



(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 I496789 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：101119194

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07H15/252 (2006.01)

B01D9/02 (2006.01)

C07C31/02 (2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/31 德國

102011103751.2

2011/06/03 美國

61/493,034

(71)申請人：賀利氏貴金屬公司(德國)HERAEUS PRECIOUS METALS GMBH & CO. KG (DE)
德國

(72)發明人：古內立 太羅 KUNNARI, TERO (FI)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201143777A

CN 1871249A

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：2 共 20 頁

(54)名稱

表柔比星(EPIRUBICIN)鹽酸鹽之結晶

CRYSTALLIZATION OF EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE

(57)摘要

本發明係關於結晶表柔比星鹽酸鹽及其製備方法。該結晶表柔比星鹽酸鹽製備方法包括以下步驟：(a)提供表柔比星鹽酸鹽，(b)製備一種混合物，該混合物包含所提供之表柔比星鹽酸鹽與至少一種選自由 1-丁醇、2-丁醇及 1-戊醇組成之群之醇，及(c)使表柔比星鹽酸鹽自該混合物結晶。

The invention relates to crystalline epirubicin hydrochloride and to a method for its production. The method for producing crystalline epirubicin hydrochloride comprises the steps (a) provision of epirubicin hydrochloride, (b) production of a mixture containing the provided epirubicin hydrochloride and at least one alcohol selected from the group consisting of 1-butanol, 2-butanol, and 1-pentanol, and (c) crystallization of epirubicin hydrochloride from this mixture.

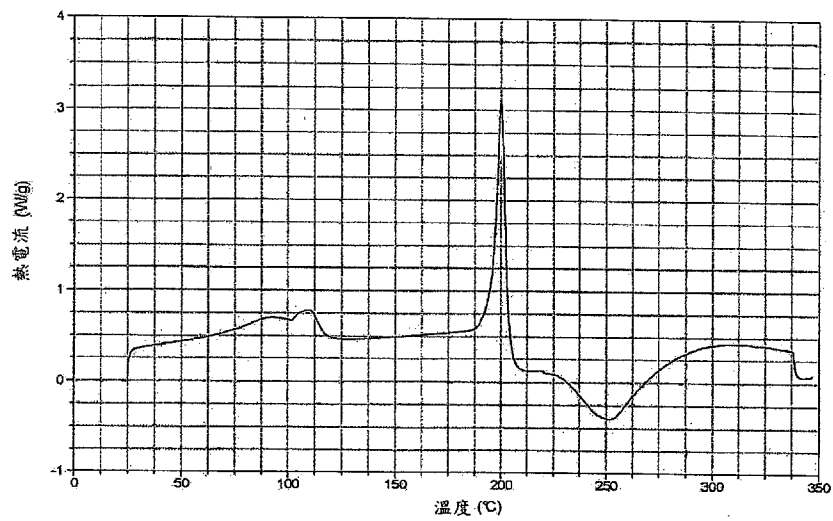
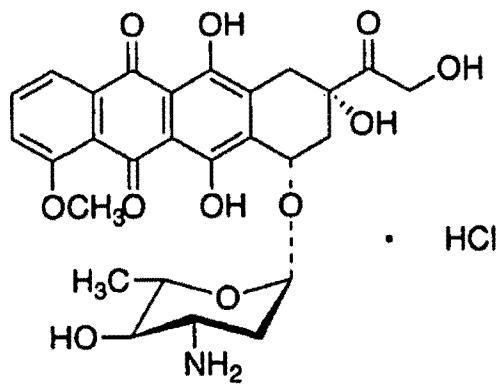


圖 1



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 101119194

※申請日： 101. 5. 29

※IPC 分類：C07H 15/252 (2006.01)

B01D 9/02 (2006.01)

C07C 31/02 (2006.01)

G01N 23/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

表柔比星(EPIRUBICIN)鹽酸鹽之結晶

CRYSTALLIZATION OF EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE

二、中文發明摘要：

本發明係關於結晶表柔比星鹽酸鹽及其製備方法。該結晶表柔比星鹽酸鹽製備方法包括以下步驟：

- (a) 提供表柔比星鹽酸鹽，
- (b) 製備一種混合物，該混合物包含所提供之表柔比星鹽酸鹽與至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇，及
- (c) 使表柔比星鹽酸鹽自該混合物結晶。

三、英文發明摘要：

The invention relates to crystalline epirubicin hydrochloride and to a method for its production. The method for producing crystalline epirubicin hydrochloride comprises the steps

- (a) provision of epirubicin hydrochloride,
- (b) production of a mixture containing the provided epirubicin hydrochloride and at least one alcohol selected from the group consisting of 1-butanol, 2-butanol, and 1-pentanol, and
- (c) crystallization of epirubicin hydrochloride from this mixture.

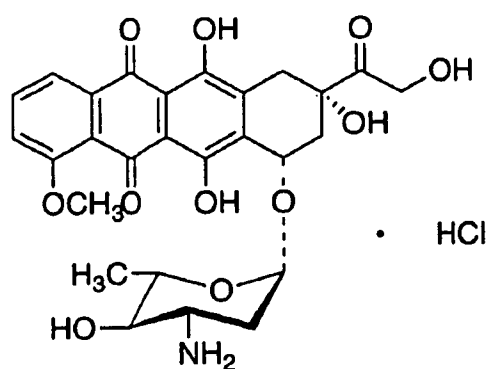
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



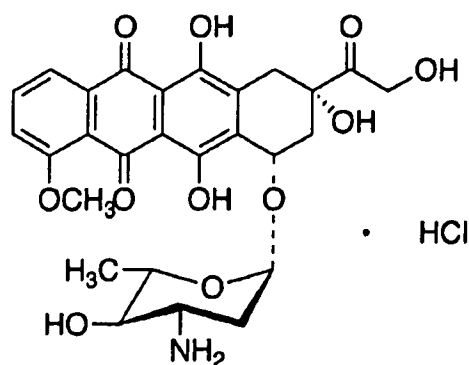
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於結晶表柔比星鹽酸鹽及其製備方法。

【先前技術】

表柔比星及其酸加成鹽(諸如表柔比星鹽酸鹽)係來自蒽環黴素族之化合物，其自貳拾世紀捌拾年代就作為不同類型之實體瘤治療之細胞生長抑制物。表柔比星鹽酸鹽之結構可以下式表示：



例如，表柔比星治療腫瘤之用途係美國專利5,091,373之主題。

表柔比星之製備尤其描述於美國專利4,112,076以及5,874,550中。例如，表柔比星及其酸加成鹽可由柔紅黴素開始而化學合成。然而，亦可藉由微生物發酵製備表柔比星，且揭示於(例如)EP 1990405中。有機及無機污染物通常在表柔比星製備期間積累，且其等比例可達所製備產物混合物之25重量%。因此，製備後，需純化表柔比星或其相應酸加成鹽。

自美國專利4,861,870瞭解一種純化表柔比星鹽酸鹽之適

宜方法。此處，表柔比星鹽酸鹽藉助於丙酮自水性溶液沈澱出並以非晶形固體得到。藉由此方法，可得到非晶形表柔比星鹽酸鹽之基本上純淨形式。

在美國專利 7,485,707 以及 WO 2010/039159 中，描述表柔比星鹽酸鹽之特定晶形，其係由不同 x-射線繞射圖案表徵，其顯示相對於表柔比星鹽酸鹽之已知變體之經改良之熱穩定性。此等結晶變體應可藉由添加親水性有機溶劑自一種溶液或一種凝膠沈澱出表柔比星鹽酸鹽而得到。然而，藉由此等專利文獻中所描述方法之後處理，發現在指定條件下不可得到具有所描述之 x-射線繞射圖案之結晶表柔比星鹽酸鹽。

而且，先前技術之問題係表柔比星鹽酸鹽之製備或結晶導致形成非所需之二聚體及分解產物，諸如阿黴素酮。

因此，亦需一種熱穩定改質之結晶表柔比星鹽酸鹽及一種高純度產製該熱穩定改質之結晶表柔比星鹽酸鹽之簡單且可靠方法。

因此，本發明係基於提供熱穩定改質之結晶表柔比星鹽酸鹽之目的。

本發明進一步係基於一種高純度產製該熱穩定改質之結晶表柔比星鹽酸鹽之簡單且可靠方法之目的。

此等目的係藉由獨立申請項之內容而達到。

【發明內容】

因此，本發明提供一種製備結晶表柔比星鹽酸鹽之方法，其包括以下步驟：

- (a) 提供表柔比星鹽酸鹽，
- (b) 製備一種混合物，該混合物包含所提供的表柔比星鹽酸鹽與至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇，及
- (c) 使表柔比星鹽酸鹽自該混合物結晶。

本發明亦提供藉由該方法得到之結晶表柔比星鹽酸鹽。

【實施方式】

根據本發明製備結晶表柔比星鹽酸鹽。

較佳地，該結晶表柔比星鹽酸鹽在示差掃描熱量法(DSC)圖中具有波峰，其在195至205°C之溫度下具有最大強度，更佳地，在198至202°C之溫度下具有最大強度，及特定言之，在溫度200°C下具有最大強度。較佳地，此波峰涉及放熱峰。

根據另一較佳實施例，本發明之結晶表柔比星鹽酸鹽在示差掃描熱量法(DSC)圖中具有另一波峰，其在240至260°C之溫度下具有最大強度，特定言之，在245至255°C之溫度下具有最大強度。較佳地，此另一波峰涉及吸熱峰。

在本發明範圍內，示差掃描熱量法(DSC)圖可，例如，藉由以10至20 K/min(較佳10 K/min)之加熱速率將結晶表柔比星鹽酸鹽樣品(例如對應於1-8 mg表柔比星鹽酸鹽之量)於DSC熱析儀中加熱至30-350°C得到。

根據本發明之結晶表柔比星鹽酸鹽之典型DSC圖顯示於圖1中。

較佳地，本發明之結晶表柔比星鹽酸鹽至少係由粉末x-射線繞射圖中之波峰表徵，該等波峰之繞射角平均值(2θ)在以下範圍：5.04-5.14、9.00-9.20、13.50-13.80、22.00-22.20、22.40-22.50、22.51-22.60、23.90-24.10、及25.70-25.90。

根據一較佳實施例，結晶表柔比星鹽酸鹽之粉末x-射線繞射圖至少具有若干峰值，該等峰值之繞射角平均值(2θ)為以下：5.09、9.10、13.63、22.10、22.46、22.52、24.00及25.77。

根據一尤佳實施例，結晶表柔比星鹽酸鹽係由粉末x-射線繞射圖表徵，該圖在繞射角平均值(2θ)下具有相對強度P(%)，參考下表：

繞射角(2θ)	相對強度P(%)	較佳相對強度P(%)
5.09	100-80	100
9.10	80-60	71
13.63	100-80	98
22.10	55-45	50
22.46	95-75	85
22.52	100-80	100
24.00	100-80	100
25.77	65-50	56

較佳地，根據另一較佳實施例，此結晶表柔比星鹽酸鹽至少係由粉末x-射線繞射圖中之波峰表徵，該等波峰之繞射角平均值(2θ)為以下：5.09、9.10、9.47、11.51、12.01、12.34、13.62、14.59、16.11、16.37、16.50、18.02、19.11、19.36、20.82、21.02、21.37、22.10、22.46、22.52、23.29、24.00、25.77、27.67及29.69。

根據另一尤佳實施例，結晶表柔比星鹽酸鹽係由粉末x-射線繞射圖表徵，該圖在繞射角平均值(2 θ)下具有相對強度P(%), 參考下表，其中僅列出P $\geq$ 10%之相對強度：

繞射角(2 θ)	相對強度P(%)	較佳相對強度P(%)
5.09	100-80	100
9.10	80-60	71
9.47	15-10	13
11.51	25-18	22
12.02	22-14	18
12.34	30-20	26
13.63	100-80	98
14.59	60-40	49
16.11	40-30	34
16.50	45-33	37
18.02	30-20	24
19.11	25-15	21
19.36	35-25	29
20.82	25-15	20
21.02	33-20	27
21.37	40-50	46
22.10	55-45	50
22.46	95-75	85
22.52	100-80	100
24.00	100-80	100
25.77	65-50	56
27.67	55-40	47
29.69	25-40	32

根據本發明，最佳將術語“波峰”理解為此波峰信號具有最大強度。

根據本發明所製備之結晶表柔比星鹽酸鹽之典型粉末x-射線繞射圖顯示於圖2中。

以上數值涉及以Stoe公司(Darmstadt)製造之利用Cu-K α 輻射($\lambda=1.5406$ Å)(Ge單色器)之粉末x-射線繞射儀之IPPSD偵檢器(影像板位置敏感偵檢器(*image-plate*

position-sensitive detector))測定之x-射線繞射測量值。2 θ 測量範圍為3至79。測量設備對照Si 5N=99.999%進行校準。所得數值之精確度為1.0%。

為製備結晶表柔比星鹽酸鹽，首先在步驟(a)中提供表柔比星鹽酸鹽。

此表柔比星鹽酸鹽可以已知方法製備，例如利用發酵或化學合成方法。

表柔比星鹽酸鹽可以固體、懸浮液或溶液提供。較佳地，表柔比星鹽酸鹽係以固體形式或溶液提供。

若表柔比星鹽酸鹽係以固體提供，此可以非晶形表柔比星鹽酸鹽或以結晶表柔比星鹽酸鹽存在。

若表柔比星鹽酸鹽係以溶液提供，則其最佳涉及表柔比星鹽酸鹽水溶液。根據一尤佳實施例，此水溶液為表柔比星鹽酸鹽之濃縮水溶液。根據本發明，表柔比星鹽酸鹽水溶液應理解為含表柔比星鹽酸鹽與水之溶液。相對於含表柔比星鹽酸鹽之水溶液之總體積，水在此溶液中之百分比較佳係於30至70體積%之範圍，及更佳係於40至60體積%之範圍。然而，除表柔比星鹽酸鹽與水外，水溶液亦可視情況含額外組份，特定言之，至少另一溶劑。該至少另一溶劑可涉及(例如)醇。此處，就醇而言，以乙醇、1-丙醇、2-丙醇或其混合物較佳。相對於含表柔比星鹽酸鹽之水溶液之總體積，該至少一種醇之比例較佳係於30至70體積%之範圍，及更佳係於40至60體積%之範圍。相對於含表柔比星鹽酸鹽之水溶液之總體積，表柔比星鹽酸鹽於該

水溶液中之含量較佳等於100至400 g/l，及更佳為150至350 g/l。根據一較佳實施例，含表柔比星鹽酸鹽之水溶液之pH值係於3.5-4.5之範圍。

將步驟(a)中所提供之表柔比星鹽酸鹽用於步驟(b)中以製備混合物。

為此，將所提供之表柔比星鹽酸鹽(較佳以固體或溶液存在)與至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇組合。

因此，形成一種混合物，該混合物至少包含表柔比星鹽酸鹽與至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇。已證實製備一種包含表柔比星鹽酸鹽及至少1-丁醇之混合物尤其有利於結晶。

令人驚喜地，選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇(特定言之1-丁醇)之存在有助於防止凝膠形成，凝膠形成常見於表柔比星鹽酸鹽且阻礙表柔比星鹽酸鹽結晶。因此，僅存在至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇允許表柔比星鹽酸鹽晶體生長。

根據一較佳實施例，相對於步驟(b)中混合物之總體積，至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇之比例係於5-100體積%之範圍，較佳係於5-50體積%之範圍，甚至更佳係於5-30體積%之範圍，尤佳係於6-20體積%之範圍，及極佳係於7-15體積%之範圍。相對於混合物之總體積，至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇濃度小於5體積%時，顯示表柔比星鹽酸鹽之

結晶傾向明顯降低。

根據另一較佳實施例，步驟(b)中混合物除表柔比星鹽酸鹽及至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇外，包含至少另一醇。

該另一醇較佳係選自由乙醇、1-丙醇及2-丙醇組成之群。根據一尤佳實施例，該另一醇為2-丙醇。

較佳地，相對於混合物之總體積，至少另一選自由乙醇、1-丙醇及2-丙醇組成之群之醇之比例係於5-95體積%之範圍，更佳係於10-94體積%之範圍，甚至更佳係於50-93體積%之範圍，尤佳係於75-92體積%之範圍，及極佳係於80-90體積%之範圍。

若混合物中包含另一醇，其中該另一醇係選自由乙醇、1-丙醇及2-丙醇組成之群，則該另一醇之體積與選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇之體積的比係於3:1至20:1之範圍，更佳係於5:1至15:1之範圍，及甚至更佳係於7:1至10:1之範圍。

步驟(b)中所製備之混合物亦可具有其它額外組份。一種額外組份較佳可為(例如)水。較佳地，相對於混合物之總體積，水之比例為低於7體積%。混合物中水百分比較高可降低產率。根據一較佳實施例，相對於混合物之總體積，水之比例係於0.5-7體積%之範圍及更佳係於3-5體積%之範圍。

已證實，若在步驟(b)中，所製備之混合物除表柔比星鹽酸鹽外，包含80-90體積%2-丙醇、5-15體積%1-丁醇、

以及2-6體積%水(相對於混合物之總體積)尤其有利。

根據本發明，可更為有利的是，相對於步驟(b)中混合物之總體積，表柔比星鹽酸鹽之比例係於5-100 g/l之範圍，較佳係於6-100 g/l之範圍，更佳係於10-50 g/l之範圍，及甚至更佳係於25-35 g/l之範圍。於此範圍內之表柔比星鹽酸鹽濃度導致結晶表柔比星鹽酸鹽產率出奇高，在此情況中(例如)可為約95重量%。

步驟(b)中所製備之混合物可為溶液或懸浮液。在加入至少一種醇之前即存在表柔比星鹽酸鹽溶液(例如表柔比星鹽酸鹽水溶液)時，通常得到表柔比星鹽酸鹽溶液。反之，在加入至少一種醇之前表柔比星鹽酸鹽係以固體存在時，步驟(b)中之混合物通常係以懸浮液存在。

已證實，步驟(b)中混合物之pH值在2.5-4.5範圍中尤其有利於結晶。若步驟(b)中混合物之pH值係於3.0-4.5之範圍，更佳係於3.5-4.5之範圍，及尤其係於3.9-4.1之範圍，則此時得到最佳結晶。若混合物係藉由將至少一種醇加入呈固體之表柔比星鹽酸鹽中而製得，則該混合物通常具有此範圍內之pH值。若混合物係藉由將至少一種醇加入含表柔比星鹽酸鹽之溶液中而製備，則該混合物可具有更高pH值。在此情況中，可將pH值調整至較佳範圍，例如藉由添加鹽酸來調整。

在步驟(c)中，表柔比星鹽酸鹽結晶。

為此，可使步驟(b)中所得之混合物靜置，例如，直至形成結晶表柔比星鹽酸鹽。若必要，此處可攪拌混合物。

然而，亦可對該混合物進行加熱以加速結晶。根據一較佳實施例，使該混合物加熱至40-80°C之溫度，更佳50-75°C，及甚至更佳60-70°C。在低於40°C溫度下，表柔比星鹽酸鹽自混合物僅緩慢結晶，然而在高於80°C溫度下，混合物中所得之表柔比星鹽酸鹽緩慢分解。較佳地，混合物在攪拌下受熱。

根據另一較佳實施例，使混合物在上述範圍內的溫度下靜置至少兩小時，例如時間持續2-8小時、4-8小時、或4-6小時。此處，亦可視情況攪拌混合物。

然後，可冷卻受熱之混合物。冷卻可在(例如)20-30°C之溫度下，特定言之溫度25°C下進行。

已顯示，結晶表柔比星鹽酸鹽之熱力學穩定性比非晶形表柔比星鹽酸鹽更強。表柔比星鹽酸鹽自溶液結晶，通常直接得到結晶表柔比星鹽酸鹽。若表柔比星鹽酸鹽自含非晶形表柔比星鹽酸鹽之懸浮液結晶，則逐漸將最初常以固體存在於懸浮液中之非晶形表柔比星鹽酸鹽轉化為熱力學更穩定之結晶表柔比星鹽酸鹽。

結晶後，可將所製備之晶體自剩餘混合物分離出。較佳地，此處藉由過濾或蒸餾進行分離。

若必要或需要，隨後可清洗晶體。可使用(例如)酮(例如丙酮)進行清洗。

在晶體視情況清洗後，晶體進而可自清洗溶液分離出。此處亦通常藉由過濾或蒸餾進行分離。

最終可乾燥分離出之固體。較佳地，乾燥至重量恆定，

並亦較佳在真空下。

以下參照實例描述本發明，但該等實例不應限制保護範圍。

實例

實例 1：

將 9.0 g 非晶形表柔比星鹽酸鹽懸浮於 12 ml 水、258 ml 2-丙醇、及 30 ml 1-丁醇之混合物中。將該懸浮液加熱至 65°C，同時攪拌，並在此溫度下保持四小時。此處，懸浮液中所包含之固體並未完全溶解，而自非晶形變體逐漸轉化為結晶變體。逐步將懸浮液冷卻至溫度 22°C。過濾移除懸浮液中所含溶劑後，使用丙酮清洗晶體並移除丙酮，然後真空乾燥 24 小時。

然後，測定所得表柔比星鹽酸鹽之純度。未檢測到二聚體或分解產物。產率為 95%。

使所製備之結晶表柔比星鹽酸鹽進行熱穩定性測試。為此，使所製備之晶體在溫度 40°C 下儲存一周、兩周及三周。在此時間範圍內，未檢測到結晶表柔比星鹽酸鹽分解。而，晶體形式保持不變。

實例 2：

將 10.0 g 非晶形表柔比星鹽酸鹽溶於 13 ml 水及 13 ml 2-丙醇之混合物中，以製備含表柔比星鹽酸鹽之溶液。然後將該溶液與 33 ml 1-丁醇及 274 ml 2-丙醇混合。將所製備之該混合物加熱至 65°C，並在此溫度下保持四小時，由此形成表柔比星鹽酸鹽晶體。然後，逐步將所得懸浮液冷卻

至溫度22℃。過濾移除懸浮液中所含溶劑，使用丙酮清洗以濾渣保留之晶體。移除丙酮後，真空乾燥晶體24小時。

然後，測定所得表柔比星鹽酸鹽之純度。未檢測到二聚體或分解產物。產率為95%。

使所製備之結晶表柔比星鹽酸鹽進行熱穩定性測試。為此，使所製備之晶體在溫度40℃下儲存一周、兩周及三周。在此時間範圍內，未檢測到結晶表柔比星鹽酸鹽分解。而，晶體形式保持不變。

比較實例1：

製備表柔比星鹽酸鹽(10.0 g)在水(pH 3.5)中之溶液，並使該溶液在溫度40℃下真空乾燥，直至達到凝膠狀態。將由此得到之溶液與300 ml丙酮混合，以使表柔比星鹽酸鹽自該溶液沈澱出。過濾該溶液得到所製備之沈澱物並使用50 ml丙酮清洗。

然後，測定所得表柔比星鹽酸鹽之純度。最初產率為95%。檢測到二聚體。

使所製備之表柔比星鹽酸鹽進行熱穩定性測試。為此，使表柔比星鹽酸鹽在溫度40℃下儲存一周、兩周及三周。在此時間範圍內，發現表柔比星鹽酸鹽熱分解隨儲存時間增加而分別加快2%。

比較實例2：

依照美國專利7,485,707之實例1，先製備表柔比星鹽酸鹽(10.0 g)在水(pH 3.5)中之溶液，並使該溶液在溫度40℃下真空乾燥，直至達到凝膠狀態。將所製備溶液與十二倍

體積之1-丙醇混合，並在溫度60℃下攪拌三小時。未製得根據本發明之結晶表柔比星鹽酸鹽。

【圖式簡單說明】

圖1為根據本發明之結晶表柔比星鹽酸鹽之典型DSC圖。

圖2為根據本發明之結晶表柔比星鹽酸鹽之典型粉末x-射線繞射圖。

七、申請專利範圍：

1. 一種製備結晶表柔比星鹽酸鹽之方法，該方法包括以下步驟：
 - (a) 提供表柔比星鹽酸鹽，
 - (b) 製備一種混合物，該混合物包含所提供之表柔比星鹽酸鹽與至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇，及
 - (c) 使表柔比星鹽酸鹽自該混合物結晶，
其特徵在於步驟(b)中該混合物之pH值係於2.5至4.5之範圍。
2. 如請求項1之方法，其中在步驟(a)中提供表柔比星鹽酸鹽之溶液。
3. 如請求項2之方法，其中提供表柔比星鹽酸鹽水溶液。
4. 如請求項3之方法，其中該表柔比星鹽酸鹽相對於含表柔比星鹽酸鹽水溶液之總體積之比例為100-400 g/l。
5. 如請求項1之方法，其中在步驟(a)中該表柔比星鹽酸鹽係以結晶或非晶形式提供。
6. 如請求項1至5中任一項之方法，其中該至少一種選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之醇相對於步驟(b)中混合物之總體積之比例係於5-100體積%之範圍。
7. 如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟(b)中該混合物包含至少另一選自由乙醇、1-丙醇及2-丙醇組成之群之醇。
8. 如請求項7之方法，其中該至少另一選自由乙醇、1-丙醇

及2-丙醇組成之群之醇相對於該混合物之總體積之比例係於5-95體積%之範圍。

9. 如請求項7之方法，其中該另一選自由乙醇、1-丙醇及2-丙醇組成之群之醇之體積與選自由1-丁醇、2-丁醇及1-戊醇組成之群之該醇之體積之比例係於3:1至20:1之範圍。
10. 如請求項1或2之方法，其中步驟(b)中該混合物進一步包含水。
11. 如請求項10之方法，其中該混合物中水相對於該混合物總體積之比例係於0.5至7體積%之範圍。
12. 如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟(b)中該表柔比星鹽酸鹽相對於該混合物體積之比例係於5至100 g/l之範圍。
13. 如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟(b)中該混合物之pH值係於3.0至4.5之範圍。
14. 如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟(c)中將該混合物加熱至50-75°C。
15. 如請求項1至5中任一項之方法，其中使該混合物在50-75°C範圍內之溫度下保持2-8小時。
16. 如請求項1至5中任一項之方法，其中使該等所製備晶體自剩餘混合物分離出。
17. 一種藉由如請求項1至16中任一項之方法製備之結晶表柔比星鹽酸鹽。
18. 如請求項17之結晶表柔比星鹽酸鹽，其係由示差掃描熱

量法 (DSC) 圖中波峰表徵，該波峰在 195 至 205°C 之溫度範圍中具有最大強度。

19. 如請求項 17 或 18 之結晶表柔比星鹽酸鹽，其係由示差掃描熱量法 (DSC) 圖中波峰表徵，該波峰在 240 至 260°C 之溫度範圍中具有最大強度。

20. 如請求項 17 或 18 之結晶表柔比星鹽酸鹽，其係由粉末 x-射線繞射圖中之波峰表徵，該等波峰之繞射角平均值 (2 θ) 在以下範圍：5.04-5.14、9.00-9.20、13.50-13.80、22.00-22.20、22.40-22.50、22.51-22.60、23.90-24.10、及 25.70-25.90。

八、圖式：

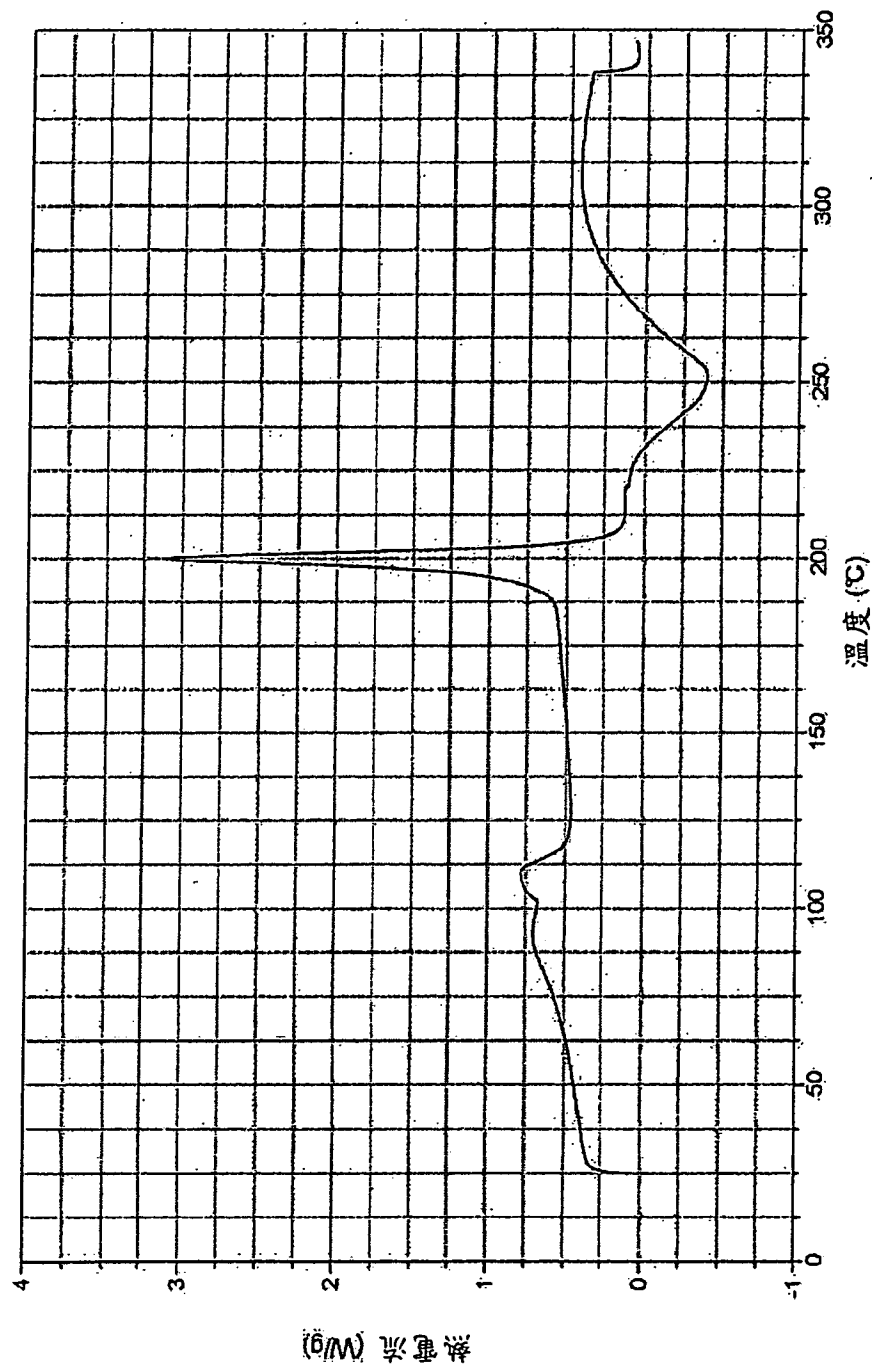


圖 1

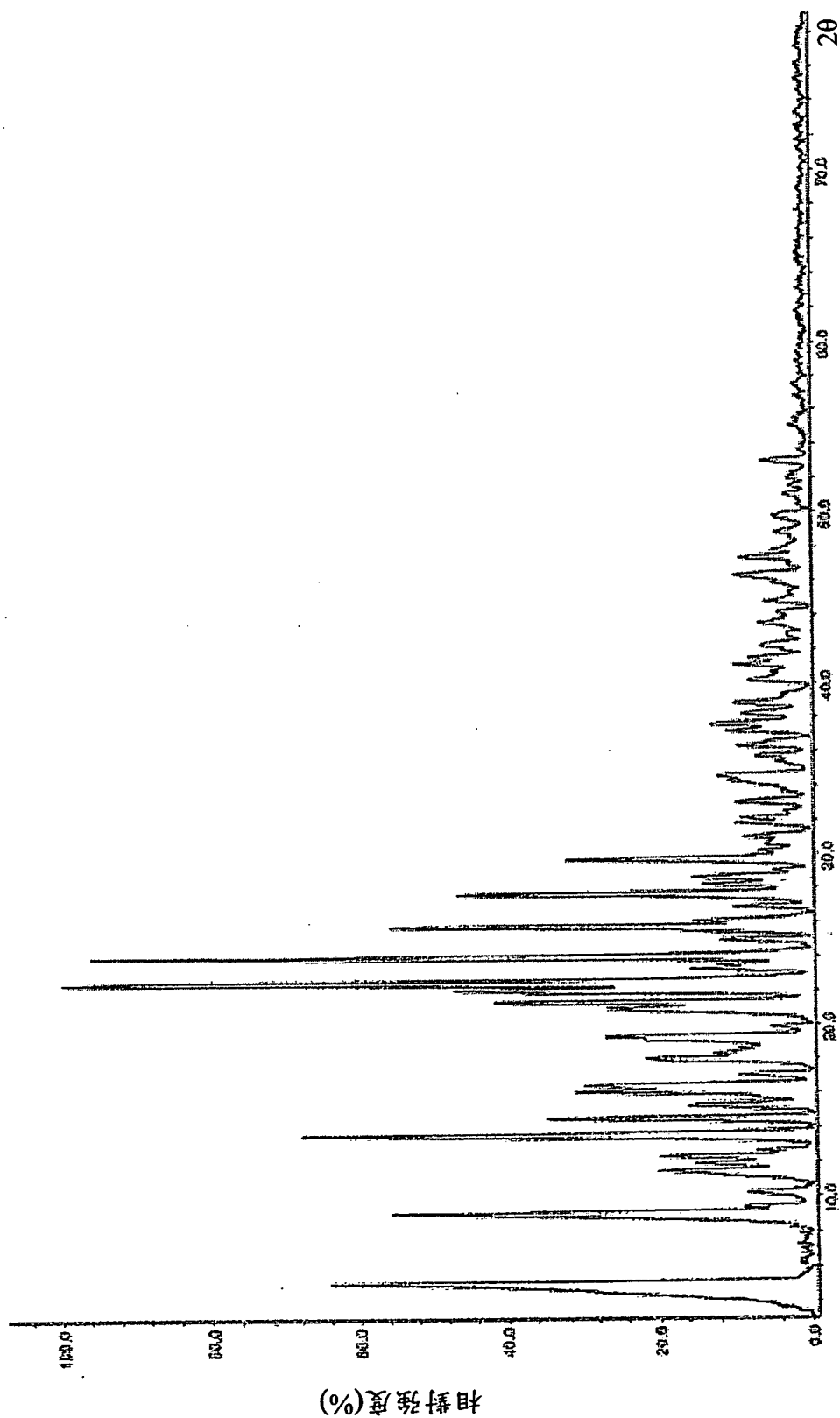


圖 2