

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510085915.8

[51] Int. Cl.

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006年4月5日

[11] 公开号 CN 1754884A

[22] 申请日 1997.7.25

[21] 申请号 200510085915.8

分案原申请号 97196819.5

[30] 优先权

[32] 1996.7.29 [33] US [31] 08/681723

[71] 申请人 艾博特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 刘日华 D·A·里莱

S·G·斯潘顿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

权利要求书 10 页 说明书 17 页 附图 6 页

[54] 发明名称

甲红霉素的晶形 I

[57] 摘要

本发明涉及新抗生素 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I, 其制备方法, 包括所述化合物的药物制剂和作为治疗剂的应用方法。

1. 一种制备 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的方法，该方法包括在从约 0°C 至约 50°C 的温度干燥 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物。

5 2. 一种根据权利要求 1 的方法，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2 θ 值的峰位：4.581° \pm 0.2、6.498° \pm 0.2、7.615° \pm 0.2、9.169° \pm 0.2、10.154° \pm 0.2、11.009° \pm 0.2、11.618° \pm 0.2、12.495° \pm 0.2、13.772° \pm 0.2、14.820° \pm 0.2、16.984° \pm 0.2、18.221° \pm 0.2、18.914° \pm 0.2 和 19.495° \pm 0.2，而所述 6-O-
10 甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2 θ 值的峰位：5.16° \pm 0.2、6.68° \pm 0.2、10.20° \pm 0.2、12.28° \pm 0.2、14.20° \pm 0.2、15.40° \pm 0.2、15.72° \pm 0.2 和 16.36° \pm 0.2。

3. 一种根据权利要求 1 的方法，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物为乙醇合物，其特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2 θ 值的峰位：4.72° \pm 0.2、6.60° \pm 0.2、7.72° \pm 0.2、9.30° \pm 0.2、10.40° \pm 0.2、
15 11.10° \pm 0.2、11.86° \pm 0.2、12.72° \pm 0.2、13.90° \pm 0.2、15.02° \pm 0.2、17.18° \pm 0.2、18.50° \pm 0.2、19.08° \pm 0.2、19.68° \pm 0.2、23.14° \pm 0.2 和 23.98° \pm 0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2 θ 值的峰位：5.16° \pm 0.2、6.68° \pm 0.2、10.20° \pm 0.2、
20 12.28° \pm 0.2、14.20° \pm 0.2、15.40° \pm 0.2、15.72° \pm 0.2 和 16.36° \pm 0.2。

4. 一种根据权利要求 1 的方法，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物为乙酸异丙基酯，其特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2 θ 值的峰位：4.76° \pm 0.2、6.70° \pm 0.2、7.80° \pm 0.2、9.128° \pm 0.2、
10.56° \pm 0.2、11.96° \pm 0.2、12.24° \pm 0.2、12.36° \pm 0.2、12.60° \pm 0.2、
25 12.84° \pm 0.2、13.96° \pm 0.2、15.16° \pm 0.2、16.68° \pm 0.2、17.28° \pm 0.2、18.52° \pm 0.2、19.18° \pm 0.2、19.80° \pm 0.2、20.56° \pm 0.2、21.52° \pm 0.2 和 23.96° \pm 0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2 θ 值的峰位：5.16° \pm 0.2、6.68° \pm 0.2、10.20° \pm 0.2、

12.28°±0.2、14.20°±0.2、15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

5. 由权利要求 2 的方法制备的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 在制备
抗生素中的用途。

5 6. 由权利要求 3 的方法制备的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 在制备
抗生素中的用途。

7. 由权利要求 4 的方法制备的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 在制备
抗生素中的用途。

8. 用于制备 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形
0 溶剂合物。

10 9. 用于制备 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形
0 溶剂合物，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶型 0 溶剂合物的特征是在
粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：4.581°±0.2、
6.498°±0.2、7.615°±0.2、9.169°±0.2、10.154°±0.2、11.009°±0.2、
11.618°±0.2、12.495°±0.2、13.772°±0.2、14.820°±0.2、16.984°±0.2、
15 18.221°±0.2、18.914°±0.2 和 19.495°±0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A
晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：
5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、15.40°±0.2、
15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

20 10. 用于制备 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的 6-O-甲基红霉素 A
晶形 0 乙醇合物。

11. 用于制备 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的 6-O-甲基红霉素 A 晶
形 0•乙醇合物，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的特征
是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：4.72°±0.2、
6.60°±0.2、7.72°±0.2、9.30°±0.2、10.40°±0.2、11.10°±0.2、11.86°±0.2、
25 12.72°±0.2、13.90°±0.2、15.02°±0.2、17.18°±0.2、18.50°±0.2、
19.08°±0.2、19.68°±0.2、23.14°±0.2 和 23.98°±0.2，而所述 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰
位：5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、

15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

12. 用于制备 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯。

13. 用于制备 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的 6-O-甲基红霉素 A
5 晶形 0•乙酸异丙基酯，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：
4.76°±0.2、6.70°±0.2、7.80°±0.2、9.128°±0.2、10.56°±0.2、11.96°±0.2、
12.24°±0.2、12.36°±0.2、12.60°±0.2、12.84°±0.2、13.96°±0.2、
15.16°±0.2、16.68°±0.2、17.28°±0.2、18.52°±0.2、19.18°±0.2、
10 19.80°±0.2、20.56°±0.2、21.52°±0.2 和 23.96°±0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：
5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、
15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

14. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物在制备 6-O-甲基红霉素
15 A 晶形 I 中的用途。

15. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物在制备用作抗生素的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途。

16. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物在制备 6-O-甲基红霉素
A 晶形 I 中的用途，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的
20 特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：4.581°±0.2、
6.498°±0.2、7.615°±0.2、9.169°±0.2、10.154°±0.2、11.009°±0.2、
11.618°±0.2、12.495°±0.2、13.772°±0.2、14.820°±0.2、16.984°±0.2、
18.221°±0.2、18.914°±0.2 和 19.495°±0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A
晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：
25 5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、15.40°±0.2、
15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

17. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物在制备用作抗生素的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0

溶剂合物的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位:

4.581°±0.2、6.498°±0.2、7.615°±0.2、9.169°±0.2、10.154°±0.2、
11.009°±0.2、11.618°±0.2、12.495°±0.2、13.772°±0.2、14.820°±0.2、
16.984°±0.2、18.221°±0.2、18.914°±0.2 和 19.495°±0.2, 而所述 6-O-
5 甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值
的峰位: 5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、
15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

18. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物在制备 6-O-甲基红霉
素 A 晶形 I 中的用途。

10 19. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物在制备用作抗生素的 6-
O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途。

20. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物在制备 6-O-甲基红霉素
A 晶形 I 中的用途, 其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的
特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位: 4.72°±0.2、
15 6.60°±0.2、7.72°±0.2、9.30°±0.2、10.40°±0.2、11.10°±0.2、11.86°±0.2、
12.72°±0.2、13.90°±0.2、15.02°±0.2、17.18°±0.2、18.50°±0.2、
19.08°±0.2、19.68°±0.2、23.14°±0.2 和 23.98°±0.2, 而所述 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰
位: 5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、
20 15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

21. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯在制备 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 I 中的用途。

22. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯在制备用作抗生素
的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途。

25 23. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯在制备 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 I 中的用途, 其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸
异丙基酯的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位:
4.76°±0.2、6.70°±0.2、7.80°±0.2、9.128°±0.2、10.56°±0.2、11.96°±0.2、

12.24°±0.2、12.36°±0.2、12.60°±0.2、12.84°±0.2、13.96°±0.2、
15.16°±0.2、16.68°±0.2、17.28°±0.2、18.52°±0.2、19.18°±0.2、
19.80°±0.2、20.56°±0.2、21.52°±0.2 和 23.96°±0.2，而所述 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰
5 位：5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、
15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

24. 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯在制备用作抗生素
的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途，其中所述 6-O-甲基红霉素 A
晶形 0•乙酸异丙基酯的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值
10 的峰位：4.76°±0.2、6.70°±0.2、7.80°±0.2、9.128°±0.2、10.56°±0.2、
11.96°±0.2、12.24°±0.2、12.36°±0.2、12.60°±0.2、12.84°±0.2、
13.96°±0.2、15.16°±0.2、16.68°±0.2、17.28°±0.2、18.52°±0.2、
19.18°±0.2、19.80°±0.2、20.56°±0.2、21.52°±0.2 和 23.96°±0.2，而所
述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的
15 的 2θ 值的峰位：5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、
14.20°±0.2、15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

25. 用于制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的基本没有 6-
O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物。

26. 用于制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基红
霉素 A 晶形 0 溶剂合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的基本没有 6-O-
甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物，其中所
述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的特征是在粉末 X-线衍射图样
具有以下的 2θ 值的峰位：4.581°±0.2、6.498°±0.2、7.615°±0.2、
9.169°±0.2、10.154°±0.2、11.009°±0.2、11.618°±0.2、12.495°±0.2、
13.772°±0.2、14.820°±0.2、16.984°±0.2、18.221°±0.2、18.914°±0.2
25 和 19.495°±0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-
线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：5.16°±0.2、6.68°±0.2、

10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、15.40°±0.2、15.72°±0.2 和
16.36°±0.2。

27. 用于制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基红
霉素 A 晶形 0•乙醇合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的基本没有 6-O-
5 甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物。

28. 用于制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的基本没有 6-
O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物, 其中
10 所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的特征是在粉末 X-线衍射图
样具有以下的 2θ值的峰位: 4.72°±0.2、6.60°±0.2、7.72°±0.2、
9.30°±0.2、10.40°±0.2、11.10°±0.2、11.86°±0.2、12.72°±0.2、13.90°±0.2、
15.02°±0.2、17.18°±0.2、18.50°±0.2、19.08°±0.2、19.68°±0.2、23.14°±0.2
和 23.98°±0.2, 而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-
线衍射图样具有以下的 2θ值的峰位: 5.16°±0.2、6.68°±0.2、
15 10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、15.40°±0.2、15.72°±0.2 和
16.36°±0.2。

29. 用于制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的基本没
有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙
20 基酯。

30. 用于制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的基本没
有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙
基酯, 其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的特征是在
25 粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ值的峰位: 4.76°±0.2、6.70°±0.2、
7.80°±0.2、9.128°±0.2、10.56°±0.2、11.96°±0.2、12.24°±0.2、12.36°±0.2、
12.60°±0.2、12.84°±0.2、13.96°±0.2、15.16°±0.2、16.68°±0.2、
17.28°±0.2、18.52°±0.2、19.18°±0.2、19.80°±0.2、20.56°±0.2、21.52°±0.2

和 $23.96^{\circ} \pm 0.2$ ，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位： $5.16^{\circ} \pm 0.2$ 、 $6.68^{\circ} \pm 0.2$ 、 $10.20^{\circ} \pm 0.2$ 、 $12.28^{\circ} \pm 0.2$ 、 $14.20^{\circ} \pm 0.2$ 、 $15.40^{\circ} \pm 0.2$ 、 $15.72^{\circ} \pm 0.2$ 和 $16.36^{\circ} \pm 0.2$ 。

5 31. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物在制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途。

 32. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物在制备用作抗生素的基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶型 II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途。

 33. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物在制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位： $4.581^{\circ} \pm 0.2$ 、 $6.498^{\circ} \pm 0.2$ 、 $7.615^{\circ} \pm 0.2$ 、 $9.169^{\circ} \pm 0.2$ 、 $10.154^{\circ} \pm 0.2$ 、 $11.009^{\circ} \pm 0.2$ 、 $11.618^{\circ} \pm 0.2$ 、 $12.495^{\circ} \pm 0.2$ 、 $13.772^{\circ} \pm 0.2$ 、 $14.820^{\circ} \pm 0.2$ 、 $16.984^{\circ} \pm 0.2$ 、 $18.221^{\circ} \pm 0.2$ 、 $18.914^{\circ} \pm 0.2$ 和 $19.495^{\circ} \pm 0.2$ ，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位： $5.16^{\circ} \pm 0.2$ 、 $6.68^{\circ} \pm 0.2$ 、 $10.20^{\circ} \pm 0.2$ 、 $12.28^{\circ} \pm 0.2$ 、 $14.20^{\circ} \pm 0.2$ 、 $15.40^{\circ} \pm 0.2$ 、 $15.72^{\circ} \pm 0.2$ 和 $16.36^{\circ} \pm 0.2$ 。

 34. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物在制备用作抗生素的基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶型 II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0 溶剂合物的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位： $4.581^{\circ} \pm 0.2$ 、 $6.498^{\circ} \pm 0.2$ 、 $7.615^{\circ} \pm 0.2$ 、 $9.169^{\circ} \pm 0.2$ 、 $10.154^{\circ} \pm 0.2$ 、 $11.009^{\circ} \pm 0.2$ 、 $11.618^{\circ} \pm 0.2$ 、

12.495°±0.2、13.772°±0.2、14.820°±0.2、16.984°±0.2、18.221°±0.2、
18.914°±0.2 和 19.495°±0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征
是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：5.16°±0.2、
6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、15.40°±0.2、15.72°±0.2
5 和 16.36°±0.2。

35. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A
晶形 0•乙醇合物在制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶型 II 和 6-O-甲
基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途。

36. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A
10 晶形 0•乙醇合物在制备用作抗生素的基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶
形 II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶
形 I 中的用途。

37. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A
晶形 0•乙醇合物在制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲
15 基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途，其
中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的特征是在粉末 X-线衍射
图样具有以下的 2θ 值的峰位：4.72°±0.2、6.60°±0.2、7.72°±0.2、
9.30°±0.2、10.40°±0.2、11.10°±0.2、11.86°±0.2、12.72°±0.2、13.90°±0.2、
15.02°±0.2、17.18°±0.2、18.50°±0.2、19.08°±0.2、19.68°±0.2、23.14°±0.2
20 和 23.98°±0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-
线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：5.16°±0.2、6.68°±0.2、
10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、15.40°±0.2、15.72°±0.2 和
16.36°±0.2。

38. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶
25 形 0•乙醇合物在制备用作抗生素的基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶型
II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I
中的用途，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙醇合物的特征是在
粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：4.72°±0.2、6.60°±0.2、

7.72°±0.2、9.30°±0.2、10.40°±0.2、11.10°±0.2、11.86°±0.2、12.72°±0.2、13.90°±0.2、15.02°±0.2、17.18°±0.2、18.50°±0.2、19.08°±0.2、19.68°±0.2、23.14°±0.2 和 23.98°±0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：

5 5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

39. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯在制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途。

40. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯在制备用作抗生素的基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途。

15 41. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯在制备基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶型 II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途，其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：4.76°±0.2、6.70°±0.2、7.80°±0.2、9.128°±0.2、10.56°±0.2、11.96°±0.2、12.24°±0.2、12.36°±0.2、12.60°±0.2、12.84°±0.2、13.96°±0.2、15.16°±0.2、16.68°±0.2、17.28°±0.2、18.52°±0.2、19.18°±0.2、19.80°±0.2、20.56°±0.2、21.52°±0.2 和 23.96°±0.2，而所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位：5.16°±0.2、6.68°±0.2、20 10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

42. 基本没有 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯在制备用作抗生素的基本没有 6-O-甲基红霉素

A 晶型 II 和 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 中的用途, 其中所述 6-O-甲基红霉素 A 晶形 0•乙酸异丙基酯的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰位:

- 5 4.76°±0.2、6.70°±0.2、7.80°±0.2、9.128°±0.2、10.56°±0.2、11.96°±0.2、
12.24°±0.2、12.36°±0.2、12.60°±0.2、12.84°±0.2、13.96°±0.2、
15.16°±0.2、16.68°±0.2、17.28°±0.2、18.52°±0.2、19.18°±0.2、
19.80°±0.2、20.56°±0.2、21.52°±0.2 和 23.96°±0.2, 而所述 6-O-甲基
红霉素 A 晶形 I 的特征是在粉末 X-线衍射图样具有以下的 2θ 值的峰
10 位: 5.16°±0.2、6.68°±0.2、10.20°±0.2、12.28°±0.2、14.20°±0.2、
15.40°±0.2、15.72°±0.2 和 16.36°±0.2。

甲红霉素的晶形 I

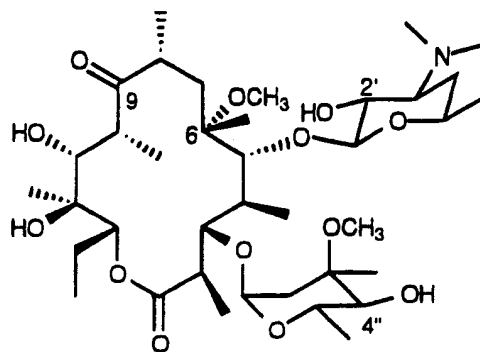
5 本发明是分案申请，原申请的申请号为 97196819.5 (PCT/US97/13128)，申请日为 1997 年 7 月 25 日，发明名称为“甲红霉素的晶形 I”。

技术范围

10 本发明涉及具有治疗用途的化合物和涉及其制备方法。更确切地说本发明涉及新化合物 6-0-甲基红霉素 A 晶形 I、其制备方法、含该化合物的药用组合物及作为治疗药物的使用方法。

本发明背景

6-0-甲基红霉素 A (甲红霉素) 是具有下式的半合成大环内酯类抗生素，



15

6-0-甲基红霉素 A

对革兰氏阳性菌、部分革兰氏阴性菌、厌氧菌、支原体属和衣原体属表现出良好的抗菌活性。在酸性条件下稳定并口服时有效。甲红霉素用于治疗儿童及成人的上呼吸道感染。

20

图表简述

图 1a、1b 和 1c 分别表示 6-0-甲基红霉素 A 晶形 I 的粉末 X-线衍射图谱、红外光谱和示差扫描量热法 (DSC) 热分析图。

图 2a、2b 和 2c 分别表示 6-0-甲基红霉素 A 晶形 II 的粉末 X-线

衍射图谱、红外光谱和示差扫描量热法(DSC)热分析图。

本发明概述

5 我们已发现 6-O-甲基红霉素 A 可存在至少两种不同的晶形, 为了鉴别原因, 表示为“晶形 I”和“晶形 II”。通过其红外光谱示差扫描量热法热分析图和粉末 X-线衍射图样鉴别所述的晶形。晶形 I 和晶形 II 晶体具有相同的抗菌活性谱, 但未预料晶形 I 晶体的体内溶解速率为晶形 II 晶体的体内溶解速率的约 3 倍。在我们实验室的研究中揭示了当由乙醇、四氢呋喃、乙酸异丙酯和异丙醇或乙醇、四氢呋喃、
10 乙酸异丙酯或异丙醇与其它常用有机溶剂的混合物重结晶时, 6-O-甲基红霉素 A 只形成唯一的晶形 I 晶体, 该晶形在此之前尚未鉴别。

目前市场上的药物是由热力学更稳定的晶形 II 晶体配制。因此, 目前市场上的所有制剂需要将晶形 I 晶体转化成晶形 II。一般可通过在真空下于 80 °C 以上温度加热晶形 I 晶体来实施。因此, 不经高温处理即可制备新的形式的 6-O-甲基红霉素 A 的发现将导致工艺成本的很大节省。另外, 晶形 I 相对于晶形 II 的易溶特性可增加抗菌素的生物利用度和提供有意义的配制优点。
15

因此, 本发明的主要实施例提供新的结晶抗菌素, 表示为 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 或其药学上可接受的盐。

20 本发明也提供药用组合物, 该组合物包括治疗有效用量的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 与药学上可接受的载体组合。

本发明进一步涉及对需要此种治疗的宿主哺乳动物的细菌感染进行治疗的方法, 该治疗方法包括对乳哺动物给予治疗有效用量的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I。

25 在另一实施例中, 本发明提供制备 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的方法, 该方法包括

(a) 将红霉素 A 转化成 6-O-甲基红霉素 A;

(b) 用溶剂处理 6-O-甲基红霉素 A, 所述溶剂选自 (i) 乙醇, (ii) 乙

酸异丙酯, (iii)异丙醇, (iv)四氢呋喃和(v)下面两类溶剂的混合物, 第一类溶剂选自乙醇、乙酸异丙酯、异丙醇和四氢呋喃, 第二类溶剂选自5-12个碳原子的烃、3-12个碳原子的酮、3-12个碳原子的羧酸酯、4-10个碳原子的醚、苯、选自1-4个碳原子的烷基、1-4个碳原子的烷氧基、硝基和卤素的1个或多个取代基取代的苯以及极性非质子溶剂,

(c)分离从步骤(b)中形成的结晶的6-O-甲基红霉素A; 和

(d)在室温和约70 °C之间的温度范围内干燥从步骤(c)中分离的6-O-甲基红霉素A以形成6-O-甲基红霉素A晶形I。

10

详细描述

通过红霉素A的6-羟基甲基化可制备6-O-甲基红霉素A。然而, 除6位外, 红霉素A在11、12、2'和4''位含有羟基和在3'位有氮原子, 所有这些基团都有可能与烷基化试剂反应。因此, 在6-羟基烷基化之前保护各个反应官能度是必要的。代表性的制备6-O-甲基红霉素方法在美国专利4331803、4670549、4672109和4990602及欧洲专利说明书260938 B1中有介绍, 在此结合本发明作具体参考。随后脱去保护基, 6-O-甲基红霉素A可以是固体, 半固体或含有来自脱保护反应的残留溶剂、无机盐和其它杂质的浆。使用上述的溶剂可直接从浆或半固体中结晶6-O-甲基红霉素A晶形I。另外, 如果反应产物粗品固体化, 可以从上述的任何溶剂中重结晶所述的固体物。由上述的任何溶剂系统重结晶晶形II或晶形I和晶形II的混合物也可获得纯品6-O-甲基红霉素A晶形I。在此使用的术语“6-O-甲基红霉素A”指包括任何纯品状态下的6-O-甲基红霉素A晶形I或II, 或其混合物。

25

术语“处理”指从如上述定义的任何溶剂中结晶或重结晶6-O-甲基红霉素A。

在此使用的术语“烃”指具有式 C_nH_{2n+2} 的直链或支链烷烃。在本

发明溶剂混合物中使用的烃包括己烷、庚烷、辛烷等。

术语“烷基”指衍生于直链或支链饱和烃仅移走单个氢原子的一价基团。烷基的实例有甲基、乙基、正-和异-丙基、正-、仲-、异-和叔-丁基等。

5 术语“酮”指式 $RC(O)R'$ 的溶剂，其中 R 和 R' 是直链或支链烷基。在本发明溶剂混合物中使用的酮包括丙酮、甲乙基酮、2-和3-戊酮等。

术语“羧酸酯”指式 RCO_2R' 的溶剂，其中 R 和 R' 是直链或支链烷基。在本发明溶剂混合物中使用的羧酸酯包括乙酸甲酯、乙酸乙酯、
10 乙酸异丁酯等。

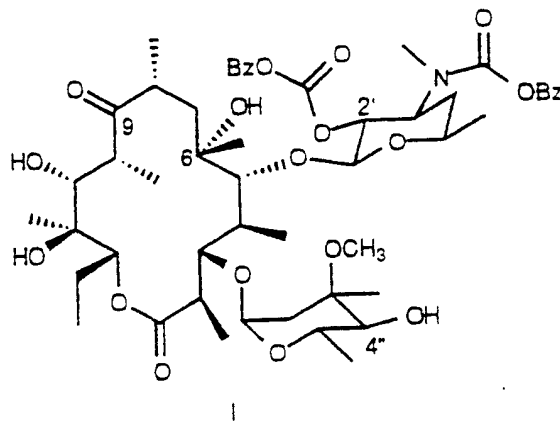
术语“醚”指式 ROR' 的溶剂，其中 R 和 R' 是直链或支链烷基。在本发明溶剂混合物中使用的醚包括乙醚、二异丙醚、甲基叔-丁基醚等。

术语“极性非质子”指不含羟基但有相对高的偶极矩的溶剂。在本发明溶剂混合物中使用的极性非质子溶剂包括乙腈、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、1,1-二甲氧乙烷(DME)、六甲基磷
15 酰三胺(HMPA)等。

至于“药学上可接受的盐”，它的意思是指在正确的医学判断范围内，适合用于与人和较低等动物组织接触，并无过度的毒性、刺激性、过敏反应等，以及与合理的利益/风险(benefit/risk)比相称的盐。本领域熟知药学上可接受的盐。例如，S.M.Berge 等在 J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19 中详细介绍药学上可接受的盐。在本发明化合物最后的分离和纯化过程中原地制备所述盐或使游离碱官能团与适当有机酸反应分离所述盐。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、
20 藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、环腺苷酸磺酸盐(camphersulfonate)、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酰盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、

乙酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、
 乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、
 甲磺酸盐、2-萘烯磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈
 酸盐、pamoate、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、
 5 苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石
 酸盐、硫脲酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。有代表性的
 碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒的铵、季铵和
 氨阳离子，包括(但不限于此)四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、
 三甲胺、三乙胺、乙胺等。

10 通过各种合成路线从红霉素 A 制备 6-O-甲基红霉素 A。在一个
 方法中，将红霉素 A 转化成 2'-O-3'-N-双(苄氧羰基)-N-去甲红霉素 A(1)



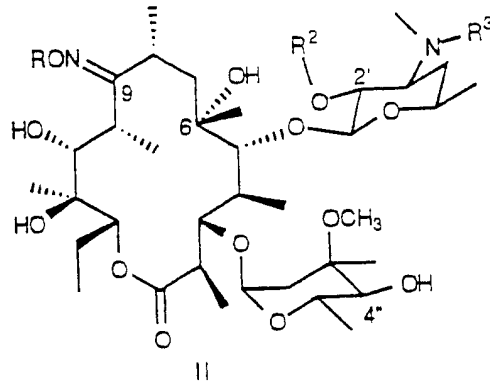
15 20 然后与烷基化试剂如溴代甲烷或碘甲烷和碱反应将 6-羟基甲基化。通
 过催化水解脱去苯甲酰基并还原 3'N 的甲基得到 6-O-甲基红霉素 A，
 参见美国专利 4331803。

25 另一合成路线包括 6-O-甲基红霉素 A-9-肟的甲基化。通过本领域
 熟知的方法如红霉素 A 与羟胺盐酸盐在碱存在下的反应或如美国专利
 5274085 中所述在酸存在下与羟胺反应制备 6-O-甲基红霉素 A-9-肟。
 使所述肟与 RX 反应，其中 R 是烯丙基或苄基和 X 是卤素，导致形成
 2'-O-3'-N-二烯丙基或二苄基红霉素 A-9-O-烯丙基或苄肟卤化物。上述
 的季铵盐甲基化后，经消除 R 基团后及脱肟反应得到 6-O-甲基红霉素

A。参见美国专利 4670549。

式 II 6-O-甲基红霉素 A 肟衍生物的甲基化，

5



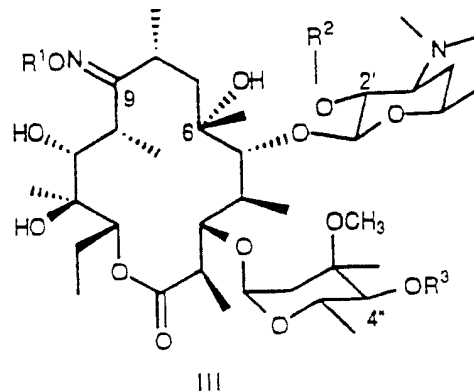
10

其中 R 是烷基、链烯基、取代或未取代的苄基、氧烷基、或取代的苯基硫烷基， R^2 是苯甲酰基和 R^3 是甲基或苯甲酰基，当 R^3 是苯甲酰基时，经去保护，脱肟反应和还原性甲基化反应可得到 6-O-甲基红霉素 A。参见美国专利 4672109。

15

特别用于 6-O-甲基红霉素 A 的制备方法包括肟衍生物 III 的甲基化，

20



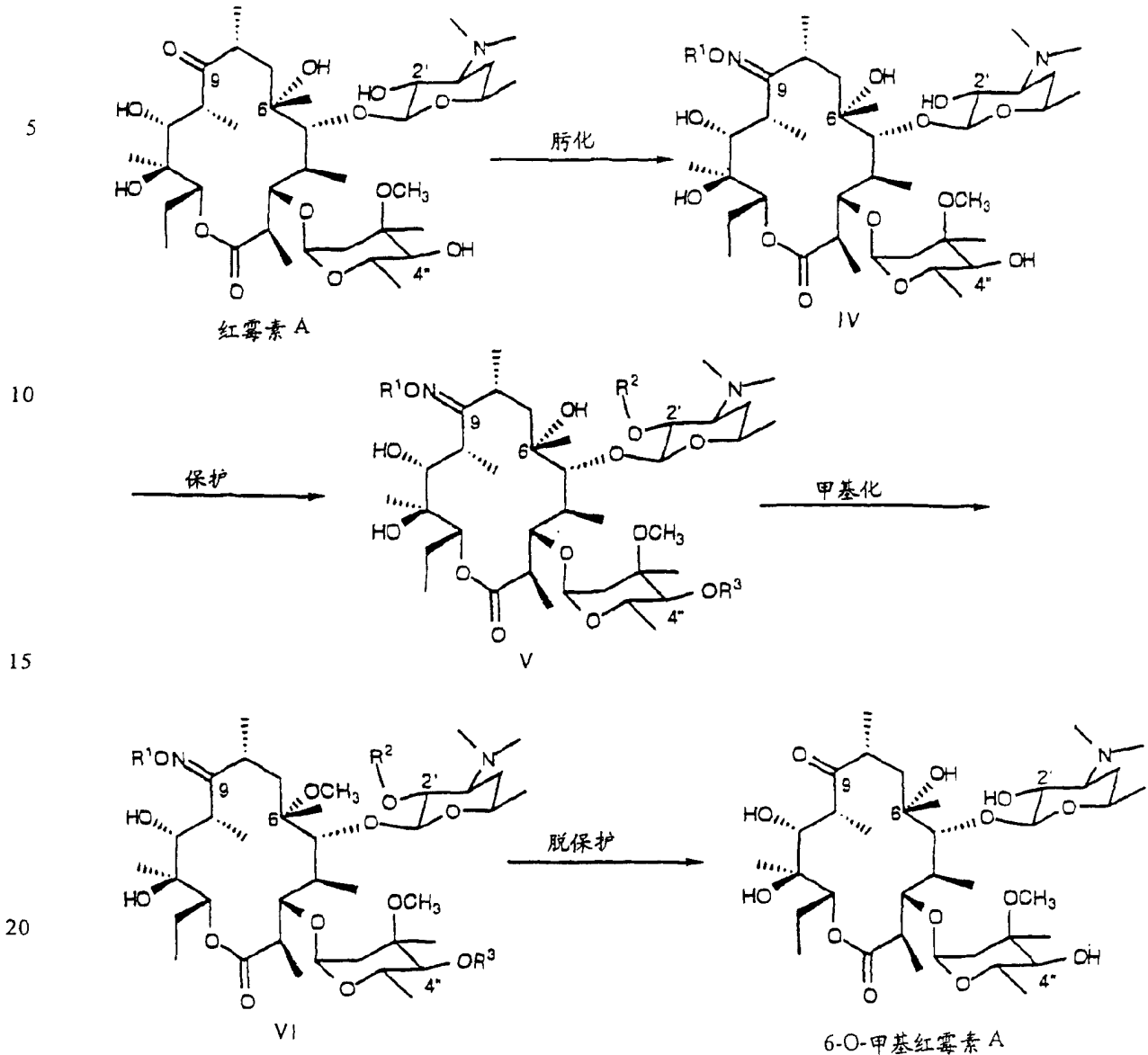
25

其中 R^1 是链烯基、取代的或未取代的苄基或烷氧基烷基， R^2 是取代的甲硅烷基和 R^3 是 R^2 或 H。然后经用酸处理一步完成脱保护基和脱

肟反应得到 6-O-甲基红霉素 A。参见欧洲专利说明书 260938 B1 和美国专利 4990602。

6-O-甲基红霉素 A 的优选路线列于线路 1 中。将由红链丝菌发酵制备的红霉素 A 经肟化反应得到肟 4，其中 R^1 是烷氧基烷基。通过红霉素 A 与取代的羟胺 R^1ONH_2 反应，或通过红霉素 A 与羟胺盐酸盐在碱存在下或与羟胺在酸存在下反应，随后与 R^1X 反应可以引入基团 R^1 。然后两个羟基同时被保护，其中 R^2 或 R^3 是相同的，或先后被保护，其中 R^2 和 R^3 是不同的。特别有用的保护基是取代的甲硅烷基如三甲基甲硅烷基、叔-丁基二甲基甲硅烷基，叔-丁基二苯基甲硅烷基等。然后脱去保护基并使化合物脱肟产生 6-O-甲基红霉素 A。脱保护/脱肟的顺序并不重要。当保护基是取代的甲硅烷基时，通过用酸例如使用甲酸或亚硫酸氢钠处理可一步完成脱保护和脱肟反应。参见美国专利 4990602。

线路 1



25 根据本发明的方法方面，由上述任何方法制备的 6-O-甲基红霉素 A 可悬浮于所需的溶剂中并加热至溶剂回流的温度。然后继续加热并搅拌悬浮液足够量的时间，以使大部分固体溶解，一般约 10 分钟-2 小时。然后热滤悬浮液。若必要，可以加热滤液至或约溶剂的回流温度形成澄清溶液。然后缓慢冷却滤液至室温并任选在冰-水浴中进一步冷却。对本说明书的目的而言，室温是从约 20 °C 至约 25 °C。然后分

离出结晶的 6-O-甲基红霉素 A，优选过滤方法和通过在真空炉内于室温至约 70 °C 温度之间干燥，优选从约 40 至约 50 °C 和在约 2 吋汞柱和大气压之间的压力下干燥除去任何残留溶剂来将湿固体转化成 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I。

5 根据本发明的方面，其中由溶剂混合物重结晶 6-O-甲基红霉素 A，将 6-O-甲基红霉素 A 悬浮于第一类溶剂中并加热至约为该溶剂的回流温度。然后继续加热并搅拌悬浮液足够量的时间以使大部分固体溶解，一般约 10 分钟至 2 小时。然后，热滤悬浮液。若必要可以将滤液加热至回流形成澄清溶液。然后将第二类溶剂加入热的滤液中并缓慢冷却混合物至室温并在冰浴中任选进一步冷却。代表性的第二类溶剂包括(但不限于)己烷、庚烷、辛烷、丙酮、甲乙基酮、2-和 3-戊酮、
10 乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙醚、二异丙醚、甲基叔-丁基醚、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、1,1-二甲氧乙烷、六甲基磷酰三胺、苯、甲苯和氯苯。第二类溶剂优选为 5-12 个碳原子的烃。最优选的第二类溶剂是庚烷。冷却之后，经过滤分离出 6-O-甲基红霉素 A 结晶形 I 并按上述进行干燥。加入的第二类溶剂的用量取决于药物在第一类溶剂和
15 第二类溶剂中的溶解度，通过本领域常用的一种方法可容易测得。一般比率在约 1:10-约 2:1 的第二类溶剂份数(体积)。优选第一类溶剂对第二类溶剂的比率为 1:1 份(体积)。

20 优选分离 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的溶剂是乙醇、乙酸异丙酯、四氢呋喃和异丙醇。

最优选分离 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的溶剂是乙醇。

药用组合物

25 本发明也提供药用组合物，其中包括 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 与一种或多种无毒的药学上可接受的载体配制。可专门配制药用组合物为口服给药的固体或液体形式、非肠道注射或直肠给药。

对人和其它动物可以经口服、直肠、非肠道、脑池内、阴道内、

腹膜内、局部(如粉剂、软膏剂或滴剂)、舌下或作为口腔或鼻腔喷雾剂给予本发明的药用组合物。在此所用的术语“胃肠外”给药指包括静脉、肌肉、腹膜内、胸骨内、皮下和关节内注射和输注的给药模式。

5 对非肠道注射的本发明药用组合物包括药学可接受的无菌水溶液或非水溶液、分散液、悬浮液或乳化液以及使用前将无菌粉末再组合成无菌可注射溶液或分散液。合适的水溶的和非水溶的载体、稀释剂、溶剂或溶媒包括水、乙醇、多元醇(如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等)和其适合的混合物、植物油(如橄榄油)、和可注射的有机酯如油酸乙酯。例如使用包衣材料(如卵磷脂),在分散的情况下保持所需的粒
10 度和使用表面活性剂来保持适当的流动性。

所述的组合物也含有辅料如保护剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。为了确保防止微生物的作用可加入各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、山梨酸苯酚酯等。含有等渗剂如糖、氯化钠等也是所需的。通过加入延缓吸收剂如单硬脂酸铝和明胶可引起可注射
15 的药用形式的延长吸收。

在某些情况下,为了延长药物的疗效,需要从皮下或肌肉注射,可延缓药物的吸收。这可使用水溶性差的结晶的或非结晶原料的液体悬浮液来完成。药物的吸收取决于其溶解速率,而溶解速率依次取决于结晶大小和晶形。另外,通过在油性溶媒中溶解或悬浮来完成非肠道
20 给药形式的延缓吸收。

通过在生物降解聚合物如聚交酯-聚乙交酯中形成药物的微囊基质可制备注射的储药形式。根据药物对聚合物的比率和所用具体聚合物的性质,可以控制药物的释放速度,其它生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。通过在脂质体或为身体组织相容的微乳剂中截
25 留药物也可制备储药可注射的制剂。

例如通过除菌过滤器过滤或将消毒剂加入无菌固体组合物形式(在使用之前用无菌水或其它无菌可注射的介质溶解或分散)来使可注射的制剂灭菌。

口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中，将活性化合物混合于至少一种惰性，药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或 a) 填充剂或膨胀剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸， b) 粘合剂例如像羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶， c) 湿润剂如甘油， d) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠， e) 溶液抑制剂如石蜡， f) 加速吸收剂如季铵化合物， g) 润湿剂例如像十六烷醇和单硬脂酸甘油酯， h) 吸收剂如高岭土和皂土和 i) 润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂情况下，剂型也可包括缓冲剂。

使用像乳糖或乳糖这样的赋形剂以及高分子量聚乙二醇等作为软和硬填充明胶胶囊的填充剂也可以用于相似类型的固体制剂。

用包衣和外层如肠溶衣和药制剂技术上熟知的其它包衣可制备片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型。它们可任选含有不透明剂和也是仅释放活性成分的制剂或优选在某部分肠道，优选以延缓方式释放。所用的包埋组合物实例包括聚合物和蜡。

活性化合物也可以是微囊包裹剂型，若合适与一种或多种上述赋形剂组合。

口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳化剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除活性化合物外，液体剂型可含有本领域中所常用的惰性稀释剂，例如像水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、落花生油、谷物油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、丙三醇、四氢呋喃基醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯，及其混合物。

除惰性稀释剂外，口服制剂也包括辅料如润湿剂、乳化剂和悬浮剂，甜味剂、调味剂和香味剂。

除活性化合物外，悬浮液可含有悬浮剂例如像乙氧化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯，微晶纤维素、偏氢氧化铝 (aluminum metahydroxide) 皂土、琼脂和黄耆胶及其混合物。

5 直肠或阴道给药的制剂优选栓剂，通过将本发明化合物与合适的非刺激性的赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇混合或在室温为固体但在体温为液体的栓剂蜡来制备，因而可在直肠或阴道腔融化并释放活性化合物。

10 本发明化合物也可以是脂质体形式给药。如本领域所熟知，脂质体一般衍生于磷脂或其它脂质物质。通过分散于含水介质中的单一或多薄层水化液晶来形成脂质体。可以使用任何无毒、生理上可接受的和能形成脂质体的可代谢脂质。除本发明化合物外，本发明的脂质体形式的制剂可含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质是磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)，两者可以是天然的和合成的。

15 本领域熟知形成脂质体的方法。例如见 Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N, Y, (1976), P. 33 et seq.

20 本发明化合物的表面给药剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂和吸入剂、在无菌条件下将活性化合物混合于药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂、缓冲剂或抛射剂(需要时)中。眼科(Ophthalmic)用制剂、眼膏、粉剂和溶液也设计在本发明范围内。

25 对特定患者、制剂及给药模式而言，本发明的药用制剂中活性成分的实际剂量水平是可以改变的，以使获得有效取得所需的治疗反应的活性化合物用量。选择剂量水平将取决于特定化合物的活性，给药途径、所治疗病症的严重性和所治疗患者的症状和治疗史。然而，在本领域技术人员内开始的化合物剂量水平低于所要求取得所需的治疗效果的用量并逐步增加剂量直到取得所需的效果为止。

对哺乳纲病者每天每公斤体重一般给予约 1 至约 1000mg，更优选约 5 至约 200mg 的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的剂量水平。若所需，

有效的日剂量可以分为多次剂量的给药方式，如每日分为2-4次分开的剂量。

提供下面实施例使本领域技术人员能够实施本发明，但仅仅为说明本发明。它们并不构成如权利要求中所定义的对本发明范围的限制。

实施例 1

制备 6-O-甲基红霉素晶形 I

根据美国专利 4990602 的方法，通过 C-9 羧基的脲化、C-2' 和 C-4'' 羟基的保护、C-6 羟基的甲基化、脱脲和除去保护基团和由乙醇重结晶从红霉素 A 制备 6-O-甲基红霉素 A。在真空干燥箱(40-45 °C, 4-8 吋汞柱)中干燥经重结晶得到的物质获得 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I。

通过红外光谱、示差扫描量热法(DSC)热分析图和粉末 X-线衍射图样鉴定 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I。通过本领域已知方法可得到示差扫描量热法热分析图并表示于图 1C 中。在图 1C 中，在 132.2 °C 可见放热传递，确信是由相变引起的。在 223.4 °C 也可见吸热峰，由熔化引起。在 283.3 °C 的另一个吸热峰后跟随着 306.9 °C 的放热峰，可由分解引起。DSC 扫描后，样品呈黑色。

用本领域熟知的方法可获得粉末 X-线衍射图样。图 1a 显示了粉末 X-线衍射图谱。在 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 的粉末 X-线衍射图样中 2- θ 角位是 5.16° ±0.2、6.68° ±0.2、10.20° ±0.2、12.28° ±0.2、14.20° ±0.2、15.40° ±0.2、15.72° ±0.2 和 16.36° ±0.2。

实施例 2

将 6-O-甲基红霉素晶形 I 晶体

转化成晶形 II 晶体

将实施例 1 制备的 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 晶体(0.40g)置于管形

瓶中并在真空干燥箱(4-9 吋汞柱, 100-110 °C)加热 18 小时得到 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 晶体。6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 熔点为 223.4 °C。在 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的示差扫描量热法热分析图中可在 283.3 °C 见到吸热峰。这是由分解引起的。DSC 扫描后, 样品呈黑色。

5 在 6-O-甲基红霉素 A 晶形 II 的粉末 X-线衍射图样中 2-θ 角位是 8.52° ±0.2、9.48° ±0.2、10.84° ±0.2、11.48° ±0.2、11.88° ±0.2、12.36° ±0.2、13.72° ±0.2、14.12° ±0.2、15.16° ±0.2、16.48° ±0.2、16.92° ±0.2、17.32° ±0.2、18.08° ±0.2、18.40° ±0.2、19.04° ±0.2、19.88° ±0.2 和 20.48° ±0.2。

10

实施例 3

通过重结晶分离 6-O-甲基红霉素晶形 I

从四氢呋喃重结晶

将如实施例 1 中所述制备的 6-O-甲基红霉素 A(20g)的四氢呋喃 (100ml)的混合物温热至回流并搅拌 15 分钟。过滤热溶液除去极少量的不溶物质并冷却至室温。无结晶生成, 所以将 10g 6-O-甲基红霉素 A 加入溶液中并再加热悬浮液至回流, 热过滤, 在冰浴中冷却。经过滤收集得到的固体并在真空干燥箱(40-45 °C, 4-8 吋汞柱)中干燥得到 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I(16.74g)。

20

从异丙醇重结晶

将如实施例 1 中所述制备的 6-O-甲基红霉素 A(15g)和异丙醇 (100ml)的混合物温热至回流并加热 20 分钟。过滤热溶液除去极少量的不溶物质。将滤液转移至只用 50ml 异丙醇轻洗的另一烧瓶中并再加热溶液至回流。然后缓慢冷却澄清溶液至室温并放置 7 小时。经过滤收集得到的固体并在真空干燥箱(40-45 °C, 4-8 吋汞柱)中干燥得到 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I(13.3g)。

25

从乙酸异丙酯重结晶

将如实施例 1 中所述制备的 6-O-甲基红霉素 A(10g)和乙酸异丙酯(100ml)的混合物温热至 73 °C。过滤热溶液除去少量不溶物质。然后将澄清溶液缓慢冷却至室温。经过滤收集得到的固体并在真空干燥箱(40-45 °C, 4-8 吋汞柱)干燥得到 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I(3.6g)。

从乙酸异丙酯-庚烷重结晶

将如实施例 1 中所述制备的 6-O-甲基红霉素 A(10g)和乙酸异丙酯(100ml)的混合物温热至回流。经过滤除去少量不溶物质并将滤液转移至另一容器中。用乙酸异丙酯(5ml)轻洗滤瓶并合并滤液和洗液, 加热至回流。向得到的澄清溶液加入庚烷(100ml)并冷却澄清溶液至室温 1.5 小时以上, 其间形成沉淀。经过滤收集固体并在真空干燥箱(45-50 °C, 4-8 吋汞柱)干燥过夜得到 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I(7.0g)。

从乙酸异丙酯-N,N-二甲基甲酰胺重结晶

将如实施例 1 中所述制备的 6-O-甲基红霉素 A(12g)和乙酸异丙酯(100ml)的混合物温热至回流。经过滤除去少量不溶物质并将滤液转移至另一容器中。将滤液加热至回流, 加入 N,N-二甲基甲酰胺(30ml)。将澄清溶液冷却至室温 1.5 小时以上, 其间形成沉淀, 经过滤收集固体并在真空干燥箱(49-50 °C, 4-8 吋汞柱)中干燥过夜, 得到 6-O-甲基红霉素 A 晶形 I(6.4g)。

从四氢呋喃-庚烷重结晶

向如实施例 1 所述制备的 6-O-甲基红霉素 A(10g)的四氢呋喃(75ml)澄清溶液加入庚烷(150ml)。将得到的混浊溶液加热至 71.5 °C, 在此温度点溶液变清。将混合物冷却至室温 2 小时以上, 然后在冰-水浴中冷却 0.5 小时。过滤得到的固体并在真空干燥箱(45-50 °C, 3-4

吋汞柱)中干燥4天得到6-O-甲基红霉素A晶形I(0.50g)。

从乙醇-庚烷重结晶

将如实施例1中所述制备的6-O-甲基红霉素A(10g)和乙醇(100ml)的混合物温热至回流。经过滤除去少量不溶物质并将滤液转移至另一容器中。用乙醇(20ml)轻洗滤瓶,合并滤液和洗液并在78℃加热,直至得到澄清溶液为止。向澄清溶液加入庚烷(100ml)并缓慢地冷却澄清溶液至室温并搅拌4天。经过滤收集得到的固体并在真空干燥箱(45-50℃, 4-8吋汞柱)中干燥得到6-O-甲基红霉素A晶形I(4.5g)。

10

从异丙醇-庚烷重结晶

将如实施例1中所述制备的6-O-甲基红霉素A(4.0g)和异丙醇(50ml)的混合物温热至回流。加入庚烷(50ml)并缓慢冷却溶液至室温,然后在冰-水浴中冷却。经过滤收集得到的固体并在真空干燥箱(4-8吋汞柱)中干燥得到6-O-甲基红霉素A晶形I(3.6g)。

15

实施例4

6-O-甲基红霉素晶形I和II的溶解速率

使用恒定表面积(13/32"直径)的药块,在37℃于300ml的0.05M磷酸盐缓冲液中在60rpm下进行溶解性研究。定时除去等分量(alliquote)并经HPLC[5cm x 4.6mm 3μ ODS-2 "Little Champ" (Regis)柱; 50:50 乙腈-0.05M pH 4.0 磷酸盐缓冲液流动相; 1.0ml/min 流速]直接测定。如表1所示6-O-甲基红霉素A晶形I的固有溶解速率比晶形II约大3倍。

25

表 1
6-O-甲基红霉素 A 晶形 I 和 II 的固有溶解速率

晶形	溶解速率 \pm SD($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)
I	636 \pm 2.5
II	203 \pm 14

5 为说明目的提供上述实施例，但并不限制本发明的范围。对本领域技术人员来说，明显的改变和变化均在如附录的权利要求书所定义的本发明的范围和本质内。

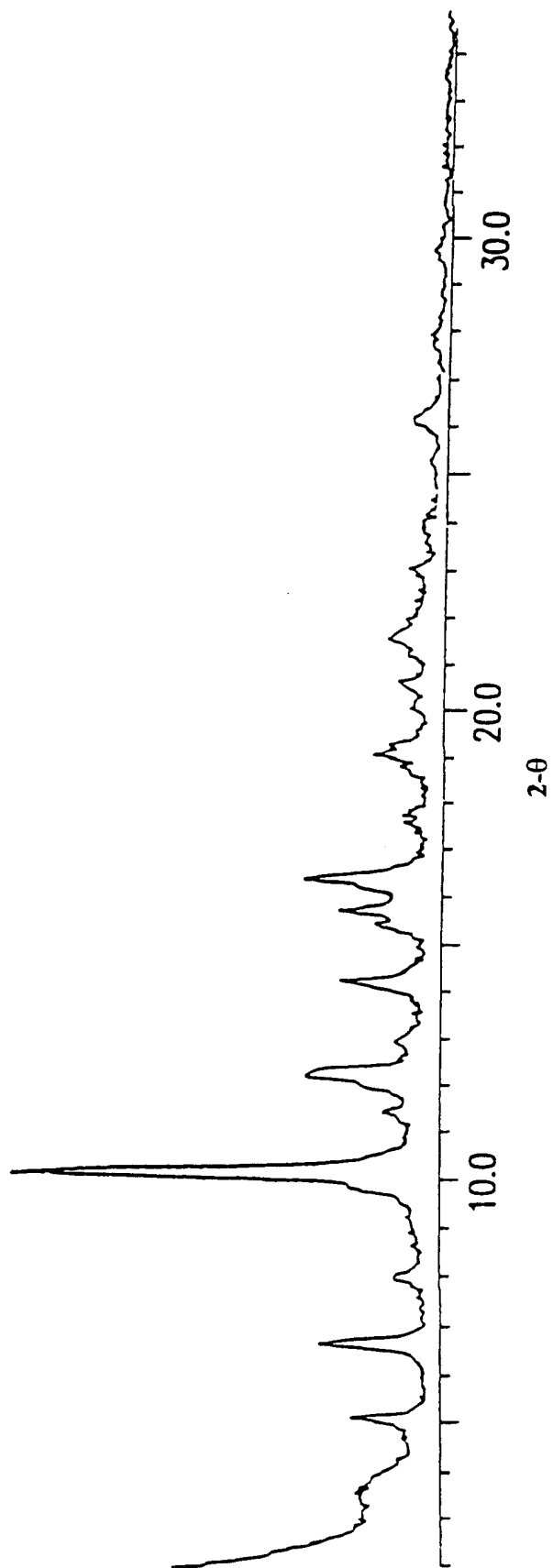


图.1a

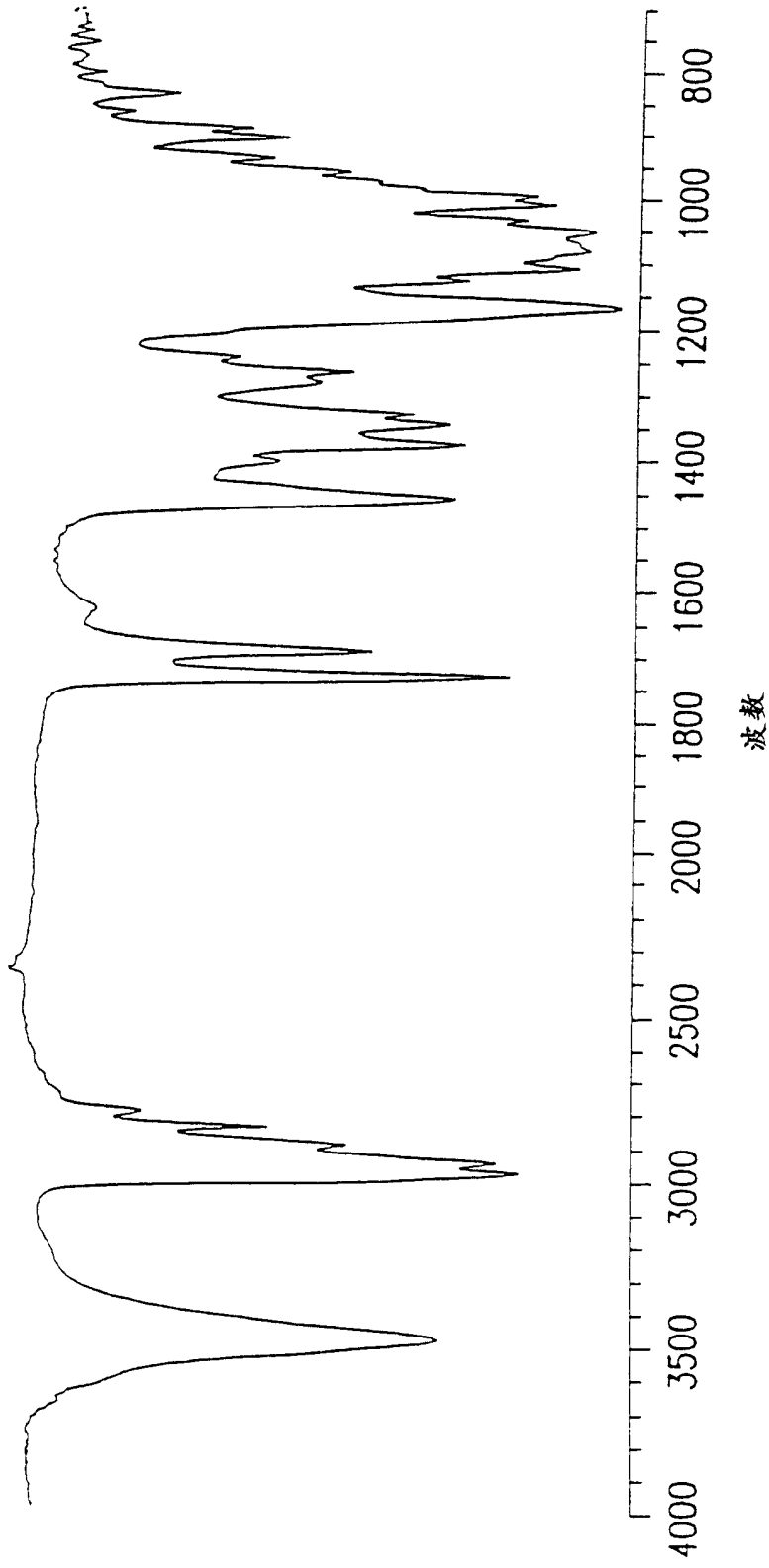


图.1b

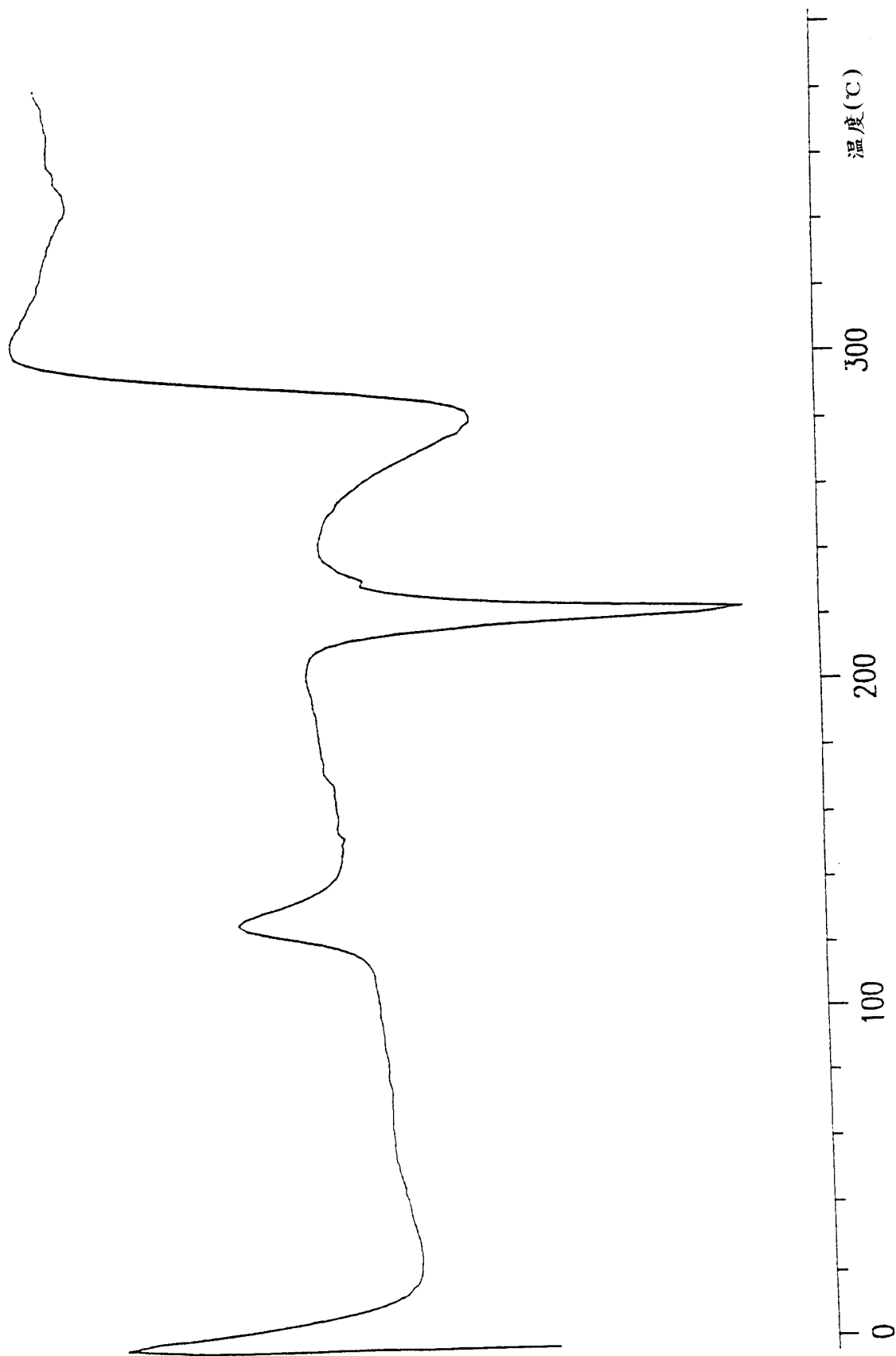


图.1C

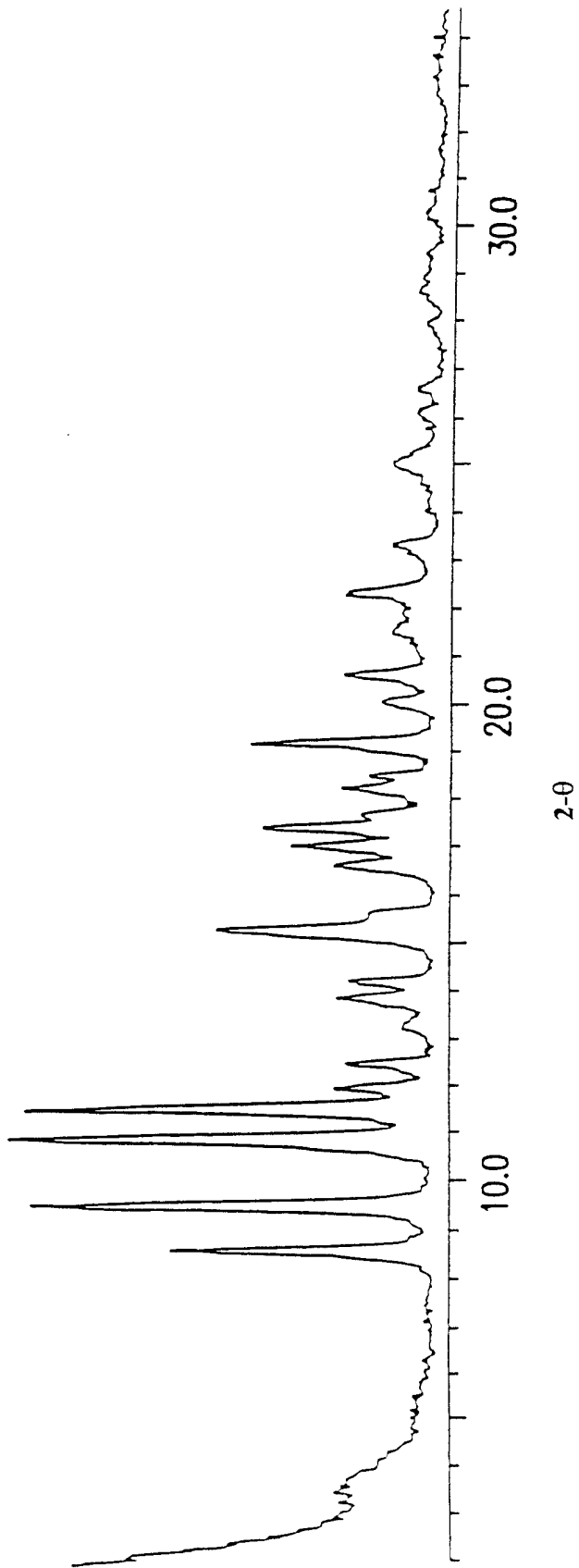


图.2a

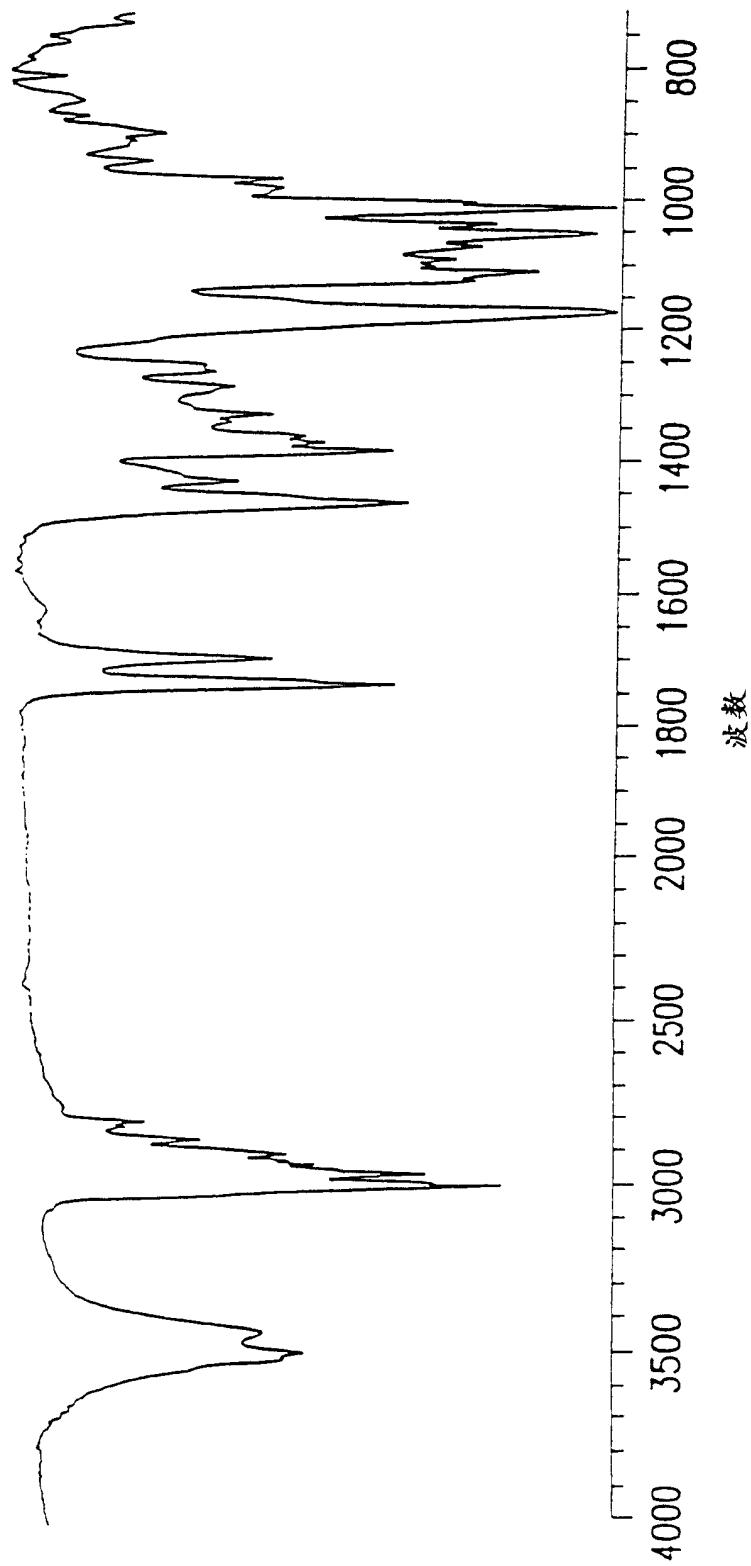


图.2b

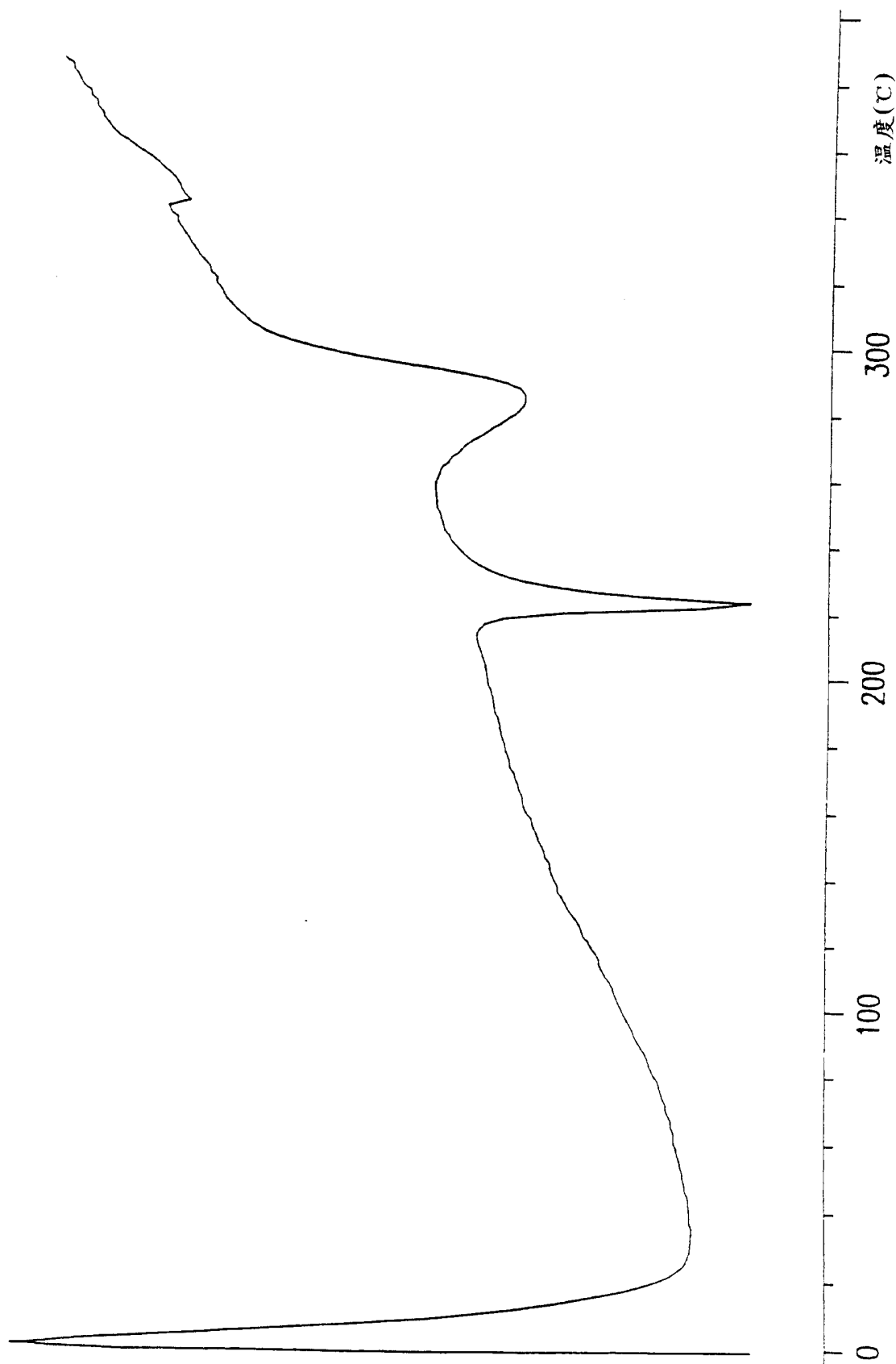


图.2c