



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101711763 A

(43) 申请公布日 2010.05.26

(21) 申请号 200910305280.6

(22) 申请日 2009.08.06

(71) 申请人 山东罗欣药业股份有限公司

地址 276017 山东省临沂市罗庄区罗七路

(72) 发明人 李明华 刘延珍 马红娟

(74) 专利代理机构 北京元中知识产权代理有限公司
11223

代理人 王明霞

(51) Int. Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 22 页

(54) 发明名称

一种普卢利沙星组合物及其制备方法、及原料药的合成方法

(57) 摘要

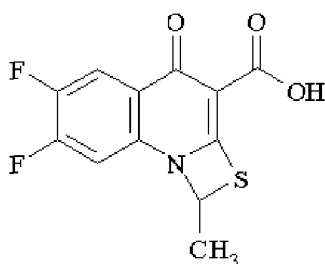
本发明提供一种普卢利沙星组合物,所述组合物含有如下成分:普卢利沙星 130 ~ 135 份、乳糖 35 ~ 45 份、羟丙基纤维素 9 ~ 10 份、硬脂酸镁 1.5 ~ 2.5 份、聚维酮 K30 15 ~ 20 份。所述普卢利沙星通过在合成中对反应物滴加速度等参数的调节,大大提高了普卢利沙星的质量和收率。所述组合物的制备为:配制聚维酮 K30 乙醇溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过筛,乳糖粉碎后过筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,制粒,干燥后整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀。所述方法制备的组合物质量好,崩解时间少,溶出效率高。

1. 一种普卢利沙星组合物,其特征在於,所述组合物含有如下成分:普卢利沙星 130 ~ 135 份、乳糖 35 ~ 45 份、羟丙基纤维素 9 ~ 10 份、硬脂酸镁 1.5 ~ 2.5 份、聚维酮 K30 15 ~ 20 份;优选为普卢利沙星 132.1 份、乳糖 40 份、羟丙基纤维素 9.5 份、硬脂酸镁 2 份、聚维酮 K30 18 份。

2. 根据权利要求 1 所述的普卢利沙星组合物,其特征在於,所述普卢利沙星按照如下步骤制备:

(1)、6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3]硫氮杂环丁烷并[3,2-a]喹啉-3-羧酸(I)的合成:

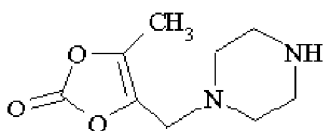
将 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3]硫氮杂环丁烷并[3,2-a]喹啉-3-羧酸乙酯和 6.45 倍的冰醋酸、0.97 倍的浓盐酸、0.64 倍的水,68 ~ 76℃下反应 12 小时,减压浓缩,稀释后过滤洗涤,干燥得化合物(I);



(I)

(2) 5-甲基-4-哌嗪甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮(II)的合成:

分别配制无水哌嗪和 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮的 DMF 溶液,将 2/3 的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液缓慢滴加到搅拌的无水哌嗪 DMF 溶液中,搅拌速度为 120 ~ 140 转/min,优选为 130 转/min,匀速滴加,滴毕室温反应 20min,再均匀滴加剩余的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液,滴加时间为 10 ~ 15min,继续室温反应 1.5h,过滤,滤液加入冰水,用氯代烷烃提取,有机层水洗后干燥,浓缩得化合物(II),

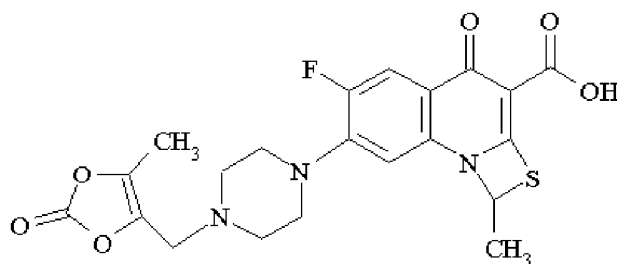


(II)

所述匀速滴加的滴加时间满足: $y = \sqrt{x}/1.5$, 其中 y 为滴加时间,单位为 min; x 为 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮质量,单位为 g;其中无水哌嗪和 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮摩尔比为 1.78,无水哌嗪 DMF 溶液中 DMF 体积为无水哌嗪质量的 2.90 倍,4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液中 DMF 体积为 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮质量的 2.59 倍;

(3) 普卢利沙星(III)的合成:

将碱金属碳酸氢盐加入到 6.67 倍的 DMF 中,搅拌均匀,加入化合物(I),室温搅拌 1 ~ 2 小时,再缓慢匀速加入化合物(II),控制加入时间为 25 ~ 35min,优选为 30min,加入时搅拌速度为 90 ~ 100 转/min,优选为 95 转/min,45 ~ 55℃反应 3 小时,加水稀释,过滤干燥,得到普卢利沙星粗品(III):



(III)

其中化合物 (II)、(I) 和碱金属碳酸氢盐的摩尔比为 1.2 : 1 : 6 ;

(4) 普卢利沙星 (III) 的重结晶 :

将步骤 (3) 得到的普卢利沙星粗品加入 15 倍 50 ~ 60℃ 乙腈中, 搅拌溶解, 保持搅拌速度为 100 ~ 110 转 /min, 优选为 105 转 /min, 降温至 40℃, 降温时间为 $\sqrt{m}/12$, 其中 m 为普卢利沙星粗品质量, 调节搅拌速度为 29 ~ 35 转 /min, 优选为 32 转 /min, 自然降温至 25℃, 静置 8h 以上, 过滤, 乙腈洗涤后干燥得普卢利沙星精品。

3. 根据权利要求 2 所述的普卢利沙星组合物, 其特征在于, 步骤 (1) 中所述稀释为使用体积为 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉-3-羧酸乙酯质量 16.13 倍的水 ; 所述洗涤为洗涤至 pH 为中性。

4. 根据权利要求 2 所述的普卢利沙星组合物, 其特征在于, 步骤 (2) 中所述冰水的体积为 DMF 体积的 10 倍 ; 所述氯代烷烃为氯仿或二氯甲烷, 优选为氯仿 ; 氯代烷烃每次用量为 DMF 体积的 2.5 倍 ; 所述提取为提取 2 ~ 3 次, 优选为 2 次 ; 所述水洗为使用 0 ~ 5℃ 的水洗, 水每次用量为氯代烷烃每次用量的 2 倍, 洗涤 2 ~ 3 次, 优选为 2 次。

5. 根据权利要求 2 所述的普卢利沙星组合物, 其特征在于, 步骤 (3) 中所述碱金属碳酸氢盐为碳酸氢钾或碳酸氢钠, 优选为碳酸氢钾 ; 所述搅拌均匀为搅拌 8 ~ 12min, 优选为 10min。

6. 根据权利要求 2 所述的普卢利沙星组合物, 其特征在于, 步骤 (4) 所述乙腈洗涤为使用 0 ~ 5℃ 乙腈洗涤 2 ~ 3 次, 优选为 2 次, 每次用量体积为普卢利沙星粗品质量的 0.7 倍。

7. 权利要求 1 所述普卢利沙星组合物的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包括如下步骤 :

(1) 备料 : 聚维酮 K30 加 70% 乙醇制成 10% 溶液, 普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎, 过筛, 乳糖粉碎后过筛 ;

(2) 制粒 : 将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀, 转速为 15-30 转 / 分, 混合时间为 5-10 分钟, 再加入配制的聚维酮 K30 溶液, 混合均匀, 制粒, 干燥后整粒 ;

(3) 混料 : 将硬脂酸镁加入到步骤 (2) 制备的颗粒中, 使用三维混合机混合均匀, 转速为 30-60 转 / 分, 混合时间为 5-20 分钟。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 (1) 所述过筛为过 100 目筛 ; 步骤 (2) 所述制粒为使用 20 目筛制粒, 所述整粒为使用 18 目筛整粒。

9. 一种权利要求 1 所述组合物制备的普卢利沙星胶囊, 其特征在于, 所述普卢利沙星胶囊由权利要求 1 所述的组合物制备而成。

10. 一种权利要求 1 所述组合物制备的普卢利沙星片,其特征在于,所述普卢利沙星片除了含有权利要求 1 所述的组合物外,还含有羧甲基淀粉钠 5 ~ 7 份,优选为 6 份。

一种普卢利沙星组合物及其制备方法、及原料药的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域,具体的说,涉及一种普卢利沙星组合物及其制备方法、及原料药的合成方法。

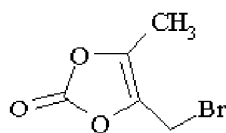
背景技术

[0002] 感染性疾病是临床上最常见的一类疾病,几乎涉及临床所有专科,也是引起患者死亡的最常见的原因之一。据世界卫生组织 1997 年报告,患感染性疾病死亡的人数高达各类原因死亡人数总和的 33.3%。抗感染药是人类与感染性疾病作斗争的有力武器,其数量最大、种类最多、发展最快,并且这方面药物的市场需求历来十分旺盛。据统计,抗感染类药物的销售额占世界药品销售额的 15% 左右,仅次于心血管类药物。在我国,抗感染药占整个药品销售 14% 左右的市场份额,在所有药品类型中名列第一。

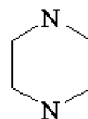
[0003] 普卢利沙星同氧氟沙星、环丙沙星一样,属喹诺酮类抗菌药。其为新的广谱氟喹诺酮抗菌药 NM-394 的前体药物,可改善口服后的胃肠吸收程度。本品对革兰氏阴性菌和阳性菌均有效,特别是对绿脓杆菌、沙雷氏菌、肠杆菌属等革兰氏阴性菌具有较强的抗菌力,尤其是对绿脓杆菌的抗菌活性优于其它所有同类药物,也超过目前上市的其他抗生素药物。本品的活性代谢产物 NM-394 的最小杀菌浓度与最低抑菌浓度相近,并在低于最低抑菌浓度时即显示出较强的杀菌效果。动物实验表明,本品口服活性优于环丙沙星,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌引起的小鼠全身感染,本品的作用优于环丙沙星、氧氟沙星和依诺沙星,对绿脓杆菌引起的小鼠实验性呼吸系统和尿路感染均有较好的治疗作用。本品毒副作用小,口服吸收好,反复给药在体内无蓄积性,因此研究开发本品具有广阔的市场前景。

[0004] 专利申请 200410024277.4 公开了一种普卢利沙星的合成方法,其采用式 (IV) 所示的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮为原料,与式 (V) 所示的哌嗪进行加成反应,得到式 (II) 所示的化合物,然后再与式 (I) 所示的化合物进行反应,从而得到式 (III) 所示的普卢利沙星。其最后还使用 20 倍的乙腈进行重结晶,得到普卢利沙星的精品。总收率为 57%。

[0005]



(IV)



(V)

[0006] 然而试验发现,其最后得到的普卢利沙星,杂质含量非常大,重结晶也很难将其控制在 1% 以下,这远远超出了国家药品申报要求的上限。

[0007] 专利申请 200410037101 提供了一种普卢利沙星的片剂和胶囊,其具体组成为普卢利沙星 100g、淀粉 34g、低取代羟丙基纤维素 13.5g、微晶纤维素 50g、羟丙基纤维素 11g、羧甲基淀粉钠 5.5g、羧甲基淀粉钠(外)6.5g、微晶纤维素(外)5.5g、硬脂酸镁(外)2.0g、

纯水适量、包衣材料适量。其制备为分别将各原辅料过 100 目筛备用,将处方量内加的原辅料加入混和器中,干混 10 分钟,将混合好的原辅料中加入适量的淀粉浆,混合制成软材,用 36 目筛网制粒,将颗粒在 $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 电热干燥箱中干燥 6 小时,将处方量外加的辅料加入干颗粒中混合均匀,以 36 目筛整粒,压片或装胶囊即得。该专利所提供的普卢利沙星组合物处方过于复杂,不利于患者的用药安全。

[0008] 专利申请 200610007557 公开了一种普卢利沙星片剂,其组成为普卢利沙星 132.1g、乳糖 100g、微晶纤维素 100g、羧甲基淀粉钠 34g、聚维酮 10g、滑石粉 2g。制备为:将普卢利沙星、乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、聚维酮分别粉碎过 300 目筛备用,将上述原辅料混合均匀后制粒,先将其压制成 0.5g 的片子,硬度控制在 $3 \sim 4\text{kg}$,再将其用摇摆式制粒机,24 目筛网制成较为均匀、少细粉的颗粒。然后进行整粒,用 20 目筛整粒。加入助流剂,混合均匀,放置密闭容器内,检验合格后压片,检验合格后包装。所提供的普卢利沙星采用了滑石粉作为润滑剂,然而滑石粉具有一定的药理作用,用于作为药用辅料并不是很严谨。且滑石粉已经被证实对肠道具有刺激作用,这进一步影响了用药的安全性。

[0009] 为了提供一种更为合理的普卢利沙星合成方法和药物产品,特提出本发明。

发明内容

[0010] 本发明目的在于提供一种普卢利沙星原料药的合成方法,所述的合成方法得到的有效成分含量高,收率高。

[0011] 本发明第二目的在于提供一种普卢利沙星组合物,所述组合物崩解快,药物溶出度高。

[0012] 本发明第三目的在于提供上述普卢利沙星组合物的制备方法,所述制备方法能够进一步提高所述组合物的质量。

[0013] 本发明第四目的在于提供含有上述普卢利沙星组合物的普卢利沙星片剂。

[0014] 本发明第五目的在于提供含有上述普卢利沙星组合物的普卢利沙星胶囊。

[0015] 为了实现上述发明目的,本发明采取如下技术方案:

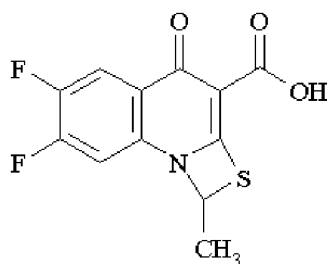
[0016] 一种普卢利沙星组合物,所述组合物含有如下成分:普卢利沙星 130 ~ 135 份、乳糖 35 ~ 45 份、羟丙基纤维素 9 ~ 10 份、硬脂酸镁 1.5 ~ 2.5 份、聚维酮 K3015 ~ 20 份;优选为普卢利沙星 132.1 份、乳糖 40 份、羟丙基纤维素 9.5 份、硬脂酸镁 2 份、聚维酮 K301.8 份。

[0017] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,所述普卢利沙星按照如下步骤制备:

[0018] (1)、6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉-3-羧酸 (I) 的合成:

[0019] 将 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉-3-羧酸乙酯和 6.45 倍的冰醋酸、0.97 倍的浓盐酸、0.64 倍的水, $68 \sim 76^{\circ}\text{C}$ 下反应 12 小时,减压浓缩,稀释后过滤洗涤,干燥得化合物 (I);

[0020]

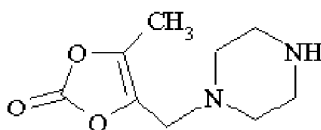


(I)

[0021] (2) 5-甲基-4-哌嗪甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 (II) 的合成:

[0022] 分别配制无水哌嗪和 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮的 DMF 溶液, 将 2/3 的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液缓慢滴加到搅拌的无水哌嗪 DMF 溶液中, 搅拌速度为 120 ~ 140 转/min, 优选为 130 转/min, 匀速滴加, 滴毕室温反应 20min, 再均匀滴加剩余的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液, 滴加时间为 10 ~ 15min, 继续室温反应 1.5h, 过滤, 滤液加入冰水, 用氯代烷烃提取, 有机层水洗后干燥, 浓缩得化合物 (II),

[0023]



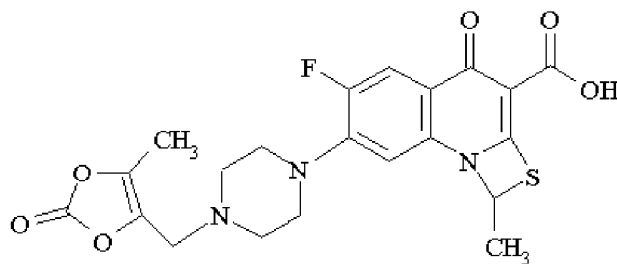
(II)

[0024] 所述匀速滴加的滴加时间满足: $y = \sqrt{x}/1.5$, 其中 y 为滴加时间, 单位为 min; x 为 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮, 单位为 g; 其中无水哌嗪和 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮摩尔比为 1.78, 无水哌嗪 DMF 溶液中 DMF 体积为无水哌嗪质量的 2.90 倍, 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液中 DMF 体积为 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮质量的 2.59 倍;

[0025] (3) 普卢利沙星 (III) 的合成:

[0026] 将碱金属碳酸氢盐加入到 6.67 倍的 DMF 中, 搅拌均匀, 加入化合物 (I), 室温搅拌 1 ~ 2 小时, 再缓慢匀速加入化合物 (II), 控制加入时间为 25 ~ 35min, 优选为 30min, 加入时搅拌速度为 90 ~ 100 转/min, 优选为 95 转/min, 45 ~ 55℃ 反应 3 小时, 加水稀释, 过滤干燥, 得到普卢利沙星粗品 (III):

[0027]



(III)

[0028] 其中化合物 (II)、(I) 和碱金属碳酸氢盐的摩尔比为 1.2 : 1 : 6;

[0029] (4) 普卢利沙星(III)的重结晶:

[0030] 将步骤(3)得到的普卢利沙星粗品加入15倍50~60℃乙腈中,搅拌溶解,保持搅拌速度为100~110转/min,优选为105转/min,降温至40℃,降温时间为 $\sqrt{m}/12$,其中m为普卢利沙星粗品质量,调节搅拌速度为29~35转/min,优选为32转/min,自然降温至25℃,静置8h以上,过滤,乙腈洗涤后干燥得普卢利沙星精品。

[0031] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,步骤(1)中所述稀释为使用体积为6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3]硫氮杂环丁烷并[3,2-a]喹啉-3-羧酸乙酯质量16.13倍的水;所述洗涤为洗涤至pH为中性。

[0032] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,步骤(2)中所述冰水的体积为DMF体积的10倍;所述氯代烷烃为氯仿或二氯甲烷,优选为氯仿;氯代烷烃每次用量为DMF体积的2.5倍;所述提取为提取2~3次,优选为2次;所述水洗为使用0~5℃的水洗,水每次用量为氯代烷烃每次用量的2倍,洗涤2~3次,优选为2次。

[0033] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,步骤(3)中所述碱金属碳酸氢盐为碳酸氢钾或碳酸氢钠,优选为碳酸氢钾;所述搅拌均匀为搅拌8~12min,优选为10min。

[0034] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,步骤(4)所述乙腈洗涤为使用0~5℃乙腈洗涤2~3次,优选为2次,每次用量体积为普卢利沙星粗品质量的0.7倍。

[0035] 前面所述普卢利沙星组合物的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:

[0036] (1) 备料:聚维酮K30加70%乙醇制成10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过筛,乳糖粉碎后过筛;

[0037] (2) 制粒:将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀,转速为15-30转/分,混合时间为5-10分钟,再加入配制的聚维酮K30溶液,混合均匀,制粒,干燥后整粒;

[0038] (3) 混料:将硬脂酸镁加入到步骤(2)制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为30-60转/分,混合时间为5-20分钟。

[0039] 根据前面所述的制备方法,步骤(1)所述过筛为过100目筛;步骤(2)所述制粒为使用20目筛制粒,所述整粒为使用18目筛整粒。

[0040] 一种前面所述组合物制备的普卢利沙星胶囊,所述普卢利沙星胶囊由权利要求6所述的组合物制备而成。

[0041] 一种前面所述组合物制备的普卢利沙星片,所述普卢利沙星片除了含有权利要求6所述的组合物外,还含有羧甲基淀粉钠5~7份,优选为6份。

[0042] 以下对上述技术方案进行详细说明:

[0043] 一种普卢利沙星组合物,所述组合物含有如下成分:普卢利沙星130~135份、乳糖35~45份、羟丙基纤维素9~10份、硬脂酸镁1.5~2.5份、聚维酮K30 15~20份;

[0044] 其中硬脂酸镁使用上更加安全可靠。但是试验却发现,如果使用微晶纤维素作为崩解剂,当其与硬脂酸镁混合后,制成的片剂崩解时间较长。且有随着混合时间延长而延长的趋势。通过对羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠等崩解辅料进行筛选,发现使用羟丙基纤维素效果最好。并且当普卢利沙星、羟丙基纤维素和硬脂酸镁三者达到如上比例范围时,能够起到更好的崩解效果,且药物溶出更加迅速。其中羟丙基纤维素用量如果太大,会在药物周围局部形成胶层,反而会阻碍药物的进一步溶出,降低了药效。

[0045] 此外,乳糖用量也不能太大,如果其用量太大,为了保持外观,需要加入更多的其它辅料,同样会降低药效发挥。

[0046] 其中为了达到最佳效果,可以更为优选如下比例的组分:普卢利沙星 132.1 份、乳糖 40 份、羟丙基纤维素 9.5 份、硬脂酸镁 2 份、聚维酮 K3018 份。

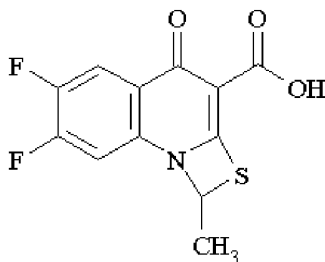
[0047] 所述的普鲁里沙星可以是市售的任何可以用来制备制剂产品的原料药,这种可以用来制备制剂产品的原料药质量要求是本领域公知。然而,本发明优选采用如下方法制备的普鲁里沙星原料,其可以进一步提高产品质量,以增强用药的安全性。

[0048] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,其特征在于,所述普卢利沙星按照如下步骤制备:

[0049] (1)、6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3]硫氮杂环丁烷并[3,2-a]喹啉-3-羧酸(I)的合成:

[0050] 将 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3]硫氮杂环丁烷并[3,2-a]喹啉-3-羧酸乙酯和 6.45 倍的冰醋酸、0.97 倍的浓盐酸、0.64 倍的水,68~76℃下反应 12 小时,减压浓缩,稀释后过滤洗涤,干燥得化合物(I);

[0051]



(I)

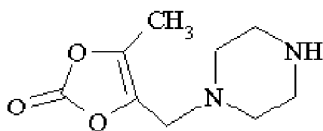
[0052] (2)5-甲基-4-哌嗪甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮(II)的合成:

[0053] 在化合物(II)的合成中,主要问题在于哌嗪为对称结构,两个N均有机会和4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮进行反应,虽然当其中一个N反应后能够产生一定的空间位阻,但实验证明,其并不能妨碍对位的N继续反应。如果不采取措施,会有大量的杂质产生。专利申请 200410024277 虽然也提到了采用滴加的方式,但本发明发现,并非任意的滴加都可以解决这个问题。此外,在一定的滴定速度条件下,还需满足一定的搅拌速度。

[0054] 实验发现,该反应进行时,尽可能的降低滴加速度,尤其在滴加的后段时间中,反应液中仍会有局部的4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮浓度较高,会产生少量的杂质。为了避免这种情况发生,本发明采取了分段滴定的方法,采取了如下的合成操作:

[0055] 分别配制无水哌嗪和4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮的DMF溶液,将2/3的4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮DMF溶液缓慢滴加到搅拌的无水哌嗪DMF溶液中,搅拌速度为120~140转/min,优选为130转/min,匀速滴加,滴毕室温反应20min,再均匀滴加剩余的4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮DMF溶液,滴加时间为10~15min,继续室温反应1.5h,过滤,滤液加入冰水,用氯代烷烃提取,有机层水洗后干燥,浓缩得化合物(II),

[0056]



(II)

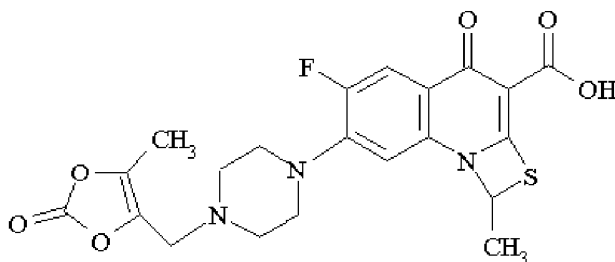
[0057] 所述匀速滴加的滴加时间满足： $y=\sqrt{x}/1.5$ ，其中 y 为滴加时间，单位为 min； x 为 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮，单位为 g；其中无水哌嗪和 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮摩尔比为 1.78，无水哌嗪 DMF 溶液中 DMF 体积为无水哌嗪质量的 2.90 倍，4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液中 DMF 体积为 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮质量的 2.59 倍；

[0058] 在本发明的操作中，采取了相配合的搅拌和滴加速度，这样可以确保滴加进去的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮迅速的分散开同哌嗪充分的反应。此外，分段滴加，也可以进一步避免杂质的生成。

[0059] (3) 普卢利沙星 (III) 的合成：

[0060] 将碱金属碳酸氢盐加入到 6.67 倍的 DMF 中，搅拌均匀，加入化合物 (I)，室温搅拌 1～2 小时，再缓慢匀速加入化合物 (II)，控制加入时间为 25～35min，优选为 30min，加入时搅拌速度为 90～100 转/min，优选为 95 转/min，45～55℃ 反应 3 小时，加水稀释，过滤干燥，得到普卢利沙星粗品 (III)：

[0061]



(III)

[0062] 其中化合物 (II)、(I) 和碱金属碳酸氢盐的摩尔比为 1.2 : 1 : 6；

[0063] 在本步骤中，会有少量 6 位的 F 发生反应。也可采取控制滴加和搅拌速度来避免副反应的发生。此外，化合物 (II) 和 (I) 的比例为 1.2 能够最大程度的减少杂质的产生。

[0064] 普卢利沙星 (III) 的重结晶：

[0065] 为了进一步提高合成的普卢利沙星含量，以满足药品生产申报的要求，还需要对普卢利沙星粗品进行重结晶。专利申请 200410024277 合成的普卢利沙星粗品中杂质含量很高，需要采取大倍数的乙腈，这样其收率非常低，通过实验发现，仅仅能够达到 55% 左右。

[0066] 本发明由于在合成中采取了更合理的控制操作，使得粗品中普卢利沙星含量较高，这就降低了重结晶过程的负担。此外，本发明还通过实验，找到了适合普卢利沙星晶体析出的降温速度。而且采取了先快速降温，使得普卢利沙星晶体析出，然后再缓慢降温，避免了其他杂质的析出。从而进一步提高了重结晶的效率。本发明采取的重结晶方案为：

[0067] 将步骤 (3) 得到的普卢利沙星粗品加入 15 倍 50～60℃ 乙腈中，搅拌溶解，保持搅拌速度为 100～110 转/min，优选为 105 转/min，降温至 40℃，降温时间为 $\sqrt{m}/12$ ，其中 m

为普卢利沙星粗品质量,调节搅拌速度为 29 ~ 35 转 /min,优选为 32 转 /min,自然降温至 25℃,静置 8h 以上,过滤,乙腈洗涤后干燥得普卢利沙星精品。

[0068] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,步骤 (1) 中所述稀释可以为任何的稀释,只要稀释能够使得产品充分的析出即可。本发明可以优选的是使用体积为 6,7- 二氟 -1- 甲基 -4- 氧代 -4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉 -3- 羧酸乙酯质量 16.13 倍的水;所述洗涤为洗涤至 pH 为中性。

[0069] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,步骤 (2) 中所述的滤液加入冰水,其中的冰水体积优选为 DMF 体积的 10 倍;所述氯代烷烃优选为氯仿或二氯甲烷,更优选为氯仿;氯代烷烃每次用量优选为 DMF 体积的 2.5 倍;所述提取优选为提取 2 ~ 3 次,更优选为 2 次;所述水洗优选为使用 0 ~ 5℃ 的水洗,水每次用量优选为氯代烷烃每次用量的 2 倍,优选洗涤 2 ~ 3 次,更优选为 2 次。

[0070] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,步骤 (3) 中所述碱金属碳酸氢盐优选为碳酸氢钾或碳酸氢钠,更优选为碳酸氢钾;所述搅拌均匀优选为搅拌 8 ~ 12min,更优选为 10min。

[0071] 根据前面所述的普卢利沙星组合物,步骤 (4) 所述乙腈洗涤优选为使用 0 ~ 5℃ 乙腈洗涤 2 ~ 3 次,更优选为 2 次,每次用量体积优选为普卢利沙星粗品质量的 0.7 倍。

[0072] 根据专利申请 200610007557 公开的普卢利沙星片,其采用了滑石粉作为润滑剂。然而,滑石粉对肠道具有刺激性,此外,被其污染的组织容易产生肉芽肿。因此,需要对普卢利沙星的辅料进行调整。经过试验,本发明提出了如下组成的普卢利沙星组合物:

[0073] 所述的普卢利沙星组合物中普卢利沙星原料可以采用现有技术中任何符合国家药品要求的普卢利沙星,本发明对此不做进一步限定。只要普卢利沙星的含量符合了国家药物申报要求,即可用于制备本发明所述的组合物。本发明此目的的实现不受其原料来源的限制。

[0074] 但为了提高所述组合物的质量,可以优选为采用本发明所提供的合成方法的普卢利沙星,由于其具有更低的杂质含量,得到的组合物用药安全性得以提高。

[0075] 本发明所述的普卢利沙星组合物可以按照现有技术任何合理的方法制备。本领域技术人员根据其掌握的现有技术,并通过简单试验,完全可以制备出符合国家药品质量要求的这种组合物。即上述发明目的的实现也可不受其制备方法的限定。但是为了进一步提高所述组合物的质量,本发明优选提供如下的制备方法:

[0076] 所述制备方法包括如下步骤:

[0077] (1) 备料:聚维酮 K30 加 70% 乙醇制成 10% 溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过筛,乳糖粉碎后过筛;

[0078] 本发明将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后粉碎,能够增强二者之间的结合,从而大大增强普卢利沙星的溶出效果。试验发现,通过该方法,能够将普卢利沙星的溶出时间缩短 10%。所述的机械粉碎机可以为现有技术中任何的机械粉碎机,譬如冲击式粉碎机或球磨机。

[0079] (2) 制粒:将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀,三维混合机的混合速度、时间可以为现有技术通常的三维混合机使用参数。但如果混合过于剧烈,部分结合紧密的普卢利沙星和羟丙基纤维素会被分离,从而稍微降低了溶出

效果,本发明优选转速为 15-30 转 / 分,混合时间为 5-10 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,制粒,干燥后整粒;

[0080] (3) 混料:将硬脂酸镁加入到步骤(2)制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,本发明优选的转速为 30-60 转 / 分,混合时间为 5-20 分钟。

[0081] 根据前面所述的制备方法,步骤(1)所述过筛可以为现有技术任何适合的过筛,本发明优选的为过 100 目筛;步骤(2)所述制粒、整粒也可以是现有技术任何适合的制粒、整粒方法,但本发明优选为使用 20 目筛制粒,所述整粒为使用 18 目筛整粒。

[0082] 前面所述的崩解时间、溶出时间都是将所述组合物和对照片按照相同方法压片后比较测得。

[0083] 所述普卢利沙星组合物是一种制药的中间产品,其可以进一步加工成药物产品,其后的制备可以为现有技术相适应的合理的制备方法。譬如可以进一步制备成片剂、胶囊:

[0084] 一种前面所述组合物制备的普卢利沙星胶囊,所述普卢利沙星胶囊由前面所述的组合物制备而成。

[0085] 所述的普卢利沙星胶囊的制备可以为现有技术任何适合的胶囊制备方法,譬如将所述组合物分装在胶囊里即可。

[0086] 一种前面所述组合物制备的普卢利沙星片,由于片剂硬度高,更加致密,需要进一步添加崩解辅料。所述普卢利沙星片除了含有前面所述的组合物外,还含有羧甲基淀粉钠 5 ~ 7 份,优选为 6 份。

[0087] 所述的普卢利沙星片的制备可以是将所述的组合物按照现有技术压片的方法制备,只要制备出的片剂性能符合国家要求即可,本发明中所述的国家要求可以参考中国药典 2005 版的相关内容,本领域技术人员一般都知晓所述的国家要求。

[0088] 本发明优选将羧甲基淀粉钠采用外加法,即在组合物制备的步骤(3)中将羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁同时加入,或者是加入硬脂酸镁搅拌均匀后再加入羧甲基淀粉钠,再搅拌均匀。搅拌参数可参照前面步骤(3)所述的搅拌。

[0089] 此外,考虑到压片时压力对于药品外观和崩解时间的影响,本发明可以优选压片时压力为 5 ~ 6kg/cm²。

[0090] 本发明所提供的技术方案具有如下优势:

[0091] (1) 本发明第一目的所提供的合成方法更加合理,得到的普卢利沙星含量更高,杂质含量低,收率更高。

[0092] 本发明第二目的所提供的普卢利沙星组合物处方更加合理,提高了用药的安全性。

[0093] 本发明第二目的所提供的普卢利沙星组合物崩解时间更短,溶出效率更高,药物的生物利用度进一步提高。

[0094] 本发明第三目的所提供的普卢利沙星组合物制备方法能够进一步提高所述组合物的质量,进一步降低崩解时间,提高溶出效率。

[0095] 本发明第四、五目的所提供的普卢利沙星片和胶囊更加安全有效。

具体实施方式

[0096] 下面的实施例将对本发明作更具体的解释,但本发明并不仅仅局限于这些实施

例,同样这些实施例也不以任何方式限制本发明。

[0097] 实施例 1

[0098] 处方

[0099] 普卢利沙星 132.1g

[0100] 乳糖 40g

[0101] 羟丙基纤维素 9.5g

[0102] 硬脂酸镁 2g

[0103] 聚维酮 K30 18g

[0104] 羧甲基淀粉钠 6g(片剂)

[0105] 制成 1000 粒

[0106] 所述的普卢利沙星可以是市售产品或按照如下方法制备:

[0107] (1) 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉-3-羧酸 (I) 的合成:

[0108] 将 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉-3-羧酸乙酯 100g 和 645ml 的冰醋酸、970ml 的浓盐酸、640ml 的水,72℃下反应 12 小时,减压浓缩,使用 16.13 倍水稀释后过滤洗涤至 pH 为中性,干燥得化合物 (I) 88.5g,收率 97.3%,元素分析 $C_{12}H_7F_2NO_3S$,计算值 C 50.88%,H 2.49%,F 13.41%,N 4.94%,O 16.95%,S 11.32%;实测值 C 50.86%,H 2.47%,F 13.40%,N 4.96%,O 16.98%,S 11.33%。

[0109] (2) 5-甲基-4-哌嗪甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 (II) 的合成:

[0110] 将 57.3g 无水哌嗪溶于 166.2ml DMF 中,72.1g 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮溶于 186.7ml DMF,将其中 2/3 的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液缓慢滴加到搅拌的无水哌嗪 DMF 溶液中,搅拌速度为 130 转/min,匀速滴加,滴加时间为 5.7min,滴毕室温反应 20min,再均匀滴加剩余的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液,滴加时间为 13min,继续室温反应 1.5h,过滤,滤液加入冰水,冰水的体积为 DMF 体积的 10 倍,用氯仿提取,每次用量为 DMF 体积的 2.5 倍,提取 2 次,有机层用 0~5℃的水洗,每次用量为氯仿每次用量的 2 倍,洗涤 2 次,干燥,浓缩得化合物 (II) 70g,收率 94.5%,元素分析 $C_9H_{14}N_2O_3$,计算值 C 54.53%,H 7.12%,N 14.13%,O 24.21%;实测值 C 54.52%,H 7.14%,N 14.11%,O 24.23%。

[0111] (3) 普卢利沙星 (III) 的合成:

[0112] 将 169.4g 碳酸氢钾加入到 1130.3ml 的 DMF 中,搅拌 10min 至均匀,加入化合物 (I) 80g,室温搅拌 2 小时,再缓慢匀速加入化合物 (II) 67.2g,控制加入时间为 30min,加入时搅拌速度为 95 转/min,50℃反应 3 小时,加水稀释,过滤干燥,得到普卢利沙星粗品 (III) 123.6g,收率 94.8%,元素分析 $C_{21}H_{20}FN_3O_6S$,计算值 C 54.66%,H 4.37%,F 4.12%,N 9.11%,O 20.80%,S 6.95%;实测值 C 54.67%,H 4.35%,F 4.11%,N 9.12%,O 20.78%,S 6.97%。

[0113] (4) 普卢利沙星 (III) 的重结晶:

[0114] 将步骤 (3) 得到的普卢利沙星粗品 100g 加入 1500ml 50~60℃乙腈中,搅拌溶解,保持搅拌速度为 105 转/min,降温至 40℃,降温时间为 0.83min,调节搅拌速度为 32 转/min,自然降温至 25℃,静置 8h 以上,过滤,用 0~5℃乙腈洗涤 2 次,每次 70ml,干燥得普

卢利沙星精品 76.7g, 收率 76.7%, HPLC 为 99.9%。

[0115] 取处方量上述主料和辅料, 其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述方法合成, 聚维酮 K30 加 70% 乙醇制成 10% 溶液, 普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎, 过 100 目筛, 乳糖粉碎后过 120 目筛; 将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀, 转速为 15 转/分, 混合时间为 10 分钟, 再加入配制的聚维酮 K30 溶液, 混合均匀, 用 20 目筛制粒, 干燥后用 18 目筛整粒; 将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中, 使用三维混合机混合均匀, 转速为 30 转/分, 混合时间为 5 分钟, 检验合格后装入胶囊即得;

[0116] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠, 其它操作同上, 检验合格后压片得片剂。

[0117] 实施例 2

[0118] 处方

[0119] 普卢利沙星 132.1g

[0120] 乳糖 40g

[0121] 羟丙基纤维素 9.5g

[0122] 硬脂酸镁 2g

[0123] 聚维酮 K30 18g

[0124] 羧甲基淀粉钠 6g(片剂)

[0125] 制成 1000 粒

[0126] 所述的普卢利沙星可以是市售产品或按照如下方法制备:

[0127] (1) 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉-3-羧酸 (I) 的合成:

[0128] 将 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉-3-羧酸乙酯 100g 和 645ml 的冰醋酸、970ml 的浓盐酸、640ml 的水, 68℃ 下反应 12 小时, 减压浓缩, 使用 16.13 倍水稀释后过滤洗涤至 pH 为中性, 干燥得化合物 (I) 89.0g, 收率 97.8%;

[0129] (2) 5-甲基-4-哌嗪甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 (II) 的合成:

[0130] 将 59.6g 无水哌嗪溶于 166.2ml DMF 中, 75g 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮溶于 194.3ml DMF, 将其中 2/3 的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液缓慢滴加到搅拌的无水哌嗪 DMF 溶液中, 搅拌速度为 125 转/min, 匀速滴加, 滴加时间为 5.8min, 滴毕室温反应 20min, 再均匀滴加剩余的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液, 滴加时间为 11min, 继续室温反应 1.5h, 过滤, 滤液加入冰水, 冰水的体积为 DMF 体积的 10 倍, 用氯仿提取, 每次用量为 DMF 体积的 2.5 倍, 提取 2 次, 有机层用 0~5℃ 的水洗, 每次用量为氯仿每次用量的 2 倍, 洗涤 2 次, 干燥, 浓缩得化合物 (II) 73g, 收率 94.8%;

[0131] (3) 普卢利沙星 (III) 的合成:

[0132] 将 169.4g 碳酸氢钾加入到 1130.3ml 的 DMF 中, 搅拌 11min 至均匀, 加入化合物 (I) 80g, 室温搅拌 2 小时, 再缓慢匀速加入化合物 (II) 67.2g, 控制加入时间为 33min, 加入时搅拌速度为 97 转/min, 52℃ 反应 3 小时, 加水稀释, 过滤干燥, 得到普卢利沙星粗品 (III) 123.3g, 收率 94.6%;

[0133] (4) 普卢利沙星 (III) 的重结晶:

[0134] 将步骤(3)得到的普卢利沙星粗品 100g 加入 1500ml 57℃ 乙腈中,搅拌溶解,保持搅拌速度为 102 转/min,降温至 40℃,降温时间为 0.83min,调节搅拌速度为 31 转/min,自然降温至 25℃,静置 8h 以上,过滤,用 0~5℃ 乙腈洗涤 2 次,每次 70ml,干燥得普卢利沙星精品 77.1g,收率 77.1%,HPLC 为 99.8%。

[0135] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述方法合成,聚维酮 K30 加 70% 乙醇制成 10% 溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀,转速为 30 转/分,混合时间为 5 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 15 转/分,混合时间为 10 分钟,检验合格后装入胶囊即得。

[0136] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0137] 实施例 3

[0138] 处方

[0139] 普卢利沙星 132.1g

[0140] 乳糖 40g

[0141] 羟丙基纤维素 9.5g

[0142] 硬脂酸镁 2g

[0143] 聚维酮 K30 18g

[0144] 羧甲基淀粉钠 6g(片剂)

[0145] 制成 1000 粒

[0146] 所述的普卢利沙星可以是市售产品或按照如下方法制备:

[0147] (1) 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉-3-羧酸 (I) 的合成:

[0148] 将 6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉-3-羧酸乙酯 10kg 和 64.5L 的冰醋酸、9.7L 的浓盐酸、6.4L 的水,76℃ 下反应 12 小时,减压浓缩,使用 16.13 倍水稀释后过滤洗涤至 pH 为中性,干燥得化合物 (I) 8.87kg,收率 97.5%;

[0149] (2) 5-甲基-4-哌嗪甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 (II) 的合成:

[0150] 将 6.36kg 无水哌嗪溶于 18.4L DMF 中,8kg 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮溶于 20.7L DMF,将其中 2/3 的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液缓慢滴加到搅拌的无水哌嗪 DMF 溶液中,搅拌速度为 135 转/min,匀速滴加,滴加时间为 59.6min,滴毕室温反应 20min,再均匀滴加剩余的 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液,滴加时间为 14min,继续室温反应 1.5h,过滤,滤液加入冰水,冰水的体积为 DMF 体积的 10 倍,用二氯甲烷提取,每次用量为 DMF 体积的 2.5 倍,提取 3 次,有机层用 0~5℃ 的水洗,每次用量为二氯甲烷每次用量的 2 倍,洗涤 2 次,干燥,浓缩得化合物 (II) 7.76kg,收率 94.4%;

[0151] (3) 普卢利沙星 (III) 的合成:

[0152] 将 18kg 碳酸氢钾加入到 120L 的 DMF 中,搅拌 9min 至均匀,加入化合物 (I) 8.5kg,

室温搅拌 1.5 小时,再缓慢匀速加入化合物 (II)7.1kg,控制加入时间为 27min,加入时搅拌速度为 92 转 /min,47℃ 反应 3 小时,加水稀释,过滤干燥,得到普卢利沙星粗品 (III)13.1kg,收率 94.5% ;

[0153] (4) 普卢利沙星 (III) 的重结晶 :

[0154] 将步骤 (3) 得到的普卢利沙星粗品 13kg 加入 195L 57℃ 乙腈中,搅拌溶解,保持搅拌速度为 107 转 /min,降温至 40℃,降温时间为 9.5min,调节搅拌速度为 34 转 /min,自然降温至 25℃,静置 8h 以上,过滤,用 0 ~ 5℃ 乙腈洗涤 3 次,每次 9.1L,干燥得普卢利沙星精品 10.0kg,收率 76.9%,HPLC 为 99.8%。

[0155] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述方法合成,聚维酮 K30 加 70% 乙醇制成 10% 溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀,转速为 25 转 / 分,混合时间为 7 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 20 转 / 分,混合时间为 8 分钟,检验合格后装入胶囊即得。

[0156] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0157] 实施例 4

[0158] 处方

[0159] 普卢利沙星 132.1g

[0160] 乳糖 40g

[0161] 羟丙基纤维素 9.5g

[0162] 硬脂酸镁 2g

[0163] 聚维酮 K30 18g

[0164] 羧甲基淀粉钠 6g (片剂)

[0165] 制成 1000 粒

[0166] 所述的普卢利沙星可以是市售产品或按照如下方法制备 :

[0167] (1) 6,7- 二氟 -1- 甲基 -4- 氧代 -4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉 -3- 羧酸 (I) 的合成 :

[0168] 将 6,7- 二氟 -1- 甲基 -4- 氧代 -4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉 -3- 羧酸乙酯 15kg 和 96.75L 的冰醋酸、14.55L 的浓盐酸、9.6L 的水,70℃ 下反应 12 小时,减压浓缩,使用 16.13 倍水稀释后过滤洗涤至 pH 为中性,干燥得化合物 (I) 13.3kg,收率 97.6% ;

[0169] (2) 5- 甲基 -4- 哌嗪甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯二酮 (II) 的合成 :

[0170] 将 7.9kg 无水哌嗪溶于 22.9LDMF 中,10kg 4- 溴甲基 -5- 甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯二酮溶于 25.9L DMF,将其中 2/3 的 4- 溴甲基 -5- 甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液缓慢滴加到搅拌的无水哌嗪 DMF 溶液中,搅拌速度为 140 转 /min,匀速滴加,滴加时间为 66.7min,滴毕室温反应 20min,再均匀滴加剩余的 4- 溴甲基 -5- 甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液,滴加时间为 15min,继续室温反应 1.5h,过滤,滤液加入冰水,冰水的体积为 DMF 体积的 10 倍,用二氯甲烷提取,每次用量为 DMF 体积的 2.5 倍,提取 2 次,有机层

用 0 ~ 5℃ 的水洗,每次用量为二氯甲烷每次用量的 2 倍,洗涤 3 次,干燥,浓缩得化合物 (II) 9.7kg, 收率 94.5% ;

[0171] (3) 普卢利沙星 (III) 的合成 :

[0172] 将 2.75kg 碳酸氢钾加入到 18.34L 的 DMF 中,搅拌 12min 至均匀,加入化合物 (I) 1.3kg, 室温搅拌 2 小时,再缓慢匀速加入化合物 (II) 1.09kg, 控制加入时间为 25min, 加入时搅拌速度为 100 转 /min, 45℃ 反应 3 小时,加 DMF 用量 80 倍水稀释,过滤干燥,得到普卢利沙星粗品 (III) 2.0kg, 收率 94.7% ;

[0173] (4) 普卢利沙星 (III) 的重结晶 :

[0174] 将步骤 (3) 得到的普卢利沙星粗品 2kg 加入 30L 60℃ 乙腈中,搅拌溶解,保持搅拌速度为 110 转 /min, 降温至 40℃, 降温时间为 3.7min, 调节搅拌速度为 35 转 /min, 自然降温至 25℃, 静置 8h 以上, 过滤, 用 0 ~ 5℃ 乙腈洗涤 2 次, 每次 1.4L, 干燥得普卢利沙星精品 1.54kg, 收率 77.0%, HPLC 为 99.7%。

[0175] 取处方量上述主料和辅料, 其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述方法合成, 聚维酮 K30 加 70% 乙醇制成 10% 溶液, 普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎, 过 100 目筛, 乳糖粉碎后过 120 目筛 ; 将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀, 转速为 30 转 / 分, 混合时间为 5 分钟, 再加入配制的聚维酮 K30 溶液, 混合均匀, 用 20 目筛制粒, 干燥后用 18 目筛整粒 ; 将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中, 使用三维混合机混合均匀, 转速为 30 转 / 分, 混合时间为 7 分钟, 检验合格后装入胶囊即得。

[0176] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠, 其它操作同上, 检验合格后压片得片剂。

[0177] 实施例 5

[0178] 处方

[0179] 普卢利沙星 132.1g

[0180] 乳糖 40g

[0181] 羟丙基纤维素 9.5g

[0182] 硬脂酸镁 2g

[0183] 聚维酮 K30 18g

[0184] 羧甲基淀粉钠 6g (片剂)

[0185] 制成 1000 粒

[0186] 所述的普卢利沙星可以是市售产品或按照如下方法制备 :

[0187] (1) 6,7- 二氟 -1- 甲基 -4- 氧代 -4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉 -3- 羧酸 (I) 的合成 :

[0188] 将 6,7- 二氟 -1- 甲基 -4- 氧代 -4H-[1,3] 硫氮杂环丁烷并 [3,2-a] 喹啉 -3- 羧酸乙酯 200g 和 1290ml 的冰醋酸、194ml 的浓盐酸、128ml 的水, 75℃ 下反应 12 小时, 减压浓缩, 使用 16.13 倍水稀释后过滤洗涤至 pH 为中性, 干燥得化合物 (I) 177.2g, 收率 97.4% ;

[0189] (2) 5- 甲基 -4- 哌嗪甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯二酮 (II) 的合成 :

[0190] 将 123.2g 无水哌嗪溶于 357.3ml DMF 中, 155g 4- 溴甲基 -5- 甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯二酮溶于 401.4ml DMF, 将其中 2/3 的 4- 溴甲基 -5- 甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯二酮

DMF 溶液缓慢滴加到搅拌的无水哌嗪 DMF 溶液中,搅拌速度为 120 转 /min,匀速滴加,滴加时间为 8.3min,滴毕室温反应 20min,再均匀滴加剩余的 4- 溴甲基 -5- 甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯二酮 DMF 溶液,滴加时间为 10min,继续室温反应 1.5h,过滤,滤液加入冰水,冰水的体积为 DMF 体积的 10 倍,用二氯甲烷提取,每次用量为 DMF 体积的 2.5 倍,提取 3 次,有机层用 0 ~ 5℃的水洗,每次用量为二氯甲烷每次用量的 2 倍,洗涤 3 次,干燥,浓缩得化合物 (II) 150.6g,收率 94.6% ;

[0191] (3) 普卢利沙星 (III) 的合成 :

[0192] 将 360g 碳酸氢钾加入到 2.4L 的 DMF 中,搅拌 8min 至均匀,加入化合物 (I) 170g,室温搅拌 1 小时,再缓慢匀速加入化合物 (II) 142.8g,控制加入时间为 35min,加入时搅拌速度为 90 转 /min,55℃反应 3 小时,加 DMF 用量 80 倍水稀释,过滤干燥,得到普卢利沙星粗品 (III) 261.4g,收率 94.4% ;

[0193] (4) 普卢利沙星 (III) 的重结晶 :

[0194] 将步骤 (3) 得到的普卢利沙星粗品 260g 加入 3.9L 50℃乙腈中,搅拌溶解,保持搅拌速度为 100 转 /min,降温至 40℃,降温时间为 1.3min,调节搅拌速度为 29 转 /min,自然降温至 25℃,静置 8h 以上,过滤,用 0 ~ 5℃乙腈洗涤 3 次,每次 182ml,干燥得普卢利沙星精品 199.7g,收率 76.8%,HPLC 为 99.7%。

[0195] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀,转速为 25 转 / 分,混合时间为 6 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 40 转 / 分,混合时间为 10 分钟,检验合格后装入胶囊即得。

[0196] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0197] 实施例 6

[0198] 处方

[0199] 普卢利沙星 132.1g

[0200] 乳糖 40g

[0201] 羟丙基纤维素 9.5g

[0202] 硬脂酸镁 2g

[0203] 聚维酮 K30 18g

[0204] 羧甲基淀粉钠 6g(片剂)

[0205] 制成 1000 粒

[0206] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述实施例 2 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀,转速为 17 转 / 分,混合时间为 10 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛

整粒 ;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 50 转 / 分,混合时间为 6 分钟,检验合格后装入胶囊即得。

[0207] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0208] 实施例 7

[0209] 处方

[0210] 普卢利沙星 132.1g

[0211] 乳糖 40g

[0212] 羟丙基纤维素 9.5g

[0213] 硬脂酸镁 2g

[0214] 聚维酮 K30 18g

[0215] 羧甲基淀粉钠 6g(片剂)

[0216] 制成 1000 粒

[0217] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照实施例 1 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛 ;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖使用三维混合机混合均匀,转速为 27 转 / 分,混合时间为 8 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒 ;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 60 转 / 分,混合时间为 6 分钟,检验合格后装入胶囊即得。

[0218] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0219] 实施例 8

[0220] 处方

[0221] 普卢利沙星 132.1g

[0222] 乳糖 40g

[0223] 羟丙基纤维素 9.5g

[0224] 硬脂酸镁 2g

[0225] 聚维酮 K30 18g

[0226] 羧甲基淀粉钠 6g(片剂)

[0227] 制成 1000 粒

[0228] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述实施例 3 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛 ;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖,使用三维混合机混合均匀,转速为 30 转 / 分,混合时间为 5 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒 ;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 30 转 / 分,混合时间为 20 分钟,检验合格后装入胶囊即得 ;

[0229] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片

剂。

[0230] 实施例 9

[0231] 处方

[0232] 普卢利沙星 132.1g

[0233] 乳糖 40g

[0234] 羟丙基纤维素 9.5g

[0235] 硬脂酸镁 2g

[0236] 聚维酮 K30 18g

[0237] 羧甲基淀粉钠 6g(片剂)

[0238] 制成 1000 粒

[0239] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述实施例 4 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖,使用三维混合机混合均匀,转速为 20 转/分,混合时间为 5 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 60 转/分,混合时间为 10 分钟,检验合格后装入胶囊即得;

[0240] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0241] 实施例 10

[0242] 处方

[0243] 普卢利沙星 134g

[0244] 乳糖 38g

[0245] 羟丙基纤维素 9.3g

[0246] 硬脂酸镁 1.6g

[0247] 聚维酮 K30 16g

[0248] 羧甲基淀粉钠 5g(片剂)

[0249] 制成 1000 粒

[0250] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述实施例 3 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖,使用三维混合机混合均匀,转速为 28 转/分,混合时间为 6 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 55 转/分,混合时间为 15 分钟,检验合格后装入胶囊即得;

[0251] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0252] 实施例 11

[0253] 处方

[0254] 普卢利沙星 131g

[0255] 乳糖 37g

[0256] 羟丙基纤维素 9.7g

[0257] 硬脂酸镁 2.2g

[0258] 聚维酮 K30 20g

[0259] 羧甲基淀粉钠 7g(片剂)

[0260] 制成 1000 粒

[0261] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述实施例 3 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖,使用三维混合机混合均匀,转速为 30 转/分,混合时间为 5 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 30 转/分,混合时间为 20 分钟,检验合格后装入胶囊即得;

[0262] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0263] 实施例 12

[0264] 处方

[0265] 普卢利沙星 134g

[0266] 乳糖 44g

[0267] 羟丙基纤维素 9.2g

[0268] 硬脂酸镁 1.7g

[0269] 聚维酮 K30 15g

[0270] 羧甲基淀粉钠 5g(片剂)

[0271] 制成 1000 粒

[0272] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述实施例 5 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖,使用三维混合机混合均匀,转速为 25 转/分,混合时间为 10 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 55 转/分,混合时间为 7 分钟,检验合格后装入胶囊即得;

[0273] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0274] 实施例 13

[0275] 处方

[0276] 普卢利沙星 130g

[0277] 乳糖 45g

[0278] 羟丙基纤维素 9.5g

[0279] 硬脂酸镁 1.5g

[0280] 聚维酮 K30 18g

[0281] 羧甲基淀粉钠 6g(片剂)

[0282] 制成 1000 粒

[0283] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述实施例 3 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖,使用三维混合机混合均匀,转速为 20 转/分,混合时间为 8 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 35 转/分,混合时间为 20 分钟,检验合格后装入胶囊即得;

[0284] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0285] 实施例 14

[0286] 处方

[0287] 普卢利沙星 130g

[0288] 乳糖 35g

[0289] 羟丙基纤维素 9g

[0290] 硬脂酸镁 1.5g

[0291] 聚维酮 K30 17g

[0292] 羧甲基淀粉钠 7g(片剂)

[0293] 制成 1000 粒

[0294] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述实施例 3 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖,使用三维混合机混合均匀,转速为 25 转/分,混合时间为 7 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 50 转/分,混合时间为 10 分钟,检验合格后装入胶囊即得;

[0295] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0296] 实施例 15

[0297] 处方

[0298] 普卢利沙星 135.0g

[0299] 乳糖 45g

[0300] 羟丙基纤维素 10g

[0301] 硬脂酸镁 2.5g

[0302] 聚维酮 K30 18g

[0303] 羧甲基淀粉钠 6g(片剂)

[0304] 制成 1000 粒

[0305] 取处方量上述主料和辅料,其中主料普卢利沙星可以为质量合格的任何市售产品或按照上述实施例 3 方法合成,聚维酮 K30 加 70%乙醇制成 10%溶液,普卢利沙星和羟丙基纤维素混合均匀后用机械粉碎机粉碎,过 100 目筛,乳糖粉碎后过 120 目筛;将普卢利沙星和羟丙基纤维素混合粉末加入乳糖,使用三维混合机混合均匀,转速为 15 转/分,混合时间为 9 分钟,再加入配制的聚维酮 K30 溶液,混合均匀,用 20 目筛制粒,干燥后用 18 目筛整粒;将硬脂酸镁加入到制备的颗粒中,使用三维混合机混合均匀,转速为 40 转/分,混合时间为 18 分钟,检验合格后装入胶囊即得;

[0306] 或者在加入乳糖的同时加入羧甲基淀粉钠,其它操作同上,检验合格后压片得片剂。

[0307] 本发明还提供如下试验例,以对本发明技术方案做进一步说明:

[0308] 试验例 1

[0309] 按照本发明所述方法合成普卢利沙星,不但总收率高,且合成的普卢利沙星纯度高,制备的制剂产品稳定性更好。本试验考察了不同合成方法制备的普卢利沙星的稳定性。

[0310] 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。

[0311] 表 1、加速试验结果

[0312]

	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
1	99.9%	99.9%	99.8%	99.6%
2	99.8%	99.8%	99.7%	99.4%
3	99.8%	99.8%	99.6%	99.2%
4	99.6%	99.5%	99.3%	98.9%

[0313] 表 2、长期试验结果

[0314]

	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月
1	99.9%	99.9%	99.9%	99.8%	99.6%
2	99.8%	99.8%	99.8%	99.7%	99.6%
3	99.8%	99.8%	99.8%	99.6%	99.4%
4	99.6%	99.6%	99.5%	99.4%	98.1%

[0315] 其中 1 原料药为实施例 1 方法合成,2 原料药为实施例 2 方法合成,3 的原料药为按照专利申请 200410024277 方法合成,4 的原料药为市售产品,经检测 HPLC 含量为 99.6%,然后分别按照实施例 1 的方法进行压片制得片剂。本试验中,虽然 200410024277 方法和本发明方法制备的产品(表中 2、3)HPLC 含量均为 99.8%,但加速试验和长期试验结果却有所

不同,这可能是由于本发明方法除去了能够加速普卢利沙星分解的杂质。本发明同时也检验了制得的胶囊的稳定性,得出于上述表格相似的结论,本发明不再详细列举。

[0316] 试验例 2

[0317] 本试验对本发明所述的处方配比进行考察,以考察处方配比对产品崩解效果的影响,本试验按照中国药典 2005 版第二部附录 X A 崩解时限检查法进行。

[0318] 表 3、片剂处方筛选

[0319]

处方号	处方一	处方二	处方三	处方四
普卢利沙星 (g)	6.605	6.605	6.605	6.605
淀粉 (g)	1.5	/	/	/
乳糖 (g)	/	2.25	2.0	2.0
微晶纤维素 (g)	1.25	/	/	/
羟丙基纤维素 (g)	/	0.5	0.475	0.475
5%聚维酮 K3070%乙醇溶液 (ml)	7.5	7.5	/	/
10%聚维酮 K30 的 70%乙醇液 (ml)	/	/	7.0	7.0
羧甲基淀粉钠 (g)	/	/	0.3	0.3
硬脂酸镁 (g)	0.1	0.1	0.1	0.1

[0320] 表 4、试验结果

[0321]

处方序号	处方一	处方二	处方三	处方四
外观检验	有麻面	光洁,色泽均一	光洁,色泽均一	光洁、色泽均一
硬度	3.2kg	5.7kg	5.6kg	6.1kg
崩解时限	6 分钟 20 秒	5 分钟 12 秒	2 分钟 34 秒	2 分钟 20 秒
片重差异 (RSD%)	/	/	1.5	1.6
原料有关物质 (%)	/	/	0.36	0.32
片有关物质 (%)	/	/	1.35	0.55

[0322] 根据以上试验结果,可知处方四的各项指标都优于其它处方。

[0323] 上述处方均按照现有常规方法制备,其中处方四为实施例 1 的处方产品:

[0324] 处方一将普卢利沙星、淀粉、微晶纤维素充分混匀后加粘合剂制软材,以 20 目筛制粒,60℃烘箱中烘干,18 目筛整粒,加入硬脂酸镁总混,压片。

[0325] 处方二将普卢利沙星、乳糖、羟丙基纤维素充分混匀后加粘合剂制软材,以 20 目筛制粒,60℃烘箱中烘干,18 目筛整粒,加入硬脂酸镁总混,压片。

[0326] 处方三将普卢利沙星、乳糖、羟丙基纤维素充分混匀后加粘合剂制软材,以 20 目筛制粒,60℃烘箱中烘干,18 目筛整粒,加入羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁总混,压片。

[0327] 处方四将普卢利沙星、乳糖、羟丙基纤维素充分混匀后加粘合剂制软材,以 20 目筛制粒,40℃烘箱中烘干,18 目筛整粒,加入羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁总混,压片。

[0328] 表 5、胶囊处方筛选

[0329]

处方号	处方一	处方二	处方三
普卢利沙星(g)	6.605	6.605	6.605
淀粉(g)	1.5	/	/
乳糖(g)	/	1.5	2.0
微晶纤维素(g)	1.25	1.25	/
羟丙基纤维素	/	/	0.475
10%聚维酮K30的70%醇液	/	/	/
硬脂酸镁(g)	0.1	0.1	0.1

[0330]

[0331] 表 6、试验结果

[0332]

处方序号	处方一	处方二	处方三
崩解时限	6 分钟 20 秒	5 分钟 12 秒	2 分钟 34 秒
装量差异 (RSD%)	2.1	1.3	1.3

[0333] 根据以上试验结果,可知处方三的各指标都优于其它处方。

[0334] 上述处方均按照现有常规方法制备:

[0335] 将原辅料分别粉碎后过 100 目筛,称取处方量的原辅料充分混合均匀,加入粘合剂制软材,以 20 目筛制粒,40℃烘箱中烘干,18 目筛整粒,加入硬脂酸镁总混,装胶囊。

[0336] 试验例 3

[0337] 本试验例考察了制备方法对于产品性能的影响,主要是考察本发明所述组合物的制备方法同现有技术比较对于产品崩解性能的影响,本试验按照中国药典 2005 版第二部附录 XA 崩解时限检查法进行。

[0338] 表 7、制备方法对胶囊的崩解时限的影响

[0339]

	步骤 1 粉碎方法	步骤 2 混合时间	步骤 2 混合转速	崩解
1	混合后共同粉碎	10min	15 转 /min	1 分 58 秒
2	混合后共同粉碎	10min	40 转 /min	2 分 6 秒
3	混合后共同粉碎	15min	15 转 /min	2 分
4	分别粉碎	10min	15 转 /min	2 分 25 秒

[0340] 上述处方采用的是实施例所述胶囊的处方,其中 1 的制备方法为按照实施例 1 方法;2、3 仅为对步骤 (2) 的混合时间或混合速度进行调整,其它参数相同;4 为步骤 (1) 备料时将普卢利沙星和羟丙基纤维素分别粉碎后再混合均匀,其它参数同 1。

[0341] 上述试验说明,采取本发明所述的组合物制备方法可以进一步提高产品崩解速度,这对于药效的发挥具有更好的作用。

[0342] 由于篇幅所限,前面 3 个试验例中,仅仅列举了个别实施例产品的试验数据,但其它实施例制备的产品也具有与上述试验数据相类似的趋势。也就是说本发明其它实施例产品应用于上述试验,也可得出相同结论。