



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I551603 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：104135641

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

(30)優先權：2014/10/30 美國

62/072,540

(71)申請人：台灣神隆股份有限公司(中華民國) SCINOPHARM TAIWAN LTD. (TW)

臺南市善化區台南科學工業園區南科八路 1 號

(72)發明人：羅偉碩(TW)；王冠勛(TW)；林文煒(TW)；鄭琬尹(TW)；林嫻梓(TW)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101684121A

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：2 共 19 頁

(54)名稱

培美曲塞二酸之晶型及其製備方法

CRYSTALLINE FORMS OF PEMETREXED DIACID AND MANUFACTURE PROCESSES THEREFOR

(57)摘要

本發明提供培美曲塞二酸之晶型(晶型 1 和 2)，所述晶型便於在實驗室規模或者工業規模上進行生產。本發明亦提供製備晶型 1 和 2 的方法。

Crystalline forms of pemetrexed diacid are provided (Forms 1 and 2) which are readily produced for either laboratory-scale or industrial scale. Processes for the preparation of Forms 1 and 2 are also provided.

指定代表圖：

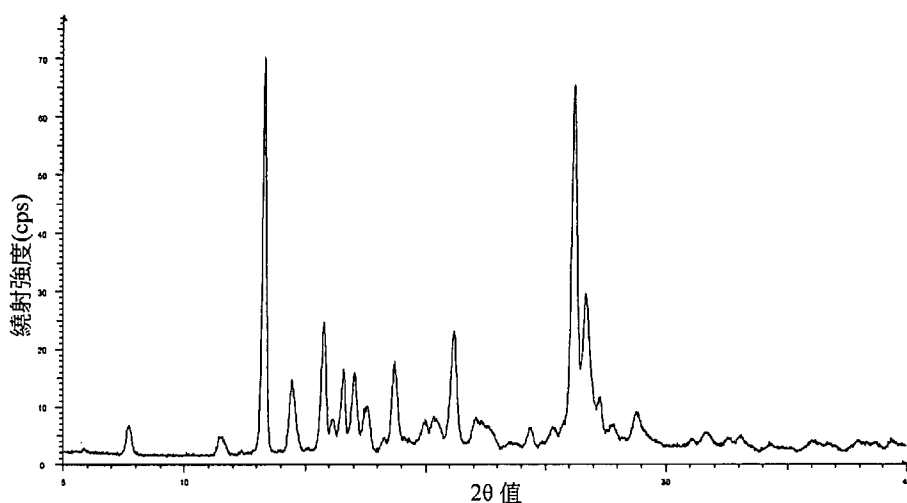


圖 1

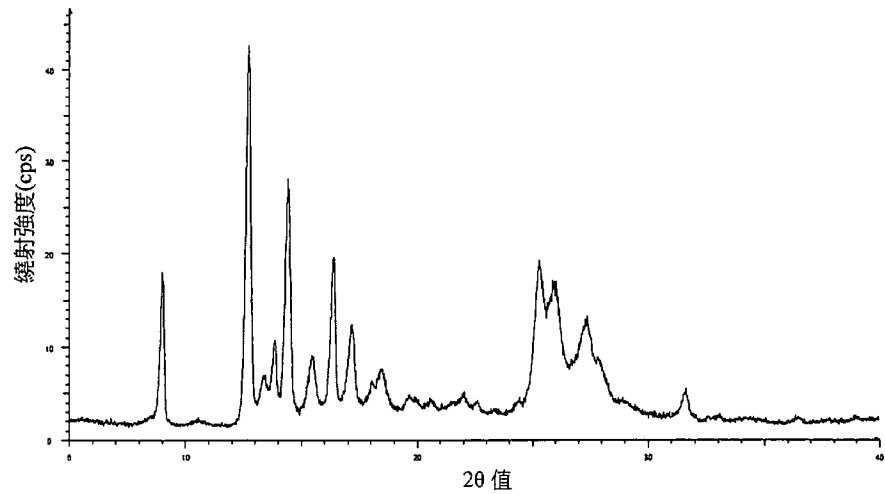


圖 2

發明摘要

※ 申請案號：(04)35641

※ 申請日：104.10.29

※IPC 分類：C07D487/64 (2006.01)
A61K31/519 (2006.01)

【發明名稱】

培美曲塞二酸之晶型及其製備方法

CRYSTALLINE FORMS OF PEMETREXED DIACID AND
MANUFACTURE PROCESSES THEREFOR

【中文】

本發明提供培美曲塞二酸之晶型（晶型1和2），所述晶型便於在實驗室規模或者工業規模上進行生產。本發明亦提供製備晶型1和2的方法。

【英文】

Crystalline forms of pemetrexed diacid are provided (Forms 1 and 2) which are readily produced for either laboratory-scale or industrial scale. Processes for the preparation of Forms 1 and 2 are also provided.



【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1、2 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無 元 件 符 號 說 明）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

培美曲塞二酸之晶型及其製備方法

CRYSTALLINE FORMS OF PEMETREXED DIACID AND
MANUFACTURE PROCESSES THEREFOR

【技術領域】

本申請案係關於培美曲塞二酸(pemetrexed diacid)之晶型(晶型1和2)及其製備方法。

本申請案主張2014年10月30日申請之美國臨時專利申請案第62/072,540號申請之美國臨時專利申請案號之優先權。此臨時專利申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

【先前技術】

據報導，培美曲塞在化學上與葉酸相似，屬於稱為葉酸抗代謝藥物的化療藥物類。培美曲塞經由抑制某些用於合成嘌呤和嘧啶的酶而產生作用，例如胸苷酸合成酶(TS)、二氫葉酸還原酶(GHFR)、甘氨酸胺核糖核苷酸甲醯胺轉移酶(GARFT)。經由抑制嘌呤和嘧啶核苷酸的前體形成，培美曲塞阻止為正常細胞和癌細胞的生長和存活所需之DNA和RNA的形成。目前在市場上唯一一種化療藥物是Eli Lilly公司製備並上市的培美曲塞二鈉(商業名Alimta)，其用於治療胸膜間皮瘤和非小細胞肺癌。培美曲塞二酸是用於製備培美曲塞二鈉的關鍵前體。據信，培美曲塞二酸也和培美曲塞二鈉一樣具有優異的抗腫瘤能力。迄今為止，在數個專利/申請案中已報導了許多培美曲塞二酸的結晶形式。例如：

1) Sicor公司申請的US2008045711A1('711申請案)揭露了7種培美

曲塞二酸晶型，其中包括兩種水合物晶型(晶型A和B)，一種DMSO溶劑合物晶型(晶型C)，兩種DMF溶劑合物晶型(晶型D和E)，和兩種無水的晶型(晶型F和G)。US2011172424A1揭露了三種培美曲塞二酸的晶型，這些晶型被定義為水合物晶型(晶型H、I和J)。惟這些晶型中的每一種都有其不可避免的缺點。例如，摻入晶型C、D和E的溶劑具有更高的沸點，很難被移除，這導致在製備藥物產品的過程中增加了控制溶劑殘留的負擔。對於無水的晶型F和G，在乾燥階段需要非常高的溫度(160-200°C)，這導致培美曲塞二酸降解的風險更高。水合物晶型A和B在製備過程中也有其缺點。例如晶型A難以過濾，導致操作耗時和低產率。至於晶型B，它的結晶期非常長而缺乏效率。具體而言，僅結晶步驟就需長達約18個小時。

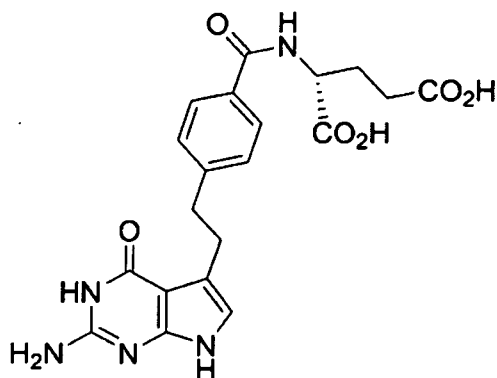
2) 重慶藥物研究院有限公司提交的US2011172424A1('424申請)公開了水合物的晶型(晶型H、I和J)。在這些結晶形式中，晶型H的產率只有大約60%。此外，'424申請案的說明書中描述用於製備晶型H的方法，其中“培美曲塞二酸直接溶解在由水和可與水混合的溶劑所組成的混合溶劑”。溶解可以經由調節pH值或者加熱來促進，其中pH值通常調節到pH 1至3，且加熱通常是從40°C到接近混合溶液的沸點。這些條件是不利的，因為為了溶解而在高溫下加熱混合試劑會導致產生不需要的脫色，這可能需要額外的顏色處理步驟。晶型I則有低產率的問題。根據實施例5('424申請案)，如果培美曲塞二鈉含水量假定為優化的百分數(例如10%)，那麼培美曲塞二酸的產率只有大約42.5%。至於晶型J，'424申請案的實施例6揭露培美曲塞二鈉和水的混合物需冷卻到0-5°C。在調節pH值後，僅進一步攪拌反應混合物一段短暫的時間(例如大約10分鐘)。考慮到這些操作條件，所屬技術領域中具有通常知識者應清楚知道，冷卻培美曲塞二鈉和水的混合物並在調節pH之後攪拌反應混合物一段短暫的時間，其目的是為了防止

晶型轉變為另一種已知的晶型，例如揭露於'711申請案中的晶型A或者B。然而，這些步驟並未在溫和條件下進行，從而增加大規模製備培美曲塞二酸的難度。

基於以上情況，本領域仍然需要開發新的培美曲塞二酸晶型，以便克服培美曲塞二酸晶型的缺點。令人驚奇地，已鑑別出兩種新穎的培美曲塞二酸晶型，所述晶型是穩定的，易於大規模製備，且具有良好的結晶性。

【發明內容】

培美曲塞，N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氫-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯]-L-谷氨酸(亦稱為培美曲塞二酸)，具有以下通式：



培美曲塞二酸

本申請案是關於新穎的培美曲塞二酸晶型及其製備方法。這些新穎的晶型是用於開發含有培美曲塞酸的藥學組合物。

依據本發明的第一方面，提供了一種新型的培美曲塞二酸晶型(此後稱為晶型1)，其特徵在於，其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約13.3、15.8、21.2、26.2和26.7±0.2度2θ。

較佳地，晶型1的進一步特徵在於，其X射線繞射圖特性峰的位置在約7.7、14.4、16.6、17.0和18.7±0.2度2θ。更佳地，晶型1的進一步特徵在於，其X射線繞射圖特性峰的位置在約11.5、16.1、17.5、20.0和24.4±0.2度2θ。

較佳地，晶型1其特徵實質上如圖1所示的粉末X射線繞射圖。

晶型1可進一步選自下組資料進行表徵：用熱重分析儀(“TGA”)測量，在高達120℃的溫度下，失重為約9.7%至10.3%。典型地，本申請案提供的晶型1是水合物形式，且用熱重分析儀(“TGA”)測量時，在高達120℃的溫度下，較佳失重為約8%至約11%。

依據本發明的第二方面，提供了一種新型的培美曲塞二酸晶型(此後稱為晶型2)，其特徵在於，其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約9.0、12.7、14.4、16.3和 25.3 ± 0.2 度 2θ 。

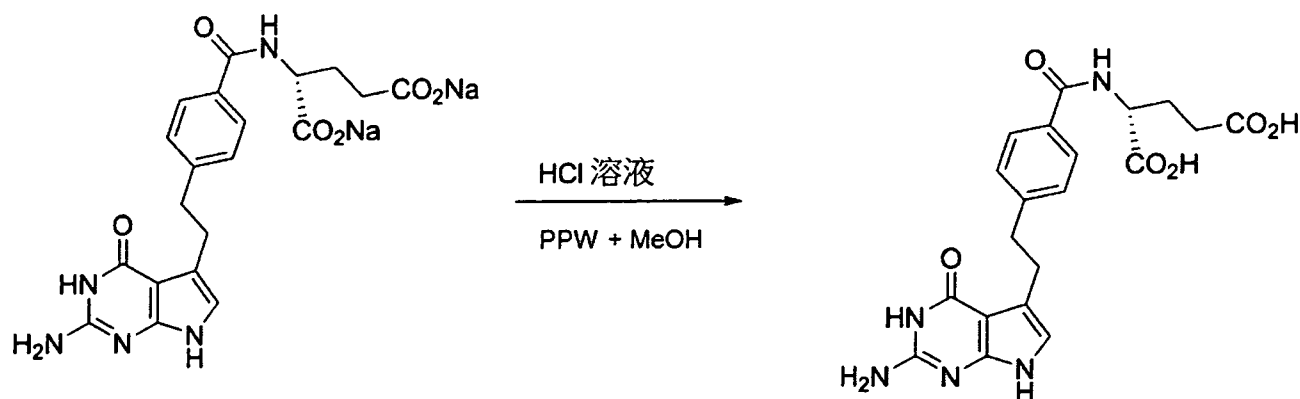
較佳地，晶型2的進一步特徵在於，其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約13.4、13.8、17.2、25.9和 27.3 ± 0.2 度 2θ 。

更佳地，晶型2的進一步特徵在於，其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約15.5、18.1、18.4、27.9和 31.6 ± 0.2 度 2θ 。

較佳地，晶型2其特徵實質上如圖2所示的粉末X射線繞射圖。

晶型2可進一步選自下組資料進行表徵：用熱重分析儀(“TGA”)測量，在高達120℃的溫度下，失重為約0.6%至1.3%。典型地，本申請案提供的培美曲塞二酸晶型2是無水的形式，且用熱重分析(“TGA”)測量時，在高達120℃的溫度下，較佳失重為不超過約1.5%。

依據本發明的第三方面，提供了用於製備培美曲塞二酸晶型1和2的方法。



用於製備培美曲塞二酸晶型1的方法包括：

- a) 將培美曲塞二鈉溶解於甲醇和水的混合溶劑以形成溶液；
- b) 用酸調節溶液pH值到大約2.5至3.5；
- c) 分離沉澱；和
- d) 在室溫下乾燥沉澱，從而得到培美曲塞二酸的晶型1。

用於製備培美曲塞二酸晶型2的方法包括：

- a) 將培美曲塞二鈉溶解於甲醇和水的混合溶劑以形成溶液；
- b) 用酸調節溶液pH值到大約2.5至3.5；
- c) 分離沉澱；和
- d) 在約60-90℃乾燥沉澱，從而得到培美曲塞二酸晶型2。

【圖式簡單說明】

圖1顯示結晶培美曲塞二酸之粉末X射線繞射圖，其特徵在於其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約13.3、15.8、21.2、26.2和 26.7 ± 0.2 度 2θ 。

圖2顯示結晶培美曲塞二酸之粉末X射線繞射圖，其特徵在於其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約9.0、12.7、14.4、16.3和 25.3 ± 0.2 度 2θ 。

【實施方式】

綜述

已鑑別出兩種新穎的培美曲塞二酸晶型，這些晶型是穩定的並具有好的結晶度。此外，在製備方法中，甚至在攪拌反應混合物數小時或者過夜之後，或者在調節混合物的pH之後，沒有鑑別出其他的晶型(無論是來自直接形成，抑或是由一種形式間接轉變為另一種形式)。本發明所描述的方法是有具有優勢的，因為它們在溫和的條件下進行且易於操作。更重要的是，這些方法可提供高產率(> 90%)的新穎培美曲塞二酸晶型，且適合培美曲塞二酸的大規模製備。

本發明的具體實施方案

本申請案提供新的培美曲塞二酸晶型及其製備方法。這些新的晶型用於開發含有培美曲塞酸的藥學組成物。根據本發明所描述的方法，可製備實質上不含先前曾描述過之晶型的晶型。術語“基本不含”意指另一種形式的含量為10%或更少；較佳地，另一種形式的含量為8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或者更少。

本申請案包括一種結晶的培美曲塞二酸(此後稱為晶型1)，其特徵在於，其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約13.3、15.8、21.2、26.2和 26.7 ± 0.2 度 2θ 。

在一實施例中，本申請案包括晶型1，該晶型的進一步特徵在於，其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約7.7、14.4、16.6、17.0和 18.7 ± 0.2 度 2θ 。

在另一實施例中，本申請案包括晶型1，其較佳特徵在於其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約11.5、16.1、17.5、20.0和 24.4 ± 0.2 度 2θ 。

在另一實施例中，本申請案包括晶型1，更佳地其特徵在於實質如圖1所示之粉末X射線繞射圖。

然而，在另一實施方案中，結晶的培美曲塞二酸晶型1，其進一步特徵在於，用熱重分析(“TGA”)進行測量，在高達120°C的溫度下，失重為約8%至約11%。

在另一實施方案中，結晶的培美曲塞二酸晶型1，其還可進一步用選自下組的資料進行表徵：用熱重分析(“TGA”)進行測量，在高達120°C的溫度下，失重為約9.7%至約10.3%，以及粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約13.3、15.8、21.2、26.2和 26.7 ± 0.2 度 2θ 。

典型地，培美曲塞二酸晶型1是水合物形式。

本申請案還包括了一種結晶的培美曲塞二酸(此後稱為晶型2)，其特徵在於，粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約9.0、12.7、14.4、

16.3和 25.3 ± 0.2 度 2θ 。

在一實施例中，本申請案包含晶型2，其進一步特徵在於，粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約13.4、13.8、17.2、25.9和 27.3 ± 0.2 度 2θ 。

在另一實施例中，本申請案包含晶型2，其較佳特徵在於，粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約15.5、18.1、18.4、27.9和 31.6 ± 0.2 度 2θ 。

在另一實施例中，本申請案包括晶型2，更佳地其特徵在於實質如圖2所示之粉末X射線繞射圖。

在另一實施例中，結晶的培美曲塞二酸晶型2，其進一步特徵在於，用熱重分析("TGA")測量時，在高達 120°C 的溫度下，失重為約1.5%或更少。

在另一實施例中，結晶的培美曲塞二酸晶型2還可進一步用選自下組資料進行表徵：用熱重分析("TGA")測量，在高達 120°C 的溫度下，失重為約0.6%至約1.3%；以及粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約9.0、12.7、14.4、16.3和 25.3 ± 0.2 度 2θ 。

典型地，培美曲塞二酸晶型2是無水的形式。

本申請案還提供一製備培美曲塞二酸晶型1的方法。該方法包括經由以下步驟a)至d)結晶培美曲塞二酸：

- a) 將培美曲塞二鈉溶解於甲醇和水的混合溶劑以形成溶液；
- b) 用酸調節溶液pH值到大約2.5至3.5；
- c) 分離沉澱；和
- d) 在室溫下乾燥沉澱，從而得到培美曲塞二酸的晶型1。

典型地，該製備培美曲塞二酸晶型1的方法包括：將培美曲塞二鈉溶解於溶劑比為3:1至 1:1 (v/v)的水和甲醇的混合溶劑中。

較佳地，該製備培美曲塞二酸晶型1的方法包括：在約 $15-30^{\circ}\text{C}$ 溫

度下，將培美曲塞二鈉溶解於水和甲醇的混合溶劑中以形成溶液。

更佳地，該製備培美曲塞二酸晶型1的方法包括：將pH值調節至約3，從而獲得含有培美曲塞二酸晶型1沉澱物的懸浮液。

典型地，經由添加無機酸或者有機酸，將溶液pH調節至約3。較佳地，經由稀釋的水溶液形式添加酸。較佳地，酸是選自由下列無機酸所組成的群組：鹽酸(HCl)、氫溴酸(HBr)、氫碘酸(HI)，硫酸(H₂SO₄)及其混合物；或選自由下列有機酸所組成的群組：乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸及其混合物。更佳地，酸是鹽酸或乙酸。

典型地，酸的添加誘導結晶的培美曲塞二酸發生沉澱。典型地，經由過濾將培美曲塞二酸沉澱物從懸浮液中分離出。

本方法可進一步包括：用溶劑洗滌培美曲塞二酸沉澱物。較佳地，溶劑是水，或者水和可與水混溶的溶劑的混合溶劑。更佳地，溶劑是pH值調節至約3的水或者水和可與水混溶溶劑的混合溶劑。最佳地，溶劑是pH值調節至約3的水和甲醇的混合溶劑。

在一實施例群組中，在室溫下，培美曲塞二酸沉澱物經由氮氣吹掃進行乾燥。較佳地，培美曲塞二酸沉澱物是在約15-30℃，更佳是在約25℃的溫度下，經由氮氣吹掃進行乾燥。較佳地，培美曲塞二酸沉澱物的乾燥時間為約至少1至8小時，更佳是至少2至6小時，儘管更長的乾燥時間也是適合的。

本申請案進一步提供一製備培美曲塞二酸晶型2的方法。

本方法包括經由以下步驟a)-d)來結晶培美曲塞二酸：

- a) 將培美曲塞二鈉溶解於甲醇和水的混合溶劑以形成溶液；
- b) 用酸調節溶液pH值至約2.5至3.5；
- c) 分離沉澱；和
- d) 在60-90℃乾燥沉澱，從而得到培美曲塞二酸晶型2。

典型地，製備培美曲塞二酸晶型2的方法包括：將培美曲塞二鈉

溶解於溶劑比為3:1至1:1 (v/v)的水和甲醇的混合溶劑中。

較佳地，製備培美曲塞二酸晶型2的方法包括：在約15-30℃溫度下，將培美曲塞二鈉溶解於水和甲醇的混合溶劑中以形成溶液。

更佳地，製備培美曲塞二酸晶型2的方法包括：將溶液pH值調節至約3，從而獲得含有培美曲塞二酸晶型2沉澱物的懸浮液。

典型地，經由添加無機酸或者有機酸，將溶液pH值調節至約3。較佳地，經由稀釋的水溶液形式添加酸。較佳地，酸是選自由下列無機酸所組成的群組：鹽酸(HCl)、氫溴酸(HBr)、氫碘酸(HI)、硫酸(H₂SO₄)及其混合物；或者是選自由下列有機酸所組成的群組：乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸及其混合物。更佳地，酸是鹽酸或乙酸。

典型地，酸的添加誘導結晶的培美曲塞二酸發生沉澱。典型地，經由過濾將培美曲塞二酸的沉澱物從懸浮液中分離出。

本方法可進一步包括：用溶劑洗滌培美曲塞二酸沉澱物。較佳地，溶劑是水，或者水和可與水混溶的溶劑的混合溶劑。更佳地，溶劑是pH值調節到約3的水或者水和可與水混溶的溶劑的混合溶劑。最佳地，溶劑是pH值調節至約3的水和甲醇的混合溶劑。

典型地，在合適的溫度下，培美曲塞二酸沉澱物經由氮氣吹掃進行乾燥。較佳地，培美曲塞二酸沉澱物是在60-90℃，更佳約70℃的溫度下，經由氮氣吹掃進行乾燥。較佳地，培美曲塞二酸沉澱物的乾燥時間為約4到約22個小時，更佳約12個小時。

實施例

實驗方法

X射線粉末繞射圖是獲自運用Cu K α 1輻射(40 kV, 40 mA)之Bruker AXS D8繞射儀， θ -2 θ 測角儀，以及V4輻散(divergence)和接收縫，Ge單色儀和 LynxEye檢測儀。代表性的X射線粉末繞射圖在環

境條件下獲得。掃描參數的細節為：

角度範圍: 5-40°

步長: 0.02°

掃描速度: 0.6 秒/步

熱重分析

TGA和DSC資料是獲自Mettler Toledo儀器TGA/DSC 1。將各樣品(5-15 mg)上樣於預先稱重的氧化鋁坩鍋，在進行分析之前，天平和熔爐分別用流速設定為 40 ± 5 和 60 ± 5 mL/min的氮氣進行吹洗。加熱過程是程式化的，以10°C/分鐘的升溫速度進行升溫，從30°C開始並結束於350°C。

本文描述的實施例包括適用於實驗室規模或工業規模之製備培美曲塞二酸晶型的方法。本申請案包括但不限於以下的實施例。

實例1

製備培美曲塞二酸之晶型1

在約22°C，將10g培美曲塞二鈉添加至200 mL的水和100 mL的甲醇中。攪拌形成的混合物直到完全溶解。所形成溶液之pH值為約8.1。加入大約15 mL的1N鹽酸水溶液，將pH值調節至5.6，之後攪拌大約13小時。加入約24.1 mL的1N鹽酸水溶液，將pH值調節到2.9，之後攪拌約2小時。將所形成的懸浮液進行過濾，固體以40 mL的水洗滌而得到濕濾餅。濕濾餅以氮氣吹掃至少2小時進行乾燥，從而得到培美曲塞二酸之晶型1。測量乾燥培美曲塞二酸的粉末X射線衍射(PXRD)圖譜並例示於圖1。

實例2

製備培美曲塞二酸之晶型2

將實施例1製備的晶型1置於烘箱中，在真空(150托)和40°C下乾燥約15.5小時，並在80°C再乾燥5小時，從而獲得培美曲塞二酸之晶

型2。

實例3

製備培美曲塞二酸之晶型1和晶型2

在約22℃下，將10g培美曲塞二鈉加至200 mL的水和100 mL的甲醇中。將形成的混合物攪拌直到完全溶解。所形成溶液的pH值為約8。加入約15 mL的1N鹽酸溶液，將pH值調節至5.7，之後攪拌約1小時。加入約25mL的1N鹽酸溶液，將pH值調節至2.9，之後攪拌約2小時。將所形成的懸浮液進行過濾，固體以40 mL水洗滌而得到濕濾餅。濕濾餅以氮氣吹掃，之後在真空(150托)和40℃下乾燥約15.5小時，形成約8.45 g培美曲塞二酸。之後，將其在60℃至90℃下進行乾燥，從而獲得培美曲塞二酸之晶型2 (產率97.9%)。

實例4

製備培美曲塞二酸之晶型2

在大約25℃下，將10g培美曲塞二鈉添加到200 mL的水和100 mL的甲醇中。將所形成的混合物攪拌直到完全溶解。所形成溶液的pH值為約8.1。加入約20 mL的1N乙酸溶液，將pH值調節至5.5，之後攪拌約1小時。加入約50 mL的1N乙酸溶液並將pH值調節至5.2，之後攪拌過夜。加入約40 mL的3N乙酸溶液並將pH值調節至4.5，加入約40 mL的9N乙酸溶液並將pH值調節至3.9，然後在大約20℃下加入60 mL冰乙酸並將pH值調節至3.3。將所形成的懸浮液進行過濾，固體以40 mL水洗滌而得到濕濾餅。濕濾餅以氮氣吹掃，之後在40℃和真空下乾燥約17個小時，並在80℃下乾燥約5小時，從而獲得培美曲塞二酸之晶型2。

實例5

製備培美曲塞二酸之晶型2

在約22℃下，將10g培美曲塞二鈉添加到200 mL的水和100 mL的

甲醇中。將形成的混合物攪拌直到完全溶解，所形成溶液的pH值為約8.4。加入約15 mL的1N鹽酸溶液並將pH值調節至5.5，之後攪拌約1小時。加入約25 mL的1N鹽酸溶液並將pH值調節至2.9，之後攪拌約2小時。將所形成的懸浮液進行過濾，固體以100 mL的水/甲醇(v/v = 2/1)進行洗滌而得到濕濾餅。濕濾餅以氮氣吹掃，然後在真空(150托)和70℃下乾燥大約15.5小時，從而獲得約8.06g培美曲塞二酸之晶型2，其失重為約0.6% (產率98.5%)。

實例6

製備培美曲塞二酸之晶型2

在約15℃下，將10.07g培美曲塞二鈉添加到200 mL的水和100 mL的甲醇中。將所形成的混合物攪拌直到完全溶解，所形成溶液的pH值為約8.4。加入約12.2 mL的1N 鹽酸溶液並將pH值調節至5.6，之後攪拌約1小時。加入約26.1 mL的1N鹽酸溶液並將pH值調節至約2.8，之後攪拌1小時。將所形成的懸浮液進行過濾，固體以60 mL的水/甲醇(v/v = 2/1)進行洗滌而得到濕濾餅。濕濾餅以氮氣吹掃，然後在真空(100托)和80℃下乾燥至少約4小時，從而獲得外觀為白色固體的培美曲塞二酸晶型2。

實例7

製備培美曲塞二酸之晶型2

在約30℃下，將10g培美曲塞二鈉添加到200 mL的水和100 mL的甲醇中。將所形成的混合物攪拌直到完全溶解。所形成溶液的pH值為約7.9。加入15.4 mL的1N鹽酸溶液並將pH值調節至5.5，之後攪拌約1小時。加入23.1 mL的 1N鹽酸溶液並將pH值調節至約3，之後攪拌1小時。將所形成的懸浮液進行過濾，固體以100mL的水/甲醇(v/v = 2/1)洗滌而得到濕濾餅。濕濾餅以氮氣吹掃，在真空(100 托)和70℃下乾燥約9小時，從而獲得約8.25g培美曲塞二酸之晶型2。(產率不

低於90%)。

實例8

大規模製備培美曲塞二酸之晶型2

在約15到25°C (目標溫度20°C)下，將150 g培美曲塞二鈉添加到3000 g的水和1500 g的甲醇中。在15至25°C (目標溫度20°C)下加入225 mL的1N鹽酸溶液，並將pH值調節至約5.6，此時達到濁點。在濁點下攪拌混合物1小時，然後在15到25°C下，加入375 mL的1N鹽酸溶液並將pH值調節至2.5到3.5(目標值3.0)。所形成的混合物在15到25°C (目標溫度20°C)下攪拌2小時，然後過濾。經過濾的固體以600 mL鹽酸水溶液(pH=2.6)洗滌而得到濕濾餅。濕濾餅以氮氣吹掃至少2小時，然後在70°C和真空下(100至120托)乾燥至少12小時，從而獲得外觀為白色固體(純度為99.76%)的培美曲塞二酸晶型2，其失重為約0.8% (產率不低於 87%)。測量乾燥培美曲塞二酸的粉末X射線衍射(PXRD)圖譜並例示於圖2。

雖然為達清楚理解之目的已藉由舉例說明和實例之方式詳細描述上述之發明，但是本技術領域之人士應理解，可在所附的請求項範圍內進行某些改變和更動。此外，本文中所列的參考文獻透過引用方式被整體併入本文中，其程度等同於每個參考文獻透過引用被單獨併入。當在本申請案和本文所列參考文獻之間存在衝突時，以本申請案優先。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種培美曲塞二酸之晶型1，其特徵在於其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約13.3、15.8、21.2、26.2和 26.7 ± 0.2 度 2θ 。
2. 如請求項1所述培美曲塞二酸之晶型1，其進一步特徵在於其X射線繞射圖特性峰的位置在約7.7、14.4、16.6、17.0和 18.7 ± 0.2 度 2θ 。
3. 如請求項2所述培美曲塞二酸之晶型1，其進一步特徵在於其X射線繞射圖特性峰的位置在約11.5、16.1、17.5、20.0和 24.4 ± 0.2 度 2θ 。
4. 如請求項1所述培美曲塞二酸之晶型1，其特徵在於具有實質如圖1所示之粉末X射線繞射圖。
5. 如請求項1所述培美曲塞二酸之晶型1，其特徵在於用熱重分析進行測量，在高達120℃的溫度下，其失重為約8%到11%。
6. 如請求項1所述培美曲塞二酸之晶型1，其特徵在於所述培美曲塞二酸的晶型1是水合物形式。
7. 如請求項1、2、3、4、5或者6中任一項所述培美曲塞二酸之晶型1，其特徵在於其實質上不含培美曲塞二酸的其他晶型。
8. 一種培美曲塞二酸之晶型2，其特徵在於其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約9.0、12.7、14.4、16.3和 25.3 ± 0.2 度 2θ 。
9. 如請求項8所述培美曲塞二酸之晶型2，其進一步特徵在於其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約13.4、13.8、17.2、25.9和 27.3 ± 0.2 度 2θ 。
10. 如請求項9所述培美曲塞二酸之晶型2，其進一步特徵在於其粉末X射線繞射圖特性峰的位置在約15.5、18.1、18.4、27.9和 31.6 ± 0.2 度 2θ 。

11. 如請求項8所述培美曲塞二酸之晶型2，其特徵在於具有實質如圖2所示之粉末X射線繞射圖。
12. 如請求項8所述培美曲塞二酸之晶型2，其特徵在於用熱重分析進行測量，在高達120℃的溫度下，其失重為不超過1.5%。
13. 如請求項8所述培美曲塞二酸之晶型2，其特徵在於所述培美曲塞二酸之晶型2是無水形式。
14. 如請求項8、9、10、11、12或者13中任一項所述培美曲塞二酸之晶型2，其特徵在於其實質上不含培美曲塞二酸的其他晶型。
15. 一種製備如請求項1所述培美曲塞二酸之晶型1的方法，其中該方法包括：
 - a) 在約15-30℃的溫度下，將培美曲塞二鈉溶解於水和甲醇的混合溶劑中以形成溶液；
 - b) 用酸調節所述溶液之pH範圍到2.5至3.5；
 - c) 分離沉澱；和
 - d) 在15-30℃的溫度下乾燥沉澱，從而得到培美曲塞二酸之晶型1。
16. 一種製備如請求項8所述培美曲塞二酸之晶型2的方法，其中該方法包括：
 - a) 在約15-30℃的溫度下，將培美曲塞二鈉溶解於水和甲醇的混合溶劑中以形成溶液；
 - b) 用酸調節所述溶液之pH範圍到2.5至3.5；
 - c) 分離沉澱；和
 - d) 在60-90℃下乾燥沉澱，從而得到培美曲塞二酸之晶型2。
17. 如請求項15或16所述之方法，其特徵在於所述的水和甲醇的混合溶劑具有3:1至1:1（水：甲醇）的體積比。
18. 如請求項15或16所述之方法，其特徵在於所述的酸是選自由下

列無機酸所組成的群組：鹽酸、氫溴酸、硫酸及其混合物。

19. 如請求項15或16所述的方法，其特徵在於所述的酸是選自由下列有機酸所組成的群組：乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸及其混合物。
20. 如請求項15所述之方法，其特徵在於經分離之培美曲塞二酸晶型1實質上不含培美曲塞二酸的其他晶型。
21. 如請求項16所述的方法，其特徵在於經分離之培美曲塞二酸晶型2實質上不含培美曲塞二酸的其他晶型。

圖式

公告本

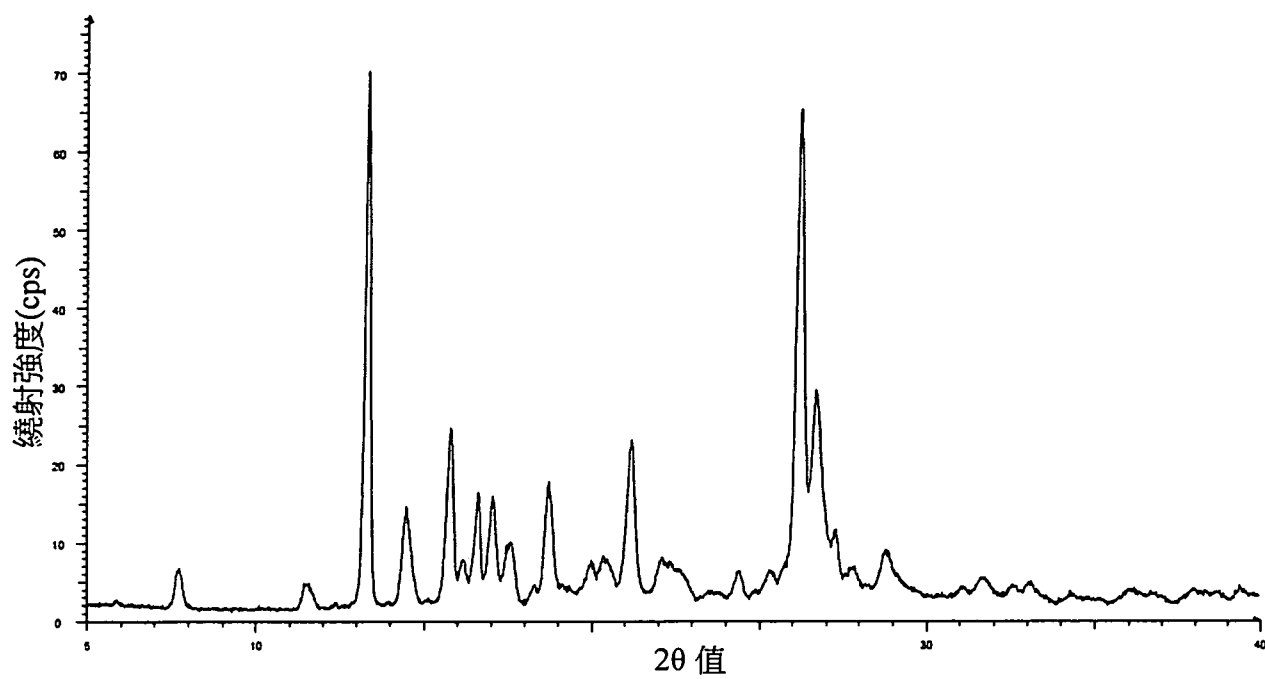


圖 1

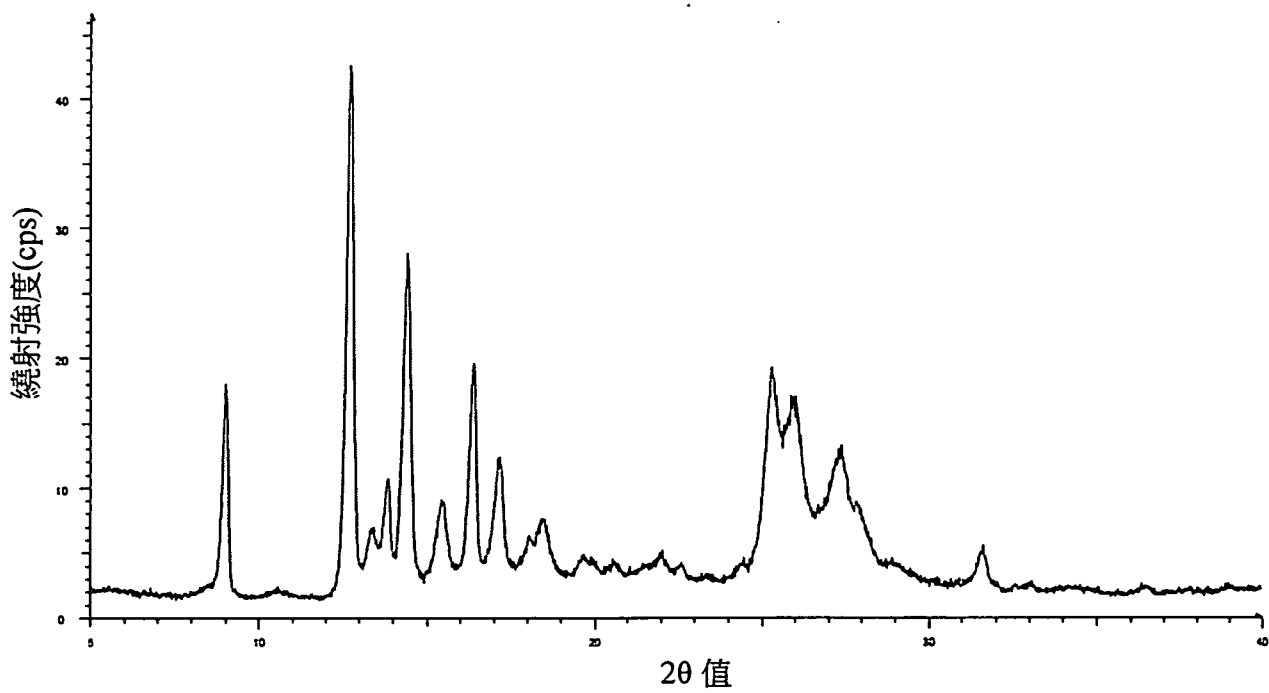


圖 2