

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810101643.X

[51] Int. Cl.

C07D 213/64 (2006.01)  
A61K 31/4412 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 17/02 (2006.01)

[43] 公开日 2008年8月6日

[11] 公开号 CN 101235013A

[22] 申请日 2008.3.10

[21] 申请号 200810101643.X

[71] 申请人 广东东阳光药业有限公司

地址 523000 广东省东莞市松山湖北部工业  
区

共同申请人 张中能

[72] 发明人 陈嘉媚 鲁统部 陈松 蔡景辉  
符兆林 贺轍 王雪峰 王超志  
刘勇娥 陶立坚 胡高云

[74] 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司  
代理人 张庆敏

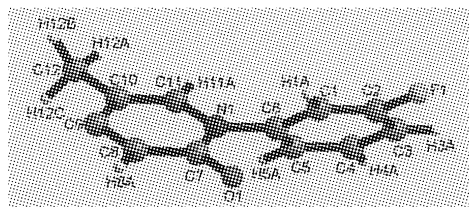
权利要求书2页 说明书21页 附图2页

[54] 发明名称

结晶型 1 - (3 - 氟苯基) - 5 - 甲基 - 2 -  
(1H) 吡啶酮、其制备方法、及其组合物和应用

[57] 摘要

本发明提供了一种结晶型吡啶酮类化合物，即结晶型 1 - (3 - 氟苯基) - 5 - 甲基 - 2 - (1H) 吡啶酮，其为不含水和其他结晶化溶剂的白色针状结晶体，其晶胞为单斜晶系，空间群为  $P2_1/n$ ， $a = 3.8512(2)$ ， $b = 20.2535(12)$ ， $c = 12.1628(6)$  Å， $\beta = 92.850(5)^\circ$ ，晶胞体积  $V = 947.53(9)$  Å<sup>3</sup>。这种形态的吡啶酮类化合物结晶具有大规模合成或制成治疗用组合物所需的性能。可用于治疗肝、肾、肺等器官纤维化疾病及减少皮肤疤痕。



1. 一种结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮,其特征  
在于,其为不含水和其他结晶化溶剂的白色针状结晶体,晶胞为单斜  
晶系,空间群为 $P2_1/n$ ,  $a = 3.8512(2)$ ,  $b = 20.2535(12)$ ,  $c = 12.1628(6)$  Å,  
 $\beta = 92.850(5)^\circ$ , 晶胞体积  $V = 947.53(9)$  Å<sup>3</sup>.

2. 根据权利要求1所述的结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)  
吡啶酮,其特征在于,其X-射线衍射中以度表示的 $2\theta$ 在8.7、11.2、14.4、  
15.1、17.4、18.9、19.5、22.7、23.9、25.5、26.3、26.7、27.3、27.8、  
28.8、29.6、30.5、33.4、34.3、36.1、39.2、40.6、42.6、44.6、45.2、  
47.1处有衍射峰。

3. 根据权利要求1或2所述的结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)  
吡啶酮,其特征在于,其吸热转变温度为135.2°C。

4. 制备权利要求1-4任意一项所述结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基  
-2-(1H)吡啶酮的方法,其特征在于,先将1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-  
(1H)吡啶酮溶解于有机溶剂中,静置,挥发有机溶剂后得结晶型  
1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮。

5. 根据权利要求4所述结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)  
吡啶酮的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂为乙酸乙酯、甲醇、  
乙醇或丙酮。

6. 结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮固体分散体,  
其特征在于,包括权利要求1-3任意一项所述结晶型1-(3-氟苯基)-5-  
甲基-2-(1H)吡啶酮、增溶剂和高分子基质,三者的重量比为1:  
0.1-0.5: 4-10。

7. 根据权利要求6所述结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)  
吡啶酮固体分散体,其特征在于,还包括助溶剂,加入量为结晶型1-  
(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮量的0.1-0.5倍。

8. 根据权利要求6或7所述结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)

吡啶酮固体分散体,其特征在于,所述的增溶剂为泊洛沙姆、卵磷脂、维生素C、吐温-80、吐温-60、司盘-65、聚氧乙烯蓖麻油。

9. 根据权利要求6-8任意一项所述结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮固体分散体,所述高分子基质为聚乙二醇、黄原胶、PEG12000、PEG20000、PVPK90、PVP10000、PVP40000、poloxamer 188。

10. 权利要求1-3任意所述结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮在制备治疗肝、肾、肺等器官纤维化疾病及减少皮肤疤痕药物方面的应用。

## 结晶型1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮、 其制备方法、及其组合物和应用

### 技术领域

本发明涉及一种结晶型吡啶酮类化合物1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮(氟非尼酮“Flurofenidone”，或简称为“FFD”)、其制备方法和应用。

### 背景技术

ZL 02114190.8公开了一类1-(取代基苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮的化合物，其中当 $n=1$ ， $R=F$ 且 $R$ 取代基位于苯基的间位时为FFD。同时报道了此类化合物的合成方法，未公开FFD的结晶方法和纯化方法。仅按该专利公开的方法无法获得高纯度的结晶形态的FFD。

《中南大学学报》(医学版)(2004, 29(2))公开了FFD对肾间质细胞抗纤维化作用的细胞实验，结果显示其具有良好的抗纤维化效果。

CN 1846699A和美国专利公开US20070203203公开了FFD对动物和人的组织和器官纤维化具有预防和治疗作用。

迄今，尚未有将FFD制成晶体物质的报道。

使有机化合物结晶化的方法本身在以下文献中有描述：J.A. Landgrebe, Theory and Practice in the Organic Laboratory在第2版第43-51页，D.C. Health and Co., Lexington公司1977年出版；A.S. Myerson, Handbook of Industrial Crystallization 第1-101页，Butterworth-Heinemann, Stoneham 公司1933年出版。

### 发明内容

本发明的目的在于提供一种结晶型吡啶酮类化合物1-(3-氟苯基)

-5-甲基-2-(1H)吡啶酮(氟非尼酮“Flurofenidone”,或简称为“FFD”),这种形态的FFD结晶具有大规模合成或制成治疗用组合物所需的性能。

本发明的另一个目的在于提供制备结晶型 FFD 化合物的方法。

本发明的另一个目的在于提供含有结晶型 FFD 化合物的组合物。

本发明还有一个目的是含有结晶型 FFD 化合物的组合物在制备治疗肝、肾、肺等器官纤维化疾病及减少皮肤疤痕药物方面的应用。

为了实现本发明目的,本发明的一种结晶型吡啶酮类化合物 1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮(氟非尼酮“Flurofenidone”,或简称为“FFD”),其为不含水和其他结晶化溶剂的白色针状晶体,其晶胞为单斜晶系,空间群为  $P2_1/n$ ,  $a = 3.8512(2)$ ,  $b = 20.2535(12)$ ,  $c = 12.1628(6)$  Å,  $\beta = 92.850(5)^\circ$ , 晶胞体积  $V = 947.53(9)$  Å<sup>3</sup>。其 X-射线单晶结构图见图 1, 晶胞堆积图见图 2。

本发明的 FFD 晶体,使用 Cu-K $\alpha$  辐射,其 X-射线衍射图见图 3,以度表示的  $2\theta$  在 8.7、11.2、14.4、15.1、17.4、18.9、19.5、22.7、23.9、25.5、26.3、26.7、27.3、27.8、28.8、29.6、30.5、33.4、34.3、36.1、39.2、40.6、42.6、44.6、45.2、47.1 处有衍射峰。

本发明的 FFD 晶体的差示扫描热分析(DSC)图谱见图 4,其吸热转变温度在 135.2°C。

本发明的结晶型 FFD 化合物,是在 150(2) K 下,在带有石墨单色器的 Bruker Smart 1000 CCD 单晶衍射仪上进行衍射实验。用 MoK $\alpha$  射线(0.071073nm),以  $\omega/2\theta$  扫描方式收集数据。数据的处理使用 SAINT+程序包,吸收校正使用 SADABS 程序。空间群根据系统的消光规律确定,并由精修结果验证。所有的晶体结构均使用 SHELXS-97 程序,由直接法解出,用 SHELXL-97 程序以全矩阵最小二乘法修正结构,氢原子坐标由理论计算加入。

本发明结晶型 FFD 化合物的制备方法,包括如下步骤:

先将 1-(3-氟苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮溶解于有机溶剂中，静置，挥发有机溶剂后得结晶型 FFD 化合物，为白色针状晶体。收率大于 85%。

所述有机溶剂为乙酸乙酯、甲醇、乙醇或丙酮等。

本发明结晶型 FFD 化合物具有大规模合成或制成治疗用组合物所需的性能。

为了提高结晶型 FFD 在水中的溶解度，使产品具有高效力和良好的均匀性，保证最终组合物的生物利用度，本发明可将结晶型 FFD 化合物制成 FFD 固体分散体。

本发明的结晶型 FFD 固体分散体，包括结晶型 FFD、增溶剂和高分子基质，三者的重量比为 1: 0.1-0.5: 4-10。

所述的增溶剂为泊洛沙姆、卵磷脂、维生素 C、吐温-80、吐温-60、司盘-65、聚氧乙烯蓖麻油等。优选的为泊洛沙姆或吐温-80。

所述高分子基质为聚乙二醇 (PEG4000、PEG6000)、黄原胶、PEG12000、PEG20000、PVPK90、PVP10000、PVP40000、poloxamer 188。

为了进一步增加结晶型 FFD 的溶解性，还可加入助溶剂，比如乙醇、乙二醇、丙二醇或丙三醇，加入量为结晶型 FFD 量的 0.1-0.5 倍。

本发明所述的结晶型 FFD 固体分散体的制备方法，包括如下步骤：

先将高分子基质加热到熔化（优选 80-120℃），然后将结晶型 FFD 与增溶剂混合，并加入到高分子基质中，再迅速（优选在 5-20 分钟内）降温至 20-35℃ 冷却固化，最后经冷冻干燥成粉末状。

为了便于溶解和分散，结晶型 FFD 与增溶剂混合时还可按比例加入助溶剂。

本发明所述的结晶型 FFD 固体分散体是通过使结晶型 FFD 颗粒粘着在分子基质的表面获得的。使有效药物活性物质沉着在基质上的

方法是为了使活性物质/基质颗粒的聚集降低到最少。可提高结晶型FFD难溶药物的溶出速率和溶解度，以提高药物的吸收和生物利用度。

本发明所述的结晶型FFD固体分散体可配制成经任何适当途径给药的形式，例如优选口服给药组合可以是片剂、胶囊、颗粒或粉末形式，其为结晶型FFD固体分散体加入崩解剂、助流剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂混合，得到的粉末压成片、填充到胶囊或制成颗粒等形式。按照本领域熟知的方法，结晶型FFD药物组合物还可以配制成非胃肠、直肠或经鼻腔给药以及其它给药的形式。这类组合物可包括可药用赋形剂，所述赋形剂包括这类组合物中常用的填充剂、助流剂、润滑剂、崩解剂、粘合剂、助悬剂等。本发明还包括缓释组合物和控释组合物。

当然，本发明的结晶型FFD还可与其他药物活性物质制成各种组合物形式的药物组合物。

本发明所述的结晶型FFD制成固体组合物（比如胶囊剂和片剂）时，包括如下组分及重量百分含量：

结晶型FFD固体分散体	1-80%，
粘合剂	1-10%，
填充剂	10-80%，
润滑剂	1-5%，
崩解剂	1-8%。

所述粘合剂为聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素。聚维酮、羟甲基纤维素是优选的。

所述填充剂为乳糖、木糖醇、微晶纤维素、糊精、甘露醇、山梨醇、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、葡萄糖、磷酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙，及其混合物。

所述润滑剂为微粉硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂基富马酸钠和月桂醇硫酸钠。微粉硅胶、硬脂酸镁是优选的。

所述崩解剂为交联聚维酮、交联羧甲基纤维素、低取代羟丙甲纤维素、淀粉乙醇酸钠、预胶化淀粉和玉米淀粉。交联聚维酮是优选的。

结晶型FFD制成颗粒剂时，包括如下组分及重量百分含量：

结晶型FFD固体分散体 1-80%，

粘合剂 1-10%，

填充剂 10-85%，

增溶剂 1-6%，

防腐剂 0.1-1%。

所述粘合剂为聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素。聚维酮、羟甲基纤维素是优选的。

所述填充剂为乳糖、木糖醇、微晶纤维素、糊精、甘露醇、山梨醇、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、葡萄糖、磷酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙，及其混合物。

所述增溶剂为泊洛沙姆、卵磷脂、维生素C、吐温-80、吐温-60、司盘-65、聚氧乙烯蓖麻油等。泊洛沙姆、吐温-80是优选的。

所述防腐剂为对羟基苯甲酸酯类、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、苯扎溴铵等。对羟基苯甲酸酯类是优选的。

结晶型FFD制成混悬液时，包括如下组分及重量百分含量：

结晶型FFD固体分散体 1-80%，

助悬剂 0.8-8%，

增溶剂 0.5-6%，

矫味剂 0.1-50%，

防腐剂 0.1-1%，

水 余量。



所述助悬剂为CMC-Na、黄原胶、甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸钾、羟丙基甲基纤维素、甲壳素、西黄芪胶、琼脂等。CMC-Na是优选的。

所述增溶剂为泊洛沙姆、卵磷脂、维生素C、吐温-80、吐温-60、司盘-65、聚氧乙烯蓖麻油等。泊洛沙姆、吐温-80是优选的。

所述矫味剂为蔗糖、阿司帕坦、甜菊甙、糖精钠等。蔗糖、甜菊甙是优选的。

所述防腐剂为对羟基苯甲酸酯类、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、苯扎溴铵等。对羟基苯甲酸酯类是优选的。

结晶型FFD制成乳剂时，包括如下组分及重量百分含量：

结晶型FFD固体分散体	1-80%，
半固体基质	10-60%，
乳化剂	1-10%，
助悬剂	1-8%，
溶剂	余量。

所述半固体基质包括凡士林、固体石蜡、液体石蜡、地蜡、花生油、蓖麻油、大豆油、橄榄油、棉子油、硅酮、羊毛脂、月桂醇硫酸钠、十六醇、十八醇、纤维素等。凡士林、硅酮、羊毛脂、PEG、卡波姆是优选的。

所述乳化剂包括西黄芪胶、明胶、磷脂、杏树胶、胆固醇、白及胶、果胶、琼脂、海藻酸钠、甲基纤维素、硬脂酸钠、硬脂酸钾、硬脂酸钙、油酸钠、油酸钾、脂肪酸山梨坦（20，40，60，80等）、聚山梨酯（20，40，60，80等）、氢氧化铝、氢氧化钙等。阿拉伯胶、脂肪酸山梨坦、聚山梨酯是优选的。

所述助悬剂为CMC-Na、黄原胶、甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸钾、羟丙基甲基纤维素、甲壳素、西黄芪胶、琼脂等。CMC-Na是优选的。

所述溶剂为水、乙醇、丙三醇或乙二醇。

结晶型FFD制成半固体组合物时，包括如下组分及重量百分含量：

结晶型FFD固体分散体	1-80%，
半固体基质	10-60%，
增溶剂	0.5-6%，
水	余量。

所述半固体基质包括凡士林、固体石蜡、液体石蜡、地蜡、花生油、蓖麻油、大豆油、橄榄油、棉子油、硅酮、羊毛脂、月桂醇硫酸钠、十六醇、十八醇、纤维素等。凡士林、硅酮、羊毛脂、PEG、卡波姆是优选的。

所述增溶剂为泊洛沙姆、卵磷脂、维生素C、吐温-80、吐温-60、司盘-65、聚氧乙烯蓖麻油等。泊洛沙姆、吐温-80是优选的。

本发明的结晶型FFD组合物还可含有总重量的0.0001-0.05%的着色剂。着色剂包括天然色素、人工合成色素等。天然色素是优选的。

本发明含有结晶型FFD化合物在制备治疗肝、肾、肺等器官纤维化疾病及减少皮肤疤痕药物方面的应用。

本发明所述组合物中含有约3-3000 mg结晶型FFD时，推荐每日给药一次至三次用于治疗纤维化。优选的药物组合物含有约3-300mg的结晶型FFD，最优选的药物组合物含有约15-150 mg的结晶型FFD。并且，这类优选的和最优选的药物组合物每日给药一次至三次用于治疗器官纤维化。

用于每日给药的上述结晶型FFD药物组合物还可不经常性的对某些患者给药。例如，对通过每日服用结晶型FFD药物组合物进行治疗而使他们的纤维化得到控制的患者可施行维持治疗方案以使其免受进一步的感染。这种维持治疗方案包括每日不足一次的服用结晶型FFD药物组合物。例如，每三或四天给药，一次就足矣。

本发明结晶型FFD化合物具有大规模合成或制成治疗用组合物所需的性能。本发明结晶型FFD化合物还具有良好的熔点和/或流动性或堆积密度性能，该FFD能使含FFD的组合物的制造和配制变得容易。本发明将FFD合成过程中产生的副产物消除或减少到最低程度，可获得纯度至少约为98%(w/w)的高纯的FFD。可避免昂贵且费时的柱色谱的FFD纯化方法。而且本发明结晶型FFD化合物还为耐贮型FFD。

为了扩大患者选择用药的范围，方便患者使用，提高结晶型FFD口服给药溶出情况，保证药物在病人体内的溶出速率相对稳定，能够保证药物平稳被吸收，同时能够达到相对稳定的生物利用度。本发明制备的结晶型FFD组合物同以往剂型（如：散剂）相比较，具有以下优点：

1、该组合物在服药后能够保证药物在体内溶出速率的相对稳定，保证药物平稳地被吸收，同时能够达到相对稳定的生物利用度。

2、结晶型FFD粉体静电吸引、聚集性强，休止角大，流动性很差，导致分剂量较难；制成该组合物后使分剂量准确，同时减少工艺过程中的接触性污染，能够更好保证产品质量。

3、由于结晶型FFD脂溶性极强，水溶性极差，在水中极微溶解，溶解度为2.44~2.55mg/ml (25±1)°C（按照《中国药典》2005年版二部的凡例第一页最末行及第二页第一行中“溶解度测定的试验法”进行检测）；本发明的组合物改善了结晶型FFD的脂溶性，极大地提高了结晶型FFD在水中的溶解度，其溶解度提高了20-30倍；能够保证药物口服后平稳的释放，药物释放后在体内易与内环境混合，有利于药物平稳的被吸收，同时能够达到相对稳定的生物利用度。

## 附图说明

图1为本发明所述FFD的单晶结构图；

图2为本发明所述FFD的晶胞堆积图；

图3为本发明所述FFD的粉末衍射图（下）和从单晶结构数据模

拟的粉末衍射图（上）；

图4为本发明所述FFD晶体的差示扫描热分析（DSC）图谱。

## 具体实施方式

以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

### 实施例 1

在 25 mL 试管中，将 0.4 g FFD 的白色粉末加入 10 mL 乙酸乙酯中，加热搅拌使其溶解，冷却，得到透明澄清溶液。静置，让乙酸乙酯在室温下缓慢挥发，一周左右，得到白色针状晶体 0.35g，纯度（HPLC）99.1%，收率 88%。

经检测，结晶型FFD的物理特性表征：

使用Cu-K $\alpha$ 辐射，其X-射线衍射图见图3，以度表示的 $2\theta$ 在8.7、11.2、14.4、15.1、17.4、18.9、19.5、22.7、23.9、25.5、26.3、26.7、27.3、27.8、28.8、29.6、30.5、33.4、34.3、36.1、39.2、40.6、42.6、44.6、45.2、47.1处有衍射峰。

差示扫描热分析（DSC）图谱见图4，其吸热转变温度在135.2℃。

对结晶型FFD的单晶X射线结晶分析如下：

在150（2）K下，在带有石墨单色器的Bruker Smart 1000 CCD单晶衍射仪上进行衍射实验。用MoK $\alpha$ 射线（0.071073nm），以 $\omega/2\theta$ 扫描方式收集数据。数据的处理使用SAINT+程序包，吸收校正使用SADABS程序。空间群根据系统的消光规律确定，并由精修结果验证。所有的晶体结构均使用SHELXS-97程序，由直接法解出，用SHELXL-97程序以全矩阵最小二乘法修正结构，氢原子坐标由理论计算加入。

其晶胞为单斜晶系，空间群为  $P2_1/n$ ， $a = 3.8512(2)$ ， $b = 20.2535(12)$ ， $c = 12.1628(6)$  Å， $\beta = 92.850(5)^\circ$ ，晶胞体积  $V = 947.53(9)$  Å<sup>3</sup>。其 X-射线单晶结构图见图 1，晶胞堆积图见图 2。

表1显示由研究得到的数据。

表1 结晶型FFD的部分原子坐标和原子位移参数(U(eq))

原子	x	y	z	U(eq)
C(1)	10289(7)	1431(2)	7417(2)	26(1)
C(2)	10182(8)	767(2)	7200(3)	30(1)
C(3)	8754(8)	500(2)	6240(3)	31(1)
C(4)	7318(8)	928(2)	5455(3)	30(1)
C(5)	7313(8)	1607(2)	5642(2)	28(1)
C(6)	8774(7)	1856(2)	6624(2)	22(1)
C(7)	7588(7)	2808(2)	7791(2)	25(1)
C(8)	7682(8)	3508(2)	7862(2)	26(1)
C(9)	8845(8)	3901(2)	7051(2)	26(1)
C(10)	10053(7)	3620(2)	6072(2)	24(1)
C(11)	9971(7)	2959(2)	5981(2)	23(1)
C(12)	11350(8)	4050(2)	5165(3)	31(1)
F(1)	11564(5)	342(1)	7942(2)	54(1)
N(1)	8813(6)	2553(1)	6808(2)	22(1)
O(1)	6513(5)	2441(1)	8506(2)	35(1)
H(1A)	11354	1596	8082	31
H(3A)	8756	36	6120	37
H(4A)	6326	757	4783	36
H(5A)	6316	1898	5100	33
H(8A)	6894	3712	8507	32
H(9A)	8849	4367	7140	32
H(11A)	10734	2762	5326	28
H(12A)	12091	3771	4562	46
H(12B)	13324	4315	5453	46
H(12C)	9478	4344	4893	46

(括号中的数字表示末位有效数字的标准偏差)

## 实施例 2

在 25 mL 试管中, 将 0.4 g FFD 的白色粉末加入 10 mL 乙醇中, 加热搅拌使其溶解, 冷却, 得到透明澄清溶液。静置, 让乙醇在室温下缓慢挥发, 一周左右, 得到白色针状晶体 0.36 g, 纯度 (HPLC)

99.3%，收率 90%。

经检测，本实施例的 FFD 为不含水和其他结晶化溶剂的白色针状结晶体，晶胞为单斜晶系，空间群为  $P2_1/n$ ， $a = 3.8512(2)$ ， $b = 20.2535(12)$ ， $c = 12.1628(6)$  Å， $\beta = 92.850(5)^\circ$ ，晶胞体积  $V = 947.53(9)$  Å<sup>3</sup>。

### 实施例 3

在 25 mL 试管中，将 0.4 g FFD 的白色粉末加入 10 mL 丙酮中，加热搅拌使其溶解，冷却，得到透明澄清溶液。静置，让丙酮在室温下缓慢挥发，一周左右，得到白色针状晶体 0.32 g，纯度（HPLC）98.6%，收率 85%。

经检测，本实施例的 FFD 为不含水和其他结晶化溶剂的白色针状结晶体，晶胞为单斜晶系，空间群为  $P2_1/n$ ， $a = 3.8512(2)$ ， $b = 20.2535(12)$ ， $c = 12.1628(6)$  Å， $\beta = 92.850(5)^\circ$ ，晶胞体积  $V = 947.53(9)$  Å<sup>3</sup>。

### 实施例 4

本实施例结晶型 FFD 固体分散体包括结晶型 FFD、泊洛沙姆、乙二醇和高分子基质 PEG4000，三者的重量比为 1: 0.2: 0.2: 5。

其制备方法如下：先将 PEG4000 加热 90℃ 熔化，然后将结晶型 FFD、泊洛沙姆和乙二醇混合，并加入到 PEG4000 中，再在 20 分钟内迅速降温至 35℃ 冷却固化，最后经冷冻干燥成粉末状。

### 实施例 5

制备过程同实施例 1，不同的是，结晶型 FFD 固体分散体包括结晶型 FFD、吐温-80 和 PVP10000，三者的重量比为 1: 0.1: 4。

### 实施例 6

制备过程同实施例 1，不同的是，结晶型 FFD 固体分散体包括结晶型 FFD、聚氧乙烯蓖麻油、丙三醇和黄原胶，三者的重量比为 1: 0.5: 10。

## 实施例7

由实施例1的结晶型FFD固体分散体制备25毫克氟非尼酮胶囊，组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/粒
结晶型FFD固体分散体	12.50	25mg
微晶纤维素	40.00	80 mg
乳糖	30.00	60 mg
聚维酮	4.00	8 mg
低取代羟丙基纤维素	10.00	20.0mg
硬脂酸镁	0.90	1.8mg
二氧化硅	2.0	4.0 mg
纯化水	适量	适量
总计	100.00	200.00 mg

本实施例的胶囊制备过程如下：

1.粘合剂的配制：称取处方量的聚维酮，加入纯化水中，加热搅拌使溶解，备用。

2.混合：称取处方量的结晶型FFD固体分散体、微晶纤维素、乳糖、低取代羟丙基纤维素，分别过筛后以等量递加法混合均匀。

3.制粒：加入已配制的粘合剂搅拌制成适宜软材，用20目筛制湿颗粒。

4.干燥整粒：把已制备的湿颗粒于55℃左右干燥约3.5h后，取出用18目筛整粒。

5.总混：在干颗粒中加入剩余辅料混合均匀。

6.胶囊分装：按每粒200mg的装量进行分装。

## 实施例8

制备过程同实施例4，不同的是50毫克氟非尼酮胶囊组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/粒
结晶型FFD固体分散体	25.00	50 mg
预胶化淀粉	28.00	56 mg
乳糖	30.00	60 mg

聚维酮	4.00	8mg
交联聚维酮	10.00	20.0mg
二氧化硅	1.50	3.00mg
纯化水	适量	适量
总计	100.00	200.00 mg

### 实施例9

制备过程同实施例4，不同的是100毫克氟非尼酮胶囊组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/枚
结晶型FFD固体分散体	50.00	100 mg
微晶纤维素	10.00	20 mg
乳糖	20.00	40mg
聚维酮	5.00	10 mg
交联聚维酮	6.00	12 mg
低取代羟丙基纤维素	8.00	16 mg
滑石粉	0.9	1.8 mg
纯化水	适量	适量
总计	100.00	200.00 mg

### 实施例10

由实施例2的结晶型FFD固体分散体制备25毫克氟非尼酮片，组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/片
结晶型FFD固体分散体	75.00	150 mg
微晶纤维素	10.00	20 mg
乳糖	10.00	20 mg
聚维酮	3.00	6mg
低取代羟丙基纤维素	1.50	3 mg
硬脂酸镁	0.5	1 mg
纯化水	适量	适量
总计	100.00	200.00 mg

本实施例的氟非尼酮片制备过程如下：

1.粘合剂的配制：称取处方量的聚维酮，加入纯化水中，加热搅拌使溶解，备用。



2.混合：称取处方量的结晶型FFD、微晶纤维素、乳糖、低取代羟丙基纤维素，分别过筛后按等量递加法混合均匀。

3.制粒：加入已配制的粘合剂搅拌制成适宜软材，用20目筛制湿颗粒。

4.干燥整粒：把已制备的湿颗粒于55℃左右干燥约3h后，取出用18目筛整粒。

5.总混：在干颗粒中加入剩余辅料混合均匀，测定半成品含量。

6.压片：按每片200mg的片重进行压片。

### 实施例11

制备过程同实施例7，不同的是100毫克氟非尼酮片的组分如下：

成分	量%（重量/重量）	量/片
结晶型FFD固体分散体	50.00	100 mg
预胶化淀粉	20.00	40 mg
乳糖	25.00	50 mg
聚维酮	3.00	6mg
低取代羟丙基纤维素	1.50	3 mg
硬脂酸镁	0.5	1 mg
纯化水	适量	适量
总计	100.00	200.00 mg

### 实施例12

制备过程同实施例7，不同的是450毫克氟非尼酮片的组分如下：

成分	量%（重量/重量）	量/片
结晶型FFD固体分散体	25.00	50 mg
微晶纤维素	30.00	60 mg
乳糖	15.00	30 mg
聚维酮	3.00	6mg
低取代羟丙基纤维素	1.50	3 mg
滑石粉	0.5	1 mg
纯化水	适量	适量
总计	100.00	200.00 mg

### 实施例13

由实施例1的氟非尼酮固体分散体制备150毫克氟非尼酮颗粒，组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/袋
结晶型FFD固体分散体	15.00	150 mg
蔗糖	66.00	660 mg
10%蔗糖浆用蔗糖量	10.00	100 mg
低取代羟丙基纤维素	6.00	60mg
泊洛沙姆	2.50	25 mg
苯甲酸钠	0.5	5 mg
纯化水	适量	适量
总计	100.00	1000.00 mg

本实施例氟非尼酮颗粒的制备过程如下：

1.粘合剂的配制：称取处方量的蔗糖，加入纯化水中，加热搅拌制成10%的蔗糖浆，备用。

2.混合：称取处方量的结晶型FFD、蔗糖、低取代羟丙基纤维素，分别过筛后按等量递加法混合均匀。

3.制粒：加入已配制的粘合剂搅拌制成适宜软材，用20目筛制湿颗粒。

4.干燥整粒：把已制备的湿颗粒于55℃左右干燥约4h后，取出用12目至40目筛进行筛分。

5.总混：在干颗粒中加入剩余辅料混合均匀，测定半成品含量。

6.颗粒分装：用遮光的复合膜按每袋1g进行分装。

### 实施例14

制备过程同实施例10，不同的是100毫克氟非尼酮颗粒的组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/袋
结晶型FFD固体分散体	10.00	100 mg
蔗糖	68.00	680 mg
10%蔗糖浆用蔗糖量	10.00	100 mg

羧甲基纤维素钠	8.00	80mg
泊洛沙姆	3.50	35 mg
苯甲酸钠	0.5	5 mg
纯化水	适量	适量
总计	100.00	1000.00 mg

### 实施例15

制备过程同实施例10，不同的是50毫克氟非尼酮颗粒的组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/袋
结晶型FFD固体分散体	5.00	50 mg
蔗糖	72.00	720 mg
10%蔗糖浆用蔗糖量	10.00	100 mg
羧甲基纤维素钠	8.00	80mg
泊洛沙姆	4.20	42 mg
苯甲酸钠	0.80	8 mg
纯化水	适量	适量
总计	100.00	1000.00 mg

### 实施例16

由实施例1的结晶型FFD固体分散体制备150毫克氟非尼酮混悬液，组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/瓶
结晶型FFD固体分散体	15.00	1500 mg
CMC-Na	1.00	100 mg
西黄芪胶	0.50	50 mg
吐温-80	1.00	100 mg
甜菊甙	0.10	10 mg
苯甲酸钠	0.50	50 mg
纯化水	81.90	8190 mg
总计	100.00	10000mg

制备方法如下：

将处方量CMC-Na和西黄芪胶置1000mg纯化水中溶胀过夜，得A

液。

将处方量结晶型FFD以处方量吐温80润湿，加入少量水、A液，充分混合，加入处方量苯甲酸钠和甜菊甙，补加纯化水至总重为10000mg。灭菌，灌装，即得氟非尼酮混悬液。

### 实施例17

制备过程同实施例13，不同的是100毫克氟非尼酮混悬液的组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/瓶
结晶型FFD固体分散体	10.00	1000 mg
CMC-Na	0.80	80 mg
西黄芪胶	0.50	50 mg
吐温-80	0.80	80 mg
甜菊甙	0.10	10 mg
苯甲酸钠	0.50	50 mg
纯化水	87.30	8730 mg
总计	100.00	10000mg

### 实施例18

制备过程同实施例13，不同的是50毫克氟非尼酮混悬液的组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/瓶
结晶型FFD固体分散体	10.00	1000 mg
CMC-Na	0.60	60 mg
西黄芪胶	0.50	50 mg
吐温-80	0.60	60 mg
甜菊甙	0.10	10 mg
苯甲酸钠	0.50	50 mg
纯化水	87.70	8770 mg
总计	100.00	10000mg

### 实施例19

由实施例1的结晶型FFD固体分散体制备150毫克氟非尼酮乳剂，组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/瓶
结晶型FFD固体分散体	15.00	1500 mg
大豆油	15.00	1500 mg
辛癸酸甘油酯	15.00	1500 mg
磷脂	6.00	600 mg
西黄芪胶	0.20	20 mg
丙三醇	4.00	400 mg
乙二醇	4.00	400 mg
有机硅	0.60	60 mg
纯化水	40.20	4020 mg
总计	100.00	10000 mg

制备方法如下:

将处方量西黄芪胶加入1000mg水中溶胀过夜, 备用;

将处方量结晶型FFD、大豆油、辛癸酸甘油酯、磷脂混合, 加热至60℃, 作为油相备用;

将处方量丙三醇、乙二醇、西黄芪胶溶液、有机硅在搅拌下依次加入到水中, 不断搅拌, 直至完全溶解成均匀液体为止, 作为水相备用;

先将油相置高速剪切乳化分散仪下, 开启搅拌, 然后将水相缓慢加入油相中, 转速控制在10000转/分, 剪切10分钟, 即成乳白色不透明状液体, 为氟非尼酮乳液。

### 实施例20

100毫克氟非尼酮乳剂的组分如下:

成分	量% (重量/重量)	量/瓶
结晶型FFD固体分散体	10.00	1000 mg
大豆油	10.00	1000 mg
辛癸酸甘油酯	12.00	1200 mg
磷脂	4.00	400 mg
西黄芪胶	0.20	20 mg
丙三醇	4.00	400 mg
乙二醇	4.00	400 mg

有机硅	0.60	60 mg
纯化水	55.20	5520 mg
总计	100.00	10000 mg

制备方法如下:

将处方量西黄芪胶加入1000mg水中溶胀过夜, 备用;

将处方量结晶型FFD、大豆油、辛癸酸甘油酯、磷脂混合, 加热至60℃, 作为油相备用;

将处方量丙三醇、乙二醇、西黄芪胶溶液、有机硅在搅拌下依次加入到水中, 不断搅拌, 直至完全溶解成均匀液体为止, 作为水相备用;

先将油相置高速剪切乳化分散仪下, 开启搅拌, 然后将水相缓慢加入油相中, 转速控制在10000转/分, 剪切8分钟, 即成乳白色不透明状液体, 为氟非尼酮乳液。

### 实施例21

50毫克氟非尼酮乳剂组分如下:

成分	量% (重量/重量)	量/瓶
结晶型FFD固体分散体	5.00	500 mg
大豆油	5.00	1000 mg
辛癸酸甘油酯	10.00	1000 mg
磷脂	3.00	300 mg
西黄芪胶	0.20	20 mg
丙三醇	4.00	400 mg
乙二醇	4.00	400 mg
有机硅	0.60	60 mg
纯化水	68.20	6820 mg
总计	100.00	10000 mg

制备方法如下:

将处方量西黄芪胶加入1000mg水中溶胀过夜, 备用;

将处方量结晶型FFD、大豆油、辛癸酸甘油酯、磷脂混合, 加热至60℃, 作为油相备用;

将处方量丙三醇、乙二醇、西黄芪胶溶液、有机硅在搅拌下依次加入到水中，不断搅拌，直至完全溶解成均匀液体为止，作为水相备用；

先将油相置高速剪切乳化分散仪下，开启搅拌，然后将水相缓慢加入油相中，转速控制在10000转/分，剪切8分钟，即成乳白色不透明状液体，为氟非尼酮乳液。

### 实施例22

由实施例1的结晶型FFD固体分散体制备150毫克氟非尼酮半固体制剂，组分如下：

成分	量% (重量/重量)	量/瓶
结晶型FFD固体分散体	15.00	1500 mg
凡士林	10.00	1000 mg
羊毛脂	15.00	1500 mg
卡波姆	10.00	1000 mg
PEG4000	15.00	1500 mg
纯化水	45.00	4500 mg
总计	100.00	10000.00 mg

制备方法如下：

将结晶型FFD粉碎成细粉，过筛，加入处方量的凡士林，充分混合均匀，得混合物A。

称取处方量羊毛脂、卡波普、PEG4000和水，充分混合，得混合物B。

将A与B充分混合均匀，灭菌，灌装，制得外用氟非尼酮半固体制剂。

### 实施例23

制备过程同实施例19，不同的是100毫克氟非尼酮半固体制剂如下：

成分	量% (重量/重量)	量/瓶
结晶型FFD固体分散体	10.00	1000 mg

凡士林	10.00	1000 mg
羊毛脂	15.00	1500 mg
卡波姆	10.00	1000 mg
PEG4000	15.00	1500 mg
纯化水	50.00	5000 mg
总计	100.00	10000.00 mg

#### 实施例24

制备过程同实施例19,不同的是50毫克氟非尼酮半固体制剂组分如下:

成分	量% (重量/重量)	量/瓶
结晶型FFD固体分散体	5.00	500 mg
凡士林	10.00	1000 mg
羊毛脂	15.00	1500 mg
卡波姆	10.00	1000 mg
PEG4000	15.00	1500 mg
纯化水	55.00	5500 mg
总计	100.00	10000.00 mg

虽然,上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。



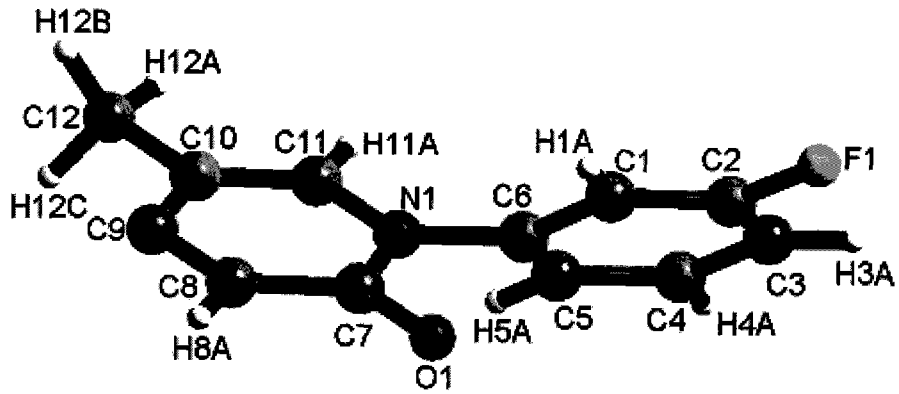


图 1

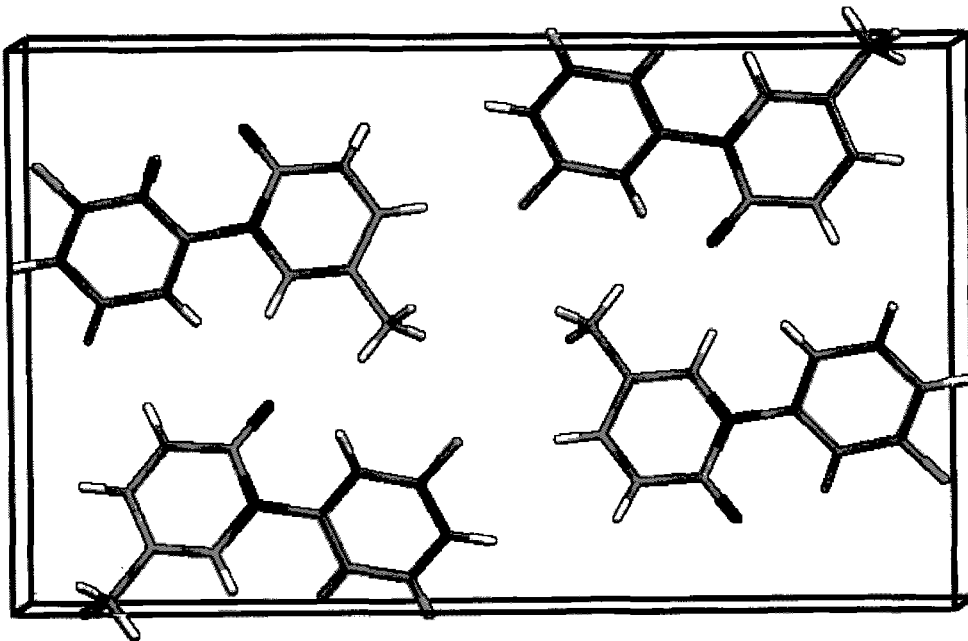


图 2

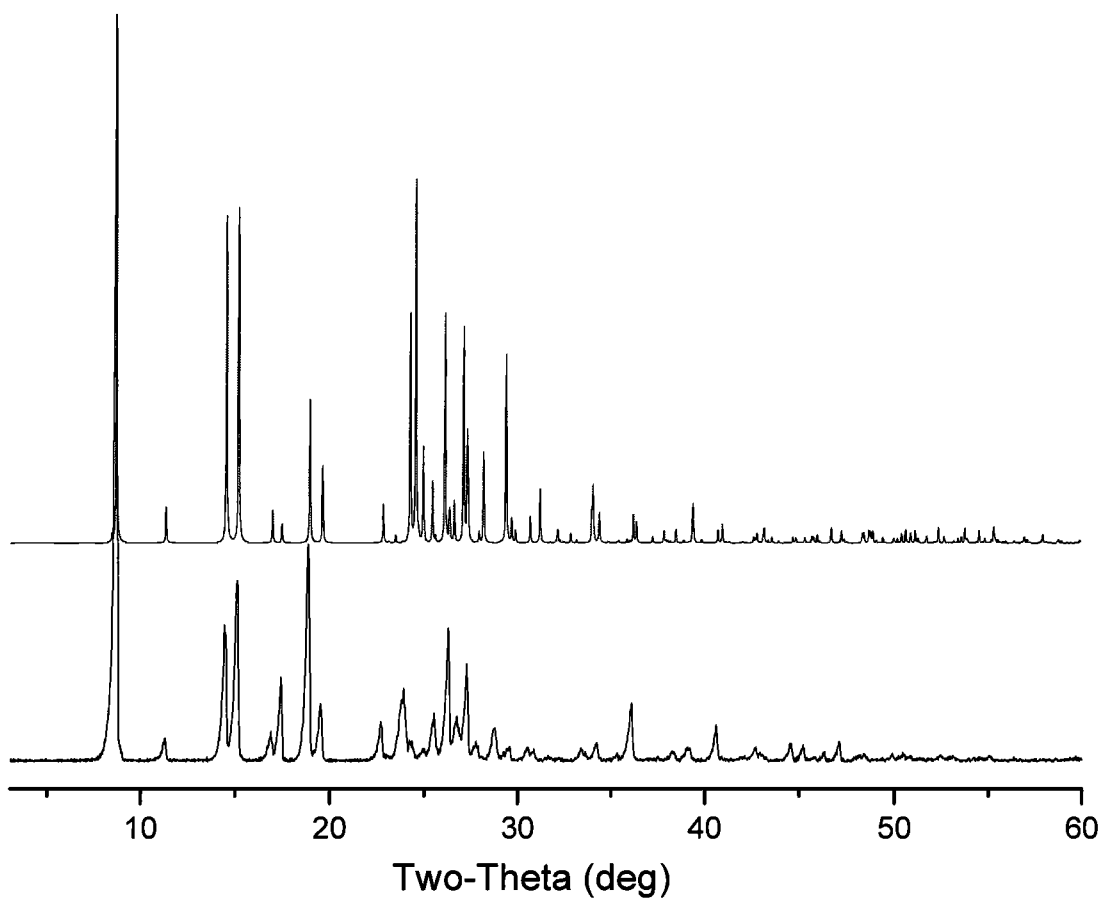


图 3

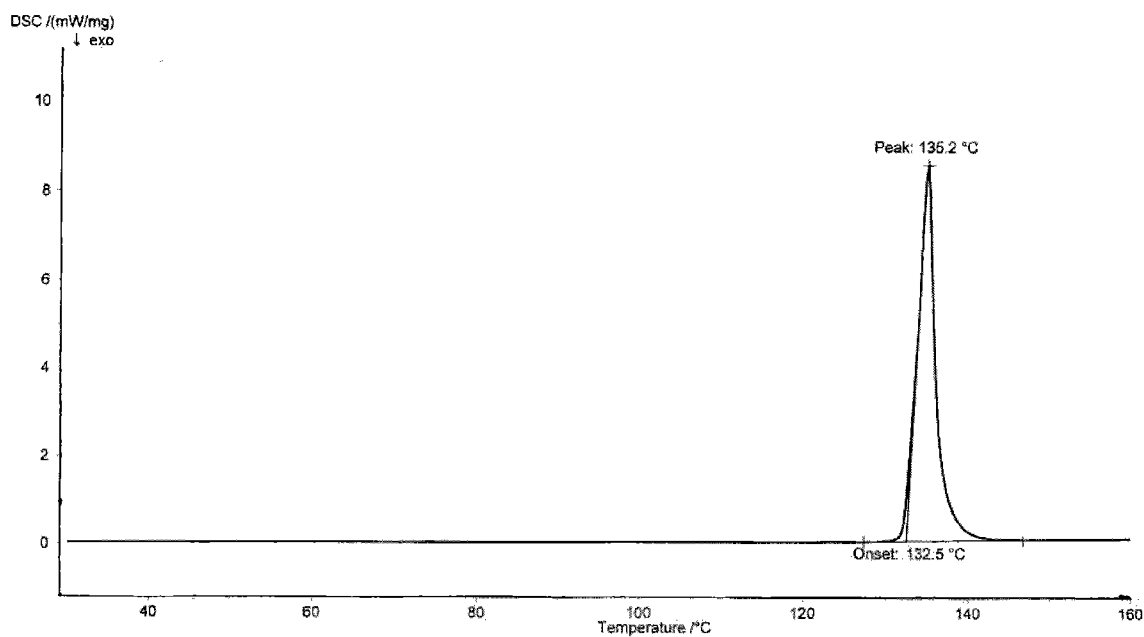


图 4