



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103304580 A

(43) 申请公布日 2013.09.18

(21) 申请号 201310229537.0

C07D 501/12 (2006.01)

(22) 申请日 2013.06.09

A61K 31/546 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(71) 申请人 四川省惠达药业有限公司

地址 610015 四川省成都市青羊区东胜街
39 号医药大厦 5 楼 502-509 号

(72) 发明人 梁宏平

(74) 专利代理机构 北京元中知识产权代理有限
责任公司 11223

代理人 王明霞

(51) Int. Cl.

C07D 501/46 (2006.01)

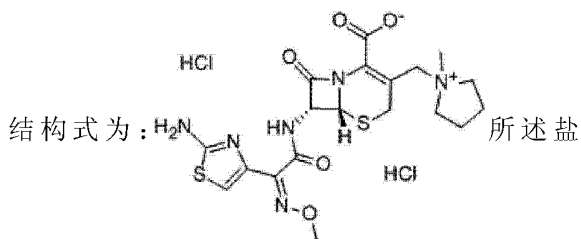
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种盐酸头孢吡肟化合物、其制备方法及其
药物组合物

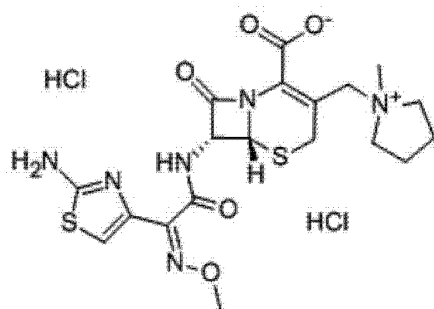
(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及一种盐
酸头孢吡肟化合物,所述盐酸头孢吡肟化合物的



酸头孢吡肟化合物使用 Cu-K α 射线测量得到的
X-射线粉末衍射谱图如图 1 所示。本发明还提供
了一种所述的盐酸头孢吡肟化合物的制备方法、
含有该盐酸头孢吡肟化合物的药物组合物以及该
药物组合物的制备方法。所述的盐酸头孢吡肟药
物的剂型为无菌粉针剂。本发明提供的盐酸头孢
吡肟化合物及其药物组合与现有技术相比,具有
更好的储存稳定性,极大地提高了患者的用药安
全。

1. 一种盐酸头孢吡肟化合物,其特征在于,所述盐酸头孢吡肟化合物的结构式为:



所述盐酸头孢吡肟化合物使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射谱图如图 1 所示。

2. 一种权利要求 1 所述的盐酸头孢吡肟化合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:取盐酸头孢吡肟原料药,加入 DMF,所述盐酸头孢吡肟的重量与 DMF 的体积的比例为 1g:8~10ml,搅拌至全部溶解,调节 pH 至 1.5-2.0,加热至 40~60℃,再于搅拌条件下缓慢加入乙醚,加入的乙醚的体积与 DMF 的体积比为 2-3:5,继续搅拌 20-30min,再加入活性炭,搅拌吸附,过滤脱碳除菌,得到澄清溶液,将澄清溶液移入反应釜中,于 130~150℃ 下放置 24~36h 后,静置,自然降温至 55~75℃,打开反应釜,缓慢滴加丙酮并降温至 0~5℃,丙酮的用量为 DMF 的 5-8 倍,过滤,洗涤,减压干燥,即得白色微晶粉末。

3. 一种含有权利要求 1 所述的盐酸头孢吡肟化合物的药物组合物。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物为无菌粉针剂。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其特征在于,按重量份计,所述无菌粉针剂包括盐酸头孢吡肟 80-95 份、精氨酸 5-20 份。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,按重量份计,所述无菌粉针剂包括盐酸头孢吡肟 80-90 份、精氨酸 10-20 份。

7. 一种权利要求 3 所述的组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 取盐酸头孢吡肟原料药,加入 DMF,所述盐酸头孢吡肟的重量与 DMF 的体积的比例为 1g:8~10ml,搅拌至全部溶解,调节 pH 至 1.5-2.0,加热至 40~60℃,再于搅拌条件下缓慢加入乙醚,加入的乙醚的体积与 DMF 的体积比为 2-3:5,继续搅拌 20-30min,再加入活性炭,搅拌吸附,过滤脱碳除菌,得到澄清溶液,将澄清溶液移入反应釜中,于 130~150℃ 下放置 24~36h 后,静置,自然降温至 55~75℃,打开反应釜,缓慢滴加丙酮并降温至 0~5℃,丙酮的用量为 DMF 的 5-8 倍,过滤,洗涤,减压干燥,即得白色微晶粉末;

(2) 将步骤(1)得到的白色微晶粉末与药学上可接受的载体制成药物组合物。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中,将白色微晶粉末与药学上可接受的载体混合均匀后通过无菌分装制成无菌粉针剂。

一种盐酸头孢吡肟化合物、其制备方法及其药物组合物

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种盐酸头孢吡肟化合物、该盐酸头孢吡肟化合物的制备方法、含该盐酸头孢吡肟化合物的药物组合物以及该药物组合物的制备方法。

背景技术

[0002] 现有技术中,盐酸头孢吡肟存在两种形态,一种是盐酸头孢吡肟一水合物,分子式 $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$, CAS 号 123171-59-5,一种是不带结晶水的盐酸头孢吡肟,分子式 $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2 \cdot 2HCl$, CAS 号 107648-80-6。

[0003] 盐酸头孢吡肟为第四代半合成头孢菌素。抗菌谱与抗菌活性与第三代头孢菌素相似,但抗菌谱有了进一步扩大。对革兰阳性菌、阴性菌包括肠杆菌属、绿脓杆菌、嗜血杆菌属、奈瑟淋球菌属、葡萄球菌及链球菌(除肠球菌外)都有较强抗菌活性。对 β 内酰胺酶稳定,临床主要用于各种严重感染如呼吸道感染、泌尿系统感染、胆道感染、败血症等。

[0004] CN 101935325A 公开了一种盐酸头孢吡肟制备方法,包括:将草酰氯与 2-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氯盐酸盐反应得到中间体 I 2-甲氧亚氨基-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氯盐酸盐;将硅烷化 7-氨基头孢烷酸与硅烷化 N-甲基吡咯烷混合,在三甲基碘硅烷、异丙醇、碘化氢水溶液存在下反应,得到中间体 II 氢碘酸化 (6R, 7R)-7-氨基-3-[(1-甲基-1-四氢吡咯)甲基]-3-头孢烯-4-甲酸内铵盐;将中间体 II 溶于二氯甲烷,依次加入三甲基氯硅烷和六甲基二硅氨烷反应,再加入中间体 I 和三乙胺反应制得盐酸头孢吡肟。

[0005] CN 102408440A 公开了一种盐酸头孢吡肟的合成方法,其步骤如下:将 (6R, 7R)-7-氨基-3-[(1-甲基-1-吡咯烷)甲基]头孢-3-烯-4-羧酸盐酸盐和 AE-活性酯加入到水与水溶性有机溶剂的混合溶剂中;调节 pH 值为 5.5 ~ 7.5 后,在保温条件下进行酰化反应;反应结束后进行萃取,有机相通过减压蒸馏回收;用盐酸调节水相的 pH 值后,析晶,制得盐酸头孢吡肟。本发明反应较温和,为酸性和偏中性环境,对头孢吡肟的影响较小,较易控制,减少了其降解和开环的几率,增加了最终产品的纯度,提高了头孢吡肟的产率,使头孢吡肟的质量得以提高, HPLC 检测纯度高于 99.5%。

[0006] CN 101638412A 公开了一种新合成方法的盐酸头孢吡肟化合物,先将氨噻肟酸和甲酸反应,生成 2-(2-甲酰氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚胺乙酸,再加入 7-MPYCA 和三乙胺,以 N,N-二异丙基乙胺和 N,N-二甲基甲酰胺为溶剂,以对甲苯磺酰氯为催化剂,搅拌反应,制得盐酸头孢吡肟。

[0007] CN 102675345A 公开了一种盐酸头孢吡肟的制备方法,该方法是 7-ACA 中加入六甲基二硅胺和三甲基碘硅烷在 55℃ 下真空回流 12h,降温稀释,加入 N-甲基吡咯烷酮和三甲基碘硅烷在 40℃ 下反应 23h,后处理重结晶得到 7-ACMP $\cdot HCl$,在 0-5℃ 下 7-ACMP $\cdot HCl$ 溶解于溶剂中,少量多次加入 AE-活性酯和三乙胺,反应结束后处理得到盐酸头孢吡肟。通过上述方式,本发明提供一种盐酸头孢吡肟的制备方法,该方法反应速度快,生产成本低,

产品纯度高,流动性好。

[0008] 现有技术中的这两种类型的盐酸头孢吡肟的稳定性较差,均需 0-5℃ 条件下避光储存,为了获得一种稳定性更好的盐酸头孢吡肟化合物,特提出本发明。

发明内容

[0009] 本发明的第一目的在于提供一种盐酸头孢吡肟化合物,该盐酸头孢吡肟化合物具有更好的储存稳定性。

[0010] 本发明第二目的在于提供一种上述盐酸头孢吡肟化合物的制备方法。

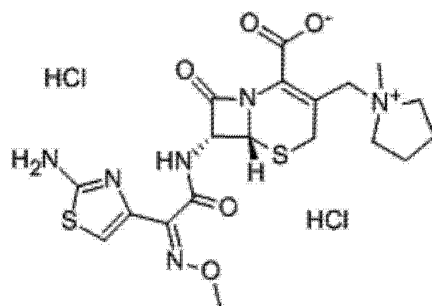
[0011] 本发明的第三目的在于提供一种含有上述盐酸头孢吡肟化合物的药物组合物。

[0012] 本发明的第四目的在于提供一种所述的药物组合物的制备方法。

[0013] 为了实现上述发明目的,本发明采取如下技术方案:

[0014] 一种盐酸头孢吡肟化合物,所述盐酸头孢吡肟化合物的结构式为:

[0015]



[0016] 所述盐酸头孢吡肟化合物使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射谱图如图 1 所示。

[0017] 化合物的内部固态结构对其理化性能有非常大的影响,同一种化合物,其分子内部排列方式不同,导致其晶格能不同,晶格对分子的束缚力大小的不同从而导致其物理性能也不同,例如稳定性、溶解速率、溶解度、吸湿性等等。

[0018] 本发明提供的盐酸头孢吡肟化合物的 X-RD 与现有技术中的盐酸头孢吡肟化合物的 X-RD 不同,表明本发明提供的盐酸头孢吡肟化合物的固体内部分子排列方式与现有技术不同。本发明提供的盐酸头孢吡肟化合物与现有技术的盐酸头孢吡肟相比具有更高的晶格能,其晶格对盐酸头孢吡肟分子的束缚性更强,从而提高了盐酸头孢吡肟化合物的稳定性。发明人通过稳定性实验,结果表明本发明所提供的盐酸头孢吡肟化合物与现有技术的盐酸头孢吡肟相比,具有更强的储存稳定性,这极大地提高了患者的用药安全。

[0019] 所述盐酸头孢吡肟化合物的制备方法包括:取盐酸头孢吡肟原料药,加入 DMF,所述盐酸头孢吡肟的重量与 DMF 的体积的比例为 1g:8~10ml,搅拌至全部溶解,调节 pH 至 1.5-2.0,加热至 40~60℃,再于搅拌条件下缓慢加入乙醚,加入的乙醚的体积与 DMF 的体积比为 2-3:5,继续搅拌 20-30min,再加入活性炭,搅拌吸附,过滤脱碳除菌,得到澄清溶液,将澄清溶液移入反应釜中,于 130~150℃ 下放置 24~36h 后,静置,自然降温至 55~75℃,打开反应釜,缓慢滴加丙酮并降温至 0~5℃,丙酮的用量为 DMF 的 5-8 倍,过滤,洗涤,减压干燥,即得白色微晶粉末。

[0020] 为了获得一种不同于现有技术中的盐酸头孢吡肟的固体形式的盐酸头孢吡肟,发

明人做了大量的实验,包括不断改变结晶方法以及包括压力、温度、溶剂、pH、反溶剂等结晶条件,最终得到了一种具有全新分子排列方式的固态盐酸头孢吡肟化合物,其 X-RD 谱图表明,本发明提供的盐酸头孢吡肟化合物的固体内部分子结构与现有技术中的盐酸头孢吡肟不同。

[0021] 所述盐酸头孢吡肟化合物的制备方法中,滴加丙酮时的搅拌转速为 15 ~ 25rpm。

[0022] 所述的加入活性碳脱色为本领域常用技术手段,可以参见任何的脱色处理,本领域技术人员无需付出任何的创造性劳动,即可根据其自身掌握的现有技术进行适当的选择,并实现本发明目的。

[0023] 所述盐酸头孢吡肟化合物的制备方法中,优选的,加入活性炭的量为药液总体积的 0.2-0.3%g/ml。

[0024] 所述盐酸头孢吡肟化合物的制备方法中,得到的白色微晶粉末的粒径为 75 ~ 150 μm 。

[0025] 本发明还提供了一种含有所述的盐酸头孢吡肟化合物的药物组合物。

[0026] 本发明通过改变盐酸头孢吡肟化合物的固体内部结构,得到的盐酸头孢吡肟化合物具有更高的储存稳定性,进而改善了含有盐酸头孢吡肟化合物的药物组合物的储存稳定性,与现有技术的盐酸头孢吡肟药物组合物相比,本发明提供的含有盐酸头孢吡肟的药物组合物具有更好的储存稳定性,极大地提高了患者的用药安全。

[0027] 本发明的药物组合物可以制备成各种剂型,如液体制剂、固体制剂。

[0028] 优选的,所述药物组合物为无菌粉针剂。

[0029] 优选的,按重量份计,所述无菌粉针剂包括盐酸头孢吡肟 80-95 份、精氨酸 5-20 份。

[0030] 更优选的,按重量份计,所述无菌粉针剂包括盐酸头孢吡肟 80-90 份、精氨酸 10-20 份。

[0031] 在本发明中,由于盐酸头孢吡肟在注射用水中的溶解性非常小,因此在制备注射用盐酸头孢吡肟组合物时,需要加入精氨酸作为助溶剂和稳定剂,使得该组合物在使用时能在规定的时间内溶解于注射用水中。另外,本发明提供的无菌粉针剂中加入精氨酸的用量,能够调节无菌盐酸头孢吡肟的 pH 值,使其 pH 值处于人体耐受范围,而且所制备出的盐酸头孢吡肟粉针剂在复溶后的澄清度和稳定性更好。

[0032] 本发明还提供了一种所述的药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0033] (1) 取盐酸头孢吡肟原料药,加入 DMF,所述盐酸头孢吡肟的重量与 DMF 的体积的比例为 1g : 8 ~ 10ml,搅拌至全部溶解,调节 pH 至 1.5-2.0,加热至 40 ~ 60℃,再于搅拌条件下缓慢加入乙醚,加入的乙醚的体积与 DMF 的体积比为 2-3 : 5,继续搅拌 20-30min,再加入活性炭,搅拌吸附,过滤脱碳除菌,得到澄清溶液,将澄清溶液移入反应釜中,于 130 ~ 150℃下放置 24 ~ 36h 后,静置,自然降温至 55 ~ 75℃,打开反应釜,缓慢滴加丙酮并降温至 0 ~ 5℃,丙酮的用量为 DMF 的 5-8 倍,过滤,洗涤,减压干燥,即得白色微晶粉末;

[0034] (2) 将步骤(1)得到的白色微晶粉末与药学上可接受的载体制成药物组合物。

[0035] 所述的药物组合物的制备方法中,所述步骤(1)中,得到的白色微晶粉末的粒径为 75 ~ 150 μm 。

[0036] 所述的药物组合物的制备方法中,所述步骤(2)中,将白色微晶粉末与药学上可接

受的载体混合均匀后通过无菌分装制成无菌粉针剂。

[0037] 本发明中,所述的无菌粉针剂可采用现有技术的制备方法,本领域技术人员无需付出任何的创造性劳动,即可根据其自身掌握的现有技术进行适当的选择,并实现本发明目的。

[0038] 与现有技术相比,本发明提供的盐酸头孢吡肟化合物及其药物组合物具有如下优点:

[0039] (1) 本发明的盐酸头孢吡肟化合物长时间储存杂质含量少,储存稳定性好;

[0040] (2) 本发明的含有盐酸头孢吡肟的药物组合物储存稳定性好,安全性能更高。

附图说明

[0041] 图1为本发明实施例1制备的盐酸头孢吡肟化合物的X-粉末衍射谱图。

具体实施方式

[0042] 以下用实施例对本发明的技术方案作进一步的说明,将有助于对本发明的技术方案的优点,效果有更进一步的了解,实施例不限定本发明的保护范围,本发明的保护范围由权利要求来决定。

[0043] 实施例1

[0044] 所述盐酸头孢吡肟化合物的制备方法:

[0045] 取盐酸头孢吡肟原料药,加入DMF,所述盐酸头孢吡肟的重量与DMF的体积的比例为1g:8ml,搅拌至全部溶解,调节pH至1.5,加热至40℃,再于搅拌条件下缓慢加入乙醚,加入的乙醚的体积与DMF的体积比为2:5,继续搅拌20min,再加入活性炭,加入活性炭的量为药液总体积的0.2%g/ml,搅拌30min,过滤脱碳除菌,得到澄清溶液,将澄清溶液移入反应釜中,于130℃下放置36h后,静置,自然降温至55℃,打开反应釜,缓慢滴加丙酮并降温至5℃,丙酮的用量为DMF的8倍,滴加丙酮时的搅拌转速为25rpm,过滤,用丙酮洗涤3次,减压干燥,即得白色微晶粉末。收率72.2%,HPLC含量99.88%。粒径为75~150μm。

[0046] 使用Cu-Kα射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图为图1所显示。

[0047] 实施例2

[0048] 所述盐酸头孢吡肟化合物的制备方法:

[0049] 取盐酸头孢吡肟原料药,加入DMF,所述盐酸头孢吡肟的重量与DMF的体积的比例为1g:10ml,搅拌至全部溶解,调节pH至2.0,加热至60℃,再于搅拌条件下缓慢加入乙醚,加入的乙醚的体积与DMF的体积比为3:5,继续搅拌30min,再加入活性炭,加入活性炭的量为药液总体积的0.3%g/ml,搅拌吸附30min,过滤脱碳除菌,得到澄清溶液,将澄清溶液移入反应釜中,于150℃下放置24h后,静置,自然降温至75℃,打开反应釜,缓慢滴加丙酮并降温至0℃,丙酮的用量为DMF的5倍,滴加丙酮时的搅拌转速为15rpm,过滤,用丙酮洗涤3次,减压干燥,即得白色微晶粉末。收率71.5%,HPLC含量99.91%。粒径为75~150μm。

[0050] 使用Cu-Kα射线测量得到的X-射线粉末衍射图谱图与实施例1的结果一致。

[0051] 实施例3

[0052] 盐酸头孢吡肟无菌粉针剂的制备:

[0053] 在无菌条件下称取实施例1制备的盐酸头孢吡肟80g、精氨酸20g,置于固体粉

末混合机中均匀混合,所得原料转入无菌制剂车间,精密计量分装,每瓶含盐酸头孢吡肟 0.25g,加塞、轧盖,成品包装入库并送检。

[0054] 实施例 4

[0055] 盐酸头孢吡肟无菌粉针剂的制备:

[0056] 在无菌条件下称取实施例 1 制备的盐酸头孢吡肟 90g、精氨酸 10g,置于固体粉末混合机中均匀混合,所得原料转入无菌制剂车间,精密计量分装,每瓶含盐酸头孢吡肟 0.5g,加塞、轧盖,成品包装入库并送检。

[0057] 实施例 5

[0058] 盐酸头孢吡肟无菌粉针剂的制备:

[0059] 在无菌条件下称取实施例 1 制备的盐酸头孢吡肟 95g、精氨酸 5g,置于固体粉末混合机中均匀混合,所得原料转入无菌制剂车间,精密计量分装,每瓶含盐酸头孢吡肟 0.75g,加塞、轧盖,成品包装入库并送检。

[0060] 实验例 1

[0061] 本试验例对实施例 1~2 所制备的盐酸头孢吡肟中有关物质进行了检测,本试验按照中国药典 2010 版第二部附录 VIII P 残留溶剂测定法、附录 XIX F 药品杂质分析指导原则进行,其结果见表 1:

[0062] 表 1 有关物质的检验结果

[0063]

制剂	乙醚	DMF	丙酮	其它有关物质
实施例 1 产品	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
实施例 2 产品	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定

[0064]

[0065] 实验例 2

[0066] 本实验例考察了本发明提供的盐酸头孢吡肟的稳定性

[0067] 本试验按照中国药典 2005 版第二部附录 XIX C 药物稳定性试验指导原则进行,结果如下:

[0068] 表 2、加速试验含量测定结果

[0069]

	0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
1	99.70%	99.68%	99.63%	99.53%	99.45%	99.29%
2	99.76%	99.74%	99.68%	99.59%	99.51%	99.31%
3	99.79%	99.75%	99.67%	99.28%	98.23%	97.58%
4	99.65%	99.61%	99.54%	99.16%	98.08%	97.16%

[0070] 表 3、长期试验含量测定结果

[0071]

	0 个月	3 个月	6 个月	9 个月	15 个月	24 个月
1	99.70%	99.70%	99.65%	99.61%	99.57%	99.25%
2	99.76%	99.76%	99.74%	99.70%	99.63%	99.21%
3	99.79%	99.75%	99.66%	99.31%	98.77%	97.89%
4	99.65%	99.61%	99.50%	99.25%	98.54%	97.81%

[0072] 样品 1 为本发明实施例 1 的产品；

[0073] 样品 2 为本发明实施例 2 的产品；

[0074] 样品 3 为参照 CN 102675345A 实施例 1 制备的盐酸头孢吡肟，HPLC 为 99.78%；

[0075] 样品 4 为市售的不带结晶水的盐酸头孢吡肟，产自上海拜力生物科技有限公司，HPLC 为 99.95%；

[0076] 通过本实验例的加速试验和长期试验可知，与现有技术相比，本发明提供的盐酸头孢吡肟的稳定性更好。

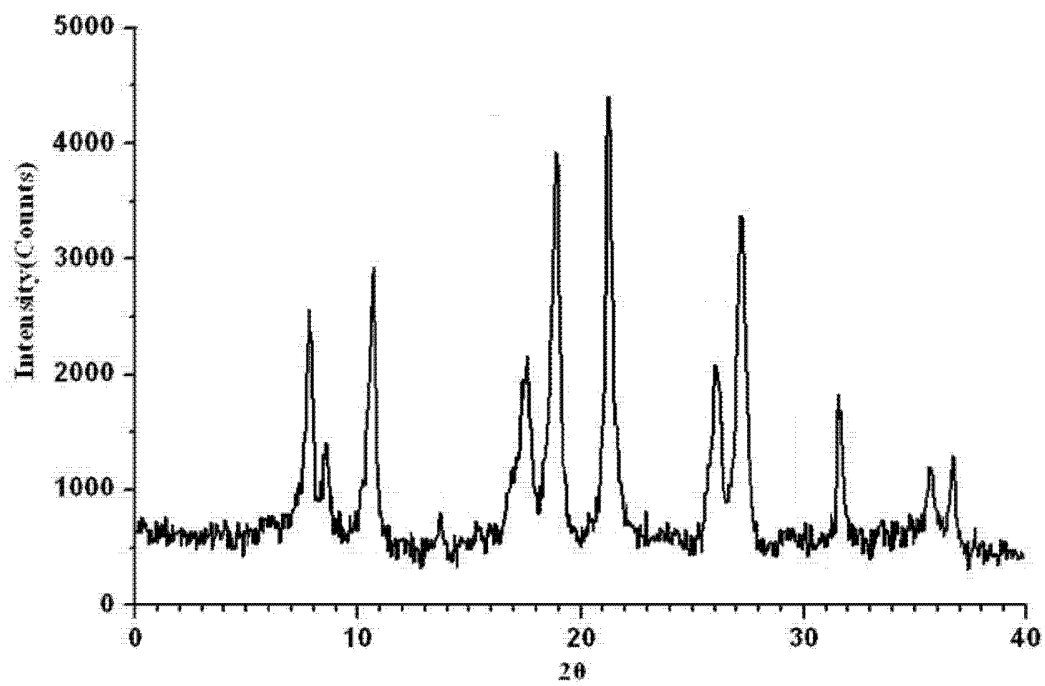


图 1