	9 · 1	4 · 8 7	4 0
2 2	1 1 · 2	3 · 9 6	3 5
5	4 · 5	9 · 8 2	3 1

续表:

衍射花样:

编 号	θ 度	D 埃	强 度
1	2.7	16.36	10
2	2.9	15.24	6
3	3.7	11.94	52
4	3.9	11.33	19
5	4.5	9.82	31
6	4.8	9.21	7
7	4.95	8.93	7
8	5.2	8.5	13
9	5.65	7.83	27
10	5.85	7.56	12
11	6.25	7.08	26
12	6.9	6.41	100
13	7.4	5.98	6
14	7.6	5.82	6
15	8	5.54	25

续表:

衍射花样:

编号	θ 度	D 埃	强 度
16	8.3	5.34	14
17	9.1	4.87	40
18	9.5	4.67	14
19	9.9	4.48	12
20	10.2	4.35	18
21	10.45	4.25	13
22	11.2	3.96	35
23	11.7	3.8	11
24	12	3.7	17
25	12.5	3.56	12
26	13.2	3.37	11
27	13.85	3.22	6
28	14.35	3.11	4
29	14.65	3.04	4
30	14.85	3	3

表 V

利福喷丁氢溴化物的热参数

型 式	熔点或相变的温度 °C	重量损失 % (区间, °C)
I	198 *	7.5 (25-155)
II	210-220 *	3.5 (30-140)
非晶型	175 *	5.2 (30-130)

* =相变后紧接着很快分解。

附图说明

图1—利福喷丁氢氯化物的DSC热曲线,

- a) I型(实施例1.1);
- b) II型(实施例1.2);
- c) 非晶型(实施例1.3)

图2—利福喷丁氢氯化物在石蜡糊中的红外光谱图:

- a) I型(实施例1.1);
- b) II型(实施例1.2)

图2续—利福喷丁氢氯化物在石蜡糊和 CDCl_3 溶液中的红外光谱图:

- c) 非晶型(实施例1.5);
- d) 在 CDCl_3 溶液中(实施例1.3)

图3—利福喷丁氢溴化物的DSC热曲线:

- a) I型; b) II型; c) 非晶型

图4—利福喷丁氢溴化物在石蜡糊中的红外光谱图:

- a) I型; b) II型

图4续—利福喷丁氢溴化物在石蜡糊和 CDCl_3 溶液中的红外光谱图:

- c) 非晶型 d) 在 CDCl_3 溶液中

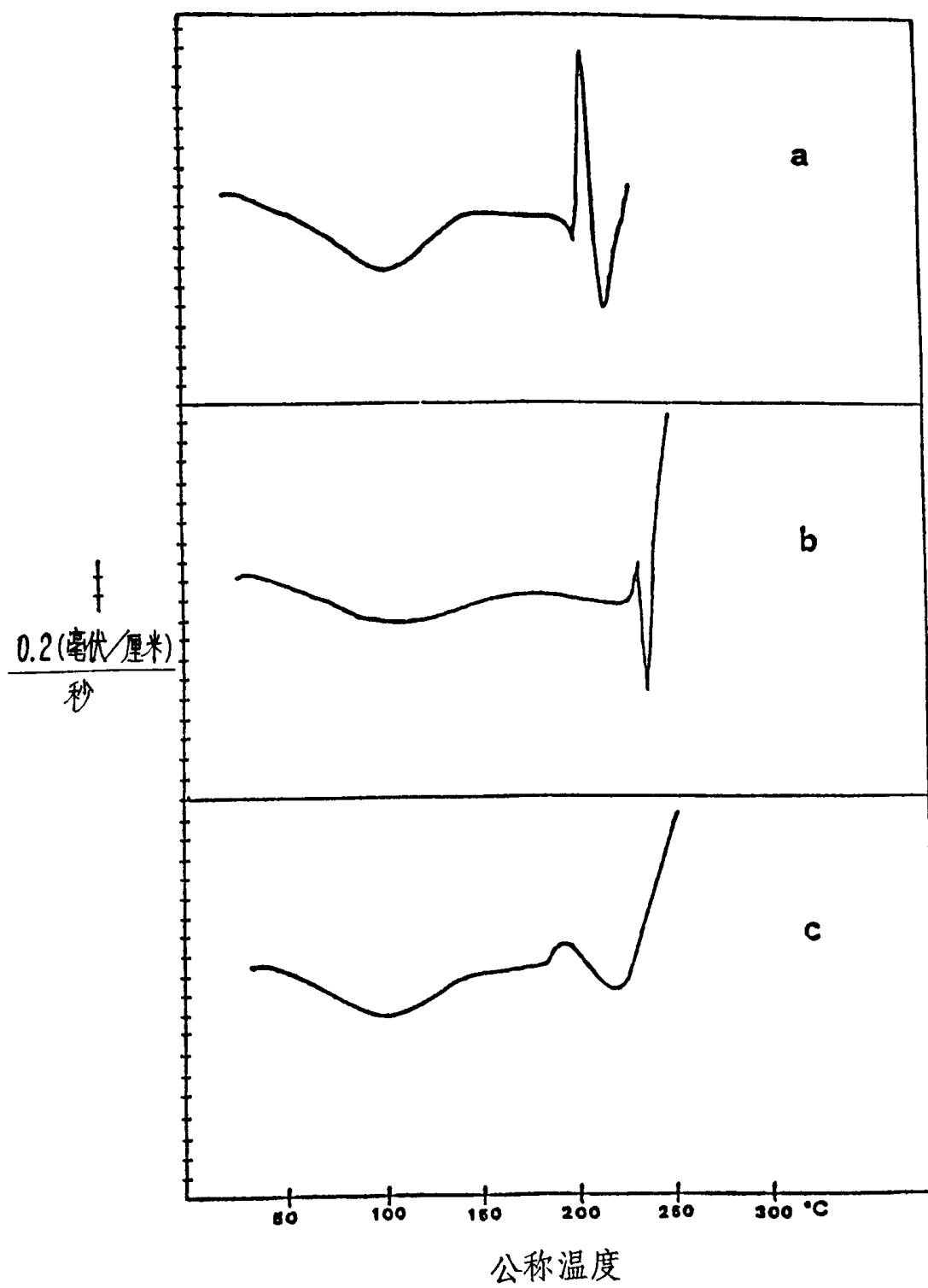


图. 1

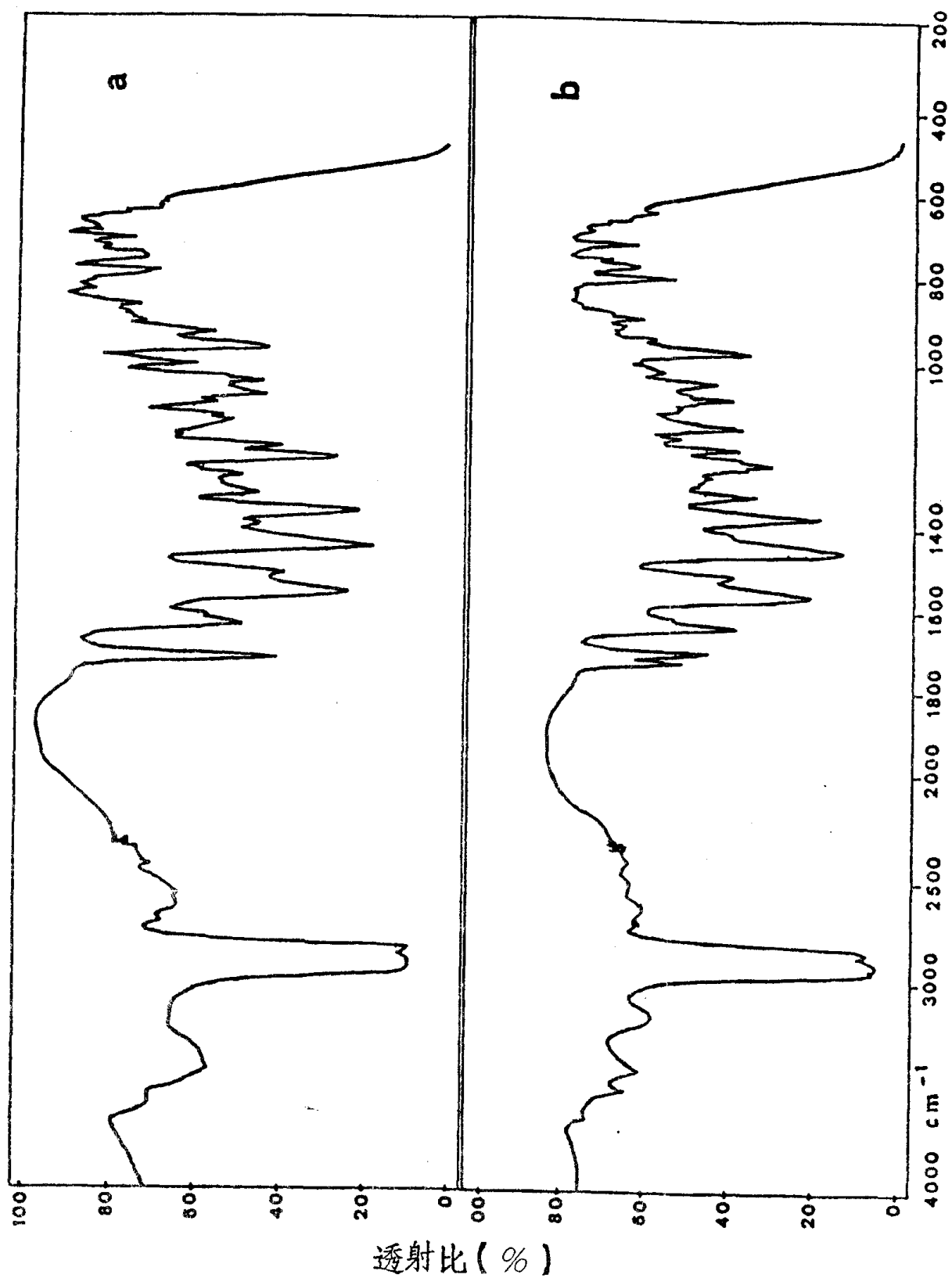


图.2

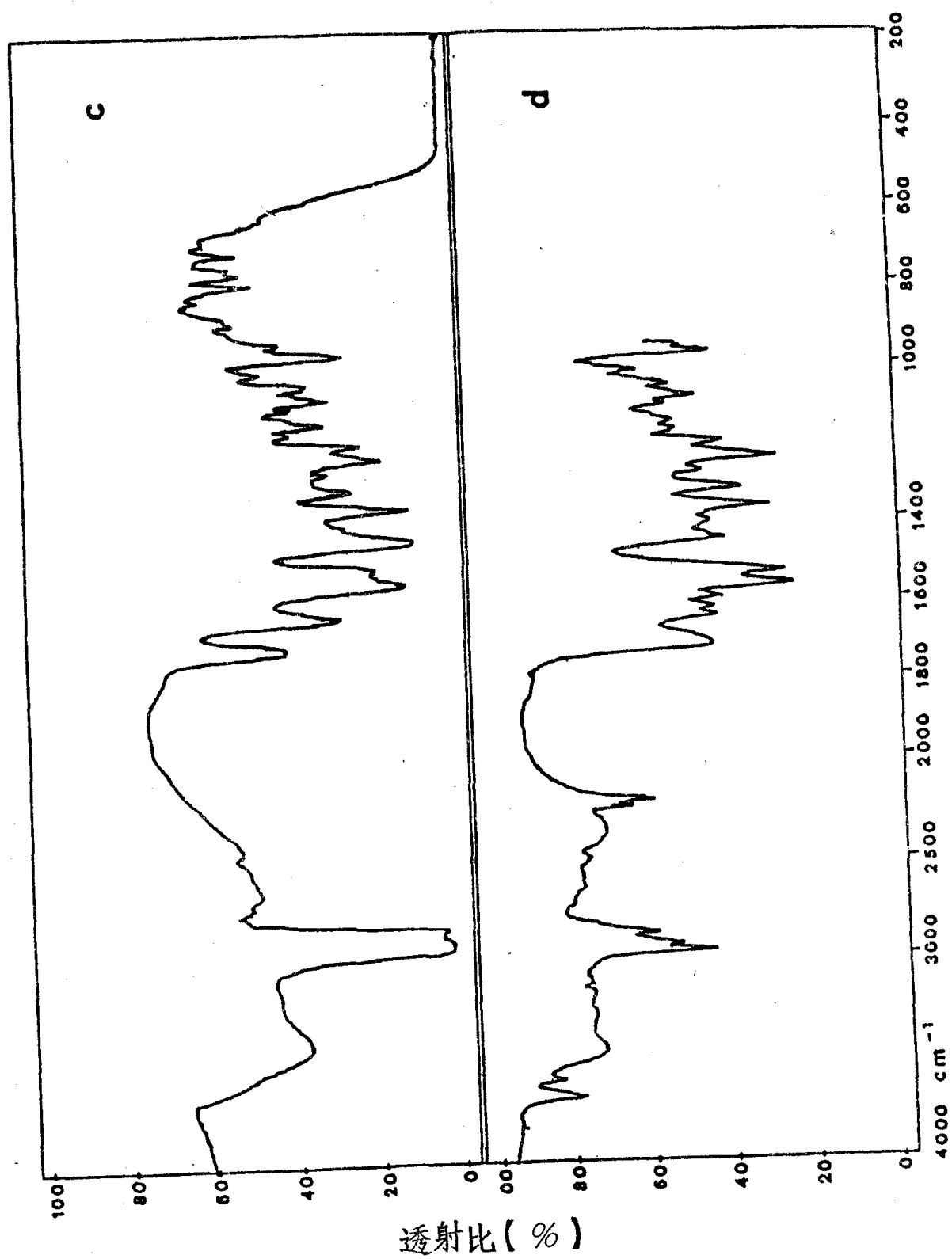


图.2(续)

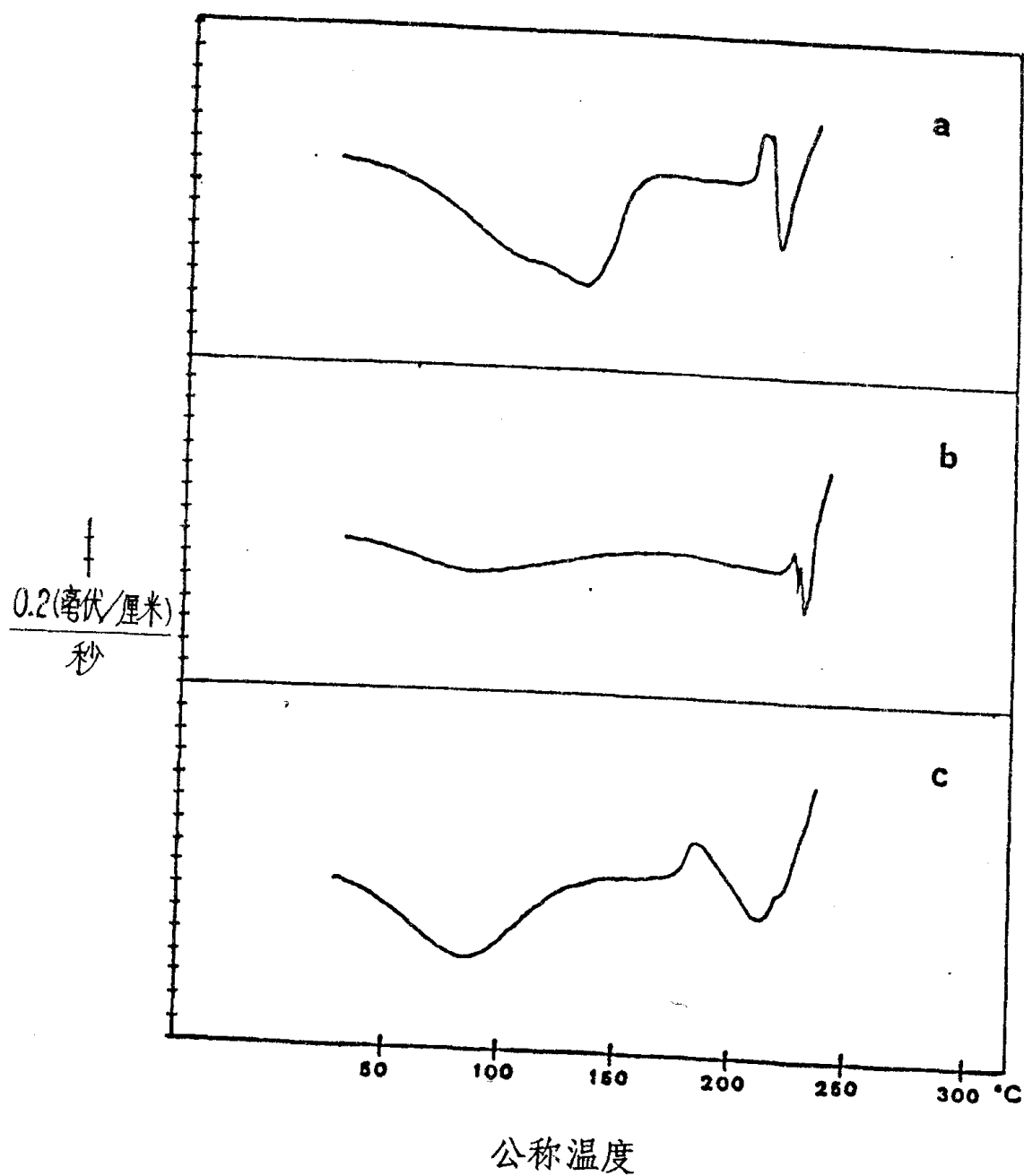


图.3

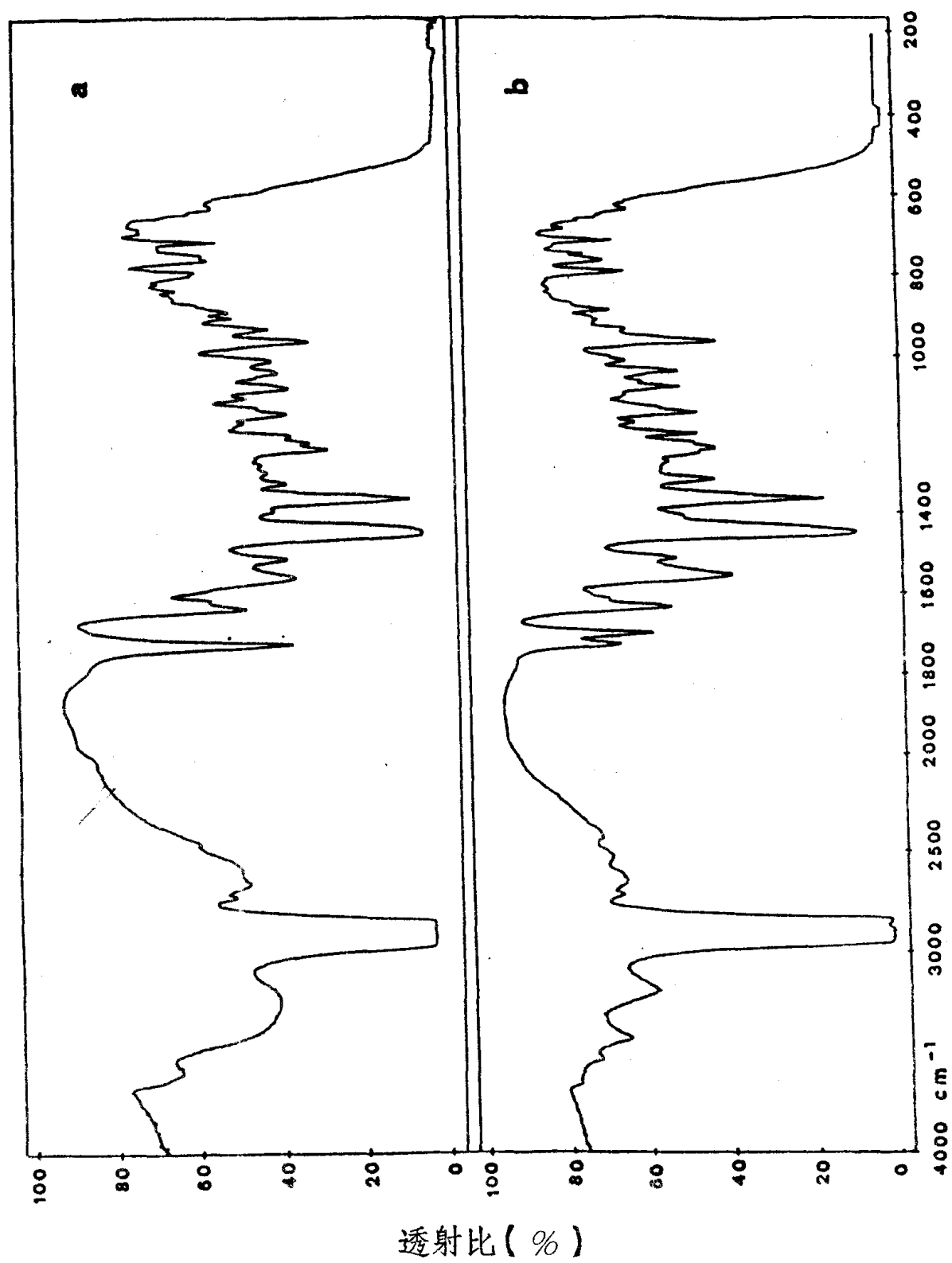


图. 4

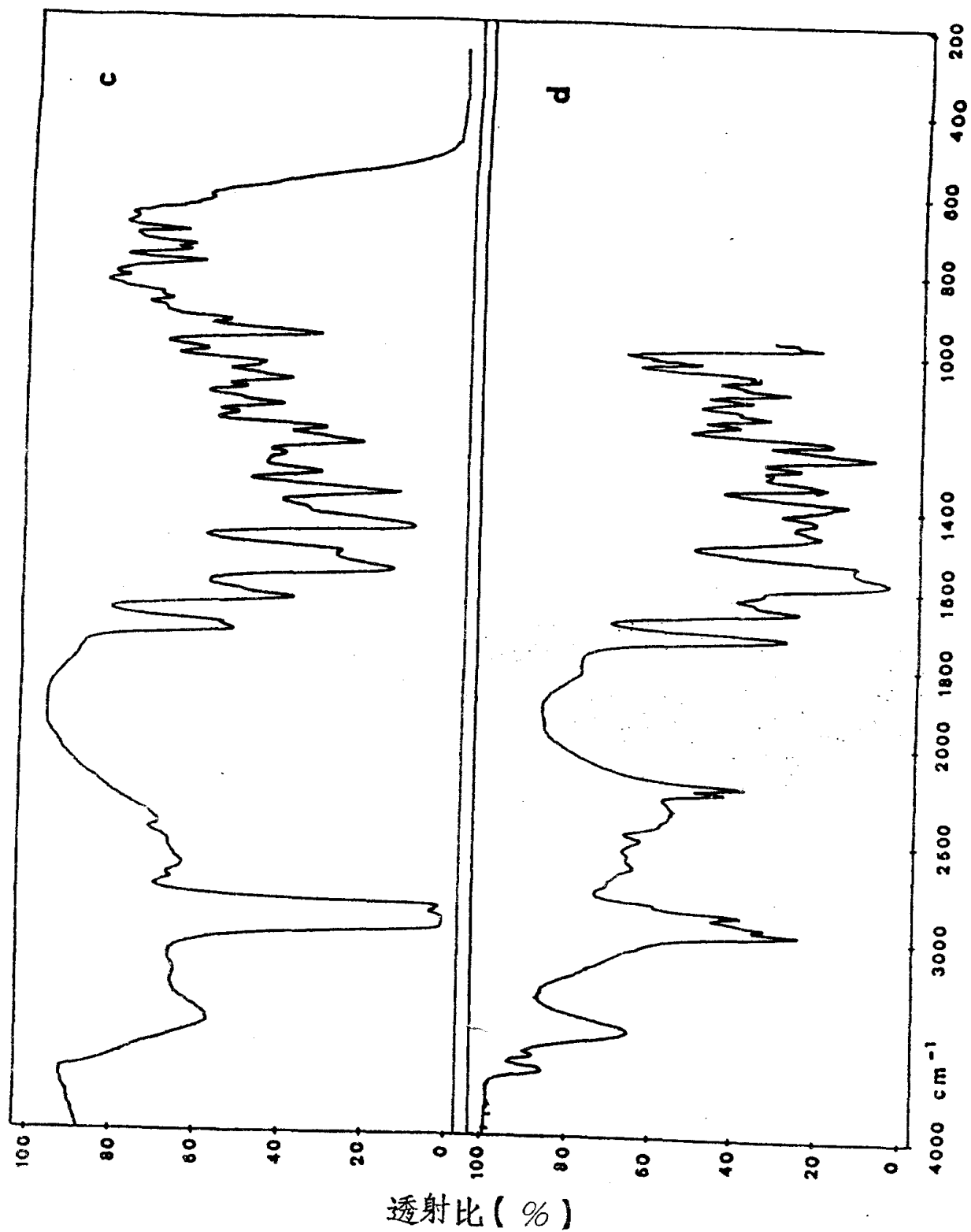


图.4 (续)