



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104817557 B

(45)授权公告日 2017.05.31

(21)申请号 201510156554.5

(22)申请日 2015.04.03

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104817557 A

(43)申请公布日 2015.08.05

(66)本国优先权数据
201410135336.9 2014.04.04 CN

(73)专利权人 江苏天一时制药有限公司
地址 225300 江苏省泰州市药城大道1号G
08厂房

(72)发明人 傅雪琦 沈羽君

(74)专利代理机构 北京华科联合专利事务所
(普通合伙) 11130

代理人 孟旭 王为

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

审查员 蒋薇薇

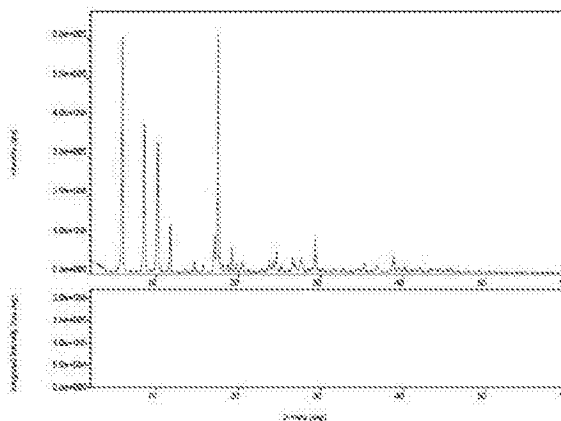
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54)发明名称

一种盐酸莫西沙星的稳定晶型及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种盐酸莫西沙星的新晶型及其制备方法。将无水盐酸莫西沙星或盐酸莫西沙星水合物或二者的混合物加入到碳数不大于4、羟基数不大于3的醇和水的混合溶剂中,加热至溶清,停止加热,分步冷却、搅拌析晶,过滤后抽干,湿品烘至水分含量符合规定值,得到一种新的盐酸莫西沙星晶型T2。本发明制备新晶型的结晶工艺流程简捷,成本低,收率高。本发明制备的盐酸莫西沙星新晶型稳定性好,便于贮存和运输。



1. 一种盐酸莫西沙星晶型T2的制备方法,其特征在于,所述盐酸莫西沙星晶型T2具有如图2所示的粉末X-射线衍射图,所述制备方法步骤如下:

将无水盐酸莫西沙星或盐酸莫西沙星水合物或二者的混合物加入到碳数不大于4、羟基数不大于3的醇和水的混合溶剂中,加热至溶清,停止加热,分步冷却、搅拌析晶,过滤后抽干,湿品干燥,得到盐酸莫西沙星晶型T2,

其中,所述分步冷却、搅拌析晶方法为,降温至40~53℃间搅拌析晶1~10h,直接过滤或再降温养晶后过滤;

其中,所述碳数不大于4、羟基数不大于3的醇为甲醇、乙醇、1-丙醇、1,3-丙二醇中的一种或几种的任意比例的混合醇,所述碳数不大于4、羟基数不大于3的醇与水的体积比范围为1:1~4:1;1重量份(g)的盐酸莫西沙星,投入3~8体积份(ml)的碳数不大于4、羟基数不大于3的醇与水的混合溶剂;

其中,所述溶清温度在60~100℃之间;

其中,所述干燥为40~100℃下真空干燥,干燥至水分含量为1.0%~4.0%。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,加热至溶清的温度为混合溶剂中低沸点溶剂的回流温度。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,湿品干燥条件为55~80℃下真空干燥至水分含量为1.0%~4.0%。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤如下:将盐酸莫西沙星加入到乙醇和水的混合溶剂中,其中每投入盐酸莫西沙星1g,对应投入乙醇4.9ml、水1.6ml;加热至78~80℃溶清,停止加热,搅拌冷却至53℃,保持53℃养晶2h,再降温至0~20℃养晶,过滤后抽干,湿品烘至水分含量符合规定值,得到盐酸莫西沙星晶型T2。

一种盐酸莫西沙星的稳定晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种盐酸莫西沙星的稳定晶型的制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸莫西沙星是德国拜耳公司研制的第四代氟喹诺酮类药物,化学名为1-环丙基-6-氟-7-([S,S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉甲酸盐(图1)。本品于1999年9月首次在德国上市,同年12月在美国上市,用于治疗急性鼻窦炎、慢性支气管炎的急性发作、社区获得性肺炎,以及无并发症的皮肤感染和皮肤软组织感染。本品特点是几乎没有光敏反应,是治疗呼吸道感染较好的药物。

[0003] 盐酸莫西沙星是一种多晶型的物质,不同的结晶溶剂、结晶方式、干燥方式等,均可能会引起晶型不同。专利US5849752公开了盐酸莫西沙星I、II两种不同晶型,描述了一种由无水盐酸莫西沙星晶型I在乙醇/水中转变为一水合盐酸莫西沙星新晶型II的方法,并比较了无水物和一水合物晶型在红外光谱(IR)、X射线衍射图谱(XRD)、热重损失等方面的异同点。

[0004] 专利W02004/091619公开了一种无水盐酸莫西沙星新晶型III及其制备方法,并通过粉末X射线图谱、固态¹³C-NMR图谱、IR光谱、差示热量扫描(DSC)及热重确认其结构。

[0005] W02005/054240公开了无水盐酸莫西沙星的新晶型A和B。通过将无水盐酸莫西沙星或一水合物盐酸莫西沙星溶解在一个合适的溶剂(如乙醇、异丙醇),回流一段时间后冷却,得到新晶型A;如果将所得产物在醇中再次回流打浆,则产生新晶型B。这两种晶型结构分别经X射线衍射、IR光谱、差示热量扫描表征得以确认。

[0006] 专利W02007/010555公开了无水盐酸莫西沙星X、Y两种不同晶型的制备方法,并公开了由晶型Y转变成晶型X的方法。这两种新晶型均经粉末X射线衍射加以验证。

[0007] 专利W02008/059223描述了无水盐酸莫西沙星新晶型C的制备方法:将无水盐酸莫西沙星搅拌溶解在甲醇和三乙胺下,先部分浓缩,再加入甲醇,通过调节pH,冷却从甲醇中析出晶体,即得新晶型C。并提供了粉末X射线衍射图谱、IR光谱、拉曼光谱、DSC图谱确定结构。

[0008] 专利W02004/039804公开了无定形的盐酸莫西沙星无水物的粉末X射线衍射图谱和红外光谱,从XRD图上可知,其峰形宽大平滑,为无定形结构的典型。

[0009] 专利CN201110198620.7公开了一种无水盐酸莫西沙星新晶型F及其制备方法,其把盐酸莫西沙星粗品、水、乙醇混合溶解,溶解后趁热过滤,乙醇洗涤后收集滤液于结晶瓶中滴加无水乙醇养晶,养晶结束后过滤用无水乙醇洗涤滤饼,将所得盐酸莫西沙星湿粉投入结晶瓶中,加入无水乙醇和浓盐酸再次养晶,养晶结束,过滤用无水乙醇洗涤滤饼,湿粉真空干燥、得无水盐酸莫西沙星新晶型F。并提供了粉末X射线衍射图谱、IR光谱等确定其结构。

[0010] 由此可见,盐酸莫西沙星晶型受制备条件的影响很大,不同的制备方法可能得到不同的晶型。

[0011] 药物的多晶型与它们的药理活性有着直接的关系。不同的晶体形式,晶体的颗粒大小、硬度、熔点也会不同。盐酸莫西沙星也是如此,因此提供稳定性好,便于生产、运输和贮存的晶型有利于盐酸莫西沙星的使用。

发明内容

[0012] 本发明公开了一种盐酸莫西沙星新晶型T2及其制备方法。

[0013] 本发明的技术方案是:

[0014] 一种盐酸莫西沙星晶型T2,其特征在于,具有基本上如图2所示的粉末X-射线衍射图。

[0015] 一种新的盐酸莫西沙星晶型T2制备方法为,将无水盐酸莫西沙星或盐酸莫西沙星水合物或二者的混合物加入到碳数不大于4、羟基数不大于3的醇和水的混合溶剂中,加热至溶清,停止加热,分步冷却、搅拌析晶,得到盐酸莫西沙星晶型T2;优选搅拌析晶后,过滤、抽干,湿品烘至水分含量符合规定值。

[0016] 一种新的盐酸莫西沙星晶型T2制备方法中,分步冷却、搅拌析晶操作为,降温至40~60℃间,搅拌析晶1~10h,直接过滤或再降温养晶。

[0017] 一种新的盐酸莫西沙星晶型T2制备方法中,所用碳数不大于4、羟基数不大于3的醇为甲醇、乙醇、1-丙醇、1,3-丙二醇中的一种或几种的任意比例的混合醇。

[0018] 一种新的盐酸莫西沙星晶型T2制备方法中,所用碳数不大于4、羟基数不大于3的醇与水的体积比范围为1:1~4:1;无水盐酸莫西沙星或盐酸莫西沙星水合物或二者的混合物以盐酸莫西沙星计算,1重量份(g)的盐酸莫西沙星,投入3~8体积份(ml)的碳数不大于4、羟基数不大于3的醇与水的混合溶剂。

[0019] 一种新的盐酸莫西沙星晶型T2制备方法中,加热至溶清的温度在60~100℃之间,优选在低沸点溶剂的回流温度下进行。

[0020] 一种新的盐酸莫西沙星晶型T2制备方法中,干燥条件为40~100℃下真空干燥,干燥至水分含量为1.0%~4.0%,得到盐酸莫西沙星晶型T2。

[0021] 一种新的盐酸莫西沙星晶型T2制备方法中,干燥条件为55~80℃下真空干燥,干燥至所得晶型水分含量为1.0%~4.0%。

[0022] 一种新的盐酸莫西沙星晶型T2制备方法中,优选条件为,将无水盐酸莫西沙星或盐酸莫西沙星水合物或二者的混合物加入到乙醇(ml):水(ml):溶质(g)=4.9:1.6:1的溶剂中,加热至78~80℃溶清,停止加热,搅拌冷却至53℃,保持53℃养晶2h,降温至0~20℃养晶,过滤后抽干,湿品烘至水分含量符合规定值,得到一种盐酸莫西沙星晶型T2。

[0023] 所述一种新的盐酸莫西沙星晶型T2,可用于制备盐酸莫西沙星口服药物制剂,所述盐酸莫西沙星口服药物可以是片剂、胶囊剂、颗粒剂型等。当制备片剂时,可以任选地对该片剂的素片进行包衣,对于素片的包衣来说,可以使用药学领域常用的包衣制剂,如以各种羟丙基甲基纤维素(HPMC)和/或聚乙二醇为基础,此外该包衣还可以含有常规的色素、例如二氧化钛或氧化铁红。

[0024] 所述药物制剂还含有药学上可接受量的药用赋形剂,包括稀释剂、崩解剂、润滑剂等,如淀粉、糊精、预胶化淀粉、微晶纤维素、羧甲淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、微粉硅胶、硬脂酸镁、乳糖等。其中,乳糖在本发明中不是必需的。

[0025] 上述盐酸莫西沙星口服药物制剂的可以常规制剂方法制备。

[0026] 本发明的有益效果为：本发明制备新晶型的工艺流程简捷，成本低，收率高。本发明制备的盐酸莫西沙星新晶型稳定，便于贮存和运输。本发明制备的盐酸莫西沙星新晶型具有较好的稳定性，其口服药物制剂制备过程中，特别是在制粒以及压片或充填胶囊过程中保持物理性质稳定，单剂量制剂所含盐酸莫西沙星差异小。制备的盐酸莫西沙星口服制剂溶出迅速，长时间保存后也能保证质量，如片芯在室温下放置两年能保持质量不变，硬度无显著改变、溶出度均保持在90%以上。尤其突出的是，所制备的盐酸莫西沙星原料药新晶型流动性良好，可不经制粒、添加适量赋形剂后，直接用于胶囊灌装，大大缩短制剂生产过程，降低生产成本。

[0027] 由下表稳定性数据可知，本晶型对光、热、湿稳定。

[0028]

测定条件	测定时间(天)	含量(%)	单一杂质(%)	总杂质(%)	外观
强光	0	99.82	0.03%	0.05%	浅黄色固体
强光	5	99.80	0.03%	0.05%	浅黄色固体
强光	10	99.80	0.03%	0.06%	浅黄色固体
高温	0	99.82	0.03%	0.05%	浅黄色固体
高温	5	99.83	0.03%	0.06%	浅黄色固体
高温	10	99.80	0.03%	0.06%	浅黄色固体
高湿	0	99.82	0.03%	0.05%	浅黄色固体
高湿	5	99.76	0.03%	0.05%	浅黄色固体
高湿	10	99.72	0.03%	0.05%	浅黄色固体

[0029] 对所得晶型进行显微观测，图3的显微照片显示本晶型为棱晶，具有良好的流动性。

附图说明

[0030] 图1是盐酸莫西沙星结构式示图。

[0031] 图2是盐酸莫西沙星晶型T2的粉末X射线衍射(XRD)图。

[0032] 图3是盐酸莫西沙星晶型T2的光学显微照片(10×10)。

[0033] 图4是盐酸莫西沙星晶型T2的热重分析(TG)图。

[0034] 图5是盐酸莫西沙星晶型T2的高温烘至水分0.4%的X射线衍射(XRD)图。

具体实施方式

[0035] 如图2所示，本发明所述盐酸莫西沙星新晶型T2的X射线衍射图谱在 $2\theta = (^\circ, \pm 0.2)$ ：3.49, 5.919, 8.496, 8.572, 10.172, 10.52, 11.684, 13.483, 14.577, 15.702, 17.056, 17.5167, 18.046, 18.645, 19.160, 19.692, 20.440, 21.09, 22.719, 23.387, 23.721, 24.186, 24.507, 24.612, 25.178, 26.525, 26.82, 27.558, 27.822, 28.46, 28.92, 29.281, 30.17, 31.61, 32.65, 34.21, 34.59, 35.205, 36.00, 36.740, 38.24, 38.753, 39.266, 40.029, 40.85, 41.389, 41.992, 43.18, 44.414, 45.215, 45.660, 49.15处显示出特征衍射峰；其中八强峰位于 $2\theta = (^\circ, \pm 0.2)$ ：

5.919, 8.496, 8.572, 10.172, 11.684, 17.056, 17.5167, 29.281处;所述盐酸莫西沙星晶型T2按卡尔费休水分测定法测定,水分含量在1.0%~4.0%间,其热重分析曲线在170℃前,失重1.0%~4.0%。

[0036] 实施例1:在反应瓶中加入95%乙醇39ml,纯化水16ml,搅拌均匀,加入盐酸莫西沙星10g,搅拌升温至80℃,待完全溶解后停止加热,保持搅拌降温至室温53℃,搅拌养晶10h,过滤;湿品60℃真空干燥1h,卡尔费休法测得水分为2.78%,得盐酸莫西沙星新品型T2 7.1g;其XRD图、TG图与图2、图4一致。

[0037] 实施例2:在反应瓶中加入甲醇30ml,纯化水30ml,搅拌均匀,加入无水盐酸莫西沙星15g,搅拌升温至85℃,待完全溶解后停止加热,保持搅拌降温至40℃,搅拌养晶0.5h;再降温至20℃,搅拌养晶10h,过滤;湿品80℃真空干燥0.5h,卡尔费休法测得水分为2.90%,得盐酸莫西沙星新品型T2 8.9g;其XRD图与图2一致,TG图与图4基本一致。

[0038] 实施例3:在反应瓶中加入甲醇10ml,95%乙醇10ml,纯化水10ml,搅拌均匀,加入盐酸莫西沙星6g,搅拌升温至75℃,待完全溶解后停止加热,保持搅拌降温至45℃养晶2h,再冰水浴冷至0℃,搅拌养晶2.5h,过滤;湿品40℃真空干燥3.5h,卡尔费休法测得水分为3.02%,得盐酸莫西沙星新品型T2 4.2g;其XRD图与图2一致,TG图与图4基本一致。

[0039] 实施例4:在反应瓶中加入1,3-丙醇15ml,纯化水15ml,搅拌均匀,加入盐酸莫西沙星10g,搅拌升温至100℃,待完全溶解后停止加热,保持搅拌降温至60℃养晶3h,再冷至6℃,搅拌养晶3.0h,过滤;湿品40℃真空干燥10h,卡尔费休法测得水分为4.00%,得盐酸莫西沙星新品型T2 7.9g;其XRD图、TG图与图2、图4基本一致。

[0040] 实施例5:在反应瓶中加入1-丙醇64ml,纯化水16ml,搅拌均匀,加入盐酸莫西沙星10g,搅拌升温至60℃,待完全溶解后停止加热,保持搅拌降温至50℃养晶2h,再冰水浴冷至0℃,搅拌养晶1.0h,过滤;湿品100℃真空干燥5h,卡尔费休法测得水分为1.00%,得盐酸莫西沙星新品型T2 6.8g;其XRD图、TG图与图2、图4基本一致。

[0041] 实施例6:在反应瓶中加入乙醇30ml,纯化水30ml,搅拌均匀,加入盐酸莫西沙星20g,搅拌升温至78℃,待完全溶解后停止加热,保持搅拌降温至60℃,搅拌养晶10h;再降温至10℃,搅拌养晶2.0h,过滤;湿品80℃真空干燥0.5h,卡尔费休法测得水分为2.93%,得盐酸莫西沙星新品型T2 17.4g;其XRD图与图2一致,TG图与图4基本一致。

[0042] 实施例7:在反应瓶中加入乙醇128ml,纯化水32ml,搅拌均匀,加入盐酸莫西沙星20g,搅拌升温至60℃,待完全溶解后停止加热,保持搅拌降温至40℃,搅拌养晶1h;再降温至10℃,搅拌养晶2.0h,过滤;湿品60℃真空干燥0.5h,卡尔费休法测得水分为2.79%,得盐酸莫西沙星新品型T2 13.6g;其XRD图与图2一致,TG图与图4基本一致。高温干燥至水分约0.4%,XRD图如图5,与图2基本一致。

[0043] 实施例8:盐酸莫西沙星片剂的制备(使用T2晶型原料药)

	盐酸莫西沙星	437.6 mg (以无水物计)
	微晶纤维素	200.0 mg
[0044] 单剂量处方:	交联羧甲基纤维素钠	9.0mg
	硬脂酸镁	6.0mg
	HPMC (90SH 100)	4.5mg
	总重	657.1 mg

[0045] 制备方法:依上述处方,取原、辅料(除硬脂酸镁和HPMC外)充分混合均匀,用1.0%

的HPMC水溶液制颗粒,干燥后加入硬脂酸镁混匀,得总混颗粒,测定颗粒休止角小于30°(颗粒流动性良好,适宜用于压片),压片,片重差异小,得素片。共制备1万片。制备的素片片芯可常规包衣,也可不包衣直接采用避光密封包装。相关测定数据如下表:

项目	结果
原料药休止角	38.7°
颗粒、总混后颗粒(压片用)休止角	29.0°
总混颗粒含量均匀度(方法:总混颗粒上、中、下各取三份,UV法测绝对含量,计算含量的RSD)	RSD=3.8%
[0046] 片量差异(依中国药典2010版二部附录I A【重量差异】检测):	每片重量与平均片重相比较,重量差异绝对值最大为3.2%,合格
硬度-3月	132g
硬度-24月	132g
溶出度-3月	99.4%
溶出度-24月	99.3%

[0047] 实施例9盐酸莫西沙星胶囊剂的制备(使用T2晶型原料药)

[0048] 单剂量处方:	盐酸莫西沙星	436.9mg (以无水物计)
	羟甲淀粉钠	100.0mg
	硬脂酸镁	6.2mg
	总量	543.1mg

[0049] 制备方法:依上述处方,原、辅料,充分混合均匀,得总混颗粒,测定颗粒休止角30°~40°(颗粒流动性适宜用于充填胶囊),填充羟丙基甲基纤维素胶囊壳内即得盐酸莫西沙星胶囊,胶囊装量差异小。共制备约1万粒。相关测定数据如下表:

项目	结果
原料药休止角	38.7°
原料药与辅料、润滑剂总混后颗粒(充填胶囊用)休止角	35.0°
总混颗粒含量均匀度(总混颗粒上、中、下各取三份,UV法测绝对含量,计算含量的RSD)	RSD=3.4%
[0050] 装量差异(依中国药典2010版二部附录I E【装量差异】检测):	每粒装量与平均装量相比较,装量差异绝对值最大为5.0%,合格
溶出度-3月	99.5%
溶出度-24月	99.3%

[0051] 实施例10:(对比晶型制备)

[0052] 依照中国专利CN96123220.X所述方法及实施例2,将1kg无水盐酸莫西沙星溶于100L乙醇(10%水含量)中。在60℃加热该溶液,直至溶剂完全蒸发。沉淀出的晶体在室温、环境湿度下干燥。重复制备多份用于研究。

[0053] 实施例11:(对比晶型制备胶囊)

[0054] 将实施例10原料药,按实施例7胶囊的处方和制备方法,制备胶囊(批制备量1万粒):原、辅料,充分混合均匀,得总混颗粒,测定颗粒休止角大于45°,流动性差,同等工艺设备条件下,填充羟丙基甲基纤维素胶囊壳内,胶囊装量差异大,不符合药典一般要求。对比晶型不适用于直接灌装胶囊。

项目	结果
原料药休止角	48.0°
原料药直接与润滑剂、润滑剂总混后颗粒(无辅料混用)休止角	47.2°
[0055] 总混颗粒含量均匀度(总混颗粒上、中、下各取三份,UV法测绝对含量,计算含量的RSD)	RSD=15.1%
装量差异(依中国人民共和国药典 2010 版三部附录 I E【装量差异】检测)	不合格

[0056] 实施例12:(对比晶型制备胶囊,润滑剂加倍)

[0057] 除润滑剂硬脂酸镁增加一倍用量外,其他处方和制备方法同实施例11,制备胶囊。总混颗粒颗粒休止角依然大于45°,流动性没有明显改善,胶囊装量差异大,不符合药典一般要求。对比晶型不适用于直接灌装胶囊。相关测定数据如下表:

项目	结果
原料药休止角	48.0°
原料药直接与润滑剂、润滑剂总混后颗粒(无辅料混用)休止角	47.0°
[0058] 总混颗粒含量均匀度(总混颗粒上、中、下各取三份,UV法测绝对含量,计算含量的RSD)	RSD=13.6%
装量差异(依中国人民共和国药典 2010 版三部附录 I E【装量差异】检测)	不合格

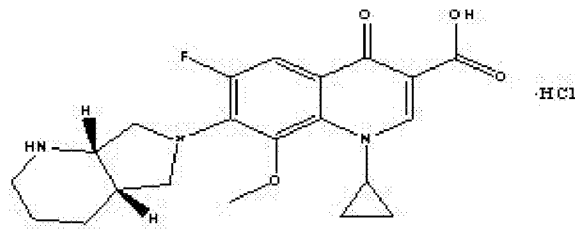


图1

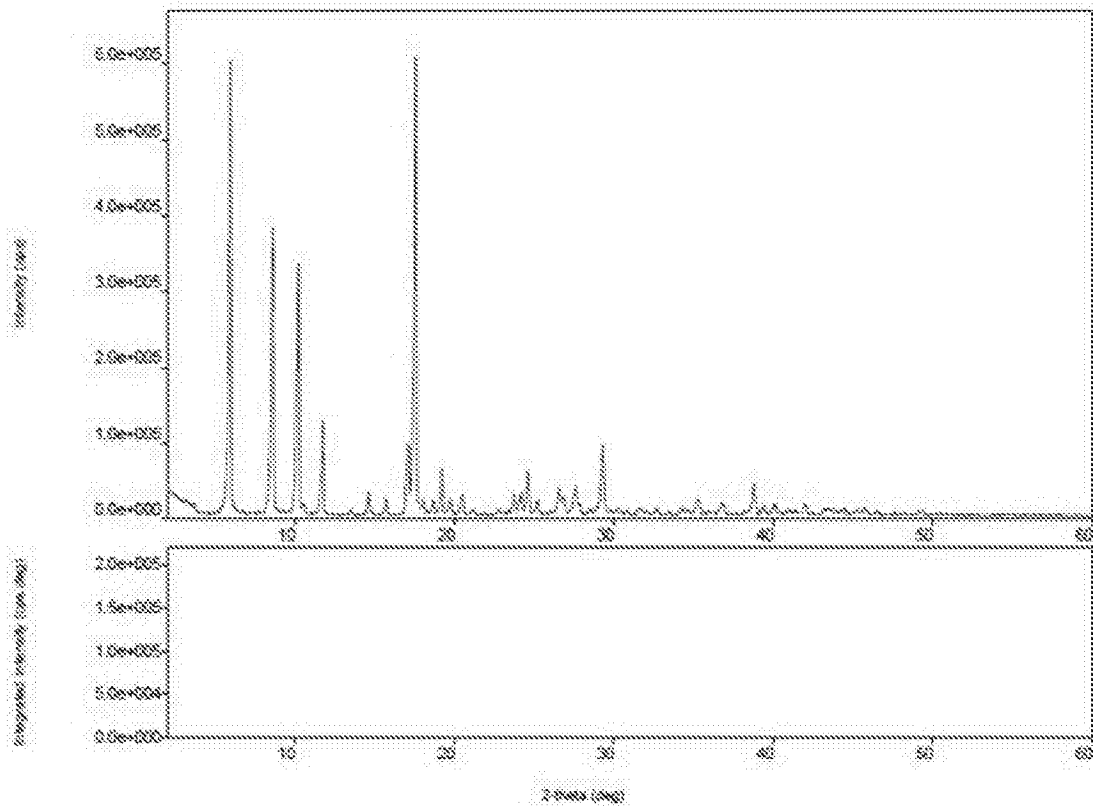


图2



图3

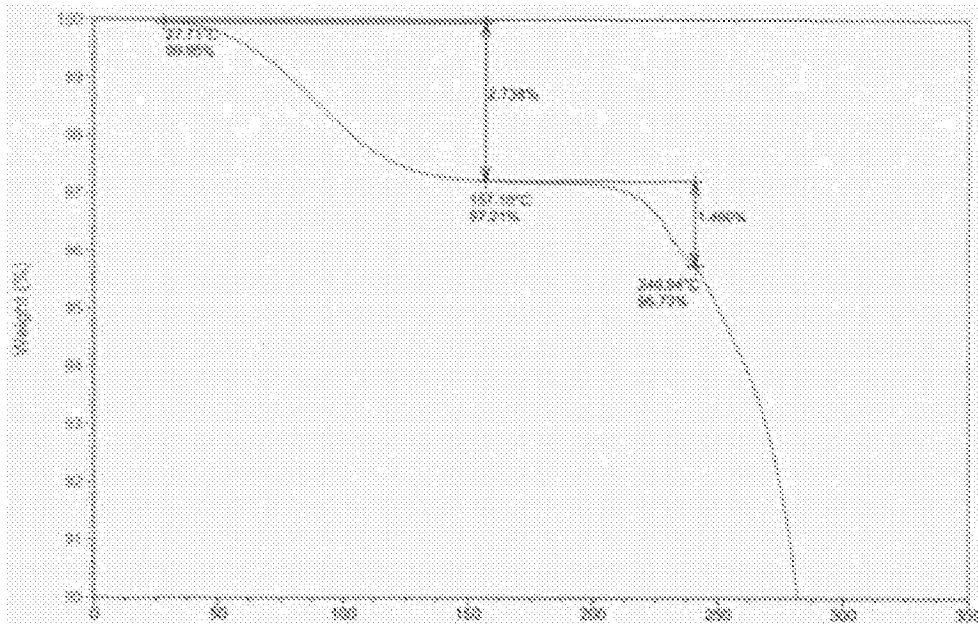


图4

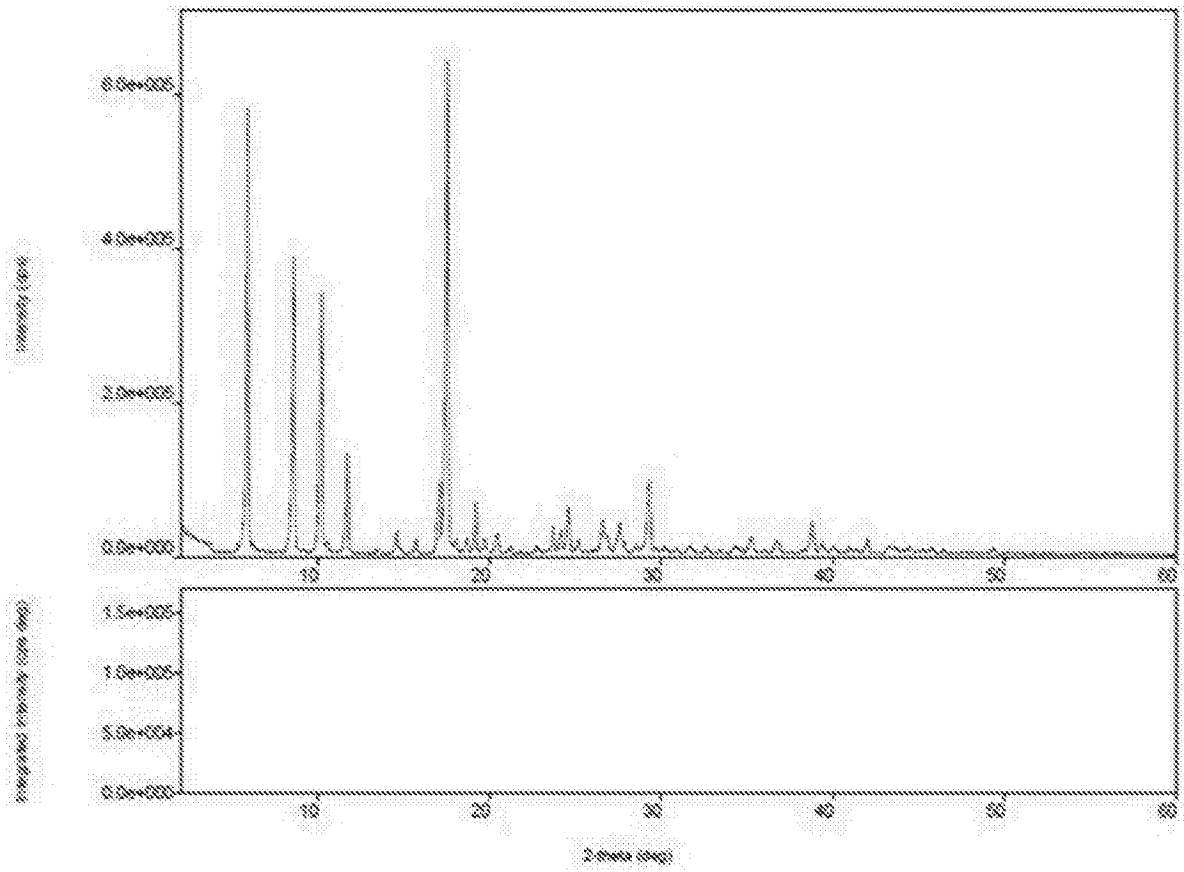


图5