

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 中国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 中国药学会系列期刊

本期导读：

治疗新型冠状病毒肺炎的国内临床试验化学药物简介

张庆伟，郭政，黄雷，张子学，张怡，李建其

混悬型滴眼剂的研究进展

易婷，赵雁，陶涛



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

2020年6月

第51卷

Vol.51 No.6

ISSN 1001-8255



9 771001 825206



0.6>

中国医药工业杂志

二〇二〇年

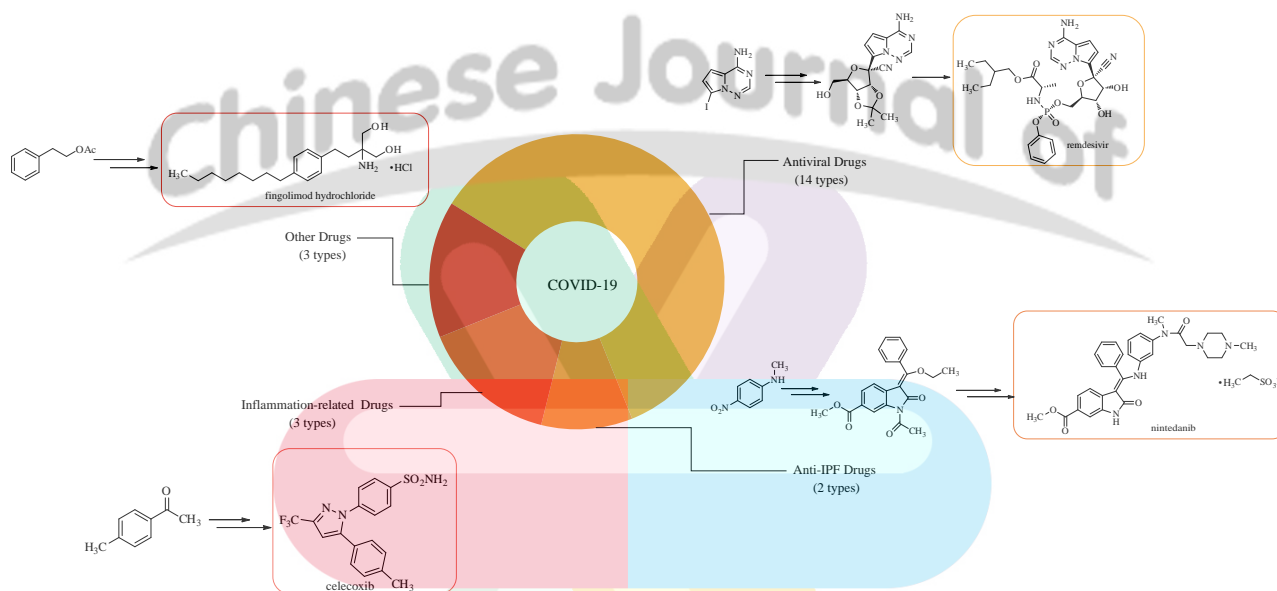
第五十一卷

第六期

第659-800页

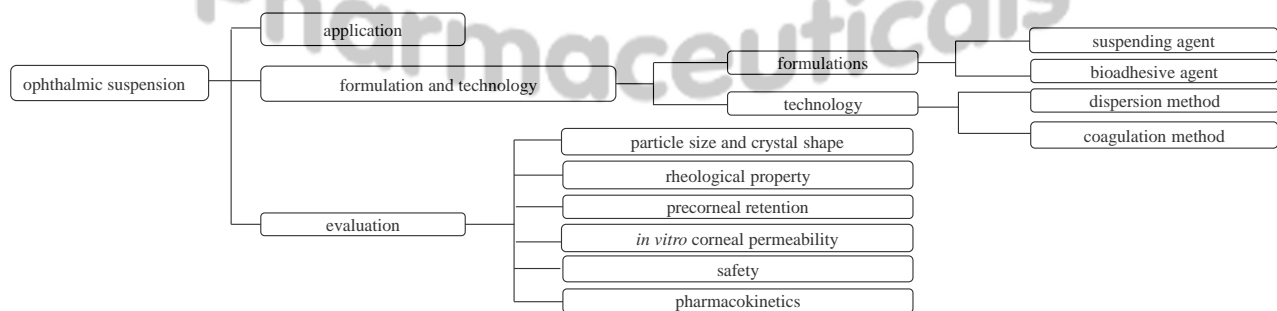
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 659** 治疗新型冠状病毒肺炎的国内临床试验化学药物简介.....张庆伟, 郭 政, 黄 雷, 张子学, 张 怡, 李建其*
 Review of Chemical Drugs Applied for Clinical Trials for the Treatment of COVID-19 in China
ZHANG Q W, GUO Z, HUANG L, ZHANG Z X, ZHANG Y, LI J Q*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.001

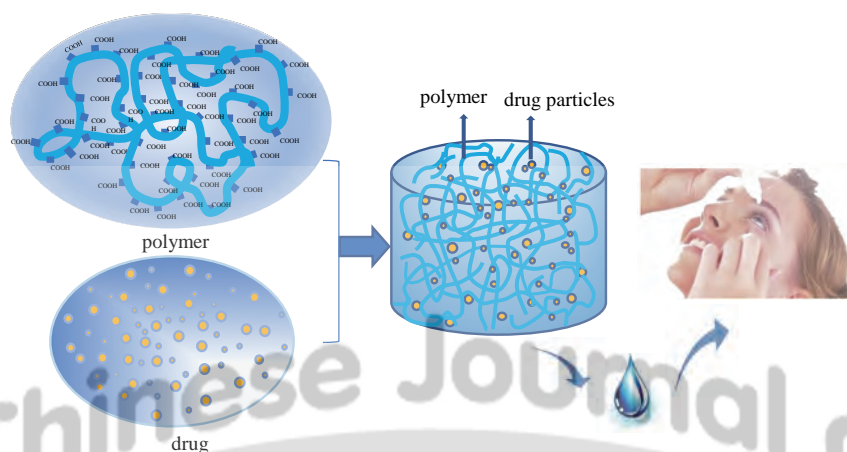


Introduction of 22 Chemical Drugs Applied for Clinical Trials for the Treatment of COVID-19 in China

- 679** 混悬型滴眼剂的研究进展.....易 婷, 赵 雁*, 陶 涛
 Research Progress of Ophthalmic Suspension.....YI T, ZHAO Y*, TAO T
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.002

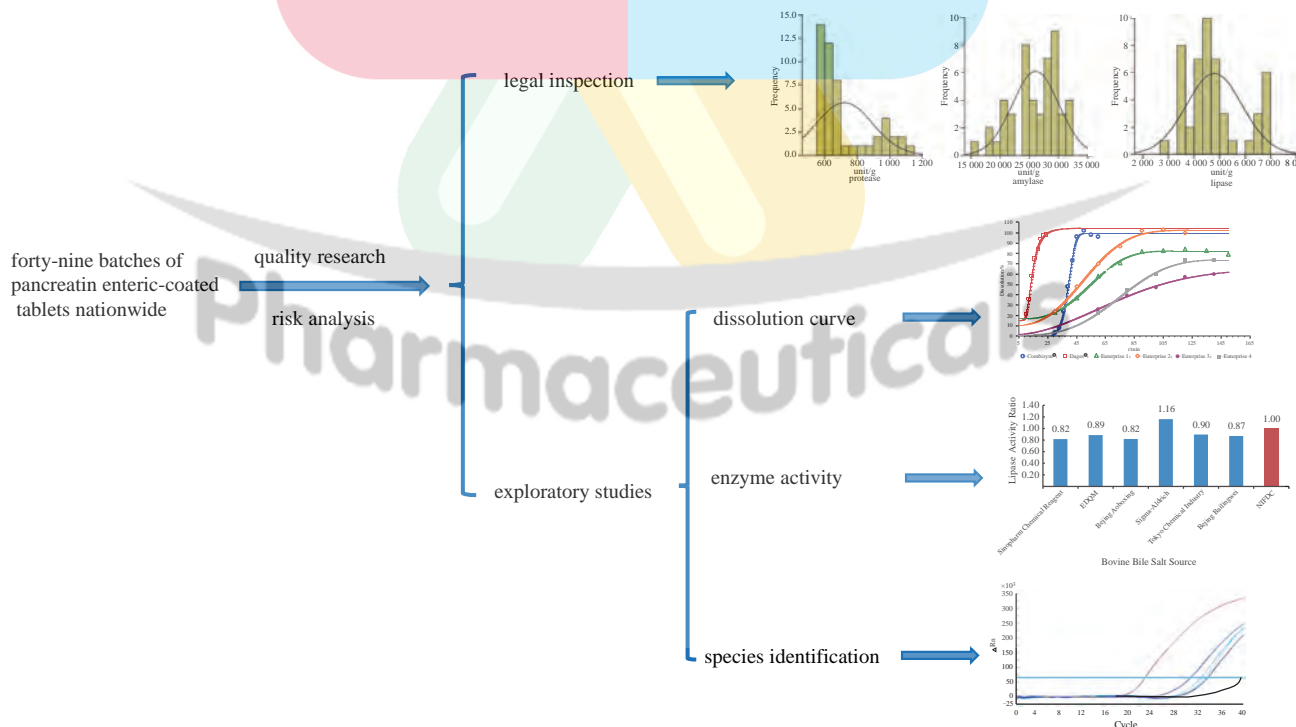


- 687 丙烯酸交联聚合物用于眼部给药系统的研究进展.....王淑娟, 张建华, 庄鹏飞, 葛育红, 陈再新*
 Research Progress of Acrylate Crosspolymer for Ophthalmic Drug Delivery.....
WANG S J, ZHANG J H, ZHUANG P F, GE Y H, CHEN Z X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.003

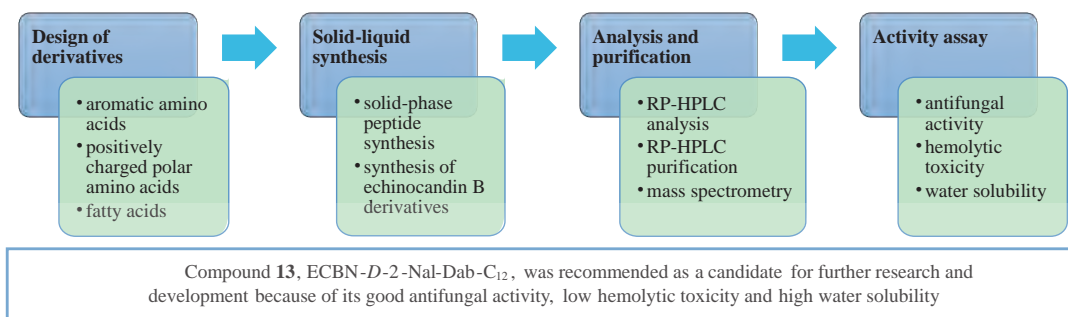


· 研究论文 (Paper) ·

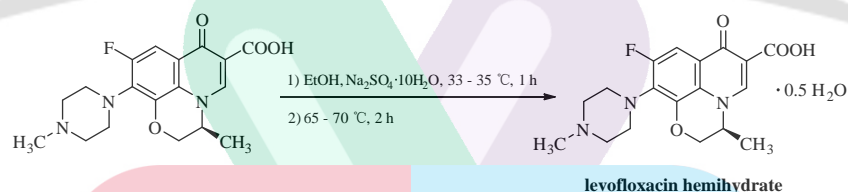
- 696 国产胰酶肠溶片的质量研究与风险分析.....郑璐侠, 张颖, 邵泓, 陈钢, 陈桂良*
 Quality Research and Risk Analysis of Domestic Pancreatin Enteric-coated Tablets.....
ZHENG L X, ZHANG Y, SHAO H, CHEN G, CHEN G L*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.004



- 704** 棘白菌素 B 新型衍生物的设计合成及体外抗真菌活性……朱 冰, 东圆珍, 张喜全, 马 洁*
Design, Synthesis and *in vitro* Antifungal Activities of Novel Echinocandin B Derivatives……………
……………ZHU B, DONG Y Z, ZHANG X Q, MA J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.005

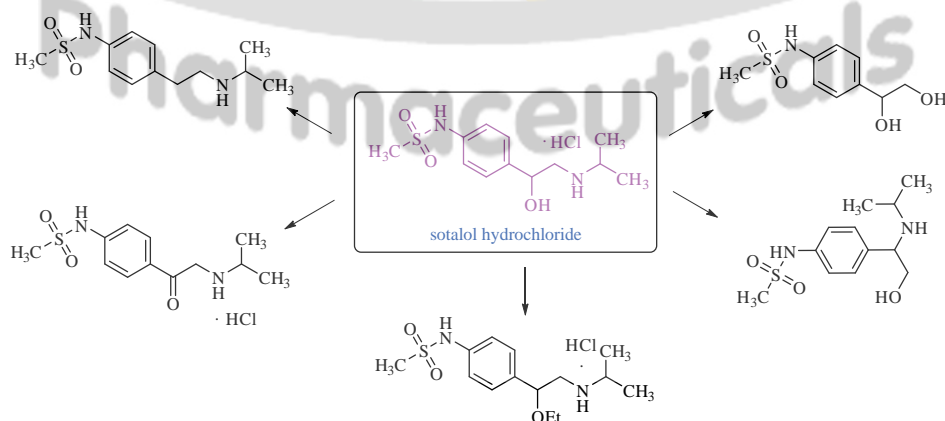


- 713** 左氧氟沙星半水合物的制备工艺……舒理建, 沈晓峰, 杨平爱, 杜 超, 王哲清
Preparation Process of Levofloxacin Hemihydrate……………
……………SHU L J, SHEN X F, YANG P A, DU C, WANG Z Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.006



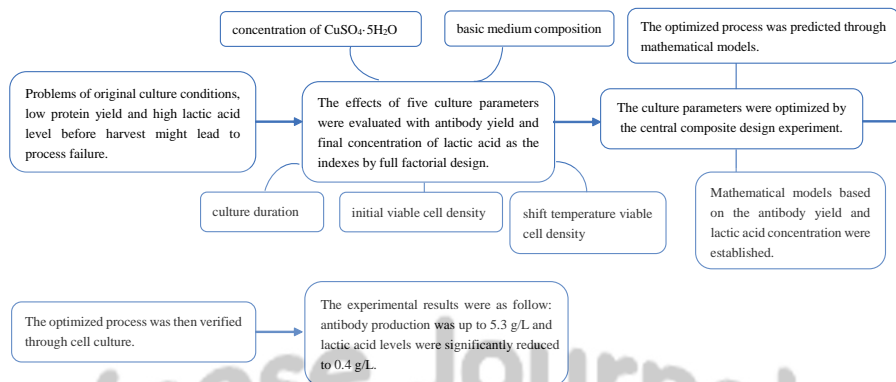
An improved synthetic process of levofloxacin hemihydrate was reported. This process solved the problems of large residual amounts of high-boiling solvents in target product and large amounts of low-boiling solvents used in levofloxacin hemihydrate preparation.

- 716** 盐酸索他洛尔有关物质的合成……叶 欣, 孙忠华, 陈益林, 胡小丽, 朱怡君*
Synthesis of the Related Substances of Sotalol Hydrochloride……………
……………YE X, SUN Z H, CHEN Y L, HU X L, ZHU Y J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.007

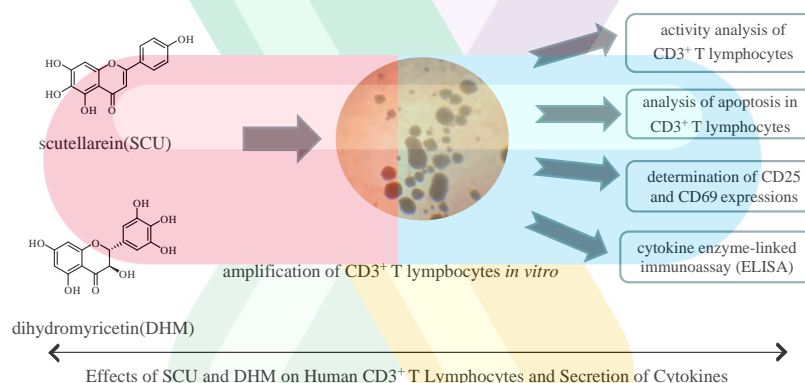


In order to control the quality of the bulk drug and preparation of sotalol hydrochloride, five related substances including one novel impurity of sotalol hydrochloride were prepared and their structures were confirmed.

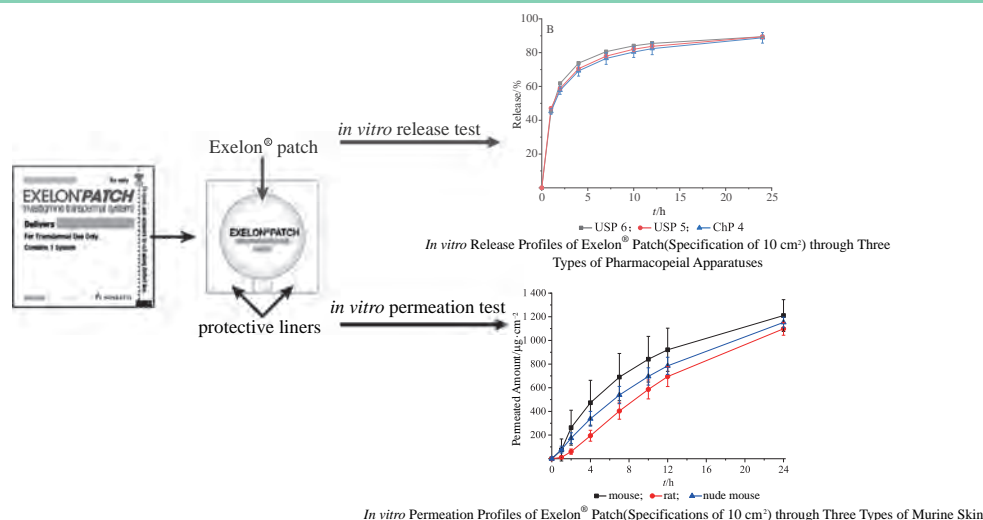
- 721 基于试验设计与响应面分析法的重组贝伐珠单抗细胞培养工艺优化.....丁 钰, 杨倩倩, 沈智勇, 赵 瑾, 邱树毅*
Cell Culture Process Optimization of Recombinant Bevacizumab Based on Experimental Design and Response Surface Analysis.....DING Y, YANG Q Q, SHEN Z Y, ZHAO J, QIU S Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.008



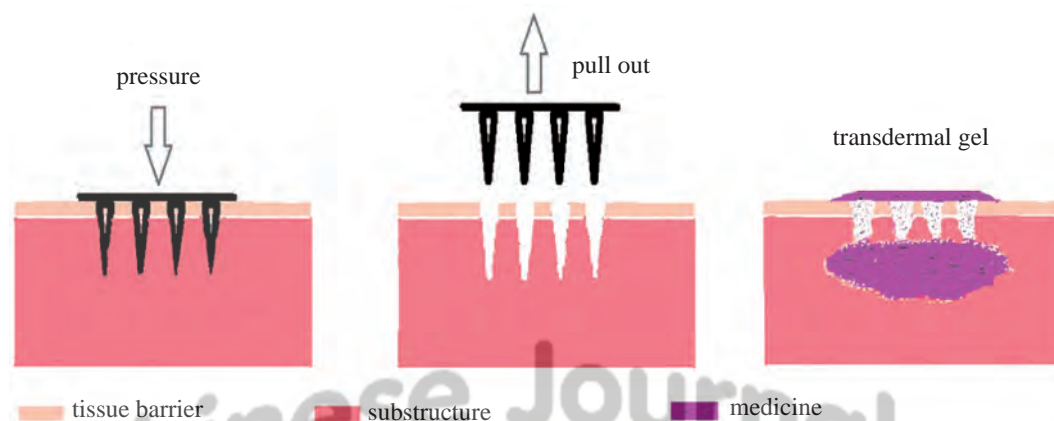
- 729 灯盏乙素昔元和二氢杨梅素对人 CD3⁺ T 淋巴细胞的影响.....严伟杰, 杨兆祥, 魏晓慧, 徐宇虹*
Effects of Scutellarein and Dihydromyricetin on Human CD3⁺ T Lymphocytes.....YAN W J, YANG Z X, WEI X H, XU Y H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.009



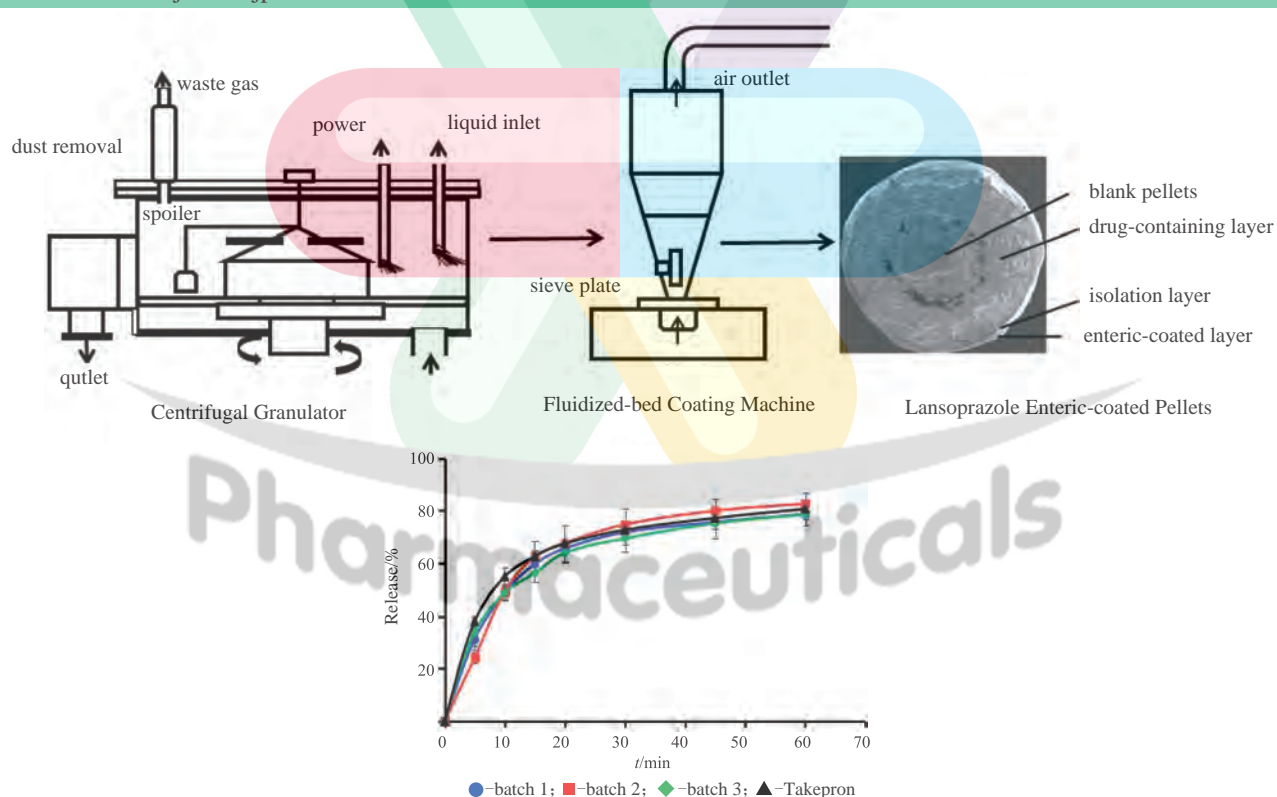
- 735 检测方法对利斯的明透皮贴剂体外释放的影响及体外渗透与体内相关性的评价.....陈亚楠, 汪 晴*
Effect of Determination Method on *in vitro* Release Profiles of Rivastigmine Transdermal Patches and Correlation between Penetration *in vitro* and Absorption *in vivo*.....CHEN Y N, WANG Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.010



- 741** 微针技术联合微乳型凝胶对黄芪多糖经皮渗透率影响的考察.....巫传玲, 邓晶晶*
Investigation on Transdermal Permeability of *Astragalus* Polysaccharide Microemulsion-based Gel Combined with Microneedle Technique.....WU C L, DENG J J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.011

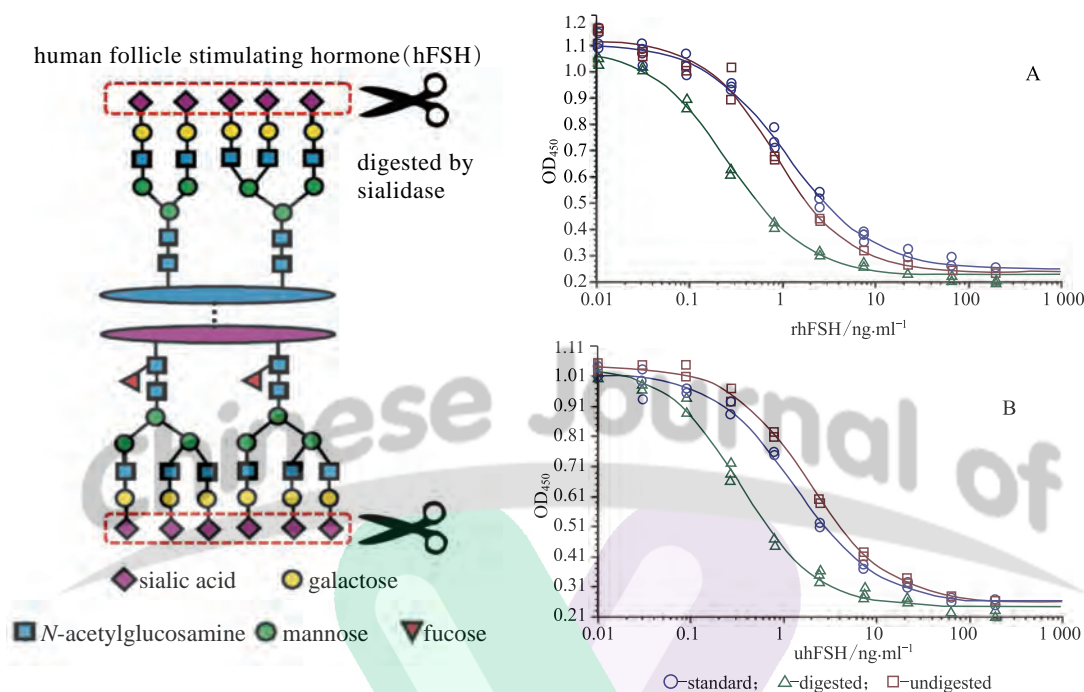


- 746** 兰索拉唑肠溶微丸的研制和体外评价.....曹爱晨, 于双雨, 刘璐, 刘艳华*
Preparation and *in vitro* Evaluation of Lansoprazole Enteric-coated Pellets.....CAO A C, YU S Y, LIU L, LIU Y H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.012

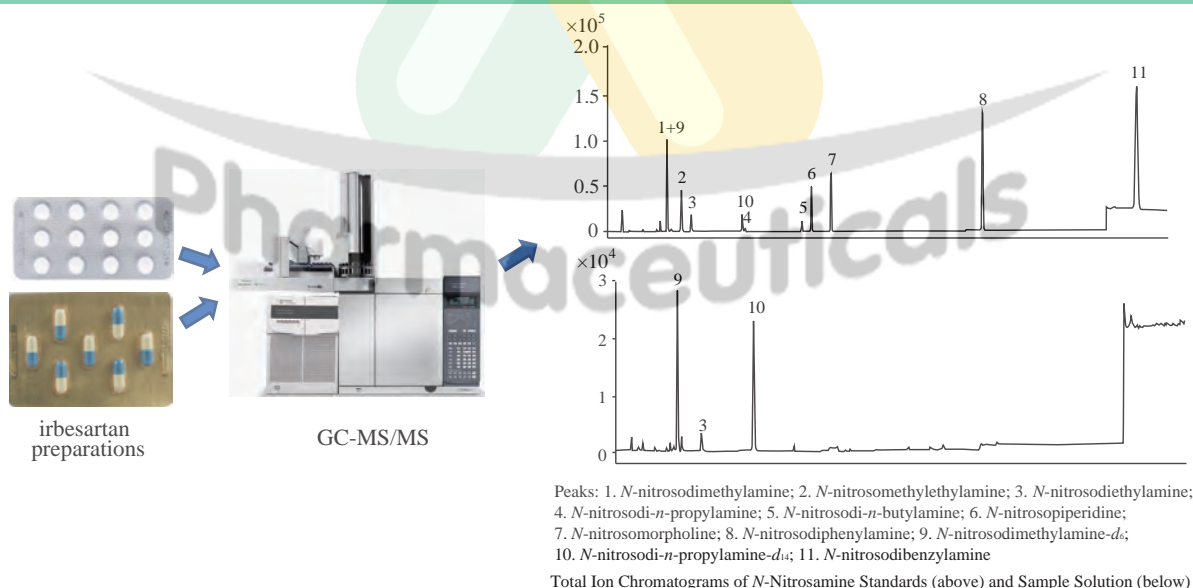


Release Curves of Three Batches of the Optimal Pellets in pH 6.8 PBS

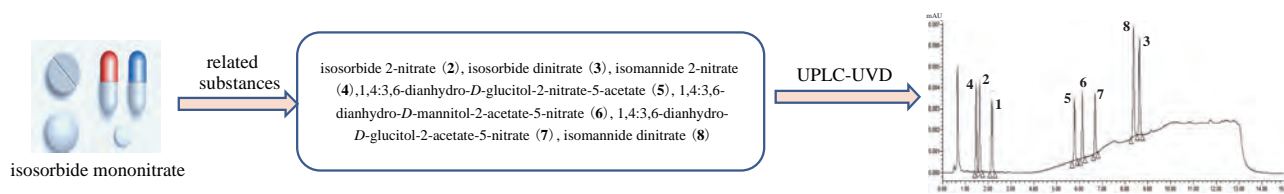
753 唾液酸对人卵泡刺激素生物活性评价的影响……汪泓, 王灿, 王自强, 陈钢, 邵泓*
 Effect of Sialic Acid on Human Follicle Stimulating Hormone Bioactivity Assessment……………
 ……………WANG H, WANG C, WANG Z Q, CHEN G, SHAO H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.013



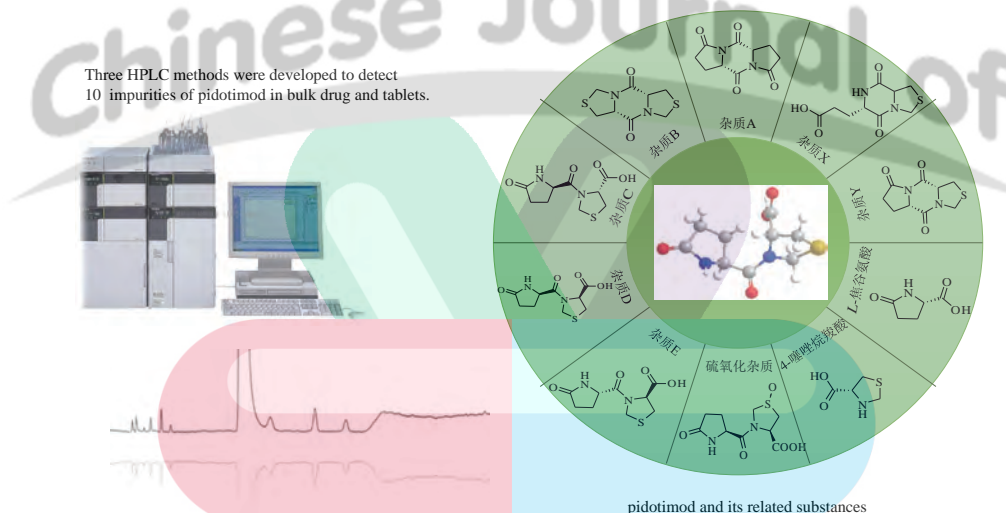
759 厄贝沙坦制剂中 *N*-亚硝胺类基因毒性杂质的 GC-MS/MS 测定……葛雨琦, 叶晓霞, 乐健, 杨永健, 王彦*
 Simultaneous Determination of Genotoxic *N*-Nitrosamine Impurities in Irbesartan Preparations by GC-MS/MS……………
 ……………GE Y Q, YE X X, LE J, YANG Y J, WANG Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.014



- 765** UPLC 法测定单硝酸异山梨酯中的有关物质……刘彩云, 刘朝辉, 张敏敏, 刘思光, 张贵民*
Determination of the Related Substances in Isosorbide Mononitrate by UPLC……
……LIU C Y, LIU C H, ZHANG M M, LIU S G, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.015



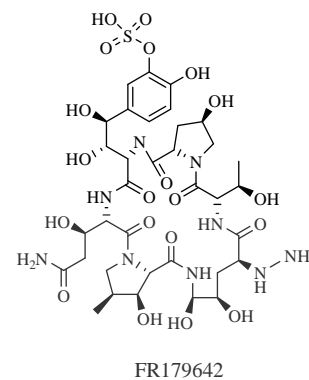
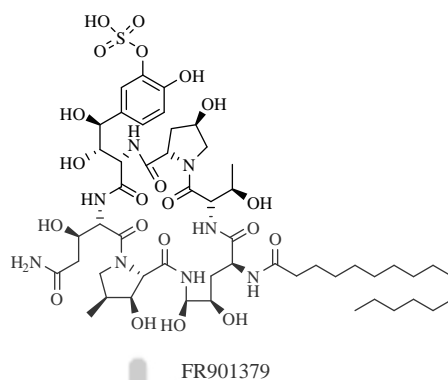
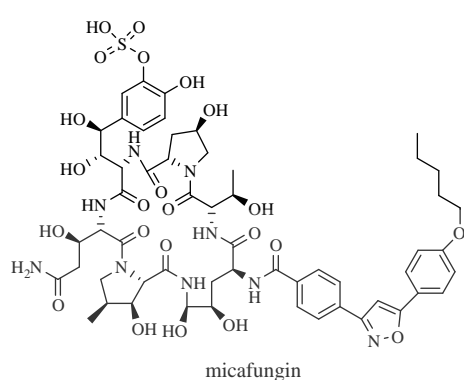
- 771** HPLC 法测定匹多莫德原料及片剂的有关物质…陈 东, 吴仲夏, 扶昭发, 刘晖晖, 吴传斌*
Determination of Related Substances in Pidotimod and Its Tablets by HPLC……
……CHEN D, WU Z X, FU Z F, LIU H H, WU C B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.016



- 778** 银杏二萜内酯葡胺注射液与一次性输液器的相容性考察……胡军华, 钱频非, 于桂芳, 王 雪, 王振中*
Compatibility between Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection and Infusion Sets for Single Use
……HU J H, QIAN P F, YU G F, WANG X, WANG Z Z*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.017

Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection				
compatibility				
	PVC	TPU	TPE	ULDPE
adsorption test	pH	pH	pH	pH
	UV absorption	UV absorption	UV absorption	UV absorption
	content	content	content	content
extraction test	metal elements	2,4-TDI 1,5-naphthalene diisocyanate	metal elements	metal elements
	epoxyethane	2,6-TDI	epoxyethane	DBP
	vinyl chloride	HMDI	styrene	epoxyethane
migration test	DEHP	1076	vinyl chloride	octylene
	DBP	1010	1076	butylethylene
	DMP	cyclohexyl isocyanate phenyl isocyanate	1010 4,4'-MDI	propylene

- 784** 米卡芬净中间体 FR901379 的分离纯化……………李 敏, 谢新宇, 王晶珂, 郑学丽, 张雪霞*
 Separation and Purification of Micafungin Intermediate FR901379……………
 ……………LI M, XIE X Y, WANG J K, ZHENG X L, ZHANG X X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.018



· 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 789** 小容量注射剂共线生产的质量风险控制研究……………田文淼, 梁 毅*
 Quality Risk Control Study on Co-line Production of Small Volume Injections……………
 ……………TIAN W M, LIANG Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.019

- 795** 基于风险评估的技术转移及其管理……………李 力, 丁满生, 路慧丽, 朱建伟*
 A Risk-based Approach in Technology Transfer and Management……………
 ……………LI L, DING M S, LU H L, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.020

· 其他 ·

广告索引 (695)

Pharmaceuticals

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2020年第51卷 第6期 6月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.51 No.6 June 10, 2020

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈, 许文倩	Executive Editor	WANG Ying, XU Wenqian
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号 (200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*142*zh*P*20.00* *20*2020-06

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

王广基* (WANG Guangji)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) ([△]常务副主任编委)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏树源 (WEI Shuyuan)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

李明华 (LI Minghua)

王 浩[△] (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushu)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 许文倩 (XU Wenqian), 刘艺楠 (LIU Yinan)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

左氧氟沙星半水合物的制备工艺

舒理建, 沈晓峰, 杨平爱, 杜超, 王哲清
(浙江普洛康裕制药有限公司, 浙江东阳 322118)

摘要: 本研究对左氧氟沙星半水合物(1)的合成工艺进行了改进。将硫酸钠十结晶水合物作为制备1的定量水分的来源,在乙醇中逐步缓慢加热,于33~35℃保温1h,再升温至65~70℃,保温2h,促使硫酸钠十结晶水合物释放出所含水分,从而保证左氧氟沙星专一性地生成1。改进后的工艺解决了文献中高沸点溶剂在1中残余量大、低沸点溶剂用量大的问题,更方便可靠。

关键词: 左氧氟沙星半水合物; 硫酸钠十结晶水合物; 合成; 工艺改进

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2020)06-0713-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.006

Preparation Process of Levofloxacin Hemihydrate

SHU Lijian, SHEN Xiaofeng, YANG Ping'ai, DU Chao, WANG Zheqing
(Zhejiang Apeloa Kanyu Pharmaceutical Co., Ltd., Dongyang 322118)

ABSTRACT: An improved synthetic process of levofloxacin hemihydrate(1) was reported. Sodium sulfate decahydrate was used as the source of quantitative water for the preparation of 1, and the reaction system was slowly and gradually heated in ethanol, keeping at 33 - 35 °C for 1 h, then heated to 65 - 70 °C, keeping for 2 h, to promote the release of water from the sodium hydrate decahydrate, which ensured that 1 was obtained specifically from levofloxacin. The improved process solved the problems of large residual amounts of high-boiling solvents in target product and large amounts of low-boiling solvents used in preparation of 1, which was more convenient and reliable.

Key Words: levofloxacin hemihydrate; sodium sulfate decahydrate; synthesis; process improvement

氟喹诺酮类药物左氧氟沙星半水合物(levofloxacin hemihydrate, 1)广泛应用于临床已30年,主要制剂为片剂和注射剂,它微溶于水、丙酮、乙醇和甲醇,极易溶于乙酸、DMSO、DMF、DMA和乙腈^[1]。其有效成分左氧氟沙星(2)具有多种不同的晶型,其中无水的晶型有 α 、 β 和 γ 3种,而含有水的晶型结构有2种,即一分子水的结晶物和半分子水的结晶物1^[2]。

根据文献报道^[3],2的药用晶型为半水合物1。多年来有效制备1的方法较少。有专利指出无水物、

一水合物和半水合物三者之间会随着溶剂中水分含量、制备温度和反应时间的不同而相互转化^[4]。文献中描述2粗品用混合溶剂重结晶,混合溶剂由含水的乙醇和乙酸乙酯、或氨水和乙醇组成,但生成的产品是一水合物和半水合物1的混合物^[5]。

文献还报道了采用重结晶纯化制备半水合物1的方法^[6],使用的溶剂是昂贵的高沸点的非质子极性溶剂,如DMSO、DMA、丙二醇单甲醚、乙腈和正丁醇,属于毒性较大的第二类或第三类有机溶剂。由于其沸点高,即使通过长时间的减压干燥也难以使溶剂残留量符合药物的允许标准。

有专利报道了采用低沸点的混合有机溶剂体系纯化制备半水合物1的方法^[7]。由于2实际上是一个有机酸,并且具有多个极性官能团,因此在甲醇、

收稿日期: 2020-02-19

作者简介: 舒理建(1967—),男,高级工程师,从事药物合成研究。

Tel: 13906799262

E-mail: lijian.shu@apeloa.com

乙醇、乙酸乙酯等这些溶剂中的溶解度很小, 只能用大量有机溶剂溶解粗品, 此法大大降低了工厂的设备利用率。可见, 寻找一种简便可靠、成本低廉而有质量保证的工艺方法是目前生产 **1** 的迫切任务。

硫酸钠十结晶水合物 ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) 是一个无毒无味的白色结晶, 在化学反应范畴中属于中性盐类, 惰性, 不参与大多数的化学反应。它在加热过程中会逐步缓慢地失去十分子结晶水, 在 32.4°C 时十分子结晶水全部失去成为无水硫酸钠。利用它的化学稳定性、药理安全性以及物理定量脱水特性, 本研究将 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 作为制备 **1** 的定量水分的来源, 方法已申请了美国专利^[8]。

有专利还报道了 **2** 在含水量为 $4\% \sim 5\%$ 的一些溶剂中可以制得 **1**^[4]。本课题组发现了更方便和更可靠地制备 **1** 的工艺方法 (图 1), 即在甲醇或乙醇溶剂体系中, 逐步缓慢加热, 促使 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 释放出所含水分, 从而可以保证专一性地生成所需的半水合物 **1**, 而不被一水合物所污染。加热分二阶段: 于 $33 \sim 35^\circ\text{C}$ 保温 1 h, 再升温至 $65 \sim 70^\circ\text{C}$, 保温 2 h, 经纯化可得到纯度大于 99.8% 的产品 **1**, 收率为 95% 。**1** 的水分经卡尔费休法和元素分析确证, 晶型经粉末 X-射线衍射分析, 其特征值与文献报道一致^[4], 质量经全检符合企业自拟用于世界卫生组织 (WHO) 注册标准, 同时也符合美国药典 38 版 (USP38) 标准。

实验部分

将无水乙醇 (1 680.0 L) 和 **2** (自制, 99.6% , 210.0 kg, 581.4 mol) 依次加至反应釜中, 室温搅拌下, 加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (温州市化学用料厂, 99.5% , 63.0 kg, 195.5 mol)。釜内缓慢升温至 $33 \sim$

35°C , 保温 1 h, 再升温至 $65 \sim 70^\circ\text{C}$, 保温 2 h。降温至 $55 \sim 60^\circ\text{C}$, 过滤, 滤除硫酸钠固体。滤液于 $78 \sim 80^\circ\text{C}$ 常压浓缩至 630 ~ 735 L。生成的浆状物控温至 $10 \sim 15^\circ\text{C}$, 继续搅拌析晶 3 h, 离心、甩干, 滤饼用冰冷无水乙醇 (210 L) 淋洗、甩干。氮气保护下, 滤饼于 $30 \sim 35^\circ\text{C}$ 减压干燥得淡黄色固体 **1** (204.4 kg, 95%), 纯度 99.94% [HPLC 峰面积归一化法: 色谱柱 YMC-Pack ODS-A 柱 ($150\text{ mm} \times 4.6\text{ mm}$, $3.0\text{ }\mu\text{m}$); 流动相 A 为缓冲液 (将乙酸铵 3.08 g 和一水合高氯酸钠 8.43 g 溶于水 500 ml 中, 再用水稀释至 1 000 ml, 用磷酸调至 pH 2.2, 过滤并脱气); 乙腈 (84 : 16), B 为缓冲液: 乙腈: 甲醇 (50 : 30 : 20), 梯度洗脱 (0—5 min : A 100%, 5—10 min : A 100%—82%, 10—15 min : A 82%—40%, 15—30 min : A 40%, 30—30.1 min : A 40%—100%, 30.1—38 min : A 100%); 检测波长 280 nm; 柱温 38°C ; 流速 1.0 ml/min; 进样量 $10\text{ }\mu\text{L}$]。mp 234.9°C (文献^[4]: 234.0°C); 采用卡尔费休法测得水分含量为 2.4% (理论值 2.43%); 元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) 实测值 (计算值, %): C 58.22 (58.37), H 5.78 (5.71), N 11.05 (11.35); 粉末 X-射线衍射分析 (光管 铜靶, 波长 0.154 nm , 管压 40 kV, 管流 40 mA, 样品台玻璃样品架, LynxEye 探测器, 发散狭缝 1 mm, 索拉狭缝 0.4° , 2θ 扫描, 步长 0.02° , 扫描速率 $8^\circ/\text{min}$, 衍射范围 $3 \sim 45^\circ$) 2θ : 6.7 和 13.1° (文献^[4]: 6.7 和 13.2°); 无机盐灰分为 0.05% (标准要求 $\leq 0.1\%$)。质量经全检符合企业自拟用于 WHO 注册标准, 同时也符合 USP38 标准。

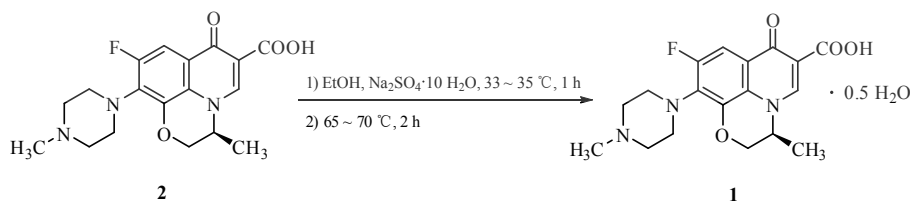


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

参考文献:

- [1] MORRISSEY I, HOSHINO K, SATO K, *et al.* Mechanism of differential activities of ofloxacin enantiomers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, **40** (8): 1775-1784.
- [2] HAYAKAWA I, ATARASHI S, YOKOHAMA S, *et al.* Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1986, **29** (1): 163-164.
- [3] KITAOKA H, WADA C, MOROI R, *et al.* Effect of dehydration on the formation of levofloxacin pseudopolymorphs [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, **43** (4): 649-653.
- [4] SATO Y, SATO A, SUMIKAWA T, *et al.* Process for selectively producing an (*S*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido(1,2,3-*de*)(1,4) benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate or monohydrate: US, 5545737 [P]. 1996-08-13.
- [5] HAYAKAWA I, ATARASHI S, YOKOHAMA S, *et al.* Optically active pyridobenzoxazine derivatives: EP, 0206283B1 [P]. 1993-01-27.
- [6] NIDDAM-HILDESHEIM V, GERSHON N, AMIR E, *et al.* Preparation of levofloxacin and forms thereof: WO, 03/028664 [P]. 2003-04-10.
- [7] LEE T A, KHOO J H, SONG S H. Process for preparing levofloxacin or its hydrate: WO, 2006/009374A1 [P]. 2006-01-26.
- [8] WANG Z Q, SHU L J, GUO W F, *et al.* Novel and practical process for exclusive producing (*S*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido(1,2,3-*de*)(1,4) benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate: US, 20100029937 [P]. 2010-02-04.