

[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 200710014625.3

[51] Int. Cl.

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 11 月 7 日

[11] 公开号 CN 101066980A

[22] 申请日 2007.5.8

[21] 申请号 200710014625.3

[71] 申请人 黑龙江加州国际投资咨询有限公司

地址 150090 黑龙江省哈尔滨市长江路 368
号哈尔滨开发区管理大厦 11 层

[72] 发明人 赵忠熙 孟广友 孟 霞 段洪东

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 3 页

[54] 发明名称

富马酸泰诺福韦酯新晶型及其药用制剂

[57] 摘要

本发明提供了富马酸泰诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, 简称“TDF”) 新晶型 A 和 B 及制备这些结晶的方法。另外, 本发明还涉及含有 TDF 新晶型的制剂的方法。所提供的制剂可用于给药至患者来进行病毒性乙型肝炎和人类免疫缺陷病毒 (HIV/AIDS) 的治疗和预防。

1. 制备富马酸泰诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, 简称“TDF”) 新晶型的方法, 其特征是所述的新晶型为不含水及其它结晶溶剂的结晶, 称之为晶型 A 和 B。
2. 如权利要求 1 所述的各种晶型, 可以用几种方法[通常是用 Cu-K α 辐射 X-射线粉末衍射 (XRD)和差示扫描量热法分析(DSC)]对它们的特性进行表征性鉴定: (1) 晶型 A: XRD 特征峰以 2θ 角表达在约 5.1、7.0、10.7、11.9、12.9、13.7、15.2、15.6、16.4、19.0、20.3、21.5、22.3、25.5、26.0、27.4、30.7 和 31.1 处 以及 DSC 吸热峰在约 113.1°C; (2) 晶型 B: XRD 特征峰以 2θ 角表达在约 5.1、7.0、10.3、11.4、14.2、15.4、16.2、18.2、19.0、20.6、25.8 和 31.0 处 以及 DSC 吸热峰在约 115.5°C。
3. 一种从结晶化溶剂的溶液中结晶出富马酸泰诺福韦酯的如权利要求 1 所述的各种晶型方法, 其中, 所述结晶化溶剂选自以下 (I) 或 (I) 和 (II) 混合溶剂。 如需混合液, 其体积比约 1:1 至 1:10; (I) 第一结晶化溶剂, TDF 在其中具有高溶解度, 选自 (a) C₁₋₄ 烷基甲酰胺, (b) C₁₋₄ 烷基乙酰胺, (c) C₁₋₆ 烷醇, (d) 甲酸 C₁₋₄ 烷基酯, (e) 乙酸 C₁₋₄ 烷基酯, (f) C₁₋₄ 烷基酮(例知丙酮和甲基乙基酮), (g) 二甲亚砜, (h) 四氢呋喃, (i) 乙腈 和 (j) 弱酸性 (pH 3-4) 水溶液; (II) 第二结晶化溶剂, TDF 在其中具有低溶解度, 由 (1) 式 R¹-O-R² 的第一二烷基醚组成, 其中, R¹ 是 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基, R² 是 2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基, 其中, R¹ 和 R² 相同或不同, 或者 R¹ 和 R² 两者连接在一起, 形成 5、6、7 或 8 元环, (2) 己烷, (3) 二氯甲烷, (4) 1,2-二氯乙烷或氯仿。
4. 含有权利要求 1-3 任意一项所定义的 TDF 晶型 A 和 B, 及混有一种或多种药用赋行剂的组合物。
5. 如权利要求 4 所述的组合物, 含有日剂量 10-1000 mg TDF 晶型 A 和 B 的组合物所制成的各种类型的片剂, 胶囊(含软胶囊)和其它药用剂型。
6. 权利要求 1-3 任意一项所定义的 TDF 晶型 A 和 B, 作为单一或复方活性成分应用于制备病毒性乙型肝炎和人类免疫缺陷病毒(HIV/AIDS)感染的治疗和预防药物。

富马酸泰诺福韦酯新品型及其药用制剂

发明技术领域

本发明提供了富马酸泰诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, 简称“TDF”) 新品型 A 和 B 及制备这些结晶的方法。另外, 本发明还涉及含有 TDF 新品型的制剂方法。所提供的制剂可用于给药至患者来进行病毒性乙型肝炎和人类免疫缺陷病毒(HIV/AIDS)感染的治疗和预防。

发明技术背景

富马酸泰诺福韦酯 {化学名 9- [2- (R) -[[双[[(异丙氧基羰基) 氧基] 甲氧基] 磷酰基] 甲氧基] 丙基] 腺嘌呤·富马酸盐, 通用名 tenofovir disoproxil fumarate, 美国商品名 Viread} 是一种无环核苷类逆转录酶抑制剂, 据认为可被直接结合进入病毒 DNA 链, 引起病毒 DNA 链合成提前终止。该药新近已被制成复方药 Truvada 和 ATRIPLA 用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV/AIDS)感染。

在中国专利 CN 1745755A(公开号)中报道了美国吉里德科学公司发明的含有泰诺福韦酯和富马酸(1:1)的组合物及其合成方法。其专利仅记载了一种晶型, 与本发明中的所提供的晶型不同。

本发明所报道的富马酸泰诺福韦酯新品型 A 和 B 不同于美国吉里德科学公司发明的晶型。所有这些新品型基本不含水及其它溶剂的结晶形态。这种新的 TDF 晶型具有大规模合成或配制成治疗用制剂所需的性能。

本发明提供了富马酸泰诺福韦酯新品型 A 和 B 及制备这些结晶的方法。所提供的新品型具有制备方法简便, 以及能使含 TDF 的组合物的制造和配制变得容易等优点。

另外, 本发明还涉及含有日剂量 10-1000mgTDF 新品型的制剂方法。

最后, 所提供的制剂可用于给药至人和动物来进行病毒性乙型肝炎和人类免疫缺陷病毒(HIV/AIDS)感染的治疗或预防。

发明概述

本发明的实例包括 (1) 晶型 A: XRD 特征峰以 2θ 角表达在约 5.1、7.0、10.7、11.9、12.9、13.7、15.2、15.6、16.4、19.0、20.3、21.5、22.3、25.5、26.0、27.4、30.7 和 31.1 处, 以及 DSC 吸热峰在约 113.1°C; (2) 晶型 B: XRD 特征峰以 2θ 角表达在约 5.1、7.0、10.3、11.4、14.2、15.4、16.2、18.2、19.0、20.6、25.8 和 31.0 处, 以及 DSC 吸热峰在约 115.5°C。

本发明的实例包括含有图 1 - 6 中的任一个或多个所示的结晶形态的 TDF 结晶。

- 图 1 是晶型 A 的结晶的 XRD 图。
- 图 2 是对晶型 A 的结晶进行差示扫描量热测定而得到的差示热分析图。
- 图 3 是对晶型 A 的结晶进行红外吸收测定而得到的红外吸收光谱。
- 图 4 是晶型 B 的结晶的 XRD 图。
- 图 5 是对晶型 B 的结晶进行差示扫描量热测定而得到的差示热分析图。

- 图6是对晶型B的结晶进行红外吸收测定而得到的红外吸收光谱。

在其它实例中，本发明提供含有约6-45% TDF和约55-94%结晶化的溶液形成结晶，从而制备TDF结晶的方法。其中，所述结晶化溶剂选自以下(I)或(I)和(II)混合溶剂。如需混合液，其体积比约1:10至1:1；(I)第一结晶化溶剂，TDF在其中具有高溶解度，选自(a) C_{1-4} 烷基甲酰胺，(b) C_{1-4} 烷基乙酰胺，(c) C_{1-6} 烷醇，(d)甲酸 C_{1-4} 烷基酯，(e)乙酸 C_{1-4} 烷基酯，(f) C_{1-4} 烷基酮(例如丙酮和甲基乙基酮)，(g)二甲亚砜，(h)四氢呋喃，(i)乙腈和(j)弱酸性(pH 3-4)水溶液；(II)第二结晶化溶剂，TDF在其中具有低溶解度，由(1)式 R^1-O-R^2 的第一二烷基醚组成，其中， R^1 是1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基， R^2 是2、3、4、5或6个碳原子的烷基，其中， R^1 和 R^2 相同或不同，或者 R^1 和 R^2 两者连接在一起，形成5、6、7或8元环，(2)己烷，(3)二氯甲烷，(4)1,2-二氯乙烷或氯仿。

在本文中，烷基是直线形的、分支的和环状的饱和烃。除非另有相反的说明，在本文中，“烷基”或“烷基部分”是指含1、2、3、4、5或6个正、仲、叔或环状的烃。“ C_{1-6} 烷基”一词是指含1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。其例子有 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环戊基、环丁基甲基、1-环丙基-1-乙基、2-环丙基-1-乙基、环己基、环戊基甲基、1-环丁基-1-乙基、2-环丁基-1-乙基、1-环丙基-1-丙基、2-环丙基-1-丙基、3-环丙基-1-丙基、2-环丙基-2-丙基和1-环丙基-2-丙基。

除非另有说明，在本文中，温度是指摄氏温度($^{\circ}C$)。室温是指约15-30 $^{\circ}C$ 。

本发明的实例包括纯结晶TDF(例如，晶型A和/或晶型B)。本发明的实例还包括含结晶TDF(例如，晶型A和/或晶型B)和一种或多种化合物的组合物。

本发明的实例包括制备TDF晶型的方法，在该方法中，将TDF溶解在易溶溶剂(第一溶剂)中，使其形成结晶。如需混合溶剂，将TDF溶解在易溶溶剂(第一溶剂)中，接着用难溶溶剂(第二溶剂)使其形成结晶。

另一个实例是这样一种结晶 TDF：它适合含例如晶型 A 和晶型 B 的 TDF 中的一种或多种及药用载体的、用于治疗人或动物中乙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒 (HIV/AIDS) 感染的药物组合物或药物用途。

在本文中，为“结晶物质”、“结晶”或“晶体”的 TDF 是指基本上所有的成分分子以一定的三维立体型式（亦即晶格）有序排列的固体 TDF。结晶或晶体的 TDF 可包含一种或多种类型的组成，可以是一种或多种结晶形状（如片晶、棒晶，板晶或针晶）出现。除非明确说明或可根据上下文内容确定，在本文中，百分比（%）是指重量(w/w)百分比。因此，含至少约 40% TDF 的溶液是指含至少约 40% (w/w) TDF 的溶液。含 0.1% 水的固体 TDF 是指固体中含有 0.1% (w/w) 的水。

基本上没有非结晶 TDF 的结晶 TDF 是指这样一种固体组合物，在该组合物中，约 60% 以上的 TDF 是以结晶物质的形式存在的。这样的组合物一般至少含约 80% (通常至少约 90%) 的一种或多种 TDF 结晶形态。其余 TDF 是非结晶 TDF。

实例包括在实施本发明的方法或操作时瞬时出现的组合物。本发明包括含两种或多种不同结晶晶型（亦即形态）的混合物（如晶型 A 和 B 的结晶，或者它们的混合物）的组合物。这些 TDF 结晶的组合物可以在药物配制或制造中存在，这样的组合物中，单一晶型的 TDF 至少占约 60%，通常至少占约 90%。

TDF 的结晶晶型 本发明者已鉴别出几种不同的 TDF 晶型。本发明者已用几种方法（通常是用 XRD 衍射图 和 DSC 差示热分析图）对它们的特性进行表征。操作者一般使用 XRD 来表征晶体的组成或对其进行鉴定。由结晶化合物得到的衍射图对于一给定的结晶形态往往是特征性的，虽然弱的或很弱的衍射峰在由连续批号的结晶得到的同样的衍射图中可能并不总是出现。尤其是在试样中有显著量的其它结晶形态的情况下，谱带[尤其是在低角度 X-射线入射值（低 2θ ）的相对强度可能会因为由例如结晶形状、粒径和其它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此，衍射峰的相对强度并非最后对所针对的结晶形态是特征性的。相反，更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的幅度，以决定是否 TDF 结晶是本文中所述的晶型中的一种。不同试样中的各 XRD 峰一般在为宽峰的约 $0.3-12\theta$ 度内，较宽的 XRD 峰可由紧靠在一起的两个或多个峰组成，对于孤立的尖峰，在连续的 XRD 分析中，通常在约 0.12θ 度内发现峰。假定在连续的 XRD 分析中用相同的仪器测定一种化合物的 XRD 光谱，则 XRD 峰位置的差异主要是由于试样制备过程中或试样自身纯度的差异所致。当我们在一定的位置（例如约 5.1）鉴定出一独立的 XRD 尖峰时，这意味着该峰为 5.1 ± 0.1 。当我们在一定的位置鉴定出一 XRD 宽峰时，这意味着该峰在该 2θ 值 ± 0.3 。

应指出的是,在本发明中,无需依赖在高度纯化的对照试样中观察到的全部谱带;甚至一条谱带也可能对给定的 TDF 结晶形态是特征性的,如 5.1 对于晶型 A 而言。鉴定应集中在谱带的位置和总体图上,尤其是选择各种结晶形态所独特的谱带。

另外的可视需要用来鉴定结晶 TDF 的诊断技术包括差示扫描量热测定(DSC)、熔点测定和红外吸收光谱测定(IR)。DSC 测定当结晶由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的热转变温度。在连续的分析中,热转变温度和熔点典型的是在约 2℃之内,通常在约 1℃之内。当我们说一个化合物具有一给定值的 DSC 峰或熔点时,这是指该 DSC 峰或熔点在±2℃之内。DSC 提供了一种辨别不同 TDF 结晶形态的替代方法。不同的结晶形态可(至少是部分的)根据其不同的转变温度特性而加以识别。IR 测定由于分子中对应于光而振动的基团相关的特定化学键引起的红外光吸收。DSC 和 / 或 IR 提供能用来描述 TDF 结晶的理化指标。

晶型 A TDF 晶型 A 的特性是通过使用 Cu-Kα 辐射的,其 XRD 特征峰以 2θ 角表达在约 5.1、7.0、10.7、11.9、12.9、13.7、15.2、15.6、16.4、19.0、20.3、21.5、22.3、25.5、26.0、27.4、30.7 和 31.1 处。图 1 是典型的晶型 A 的结晶 X-射线衍射图。晶型 A 的结晶一般含小于约 20% (典型的小于约 10%, 往往小于约 1%) 的非结晶 TDF。经常地,晶型 A 的结晶不含非结晶 TDF,这可由 DSC、XRD 或放大 100 倍的偏振光显微镜测定出来。

晶型 A 的结晶在约 113.1℃有差示扫描量热(DSC)吸热转变峰(参见图 2),以及在约 109.9℃的吸热开始温度进行表征,并具有基本上如图 3 所示的 IR 光谱。

晶型 B TDF 的晶型 B 的特性是通过使用 Cu-Kα 辐射的,其 XRD 特征峰以 2θ 角表达在约 5.1、7.0、10.3、11.4、14.2、15.4、16.2、18.2、19.0、20.6、25.8 和 31.0 处。图 4 是典型的晶型 B 的结晶 X-射线衍射图。晶型 B 的结晶一般含小于约 20% (典型的小于约 10%, 往往小于约 1%) 的非结晶 TDF。经常地,晶型 B 的结晶不含非结晶 TDF,这可由 DSC、XRD 或放大 100 倍的偏振光显微镜测定出来。

晶型 B 的结晶在约 115.5℃有差示扫描量热(DSC)吸热转变峰(参见图 5),以及在 111.6℃的吸热开始温度进行表征,并具有基本上如图 6 所示的 IR 光谱。

使 TDF 结晶化的方法 把粗制或其它晶型的 TDF 溶解在温热(约 34 – 50℃,典型的为 40℃)的第一溶剂(易溶溶剂)中,制成饱和溶液,为了得到均相溶液需要最小程度的搅拌。如需混合溶剂,在最小程度的搅拌下,加入适量(1 : 1–10 体积比)第二溶剂(难溶溶剂)。将以上溶液冷却至约 12 – 18℃,典型的约 15℃,开始形成晶体时停止搅拌。在 15℃下让混合物静置至少约 12 小时,典型的约 12 – 30 小时,将得到的浆状液过滤。用预混合的第一溶剂和第二溶剂溶液(1 : 9 体积比)洗涤滤饼。该滤饼在不高于 40℃的温度下,真空干燥约 1 – 10 天。如果需要,干燥的产品可以任选研磨,得到所需颗粒大小的白色细粉末

状晶体。如果需要提高产品纯度，可以任选地重结晶 TDF。实施方案包括进行方法步骤或操作时瞬时产生的组合物。下列实施例更详细地阐明本发明，但不限制本发明的范围。

药物制剂和给药途径 含 TDF 结晶（通常是晶型 A 或 B 的结晶，以下称活性成分）的本发明的组合物是通过任何适合所治疗的疾病的途径给药的，合适的途径包括经口、直肠、鼻、局部（包括眼睛、口腔和舌下）、阴道和胃肠外（包括皮下、肌肉、静脉内、皮内、鞘内和硬脑膜外）给药。一般地，本发明的组合物经口给药，但含结晶 TDF 的组合物可通过上述其它方法中的任一种途径进行给药。

虽然 TDF 可以纯化合物的形式给药，但以药物制剂的形式为佳。本发明的制剂包含 TDF 及一种或多种药用赋形剂或载体（“合乎要求的赋形剂”），视需要，还可含其它治疗成分。赋形剂必须在与制剂的其它成分相容和对患者无害方面“合乎要求”。

制剂可以是那些适合局部或全身给药的制剂，例如那些适合经口、直肠、鼻、口腔、舌下、阴道或胃肠外（包括皮下、肌肉、静脉内、皮内、鞘内和硬脑膜外）给药的制剂。制剂是单位剂形式的，由制药领域周知的方法中的任一种制得。这些方法包括将活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体或赋形剂混合的步骤。一般地，制备制剂的方法是，将活性成分均匀和紧密地与液体载体或磨细的固体载体或它们的两者混合，接着，视需要，将所得产物干燥或成形。

本发明适合口服的制剂可以以下形式提供：分散的单元，如各含预定量的活性成分的小药囊、扁囊剂或片剂；粉剂或颗粒剂；在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液；或水包油型液体乳液或油包水型液体乳液。活性成分也可以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式提供。

本发明的制剂包括含 TDF 和合乎要求的赋形剂的组合物。这些赋形剂包括粘合剂、稀释剂、崩解剂、防腐剂、分散剂、助流剂（抗粘附剂）和润滑剂。视需要，这些组合物还可含单位药剂，它包括片剂和胶囊。视需要，这些组合物可以是含约 10-1000mg（通常约为 100-600mg）TDF 的片剂，包括每片含约 100 或 300 mg TDF 的片剂。视需要，这些片剂可含约 1-10% 粘合剂、约 0.5-10% 崩解剂、约 50-60% 稀释剂或约 0.25-5% 润滑剂。这些组合物还可以是含液体（例如水）TDF 和一种或多种合乎要求的赋形剂的湿颗粒，所述合乎要求的赋形剂选自粘合剂、稀释剂、分散剂和崩解剂。

片剂可通过任选地与一种或多种辅助成分或赋形剂一起压缩或模压而成。片剂一般每片含约 10-1000mg（通常约 100-600mg）TDF（通常主要是晶型 A 或 B 的 TDF），例如每片含约 100 mg 或 300mg 晶型 A 的 TDF，其中，仅有限量（通常小于约 20%）的晶型 B 的结晶、其它结晶类型或非结晶的 TDF 存在。压缩片剂可通过将自由流动形态（如粉末或颗粒）的 TDF（视需要，可与粘合剂、崩解剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混

合)在合适的机器上压缩而成。模压片剂可通过将通常用液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物在合适的机器上模压而成,视需要,可以对片剂进行包衣和印涂、压花或刻痕,并可配制成能使所含的活性成分缓释或控释。实例包括用以下方法制得的产物:将含结晶TDF(通常是晶型A或晶型B的结晶)和合乎要求的赋形剂(例如干燥过的湿颗粒,这些干燥过的湿颗粒含例如乳糖、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、滑石粉和硬脂酸镁)的混合物压缩。

用于片剂或相关剂型的典型的制剂成分包括一种或多种粘合剂、稀释剂、崩解剂或润滑剂。这些赋形剂可增加制剂的稳定性、有助于制造过程中的片剂压缩或有助于制剂在被摄取之后的崩解。片剂通常是用以下方法制备的:将一种或多种赋形剂与TDF混合并湿法制粒,然后将所得颗粒湿磨并进行干燥,使干燥失重在约3%以下。视需要,可以有约1-10%的粘合剂(如能提高片剂的加工性能的预胶化淀粉或聚乙烯吡咯酮)。视需要,可以有约0.5-5%的崩解剂(如微晶纤维素或交联羧甲基纤维素钠等交联纤维素)以促进片剂溶解。视需要,可以有约30-50%的稀释剂(如单糖或二糖)以掩饰TDF的物理性能或促进片剂溶解。视需要,可以有约0.25-10%的润滑剂(如硬脂酸镁、滑石粉或二氧化硅)以便在制造过程中促进片剂取出。

视需要,霜剂的水相可包括例如至少重量为30%的多元醇[即,具有二个或多个羟基的醇,如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨糖醇、丙三醇和聚乙二醇(包括PEG400)和它们的混合物]。局部用制剂可适宜地含能促进活性成分吸收或透过皮肤或其它作用部位的化合物。这些透皮促进剂的例子包括二甲亚砷和相关的类似物。

本发明的乳剂的油相可以由已知成分构成。虽然油相可仅由乳化剂构成,但宜由至少一种乳化剂与脂肪或油或它们的两者的混合物构成。较好的是,油相含亲水性乳化剂和作为稳定剂的亲脂性乳化剂,含油和脂肪两者也是较佳的。同时,有或没有稳定剂的乳化剂构成乳化的蜡。同时具有油和脂肪的蜡构成乳化的药膏基,而乳化的药膏基形成霜剂的油性分散相。

适用于本发明的制剂的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween®60、Span®80、十八醇混合物、苧醇、十四醇、甘油单硬脂酸酯和月桂基硫酸钠。

适用于制剂的油或脂肪是根据是否能得到所需化妆性能而进行选择的。因此,较好的是,霜剂应是非油脂的、不污染的和可洗产品,并具有合适的稠度,以避免从药管或其它容器中渗漏。可使用直链或支链的、一元或二元烷基酯,如di-isoadipate、异鲸蜡醇硬脂酸酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或称为Crodamol CAP的支链酯的掺合物。它们可单独使用或合用,取决于所需的性能。或者,可使用高熔点的油脂,如白软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油。

适用于向眼睛局部给药的制剂还包括滴眼剂,其中,活性成分溶解或悬浮在合适的载体(尤其是适合活性成分的水性溶剂)中。活性成分在这些制剂中的浓度宜为0.01-20%,在一些实例中,为0.1-10%,在另一些实例中,约重量为1.0%。

适合在口中局部给药的制剂包括含在调味过的基料（通常是蔗糖和阿拉伯树胶或黄原胶）中的活性成分的糖锭；含在惰性基料（如明胶与甘油，或蔗糖与阿拉伯树胶）中的活性成分的锭剂；和含在合适的液体载体中的活性成分的漱口剂。

用于直肠给药的制剂可用合适的含例如可可酯或水杨酸酯的基料制成栓剂。载体是固体的、适合经鼻或吸入给药的制剂包括粒径例如在 1-500 μm 之间（包括粒径在 20-500 μm 之间，以 5 μm 为增量，如 25 μm 、30 μm 等）的粉剂。载体是液体的、适合以例如喷鼻剂或滴鼻剂的形式给药的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适合气雾剂给药的制剂可用传统的方法制备，可与其它治疗剂一起给药。吸入型治疗剂可容易地通过定量剂量吸入器进行给药。

适合阴道给药的制剂可以是含活性成分和本领域已知的合适载体的阴道栓剂、塞子、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式。

适合可肠外给药的制剂应是无菌的，包括水性的和非水性的注射液，注射液可含抗氧化剂、缓冲液、制菌剂和使制剂与拟用的接受者的血液等渗的溶质；水性的和非水性的无菌悬浮液，这些悬浮液可含悬浮剂和增稠剂。制剂可以是单位剂量或多剂量容器的形式，例如密封的安瓿瓶和有弹性塞子的小瓶，可贮存在冻干条件下，仅需在临用之前添加无菌液体载体（例如注射用水）。临时的注射液和悬浮液可用先前所述种类的无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备。较佳的单位剂量制剂是那些含活性成分的日剂量或每日分剂量（前面已描述过）或者含其合适的一部分的制剂。

除前面具体述及的成分之外，本发明的制剂可包含其它本领域常用的与正讨论的制剂的类型相关的药剂，例如，适合口服的制剂可包含调味剂。本发明还提供至少含一种上面定义过的活性成分和兽药用载体的兽药组合物。

本发明的化合物可用来提供含基质或吸收剂材料和作为活性成分的一种或多种本发明的化合物的控释药物制剂。其中，活性成分的释放是可控制和调节的，以减少用药频率或为了改善化合物的药理动力学或毒性特性。适合口服的控释制剂（其中，分散的单位含一种或多种本发明的化合物）可用传统方法制备。本文中引用的所有文献内容在本文中引作参考。

此处所有的引用文献在此并入本文作为本说明书的一部分。

下列实施例更详细地阐明本发明，但不限制本发明的范围。

实施例

实施例 1

TDF 晶型 A 的物理性质 用 Rigaku D/MAX-rA 型 X-射线衍射仪测定了 TDF 的 X-射线衍射图谱，以每分钟 2 度 2θ 角的扫描速度按照公开的方法进行。在 40KV 和 60mA 下操作 X-射线发生器，用 $4-35^\circ$ 的 2θ 角照射来扫描 TDF 晶体。晶型 A 的 TDF 显示 X-射线衍射峰特性，以 2θ 角表达在约 5.1、7.0、10.7、11.9、12.9、13.7、15.2、15.6、16.4、19.0、20.3、21.5、22.3、25.5、26.0、27.4、30.7 和 31.1 处。

还可以通过差示扫描量热法分析 TDF 晶体，应用差示扫描量热计（Perkin-Elmer DSC7 型）进行量热扫描。应用约 5mg TDF 晶体获得热分析图，在氮气下，以每分钟 10°C 的扫描速度得到热分析图。TDF 晶型 A 结晶的热分析图在约 113.1°C 处有特征峰及起始处约 109.9°C 。

应用瑞士 Bruker Tensor 27 型 FT-IR 光谱仪按照制造商的说明通过红外光谱仪分析 TDF 晶体。通过研磨 KBr 和 TDF 粉末以得到精细粉末制备含有约 1.0% 重量的 TDF 晶体（约 5 mg）和约 90% 重量（约 50 mg）干燥的 KBr 的透明小片。TDF 晶型 A 晶体显示在溴化钾中的特征峰吸收光谱，以 cm^{-1} ，表示为约：3219（O-H）、2986-2940（脂肪 C-H）、1760（烷基酯 C=O）、1692（芳基 C=N）、1620（芳基 C=C）、1270（磷酸酯 P=O）和 1101（C-O-C）。

实施例 2

TDF 晶型 B 的物理性质 用 Rigaku D/MAX-rA 型 X-射线衍射仪测定了 TDF 的 X-射线衍射图谱，以每分钟 2 度 2θ 角的扫描速度按照公开的方法进行。在 40KV 和 60mA 下操作 X-射线发生器，用 $4-35^\circ$ 的 2θ 角照射来扫描 TDF 晶体。晶型 B 的 TDF 显示 X-射线衍射峰特性，以 2θ 角表达在约 5.1、7.0、10.3、11.4、14.2、15.4、16.2、18.2、19.0、20.6、25.8 和 31.0 处。

还可以通过差示扫描量热法分析 TDF 晶体，应用差示扫描量热计（Perkin-Elmer DSC7 型）进行量热扫描。应用约 5mg TDF 晶体获得热分析图，在氮气下，以每分钟 10°C 的扫描速度得到热分析图。TDF 晶型 B 结晶的热分析图在约 115.5°C 处有特征峰及起始处约 111.6°C 。

应用瑞士 Bruker Tensor 27 型 FT-IR 光谱仪按照制造商的说明通过红外光谱仪分析 TDF 晶体。通过研磨 KBr 和 TDF 粉末以得到精细粉末制备含有约 1.0% 重量的 TDF 晶体（约 5 mg）和约 90% 重量（约 50 mg）干燥的 KBr 的透明小片。TDF 晶型 B 晶体显示在溴化钾中的特征峰吸收光谱，以 cm^{-1} 表示为约：3225（O-H）、2987（脂肪 C-H）、1760（烷基酯 C=O）、1685（芳基 C=N）、1269（磷酸酯 P=O）和 1102（C-O-C）。

实施例 3

TDF 晶型 A 的制备 把约 300 克粗制或其它晶型的 TDF 溶解在温热(约 34 - 50℃, 典型的为 40 ℃)的 5000 毫升的无水乙醇中, 制成饱和溶液, 为了得到均相溶液需要最小程度的搅拌。在最小程度的搅拌下, 加入 20000 毫升的乙醚, 冷却至约 12 - 18℃, 典型的约 15 ℃, 开始形成晶体时停止搅拌。在 15℃下让混合物静置至少约 12 小时, 典型的约 12 - 30 小时。将得到的浆状液过滤, 用预混合的无水乙醇和乙醚溶液(1 : 9 体积比)洗涤滤饼。该滤饼在不高于 40℃的温度下, 真空干燥约 1 - 10 天。如果需要, 干燥的产品可以任选研磨, 得到所需颗粒大小的白色细粉末状晶体。如果需要提高产品纯度, 可以任选地重结晶 TDF。实施方案包括进行方法步骤或操作时瞬时产生的组合物。

实施例 4

TDF 晶型 B 的制备 把约 320 克粗制或其它晶型的 TDF 溶解在温热(约 34 - 50℃, 典型的为 40 ℃)的 3000 毫升的甲醇中, 制成饱和溶液, 为了得到均相溶液需要最小程度的搅拌, 在最小程度的搅拌下, 加入 18000 毫升的己烷, 冷却至约 12 - 18℃, 典型的约 15℃, 开始形成晶体时停止搅拌。在 15℃下让混合物静置至少约 12 小时, 典型的约 12 - 30 小时。将得到的浆状液过滤, 用预混合的甲醇和己烷溶液(1 : 9 体积比)洗涤滤饼。该滤饼在不高于 40℃的温度下, 真空干燥约 1 - 10 天。如果需要, 干燥的产品可以任选研磨, 得到所需颗粒大小的白色细粉末状晶体。如果需要提高产品纯度, 可以任选地重结晶 TDF。实施方案包括进行方法步骤或操作时瞬时产生的组合物。

实施例 5

TDF 制剂配方 1 用如下的几种辅料配制晶体晶型 A 或晶型 B 的 TDF300mg 的制剂。

所配制的制剂含有 TDF、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、乳糖一水合物和硬脂酸镁。

组份	重量百分比	每单位含量 (mg/片)
TDF	50.0	300
乳糖一水合物	40.0	240
预胶化淀粉	5.0	30
交联羧甲基纤维素钠	4.0	24
硬脂酸镁	1.0	6

在该制剂中, 预胶化淀粉用作压片时的粘合剂和崩解剂。交联羧甲基纤维素钠, 内部为交联羧甲基纤维素钠, 有助于片剂的崩解和溶解。乳糖一水合物用作稀释剂以便于制备以及有助于片剂溶解, 硬脂酸镁用作润滑剂有助于片剂从压片机中取出。

含有 TDF 的片剂制备如下：把预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠和乳糖一水合物在混合器中混合，加入水直至形成合适的湿颗粒。研磨该湿颗粒，在流化床中干燥直至含湿量不高于 3%，干燥后的颗粒进行研磨，然后将该研磨后的颗粒与颗粒外辅料、交联羧甲基纤维素钠和乳糖一水合物组合，在混合器中混合得到粉末混合物。该粉末混合物然后与硬脂酸镁混合，再压成片剂。把片剂装入高密度聚乙烯瓶或玻璃瓶中，并应用聚酯包装材料和任选的硅胶干燥剂。

实施例 6

TDF 制剂配方 2 用如下的几种辅料配制晶体晶型 A 或晶型 B 的 TDF 300mg 的制剂。

所配制的制剂含有 TDF、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、乳糖一水合物和硬脂酸镁。

组份	重量百分比	每单位含量 (mg/片)
TDF	67.0	300
乳糖一水合物	23.0	103.1
预胶化淀粉	5.0	22.4
交联羧甲基纤维素钠	4.0	18.0
硬脂酸镁	1.0	4.5

在该制剂中，预胶化淀粉用作压片时的粘合剂和崩解剂。交联羧甲基纤维素钠，内部为交联羧甲基纤维素钠，有助于片剂的崩解和溶解。乳糖一水合物用作稀释剂便于制备以及有助于片剂溶解。硬脂酸镁用作润滑剂有助于片剂从压片机中取出。

含有 TDF 的片剂制备如下：把预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠和乳糖一水合物在混合器中混合，加入水直至形成合适的湿颗粒。研磨该湿颗粒，在流化床中干燥直至含湿量不高于 3%，干燥后的颗粒进行研磨，然后将该研磨后的颗粒与颗粒外辅料、交联羧甲基纤维素钠和乳糖一水合物组合，在混合器中混合得到粉末混合物。该粉末混合物然后与硬脂酸镁混合，再压成片剂。把片剂装入高密度聚乙烯瓶或玻璃瓶中，并应用聚酯包装材料和任选的硅胶干燥剂。

本发明的附图：

- 图 1 晶型 A 的结晶的 XRD 图。
- 图 2 对晶型 A 的结晶进行差示扫描量热测定而得到的差示热分析图。
- 图 3 对晶型 A 的结晶进行红外吸收测定而得到的红外吸收光谱。
- 图 4 晶型 B 的结晶的 XRD 图。
- 图 5 对晶型 B 的结晶进行差示扫描量热测定而得到的差示热分析图。
- 图 6 对晶型 B 的结晶进行红外吸收测定而得到的红外吸收光谱。

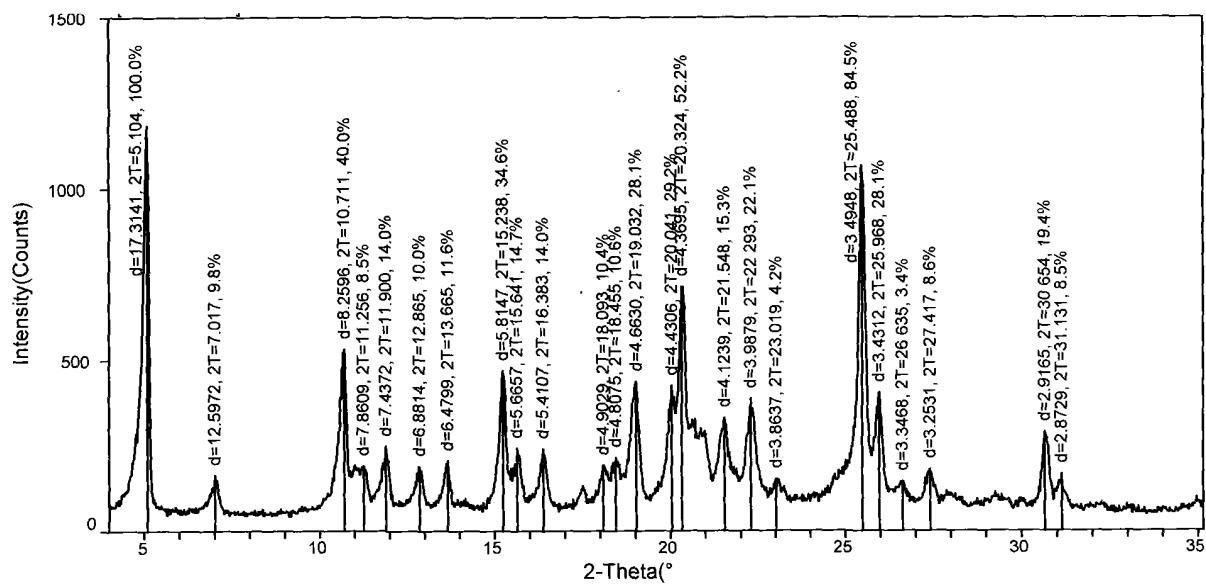


图 1

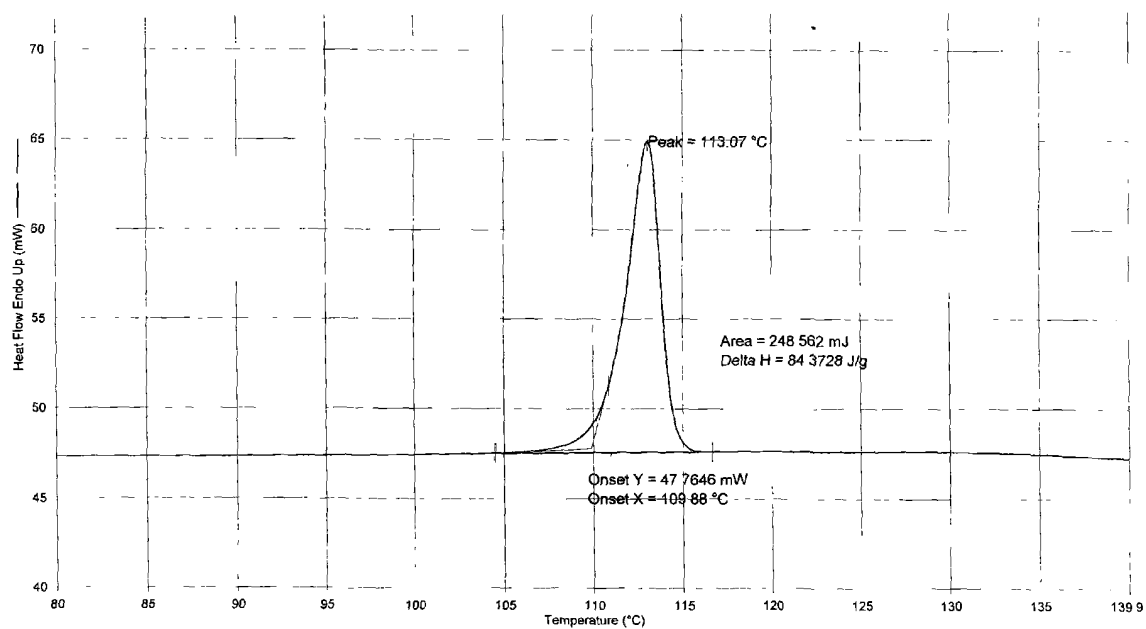


图 2

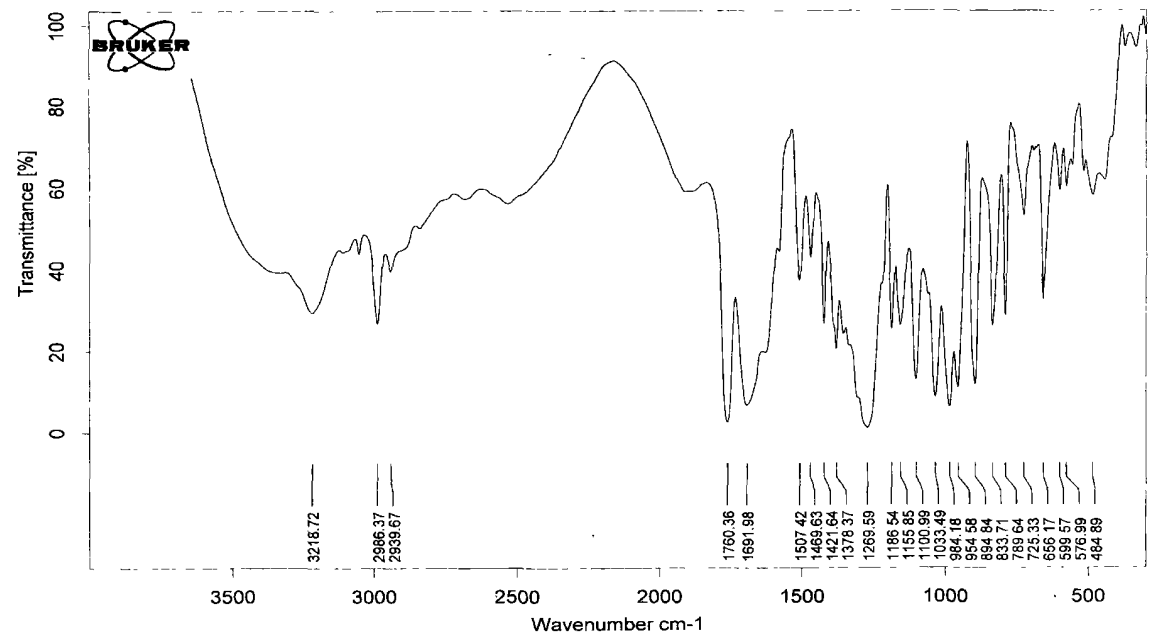


图 3

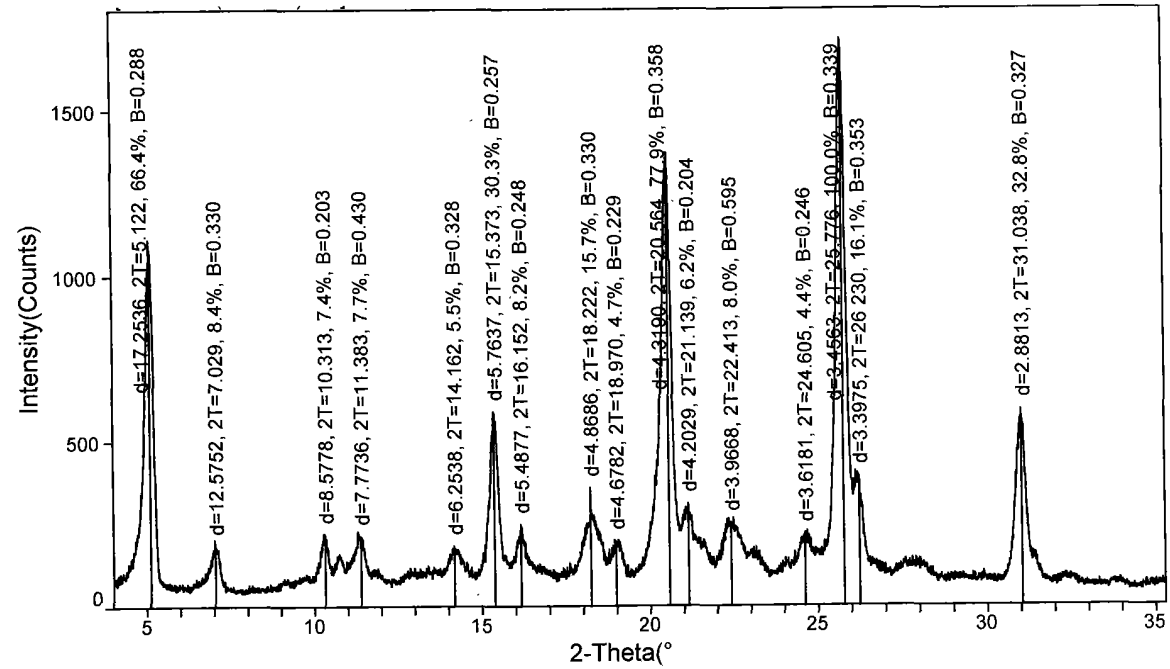


图 4

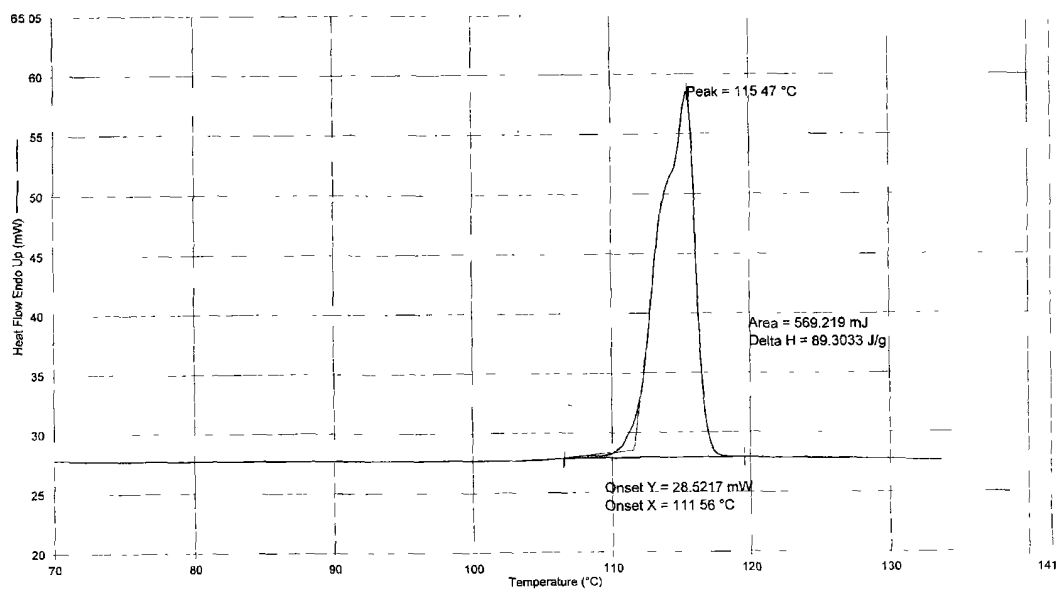


图 5

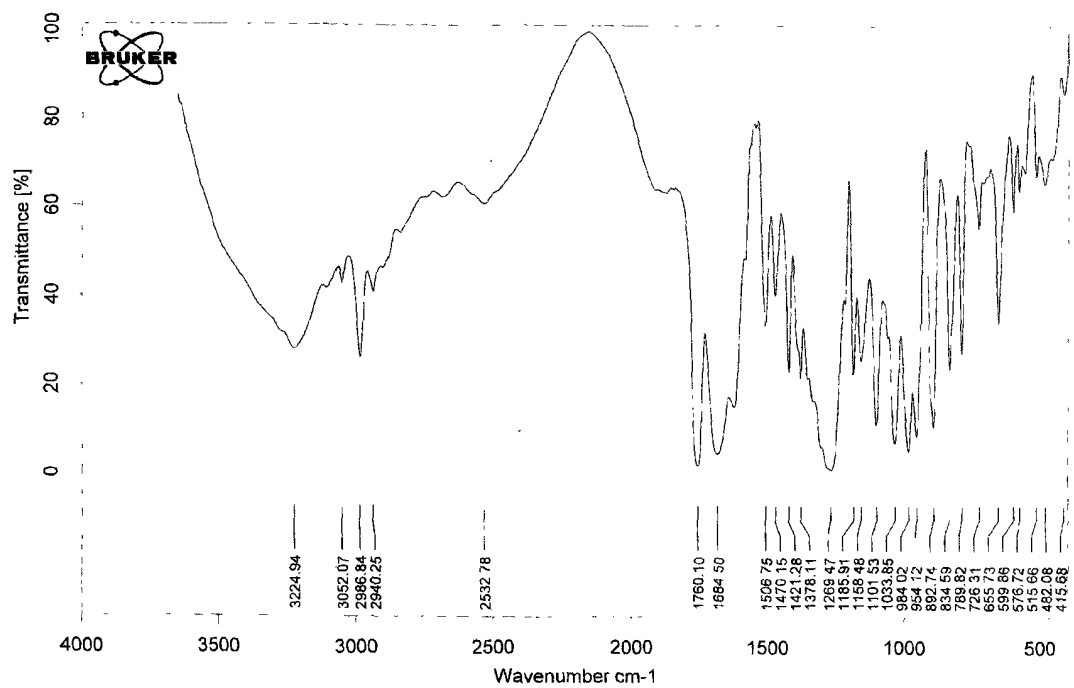


图 6