

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4732361号  
(P4732361)

(45) 発行日 平成23年7月27日(2011.7.27)

(24) 登録日 平成23年4月28日(2011.4.28)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 471/04	I O 4 H
<b>A 6 1 K 31/4709</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 471/04	C S P
<b>A 6 1 P 31/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	
		A 6 1 P 31/04	

請求項の数 31 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2006-540424 (P2006-540424)	(73) 特許権者	503375175
(86) (22) 出願日	平成16年10月28日(2004.10.28)		ケミー ソシエタ ペル アチオニ
(65) 公表番号	特表2007-511580 (P2007-511580A)		イタリア イー20092 チニセーロ
(43) 公表日	平成19年5月10日(2007.5.10)		バルサモ ヴィア デイ ラヴォラトリー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/052699		54
(87) 国際公開番号	W02005/054240	(74) 代理人	100077481
(87) 国際公開日	平成17年6月16日(2005.6.16)		弁理士 谷 義一
審査請求日	平成19年9月27日(2007.9.27)	(74) 代理人	100088915
(31) 優先権主張番号	MI2003A002259		弁理士 阿部 和夫
(32) 優先日	平成15年11月20日(2003.11.20)	(72) 発明者	ステファノ トウルチュッタ
(33) 優先権主張国	イタリア(IT)		イタリア アイ-00139 ローマ ピ
(31) 優先権主張番号	60/532,779		アツァ ヴィンチ 13
(32) 優先日	平成15年12月24日(2003.12.24)	(72) 発明者	ピエトロ マッサルド
(33) 優先権主張国	米国(US)		イタリア アイ-00154 ローマ ヴ
			ィア オドアルド ベッカリア 24
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 塩酸1-シクロプロピル-7-(S,S)-2,8-ジアザジシクロ(4.3.0)ノン-8-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の主ピーク

【表 1】

角度 (2 $\theta$ )	D (Å)	相対強度 (I/I <sub>0</sub> )
5.815	15.1858	49.8
7.220	12.2335	100.0
8.575	10.3032	86.1
10.335	8.5522	87.2
12.310	7.1842	19.4
13.200	6.7018	17.0
14.085	6.2826	16.3
14.535	6.0891	11.1
14.870	5.9527	20.6
15.185	5.8299	17.6
15.675	5.6487	1.9
16.620	5.3296	18.3
17.335	5.1114	60.1
17.850	4.9650	80.9
19.315	4.5916	53.7
19.760	4.4892	19.1
20.375	4.3551	2.5
21.640	4.1033	47.6
22.295	3.9842	12.7
23.160	3.8373	4.2
23.625	3.7628	1.9
24.705	3.6007	26.9
25.115	3.5428	17.6
25.815	3.4483	15.6
26.440	3.3682	39.4
27.365	3.2564	36.3
27.970	3.1874	17.8
28.360	3.1444	14.5
29.015	3.0749	28.2
29.965	2.9795	13.9
30.545	2.9243	4.8
31.575	2.8312	5.9
32.270	2.7718	12.2

10

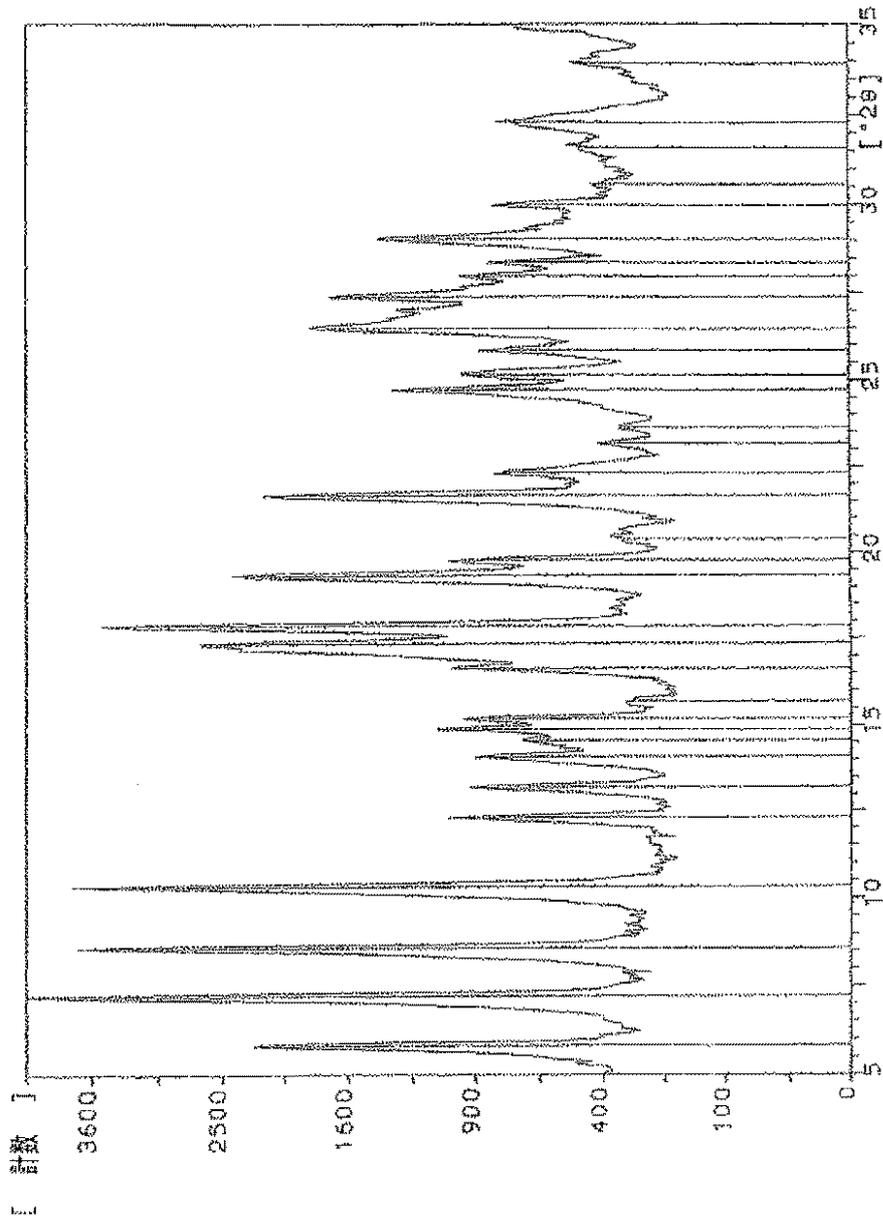
20

30

を有する X 線回折スペクトルを示すことを特徴とする塩酸モキシフロキサシン A 形。

## 【請求項 2】

以下の X 線回折スペクトルを示すことを特徴とする塩酸モキシフロキサシン A 形。



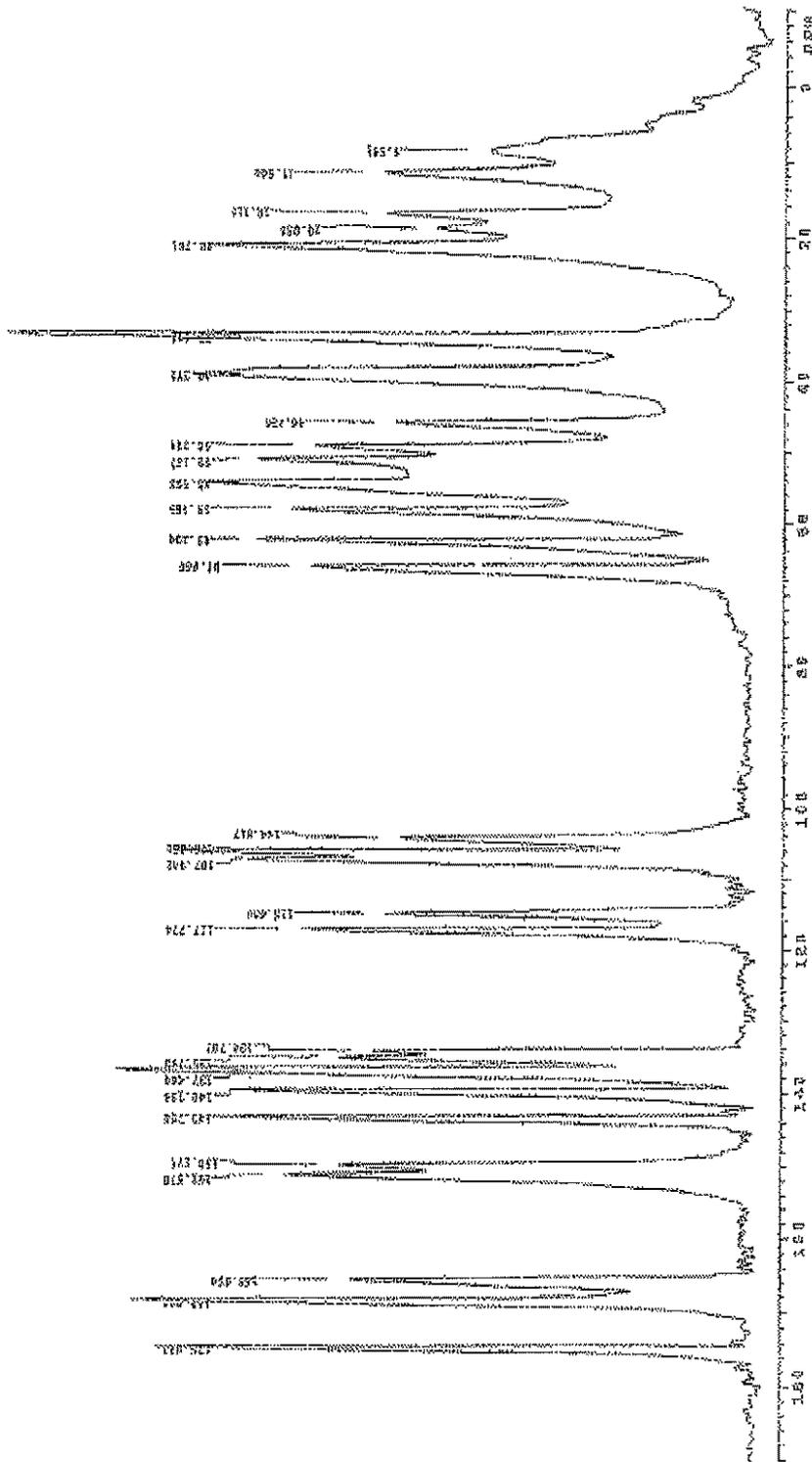
10

20

30

【請求項3】

以下の固体状態 $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトルを示すことを特徴とする塩酸モキシフロキサシンA形。



10

20

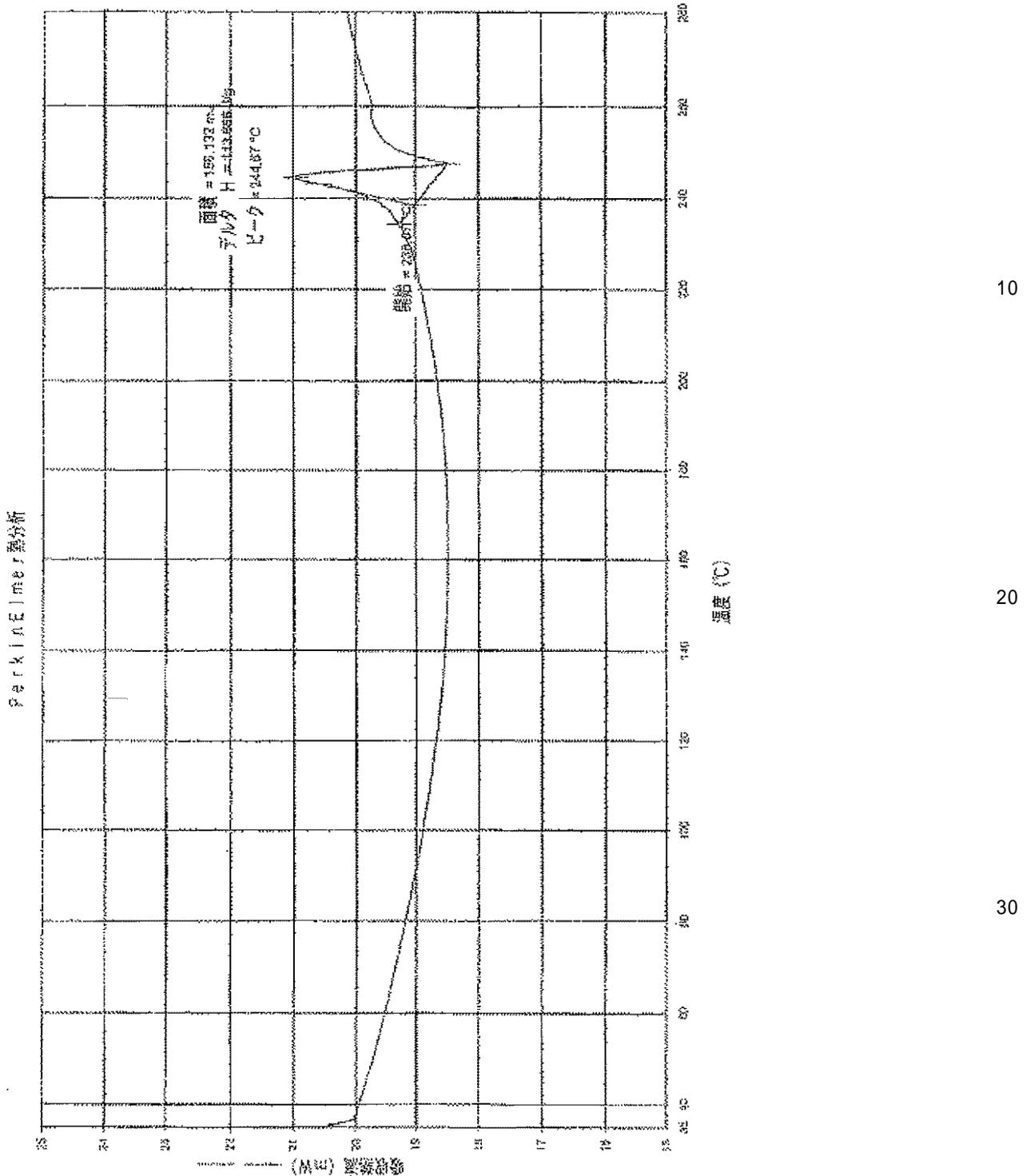
30

40

【請求項4】

以下のIRスペクトルを示すことを特徴とする塩酸モキシフロキサシンA形。





【請求項 6】

前記請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の塩酸モキシフロキサシン A 形を調製する方法であって、

- a) 塩酸モキシフロキサシンをアルコールおよびポリオールまたはその混合物から選択される溶媒に懸濁するステップであって、得られる混合物が 2.5 重量% から 0.01 重量% の総水分含量を有するステップと、
- b) 混合物を還流下で加熱するステップと、
- c) 冷却するステップと、
- d) 生成物を単離するステップと

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

ステップ a ) における塩酸モキシフロキサシンが無水または一水和物結晶の形態であることを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

塩酸モキシフロキサシンが 0 . 3 % 未満の水分含量を有する無水形であることを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

溶媒が C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコールまたはポリオールであることを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

溶媒が 1 % から 0 . 0 1 % の水分含量を有することを特徴とする請求項 6 に記載の方法

10

【請求項 11】

混合物を室温に冷却することを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

溶媒を、塩酸モキシフロキサシン 1 g 当たりの溶媒の m l で表した 5 0 : 1 から 2 : 1 の比率で用いることを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 13】

混合物を少なくとも 1 時間にわたり還流下で加熱することを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 14】

薬剤として使用することを特徴とする請求項 1 から 5 に記載の塩酸モキシフロキサシン A 形。

20

【請求項 15】

細菌感染症の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 から 5 に記載の塩酸モキシフロキサシン A 形の使用。

【請求項 16】

請求項 1 から 5 に記載の塩酸モキシフロキサシン A 形および少なくとも 1 つの薬剤として許容される賦形剤を含むことを特徴とする薬剤組成物。

【請求項 17】

以下の主ピーク

30

【表 2】

角度 (2 $\theta$ )	D (Å)	相対強度 (I/I <sub>0</sub> )
5.700	15.4919	24.0
7.200	12.2675	100.0
8.470	10.4307	18.9
8.820	10.0176	91.6
10.505	8.4142	44.0
11.405	7.7522	14.6
12.220	7.2369	5.9
13.200	6.7018	16.2
13.925	6.3544	18.1
14.415	6.1395	26.6
14.740	6.0049	49.9
15.395	5.7508	4.9
16.600	5.3360	20.7
17.180	5.1571	13.7
17.705	5.0054	68.7
18.710	4.7387	13.7
19.105	4.6416	26.2
19.865	4.4657	11.8
20.155	4.4021	7.6
21.055	4.2159	2.4
21.545	4.1211	16.9
22.155	4.0090	17.3
22.690	3.9157	11.8
22.905	3.8794	10.5
24.610	3.6144	18.7
24.955	3.5652	10.0
25.385	3.5058	7.0
25.815	3.4483	14.5
26.195	3.3992	16.3
26.605	3.3477	18.4
26.960	3.3044	28.7
27.265	3.2681	37.0
28.045	3.1790	9.0
28.730	3.1047	22.2
29.110	3.0651	8.5
29.745	3.0011	9.6
30.170	2.9598	6.2
31.440	2.8430	4.1
31.795	2.8121	1.9
32.145	2.7823	3.1
32.410	2.7601	2.5
33.385	2.6817	1.8

10

20

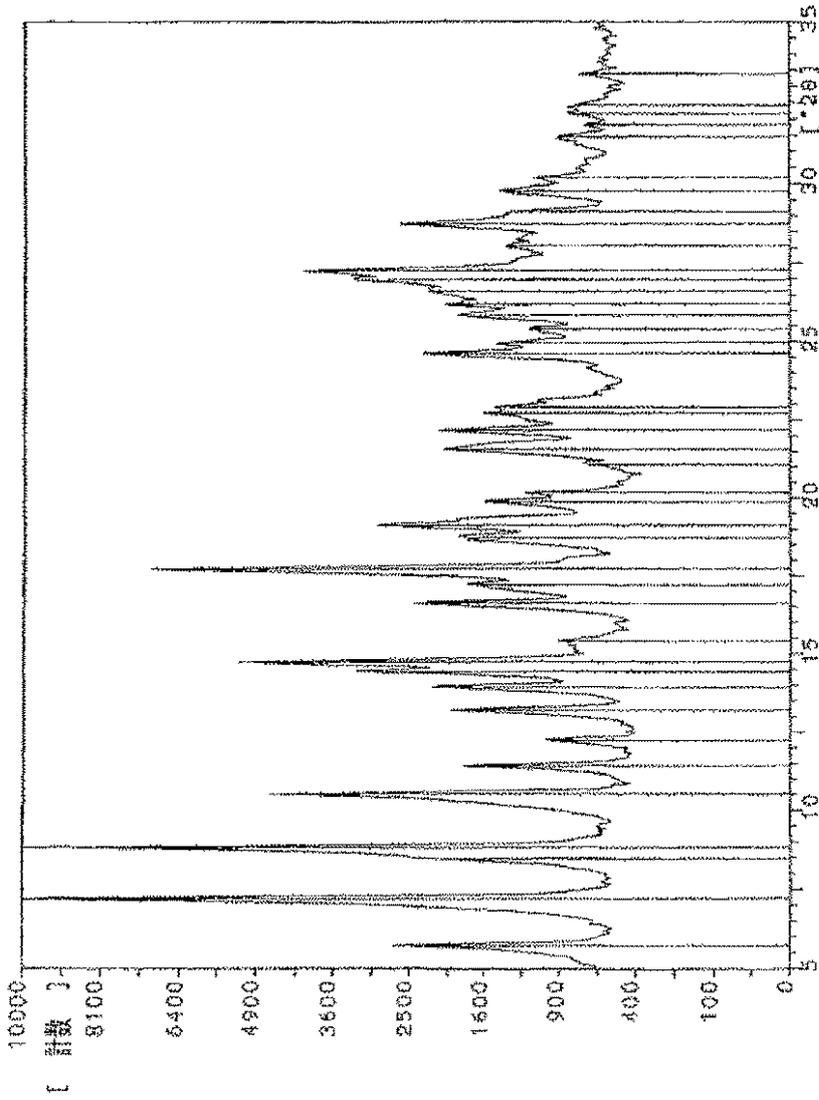
30

40

を有する X 線回折スペクトルを示すことを特徴とする塩酸モキシフロキサシン B 形。

【請求項 18】

以下の X 線回折スペクトルを示すことを特徴とする塩酸モキシフロキサシン B 形。



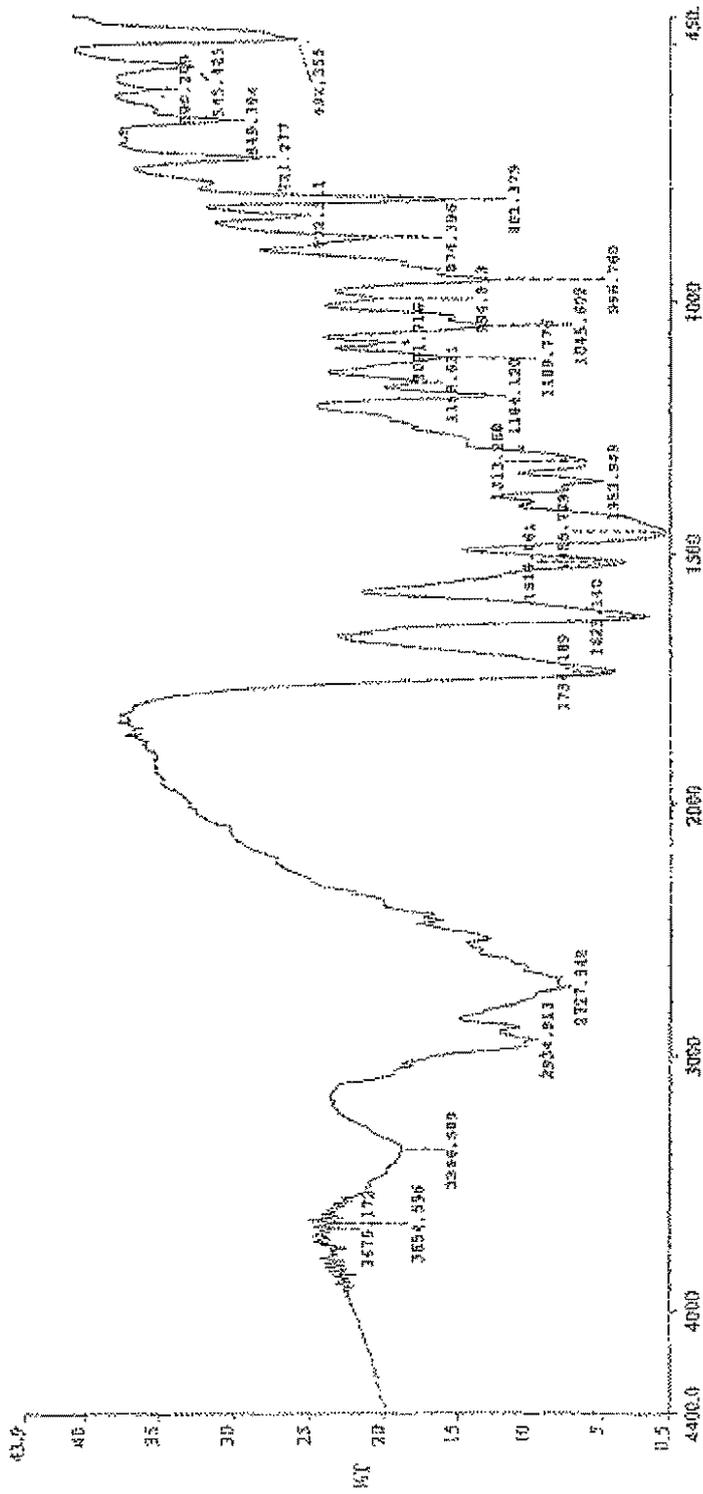
10

20

30

【請求項19】

以下のIRスペクトルを示すことを特徴とする塩酸モキシフロキサシンB形。



10

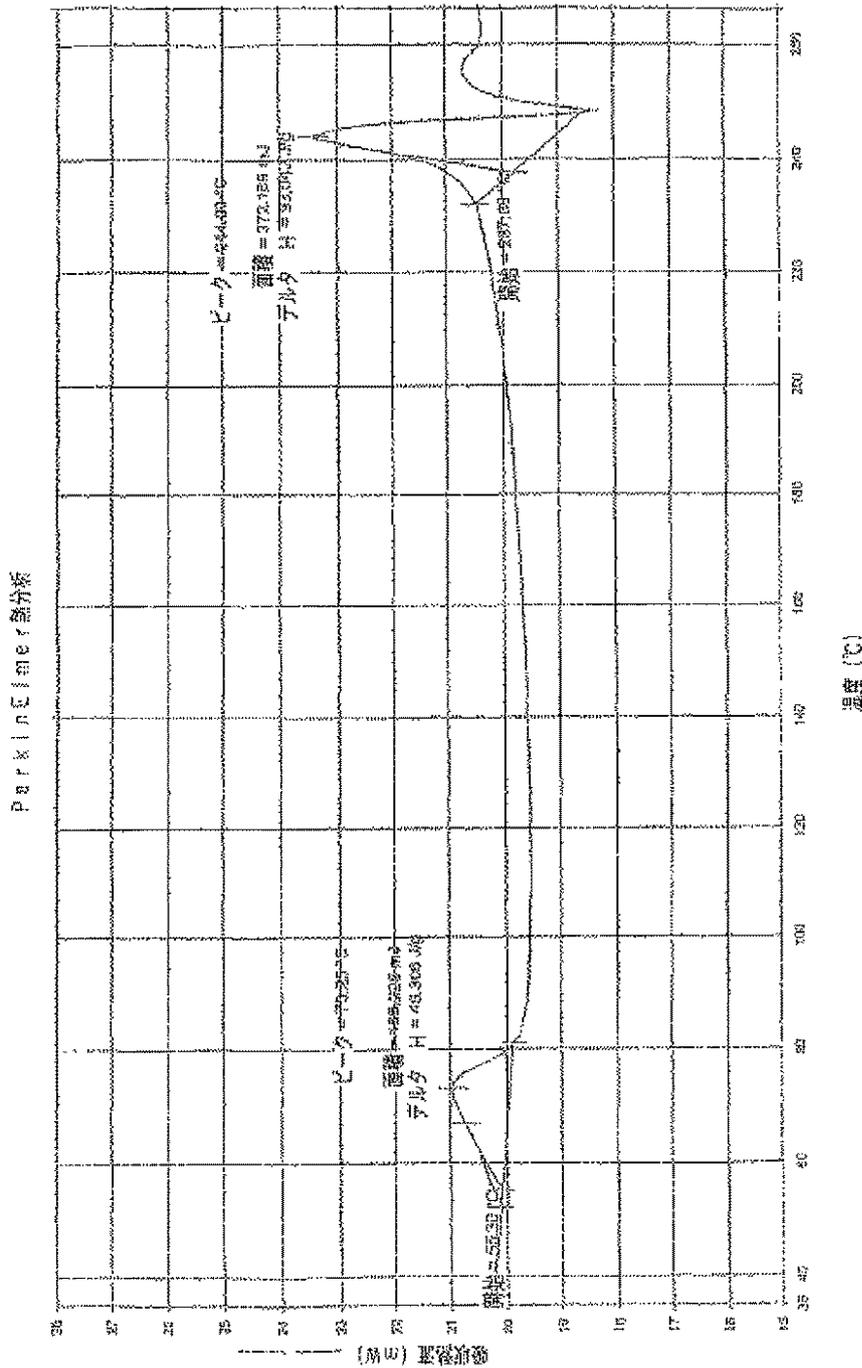
20

30

【請求項20】

以下のDSCグラフを示すことを特徴とする塩酸モキシフロキサシンB形。

40



10

20

30

【請求項 2 1】

前記請求項 1 7 から 2 0 のいずれか一項に記載の塩酸モキシフロキサシン B 形を調製する方法であって、

- a) 塩酸モキシフロキサシンをアルコールおよびポリオールまたはその混合物から選択される溶媒に懸濁するステップであって、得られる混合物が 2 . 5 重量% から 0 . 0 1 重量% の総水分含量を有するステップと、
  - b) 混合物を還流下で加熱するステップと、
  - c) 冷却するステップと、
  - d) 生成物を単離するステップと、
  - e) 固体をアルコールおよびポリオールまたはその混合物から選択される溶媒で還流状態で再びスラリーにするステップであって、得られる混合物が 2 . 5 重量% から 0 . 0 1 重量% の総水分含量を有するステップと、
  - f) 生成物を単離するステップと
- を含むことを特徴とする方法。

40

50

## 【請求項 2 2】

ステップ a ) における塩酸モキシフロキサシンが無水または一水和物結晶の形態であることを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 3】

塩酸モキシフロキサシンが 0 . 3 % 未満の水分含量を有する無水形であることを特徴とする請求項 2 2 に記載の方法。

## 【請求項 2 4】

ステップ a ) および e ) の溶媒が C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコールまたはポリオールであることを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 5】

ステップ a ) および e ) の溶媒が 1 % から 0 . 0 1 % の水分含量を有することを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 6】

混合物を室温に冷却することを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 7】

溶媒を、塩酸モキシフロキサシン 1 g 当たりの溶媒の ml で表した 5 0 : 1 から 2 : 1 の比率で用いることを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 8】

ステップ e ) が混合物を 1 から 4 時間にわたり還流下で加熱することによって実施されることを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 9】

薬剤として使用することを特徴とする請求項 1 7 から 2 0 に記載の塩酸モキシフロキサシン B 形。

## 【請求項 3 0】

細菌感染症の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 7 から 2 0 に記載の塩酸モキシフロキサシン B 形の使用。

## 【請求項 3 1】

請求項 1 7 から 2 0 に記載の塩酸モキシフロキサシン B 形および少なくとも 1 つの薬剤として許容される賦形剤を含むことを特徴とする薬剤組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、塩酸 1 - シクロプロピル - 7 - ( [ S , S ] - 2 , 8 - ジアザジシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 8 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の 2 つの新規な多形、その調製方法およびそれらを含む医薬品製剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

塩酸モキシフロキサシンという名称によっても知られている塩酸 1 - シクロプロピル - 7 - ( [ S , S ] - 2 , 8 - ジアザジシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 8 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸は、式

## 【0 0 0 3】

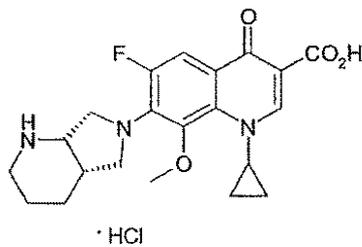
10

20

30

40

## 【化 1】



10

## 【 0 0 0 4 】

の抗菌剤であり、抗生物質耐性菌による感染症の治療において広く治療的に用いられている。その調製は特許文献 1 に報告されており、その擬似多形の調製および特性は特許文献 2 に記載されている。塩酸モキシフロキサシンの既知の唯一の形態は、広範な確認文書が提供されている無水形および一水和物であることがこの特許から明らかである。この特許において、無水形の有効成分は、大気から水を吸収するので、医薬品製剤の調製に適さないことも記述されている。他方で、一水和物形は、吸湿性であるという欠点を有さず、粉体に流動性を与える結晶性プリズム状の形態、または凝集する傾向がある針状の形態のものとして調製することができる。

## 【 0 0 0 5 】

20

該米国特許によれば、プリズム状の形態の一水和物は、塩酸モキシフロキサシンを最大 10% の水を含むエタノール/水混合物に懸濁して製造することができるが、針状の形態の一水和物を生成させるためには、水または 10% を超える水分を含む水/アルコール混合物を用いることができる。

## 【 0 0 0 6 】

一水和物形を生成させるために、乾燥ステップにおける相対湿度は 30% 未満に低下させるべきでないことも該特許の記述において言及されている。その理由は、相対湿度が 30% 未満という条件は無水形の生成につながるからである。

## 【 0 0 0 7 】

しかし、特許文献 2 に記載されている無水塩酸モキシフロキサシンの調製の実施例に、使用する溶媒が大量であるため、また後続の生産技術のため、産業上の利用可能性に重大な限界があることが示されている。

30

## 【 0 0 0 8 】

実際、該方法では、第一に無水形の塩酸モキシフロキサシンを大量の溶媒に溶解し、次いで、有効成分が蒸発残留物として回収されるように溶媒を完全に蒸発させる。しかし、この蒸発乾固は、高温で、例えば、60~70 に加熱して行なう場合、生成物の分解につながる可能性があるが、該米国特許の実施例 5 および 6 に記載されているように室温で自発的に行なわせる場合、非常に長時間を必要とし、これは産業上実施不可能である。

## 【 0 0 0 9 】

結論として、大量の溶媒の蒸発のための労力を要するステップを必要とせず、最終製品の変性をもたらさないほど十分に迅速かつ緩やかである、安定かつ容易に調剤される形態の塩酸モキシフロキサシンを製造する産業上利用可能な方法を特定する必要が現在依然として存在する。

40

## 【 0 0 1 0 】

【特許文献 1】欧州特許第 5 5 0 , 9 0 3 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 5 , 8 4 9 , 7 5 2 号明細書

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 1 1 】

したがって、本発明の対象は、2つの新規、安定かつ容易に調剤される結晶の形態の塩

50

酸モキシフロキサシン、その調製方法およびそれらを含む医薬品製剤である。

- a) 塩酸モキシフロキサシンを適切な溶媒に懸濁するステップと、
- b) 混合物を還流下で加熱するステップと、
- c) 冷却するステップと、
- d) 分離した生成物を単離するステップと

を含む容易に産業上利用可能な方法により、安定であり、調剤することが容易である、塩酸モキシフロキサシン A 形と称する新規な結晶の形態の水和した塩酸モキシフロキサシンが得られることが実際に驚くべきことに発見された。

【0012】

さらに、ステップ d) から得られた生成物を

- e) 固体を適切な溶媒で再びスラリーにするステップと、
- f) 生成物を単離するステップと

を特徴とする続く追加のステップにかけることにより、安定であり、調剤することが容易である B 形と称する他の新規な形態の塩酸モキシフロキサシンが調製される。

【0013】

出発塩酸モキシフロキサシンは、非晶質形または任意の結晶形であってよく、例えば、特許文献 2 に記載されているように、無水または一水和物結晶形であってよい。好ましくは、出発塩酸モキシフロキサシンは、0.3%未満の水分含量を有する無水形である。

【0014】

上記の方法に用いる溶媒は、一般的にアルコールまたはポリオール、好ましくは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコールまたはポリオール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、ter-ブタノール、n-ペンタノール、n-ヘキサノール、1,2-エタンジオール、1,2-プロパンジオール、1,3-プロパンジオール、メトキシエタノール、メトキシプロパノール等であり、最も好ましくはエタノールもしくはイソプロパノールまたはその混合物である。

【0015】

特に、新規な結晶形の塩酸モキシフロキサシンは、得られる混合物が 2.5 重量%から 0.01 重量%の総水分含量を有するならば、塩酸モキシフロキサシンをあらかじめ選択した溶媒に懸濁して、上記のステップに従って製造することができる。「総水分含量」は、出発塩酸モキシフロキサシンの水分含量と溶媒に含まれていた水との合計により得られる水の量を意味する。

【0016】

好ましくは、1%から 0.01%、より好ましくは 0.3%から 0.01%、より好ましくは 0.1%から 0.01%の水分含量を含む溶媒を用いる。これらの新規な結晶形の製造は、特許文献 2 に記載されている誤解をまねく教示に照らして特に驚くべきことである。実際に、その記述(右欄 62 ~ 65 ページ)に「プリズム状の形態の好ましい一水和物形は結晶性無水生成物をエタノール/水混合物、特に、10%の最大の水分含量を含む前記混合物に懸濁して得ることができる。」と述べられており、したがって、2.5%、1%または 0.1%の水を含む混合物であることも意味する。実際、これらの条件では、該米国特許により記載されたプリズム状の形態の代わりに、本発明の対象である A 形または追加のステップ e) ~ f) の後に B 形が得られることが驚異的に発見された。

【0017】

A 形の調製方法において、溶媒は一般的に、塩酸モキシフロキサシン 1 g 当たりの溶媒の ml で表した 50 : 1 から 2 : 1、好ましくは 30 : 1 から 5 : 1、より好ましくは約 10 : 1 の比率で用いる。

【0018】

塩酸モキシフロキサシンと溶媒との混合物を、溶媒の種類、出発製品の形態、水の総量等の種々の因子に依存する種々の時間、好ましくは少なくとも 1 時間、より好ましくは約 4 時間にわたり還流下に保持する(ステップ a)。

10

20

30

40

50

## 【0019】

混合物の冷却（ステップb）は、自然冷却とするか、または当業者に知られている適切な手段により加速させてよい。混合物は室温まで冷却してもよく、あるいはより低い温度まで冷却を継続してもよい。一般的に、混合物は、室温に達するまで自然冷却させることが好ましい。

## 【0020】

特に好ましい方法において、室温への冷却は約2時間で起こり、単離する前に室温にさらに2時間放置する。

## 【0021】

本発明による新規な結晶形は、通常の技術、例えば、濾過、傾斜または遠心分離により単離する（ステップdおよびf）。

10

## 【0022】

塩酸モキシフロキサシンの新規な結晶形Aは、図1および表1に示すX線回折スペクトル（XRD）、図2および表2に示した固体状態<sup>13</sup>C-NMRスペクトル、図3に示すIRスペクトル、および図4に示すDSCトレースによって特徴付けられる。既知の形との比較における差異は、このスペクトルデータと特許文献2に記載されている無水および一水和物形のスペクトルデータとの比較によって明確に区別することができる。特に、新規な形のXRDスペクトルにおいて、7.2、12.3、16.6および21.6に位置する特性ピークが識別され、固体状態<sup>13</sup>C-NMRスペクトルにおいて、以下の表の結果として、特性ピークが169.1、164.6、151.8、115.7および67.7に示されている。

20

## 【0023】

## 【表 1】

表 1

Philips PW3710分光計(X線回折計)に記録されている塩酸モキシフロキサシンA形のX線回折スペクトル(CuK $\alpha$ 線、発生装置電圧40kV、スリット開き角1°、レシービングスリット0.2mm、スキャンモード ステップ、開始角度5.000、終了角度35.000、ステップ当たりの時間2.000秒)

角度(2 $\theta$ )	D (Å)	相対強度 (I/I <sub>0</sub> )
5.815	15.1858	49.8
7.220	12.2335	100.0
8.575	10.3032	86.1
10.335	8.5522	87.2
12.310	7.1842	19.4
13.200	6.7018	17.0
14.085	6.2826	16.3
14.535	6.0891	11.1
14.870	5.9527	20.6
15.185	5.8299	17.6
15.675	5.6487	1.9
16.620	5.3296	18.3
17.335	5.1114	60.1
17.850	4.9650	80.9
19.315	4.5916	53.7
19.760	4.4892	19.1
20.375	4.3551	2.5
21.640	4.1033	47.6
22.295	3.9842	12.7
23.160	3.8373	4.2
23.625	3.7628	1.9
24.705	3.6007	26.9
25.115	3.5428	17.6
25.815	3.4483	15.6
26.440	3.3682	39.4
27.365	3.2564	36.3
27.970	3.1874	17.8
28.360	3.1444	14.5
29.015	3.0749	28.2
29.965	2.9795	13.9
30.545	2.9243	4.8
31.575	2.8312	5.9
32.270	2.7718	12.2
33.900	2.6421	6.4

10

20

30

40

【 0 0 2 4 】

## 【表 2】

表 2

塩酸モキシフロキサシンA形の固体状態<sup>13</sup>C-NMR吸収(p.p.m.)。Varian400機器に記録されたスペクトル。

175.1	169.0	166.1	151.7	150.3	143.7	140.1	137.5	135.7	134.7
117.8	115.4	107.9	106.0	104.8	67.1	63.3	59.1	55.6	52.2
50.2	46.7	40.4	35.1	22.8	20.0	18.1	12.8	9.6	

## 【0025】

10

塩酸モキシフロキサシンの新規な結晶A形は、空气中に室温で5日間放置した場合に安定であり(図5)、実際、図からXRDプロファイルが新規なA形の参照プロファイルと実質的に異なっていない。

## 【0026】

塩酸モキシフロキサシンA形は、製剤化に最適である加工性および流動特性を有し、圧縮試験後でさえこれらの特性を失わない。

## 【0027】

前述したように、塩酸モキシフロキサシンB形は、以下のステップに従って調製することができる。

- a) 塩酸モキシフロキサシンをアルコールおよびポリオールまたはその混合物から選択される溶媒に懸濁するステップであって、得られる混合物が2.5重量%から0.01重量%の総水分含量を有するステップと、
- b) 混合物を還流下で加熱するステップと、
- c) 冷却するステップと、
- d) 得られた固体を濾過するステップと、
- e) 固体をアルコールおよびポリオールまたはその混合物から選択される溶媒で還流状態で再びスラリーにするステップであって、得られる混合物が2.5重量%から0.01重量%の総水分含量を有するステップと、
- f) 生成物を単離するステップ。

20

## 【0028】

30

上述の方法において、ステップa)およびe)の両方における溶媒は一般的に、塩酸モキシフロキサシン1g当たりの溶媒のmlで表した50:1から2:1、好ましくは30:1から5:1、より好ましくは約10:1の比率で用いる。

## 【0029】

塩酸モキシフロキサシンと溶媒との混合物を、溶媒の種類、出発製品の形態、水の総量等の種々の因子に依存する種々の時間、好ましくは少なくとも1時間、より好ましくは約4時間にわたり還流下に保持する。

## 【0030】

混合物の冷却(ステップc)は、自然冷却とするか、または当業者に知られている適切な手段により加速させてよい。混合物は室温まで冷却してもよく、あるいはより低い温度まで冷却を継続してもよい。一般的に、混合物は、室温に達するまで自然冷却させることが好ましい。

40

## 【0031】

特に好ましい方法において、室温への冷却は約2時間で起こり、単離(ステップd)を行なう前に室温にさらに2時間放置する。

## 【0032】

得られた生成物を濾過し、湿ったまま反応器に再び入れて、上で定めた溶媒のうちの1つで還流状態で一般的に1時間から4時間の範囲の時間、好ましくは約2時間にわたり再びスラリーにする(ステップe)。冷却後、結晶性物質を一般的に濾過により単離し(ステップf)、真空下で好ましくは40℃で12時間乾燥して、塩酸モキシフロキサシンB

50

形を得る。

【 0 0 3 3 】

塩酸モキシフロキサシンの新規な結晶形 B は、図 6 および表 3 に示す X 線回折スペクトル ( X R D )、図 7 に示す I R スペクトル、および図 8 に示す D S C トレースによって特徴付けられる。既知の形との比較における差異は、このスペクトルデータと特許文献 2 に記載されている無水および一水和物形のスペクトルデータとの比較によって明確に区別することができる。特に、新規な B 形の X R D スペクトルにおいて、7 . 2、8 . 8、1 0 . 5 および 1 4 . 7 に位置する特性ピークが識別される。

【 0 0 3 4 】

【表 3】

表 3

Philips PW3710分光計(X線回折計)に記録されている塩酸モキシフロキサシンB形のX線回折スペクトル(CuK $\alpha$ 線、発生装置電圧40kV、スリット開き角1°、レシービングスリット0.2mm、スキャンモード ステップ、開始角度5.000、終了角度35.000、ステップ当たりの時間2.000秒)

角度(2 $\theta$ )	D (Å)	相対強度 (I/I <sub>0</sub> )
5.700	15.4919	24.0
7.200	12.2675	100.0
8.470	10.4307	18.9
8.820	10.0176	91.6
10.505	8.4142	44.0
11.405	7.7522	14.6
12.220	7.2369	5.9
13.200	6.7018	16.2
13.925	6.3544	18.1
14.415	6.1395	26.6
14.740	6.0049	49.9
15.395	5.7508	4.9
16.600	5.3360	20.7
17.180	5.1571	13.7
17.705	5.0054	68.7
18.710	4.7387	13.7
19.105	4.6416	26.2
19.865	4.4657	11.8
20.155	4.4021	7.6
21.055	4.2159	2.4
21.545	4.1211	16.9
22.155	4.0090	17.3
22.690	3.9157	11.8
22.905	3.8794	10.5
24.610	3.6144	18.7
24.955	3.5652	10.0
25.385	3.5058	7.0
25.815	3.4483	14.5
26.195	3.3992	16.3
26.605	3.3477	18.4
26.960	3.3044	28.7
27.265	3.2681	37.0
28.045	3.1790	9.0
28.730	3.1047	22.2
29.110	3.0651	8.5
29.745	3.0011	9.6
30.170	2.9598	6.2
31.440	2.8430	4.1
31.795	2.8121	1.9
32.145	2.7823	3.1
32.410	2.7601	2.5
33.385	2.6817	1.8

10

20

30

40

## 【 0 0 3 5 】

以下の調製実施例は、塩酸モキシフロキサシンの新規な結晶形を得るために用いることができるいくつかの方法を具体的に説明するために示すが、本発明を制限することを意図するものではない。

## 【実施例 1】

## 【 0 0 3 6 】

50

907.4 gの塩酸モキシフロキサシン水和物と9070 mlの無水エタノール(K.F.<0.1%)を機械的攪拌機、還流冷却器および温度計を取り付けたジャケット付きの10リットル反応器に入れた。懸濁液を攪拌しながら還流状態に至らせ、それらの状態に4時間保持した。次いで、温度を20に低下させ、固体を濾過し、900 mlの無水エタノールで洗浄した。濾過した固体を取り出し、真空(30 mmHg)下で40で18時間乾燥して、約1%(K.F.)の水分含量を有する塩酸モキシフロキサシンA形を得た。

【実施例2】

【0037】

10 gの無水塩酸モキシフロキサシンと0.3%(K.F.)の水分を含む200 mlのエタノールを250 mlフラスコに入れた。混合物を還流状態に至らせ、それらの状態に4時間保持し、その後、室温に冷却した。固体生成物を濾過し、30 mlの無水エタノールで洗浄した。固体を真空(30 mmHg)下で40で16時間乾燥して、8.5 gの塩酸モキシフロキサシンA形を得た。

10

【実施例3】

【0038】

20 gの無水塩酸モキシフロキサシンと0.2%(K.F.)の水分を含む250 mlのイソプロパノールを500 mlフラスコに入れた。混合物を還流状態に至らせ、それらの状態に4時間保持し、その後、室温に冷却した。固体生成物を濾過し、50 mlのイソプロパノールで洗浄した。固体を真空(30 mmHg)下で40で16時間乾燥して、8.0 gの塩酸モキシフロキサシンA形を得た。

20

【実施例4】

【0039】

10 gの無水塩酸モキシフロキサシンと0.3%(K.F.)の水分を含む200 mlのイソブタノールを250 mlフラスコに入れた。混合物を還流状態に至らせ、それらの状態に4時間保持し、その後、室温に冷却した。固体生成物を濾過し、30 mlの無水エタノールで洗浄した。固体を真空(30 mmHg)下で40で16時間乾燥して、7.8 gの塩酸モキシフロキサシンA形を得た。

【実施例5】

【0040】

10 gの無水塩酸モキシフロキサシンと0.1%(K.F.)の水分を含む200 mlの1,2-プロパンジオールを250 mlフラスコに入れた。混合物を還流状態に至らせ、それらの状態に4時間保持し、その後、室温に冷却した。固体生成物を濾過し、30 mlの無水エタノールで洗浄した。固体を真空(30 mmHg)下で40で16時間乾燥して、8.2 gの塩酸モキシフロキサシンA形を得た。

30

【実施例6】

【0041】

200 mgの塩酸モキシフロキサシンA形、200 mgのAvicel Ph112および5 mgのステアリン酸マグネシウムを乳鉢に入れた。

【0042】

粉末を混合し、Graseby Specacプレスに移し、5トンの圧縮力を加えて圧縮した。上述の手順をさらに10回繰返し、10個の同じ錠剤を調製した。

40

【実施例7】

【0043】

10 gの無水塩酸モキシフロキサシンと0.3%(K.F.)の水分を含む200 mlのエタノールを250 mlフラスコに入れた。混合物を還流状態に至らせ、それらの状態に4時間保持し、その後、室温に冷却した。固体生成物を濾過し、30 mlの無水エタノールで洗浄した。固体を250 mlフラスコに再び入れ、0.1%(K.F.)の水分を含む200 mlの無水エタノールを加え、混合物を還流状態に至らせ、これらの状態に1時間保持した。次いで、温度を25に低下させ、結晶性固体を濾過し、無水エタノール

50

で洗浄した。真空(30 mmHg)下で40℃で16時間乾燥して、8.0gの塩酸モキシフロキサシンB形を得た。

【実施例8】

【0044】

20gの無水塩酸モキシフロキサシンと0.2%(K.F.)の水分を含む250mlのイソプロパノールを500mlフラスコに入れた。混合物を還流状態に至らせ、それらの状態に4時間保持し、その後、室温に冷却した。固体生成物を濾過し、50mlのイソプロパノールで洗浄した。固体を250mlフラスコに再び入れ、0.1%(K.F.)の水分を含む200mlのイソプロパノールを加え、混合物を還流状態に至らせ、これらの状態に1時間保持した。次いで、温度を25℃に低下させ、結晶性固体を濾過し、イソプロパノールで洗浄した。真空(30 mmHg)下で40℃で16時間乾燥して、17.2gの塩酸モキシフロキサシンB形を得た。

10

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】塩酸モキシフロキサシンA形のX線回折スペクトルを示す図である。

【図2】塩酸モキシフロキサシンA形の固体状態<sup>13</sup>C-NMRスペクトルを示す図である。

【図3】塩酸モキシフロキサシンA形のIRスペクトルを示す図である。

【図4】塩酸モキシフロキサシンA形のDSCグラフを示す図である。

【図5】空气中に室温で5日間放置した後の塩酸モキシフロキサシンA形のX線回折スペクトルを示す図である。

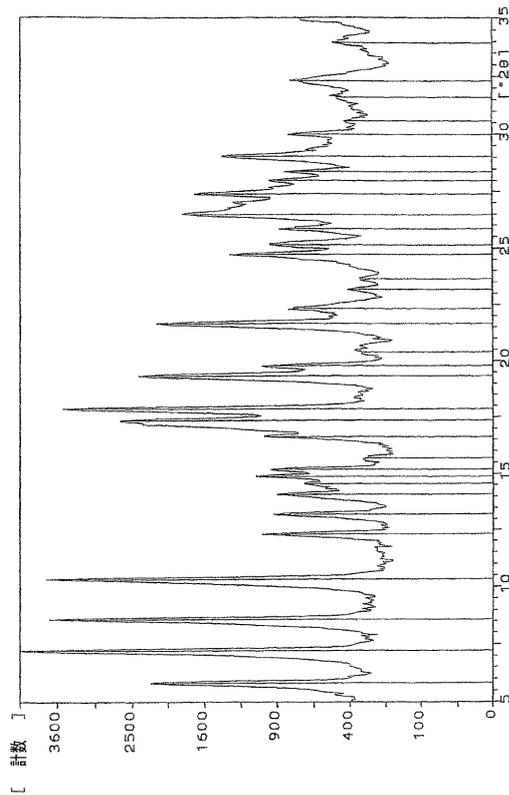
20

【図6】塩酸モキシフロキサシンB形のX線回折スペクトルを示す図である。

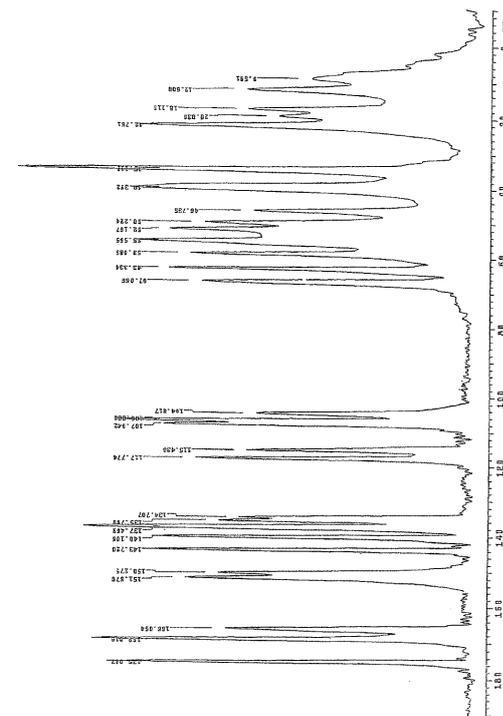
【図7】塩酸モキシフロキサシンB形のIRスペクトルを示す図である。

【図8】塩酸モキシフロキサシンB形のDSCグラフを示す図である。

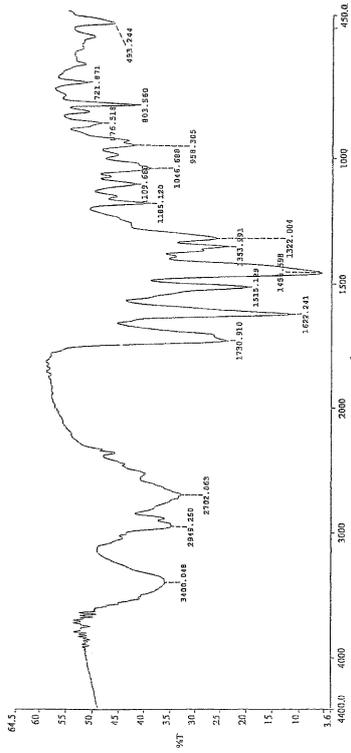
【図1】



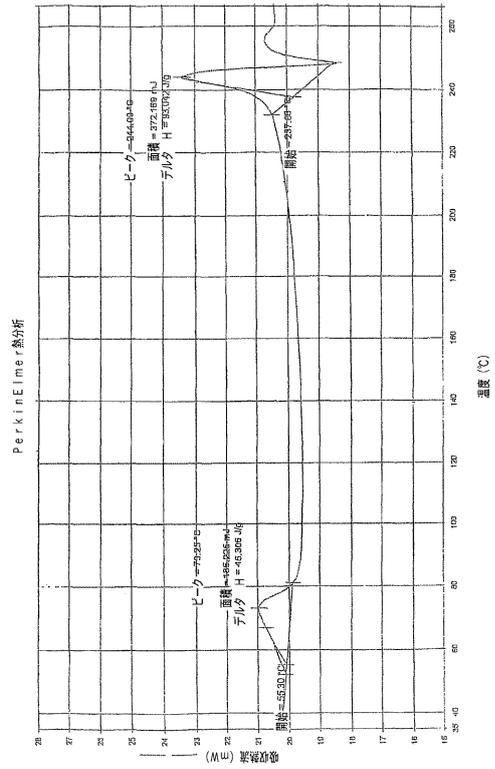
【図2】



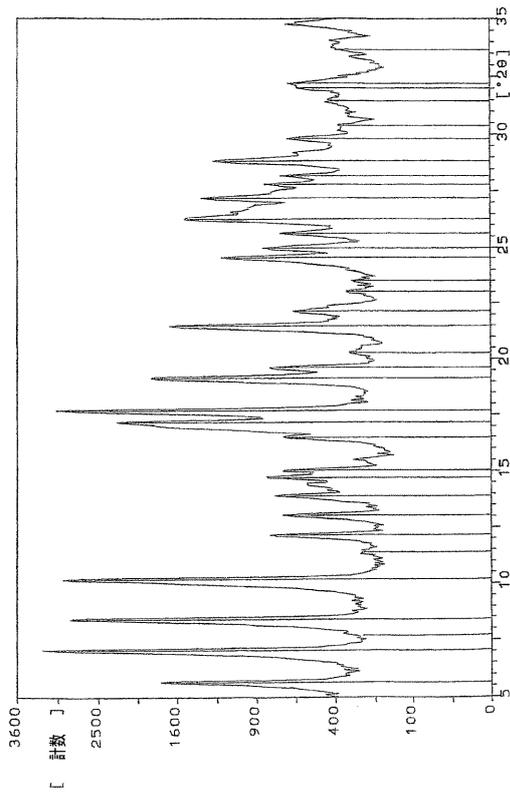
【図3】



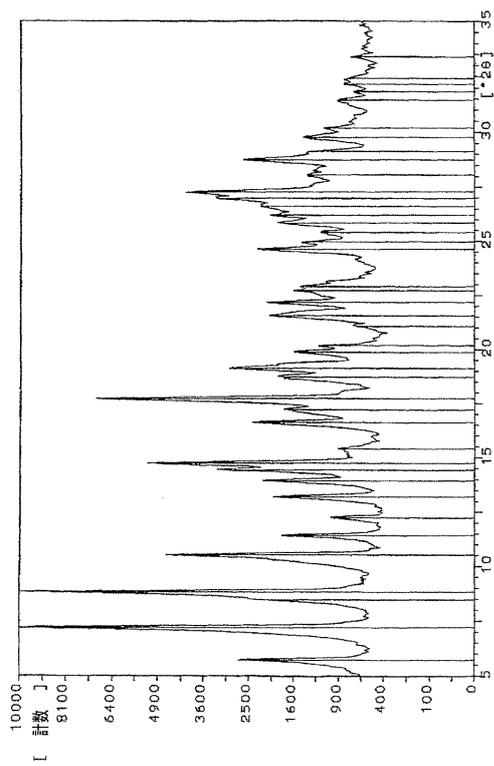
【図4】



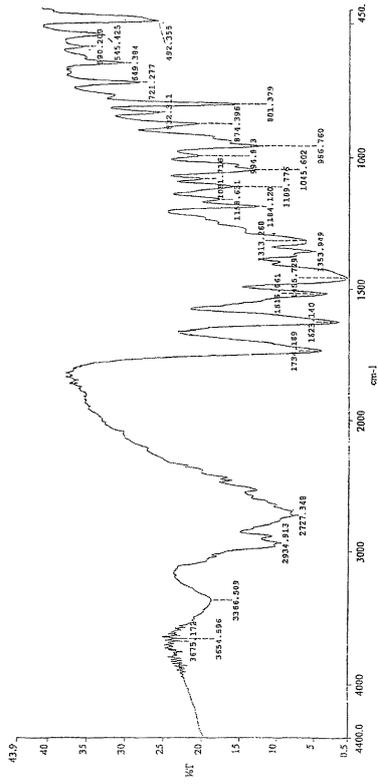
【図5】



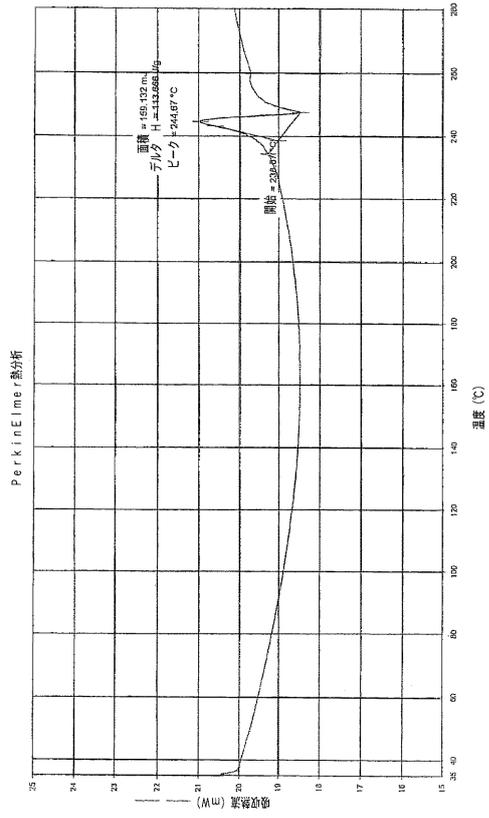
【図6】



【 図 7 】



【 図 8 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ヴァレンティーナ アロマトリオ  
イタリア アイ - 00177 ローマ ヴィア サルヴァトーレ タラーモ 20

審査官 大野 晃

(56)参考文献 特開平05 - 271229 (JP, A)  
特開平07 - 126266 (JP, A)  
国際公開第99 / 026940 (WO, A1)  
国際公開第01 / 058876 (WO, A1)  
米国特許第05607942 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04  
A61K 31/4709  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】塩酸 1 - シクロプロピル - 7 - ( ( S , S ) - 2 , 8 - ジアザジシクロ ( 4 . 3 . 0 ) ノン - 8  
- イル ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボ  
ン酸の多形およびその調製方法