



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102911226 A

(43) 申请公布日 2013.02.06

(21) 申请号 201110221493.8

(22) 申请日 2011.08.03

(71) 申请人 胡梨芳

地址 528500 广东省佛山市高明区荷城区松
涛街3号2座2梯302室

(72) 发明人 刘力

(74) 专利代理机构 北京市德权律师事务所
11302

代理人 周发军

(51) Int. Cl.

C07H 17/08 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

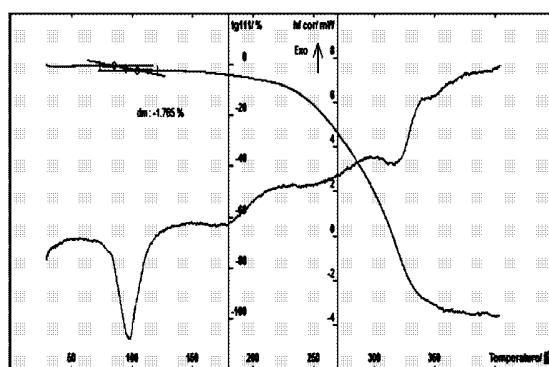
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 2 页

(54) 发明名称

红霉素衍生物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明的红霉素衍生物,即硬脂酸红霉素结晶水合物,具有较少的吸湿性、较好的存储稳定性,适用于制备对革兰氏阳性或阴性细菌敏感菌、衣原体或支原体所致的人或动物的感染性疾病的治疗和预防中的药物中的应用。



1. 红霉素衍生物,其特征在于:红霉素衍生物为硬脂酸红霉素 1 水合物,分子式为 $C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2 \cdot H_2O$,其水分含量用卡尔费休法测定,约在 1.4 ~ 2.5% 之间。

2. 根据权利要求 1 所述的红霉素衍生物——硬脂酸红霉素 1 水合物的热分析图谱,即 TG-DTA 图谱约在 70 ~ 130℃ 之间的失重平台下有明显的吸热峰。

3. 根据权利要求 1 所述的红霉素衍生物——硬脂酸红霉素 1 水合物制备方法,其特征在于:制备方法包括:

在反应容器中,以水与 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮、 C_1-C_6 的低分子卤代烃或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种为溶剂,使红霉素或红霉素水合物溶解,加硬脂酸或其在 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种的溶液,或者将硬脂酸或其在 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种的溶液与上述的红霉素的溶液混和,搅拌,置于到 -25 ~ 30℃ 放置,待固体析出毕,过滤得固体;将所得的固体置于容器中进行精制,加 C_2-C_8 的低分子酯、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_5-C_{10} 低分子直链或支链烷烃或环烷烃、石油醚中的一种或几种,搅拌,过滤,分离固体,如此精制一次至数次;再将所得固体用水与 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低分子腈、 C_2-C_8 的低分子醚、 C_3-C_8 的低分子酮、 C_1-C_6 的低分子卤代烃、 C_2-C_8 的低分子酯、 C_5-C_{10} 低分子直链或支链烷烃或环烷烃、石油醚中的一种或几种为溶剂进行一次或多次重结晶,冷却到 -20 ~ 10℃,过滤,干燥,得硬脂酸红霉素水合物;

4. 根据权利要求 4 所述的硬脂酸红霉素 1 水合物精制的溶剂选自: C_2-C_8 的低分子酯、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_5-C_{10} 低分子直链或支链烷烃或环烷烃、石油醚中的一种或几种。

5. 根据权利要求 4 所述的硬脂酸红霉素 1 水合物精制的溶剂, C_2-C_8 的低分子酯、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_5-C_{10} 低分子直链或支链烷烃或环烷烃、石油醚中的一种或几种与固体的体积 (ml) 重量 (g) 比为 0.1 ~ 50 : 1。

6. 根据权利要求 5 所述的硬脂酸红霉素 1 水合物精制的溶剂选自:乙酸乙酯、丙酮、环己烷或石油醚中的一种或几种。

7. 根据权利要求 4 所述的硬脂酸红霉素 1 水合物重结晶溶剂选自:水与乙醇、异丙醇、乙腈、乙醚、四氢呋喃、丙酮、二氯甲烷、氯仿、石油醚、环己烷、乙酸乙酯中的一种或几种。

8. 根据权利要求 1 所述的硬脂酸红霉素 1 水合物的用途,其特征在于:在制备含有硬脂酸红霉素水合物的组合物上的应用。

9. 根据权利要求 1 所述的硬脂酸红霉素 1 水合物的用途,其特征在于:在制备片剂、胶囊剂、颗粒剂、混悬剂、泡腾片、经皮肤或粘膜给药的软膏或凝胶、以及栓剂上的应用。

10. 根据权利要求 1 所述的硬脂酸红霉素 1 水合物的用途,其特征在于:在制备对敏感的敏感菌、支原体、衣原体所引起的人和动物感染:选自:急性扁桃体炎、急性咽炎、鼻窦炎;猩红热、蜂窝织炎,白喉及白喉带菌者、气性坏疽、炭疽、破伤风、放线菌病、梅毒、李斯特菌病,军团菌病,肺炎支原体肺炎,肺炎衣原体肺炎,其他衣原体属、支原体属所致泌尿生殖系感染,沙眼衣原体结膜炎,厌氧菌所致口腔感染,空肠弯曲菌肠炎,百日咳,风湿热复发、感染性心内膜炎、口腔、上呼吸道医疗操作时治疗或预防用药物中的应用。

红霉素衍生物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体来说是提供抗感染药物红霉素衍生物及其制备方法和用途,具体来说是硬脂酸红霉素 1 水合物及其制备和用途。

背景技术

[0002] 文献仅报道了硬脂酸红霉素 [Erythromycin Stearate, $C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2$, 分子量 1018.42, CAS 号 :643-22-1] 及其用途,到目前为止,尚无公开文献报道红霉素衍生物——硬脂酸红霉素 1 水合物 [$C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2 \cdot H_2O$],及其制备方法和用途。

发明内容

[0003] 本发明所涉及的是抗感染药物——红霉素衍生物——硬脂酸红霉素 (Erythromycin Stearate, CAS 号 :643-22-1) 的水合物及其用途及其制备和用途。本发明的硬脂酸红霉素 1 水合物,其分子式为 $C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{18}H_{36}O_2 \cdot H_2O$,本发明的硬脂酸红霉素水合物可具有不同的晶型,但无论如何,特征性的,本发明的这些水合物的热分析图谱可见明显的吸热峰 (TG-DTA),即 TG-DTA 图谱约在 70 ~ 130℃ 之间的失重平台下有明显的吸热峰,吸热峰的位置通常更靠近 75 ~ 130℃ 之间,这些结晶水合物未见国内外任何公开文献报道。

[0004] 令人惊奇的是,通过研究发现,本发明所获得的硬脂酸红霉素 1 水合物能更稳定的存在,含有 1 个结晶水的硬脂酸红霉素等不同于硬脂酸红霉素无水物更易吸潮的特性,含有 1 个结晶水的硬脂酸红霉素具有良好的室温储存稳定性,便于储存和运输,能够更方便用于药物制剂的制备。卡尔费休法测定水分结果与热分析图谱的结果相吻合,热分析图谱可见硬脂酸红霉素 1 水合物。

[0005] 本发明的硬脂酸红霉素 1 水合物,能稳定存储。将上述样品密封于西林瓶中,参考 CP2010,用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以磷酸盐溶液(取磷酸氢二钾 8.7g,加水 1000ml,用 20% 磷酸调节 pH 值至 8.2)-乙腈(40 : 60) 为流动相;柱温 35℃;波长为 215nm,流速为 1.0ml/min,检测含量和有关物质的变化情况。令人惊奇的是,本发明的实施例 1 和 2 中的硬脂酸红霉素 1 水合物的含量和有关物质在 12 个月内室温储存期内没有明显变化。参照 CP2010,将本发明样品各 5 克在 25℃ 下,置于相对湿度 70% 中进行引湿性试验,令人惊奇的是硬脂酸红霉素水合物引湿增重的比例较少,本发明的硬脂酸红霉素 1 水合物引湿性与硬脂酸红霉素无水物相比,引湿性更低,即引湿的稳定性更高,更有利于其包装储存,或者比无水物是更有利的稳定的存储的形式。此外,无水物的潮解使得在处理时要隔绝空气防止粘连等,而水合物具有良好的滑动性,从而改善制剂的可操作性。实施例 2 的结果见下表 1。

[0006] 本发明的硬脂酸红霉素 1 水合物中游离硬脂酸远小于通常硬脂酸红霉素中的游离硬脂酸,本发明提供一种制备含有较少游离硬脂酸的硬脂酸红霉素的制备方法,通常市售或文献报道的硬脂酸红霉素中硬脂酸的含量高达 14% 左右,在硬脂酸红霉素中,游离的硬脂酸是没有治疗价值的,也是缺乏治疗意义的。而本法实施例制备硬脂酸红霉素水合物

至少比市售的硬脂酸红霉素中游离硬脂酸的含量低 1% 以上, 参照 CP2010 的游离硬脂酸含量测定方法, 发现实施例 1 的结果中的游离硬脂酸含量低于 4%, 实施例 2 的结果中的游离硬脂酸含量也是远低于文献报道, 在 4% 以内。

[0007] 结晶固体具有高于无定形形式和低结晶度形式的化学稳定性和物理稳定性, 它们还可表现为提高的吸湿性、本体性能和或流动性。

[0008] 新的多晶型或结晶水合物的药物上的有用的化合物的发现提供了新的机会一便提高药物产品的作用特性, 它扩大了制剂科学家设计例如具有目标释放曲线或者其它期望特性的药物的药物剂型而获得的材料的库, 本领域需要硬脂酸红霉素结晶水合物或其多晶形。

[0009] 表 1 硬脂酸红霉素水合物的引湿性试验结果 (RH 70% 25°C)

[0010]

取样时间(12h)	与0h相比, 引湿增重%
硬脂酸红霉素1水合物	0.11%
硬脂酸红霉素无水物	1.14%

[0011] 硬脂酸红霉素 1 水合物制备包括如下方法:

[0012] 在反应容器中, 以水与 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮、 C_1-C_6 的低分子卤代烃或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种为溶剂, 使红霉素 或红霉素水合物溶解, 加硬脂酸或其在 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种的溶液, 或者将硬脂酸或其在 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种的溶液与上述的红霉素的溶液混和, 搅拌, 置于到 $-25 \sim 30^\circ\text{C}$ 放置 (优选 $-10 \sim 20^\circ\text{C}$), 待固体析出毕, 过滤得固体; 将所得的固体置于容器中进行精制, 加 C_2-C_8 的低分子酯、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_5-C_{10} 低分子直链或支链烷烃或环烷烃、石油醚中的一种或几种, 搅拌, 过滤, 分离固体, 如此精制一次至数次; 再将所得固体用水与 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低分子腈、 C_2-C_8 的低分子醚、 C_3-C_8 的低分子酮、 C_1-C_6 的低分子卤代烃、 C_2-C_8 的低分子酯、 C_5-C_{10} 低分子直链或支链烷烃或环烷烃、石油醚中的一种或几种为溶剂进行一次或多次重结晶, 冷却到 $-20 \sim 10^\circ\text{C}$, 过滤, 干燥, 得硬脂酸红霉素 1 水合物;

[0013] 硬脂酸红霉素 1 水合物精制的溶剂选自: C_2-C_8 的低分子酯 (乙酸乙酯、乙酸丁酯)、 C_3-C_8 的低分子酮 (丙酮、丁酮、戊酮、己酮、异己酮) 或 C_5-C_{10} 低分子直链或支链烷烃或环烷烃、石油醚中的一种或几种; 精制的溶剂更优选自: 乙酸乙酯、丙酮、正己烷、环己烷或石油醚中的一种或几种, 这些精制用的溶剂用来减少或去掉目标产物中的游离硬脂酸; 硬脂酸红霉素水合物精制的溶剂, C_2-C_8 的低分子酯、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_5-C_{10} 低分子直链或支链烷烃或环烷烃、石油醚中的一种或几种与固体的体积 (ml) 和重量 (g) 比为 $0.1 \sim 50 : 1$, 其精制温度一般在 $10 \sim 65^\circ\text{C}$, 优选 $30 \sim 50^\circ\text{C}$ 。

[0014] 以上制备方法中的重结晶的次数可以是多次进行, 有助于得到纯度更高的本发明产物。硬脂酸红霉素结晶水合物可在不同制备条件下获得, 特别是包括在不同干燥温度条件下等。

[0015] 硬脂酸红霉素 1 水合物结晶或重结晶溶剂优选自：水与甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、乙醚、四氢呋喃、丙酮、异己酮、二氯甲烷、氯仿、环己烷、石油醚或乙酸乙酯中的一种或几种。

[0016] 本发明中的低级醇或低分子醇的碳原子数定义为 C_1-C_6 (即：1-6 个碳原子的醇)，如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等； C_2-C_6 的低级腈的碳原子数定义为 C_2-C_6 ，如乙腈、丙腈等；低级醚或低分子醚的碳原子数定义为 C_2-C_8 ，如乙醚、异丙醚、丁醚等；低级卤代烃的碳原子数定义为 C_1-C_6 (即 1-6 个碳原子)，包括二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等；低级酯的碳原子数定义为 C_2-C_8 (即 2-8 个碳原子)，包括醋酸丁酯、乙酸乙酯、甲酸乙酯等；低分子直链或支链烷烃或环烷烃的碳原子数定义为 C_5-C_{10} (即 5-10 个碳原子)，包括戊烷、正己烷、环己烷、石油醚等；低分子芳香烃的碳原子数定义为 C_6-C_{12} ，包括苯，甲苯等； C_3-C_8 的低分子酮定义为 3-8 个碳原子的酮，包括丙酮、丁酮、戊酮、己酮、异己酮等；关于任何一类描述为“低分子”化合物的碳原子数量的标记方法只要在本申请的文本中出现一次，其它任何未进行标记的描述为“低分子”的同类化合物的碳原子数与本文中已经标明的数量是一致的。

[0017] 本发明的水分测定采用卡尔费休法，用 10% 的咪唑无水甲醇为溶剂，硬脂酸红霉素 1 水合物中的水分采用卡尔费休法测定，其范围可为约在 1.4 ~ 2.5% 之间。为消除卡尔费休法测定过程中红霉素和硬脂酸对水分测定的影响，可采用红霉素标准品和硬脂酸标准品或对照品为参照物。本发明的硬脂酸红霉素水合物的熔点在不同时间用熔点仪进行测定，熔点测定仪未进行校正。

[0018] 粉末 X 衍射通常可用来表征和 / 或鉴别多晶形，对于粉末 X 衍射在表征和 / 或鉴别时，在报告峰值前使用修饰语“约”。鉴于峰值的固有变化，这是固态化学领域的惯常做法。粉末图谱峰的 2θ x- 轴值的通常准确度在 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 级别上，因此，以“约 8.0° 2θ 出现的粉末 X 衍射峰意指当在大多数 X- 射线衍射仪上测量时，峰可能在 7.8° 2θ 与 8.2° 2θ 之间。峰强度的变化是各晶体在样品容器中相对于外部 X- 射线源如何取向的结果，取向作用不提供关于晶体的结构信息。

[0019] 本发明在一方面，提供硬脂酸红霉素的不同的结晶水合物。

[0020] 本发明在另一方面，提供不同的晶形的结晶水合物以及它们的制备方法。

[0021] 本发明在另一方面提供一种药用组合物，其中包括任何一种或多种由本发明的方法制备的硬脂酸红霉素水合物，和一种或多种药学可接受的赋形剂。

[0022] 本发明进一步提供制备药物制剂的方法，其中包括任何一种或多种由本发明的方法制备的硬脂酸红霉素水合物和至少一种或药学可接受的赋形剂的合并。

[0023] 本发明进一步提供硬脂酸红霉素水合物以及不同晶形的结晶水合物，在制备用于治疗感染，包括细菌感染、革兰氏阳性和或阴性菌感染、支原体、衣原体等感染的药物组合物中的用途。

[0024] 本发明硬脂酸红霉素水合物可用于制备固体制剂，包括片剂、胶囊、颗粒剂、混悬剂、泡腾片、经皮肤给药的软膏和凝胶，阴道凝胶、以及经阴道或者直肠给药的栓剂等中的应用。

[0025] 用于制备固体制剂的片剂、胶囊、颗粒剂、混悬剂、泡腾片，其中可含有药学上可接受的填充剂，如淀粉、变性淀粉、乳糖、微晶纤维素、环糊精、山梨醇、甘露醇、磷酸钙、氨基酸等；药学上可接受的崩解剂，如淀粉、变性淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡

咯烷酮、低取代羟丙基纤维素、表面活性剂；药学上可接受的润湿剂和粘合剂，如胶化淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸及其盐；药学上可接受的润滑剂和助流剂，如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇 4000 ~ 8000、滑石粉、微粉硅胶、十二烷基硫酸镁等；药学上可接受的甜味剂和香精，如阿斯巴甜、甜蜜素、糖精钠、三氯蔗糖、食用香精等。

[0026] 用于制备片剂或胶囊填充物得组合物可以通过湿法制粒在制备，在湿法制粒过程中，一些或全部的活性成分或粉末形式的赋形剂被混合，然后再液体的存在下进一步混合，这导致粉末凝块成为粒子。将该粒子过筛和或研磨，干燥，然后过筛，到期望的粒度，该粒子然后可以制成片剂，或者在制备前加入其它赋形剂，例如助流剂和 / 或润滑剂。

[0027] 制备成片剂的组合物通常可以通过干混来制备。例如，活性成分和赋形剂混合后的组合物可以被压实成为小片或薄片，然后粉碎成压实的颗粒，该压实的颗粒可以随后压制成为片剂。

[0028] 作为干粒法的替代，混合后的组合物可以干法直接压片，直接压片得到更均匀的片剂。特别适于直接压片的赋形剂包括微晶纤维素、喷雾干燥的乳糖磷酸钙和胶体二氧化硅。这些和其它赋形剂在直接压片中正确使用是对本领域中具有经验和技能的技术人员是已知的。

[0029] 本发明的胶囊填充物可以包含任何上述的混合物和粒子或颗粒，其描述参考制备成片剂，但是它们不进行最后的制备成片剂的步骤。

[0030] 硬脂酸红霉素水合物的栓剂制备：硬脂酸红霉素水合物 1 ~ 50%、栓剂基质 50 ~ 99% 组成，基质可以是乙醇、甘油、甘油明胶、聚乙二醇 200 ~ 8000、泊洛沙姆、半合成硬脂酸酯、卡波姆系列 (931、934、940、974、AA-1、1342 等)、吐温 60 ~ 80 中的一种或几种。制备方法：将主药与基质混合，水浴加热、搅拌、待融化，搅拌至匀、迅速倾入已涂有润滑剂的栓剂的模具中，至稍微溢出栓模，待冷后削平，起模即得。

[0031] 硬脂酸红霉素水合物的软膏和凝胶制备：硬脂酸红霉素水合物（以红霉素计，投料）与 50 ~ 99% 基质混匀，基质可以是乙醇、甘油、三乙醇胺、甘油明胶、聚乙二醇 200 ~ 8000、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、半合成硬脂酸酯、水溶性单甘酯、凡士林、液体石蜡、卡波姆系列 (931、934、940、974、AA-1、1342 等)、吐温 60 ~ 80 等中的一种或几种，其中可含有药学上可接收的防腐剂和稳定剂；凝胶制备时可分别将卡波姆用水分散，加入甘油、聚乙二醇 200 ~ 8000、水浴加热，搅拌混合，加处方量的硬脂酸红霉素水合物、搅拌、用药学上可接受的酸或碱调节 pH = 5.0 ~ 7.5 左右，加水至全量、搅拌至匀、分装，即得。

[0032] 本发明硬脂酸红霉素水合物的临床应用：

[0033] 本发明的抗感染药物——红霉素衍生物——硬脂酸红霉素 1 水合物，具广谱抗菌作用，适用于制备对红霉素敏感的敏感菌、支原体、衣原体所引起的人和动物感染：包括：1、溶血性链球菌、肺炎链球菌等所致的急性扁桃体炎、急性咽炎、鼻窦炎；溶血性链球菌所致的猩红热、蜂窝织炎；白喉及白喉带菌者；气性坏疽、炭疽、破伤风；放线菌病；梅毒；李斯特菌病等；2. 军团菌病；3. 肺炎支原体肺炎；4. 肺炎衣原体肺炎；5. 其他衣原体属、支原体属所致泌尿生殖系感染；6. 沙眼衣原体结膜炎；7. 淋球菌感染；8. 厌氧菌所致口腔感染；9. 空肠弯曲菌肠炎。10. 百日咳；11. 风湿热复发、感染性心内膜炎（风湿性心脏病、先天性心脏病、心脏瓣膜置换术后）、口腔、上呼吸道医疗操作时的等治疗或预防用药物中的应

用。

[0034] 用法和用量：一般情况下，经胃肠道给药（以红霉素计），成人一日 0.75 ~ 2g，分 3 ~ 4 次，儿童每日按体重 20 ~ 30mg/kg，分 3 ~ 4 次。治疗军团菌病，成人一次 0.5 ~ 1.0g，一日 4 次。用作风湿热复发的预防用药时，一次 0.25g，一日 2 次。用作感染性心内膜炎的预防用药时，术前 1 小时口服 1g，术后 6 小时再服用 0.5g。10 ~ 70kg 体重的动物，一般情况下 50 ~ 500mg/天，每 6-8 小时 1 次，经胃肠道给药。栓剂给药剂量一般为 50 ~ 500mg/天，每 6-24 小时 1 次；粘膜给药，即将适量的软膏或凝胶直接涂抹于相应的患处，一天 1-3 次。

附图说明

[0035] 图 1 为硬脂酸红霉素 1 水合物的热分析图谱。

[0036] 图 2 为硬脂酸红霉素 1 水合物的粉末 X 衍射图谱。

具体实施方式

[0037] 除了在实施例以及另有指示时，说明书和权利要求书中所用的所有的数值应被理解为在所有的实例中以术语“约”进行修饰，因此，除非有相反的指示，本说明书和所附的权利要求书中所给出的数值参数是近似值，其可以根据通过本公开内容所寻求的所需要性质而改变，最起码地，并且不是意欲限制等同原则权利要求范围的应用，每个数值参数应考虑有效数字的数和常规四舍五入方法来解释。

[0038] 虽然设定公开内容的宽范围的数值范围和参数是近似值。但是在具体实施例中所给出的数值被尽可能精确地报道，任意数值本质上包含某些由在它们各自的测试中发现的标准偏差所必然产生的误差。

[0039] 需要指出的是，除非文中明确地另外说明，在本说明书和附加的权利要求中使用的单数形式“一个”、“一种”以及“该”包括指代物的复数形式，所以，例如。如果提及含有“一种化合物”的组合物时包括两种或多种化合物的混合物，另外需要注意的是，除非本文明确地另外说明，术语“或”通常包括“和 / 或”。

[0040] 如本文所用，术语“得到”是指有价值的纯度水平分离得到的化合物，所述的纯度水平包括但不限于大于 90%，95%、96%、97%、98% 和 99% 的纯度水平。所述的纯度水平可以通过高效液相色谱测定或微生物法测定。

[0041] 药物组合物

[0042] 本文所用“药物组合物”是指药物的组合物，所述的药物组合物可以含有至少一种药学上可接受的载体。

[0043] 本文所用“药学上可接受的赋形剂”是指适用于本文所偶提供的化合物给药的药用载体或溶媒，其包括本领域技术人员公知的适用于特定给药方式的任何此类载体，例如，用于胃肠外、真皮内、皮下、或局部应用的溶液剂或悬浮剂可以包括无菌稀释剂（例如，注射用水、盐溶液、不挥发油等）；合成的脂肪溶媒（例如，聚乙二醇、甘油、丙二醇等）；抗氧化剂（例如，抗坏血酸、亚硫酸氢钠等）；螯合剂（例如，EDTA 等）；和或缓冲剂（磷酸盐、柠檬酸盐等）；或他们的混合物。

[0044] 作为非限定性实例，硬脂酸红霉素 1 水合物可以任选与一种或多种药学上可接受

的赋形剂混合,并且可以以下列形式口服给药:片剂、胶囊、可分散散剂、颗粒剂或含有例如约 0.05-5%助悬剂的混悬剂、含有例如约 10-50%蔗糖的糖浆剂、含有例如约 20-50%乙醇的制剂;或以无菌溶液剂或混悬剂的形式胃肠外给药,所述混悬剂在等渗介质中并含有 0.05-5%的助悬剂,这些药物制剂可以含有例如约 25%至约 90%的活性成分以及载体,更通常含有 5%至 60%(重量)的活性成分。

[0045] 为了进一步了解本发明,下面结合实施例对本发明优选实施方案进行描述,但是应当理解,这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点,而不是对本发明权利要求的限制。

[0046] 以下以具体实施例说明本发明的效果,但本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

[0047] 热分析方法

[0048] 热分析测试条件:Setaram 公司 Setsys 16,样品量 3-10mg 左右,升温速度:10K/min, N_2 流速:50ml/min,温度:室温~400℃左右。

[0049] 令人意外的是,特征性的,本发明的水合物的热分析(TG-DTA 或者 TG-DSC)图谱的约 70~130℃左右的失重平台下具有对应的吸热峰。

[0050] 粉末 X 衍射法

[0051] 利用 D/MX-IIIAX 射线衍射仪,电压:35kv,电流:mA,扫描速度:10°/min,步长:0.02°/步;铜靶,单色器:石墨单色器;波长 wavelength (Å):1.54,衍射角 2θ ,扫描范围 3-60°,测定了硬脂酸红霉素水合物的粉末 X 射线衍射图。

[0052] 在一个实施方案(实施1)中,利用粉末 X 射线衍射法测量,在衍射角 2θ (3-60°)测量范围内,本发明的硬脂酸红霉素 1 水合物可以在包括如下 2θ 值的位置具有相应的特征值:约 3.24,4.56,5.71,7.98,8.46,8.7,9.18,10.64,11.6,12.22,12.74,13.84,14.2,15.6,16.36,17.1,18.14,18.62,19.52,19.9,20.18,20.64,21.34,22.9,24.78,25.72,26.9。

[0053] 在一个实施方案(实施2)中,利用粉末 X 射线衍射法测量,在衍射角 2θ (3-60°)测量范围内,本发明的硬脂酸红霉素 1 水合物可以在包括如下 2θ 值的位置具有相应的特征值:约 4.62,5.84,8.00,9.24,10.7,11.64,12.28,13.92,14.38,15.7,16.45,17.11,18.2,18.6,19.94,20.3,21.36,22.96。

具体实施方式

[0054] 实施例 1 硬脂酸红霉素 1 水合物的制备:在 500ml 三颈烧瓶中,加丙酮 200ml,四氢呋喃 5ml,乙醇 5ml,红霉素 20g,20~45℃搅拌使溶解,加与红霉素等摩尔的硬脂酸,搅拌反应 1 小时,搅拌、加 35~65℃的水约 180ml 左右,冷却到 -15~0℃,待类白色固体析出毕,抽滤,将固体物置于 500ml 反应瓶中,加石油醚 120ml,乙酸乙酯 3ml,丙酮 3ml,30~50℃搅拌 4h 左右,过滤,得类白色固体,如法再精制两次;将所得类白色固体再用适量的乙醇溶解后,加乙腈 2ml,二氯甲烷 1ml,加适量的水重结晶三次,抽滤,40ml 石油醚洗 2 次,抽滤,将所得类白色固体,在 40℃左右、0.09MPa 左右下真空干燥 8h 左右,得类白色固体 13.7g;熔点:102~106℃(未校正);HPLC:同一条件下,其 HPLC 的保留时间与红霉素对照品的 HPLC 保留时间一致;水分(卡尔费休法):1.96%,TG:在 70~130℃之间失重约 1.67%

(理论值 1.74%), 红外光谱: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3552、3322、2921、2852、1724、1708、1586、1467、1405、1378、1347、1264、1173、1095、1053、1002、899、830、724; MS (ESI) m/z : 1017; 元素分析实测值: C 63.87, H 10.44, N 1.19, 理论值: C 63.74, H 10.21, N 1.35。

[0055] 实施例 2. 硬脂酸红霉素 1 水合物的制备: 室温下, 在 500ml 的三颈烧瓶中, 加红霉素 16g, 加 80ml 丙酮, 搅拌使其溶解, 搅拌中滴加 9g 硬脂酸的丙酮溶液约 46ml, 加热去离子水 60ml 左右, 慢慢冷却到 $-24 \sim 4^{\circ}\text{C}$, 放置使沉淀充分析出, 过滤, 将固体物置于 500ml 反应瓶中, 加石油醚 100ml, $35 \sim 45^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1h 左右, 过滤, 得类白色固体, 如此操作精制两次, 再将所得固体置于 500ml 反应瓶中, 加, 100ml 环己烷, $30 \sim 45^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2h 左右, 过滤, 将所得类白色固体用 40ml 乙醇、20ml 丙酮和适量的水进行重结晶, 待沉淀充分析出, 抽滤, 30ml 石油醚洗两次, 抽滤, 如此重结晶两次, 将所得固体在 50°C 左右、0.07MPa 左右下的真空干燥 5h 左右, 得类白色结晶 6.7g; 熔点: $103 \sim 106^{\circ}\text{C}$ (未校正); HPLC: 同一条件下, 其 HPLC 的保留时间与红霉素对照品的 HPLC 保留时间一致; 卡氏法测定水分为 2.02% (理论值 1.74%), TG: 在 $70 \sim 130^{\circ}\text{C}$ 之间平台失重约 1.77% (见附图 1) 与样品含有 1 个结晶水在误差范围内, X-射线粉末衍射图谱见附图 2; 红外光谱: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3552、3317、2927、2855、1726、1709、1568、1465、1403、1378、1347、1265、1173、1119、1088、1053、1002、953、900、831、725; MS (ESI) m/z : 1017; 元素分析实测值: C 63.92, H 10.41, N 1.21, 理论值: C 63.74, H 10.21, N 1.35。

[0056] 实施例 3. 硬脂酸红霉素水合物片剂 (250mg/片, 以红霉素计)

硬脂酸红霉素水合物 250g (以红霉素计)

微晶纤维素 250g

羧甲基淀粉钠 20g

[0057] 处方:

阿斯巴甜 2g

聚乙烯吡咯烷酮 5% 适量

硬脂酸镁 2g

[0058] 将硬脂酸红霉素 1 水合物 (按实施例 1 或实施例 2 法制备)、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、阿斯巴甜过 100 目筛, 用 5% 的聚乙烯吡咯烷酮 (75% 的酒精水) 溶液适量制软材, 过 18-24 目筛制粒, 干燥, 过 14-20 目筛整粒后, 加微粉硅胶、硬脂酸镁混合, 压片。

[0059] 实施例 4 硬脂酸红霉素 1 水合物胶囊 (125mg/粒, 以红霉素计)

硬脂酸红霉素 1 水合物 125g (以红霉素计)

微晶纤维素 100g

[0060] 处方: 乳糖 20g

胶化淀粉 10% 适量

硬脂酸镁 2g

[0061] 将硬脂酸红霉素 1 水合物 (按实施例 1 或实施例 2 法制备)、微晶纤维素、乳糖过 100 目筛, 用 10% 的胶化淀粉适量制软材, 过 24-30 目筛制粒, 干燥, 过 24-30 目筛整粒后, 加硬脂酸镁混合, 灌装胶囊。或者硬脂酸红霉素水合物加适量的淀粉或微晶纤维素混匀后

按剂量直接灌装胶囊。

[0062] 实施例 5 硬脂酸红霉素 1 水合物胶囊 (125mg/ 粒或 250mg/ 粒, 以红霉素计)

[0063] 将硬脂酸红霉素 1 水合物 (按实施例 1 或实施例 2 法制备) 过 14-80 目筛, 直接灌装灌装胶囊。

[0064] 实施例 6 硬脂酸红霉素 1 水合物胶囊 (125mg/ 粒或 250mg/ 粒, 以红霉素计)

[0065] 或者将上述实施例五的过 14-80 目筛的硬脂酸红霉素水合物加适量的过 14-80 目筛的硬脂酸镁混匀后按剂量直接灌装胶囊。

[0066] 实施例 7 硬脂酸红霉素 1 水合物颗粒 (125mg/ 包, 以红霉素计)

硬脂酸红霉素 1 水合物 125g (以红霉素计)

甘露醇 100g

乳糖 20g

[0067] 处方 : 甜蜜素 2g

固体食用香精 1g

聚乙烯吡咯烷酮 5% 适量

[0068] 将硬脂酸红霉素水合物 (按实施例 1 或实施例 2 法制备)、甘露醇、乳糖、甜蜜素、食用香精过 100 目筛, 用 5% 的聚乙烯吡咯烷酮 (75% 的酒精水) 溶液适量制软材, 过 18-24 目筛制粒, 50℃ 以下干燥, 过 14-24 目筛整粒后, 分包装。

[0069] 实施例 8 硬脂酸红霉素 1 水合物混悬剂 (125mg/ 包, 以红霉素计)

硬脂酸红霉素 1 水合物 125g (以红霉素计)

乳糖 20g

[0070] 处方 : 甜蜜素 2g

黄原胶 1g

聚乙烯吡咯烷酮 5% 适量

[0071] 将硬脂酸红霉素水合物 (按实施例 1 或实施例 2 法制备)、乳糖、甜蜜素过 100 目筛, 用 5% 的聚乙烯吡咯烷酮 (75% 的酒精水) 溶液适量制软材, 过 18-24 目筛制粒, 50℃ 以下干燥, 过 14-24 目筛整粒后, 与过 100 目筛的黄原胶混匀, 分装, 包装即得。

[0072] 实施例 9 硬脂酸红霉素 1 水合物的栓剂 (250mg/ 粒, 以红霉素计)

硬脂酸红霉素 1 水合物 25g (以红霉素计, 100 粒投料)

聚乙二醇 4000 200g

[0073] 处方 : 甘油 5ml

泊洛沙姆 175g

吐温 80 1ml

[0074] 将硬脂酸红霉素 1 水合物 (按实施例 1 或实施例 2 法制备)、甘油、聚乙二醇 4000、泊洛沙姆、吐温 80 混合, 水浴加热、搅拌、待融化, 搅拌至匀、迅速倾入已涂有润滑剂的栓剂的模具中, 至稍微溢出栓模, 待冷后削平, 起模即得。

[0075] 实施例 10 硬脂酸红霉素 1 水合物凝胶

硬脂酸红霉素 1 水合物	10g (以红霉素计, 投料)
--------------	-----------------

丙二醇	10g
-----	-----

三乙醇胺	1g
------	----

甘油	10ml
----	------

[0076] 处方:

卡波姆934	20g
--------	-----

卡波姆1342	5g
---------	----

乳酸1M或氢氧化钠1M	适量
-------------	----

水	至1000g
---	--------

[0077] 分别将卡波姆 934 和卡波姆 1342 用适量的水分散,加入甘油、丙二醇、三乙醇胺、搅拌混合,加硬脂酸红霉素 1 水合物(按实施例 1 或实施例 2 法制备)、水浴加热、搅拌、盐酸 1M 或氢氧化钠 1M 调节 PH 值 6-7.5 之间,搅拌至匀,真空脱气,即得。

[0078] 实施例 11 硬脂酸红霉素 1 水合物软膏

硬脂酸红霉素 1 水合物	3g (以红霉素计, 投料)
--------------	----------------

二甲基亚砷	10ml
-------	------

白凡士林	120g
------	------

月桂醇硫酸钠	5g
--------	----

[0079] 处方:

液体石蜡	90g
------	-----

尼泊金乙酯	1g
-------	----

甘油	50ml
----	------

注射用水	加至300g
------	--------

[0080] 将甘油、白凡士林、液体石蜡、尼泊金乙酯、月桂醇硫酸钠、适量水加热搅拌混匀,加硬脂酸红霉素 1 水合物(按实施例 1 或实施例 2 法制备)溶于二甲基亚砷中、将两者混合水浴加热、搅拌至匀,冷却,即得。

[0081] 实施例 12 硬脂酸红霉素 1 水合物泡腾片(250mg/片,以红霉素计)

[0082] 将分别粉碎、过 80 目筛的硬脂酸红霉素 1 水合物 10g、酒石酸 28g、乳糖 30g 充分混匀,制成软材,干燥;再分别将已粉碎、过 80 目筛的碳酸氢钠 48g、聚维酮 K301.5g、己二酸 15g、香精 0.5g、矫味剂 0.5g 加入到干燥颗粒中,混匀,压片。

[0083] 实施例 13

[0084] 硬脂酸红霉素水合物(实施例 2)抗菌活性按照药理学实验方法进行细菌培养和测定(试管二倍稀释法),其结果如表 2 所示(MIC 为最低抑菌浓度):

[0085] 表 2 硬脂酸红霉素 1 水合物抗菌活性 MIC(mg/L)

[0086]

感染细菌	菌株	MIC
金葡球菌	8	2-16
肺炎链球菌	5	0.25-1
草绿色链球菌	5	1-8
溶血性链球菌	5	0.12-4
淋球菌	5	1-8
流感杆菌	5	2-8

[0087] 可以理解,从本专业角度,很多细节的变化是可能的,这并不因此限制本发明范围和精神,本发明并不限于上述实施例。

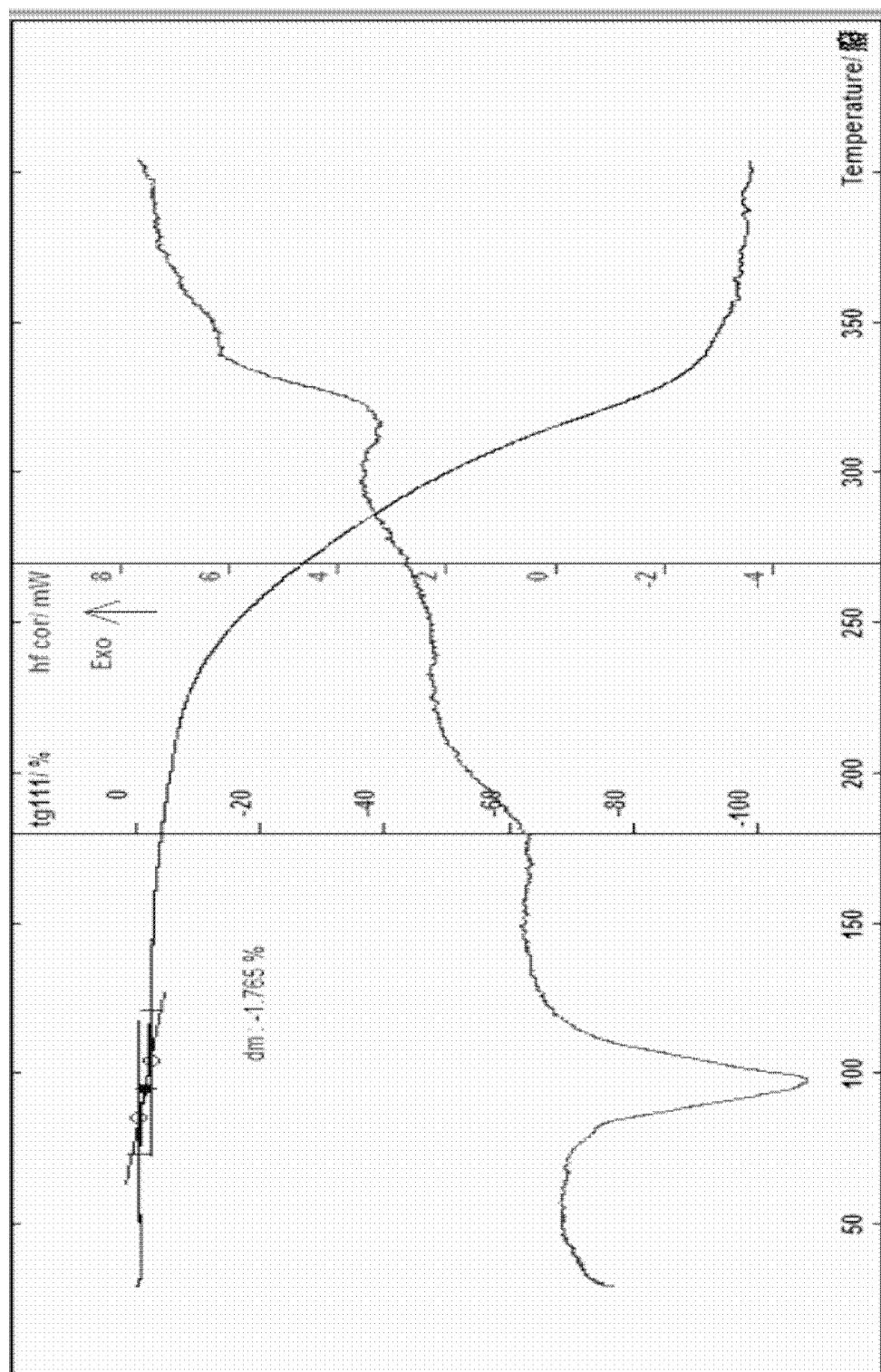


图 1

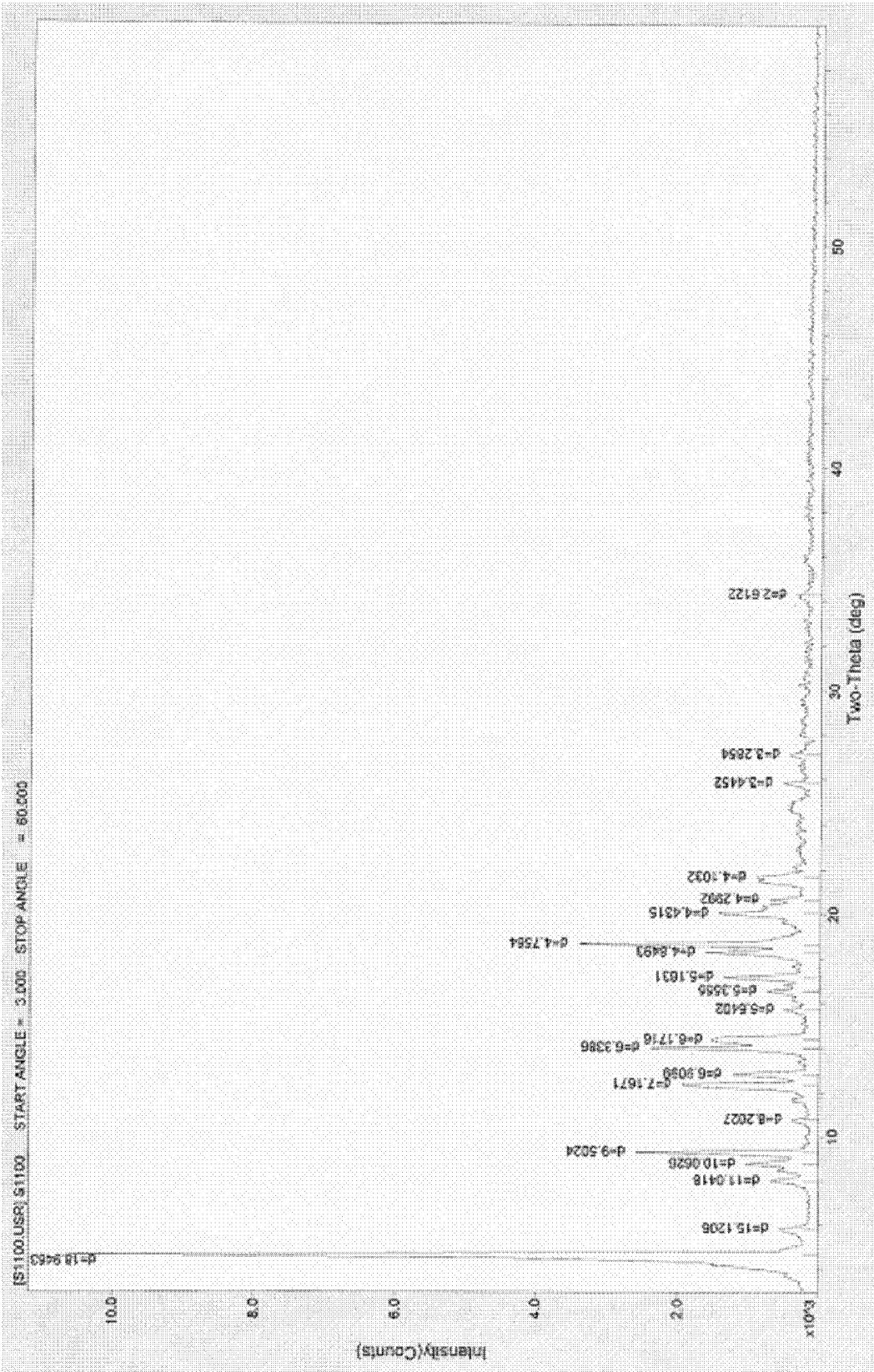


图 2