



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102924449 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 12

(21) 申请号 201210424822. 3

(22) 申请日 2012. 10. 30

(73) 专利权人 重庆福安药业集团庆余堂制药有限公司

地址 401121 重庆市渝北区北部新区高新园黄杨路 2 号

专利权人 重庆福安药业(集团)股份有限公司

(72) 发明人 蒋晨 黄钦军 陈捷 张先华 张稳稳 陈小勇

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 牛利民 武晶晶

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/4709(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1160052 A, 1997. 09. 24, 全文, 尤其是说明书第 3 页第 13 行、第 4 页第 9-10 行、第 7 页表 2.

CN 102276603 A, 2011. 12. 14, 说明书第 1 页第 0002 段、第 6 页实施例 1.

CN 102093349 A, 2011. 06. 15, 说明书第 1 页

第 0001 段、第 3 页实施例 1.

CN 102603738 A, 2012. 07. 25, 全文.

CN 102344447 A, 2012. 02. 28, 全文.

CN 101817820 A, 2010. 09. 01, 说明书第 1 页第 0002 段、第 6 页实施例 6.

WO 2004091619 A1, 2004. 10. 28, 全文.

WO 2008028959 A1, 2008. 03. 13, 全文, 尤其是说明书第 1 页第 11-24 行、第 4 页第 18 行-第 5 页第 1 行、第 5 页第 10-15 行、第 6-7 页表 1.

EP 1832587 A1, 2007. 09. 12, 说明书第 1-6 页, 尤其实施例 3.

WO 2009087151 A1, 2009. 07. 16, 全文.

WO 2005054240 A1, 2005. 06. 16, 全文.

WO 2006134491 A2, 2006. 12. 12, 全文.

WO 2007010555 A2, 2007. 01. 25, 全文.

WO 2007148137 A1, 2007. 12. 27, 全文.

CN 102321083 A, 2012. 01. 18, 全文.

审查员 蒋薇薇

权利要求书2页 说明书10页 附图4页

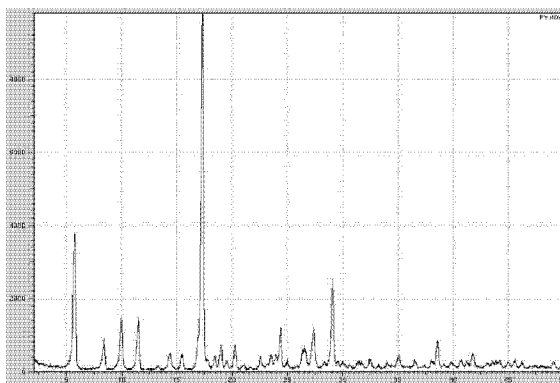
(54) 发明名称

盐酸莫西沙星 H 晶型及其制备方法和药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种盐酸莫西沙星的新晶型, 即 H 晶型, 及该晶型的制备方法。此外, 本发明还公开了盐酸莫西沙星 H 晶型的药物组合物和用途。本发明公开的新晶型与现有晶型相比, 具有明显差异, 且其质量更稳定, 制备工艺简单, 易于实现工业化生产。

CN 102924449 B



1. 盐酸莫西沙星 H 晶型,其特征在于,以下列的粉末 X 射线衍射图表征,使用具有铜对阴极的衍射计进行测定,以晶面间距  $d$ 、布拉格  $2\theta$  角、和相对强度表示,所述相对强度以最强射线的百分数表示:

| 序号 | $2\theta$ 角 ( $^{\circ}$ ) | $d$ ( $\text{\AA}$ ) | 强度 (%) |
|----|----------------------------|----------------------|--------|
| 1  | 5.89                       | 15.00                | 41     |
| 2  | 8.55                       | 10.33                | 12     |
| 3  | 10.15                      | 8.70                 | 22     |
| 4  | 11.65                      | 7.59                 | 13     |
| 5  | 17.47                      | 5.07                 | 100    |
| 6  | 24.55                      | 3.62                 | 12     |
| 7  | 27.51                      | 3.24                 | 17     |
| 8  | 29.25                      | 3.05                 | 25     |
| 9  | 38.73                      | 2.32                 | 11     |

2. 根据权利要求 1 所述的盐酸莫西沙星 H 晶型,其特征在于,以下列的粉末 X 射线衍射图表征,使用具有铜对阴极的衍射计进行测定,以晶面间距  $d$ 、布拉格  $2\theta$  角、和相对强度表示,所述相对强度以最强射线的百分数表示,其粉末 X 射线衍射图如图 1 所示。

3. 权利要求 1 或 2 所述的盐酸莫西沙星 H 晶型,其特征在于,其 KBr 压片法测得的红外光谱,在峰位置约为  $3527\text{cm}^{-1}$ 、 $3469\text{cm}^{-1}$ 、 $2964\text{cm}^{-1}$ 、 $2925\text{cm}^{-1}$ 、 $2890\text{cm}^{-1}$ 、 $1707\text{cm}^{-1}$ 、 $1623\text{cm}^{-1}$ 、 $1431\text{cm}^{-1}$ 、 $1351\text{cm}^{-1}$ 、 $1318\text{cm}^{-1}$ 、 $1105\text{cm}^{-1}$ 、 $1045\text{cm}^{-1}$ 、 $874\text{cm}^{-1}$  处有特定的红外吸收谱带。

4. 权利要求 1 或 2 所述的盐酸莫西沙星 H 晶型,其特征在于,差示热分析图谱中在  $243.89^{\circ}\text{C}$  附近为最大热熔温度。

5. 权利要求 1 或 2 所述的盐酸莫西沙星 H 晶型,其特征在于,含水量为 2.5 ~ 4.5 重量%。

6. 权利要求 5 所述的盐酸莫西沙星 H 晶型,其特征在于,含水量为 3.0 ~ 4.0 重量%。

7. 权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述盐酸莫西沙星 H 晶型的制备方法,包括如下步骤:

(1) 将莫西沙星游离碱加入到 2 ~ 15 倍低级醇的水溶液中,这里,所述 2 ~ 15 倍为低级醇的水溶液与莫西沙星游离碱的体积重量比;所述的低级醇选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、和乙二醇中的一种或多种;

(2) 加热至  $50 \sim 100^{\circ}\text{C}$  溶解,保温,滴加 1 ~ 5 当量的浓盐酸;

(3) 维持  $50 \sim 100^{\circ}\text{C}$  搅拌 0.5 ~ 3 小时,有固体析出,滴加 3 ~ 10 倍的丙酮,这里,所述 3 ~ 10 倍为丙酮与莫西沙星游离碱的体积重量比;

(4) 降温至 0 ~ 30℃ 充分析晶, 过滤, 滤饼以 0.5-1.5 倍的丙酮洗涤, 这里, 所述 0.5-1.5 倍为丙酮与莫西沙星游离碱的体积重量比;

(5) 取滤饼于 30 ~ 80℃ 下减压干燥不超过 8 小时, 真空度 -0.08MPa ~ 0.095MPa, 即得盐酸莫西沙星 H 晶型。

8. 含有权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述盐酸莫西沙星 H 晶型的药物组合物。

9. 权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述盐酸莫西沙星 H 晶型在制备抗感染药物中的应用。

## 盐酸莫西沙星 H 晶型及其制备方法和药物组合物

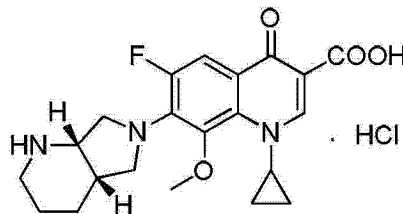
### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物技术领域,特别涉及一种盐酸莫西沙星的 H 晶型、及其制备方法和药物组合物。

### 背景技术

[0002] 盐酸莫西沙星,由拜耳公司开发,临床用于呼吸系统感染、生殖系统感染、皮肤软组织感染等的治疗。当前上市的剂型包括注射剂、滴眼液及口服片剂,其化学名称为 1-环丙基-7-([S,S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]-壬-8-基)-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮羧酸,结构式如下所示:

[0003]



盐酸莫西沙星结构式

[0004] 当前,与盐酸莫西沙星相关的晶型报道较多。例如:拜耳公司的中国专利 ZL96123220.X 公开了盐酸莫西沙星一水合物的新晶型。

[0005] Quimica Sintetica 公司在专利国际申请 W02008028959 中公开了盐酸莫西沙星的一种新晶型,该盐酸莫西沙星的晶型特征在于:在粉末 X 衍射图中显示的  $2\theta$  的特征峰位置为:8.1,9.8,15.2,17.7,22.6。该晶型的制备方法是:将盐酸莫西沙星粗品分散于甲醇/水的混合溶剂中,加热至回流,向混合液中加入丙酮并维持温度在 40-45°C;后冷却至 15-25°C 析晶,过滤,干燥至恒重即得。

[0006] Chemo Iberica, S, A 公司在专利国际申请 W02009087151 中公开了盐酸莫西沙星水合物的  $\alpha 1$  晶型和  $\alpha 2$  晶型。该盐酸莫西沙星水合物( $\alpha 1$  晶型)的特征在于:在粉末 X 衍射图中显示的  $2\theta$  的特征峰位置为:5.6,7.0,8.3,9.9,14.3,15.4,17.2,20.2,23.4,26.4,27.3,29.0;  $\alpha 2$  晶型的特征在于:在粉末 X 衍射图中显示的  $2\theta$  的特征峰位置为 5.7,7.1,8.4,10.2,14.4,16.9,19.1,21.5,26.3,27.2。

[0007] 另外,专利国际申请 W02004091619 公开了盐酸莫西沙星 III 晶型、W02005054240 公开了盐酸莫西沙星的 A 晶型和 B 晶型、W02007010555 公开了盐酸莫西沙星的 X 晶型和 Y 晶型。

### 发明内容

[0008] 通过对以上晶型的稳定性、吸湿性、流动性进行研究,本发明人惊奇地发现了一种盐酸莫西沙星的新晶型,将其命名为 H 晶型,该晶型的 X-射线粉末衍射图与现有晶型相比,具有明显差异,且其质量更稳定,制备工艺简单,易于实现工业化生产。

[0009] 本发明的目的在于提供一种盐酸莫西沙星的新晶型,即 H 晶型。

[0010] 本发明的第二个目的在于提供一种盐酸莫西沙星 H 晶型的制备方法。

[0011] 本发明的第三个目的在于提供一种含有盐酸莫西沙星 H 晶型的药物组合物。

[0012] 本发明的第四个目的在于提供盐酸莫西沙星 H 晶型的用途。

[0013] 具体地说,本发明提供了一种盐酸莫西沙星的新晶型,即 H 晶型,其特征在于,以粉末 X 射线衍射图表征,使用具有铜对阴极的衍射计进行测定,以布拉格  $2\theta$  角、和相对强度表示,所述相对强度以最强射线的百分数表示,该衍射图包括下列相对强度大于 20 的衍射峰:5.89、10.15、17.47 和 29.25。

[0014] 在本发明一种优选的实施方案中,本发明提供了一种盐酸莫西沙星的 H 晶型,其特征在于,以粉末 X 射线衍射图表征,使用具有铜对阴极的衍射计进行测定,以布拉格  $2\theta$  角、和相对强度表示,所述相对强度以最强射线的百分数表示,该衍射图包括下列相对强度大于 20 的衍射峰:

[0015]  $2\theta$  为 5.89,相对强度为 41; $2\theta$  为 10.15,相对强度为 22; $2\theta$  为 17.47,相对强度为 100;和  $2\theta$  为 29.25,相对强度为 25。

[0016] 在本发明一种更优选的实施方案中,本发明提供了一种盐酸莫西沙星的 H 晶型,其特征在于,以下列的粉末 X 射线衍射图表征,使用具有铜对阴极的衍射计进行测定,以晶面间距  $d$ 、布拉格  $2\theta$  角、和相对强度表示,所述相对强度以最强射线的百分数表示:

[0017]

| 序号 | $2\theta$ 角 ( $^{\circ}$ ) | $d$ ( $\text{\AA}$ ) | 强度 (%) |
|----|----------------------------|----------------------|--------|
| 1  | 5.89                       | 15.00                | 41     |
| 2  | 8.55                       | 10.33                | 12     |
| 3  | 10.15                      | 8.70                 | 22     |
| 4  | 11.65                      | 7.59                 | 13     |
| 5  | 17.47                      | 5.07                 | 100    |
| 6  | 24.55                      | 3.62                 | 12     |
| 7  | 27.51                      | 3.24                 | 17     |
| 8  | 29.25                      | 3.05                 | 25     |
| 9  | 38.73                      | 2.32                 | 11     |

[0018] 在一种特别优选的实施方案中,本发明提供了一种盐酸莫西沙星的 H 晶型,其特征在于,以下列的粉末 X 射线衍射图表征,如图 1 所示。

[0019] 在本发明的实施方案中,所述粉末 X 射线衍射图中的布拉格  $2\theta$  角数值为  $\pm 0.1^{\circ}$ 。

[0020] 在本发明的实施方案中,本发明提供了一种盐酸莫西沙星的 H 晶型,其特征在

于,其 KBr 压片法测得的红外光谱,在峰位置约为  $3527\text{cm}^{-1}$ 、 $3469\text{cm}^{-1}$ 、 $2964\text{cm}^{-1}$ 、 $2925\text{cm}^{-1}$ 、 $2890\text{cm}^{-1}$ 、 $1707\text{cm}^{-1}$ 、 $1623\text{cm}^{-1}$ 、 $1431\text{cm}^{-1}$ 、 $1351\text{cm}^{-1}$ 、 $1318\text{cm}^{-1}$ 、 $1105\text{cm}^{-1}$ 、 $1045\text{cm}^{-1}$ 、 $874\text{cm}^{-1}$  处有特定的红外吸收谱带。

[0021] 在本发明的实施方案中,本发明提供了一种盐酸莫西沙星的 H 晶型,其特征在于,差示热分析 (DSC) 图谱中在  $243.89^\circ\text{C}$  附近为最大热熔温度 (DTG-60H 测定仪,测试条件:  $30 \sim 400^\circ\text{C}$ ,升温速度  $10.00^\circ\text{C}/\text{min}$ ,氮气环境下)。

[0022] 在本发明的实施方案中,本发明提供的盐酸莫西沙星 H 晶型,其特征在于,含水量为  $2.5 \sim 4.5$  重量%,优选地,为  $3.0 \sim 4.0$  重量% (卡尔费休法测定)。

[0023] 另一个方面,本发明提供了上述盐酸莫西沙星 H 晶型的制备方法,包括如下步骤:

[0024] (1) 将莫西沙星游离碱加入到  $2 \sim 15$  倍 (V/W,以莫西沙星游离碱加入质量计) 低级醇的水溶液中;

[0025] (2) 加热至  $50 \sim 100^\circ\text{C}$  溶解,保温,滴加  $1 \sim 5$  当量的浓盐酸;

[0026] (3) 维持  $50 \sim 100^\circ\text{C}$  搅拌  $0.5 \sim 3$  小时,有固体析出,滴加  $3 \sim 10$  倍 (V/W,以莫西沙星游离碱加入质量计) 的丙酮;

[0027] (4) 降温至  $0 \sim 30^\circ\text{C}$  充分析晶,过滤,滤饼以  $0.5 \sim 1.5$  倍 (V/W,以莫西沙星游离碱加入质量计) 的丙酮洗涤;

[0028] (5) 取滤饼于  $30 \sim 80^\circ\text{C}$  下减压干燥不超过 8 小时,真空度  $-0.08\text{MPa} \sim 0.095\text{MPa}$ ,即得盐酸莫西沙星 H 晶型。

[0029] 在本发明的实施方案中,本发明提供的盐酸莫西沙星 H 晶型制备方法,优选地,步骤 (1) 所述的低级醇选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、和乙二醇中的一种或多种 (即两种以上);所述低级醇的水溶液含量为  $30 \sim 95$  体积%,最优选地,所述低级醇水溶液的含量为  $40 \sim 65$  体积%;所述低级醇的水溶液的加入量为莫西沙星游离碱的  $4 \sim 8$  倍 (V/W,以莫西沙星游离碱加入质量计)。

[0030] 在本发明的实施方案中,本发明提供的盐酸莫西沙星 H 晶型制备方法,优选地,步骤 (2) 所述的加热温度为  $55 \sim 75^\circ\text{C}$ ;所述的浓盐酸加入量为  $2 \sim 3.5$  当量。

[0031] 在本发明的实施方案中,本发明提供的盐酸莫西沙星 H 晶型制备方法,优选地,步骤 (3) 所述的搅拌时间为  $1 \sim 2$  小时。

[0032] 在本发明的实施方案中,本发明提供的盐酸莫西沙星 H 晶型制备方法,优选地,步骤 (3) 所述的丙酮加入量为  $4 \sim 6$  倍 (V/W,以莫西沙星游离碱加入质量计)。

[0033] 在本发明的实施方案中,本发明提供的盐酸莫西沙星 H 晶型制备方法,优选地,步骤 (4) 所述的降温温度为  $5 \sim 15^\circ\text{C}$ ;所述的丙酮加入量为  $1.0 \sim 1.2$  倍。

[0034] 在本发明的实施方案中,本发明提供的盐酸莫西沙星 H 晶型制备方法,优选地,步骤 (5) 所述的干燥温度为  $50 \sim 60^\circ\text{C}$ ;所述减压干燥的时间为  $3 \sim 8$  小时。

[0035] 在本发明的实施方案中,所述 W/V 为重量体积比,所述 V/W 为体积重量比, W/W 为重量比。

[0036] 第三方面,本发明提供了含有盐酸莫西沙星 H 晶型的药物组合物。本领域的技术人员在本发明的教导下,可以任何合适的给药途径来提供给病人有效剂量的按本发明的 H 晶型盐酸莫西沙星,例如:可以用作口服、注射或局部眼用,因此,本发明药物组合物的剂型包括但不限于胶囊、片剂、注射剂、颗粒剂、凝胶剂等。例如,本领域的技术人员可以参考

盐酸莫西沙星的上市剂型一片剂、氯化钠注射液和滴眼液,将本发明的盐酸莫西沙星 H 晶型药物组合物制成片剂,规格为 400mg,辅料可以采用微晶纤维素、一水乳糖、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、聚乙二醇、二氧化钛和氧化铁;氯化钠注射液,规格为 250ml :400mg,辅料为氯化钠、注射用水、可能还含有盐酸或氢氧化钠调节 pH 值,每瓶注射液包括 0.8% 的氯化钠和 400mg 莫西沙星, pH 值范围为 4.1 ~ 4.6 ;滴眼液,规格为 3ml :15mg,辅料为硼酸、氯化钠和纯化水,可能还含有盐酸或氢氧化钠调节溶液 pH 值至 6.8 左右。或者参考下列文献:中国专利 CN99813214. 5、CN200910212686. X、CN200410026561. 5、CN200510021739. 1、CN00811427. 7,或者医药导报 2006 年 11 月第 25 卷第 11 期董根山等研制盐酸莫西沙星滴眼液等。

[0037] 第四方面,本发明提供了盐酸莫西沙星 H 晶型可有效地用于呼吸系统感染、生殖系统感染、皮肤软组织感染等的治疗,包括用于患有上呼吸道感染的成年人,如急性鼻炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎,以及皮肤和软组织感染等的治疗。

[0038] 与现有技术相比,本发明提供的盐酸莫西沙星 H 晶型具有制备工艺简单、纯度高、产品稳定性优,易于实现工业化生产等优势。

#### 附图说明

[0039] 图 1 表示的是按本发明实施例 1 制备的盐酸莫西沙星 H 晶型的 X- 射线粉末衍射图。

[0040] 图 2 表示的是按本发明实施例 4 制备的盐酸莫西沙星 H 晶型的 X- 射线粉末衍射图。

[0041] 图 3 表示的是按本发明实施例 1 制备的 H 晶型盐酸莫西沙星的红外图谱 (IR)。

[0042] 图 4 表示的是按本发明实施例 1 制备的 H 晶型盐酸莫西沙星的热分析 (DSC) 图谱。

#### 具体实施方式

[0043] X- 射线粉末衍射测定条件:

[0044] 仪器型号 XRD-6000 粉末衍射仪

[0045] 测试条件:管压:40kv;管流:30mA;扫描方式:连续扫描;扫描速度:4.0deg/min。

[0046] 红外 (IR) 检测仪器及条件:仪器:岛津 FTIR-8400S 型, KBr 压片。

[0047] DSC 检测仪器及其检测条件:DTG-60H 测定仪;测试条件:30 ~ 400°C, 升温速度 10.00°C /min, 氮气环境下。

[0048] 通过以下实施例具体地说明本发明的实施方案,但是本发明不受以下实施例的限制:

[0049] 实施例 1

[0050] 将 360g 莫西沙星 (参照专利 ZL93121757. 1 制得莫西沙星,下同) 悬浮于 2160ml 45 体积% 的乙醇水溶液中,加热到 70°C 溶解,保温 70°C 滴加 218g 浓盐酸,滴毕,搅拌 1 小时,有固体析出。于 70°C 下滴加 2160ml 丙酮。滴毕,降温到 5 ~ 10°C 充分搅拌析晶 2 小时,过滤,滤饼以 360ml 丙酮洗涤。后于 50 ~ 60°C 减压 (真空度: -0.08MPa ~ 0.095MPa) 干燥 6 小时,得 H 晶型盐酸莫西沙星 320g, HPLC 纯度 99.8%, 水份含量为 3.82%。所得盐酸莫西沙星的 X 射线粉末衍射数据如图 1 所示

[0051] 盐酸莫西沙星纯度检测的条件与方法（下同）：

[0052] 色谱条件：色谱柱：250\*4.6mm, 5 $\mu$ m, 封端苯基柱，以甲醇-磷酸盐缓冲液（0.5g 四丁基硫酸氢铵、1.0g 磷酸二氢钾、3.4g 磷酸，加水稀释至 1000ml）（30:70）为流动相，柱温 35℃，检测波长为 293nm，流速为 1.0ml/min。

[0053] 检测方法：取本品适量，加稀释剂溶解并稀释制成每 1ml 中约含 0.5mg 的溶液，作为供试品溶液；再精密量取供试品溶液 10  $\mu$ l，注入液相色谱仪，记录色谱图。按面积归一化法计算主峰纯度。

[0054] 盐酸莫西沙星 H 晶型水分含量测定方法（中国药典，2010 二部附录 VIII M 第一法，下同）：

[0055] 仪器：电子天平，水分测定仪

[0056] 试验操作过程

[0057] 标定：加入无水甲醇于反应杯中，以淹没电极裸露端即可。开动电磁搅拌器，用卡尔·费休试剂滴定甲醇中的水份，滴定至终点（不记录卡尔·费休试剂的体积）。取适量水（0.01 ~ 0.02g），精密称定，置于反应杯中，用卡尔·费休试剂滴定至终点，然后按下式计算卡尔·费休试剂的水当量 T(g/ml)，平行试验三次，以连续三次的平均值作为最终的滴定度（三次标定的滴定度应在  $\pm 1.0\%$  内）。

$$[0058] \quad F = \frac{m \times 1000}{V} (\text{mg/ml})$$

[0059] 式中：

[0060] m——加入水的重量 g；

[0061] V——滴定消耗卡尔·费休试剂的体积，ml；

[0062] F——— 每 1ml 卡尔·费休氏液相当于水的质量，mg。

[0063] 样品测定：继续加入无水甲醇于反应杯中，以淹没电极裸露端即可。用卡尔·费休试剂滴定至终点，取样品约 1.0g，精密称定，迅速将试样倾入反应杯中，用卡尔·费休试剂滴定至终点。样品平行测定三次，水分含量按下式计算：

[0064]

$$\text{水分含量} = \frac{V \times F}{m \times 1000} \times 100$$

[0065] 式中：

[0066] 式中：V—— 供试品所消耗卡尔·费休氏液的体积，ml

[0067] F—— 每 1ml 卡尔·费休氏液相当于水的质量，mg

[0068] m—— 供试品重量；g

[0069] 实施例 2

[0070] 将 360g 莫西沙星悬浮于 2160ml 65 体积%的甲醇水溶液中，加热到 60 ~ 65℃ 溶解，维持 60 ~ 65℃ 滴加 202g 浓盐酸，滴毕，搅拌 1 小时，有固体析出。于 60 ~ 65℃ 下滴加 2160ml 丙酮。滴毕，降温到 10℃ 充分搅拌析晶 2 小时，过滤，滤饼以 360ml 丙酮洗涤。收集固体，50 ~ 60℃ 减压（真空度：-0.08MPa ~ 0.095MPa）干燥 6 小时，得 H 晶型盐酸莫西沙星 318g，HPLC 纯度 99.6%，水分含量 3.95%。所得盐酸莫西沙星 H 晶型，使用具有铜对阴



极的衍射计进行测定,以布拉格  $2\theta$  角、和相对强度表示,所述相对强度以最强射线的百分数表示,该衍射图包括下列相对强度大于 20 的衍射峰: $2\theta$  为 5.89,相对强度为 41; $2\theta$  为 10.16,相对强度为 22; $2\theta$  为 17.49,相对强度为 100;和  $2\theta$  为 29.27,相对强度为 25。

[0071] 实施例 3

[0072] 将 360g 莫西沙星悬浮于 2160ml 50 体积%的异丙醇水溶液中,加热到  $50 \sim 55^\circ\text{C}$  溶解,维持  $50 \sim 55^\circ\text{C}$  滴加 202g 浓盐酸,滴毕,搅拌 1 小时,有固体析出。于  $50 \sim 55^\circ\text{C}$  下滴加 2160ml 丙酮。滴毕,降温到  $10^\circ\text{C}$  充分搅拌析晶 2 小时,过滤,滤饼以 360ml 丙酮洗涤。收集固体, $50 \sim 60^\circ\text{C}$  减压(真空度:  $-0.08\text{MPa} \sim 0.095\text{MPa}$ ) 干燥 6 小时,得 H 晶型盐酸莫西沙星 318g, HPLC 纯度 99.6%,水分含量 3.94%。使用具有铜对阴极的衍射计进行测定,以布拉格  $2\theta$  角、和相对强度表示,所述相对强度以最强射线的百分数表示,该衍射图包括下列相对强度大于 20 的衍射峰: $2\theta$  为 5.90,相对强度为 40; $2\theta$  为 10.15,相对强度为 22; $2\theta$  为 17.49,相对强度为 100;和  $2\theta$  为 29.28,相对强度为 25。

[0073] 实施例 4

[0074] 将 360g 莫西沙星悬浮于 2160ml 50 体积%的叔丁醇水溶液中,加热到  $50 \sim 55^\circ\text{C}$  溶解,维持  $50 \sim 55^\circ\text{C}$  滴加 205g 浓盐酸,滴毕,搅拌 1 小时,有固体析出。于  $50 \sim 55^\circ\text{C}$  下滴加 2160ml 丙酮。滴毕,降温到  $10^\circ\text{C}$  充分搅拌析晶 2 小时,过滤,滤饼以 360ml 丙酮洗涤。收集固体, $50 \sim 60^\circ\text{C}$  减压(真空度:  $-0.08\text{MPa} \sim 0.095\text{MPa}$ ) 干燥 6 小时,得 H 晶型盐酸莫西沙星 318g, HPLC 纯度大于 99.7%,水分含量 3.98%。所得盐酸莫西沙星 H 晶型的粉末衍射图形如附图 2 所示。

[0075] 实施例 5 盐酸莫西沙星片剂(以 1000 片为例)

[0076]

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| 盐酸莫西沙星(实施例 1 得到 H 晶型产品) | 436.8g |
| 微晶纤维素                   | 120.0g |
| 预交化淀粉                   | 46.0g  |
| 交联羧甲基纤维素钠               | 50.0g  |
| 硬脂酸镁                    | 4.0g   |
| 0.6%羟丙甲纤维素溶液            | 适量     |

[0077] 制备工艺:

[0078] 称取处方量盐酸莫西沙星、微晶纤维素、预交化淀粉和部分交联羧甲基纤维素钠,过筛,混合均匀;

[0079] 加入适量的 0.6%羟丙甲纤维素溶液湿法制软材,软材过筛制粒,烘干,整粒;

[0080] 加入剩余量的交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁,混合均匀;

[0081] 压片,片重约 700mg,片重差异控制在  $\pm 5\%$  的范围内,片硬度 12Kg 左右;

[0082] 用欧巴代包衣液包衣,包衣增重 3%左右。

[0083] 实施例 6 盐酸莫西沙星胶囊(以 1000 粒为例)

[0084]

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| 盐酸莫西沙星（实施例 2 得到 H 晶型产品） | 436.8g |
| 微晶纤维素                   | 145.0g |
| 预交化淀粉                   | 46.0g  |
| 交联羧甲基纤维素钠               | 25.0g  |
| 硬脂酸镁                    | 4.0g   |
| 1%羟丙甲纤维素溶液              | 适量     |

[0085] 制备工艺：

[0086] 称取处方量盐酸莫西沙星、微晶纤维素、预交化淀粉和部分交联羧甲基纤维素钠，过筛，混合均匀；

[0087] 加入适量的 1%羟丙甲纤维素溶液湿法制软材，软材过筛制粒，烘干，整粒；

[0088] 加入剩余量的交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁，混合均匀；

[0089] 胶囊填充，粒重约 700mg，粒重差异控制在 ±5% 的范围内。

[0090] 实施例 7 盐酸莫西沙星氯化钠注射液（以 1000 瓶为例）

[0091] 盐酸莫西沙星（实施例 3 得到 H 晶型产品） 436.8g

[0092] 氯化钠 2000.0g

[0093] 注射用水加至 250.0L

[0094] 制备工艺：

[0095] 称取处方量盐酸莫西沙星和氯化钠，加入 90% 处方量的注射用水，搅拌使原辅料完全溶解，用 0.1M 盐酸溶液或 0.1M 氢氧化钠溶液调节溶液的 pH 值至 4.4 左右，加入 0.1% (W/V) 的针用活性炭，搅拌 20min ~ 30min，用 4 μm 的钛棒循环脱碳过滤；

[0096] 补加注射用水至全量，搅匀；

[0097] 药液再经 0.45 μm 和 0.22 μm 筒式过滤器精滤；

[0098] 灌装，每瓶灌装 250ml；

[0099] 121℃ 湿热灭菌 20 分钟。

[0100] 实施例 8 盐酸莫西沙星滴眼液（以 10000 瓶为例）

[0101]

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| 盐酸莫西沙星（实施例 3 得到 H 晶型产品） | 163.5g |
| 氯化钠                     | 255.0g |
| 羟丙乙酯                    | 9.0g   |
| 注射用水加至                  | 30.0L  |

[0102] 制备工艺：

[0103] 称取处方量盐酸莫西沙星、氯化钠和羟丙乙酯，加入 90% 处方量的注射用水，搅拌使原辅料完全溶解，用 0.1M 盐酸溶液或 0.1M 氢氧化钠溶液调节溶液的 pH 值至 6.8 左右，加入 0.1% (W/V) 的针用活性炭，搅拌 20min ~ 30min，用 4 μm 的钛棒循环脱碳；

[0104] 补加注射用水至全量, 搅匀;

[0105] 药液再经 0.45  $\mu\text{m}$  和 0.22  $\mu\text{m}$  筒式过滤器精滤;

[0106] 100 $^{\circ}\text{C}$  流通蒸汽灭菌 30min;

[0107] 无菌灌装, 每瓶灌装 3ml。

[0108] 实施例 9 稳定性考察

[0109] 吸湿性考察

[0110] 为了考察本发明盐酸莫西沙星 H 晶型稳定性, 我们按专利 CN1160052A 制备 II 晶型、按专利 WO2004091619 制备 III 晶型、按专利 WO2005054240 分别制备 A 和 B 晶型、按专利 WO2007010555 分别制备 X 和 Y 晶型, 另取本发明实施例 2 所得的 H 晶型, 将这几种晶型暴露在 25 $^{\circ}\text{C}$  和 50% 的相对湿度环境下, 考察其吸湿性。实验结果如下:

[0111]

| 晶型     | 含水量 (%) |       |       |       |       |       |
|--------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        | 0 小时    | 2 小时  | 4 小时  | 8 小时  | 16 小时 | 32 小时 |
| H 晶型   | 3.92%   | 3.93% | 3.93% | 3.95% | 3.96% | 3.96% |
| II 晶型  | 3.95%   | 4.02% | 4.05% | 4.11% | 4.12% | 4.11% |
| III 晶型 | 0.18%   | 1.06% | 1.74% | 1.92% | 2.11% | 2.34% |
| A 晶型   | 1.02%   | 1.15% | 1.28% | 1.30% | 1.42% | 1.45% |
| B 晶型   | 0.22%   | 1.24% | 1.62% | 1.88% | 1.97% | 2.12% |
| X 晶型   | 0.15%   | 0.94% | 1.35% | 1.89% | 2.22% | 2.54% |
| Y 晶型   | 3.78%   | 3.94% | 4.22% | 4.36% | 4.41% | 4.42% |

[0112] 从表中实验数据可以看出, III 晶型、A 晶型、B 晶型和 X 晶型在试验条件下吸湿较快, II 晶型和 Y 晶型也略有吸湿性, 本发明实施例 2 所得的晶型, 即 H 晶型 32 小时吸湿 0.04%, 明显低于其他晶型, 所以本发明晶型在吸湿性方面较其他晶型有所改善。

[0113] 失水性考察

[0114] 为了进一步考察本发明所得的 H 晶型盐酸莫西沙星的稳定性, 我们将七种晶型 (晶型来源同上) 密封保存在 40 $^{\circ}\text{C}$  的环境下, 分别于 0 月、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月测定其含水量, 结果如下所示:

[0115]

| 晶型    | 含水量 (%) |       |       |       |       |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|
|       | 0 月     | 1 个月  | 2 个月  | 3 个月  | 6 个月  |
| H 晶型  | 3.92%   | 3.91% | 3.93% | 3.91% | 3.92% |
| II 晶型 | 3.95%   | 3.93% | 3.94% | 3.92% | 3.90% |

[0116]

|        |       |       |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| III 晶型 | 0.18% | 0.22% | 0.25% | 0.31% | 0.35% |
| A 晶型   | 1.02% | 1.05% | 1.16% | 1.18% | 1.25% |
| B 晶型   | 0.22% | 0.24% | 0.25% | 0.34% | 0.44% |
| X 晶型   | 0.15% | 0.21% | 0.25% | 0.36% | 0.55% |
| Y 晶型   | 3.78% | 3.77% | 3.75% | 3.73% | 3.70% |

[0117] 本发明所得盐酸莫西沙星 H 晶型实验 6 个月水含量基本不变；II 晶型和 Y 晶型实验 6 个月略有失水；III 晶型、A 晶型、B 晶型和 X 晶型具有一定的吸水性。因此，本发明的盐酸莫西沙星晶型在失水性方面较其他晶型有明显的优势。

[0118] 光稳定性考察

[0119] 为了考察本发明所得盐酸莫西沙星 H 晶型对光的稳定性，我们分别取实施例 2 所得 H 晶型、II 晶型和 Y 晶型（晶型来源同上）进行了光照实验，结果如下所示：

[0120]

| 晶型    | 0 小时 |        | 24 小时 |        | 48 小时 |        |
|-------|------|--------|-------|--------|-------|--------|
|       | 颜色   | 纯度     | 颜色    | 纯度     | 颜色    | 纯度     |
| H 晶型  | 浅黄色  | 99.93% | 浅黄绿色  | 99.90  | 浅黄绿色  | 99.85% |
| II 晶型 | 浅黄色  | 99.92% | 浅黄绿色  | 99.85% | 黄绿色   | 99.65% |
| Y 晶型  | 浅黄色  | 99.89% | 黄绿色   | 99.67% | 橙色    | 99.36% |

[0121] 实验结果表明，H 晶型盐酸莫西沙星在光照 48 小时时颜色变为浅黄绿色，纯度略降低 0.08%。II 晶型光照 48 小时，颜色变为黄绿色，纯度降低 0.27%。Y 晶型经 48 小时光照后，颜色变为橙色，纯度降低 0.53%。因此，H 晶型对光的稳定性明显优于 II 晶型和 Y 晶型。

[0122] 对酸、碱、强氧化剂及热稳定性考察

[0123] 为了考察本发明的 H 晶型盐酸莫西沙星对酸、碱、强氧化剂和高温条件的稳定性，我们将 H 晶型、II 晶型和 Y 晶型在 0.1mol/L 盐酸溶液放置 3 小时、在 0.1mol/L 氢氧化钠

溶液放置 3 小时、双氧水中放置 3 小时、105℃下干燥 5 小时,实验结果如下所示:

[0124]

| 处理方法                   | H 晶型   | II 晶型  | Y 晶型   |
|------------------------|--------|--------|--------|
| 处理前                    | 99.93% | 99.92% | 99.89% |
| 0.1mol/L 盐酸溶液放置 3 小时   | 99.94% | 99.92% | 99.90% |
| 0.1mol/L 氢氧化钠溶液放置 3 小时 | 99.92% | 99.84% | 99.60% |
| 双氧水中放置 3 小时            | 99.87% | 99.70% | 99.62% |
| 105℃下干燥 5 小时           | 99.85% | 99.63% | 99.65% |

[0125] 结果表明,H 晶型在酸性、碱性、强氧化剂及高温条件下的稳定性明显优于 II 晶型和 Y 晶型。

[0126] 实施例 10

[0127] 流动性考察

[0128] 为了考察本发明的盐酸莫西沙星 H 晶型产品的流动性,我们分别取盐酸莫西沙星 H 晶型、II 晶型和 Y 晶型(晶型来源同上),测其堆密度和休止角,结果如下所示:

[0129]

| 晶型    | 堆密度        | 休止角   |
|-------|------------|-------|
| H 晶型  | 0.6913g/ml | 50.2° |
| II 晶型 | 0.7089g/ml | 49.8° |
| Y 晶型  | 0.6748g/ml | 52.4° |

[0130] 试验结果表明,H 晶型的堆密度和休止角与 II 晶型基本一致,二者均优于 Y 晶型,也即 H 晶型的流动性与 II 晶型基本一致,优于 Y 晶型。

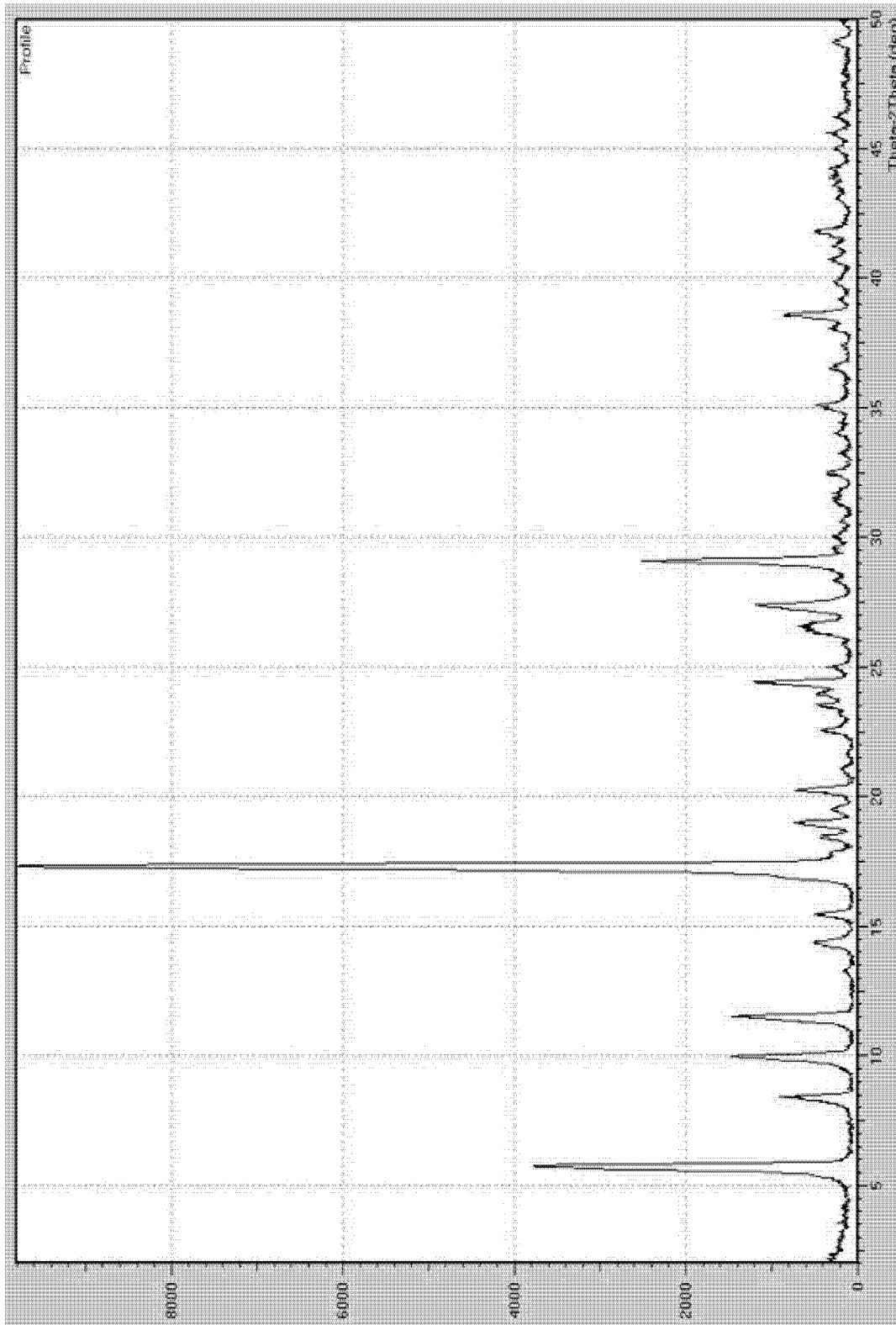


图 1

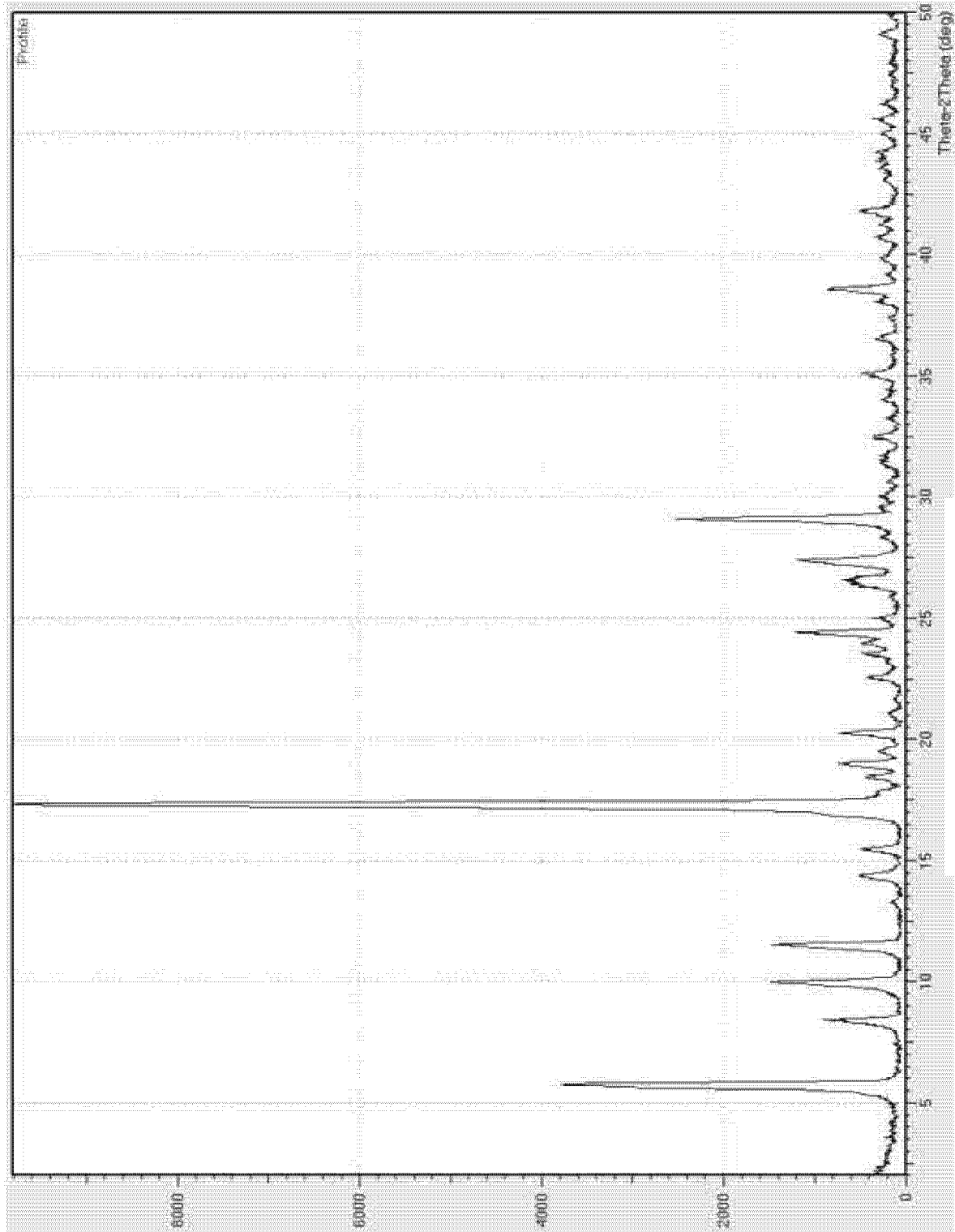


图 2

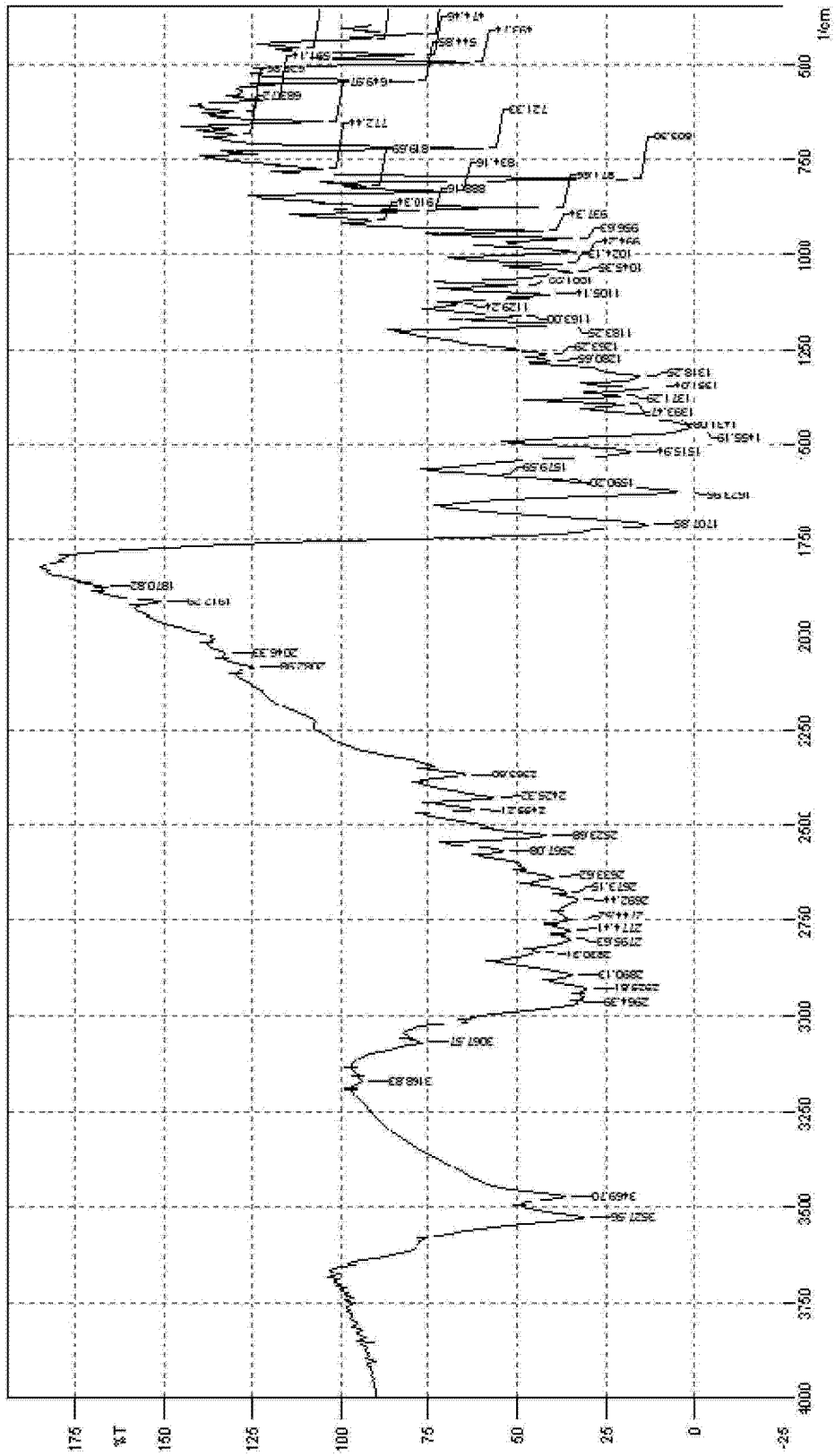


图 3



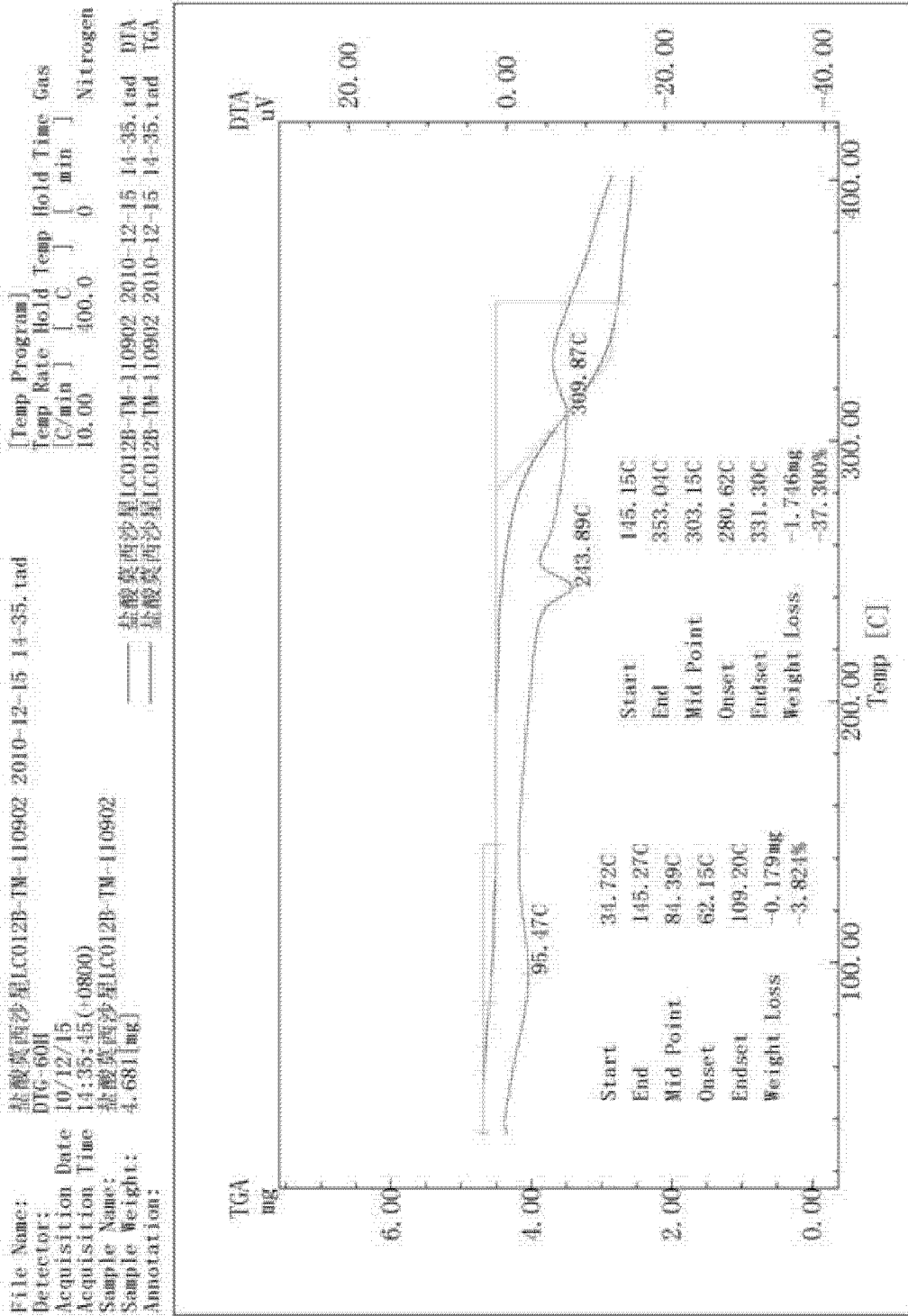


图 4