



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107082790 A

(43)申请公布日 2017.08.22

(21)申请号 201710063034.9

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2010.02.03

C07F 9/6558(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 413/14(2006.01)

61/149,402 2009.02.03 US

A61K 31/675(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

(62)分案原申请数据

201080014363.0 2010.02.03

(71)申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 道格拉斯·菲利普森

卡塔琳娜·赖兴贝歇尔

罗伯特·J·杜吉德

杰奎琳·A·韦尔

(74)专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有

限公司 11012

代理人 侯海燕

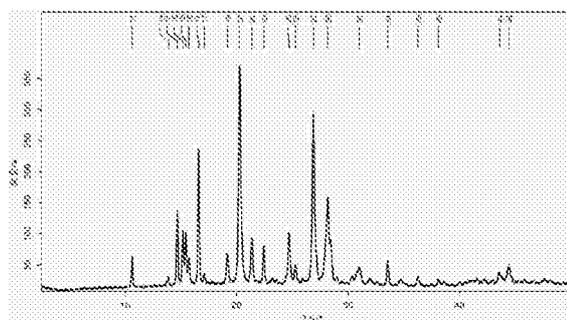
权利要求书1页 说明书29页 附图10页

(54)发明名称

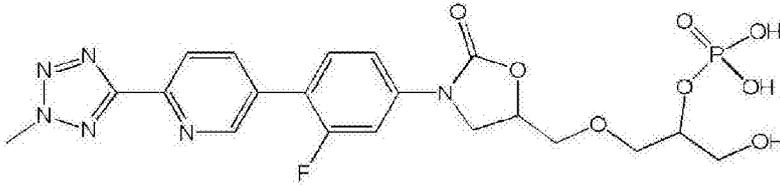
一种噁唑烷酮化合物的晶型

(57)摘要

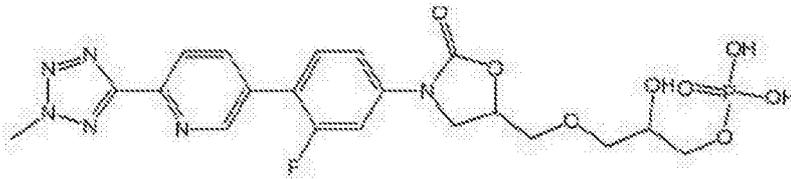
本发明涉及结晶(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯的一种晶型,制备所述晶型的方法,以及含有所述晶型的为有效的抗生素的药用组合物。另外,本发明的衍生物对多种人类和动物病原体具有高效抗菌活性,所述病原体包括革兰氏阳性菌比如金黄色葡萄球菌、肠球菌和链球菌,厌氧微生物比如类菌体和梭状芽胞杆菌,以及耐酸微生物比如结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌。因此,含有所述晶型的组合物可以用于抗生素。



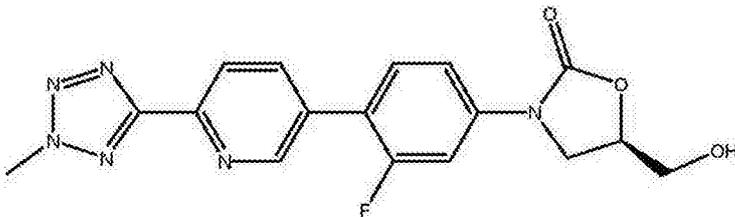
1. 结晶颗粒,其中值体积直径在 $1.0\mu\text{m}$ 至 $44.0\mu\text{m}$ 之间,并且包含以重量计至少为96%的(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯,其中所述结晶颗粒的剩余物包括至少一种选自下述的化合物:



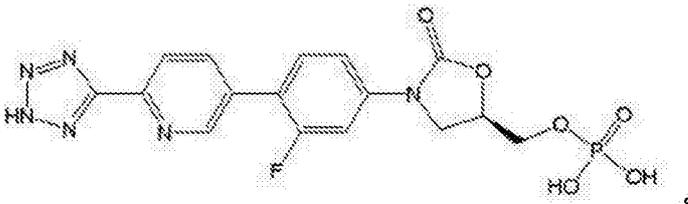
和



2. 根据权利要求1所述的结晶颗粒,其特征在于:所述结晶颗粒的剩余物还包括以重量计低于1%的下述化合物:



3. 根据权利要求2所述的结晶颗粒,其特征在于:所述结晶颗粒的剩余物还包括下述的化合物:



4. 根据权利要求1所述的结晶颗粒,其特征在于:其中值体积直径在 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 之间。

5. 一种药用组合物,其含有权利要求1所述的结晶颗粒和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

6. 权利要求5所述的药用组合物在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途。

7. 一种制备权利要求1-4中任一项所述的结晶颗粒的方法,其包括:

将含有结晶(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯盐的反应混合物加入到酸溶液中以使所述反应混合物与酸溶液接触,其中所述酸溶液包括(a) HCl和乙醇,或者(b) HCl和四氢呋喃;

将由接触步骤得到的混合物从上清液中过滤;并

将从过滤步骤得到的结晶颗粒进行干燥。

一种噁唑烷酮化合物的晶型

[0001] 本申请是申请号为201080014363.0、申请日为2010年2月3日、发明名称为“(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯的晶型”的发明专利申请的分案申请。

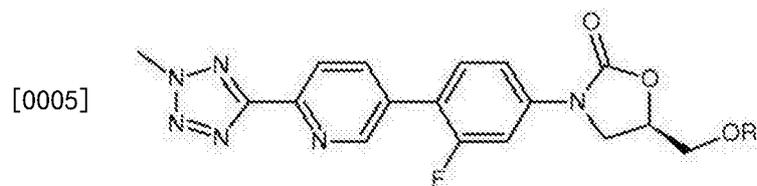
[0002] 本申请要求2009年2月3日提交的美国临时申请No.61/149,402的优先权,所述申请通过全文引用合并在此。

技术领域

[0003] 本公开涉及(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯的一种晶型,以及制备和应用所述晶型的方法。所述晶型可以在有效阻碍细菌生长或治疗遭受细菌感染的患者的组合物中用作药理学活性化合物。

背景技术

[0004] 美国专利公开No.20070155798(其通过全文引用合并在此),近期公开了一系列潜在的抗菌噁唑烷酮类化合物,包括



[0006] 其中R=H, PO(OH)₂, 和PO(ONa)₂。

[0007] 虽然该专利申请公开了制备比如游离酸(其中R=PO(OH)₂)和二钠盐(其中R=PO(ONa)₂)化合物的方法,但没有显示任何化合物可以稳定地结晶或纯化。此外,这些方法包括使用高度腐蚀性的反应物,比如三氯醋酸,或易爆炸的反应物,比如乙醚,因此不适于商业应用。正如下文更详细讨论的,该发明人试图将二钠盐结晶化的努力导致了高度吸湿的、不稳定的结晶盐形式,所述结晶盐形式在干燥时转化成了非晶态。

[0008] 本领域需要所述游离酸(其中R=PO(OH)₂)或其盐的稳定的、非吸湿性的晶型,所述晶型在用于药物制剂时可以精确地倾倒和称量。另外,如果所述晶型不形成大量的多晶型物将是很有益处的,因为在生产中大量的多晶型物会妨碍可再生地提供相同多晶型物的能力。制备具有这些性质的特定晶型是一种以实验为依据的方法,本领域技术人员不能预言药用化合物的游离酸形式或其中一种相应的盐中,哪种能够结晶,如果都能够,在哪种结晶条件下结晶。此外,本领域技术人员不能预言哪种晶型将具有有益的稳定性和再现性。

[0009] 此外,美国专利申请No.12/577,089公开了改进的制备游离酸的方法,该专利申请转让给了特留斯治疗学公司(Trius Therapeutics, Inc.),该专利申请通过引用合并在此。在过滤结晶材料和将结晶材料制备成剂型,比如片剂时产生了困难,因为游离酸形成了微粒,延误了制备时间。因此,本领域还需要一种克服所述制备困难的化合物晶型和相关的方法

[0010] 此外,若有适用于药用组合物的、经过纯化的化合物将是十分有益的。

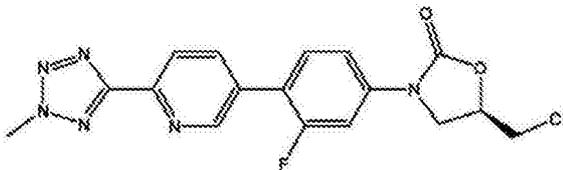
发明内容

[0011] 令人惊奇地,一种结晶(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯1 ($R=PO(OH)_2$),与测试的盐形式相比更稳定且更不具有吸湿性。此外,不同于一般结晶的结晶条件(比如溶剂和温度条件)决定特定的晶型,相同的晶型1 ($R=PO(OH)_2$)可以用多种溶剂和结晶条件生成。因此,这种晶型十分稳定,可以再现地制备,并且由于降低了生产过程中其他的多晶型物形成污染性杂质的机会,从而用于商业生产是十分理想的。然而,在所有的初步测试中,游离酸结晶成了微粒,造成了过滤和处理的困难。

[0012] 为了克服结晶(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯1 ($R=PO(OH)_2$)在过滤和处理中的困难,在此描述的方法使得过滤时间显著减少,避免了更多的毒性溶剂,并使制备剂型比如片剂明显地更容易。已经发现,可以通过实施各种方法来控制所得材料的粒径分布,这对于制备晶型,以及商业生产和药学应用都是有益的。令人惊奇地,与美国专利申请No.12/577,089公开的制备游离酸的方法相比,用于增加粒径的本方法减小了二聚物杂质的量。因此,本发明还提供了制备和应用晶型的各种方法。

[0013] 此外,通过使用美国专利申请No.12/577,089(该专利申请转让给了与本申请相同的受让人)公开的制备游离酸的方法,和通过使用本文描述的结晶方法,可以形成纯度以重量计为至少96%的结晶游离酸,所述结晶游离酸包含具有如下分子式的化合物:

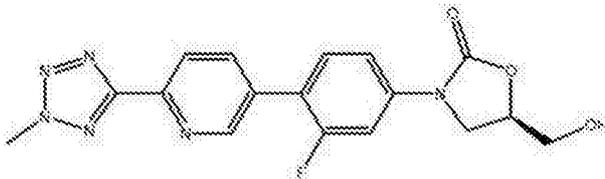
[0014]



[0015] (以下称为“氯代杂质”),即(R)-5-(氯代甲基)-3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)噁唑烷-2-酮,其含量低于1%。

[0016] 类似地,通过使用美国专利申请No.12/577,089(该专利申请转让给了与本申请相同的受让人)公开的制备游离酸的方法,和通过使用本文描述的结晶方法,可以形成纯度以重量计为至少96%的结晶游离酸,所述结晶游离酸包含具有如下分子式的化合物:

[0017]



[0018] (以下称为“TR-700”),即(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)吡啶-3-基]-苯基}-5-羟甲基-1,3-噁唑烷-2-酮,其含量低于1%。

[0019] 结晶游离酸可以具有一个或多个在此描述的特性。

[0020] 在某些方面,纯化的结晶(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)-吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯,即所述游离酸,纯度以重量计为至少约96%。在某些实施方式中,所述结晶游离酸的中值体积直径为至少约1.0 μm 。

[0021] 在某些实施方式中,药用组合物包含所述游离酸或其盐,和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0022] 在某些实施方式中,治疗细菌感染的方法包括给需要的对象施用有效量的所述结晶游离酸或其盐。方法还可以包括治疗细菌感染的方法,所述治疗细菌感染的方法包括给需要的对象施用所述游离酸、其药用组合物或盐。

[0023] 在某些方面,用于制备游离酸的方法包括将结晶的(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯,或含有其盐的药用组合物干燥。

[0024] 下文更详细地描述这些以及其他的实施方式。

附图说明

[0025] 图1是结晶1 ($R=PO(OH)_2$) 的傅里叶-拉曼光谱。

[0026] 图2显示了结晶1 ($R=PO(OH)_2$) 的X-射线粉末衍射谱。

[0027] 图3显示了结晶1 ($R=PO(OH)_2$) 的差示扫描量热法(DSC)热分析图。

[0028] 图4显示了1 ($R=PO(OH)_2$) 的 1H NMR谱。

[0029] 图5显示了结晶1 ($R=PO(OH)_2$) 的TG-FTIR图。

[0030] 图6为显示结晶1 ($R=PO(OH)_2$) 的动态湿气吸附(DVS)行为的图。

[0031] 图7为1 ($R=PO(OH)_2$) (TR-701FA) 的片剂剂型的生产过程示意图。

[0032] 图8为1 ($R=PO(OH)_2$) (TR-701FA) 用于冻干的配料溶液的生产过程示意图。

[0033] 图9为1 ($R=PO(OH)_2$) (TR-701FA) 用于注射剂,200毫克/瓶的生产过程示意图:无菌过滤、灌装和冻干。

[0034] 图10为如本文所描述的在未考虑控制粒径分布时结晶游离酸的代表性粒径分布图。

[0035] 图11为用在此描述的控制粒径的实验室方法制备的结晶游离酸的代表性粒径分布。

[0036] 图12为用在此描述的控制粒径的放大生产的方法制备的结晶游离酸的代表性粒径分布。

具体实施方式

[0037] 在各种结晶条件下制备(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯1 ($R=PO(OH)_2$) (本文中有时称为“游离酸”或“TR-701FA”)及其数种盐,以确定哪些材料会形成最稳定和最少吸湿的结晶化合物。制备游离酸及其盐的晶型的以实验为依据的过程得到了结晶游离酸的选择,所述结晶游离酸除了具有优越的稳定性和非吸湿性,还可以在各种结晶条件下重现性地制备,随后可以纯化和干燥。

[0038] 具体地,已鉴定的盐大多数难以制备成晶型,或者不稳定,比如以纯化的或干燥的形式时。例如,关于单钠盐,没有检测到稳定的水合物形式。另外,所述材料中含有以重量计超过10%的水,因此吸湿性很强,所以不适用于所需的用途。

[0039] 形成了二钠盐结晶水合物,但其不稳定,且含有以重量计19.6%的水。但是,所述二钠盐是很容易溶解的。将所述水合物干燥生成了非晶态样品。非晶态样品的含水量为以重量计约6.2%。

[0040] 对于二钾盐,没有分离到结晶固体材料。

[0041] 半钙盐能制备成晶体,然而该晶体具有不合适的吸湿性。

[0042] 半镁盐结晶材料可以形成,且似乎包含盐的多种水合物,然而,多种多晶型物的存在致使其不适合用于制剂中。在一个实验中,镁盐的熔点为152.8°C,表明在这种情况下该材料比游离酸更不稳定。

[0043] 所述游离酸形成晶体,通过过滤和干燥后是非吸湿性的,显示水溶解度为0.1mg/ml (饱和溶液pH=3.2)。结晶材料的熔点为大约255-258°C,因此在相对高的温度下十分稳定。

[0044] 通常地,结晶条件对于形成特定的多晶型往往是关键的;然而,令人惊奇地,在形成所述结晶游离酸的各种条件下,都形成了相同的所述游离酸多晶型物。

[0045] 在某些实施方式中,结晶材料是非吸湿性的,所以不容易从大气中吸收和保留水分。在某些实施方式中,“非吸湿性”材料中的水含量以重量计低于大约5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。

[0046] 有利地,所述游离酸可以用于制备固体制剂和静脉(IV)制剂。在评价过程中发现,二钠盐虽然不适合用于固体组合物比如片剂,但其溶解性很好,因此适合用于静脉制剂。因此,在另一个实施方式中,通过在本位(in situ)与氢氧化钠形成二钠盐并将得到的溶液冻干,来制备注射用无菌冻干粉。二钠盐极易溶解,因此有利于在无菌水中再溶解得到溶液。在某些实施方式中,得到的溶液可以加入到静脉输液包中。所述输液包可以含有等渗溶液比如0.9%的氯化钠溶液或5%的葡萄糖溶液。

[0047] 在某些实施方式中,所述盐溶液比如二钠盐或单钠盐,可以进行冻干,通过将所述溶液置于冻干机中以大约0.1-1度/分钟的速度冷冻至大约-50°C到-30°C,在所述温度保持大约200-700分钟,此时冻干机中的腔室排空(evacuate)至大约200-250毫托,温度以大约0.5到大约3度/分钟梯度上升到大约-30°C到大约-10°C。产物在-30°C到大约-10°C保持大约1000-2500分钟,然后温度以大约0.1-1度/分钟梯度上升到大约21-35°C,并保持1000-2500分钟,得到最终产品。

[0048] 在有些制备方法的实施方式中,所述结晶游离酸(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯1(R=PO(OH)₂)可以通过相应盐(比如1的二钠盐(R=PO(ONa)₂)的水溶液的酸化来制备。

[0049] 所述游离酸1(R=PO(OH)₂)的任何盐,可以用于通过酸化再生游离酸。在某些实施方式中,所述盐为碱金属或碱土金属盐。在其他实施方式中,所述盐为碱金属盐,比如1(R=PO(OH)₂)的二钠盐。

[0050] 发明人发现酸的选择并不是关键的。任何有足够的酸性来使磷酸二钠盐1(R=PO(ONa)₂)、或其他盐双质子化,从而得到所述游离酸1(R=PO(OH)₂)的酸都可以使用。在某些实施方式中,所述酸为HCl、HBr或H₂SO₄。

[0051] 将(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟-苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯盐溶解,之后将盐溶液酸化形成晶体,所述晶体可以从上清液中过滤出来。在某些实施方式中,湿的晶体可以进行干燥,例如通过使用真空干燥或者将晶体冻干。

[0052] 在某些实施方式中,结晶是指结晶(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯的均一的结晶材料,比如基本上纯的晶体。

[0053] 本文使用的术语“大约”、“约”和“基本上”代表接近所述量的量,其仍然表现出需要的性能或获得需要的结果。例如,术语“大约”、“约”和“基本上”可以是指在低于所述量的

10%以内、5%以内、1%以内、0.1%以内和0.01%以内的量。

[0054] 例如,在制药行业中,当制备药用组合物时提供基本上纯的材料是标准常规。因此,在某些实施方式中,“基本上纯”是指生产药物所需要的纯度量,所述材料可以包括,例如,少量的非晶态材料或其他材料,其中所述材料仍可以获得足够的流动性、缺少吸湿性,和适合制药应用的纯度。在某些实施方式中,基本上纯的所述结晶游离酸含有以重量计至少大约96%的结晶游离酸,比如含有以重量计至少大约96.1%、96.2%、96.3%、96.4%、96.5%、96.6%、96.7%、96.8%、96.9%、97%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%的结晶游离酸。在某些实施方式中,本文所述制剂中的二钠盐或单钠盐含有以重量计至少大约96%、96.1%、96.2%、96.3%、96.4%、96.5%、96.6%、96.7%、96.8%、96.9%、97%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或100%的结晶盐。在制药时,提供无粘性的固体结晶(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯是有益的,其在用于例如片剂和胶囊时可以倾倒和精确称量。因此,在某些实施方式中,结晶材料以可以倾倒的方式存在,由此颗粒不会牢固地互相黏在一起或黏在盛放容器上,从而可以从容器中均匀、稳定地流出。

[0055] 所述游离酸(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯1 ($R=PO(OH)_2$) 及其二钠盐1 ($R=PO(ONa)_2$) 的制备,在美国专利公开No.2007/0155798和美国专利申请No.12/577,089中已描述,后者转让给了与本申请相同的受让人。

[0056] 在某些制备方法的实施方式中,所述结晶游离酸(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯1 ($R=PO(OH)_2$) 可以通过其相应盐(比如二钠盐1 ($R=PO(ONa)_2$)) 的水溶液的酸化来制备。

[0057] 所述游离酸1 ($R=PO(OH)_2$) 的任何盐都可以用来通过酸化以再生游离酸。在某些实施方式中,所述盐为碱金属或碱土金属盐。在其他实施方式中,所述盐为碱金属盐,比如1 ($R=PO(OH)_2$) 的二钠盐。

[0058] 在某些制备方法的另外的实施方式中,所述游离酸本身可以通过溶解在溶解溶剂中来制备晶型,所述溶解溶剂比如偶极非质子溶剂,例如二甲基亚砷(DMSO)或1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP),然后加入诱导结晶的溶剂,比如乙醇、丙酮、乙腈、二噁烷、庚烷、异丙醇、甲醇、四氢呋喃、甲苯、水、二氯甲烷、甲基异丁基酮和乙酸乙酯。在某些实施方式中,所述溶解溶剂和诱导结晶的溶剂可以是纯溶剂,也可以是纯溶剂的混合物,还可以是液体形式、汽相形式,或者二层的形式。在后两种情况的某些实施方式中,诱导结晶的溶剂可以根据生长晶体的汽相扩散方法,或溶剂层方法使用,上述两种方法都是本领域技术人员所熟知的。

[0059] 在某些制备方法的其他实施方式中,所述游离酸可以在上升的温度下溶解于至少一种偶极非质子溶剂中,比如DMSO或NMP中,根据本领域技术人员公知的方法,通过将所得溶液冷却得到结晶游离酸1 ($R=PO(OH)_2$)。所述溶剂可以是纯溶剂,也可以本身是纯溶剂的混合物。

[0060] 在制药时,提供能够容易地制成剂型(例如片剂)的固体结晶化合物是有益的。另

外,缩短制备化合物所需的时间长度是有益的。为了满足这些需要,在某些实施方式中,公开了导致粒径增加的制备结晶1 ($R=PO(OH)_2$) 的方法,所述方法显著减少了由于微粒减缓过滤步骤导致的过滤时间。在另外的实施方式中,结晶1 ($R=PO(OH)_2$) 具有特定的粒径分布,例如,所述粒径分布直接通过不单纯依赖于筛分材料来获得粒径分布的方法得到。

[0061] 为此,在某些实施方式中,可以通过高温析出程序制备较大粒径的所述结晶1 ($R=PO(OH)_2$)。此外,在用酸从盐形成游离酸的某些实施方式中,发现将反应混合物加入到酸中的速度增大,会影响粒径并使颗粒增大。因此,在某些实施方式中,所述反应混合物可以尽可能快地接触酸溶液,使得基本上立即接触酸溶液。在常规方法中,反应混合物与酸溶液的接触比较慢,因为是将酸溶液加入到反应混合物中,因此反应混合物可能直到酸溶液加入一段时间之后才可能接触酸溶液,导致了粒径小得多。发现用相反的步骤,即将反应混合物加入到酸溶液中,在引导反应混合物到酸溶液的过程中,使得反应混合物有效地立即接触酸溶液,从而产生较大粒径的材料。因此,在某些实施方式中,通过将反应混合物加入到酸溶液中实现立即接触。反应混合物可以在一段时间内泵入酸溶液中,例如几小时,比如1-4小时。

[0062] 在某些实施方式中,TR-701FA的含乙醇或含THF的水溶液可以通过加入碳酸氢钠溶液来制备,所述碳酸氢钠溶液为,例如以重量计2-10%的溶液,比如5%的溶液。在某些实施方式中,所述溶液可以加入到酸性水溶液和乙醇或THF中以形成所述游离酸。在某些实施方式中,可以使用大约0.5-10,大约1.5-3.0,或大约2.2当量的1M HCl。此外,在某些实施方式中,可以使用大约1-10体积,大约2-6体积,或大约4体积的乙醇。还可以使用THF。在某些实施方式中,所述含有盐酸和乙醇的溶液可以保持在大约40-100°C,或大约60-70°C,或大约65-70°C。所述酸和醇可以进行调整。TR-701FA在所述加入期间结晶,与以前公开的方法相比,产物中微粒的量减少了。

[0063] 在某些实施方式中,乙醇或THF防止了所述过程中的所述游离酸的凝胶化。

[0064] 使用激光衍射粒径分析仪,称为Malvern Mastersizer来测量标准的粒径分布。D10 (μm) 代表在该直径以下的占总颗粒体积的10%的直径。D50 (μm) 为中值体积直径。D90 (μm) 为在该直径以下的占总颗粒体积的90%的直径。

[0065] 在某些实施方式中,当粒径没有控制时,总颗粒体积的10%的颗粒直径可以小于大约0.28 μm ,中值体积直径可以为大约0.79 μm ,总颗粒体积的90%的颗粒的直径可以小于大约0.44 μm 。通过使用本文公开的方法控制(增加)粒径,颗粒总体上显著地增大了。

[0066] 在某些实施方式中,使用本文描述的方法来控制粒径时,总颗粒体积中10%的颗粒平均直径可以为至少大约0.5 μm ,和/或中值体积直径可以为至少大约1.0 μm ,和/或总颗粒体积中90%的颗粒平均直径可以为至少大约45 μm 。在某些实施方式中,当控制粒径(来增加粒径)时,总颗粒体积中10%的颗粒平均直径可以为大约0.5-10 μm ,比如大约1-5 μm 。例如,当控制粒径(来增加粒径)时,总颗粒体积中10%的颗粒平均直径可以为大约0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9或10.0 μm 。

[0067] 在某些实施方式中,当控制粒径(来增加粒径)时,中值体积直径可以大于大约1.0

μm ,且平均中值体积直径为大约1-44 μm ,大约1-40 μm ,大约10-35 μm ,大约20-30 μm ,或大约25-29 μm ,比如大约27 μm 。在某些实施方式中,当控制粒径来增加粒径时,平均中值体积直径可以为大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43或44 μm 。例如,平均中值体积直径可以为大约25、25.1、25.2、25.3、25.4、25.5、25.6、25.7、25.8、25.9、26、26.1、26.2、26.3、26.4、26.5、26.6、26.7、26.8、26.9、27、27.1、27.2、27.3、27.4、27.5、27.6、27.7、27.8、27.9、28、28.1、28.2、28.3、28.4、28.5、28.6、28.7、28.8、28.9或29 μm 。

[0068] 在某些实施方式中,当控制粒径(来增加粒径)时,总颗粒体积中90%的颗粒平均直径可以为至少45 μm ,例如大约45-100,大约45-80,大约55-75,或大约64-68,比如大约66 μm 。在某些实施方式中,当控制粒径时,总颗粒体积中90%的颗粒平均直径可以为大约45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100 μm 。例如,总颗粒体积中90%的颗粒平均直径可以为大约64、64.1、64.2、64.3、64.4、64.5、64.6、64.7、64.8、64.9、65、65.1、65.2、65.3、65.4、65.5、65.6、65.7、65.8、65.9、66、66.1、66.2、66.3、66.4、66.5、66.6、66.7、66.8、66.9、67、67.1、67.2、67.3、67.4、67.5、67.6、67.7、67.8、67.9或68 μm 。

[0069] 所述结晶游离酸1 ($\text{R}=\text{PO}(\text{OH})_2$) 的特征可以在于具有例如如图1所示的FT-Raman光谱,以及例如如图2所示的X-射线粉末衍射光谱,相应的数值数据例如如表1和表2分别所示。图3、图4、图5和图6分别显示了结晶1 ($\text{R}=\text{PO}(\text{OH})_2$) 的差示扫描量热法(DSC)热谱图、溶液的 ^1H NMR谱、TG-FTIR图以及动态湿气吸附(DVS)行为的实例。

[0070] 表1结晶游离酸1 ($\text{R}=\text{PO}(\text{OH})_2$) 的FT-Raman光谱数据

	波数 (cm^{-1})	绝对强度
[0071]	1612.9	2.57
	1579.0	0.38
	1521.3	0.25
	1455.8	0.26
	1404.9	0.39
[0072]	1324.4	0.82
	1274.7	0.24
	1149.9	0.17
	1018.3	0.22

[0073] 表2结晶游离酸1 ($\text{R}=\text{PO}(\text{OH})_2$) 的X-射线粉末衍射数据

[0074]

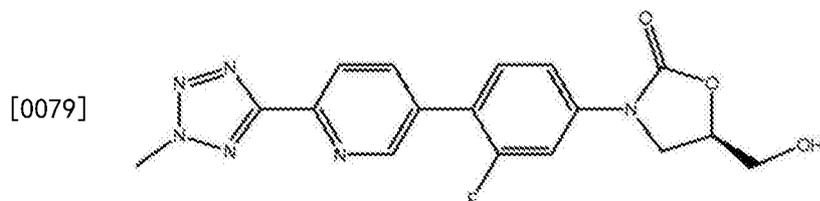
角度 20/°	强度/%
10.6	17
13.7	6
13.9	8
14.7	38
15.2	28
15.4	28
15.7	16
16.6	65
17.1	10
19.2	19
20.3	100
21.4	25
22.4	23
23.2	8
23.6	7
24.7	29
25.3	14
25.9	8

[0075]	26.8	82
	28.2	44
	28.4	24
	29.0	8
	30.3	8
	30.8	11
	31.0	13
	31.9	8
	33.5	17
	34.7	7

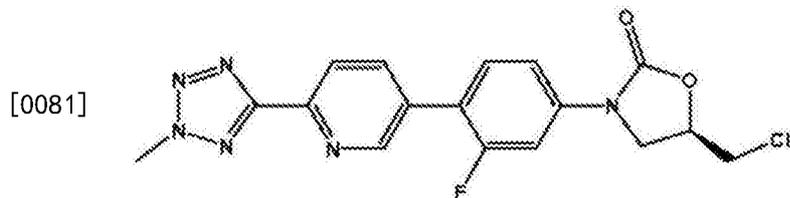
[0076] 在某些实施方式中,结晶游离酸的特征峰包括如下峰:14.7°、15.2°、16.6°、20.3°、26.8°和28.2°。

[0077] 在其他实施方式中,结晶游离酸的特征峰包括如下峰:10.6°、13.9°、14.7°、15.2°、16.6°、20.3°、26.8°和28.2°。

[0078] 在某些实施方式中,所述结晶游离酸包括杂质,所述杂质在纯化的结晶游离酸中的含量低于1%。所述杂质包括



[0080] 即(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-吡啶-3-基]-苯基}-5-羟甲基-1,3-噁唑烷-2-酮(“TR-700”)和/或



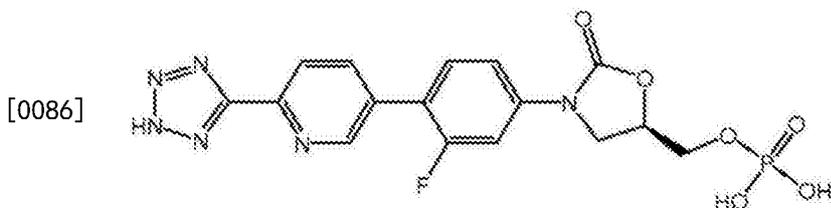
[0082] 即(R)-5-(氯代甲基)-3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)噁唑烷-2-酮(“氯杂质”)。

[0083] 在常规生产的含有杂质的材料中(所述杂质在实施例15中用HPLC进行了鉴定),存在以重量计至少2%的氯杂质。使用美国专利申请No.12/577,089(该专利申请已转让给与本申请相同的受让人)公开的制备游离酸的方法和本申请公开的结晶方法制备的纯化的结

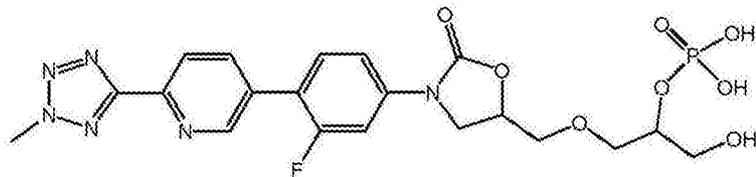
晶游离酸中,所述氯杂质的存在量以重量计低于大约1%,比如低于所述结晶游离酸重量的大约0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在某些实施方式中,氯杂质可以降低至以重量计比0.1%低得多,比如以所述结晶游离酸的重量计低于大约0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%或0.01%。在某些实施方式中,纯化的结晶游离酸基本上不含氯杂质。

[0084] 在常规生产的含有杂质的材料中(所述杂质在实施例15中用HPLC进行了鉴定),存在着以重量计至少大约1%的TR-700杂质。使用美国专利申请No.12/577,089(该专利申请已转让给与本申请相同的受让人)公开的制备游离酸的方法和本申请公开的结晶方法制备的纯化的结晶游离酸中,TR-700杂质的存在量以重量计低于大约1%。在某些实施方式中,所述结晶游离酸含有的TR-700杂质以重量计低于大约0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在某些实施方式中,纯化的结晶游离酸基本上不含TR-700杂质。

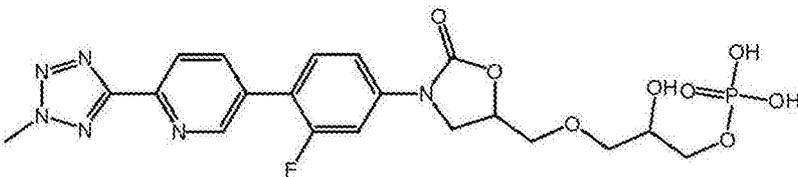
[0085] 另外,使用美国专利申请No.12/577,089(该专利申请已转让给与本申请相同的受让人)公开的制备游离酸的方法和本申请公开的结晶方法制备的纯化的结晶游离酸,还可以通过存在如下化合物与常规生产的结晶游离酸相区别。例如,如实施例15中所示,常规制备的结晶游离酸样品中没有发现如下杂质:



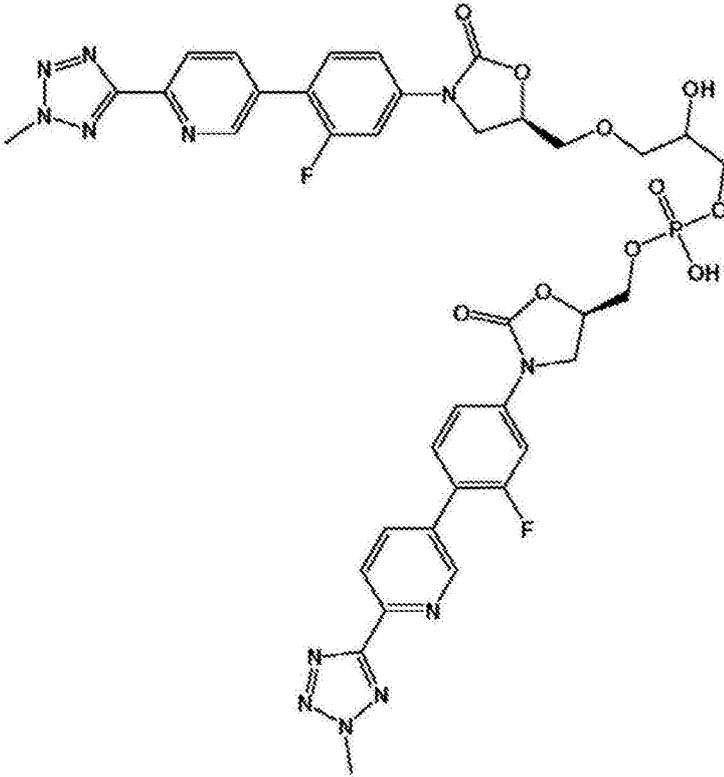
[0087] (下文称为“去甲基TR-701”)即,二氢((5R)-3-[3-氟-4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基磷酸酯;



[0088]

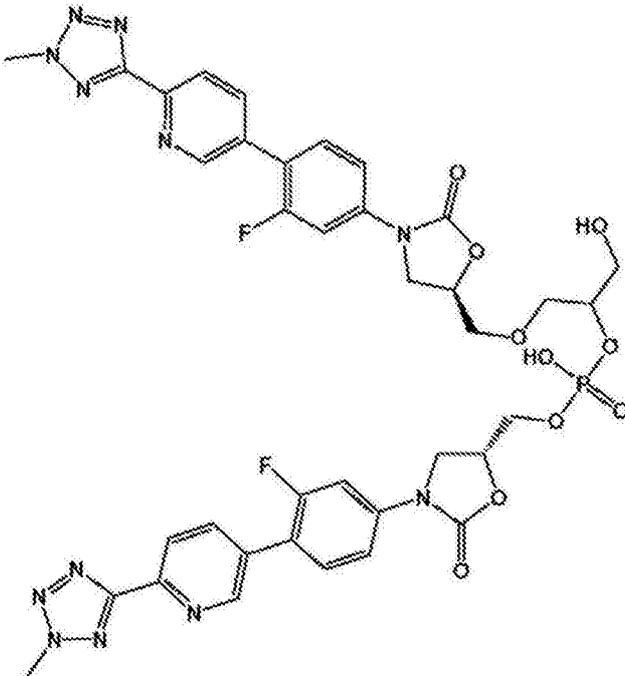


[0089] (下文称为“过烷基化-磷酸化杂质”),即,51-((3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基)-3-羟丙烷-2-基二氢磷酸酯和,3-((3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基)-2-羟丙基二氢磷酸酯;



[0090]

[0091] (下文称为“0A-700混合二酯之一”),即,3-[[(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲氧基]-2-羟丙基[(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基氢磷酸酯;和/或



[0092]

[0093] (下文称为“另一个0A-700混合二酯”),即,2-[[(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲氧基]-1-羟乙基[(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基氢磷酸酯。

[0094] 本领域技术人员可以理解,各种同位素取代的变型(通过,例如氘取代氢、¹³C取代碳、¹⁵N取代氮或³²P取代磷)也易于制备。所有这些变型都考虑在本公开范围内。

[0095] 在各种实施方式中,本公开的纯化的结晶的游离酸可以单独使用,与本文公开的其他化合物组合应用,或者与本申请描述的治疗领域的一种或多种其他活性试剂结合使用。

[0096] 另一方面,本公开涉及一种药用组合物,包括一种或多种生理上可接受的表面活性剂、附加载体、稀释剂、赋形剂、光滑剂、悬浮剂、成膜物质和包衣助剂,或者其结合;以及本申请公开的一种组合物。用于治疗用途的可接受的附加载体或稀释剂在制药领域是公知的,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) (雷明顿的制药科学,第18版,马克出版公司,伊斯顿,PA (1990))中有描述,该文通过全文引用合并在此。防腐剂、稳定剂、着色剂、甜味剂、香味剂、矫味剂以及类似添加剂可以加入到所述药用组合物中。例如,苯甲酸钠、抗坏血酸和对羟基苯甲酸的酯可以作为防腐剂添加。此外,可以使用抗氧化剂和悬浮剂。在各种实施方式中,醇、酯、硫酸化脂肪醇及类似添加剂可作为表面活性剂;蔗糖、葡萄糖、乳糖、淀粉、微晶纤维素、结晶纤维素、甘露醇、轻无水硅酸盐、铝酸镁、铝硅酸镁、合成硅酸铝、碳酸钙、碳酸氢钠、磷酸氢钙、羧甲基纤维素钙以及类似添加剂可以用作赋形剂;硬脂酸镁、滑石、硬化油以及类似添加剂可以用作光滑剂;椰子油、橄榄油、芝麻油、花生油、大豆油可以用作悬浮剂或润滑剂;作为碳水化合物比如纤维素或糖的衍生物的邻苯二甲酸醋酸纤维素,或者作为聚乙烯的衍生物的甲基乙酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物,可以作为悬浮剂;增塑剂比如邻苯二甲酸酯及类似物可以用作悬浮剂。

[0097] 术语“药用组合物”是指本文公开的化合物与其他化学组分比如稀释剂或附加载体的混合物。所述药用组合物有助于将所述化合物给药于有机体。本领域存在的药用组合物的给药的多重技术包括但不限于,口服、注射、喷雾、非肠道和局部用药。药用组合物还可以通过将游离酸与无机碱或有机碱反应得到,所述碱比如是氢氧化钠或氢氧化镁。在某些实施方式中,给出了本文公开的化合物的药学上可接受的盐(例如制备静脉制剂中原位制成的)。在某些实施方式中,使用氢氧化钠制备冻干粉制剂,该制剂包括原位制备的游离酸的盐。

[0098] 术语“载体”是指有助于化合物被细胞或组织吸收的化学组分。

[0099] 术语“稀释剂”是指用水稀释后能够溶解感兴趣的组合物,又使化合物的生物活性形式稳定的化合物。本领域中,溶于缓冲溶液中的盐用作稀释剂。由于磷酸盐缓冲液模拟人血液中的盐环境,所以其是一种常用的缓冲溶液。由于缓冲盐可以以较低浓度控制溶液的pH值,因而缓冲的稀释剂很少改变化合物的生物活性。本申请使用的“赋形剂”是指添加到组合物中的惰性物质,使组合物产生但不限于如下性质:体积、粘稠度、稳定性、结合能力、润滑、分离能力等。“稀释剂”是赋形剂的一种。

[0100] 术语“生理上可接受的”是指不会消除化合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。

[0101] 本文所述的药用化合物,可以以其本身或者其与其他活性成分混合成为药用组合物(用于联合治疗),或者与合适的载体或赋形剂混合成为药用组合物,给人类患者施用。用于本申请化合物的制剂和给药的技术,可以在“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990 (“雷明顿的制药科学”, 马克出版公

司,伊斯顿,PA,第18版,1990)中找到。

[0102] 合适的给药途径可以例如包括口服、直肠给药、经粘膜给药、局部给药或肠道给药;肠道外给药,包括肌肉注射、皮下注射、静脉注射、髓内注射,以及鞘内注射、直接心室内注射、腹腔注射、鼻内,或眼内注射。所述化合物还可以以持续释放或控制释放的剂型给药,所述剂型包括积存注射、渗透泵、片剂、经皮给药(包括电转运)贴片以及类似剂型,用于持续的和/或定时的以预定速率脉冲给药。

[0103] 本发明的药用组合物可以用众所周知的方式生产,例如通过常规的混合、溶解、制粒、包糖衣、研细、乳化、装胶囊、包埋或压片处理。

[0104] 药用组合物可以使用一种或多种生理上可接受的载体、以任何常规方法制剂,所述载体包括有助于将活性化合物加工成为可以药用的制剂的赋形剂和辅料。合适的制剂取决于选择的给药途径。可以使用本领域中合适的和理解的任何公知的技术、稀释剂、载体和赋形剂;例如在上述Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿的制药科学)中描述的。

[0105] 可注射的剂型可以制备成常规形式,作为液体溶液或悬浮液、适于注射前在液体中溶解或悬浮的固体形式,或乳化剂。合适的赋形剂为,例如,水、盐水、葡萄糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、半胱氨酸盐酸盐以及类似物。此外,如果需要,所述可注射的药用组合物可以包括少量无毒的辅助物质,比如润湿剂、pH缓冲剂以及类似物。生理上相容的缓冲物质包括但不限于,Hanks's溶液、Ringer's溶液或生理盐水缓冲液。如果需要,可以使用吸收增强剂。

[0106] 对于经粘膜给药,制剂中可以使用适合载体渗透的渗透剂。

[0107] 用于非肠道给药的药物制剂(例如通过弹丸式注射或续性的灌注)包括可溶于水形式的活性化合物的水溶液。此外,活性化合物的悬浮液可以制备成为合适的油性注射悬浮液。液体注射悬浮液可以包括增强悬浮液粘性的物质,比如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。可选地,所述悬浮液还可以包括合适的稳定剂,或用于提高化合物溶解性以允许制备高浓度溶液的试剂。用于注射的制剂可以为添加防腐剂的单位剂量形式,例如置于安瓿,或者多剂量容器中。所述组合物可以采取比如悬浮液、溶液、在油性或水性媒介中的乳状液的形式,以及可以包括制剂助剂比如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。可选择地,活性成分可以是在使用前用合适的溶媒溶解的粉末形式,所述溶媒例如是无菌无热原的水。

[0108] 对于口服给药,易于通过将感兴趣的组合物与本领域公知的药学上可接受的载体组合来制备所述组合物。这样的载体(其可以用于添加到所述阳离子聚合物载体中)使得本发明组合物可以制成供病人口服的片剂、丸剂、糖衣剂、胶囊剂、液体制剂、凝胶剂、糖浆剂、浆剂(slurries)、悬浮剂以及类似剂型。用于口服的药用制剂可以通过将活性化合物与固体赋形剂相结合得到,可选地将所得混合物粉碎,如果需要的话,加入合适的辅料,然后将所得颗粒混合物加工获得片剂或糖衣剂的核心。合适的赋形剂特别是填充剂,比如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制品比如,例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素钠,和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP),例如聚维酮。如果需要,可以添加崩解剂,比如交联聚乙烯吡咯烷酮(例如交联聚维酮)、琼脂或海藻酸或其盐,比如海藻酸钠。糖衣剂核心用合适的覆盖层包衣。为实现该目的,可以使用浓缩糖溶液,所述糖溶液可选地可以含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡

波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液 (lacquer solution), 以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将着色剂或色素添加到片剂或糖衣剂的糖衣层中, 用以区别或表征活性化合物剂量的不同组合。为实现该目的, 可以使用浓缩糖溶液, 所述糖溶液可以可选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液, 以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将着色剂或色素添加到片剂或糖衣剂的糖衣层中, 用以区别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0109] 可用于口服的药用制剂包括明胶制成的推入-配合胶囊, 以及由明胶和增塑剂制成的密封软胶囊, 所述增塑剂比如甘油或山梨醇。所述推入-配合胶囊可以含有活性成分, 所述活性成分与填充剂比如乳糖、粘合剂比如淀粉, 和/或润滑剂比如滑石或硬脂酸镁, 以及可选地, 稳定剂相混合。在软胶囊中, 活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体中, 所述液体比如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外, 可以添加稳定剂。所有的口服制剂都应当采用适于给药的剂量。

[0110] 对于口腔给药, 所述组合物可以采用常规方法制备的片剂或锭剂的形式。

[0111] 对于吸入给药, 所述组合物可以以气雾喷雾制剂的形式从加压包或喷雾器中方便地喷出, 用合适的推进剂, 例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。采用压缩喷雾时, 可以通过提供阀门喷出计量的量来确定剂量单位。用于在吸入器或吹入器中使用的例如明胶制成的胶囊和软片 (cartridge), 可以制备成含有化合物与合适粉末基质比如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0112] 本文还公开了药学领域公知的用于包括眼内、鼻内和耳内给药在内的各种药用组合物。用于这些用途的合适的渗透剂是本领域公知的。这些合适的药学制剂为了稳定和使用舒适, 大部分通常和优选地制备成无菌、等压和缓冲的。用于鼻内给药的药用组合物还可以包括滴鼻剂和喷雾剂, 所述滴鼻剂和喷雾剂通常从多方面模拟鼻内分泌物来确保维持正常的纤毛作用。正如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) (“雷明顿的制药科学”, 马克出版公司, 伊斯顿, PA, 第18版, (1990)) (该文通过全文引用合并在此) 所公开的, 以及本领域技术人员所熟知的, 合适的制剂最通常和优选地为等压的, 轻微缓冲以保持 pH 值为 5.5-6.5, 最通常和优选地包括抗菌防腐剂和合适的药物稳定剂。用于耳内给药的药用组合物包括悬浮液和用于耳内局部给药的软膏剂。用于所述耳内制剂的常规溶剂包括甘油和水。

[0113] 所述组合物还可以制备成直肠组合物比如栓剂或保留灌肠剂型, 例如含有常规栓剂基质比如可可油或其他甘油酯。

[0114] 除了上述制剂外, 所述组合物还可以制备成长效制剂。这种长时间作用制剂可以通过植入 (例如皮下或肌肉植入) 或通过肌肉注射给药。因此, 例如, 所述化合物可以与合适的聚合物或疏水材料 (例如可接受的油中的乳剂) 或离子交换树脂, 或作为难溶的衍生物, 例如作为难溶的衍生盐, 制成制剂。

[0115] 对于疏水化合物, 合适的药学载体可以是共溶系统, 所述共溶系统包括苯甲醇、非极性表面活性剂、水互溶有机聚合物以及水相。一种常用的共溶系统是 VPD 共溶系统, 它是 3% w/v 苯甲醇、8% w/v 的非极性表面活性剂聚山梨醇酯 80™, 和 65% w/v 的聚乙二醇 300 构成的溶液, 其用纯乙醇定容。实际上, 共溶系统的比例在不破坏其溶解性和毒性特征的情况下可以做相当的改变。另外, 可以改变共溶系统组分的一致性: 例如可以用其他的低毒性非极

性表面活性剂代替聚山梨醇酯80™ (POLYSORBATE 80™); 聚乙二醇的分子量是可以变化的; 可以用其他的生物相容的聚合物替换聚乙二醇, 例如聚乙烯吡咯烷酮; 以及可以用其他的糖或多聚糖替换葡萄糖。

[0116] 用于治疗细菌感染的方法可以包括施用治疗有效量的本发明所述的治疗化合物。治疗细菌感染还可以包括预防性施用治疗化合物, 以对临近感染风险的对象预防其感染或感染的蔓延, 所述对象比如正在接受或即将进行手术的对象、免疫系统受损者, 或者如果不施用所述化合物就有感染风险的对象。所述化合物显示了针对广谱菌、针对抗甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 以及耐万古霉素肠球菌 (VRE) 的抗菌活性, 并以其相对低的浓度或在体内显示卓越的相对抗菌活性。此外, 本发明化合物对各种人类或动物病原体可以发挥潜在的抗菌活性, 所述病原体包括革兰氏阳性菌比如金黄色葡萄球菌、肠球菌和链球菌, 厌氧微生物比如类菌体和梭状芽胞杆菌, 以及耐酸微生物比如结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌。在一个实施方式中, 可以治疗或改善的细菌感染为MRSA。

[0117] 本发明所述的组合物或药用组合物可以通过任何合适的方式施用于对象。给药方法的非限制性的实例包括, 其中, (a) 通过口服途径给药, 包括以胶囊剂、片剂、颗粒剂、喷雾剂、糖浆剂或其他这样的形式; (b) 通过非口服途径给药, 比如直肠、阴道、尿道、眼内、鼻内或耳内, 所述给药包括作为水悬浮液、油性制剂或类似制剂, 或作为滴剂、喷雾剂、栓剂、软膏剂、油膏剂或类似剂型; (c) 通过注射给药, 皮下注射、腹腔注射、静脉注射、肌肉注射、皮内注射、眼眶内注射、囊内注射、脊柱内注射、胸骨内注射或者类似形式, 包括输液泵递药; 以及 (d) 局部给药; 用于将活性化合物带到与接触的活的组织的、本领域技术人员认为合适的方式。

[0118] 适合施用的药用组合物包括其中包含达到其预定目的有效量的活性组分的组合物。本申请公开化合物的需要作为剂量的治疗有效量, 取决于给药途径、治疗的动物类型 (包括人)、在考虑中的特定动物的身体特征。所述剂量可以调整以获得需要的疗效, 但依赖于这样的因素, 比如体重、饮食、同时使用的药物以及本领域技术人员认可的其他因素。更特别地, 治疗有效量是指有效预防、缓解或改善疾病症状, 或延长治疗对象存活的化合物的量。治疗有效量是以本领域技术人员的能力, 特别是根据本文提供的细节可以确定的。

[0119] 对于本领域技术人员来说显而易见的, 施用的有用的体内剂量和特定的给药方式将根据年龄、体重和治疗的哺乳动物种类、使用的特定化合物、以及使用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平, 即取得需要的结果所需的剂量水平的确定, 本领域技术人员可以通过常规的药理学方法完成。通常地, 产品的人类临床应用以较低的剂量水平开始, 随后剂量水平逐渐提高, 直到获得需要的效果。可选地, 可以通过使用已建立的药理学方法, 用可接受的体外研究来确定组合物的有用剂量和给药途径, 所述组合物通过本发明方法鉴定。

[0120] 在非人类动物研究中, 潜在产品的应用用较高的剂量水平开始, 剂量逐渐降低, 直到不再获得需要的效果, 有害的副作用消失。根据需要的效果和治疗指标, 剂量范围可以较宽。一般地, 剂量可以为大约10微克/kg到大约100mg/kg体重, 优选地为大约100微克/kg到10mg/kg体重。可选地, 如本领域技术人员所理解的, 剂量可以基于病人体表面积进行计算。

[0121] 用于本发明药用组合物的准确的制剂、给药途径和剂量可以由单独的内科医生根据病人的实际情况进行选择。(见例如, Fingl et al. 1975, in "The Pharmacological

Basis of Therapeutics” (Fingl等1975的“治疗学的药理学基础”), 该文通过全文引用合并在此, 特别引用第1章第1页)。一般地, 给病人施用的组合物的剂量范围可以从大约0.5到大约1000mg/kg病人体重。根据病人的需要, 剂量可以为在一日或多日内的单次或一系列的两次或多次给予。在化合物的人类剂量已经确定了至少某个条件的情况下, 本发明将使用那些相同的剂量, 或者大约0.1%到大约500%的剂量, 更优选地大约25%到大约250%的已确定的人类剂量。在人类剂量没有确定的情况下, 按照新发现的药用组合物的情况进行, 如通过动物毒性研究和有效性研究, 可以从由体外或体内研究取得的ED₅₀或ID₅₀值, 或者其他合适的值, 推导出合适的人类剂量。

[0122] 应当注意到, 主治医师知道, 由于毒性或器官功能障碍, 应当怎样以及在什么时候来结束、中断或调整给药。相反地, 主治医师还知道, 如果临床反应不够(不包括毒性反应), 则调整至较高的治疗水平。用药剂量在处理感兴趣的紊乱中的重要性随着待治疗的条件的严格性和给药途径而改变。条件的严格性可以, 例如通过标准预测评估法部分地进行评估。此外, 剂量和可能地次数也将根据年龄、体重和个体病人的反应而不同。与上述讨论类似的程序可以应用于兽药。

[0123] 虽然精确的剂量要在个案基础上确定, 但在大部分情况下, 关于剂量的某些概括是可以进行的。用于成年人类患者的每日剂量规则可以是, 例如, 每种活性成分的口服剂量大约0.1mg到2000mg, 优选地大约1mg到大约500mg, 例如5-200mg。在其他实施方式中, 每种活性成分使用的静脉、皮下或肌肉给药的剂量为大约0.01mg到大约100mg, 优选地大约0.1mg到大约60mg, 例如大约1mg到大约40mg。药学上可接受的盐给药的情况下, 剂量以游离碱计算。在某些实施方式中, 所述组合物每天给药1-4次。可选地, 本发明组合物可以通过连续静脉输液给药, 优选地以每种活性成分每天至多大约1000mg的剂量给药。本领域技术人员可以理解, 在特定情况下, 为了有效地和有力地治疗特定的侵略性疾病或感染, 可能需要施用过量的, 或者甚至远远超过上述的, 优选的剂量范围的本文公开的化合物。在某些实施方式中, 所述化合物会在连续治疗阶段中施用, 例如一周或更长, 或数月或数年。

[0124] 剂量和间隔时间可以分别调整以提供足以维持活性成分调节(modulating)效果或最低有效浓度(MEC)的血浆水平。每种化合物的MEC是不同的, 但可以通过体外数据来评估。取得MEC所需的剂量取决于个体的性质和给药途径。即便如此, 可以用HPLC分析或生物分析来确定血浆浓度。

[0125] 计量间隔也可以用MEC值来确定。组合物的施用应当遵循这样的规则, 即维持血浆水平在10-90%, 优选30-90%, 最优选50-90%的时间里高于MEC。

[0126] 在局部给药或选择性摄入的情况下, 药物的有效局部浓度与血浆浓度可能不相关。

[0127] 组合物的给药量可以取决于治疗对象的体重、感染的严重程度、给药方式和处方医生的判断。

[0128] 本申请公开的组合物可以用已知的方法进行有效性和毒性评价。例如, 化合物的毒性可以通过确定所述化合物针对细胞系, 比如哺乳动物, 优选人类的细胞系的体外毒性来评价。这类研究的结果通常可以推测化合物在动物, 比如哺乳动物, 或更特别地, 人类体内的毒性。可选地, 特定化合物在动物模型, 比如小鼠、大鼠、兔子或猴中的毒性, 可以通过用已知的方法确定。特定化合物的有效性可以通过使用数种公认的方法, 比如体外方法、动

物模型或人类临床试验来确定。对于几乎每一类疾病都存在公认的体外模型。类似地,可以用可接受的动物模型来确定治疗这类疾病的化学药品的有效性。在选择模型来确定有效性时,本领域技术人员可以按照本领域的教导来选择合适的模型、剂量和给药途径以及方案。当然,也可以用人类临床试验来确定化合物在人身上的有效性。

[0129] 如果需要,所述组合物可以存在于药物包或分配器中,所述药物包或分配器可以包含一种或多种含有活性成分的单元剂量形式。所述药物包可以例如包括金属或塑料箔片,例如吸塑包装。所述药物包或分配器可以附有使用说明书。所述药物包或分配器还可以附有与包装相关的,用管理药品生产、使用或销售的政府机构规定形式的声明。所述声明反映了通过了人类用药或兽药管理机构的许可。这样的声明,例如,可以通过美国食品药品监督管理局用于处方药许可的标签,或者其内通过许可的产品。在可相容的药学载体中的、含有一种本发明化合物的组合物,也可以制备、放置于合适的容器中以及贴上用于标明疾病的治疗的标签。

[0130] A. 实施例

[0131] 1. 仪器

[0132] 在雷尼绍系统1000 (Renishaw System 1000) 上运行拉曼 (Raman) 显微镜,用稳定的二极管激光器在385nm下激发,NIR增强的帕尔贴冷却的 (Peltier-cooled) 电荷耦合装置照相机作为检测器。用50x或者长工作距离20x物镜在2000–100 cm^{-1} 的频率范围内进行测定。

[0133] 在Bruker RFS100分光计上,用Nd:YAG1064nm激发源,100mW激光功率,和Ge检测器获得傅里叶-拉曼 (FT-Raman) 光谱。在25–3500 cm^{-1} 范围内,以2 cm^{-1} 的分辨率记录64次扫描结果。

[0134] 布鲁克 (Bruker) D8;布拉格-布伦塔诺 (Bragg-Brentano),反射几何学 (reflection geometry);Copper K (alpha) 辐射,40kV/40mA;可变的发散狭缝;带有3°窗的LynxEye检测器;步幅,0.02–°2;步时,37s。样品在测定期间保持旋转 (0.5rps)。

[0135] 样品制备:样品通过一般的方法制备,除了应用轻微压力得到平坦的表面外,没有应用任何特殊的处理。硅单晶样品支架 (holder) 类型:a) 用于多晶型筛选的标准支架,深0.1mm,需要少于20mg样品;b) 深0.5mm,孔径12mm,需要ca. 40mg;c) 深1.0mm,孔径12mm,需要ca. 80mg;通常地,样品不带包装进行测定。总是要在样品鉴定衍射图中标明聚酰亚胺箔片 (Kapton foil) 或PMMA“汽包 (dome)”盖。

[0136] 2. 结晶游离酸1 (R=PO (OH)₂) 的制备

[0137] 实施例1

[0138] 在水中制备1 (R=PO (ONa)₂) 的溶液,加入四氢呋喃 (THF) 后,加入1M HCl使其良好地混悬,而后搅拌并过滤。得到的结晶固体1 (R=PO (OH)₂) 真空干燥,通过傅里叶-拉曼 (FTR) (图1)、X-射线粉末衍射 (XRPD, 马尔文粒度分析仪 (Malvern Mastersizer)) (图2)、热重-傅里叶变换红外光谱 (TG-FTIR) 和差示扫描量热法 (DSC) 来表征。DSC测定显示熔点为256.9°C,随后样品分解 (图3)。

[0139] 实施例2

[0140] 向溶于10mL水的1 (R=PO (ONa)₂) (2g) 中缓慢加入HCl (6mL; 1M), 得到淡黄色固体的良好的混悬液。再加入5mL水和20mL THF后,将混悬液过滤并真空干燥。

[0141] 实施例3

[0142] 向溶于10mL水的1 (R=PO (ONa)₂) (2g) 中缓慢加入HCl (8mL; 1M), 得到淡黄色固体的良好的混悬液, 再向其中加入25mL水。将固体过滤, 用10mL 0.1M的HCl和100mL水洗涤, 真空干燥。

[0143] 实施例4

[0144] 向溶于30mL水的1 (R=PO (ONa)₂) (5g) 中加入15mLHCl (1M) 和30mLTHF, 生成淡黄色的混悬液, 室温下搅拌30min并过滤。得到的固体混悬于150mL水中并在室温下搅拌60min。然后加入50mLTHF, 混悬液搅拌18h。过滤混悬液, 固体用10mLHCl (0.1M) 和100mL水洗涤, 真空干燥 (15h)。

[0145] 实施例5

[0146] 向溶于15mL水的1 (R=PO (ONa)₂) (2g) 中缓慢加入HCl (6mL; 1M), 得到淡黄色的混悬液。再加入20mLTHF和60mL水后, 将混悬液搅拌18h, 过滤, 固体在6mLHCl (1M) 中再次搅拌15min。然后过滤混悬液, 固体真空干燥。

[0147] 实施例6

[0148] 向溶于35mL水的1 (R=PO (ONa)₂) (3g) 中缓慢加入HCl (9mL; 1M), 得到淡黄色的混悬液。再加入20mLTHF后, 混悬液室温下搅拌30min, 然后过滤。得到的固体用20mLHCl (0.1M) 和水洗涤, 真空干燥。

[0149] 实施例7

[0150] 将二氢磷酸酯固体在约50°C加入到一定体积的DMSO或N-甲基吡啶酮中, 直到盐不再溶解。含有混悬盐的所述溶液而后加热至维持固体溶解, 将所述溶液趁热过滤, 并使之自然冷却, 此时二氢磷酸酯结晶析出。

[0151] 实施例8

[0152] 在DMSO或N-甲基吡啶酮中制备二氢磷酸酯溶液并过滤。搅拌下向滤液中加入乙醇, 直到溶液变得不透明。然后不连续地搅拌, 小心地将乙醇层置于不透明溶液的上面, 静止放置, 此时二氢磷酸酯结晶析出。

[0153] 实施例9

[0154] 在DMSO或N-甲基吡啶酮中制备二氢磷酸酯溶液并过滤。然后滤液暴露于乙醇蒸汽中, 例如将盛有所述滤液的开口容器和盛有乙醇的开口容器一起放在一个密封器皿中, 这样所述的两个容器在所述器皿内享有共同的顶部空间。静置后, 盛有滤液的容器中沉淀出二氢磷酸酯结晶。

[0155] 实施例10

[0156] 制备二氢磷酸酯盐溶液, 比如磷酸酯单钠盐或磷酸酯二钠盐。所述溶液可以通过将磷酸酯二钠盐固体样品溶于水中这样的简单方法制备, 或通过将二氢磷酸酯加入到碱性足够强的水溶液中以基本除去二氢磷酸酯中的质子的方法制备。对化学工作者来说, 确定合适的碱是常规手段。通常地, 然后过滤所得的二氢磷酸酯盐溶液, 向滤液中加入酸使所述盐再质子化并诱导二氢磷酸酯结晶。在一个典型实施例中, 将二氢磷酸酯加入到含有NaOH或Na₂CO₃的水溶液中, 得到磷酸酯二钠盐溶液, 过滤后向滤液中加入液态或气态HCl, 以再生成二氢磷酸酯, 所述二氢磷酸酯作为结晶沉淀出来。

[0157] 出于制药目的, 在这个过程中使用药理学上可接受的酸和碱是有益的, 所述酸和碱比如收集在Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (药用

盐手册:性质、选择和使用)中的那些酸或碱。(P.Heinrich Stahl和Camille G.Wermuth编写。)International Union of Pure and Applied Chemistry (国际纯化学与应用化学联盟), Wiley-VCH 2002和L.D.Bighley, S.M.Berge, D.C.Monkhouse, 在“Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (制药技术百科全书)”. J.Swarbrick和J.C.Boylan编, Vol.13, Marcel Dekker, Inc. (马塞尔·德克尔公司出版), 纽约, 巴塞尔, 香港1995, 第453-499页中详细讨论了这些盐。

[0158] 正如本领域技术人员可以理解的, 上述方法的元素可以组合使用。例如, 在DMSO或N-甲基吡啶酮中的二氢磷酸酯溶液可以在一个温度下制备, 加入第二溶剂比如乙醇, 冷却所得溶液。类似地, 正如结晶化合物领域技术人员所熟知的, 可以用溶剂混合物代替纯溶剂。此外, 还可以使用其他溶剂及其混合物。

[0159] $C_{17}H_{16}FN_6O_6P$ (测定/计算) 的元素分析 C 43.9 (44.8); H 3.6 (3.7); N 18.1 (18.4); O 21.2 (22.1); F 4.2 (4.2); P 6.7 (6.8)。

[0160] 实施例11

[0161] 用马尔文粒度分析仪测定粒径。然后进行与仪器生产商的说明一致的取样说明。通过悬浮于1-2mL去离子水中并超声处理3分钟制备样品。

[0162] 结晶材料 (比如在上述实施例1-10中所描述的) 典型的粒径分布, 在图10和下表3中示出:

[0163] 表3典型粒径分布 (非控制处理)

[0164]

Lot 02090054	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
平均值	0.28	0.79	44

[0165] 实施例12粒径调节试验

[0166] 向22-L的反应器中加入1M HCl (1.95L, 2.2当量) 和乙醇 (1.6L, 4体积), 将所述溶液加热至70°C。向装有监测气体逸出的鼓泡器 (gas bubbler) 的隔离的12-L反应器中加入TR-701FA [0.4kg, AMRI lot#DUG-AH-166 (2)], 水 (2.8L, 7体积), 和乙醇 (0.4L, 1体积)。所述浆料在环境温度下搅拌, 经由蠕动泵在30分钟内加入5wt%的NaHCO₃水溶液。没有观察到泡沫, 但通过鼓泡器观察到了剧烈地气体逸出。随着加入完毕, 清澈的黄色溶液的pH值为6.6。经由蠕动泵在90分钟内将TR-701水溶液加入到乙醇/HCl溶液中。随着加入完毕, 反应混合物的pH值为1.9, 反应混合物冷却至30°C。取浆料样品用光学显微镜进行分析。所得浆料通过聚丙烯滤布过滤, 反应器和滤饼用水 (5体积) 和丙酮 (5体积) 洗涤。包括洗涤在内的过滤时间为12分钟。所得固体在50°C高真空度下干燥, 得到391.7g再沉淀的TR-701FA (得率98%)。通过¹H NMR分析与给定的结构一致。HPLC分析 (方法A): 98.8% (AUC) $t_R=5.2\text{min}$ 。通过¹H NMR分析残留乙醇水平为0.03%, 通过卡尔-费歇尔滴定法测定含水量为0.15%, 以及钠含量为5ppm。

[0167] 用马尔文Mastersizer激光散射显微镜测定粒径。进行与生产商的说明一致的取样说明。通过悬浮于1-2mL去离子水中并超声处理3分钟制备样品。激光衍射数据在图11和下表4中示出。

[0168] 表4

[0169]

Lot JAS-I-45	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
平均值	0.45	14.13	38.42

[0170] 在另一个实验中,用控制的方法比如本实施例给出的方法测得的典型粒径分布,在图12和下表5中示出。

[0171] 表5典型粒径分布(使用粒径控制处理)

[0172]

Lot 0209118	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
平均值	3.3	27	66
应用范围	1-5	1-40	45-80

[0173] 使用粒径受控制的结晶游离酸制备下述实施例13-14所描述的直接释放制剂和静脉制剂。

[0174] 实施例13速释制剂

[0175] 速释的(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯1 (R=PO(OH)₂) 片剂(“Torezolid磷酸酯片”)200mg的定性和定量制剂在表6中示出。列表示出了生产中使用的所有成分的质量标准、功能和每种单独成分的重量百分比。所述列表包括药品生产过程中使用的所有材料,无论所述材料是否包含在最终产品中。

[0176] 表6 Torezolid磷酸酯片剂的组成(200mg)

成分	质量标准	功能	200mg 片剂	
			重量 (mg/单位)	%(w/w)
Torezolid 磷酸酯 ¹	内部标准	活性成分	200	50.0
[0177] 微晶纤维素 (Avicel PH-101)	NF	稀释剂	78.0	19.5
甘露醇 ² (Mannogen® EZ 喷	NF	稀释剂	78.0	19.5

	雾干燥)			
	聚维酮 (Plasdone K-29/32)	NF	粘合剂	16.0
	交联聚维酮 (Kollidon® CL)	NF	崩解剂	24.0
	纯化水 ²	USP	制粒介质	-
[0178]	硬脂酸镁 (HyQual®) 植物来源)	NF	润滑剂	4.0
	总的核心片重 ¹			400.0
	欧巴代 II 黄		着色膜 包衣	14.0
	纯化水 ³	USP	膜包衣 介质	-
	总重			414.0
				103.4

[0179] 缩写: NF=国家处方; USP=美国药典

[0180] ¹torezolid磷酸酯的实际用量根据大量使用的原料药的药效进行调整。

[0181] ²甘露醇的实际用量根据原料药的用量进行调整。

[0182] ³生产过程中除去

[0183] 实施例14用于注射的粉末和制剂

[0184] (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮二氢磷酸酯1 (R=PO(OH)₂) (“注射用Torezolid磷酸酯”或“注射用TR-701FA”), 200mg/瓶, 制备成注射用无菌冻干粉制剂。注射用TR-701FA用氢氧化钠原位制成二钠盐, 以利用其良好的水溶性(>130mg/mL)。

[0185] 注射用TR-701FA, 200mg/瓶, 用4mL注射用无菌水(WFI), USP, 重新构成, 得到50mg/mL的溶液。从瓶中取出合适的临床剂量体积, 加入到静脉注射(IV)用含有0.9%氯化钠注射液, USP(盐水)或5%的葡萄糖注射液, USP(葡萄糖)的非-二(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯(DEHP)包中。所得IV溶液用配有0.22μm串联过滤器的非-DEHP溶液注入。

[0186] 冻干用TR-701FA配料溶液的单位组成在表7中示出, 注射用TR-701FA单位组成, 200mg/瓶, 在表8中示出。

[0187] 表7冻干用TR-701FA配料溶液的单位组成

[0188]

组分	功能	理论量
TR-701 FA	原料药	100mg/mL
甘露醇, 粉末, USP	填充剂	50mg/mL
氢氧化钠, USP	原位盐制剂, 调节pH	将pH调节至7.75的量

盐酸, NF	调节pH	将pH调节至7.75的量
注射用水, USP/EP	制造用溶剂	至1.0mL的量

[0189] 表8注射用TR-701FA单位组成, 200mg/瓶

[0190]

组分	功能	理论量
TR-701 FA	原料药	210mg ^a
甘露醇, 粉末, USP	填充剂	105mg
氢氧化钠, USP	原位盐制剂, 调节pH	将pH调节至7.75的量
盐酸, NF	调节pH	将pH调节至7.75的量
注射用水, USP/EP ^b	制造用溶剂	至2.1mL的量

[0191] ^a210mg的TR-701FA的体积当量装入每个瓶中, 以使用4.0mL注射用水(由于固体溶解的体积位移, 得到最终体积4.2mL)再生成TR-701FA的50mg/mL溶液, 从而允许取出标明的含量。

[0192] ^b注射用水在冻干的过程中基本除去。

[0193] 注射用TR-701 FA, 200mg/瓶的标准生产料方在表9中示出。

[0194] 表9注射用TR-701 FA, 200mg/瓶的标准生产料方

[0195]	材料	理论量
	TR-701 FA	400g ^a
	甘露醇, 粉末, USP	200g
[0196]	氢氧化钠, NF	将pH调节至7.75的量
	盐酸, NF	将pH调节至7.75的量
	注射用水, USP/EP	4276g 的量
	总量	4000mL (~1900 瓶)

[0197] ^aTR-701 FA原料药的称重的量根据药效调整

[0198] 生产过程概括如下, 制备配料溶液和无菌过滤、分装和冻干处理的流程图在图8和图9中示出。

[0199] 配料溶液

[0200] 所述配料溶液按如下步骤制备:

[0201] 将注射用水总量的大约50%加入到配衡的配料容器中。

[0202] 加入TR-701FA, 混合时用氢氧化钠溶液缓慢中和。

[0203] 加入并混合溶解甘露醇。

[0204] 测定所得溶液的pH值。如果溶液在目标范围pH7.70-7.80之外, 用1N的氢氧化钠溶液或1N的盐酸调节pH。

[0205] 加入注射用水至最终体积并混合。

[0206] 无菌过滤/分装/冻干

[0207] 通过2个完整性测试的0.22μm串联过滤器将整批溶液过滤, 滤液收集至无菌接收瓶中。

- [0208] 无菌条件下将目标装量的溶液加入到20mL的瓶中。
 [0209] 向瓶中部分地插入冻干瓶塞(stopper)。
 [0210] 根据合适的循环使瓶子冻干。
 [0211] 在冻干循环末期,在局部真空下用氮气和瓶塞瓶回填腔室。
 [0212] 用翻盖关闭帽将瓶密封。

[0213] 实施例15

[0214] 根据美国专利申请No.12/577,089 (该专利申请已转让给与本申请相同的受让人)公开的制备游离酸的方法制备的结晶游离酸样品,和通过用本文描述的结晶方法制备的结晶游离酸样品,根据本发明描述的方法结晶,用HPLC表征,含有各种杂质水平比如下面表10描述的:

[0215] 表10

[0216]	鉴别出的各个杂质	HPLC (TM.1911)	NMT 0.5%	Rx600013
			NMT 0.5%	Rx600024
			NMT 0.5%	Rx600014
			NMT 0.2%	Rx600023
			NMT 0.5%	Rx600025
			NMT 0.5%	Rx600020
			NMT 2.0%	Rx600001
			NMT 1.5%	Rx600022

[0217] 此外,将根据非美国专利公开No.20070155798公开的方法制备并根据本申请描述的(以下称为“我们的”)方法结晶的结晶游离酸的基本上纯的样品,与东亚制药公司(Dong-A Pharm.Co.)制备的材料(以下称“东亚材料”)样品(大约2007年交给特留斯治疗公司(Trius Therapeutics Inc.))相比较。与基本上纯的对照样品相比,东亚材料的药效为以样品重量计大约84%;然而,如如下通过HPLC鉴定所示的,结晶游离酸的纯度为以材料重量计94.1%。因此,东亚材料中大约10%的杂质没有通过HPLC鉴别出来。纯度图表对比在下面表11中示出:

[0218] 表11

		面积百分比		
杂质名称	RRT	东亚	我们的	ID
[0219] 600011	0.54	0.12	ND	DA-1 二聚物二磷酸酯(diphos)
600013**	0.56	ND	0.08	去甲基

[0220]

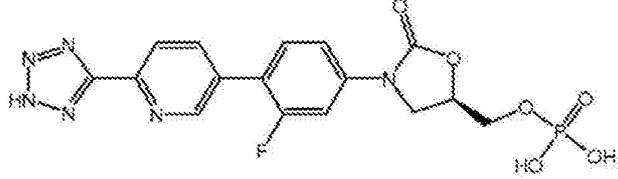
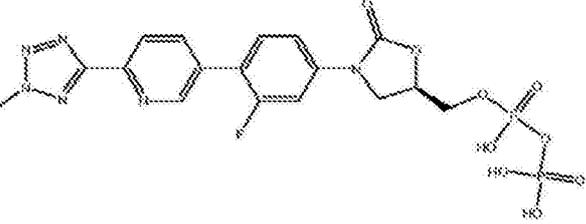
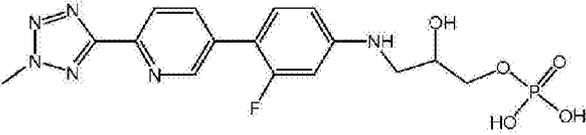
UNK	0.65	0.07	ND	
UNK	0.77	0.34	ND	
UNK	0.86-0.88	0.07	0.03	
600024	0.91	0.22	0.12	焦磷酸酯
UNK	0.94	0.07	ND	
UNK	0.95	0.05	ND	
600012	1	94.1	97.1	API
600023	1.08	0.14	ND	磷酸化 N-1
UNK	1.1	0.06	ND	
UNK	1.14	0.05	ND	
600025**	1.15	ND	0.27	过烷基化对
UNK	1.2	0.07	ND	
UNK	1.21	0.05	ND	
UNK	1.31	0.05	ND	
UNK	1.39	0.26	0.04	
UNK	1.47	0.35	ND	
600020	1.5-1.51	0.2	0.08	二聚物
UNK	1.56	~0.05	ND	
600001*	1.67-1.688	1.12	0.63	TR-700
600022	1.72-1.73	0.28	1.2	双
600042**	1.79	ND	0.12	OA-700 混合二酯
600043**	1.8	ND	0.15	OA-700 混合二酯
600026*	2.27-2.28	2.17	0.06	氯代物
UNK	2.34	0.05	ND	
UNK	2.4	0.06	ND	

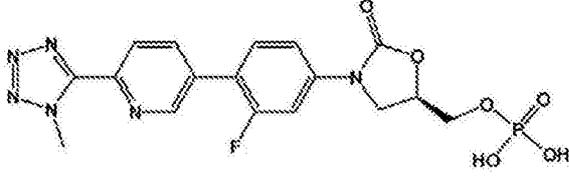
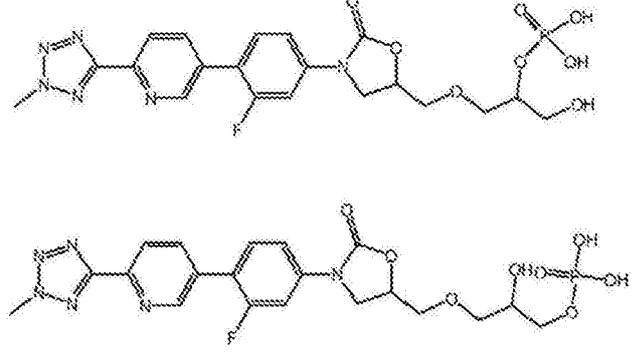
[0221] *相当于我们的<<东亚的

[0222] **相当于在我们的里面出现的杂质,在东亚的里面没有出现

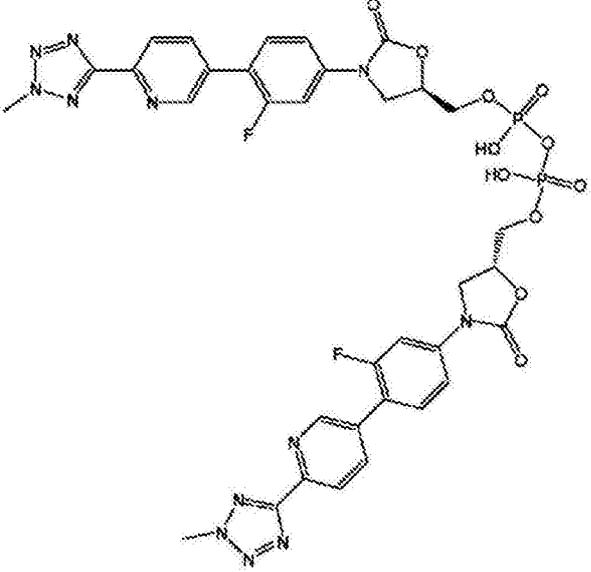
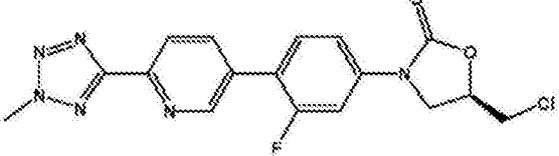
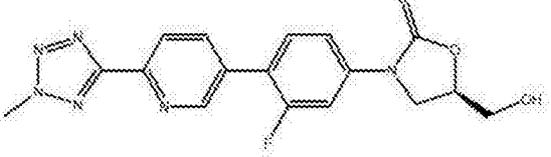
[0223] TR-701FA原料药中的有机杂质

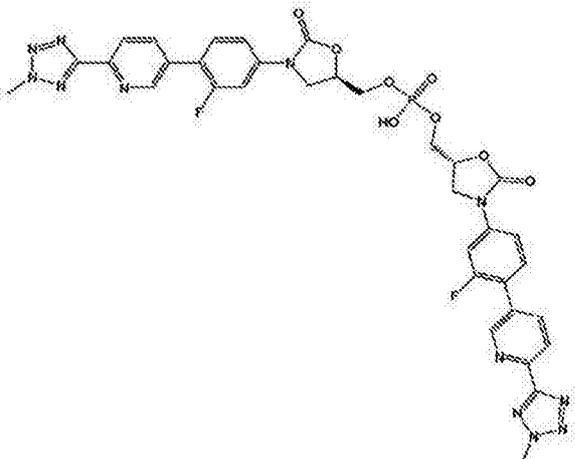
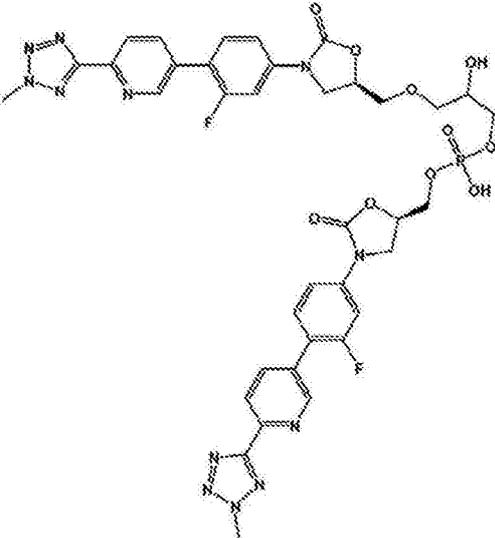
[0224]

杂质 '名称'	结构和化学名称
Rx600013 '去甲基 TR701'	 <p>二氢((5R)-3-{3-氟-4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑仑-5-基)甲基磷酸酯</p>
Rx600024 '焦磷酸酯'	 <p>三氢((5R)-3-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑仑-5-基)甲基焦磷酸酯</p>
Rx600014 '开环'	 <p>二氢 3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯胺}-2-羟丙基磷酸酯</p>

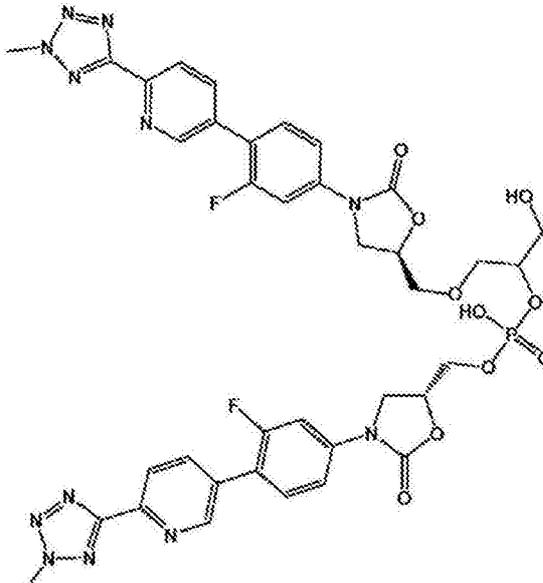
杂质 '名称'	结构和化学名称
Rx600023 '甲基-异构体'	 <p>二氢((5R)-3-{3-氟-4-[6-(1-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑啉-5-基)甲基磷酸酯</p>
[0225] Rx600025 '过烷基化磷酸化杂质'	 <p>(R)-1-((3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-2-氧代噁唑啉-5-基)甲氧)-3-羟丙-2-基二氢磷酸酯; (R)-3-((3-(3-氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-2-氧代噁唑啉-5-基)甲氧)-2-羟丙基二氢磷酸酯</p>

[0226]

杂质 '名称'	结构和化学名称
Rx600020 '二聚物杂质' '	 <p>二氢双-O-O'-[(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基焦磷酸酯</p>
Rx600026 '氯代物' '	 <p>(R)-5-(氯代甲基)-3-(3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基)噁唑烷-2-酮</p>
Rx600001 'TR-700' '	 <p>(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-吡啶-3-</p>

	基]-苯基}-5-羟甲基-1,3-噁唑烷-2-酮
杂质 '名称'	结构和化学名称
Rx600022 '双磷酸酯'	 <p>双-O-O' -[(5R)-3- {3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基} -2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基氢磷酸酯</p>
[0227]	
Rx600042	 <p>3- {[(5R)-3- {3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯</p>
[0228]	<p>基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲氧}-2-羟丙基[(5R)-3- {3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基氢磷酸酯</p>

[0229]

杂质 '名称'	结构和化学名称
Rx600043	 <p data-bbox="539 929 1396 1164">2-[[[(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲氧]-1-羟乙基][(5R)-3-{3-氟-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基氢磷酸酯</p>

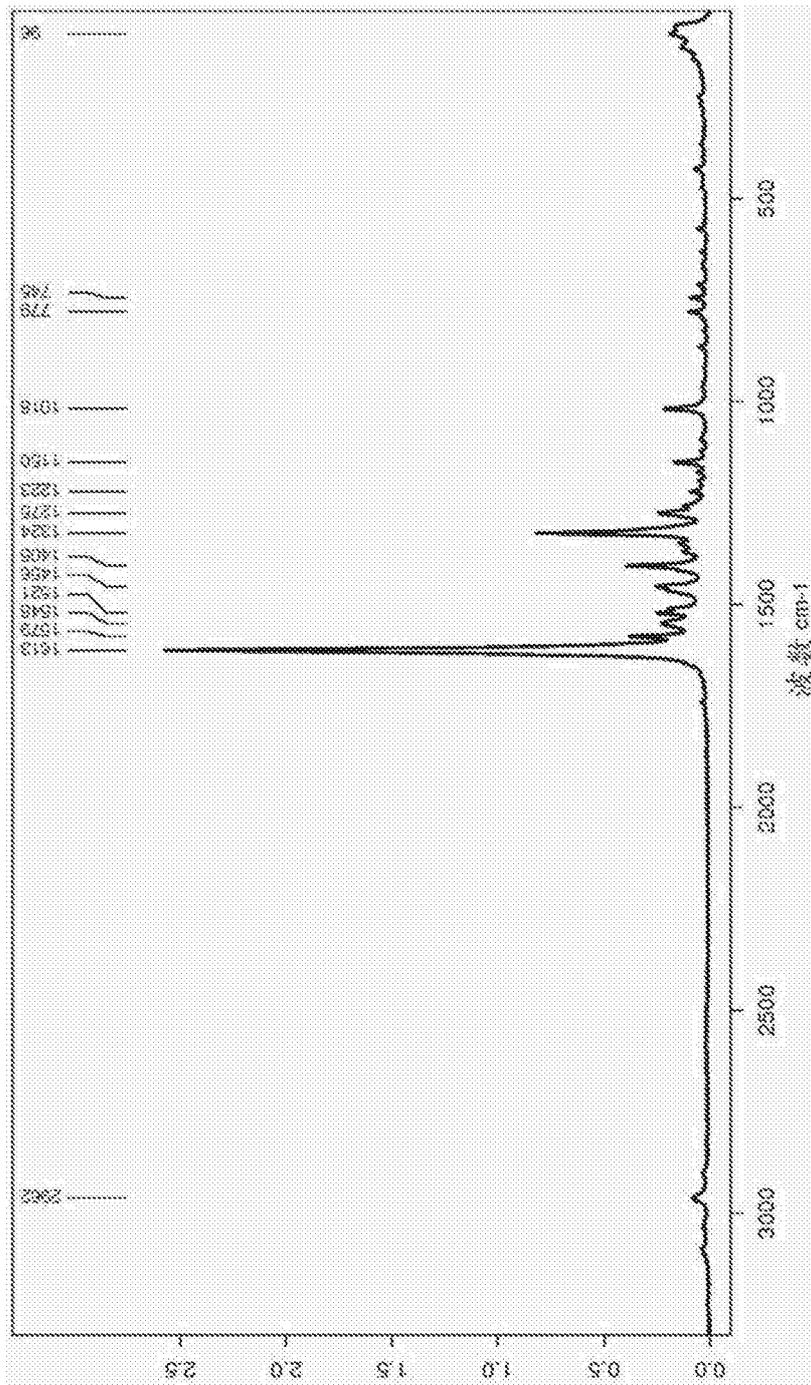


图1

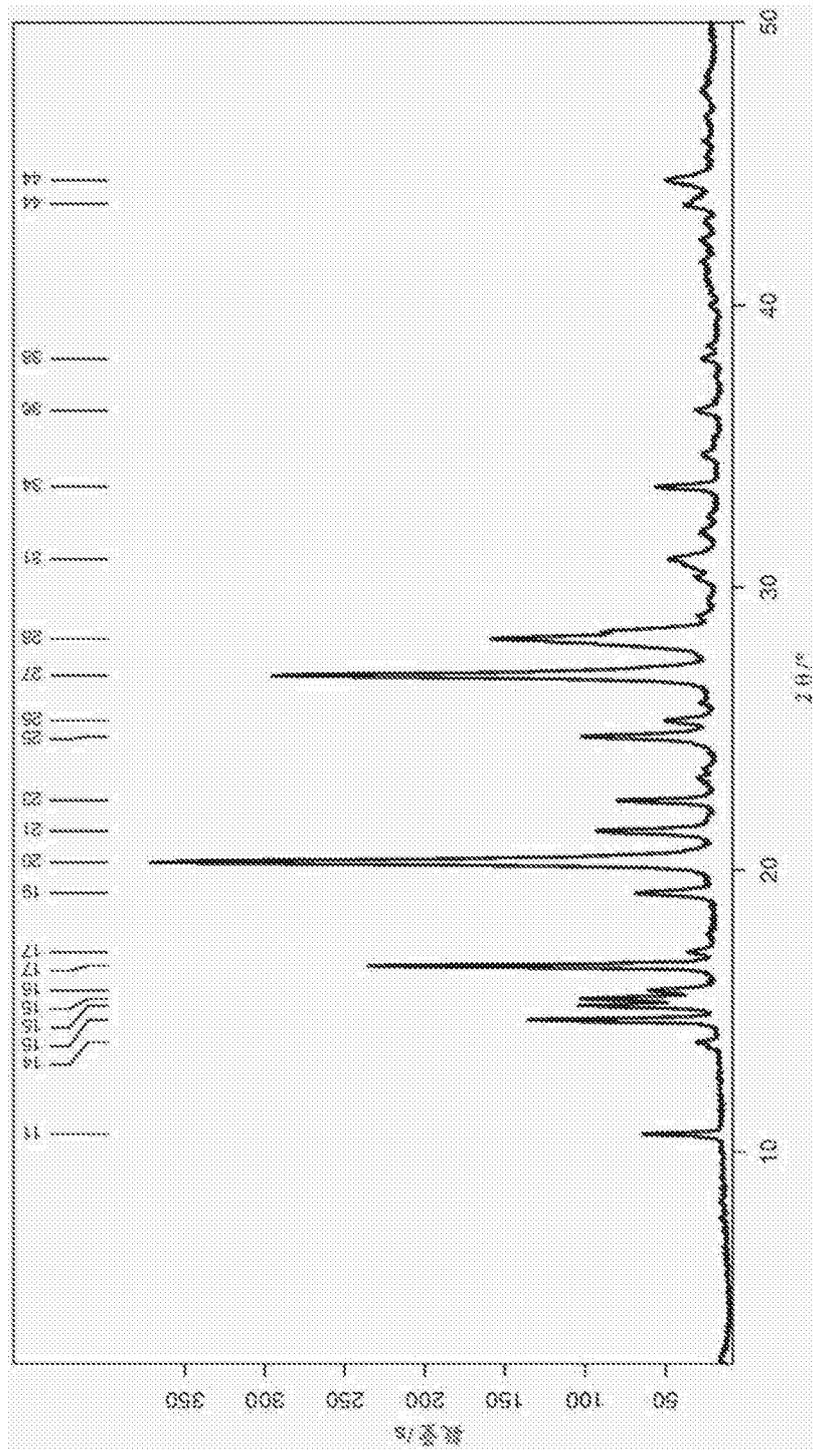


图2

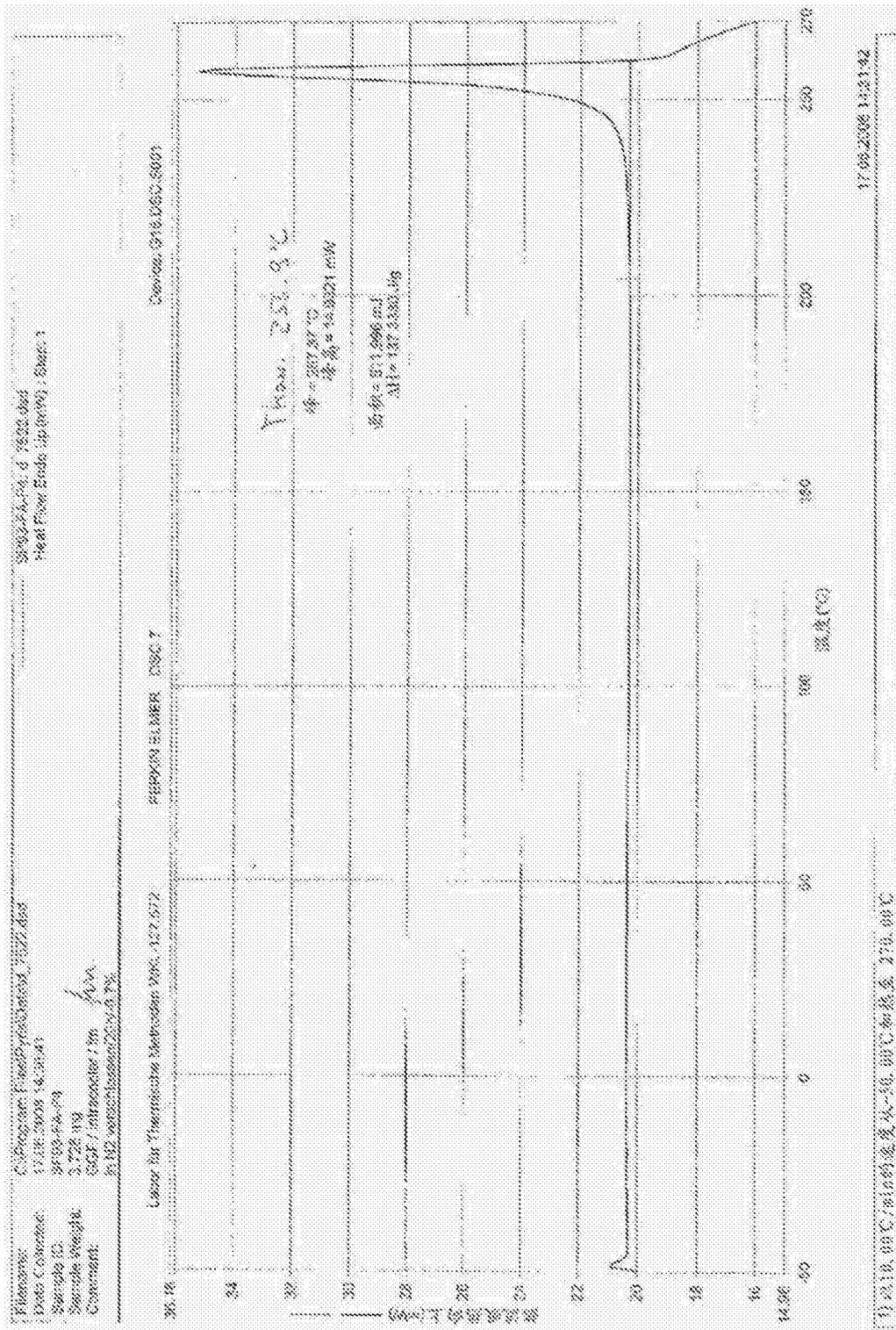


图3

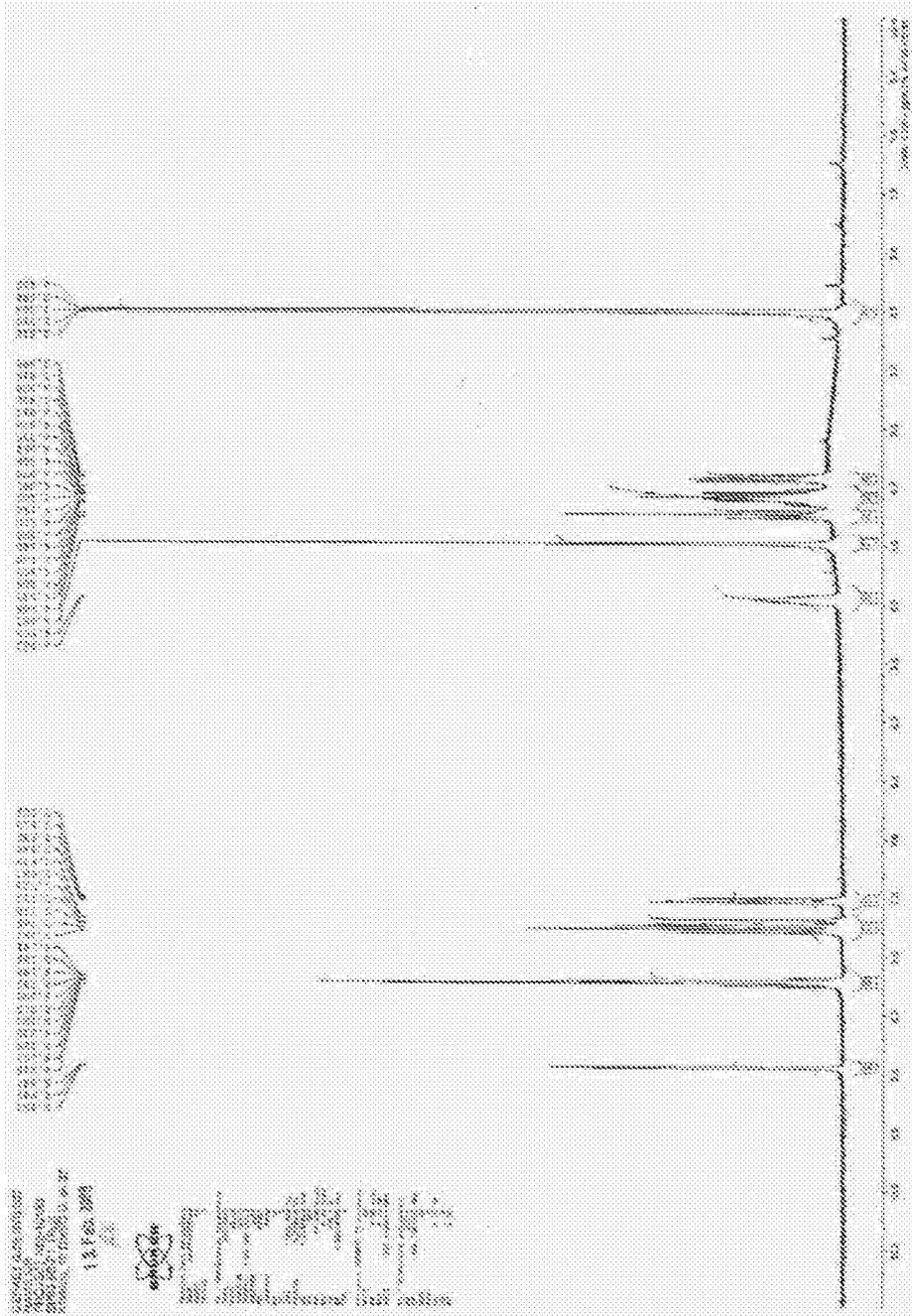


图4

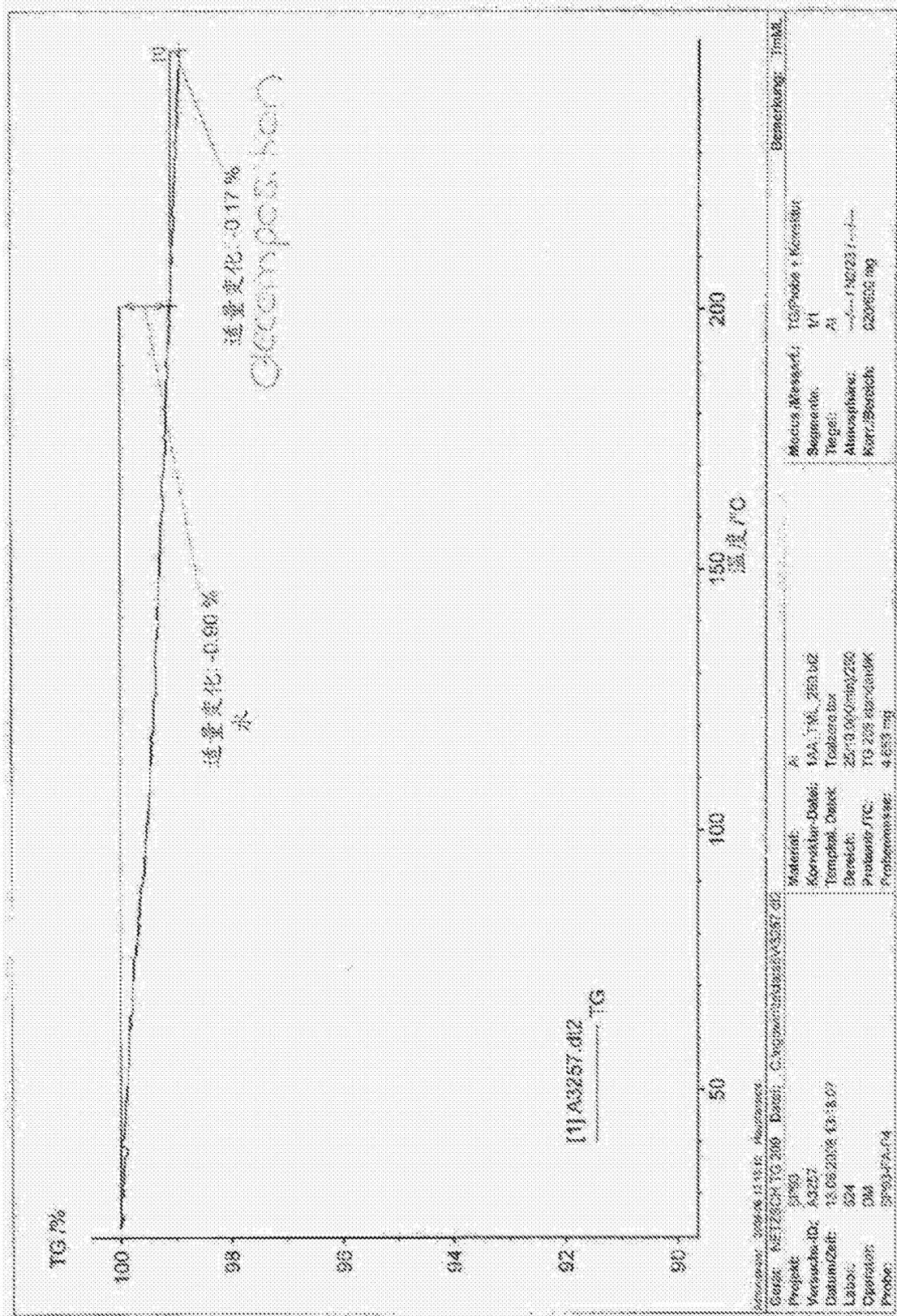


图5

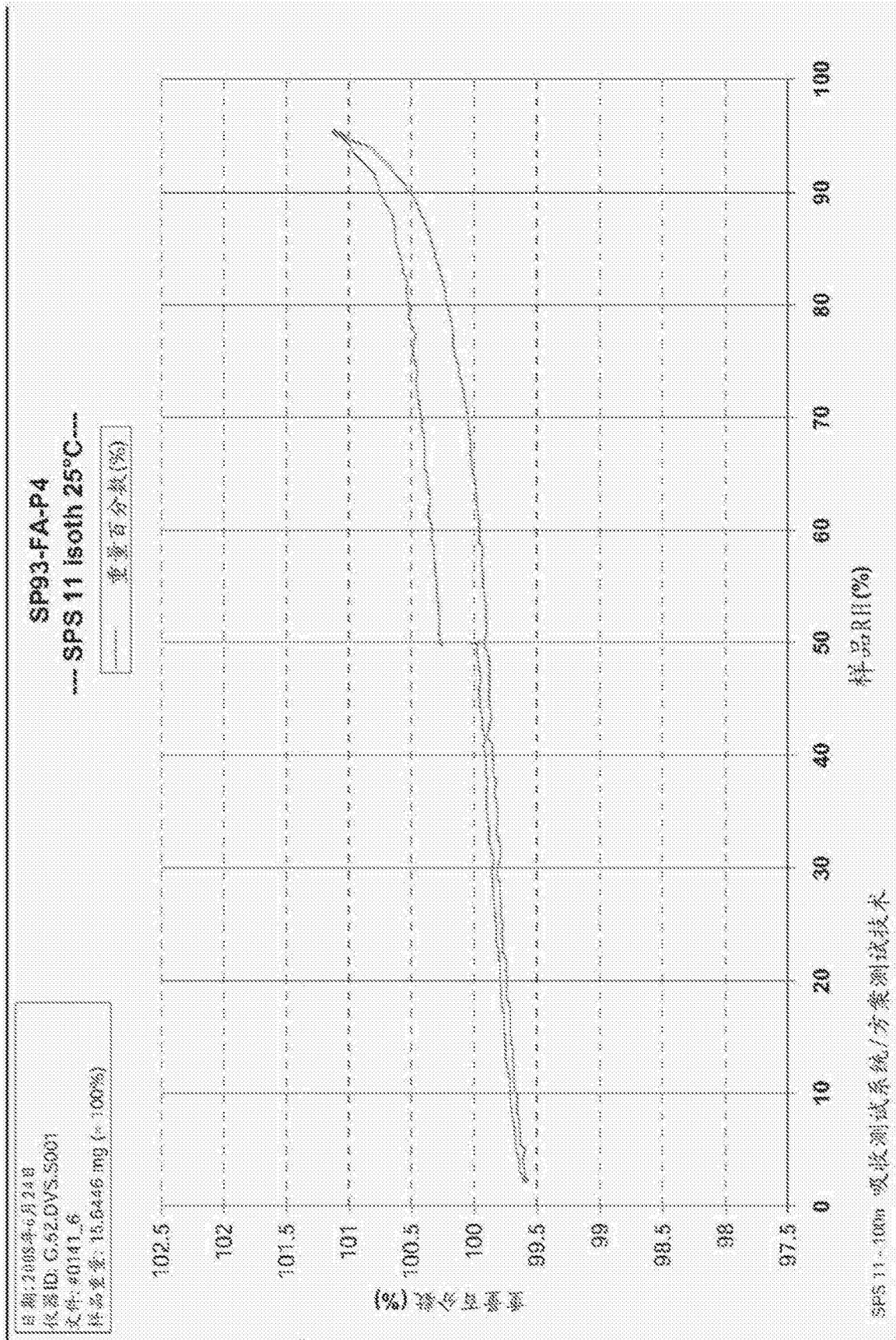


图6

Torezolid磷酸酯片, 200mg, 生产过程示意图

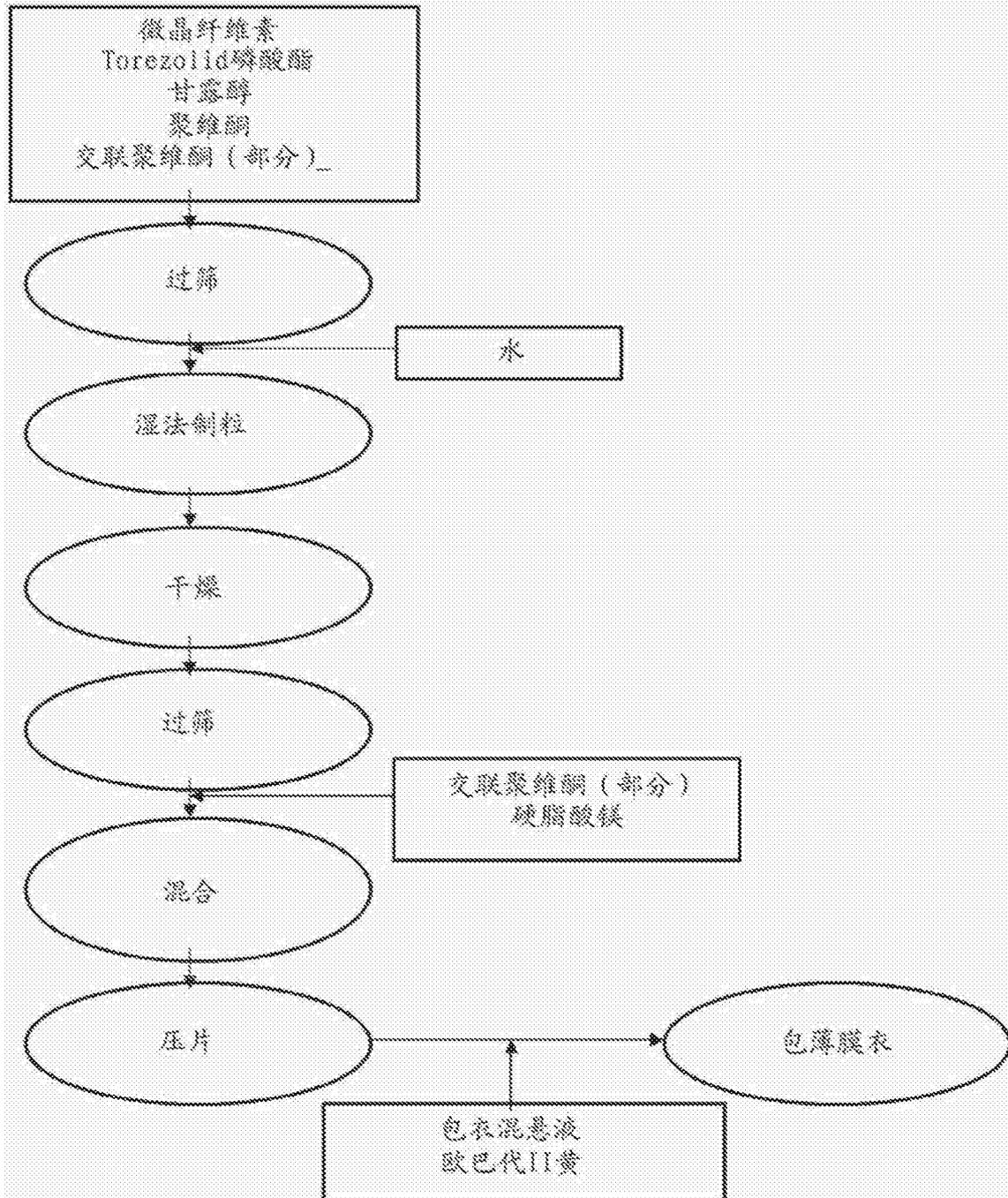


图7

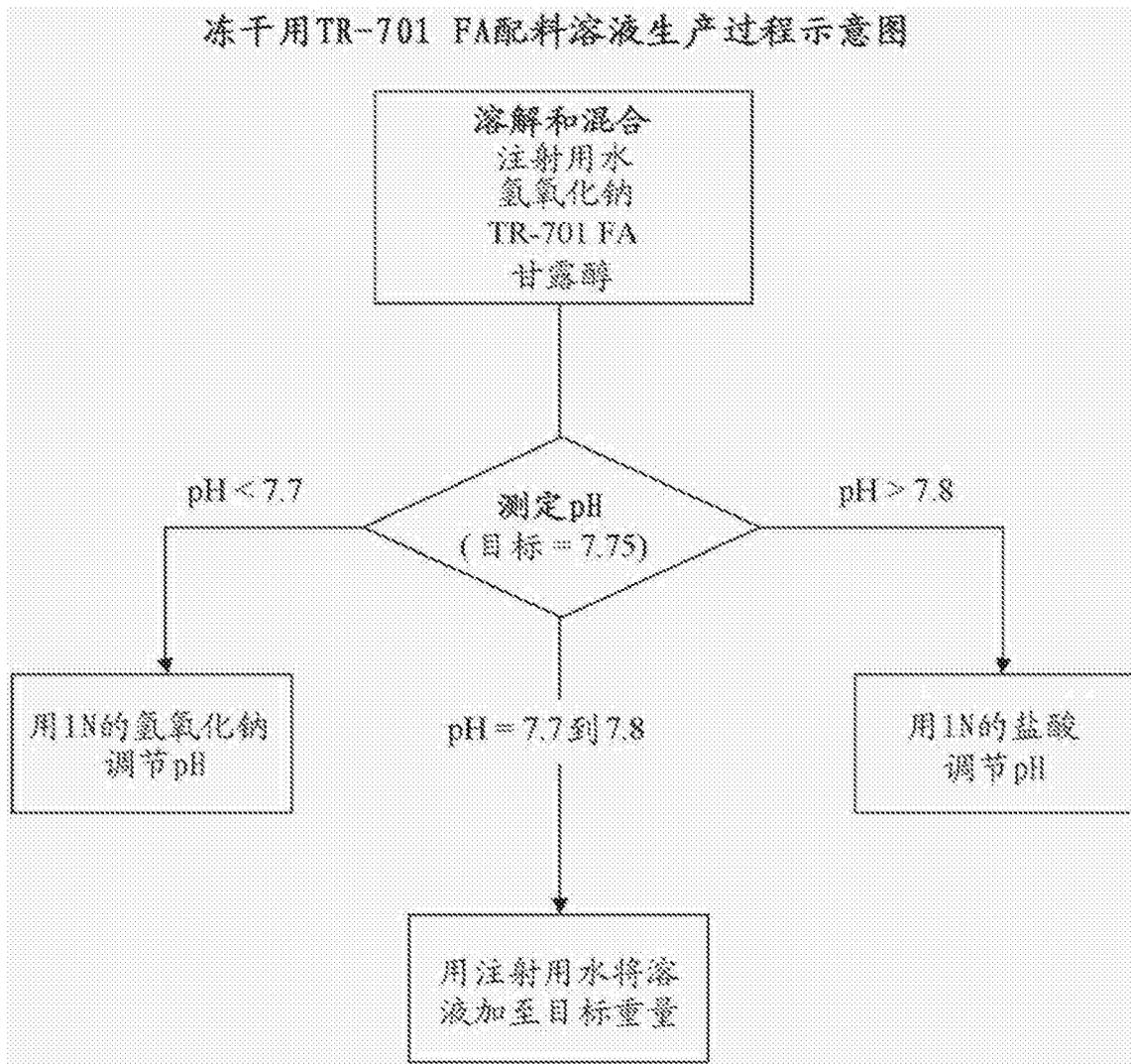


图8

注射用TR-701 FA, 200mg/瓶生产过程示意图: 无菌过滤、灌装和冻干

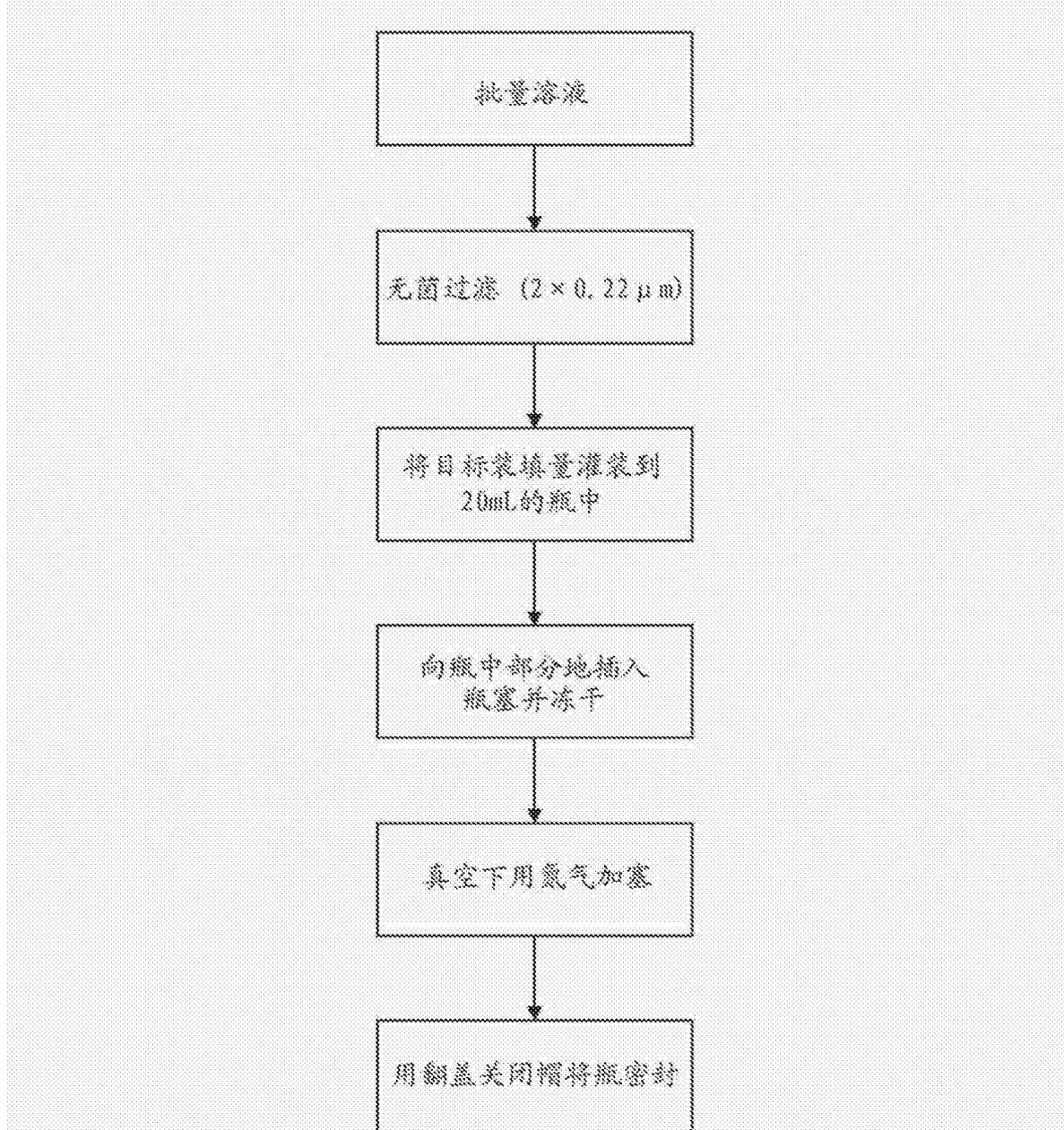


图9

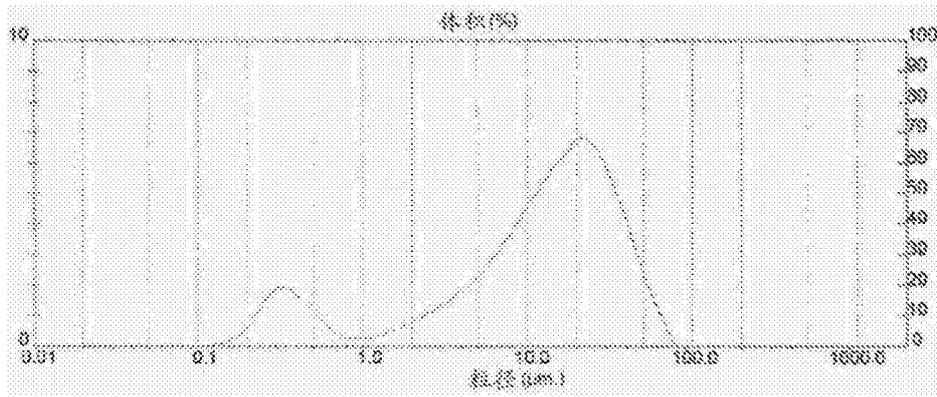


图10

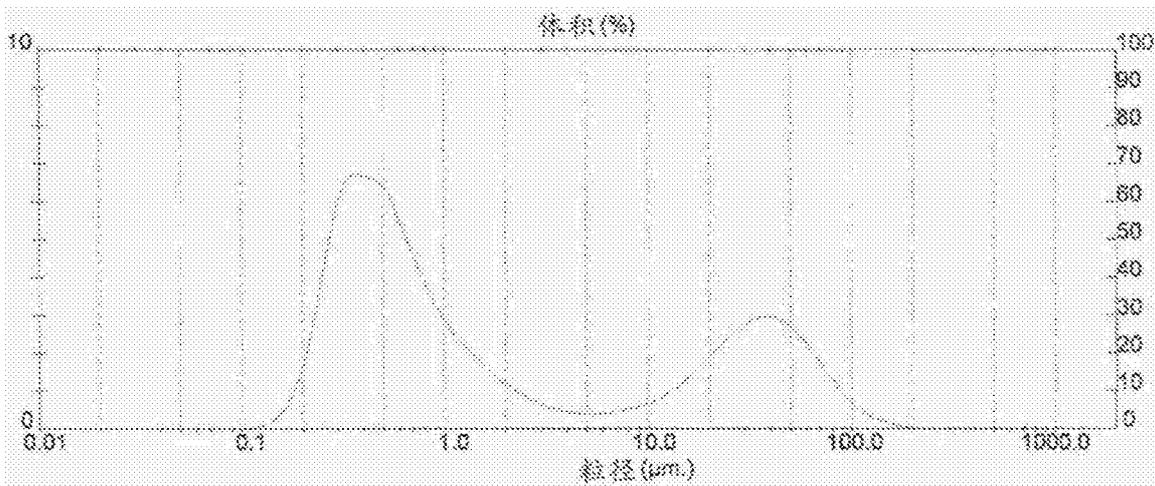


图11

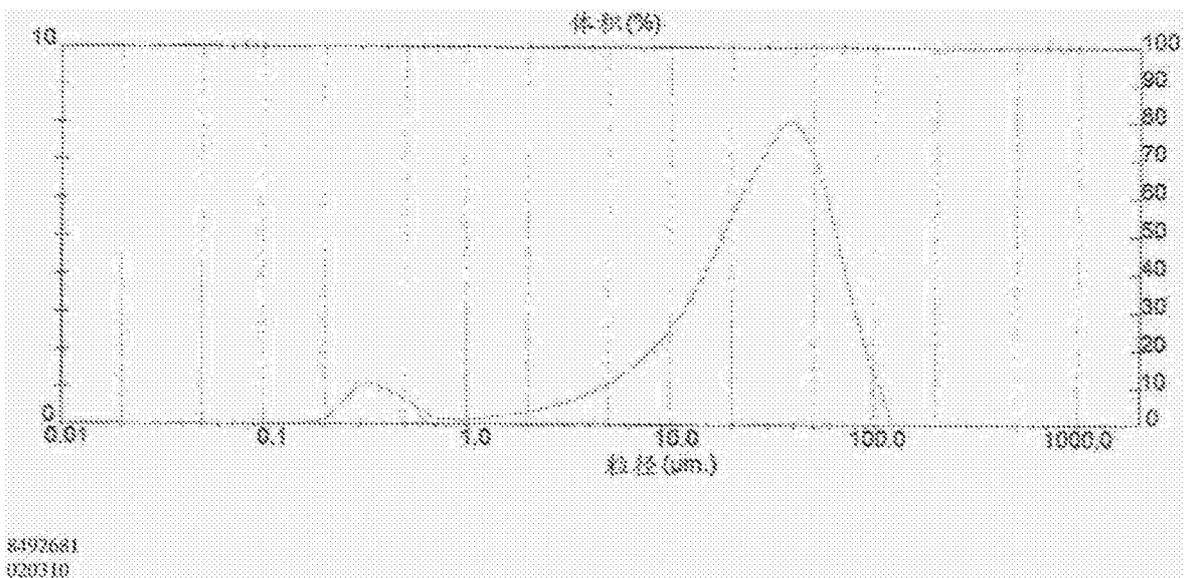


图12