

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D403/06

A61K 31/495 A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02815226.3

[43] 公开日 2004 年 12 月 1 日

[11] 公开号 CN 1551879A

[22] 申请日 2002.7.30 [21] 申请号 02815226.3

[30] 优先权

[32] 2001.8.2 [33] EP [31] 01118593.1

[32] 2001.12.19 [33] EP [31] 01130180.1

[86] 国际申请 PCT/EP2002/008466 2002.7.30

[87] 国际公布 WO2003/014079 英 2003.2.20

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.2

[71] 申请人 比达化学公司

地址 意大利贝加莫

[72] 发明人 卡洛·博姆巴达 恩里卡·杜比尼

安托万·伊扎亚

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥 巫肖南

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 1 页

[54] 发明名称 氟立班丝氨 (FLIBANSERIN) 的稳定多晶体,其制备的技术法及其在药物制备的用途

[57] 摘要

本发明是关于氟立班丝氨 (FLIBANSERIN) (1) 的多晶体 A, 其制备的技术方法及其在制备药物中的用途。

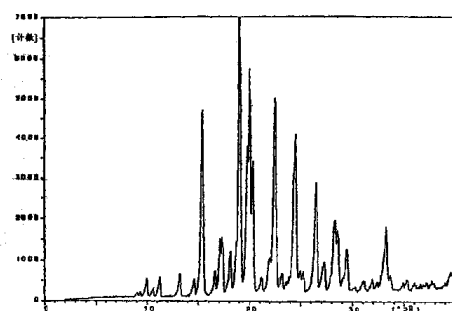
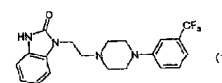
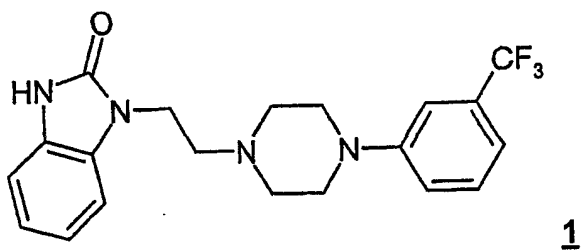


图 1 多晶体的 X-射线粉末衍射图



1. 一种氟立班丝氨(1)的结晶的多晶体 A(形式 A)

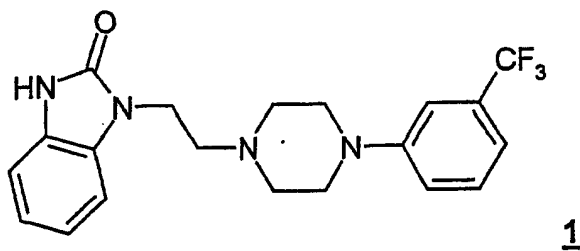
5



- 10 其在使用 DSC 进行热分析期间, 于 161℃ 具有最大吸热。

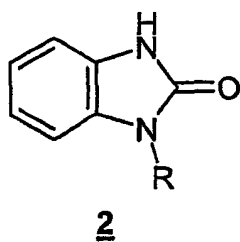
2. 氟立班丝氨 1, 其包含权利要求 1 的形式 A。
3. 一种制备权利要求 1 或 2 的氟立班丝氨 1 的方法,

15



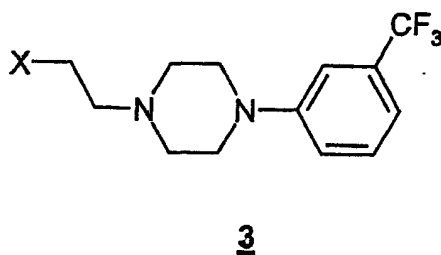
其特征在于在第一步骤中将苯并咪唑酮 2 与哌嗪(3)反应,

20



- 25 式 2 中 R 是代表一适当的氨基保护基,

30



式 3 中 X 是表示一选自氯, 溴, 碘, 甲磺酸酯基, 三氟甲磺酸酯基及对-甲苯磺酸酯基的去离基, 在选自水、醇类、水与醇类的混合物、极性质子惰性溶剂及其与水的混合物的适当溶剂中, 在有适当碱基存在下进行反应, 接着在第二反应步骤中, 在适当的裂解条件下, 将氨基保护基 R 去除。

5 4. 如权利要求 3 的方法, 其特征为, 化合物 2 与 3 的反应是在温度至少为 50°C 下进行。

5. 如权利要求 4 的方法, 其特征为, 加热进行约 10 分钟至约 12 小时。

6. 一种氟立班丝氨 1 的多晶体 A, 其是通过权利要求 3 至 5 中的任一项方法得到。

10 7. 如权利要求 1, 2 或 6 中之一的氟立班丝氨 1 的多晶体 A, 其用作药物。

8. 如权利要求 1, 2 或 6 中之一的氟立班丝氨 1 的多晶体 A, 其用于制备治疗, 其中使用能显示对 5-HT_{1A} 及 5-HT₂ 具亲和力的治疗有效量的化合物具有疗效的疾病的药物。

15 9. 如权利要求 1, 2 或 6 中之一的氟立班丝氨 1 的多晶体 A, 其用于制备治疗, 选自抑郁症、精神分裂症、帕金森氏症、焦虑症、睡眠障碍、性及精神异常及与年龄相关记忆力障碍疾病的药物。

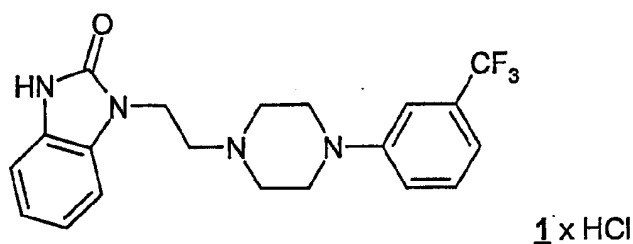
20 10. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1, 2 或 6 中之一的氟立班丝氨 1 的多晶体 A 作为活性成分, 视情况可与一种或多种药用载剂、稀释剂或赋形剂混合。

氟立班丝氨(FLIBANSERIN)的稳定

多晶体, 其制备的技术法及其

在药物制备的用途

化合物 1[2-(4-(3-三氟甲基-苯基)哌嗪-1-基)乙基]-2, 3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮(氟立班丝氨), 是以其盐酸盐形式公开于欧洲专利申请 EP-A-526434 中, 并且其具有以下化学结构:



氟立班丝氨显示其对 5-HT_{1A} 与 5-HT₂ 受体具有亲和力, 因此对治疗多种疾病是有希望的治疗剂, 例如抑郁症、精神分裂症、帕金森氏症、焦虑症、睡眠障碍、性及精神异常以及与年龄相关的记忆障碍。

在被准许上市作为药物之前, 某种医药活性当然要通过药物活性剂满足其基本先决条件。但, 药物活性剂还须符合各种其他必要条件。这些必要条件基于与该活性物质本身的性质相关的各种参数。这些参数的非限制性实例有: 活性剂在各种环境条件下的稳定性, 在制造药物制剂期间的稳定性, 以及活性剂在最终药物组合物中的稳定性。被用于制备药物组合物的药物活性物质应该尽可能纯, 并在各种环境条件下必须确保长期贮存稳定性。例如, 绝对要避免使用除了真正的活性物质外, 还含有活性物质的裂解产物的药物组合物。在这种情况下, 药剂中的活性物质的含量可能比指定的低。

在制剂中药物的均匀分布是关键因素, 当药剂必须以低剂量给与时尤其如此。为确保均匀分布, 活性物质的颗粒大小, 例如可通过研磨而减小至适合的程度。因为药物活性物质的裂解作为研磨(或微粒化)的一种副作用, 必需尽可能地避免, 尽管在制程中需要严格的条件, 但是在整个研磨过程中活

性物质的高度稳定性是绝对必需的。只有当活性物质在研磨过程中具有足够的稳定性，才可能产生一种均质化的药物制剂，总是可以以再现方式含有指定量的活性物质。

5 在用于制备药物制剂的研磨过程中可能产生的另一问题是由这过程所引起的能量输入与施加在晶体表面的应力。在某种状态下，这可能导致多晶体的改变、在无定形结构中的改变或晶格中的改变。由于药物制剂的药物品质的需要，活性物质应总是具有同样的形态，由这观点而言，晶体活性物质的稳定性与特性要有严格的要求。

10 药物活性物质的稳定性在药物组合物中也是重要的，因为其决定该药剂的适用期；适用期为该药剂可没有任何风险地给予的时间长度。在各种贮存条件下，上述药物组合物中的药物的高度稳定性，对于患者与制造商而言都是额外的优点。

15 除了上述必要条件外，一般仍要记住，对于药物组合物的固态的任何改变若能增进其物理与化学稳定性，将显著优于该相同药物的较不稳定的形式。

因此本发明的目标是提供一种氟立班丝氨化合物的新颖且稳定的晶状体，其能符合上述加于药物活性物质的严格要求。

发明的详细说明

20 惊异地发现氟立班丝氨游离碱的一种特定多晶体符合上述的必要条件。

再者，已发现视氟立班丝氨合成期间所选择的条件，游离碱是可以产生不同的结晶变体(多晶形 A 与多晶形 B)。

25 已惊异地发现这些不同的变体，可通过适当选择制程的所用条件而产生。

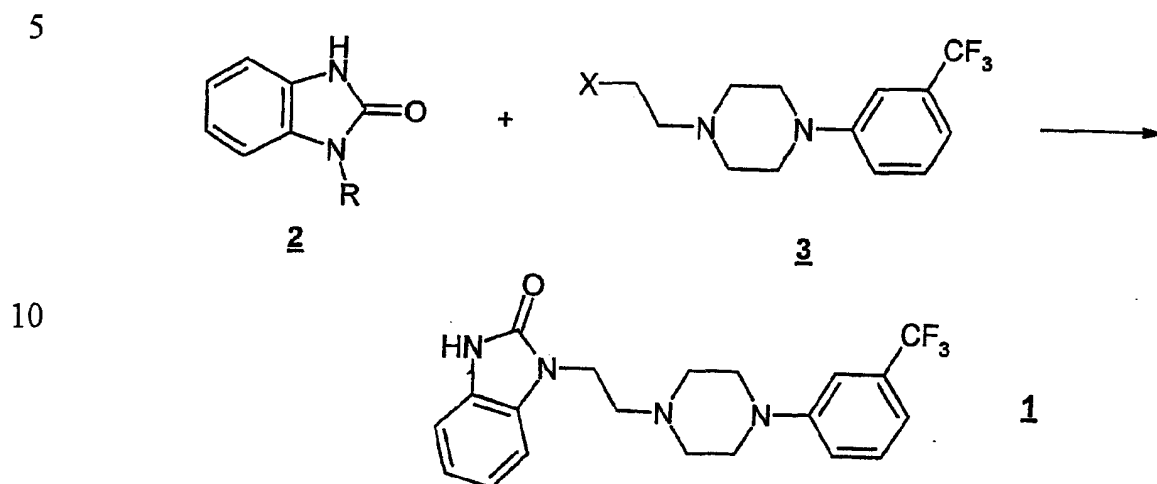
惊人地，已发现多晶体 A(通过选择特定的反应条件可以获得的结晶形式)符合上述严格的必要条件，因此可以解决本发明所针对的问题。因此本发明涉及氟立班丝氨多晶体 A，氟立班丝氨的多晶体 A 是以其熔点约 161℃为其特点(由 DSC 测定；加热速率 10K/min)。

30 多晶体 B(氟立班丝氨的较不稳定的形式)表明其熔点约 120℃(由 DSC 测定；加热速率 10K/min)。虽然多晶体 B 因研磨产生机械应力的影响下，表示

较低的稳定性，但多晶体 A 证实可以符合上面提及的稳定性的要求。

本发明的另一方面是关于以工业规模制造氟立班丝氨的多晶体 A 的方法。依照本发明的方法以流程 1 说明。

流程 1:



将苯并咪唑酮 2 与哌嗪衍生物 3 于适合的溶剂中，在碱性反应条件下反

15 应，而生成 1。在 2 中，R 代表一氨基保护基。所使用的保护基可以是任何一种用以保护氨基官能所用的保护基。其实例选自烷基，取代的烷基，杂取代的烷基，不饱和烷基，烷基取代的杂原子，取代或未取代的苯基，取代或未取代的苄基，烷氧羰基及芳氧羰基。优选的保护基可选自丁基、1, 1-二苯

20 甲基、甲氧甲基、苄氧甲基、三氯乙氧甲基，吡咯烷基甲基、氟甲基、新戊酰氧甲基、烯丙基、2-丙烯基，叔丁基二甲基硅烷基、甲氧基、硫甲基、4-甲氧苯基、苄基、4-甲氧苄基、2, 4-二甲氧苄基、2-硝基苄基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苯氧羰基、4-氯苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、甲氧羰基及乙氧羰基。其中优选的保护基可选自叔丁氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、苄氧羰基、苯氧羰基及 2-丙烯基，以后者为最佳。在 3 中的 X 表示一可脱离基，其可选

25 自氯、溴、碘、甲磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、或对-甲苯磺酸酯基。X 优选表示氯、溴或碘，以氯为最佳。合适的溶剂可选自水、醇类、水与醇类的混合物，极性质子惰性溶剂以及其与水的混合物。优选的溶剂可选自二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、四氢呋喃、二 烷、甲醇、乙醇、异丙醇以及上述溶剂中的一种或数种和水的混合物。优选的溶剂是易于与水混溶。优选使用

30 水与醇类之一诸如甲醇、乙醇、异丙醇的混合物作为溶剂。在一优选实施方案中，使用水与异丙醇的混合物作为溶剂。所使用的碱可以是碱金属或碱土

金属, 如锂, 钠, 钾, 钙的碳酸盐, 例如: 碳酸钠, 碳酸锂, 碳酸钾, 碳酸钙, 以碳酸钾为较佳。也可使用锂、钠及钾的碳酸氢盐。优选的也可使用碱金属或碱土金属诸如锂, 钠, 钾, 镁及钙的氢氧化物, 优选的是在醇类或水中的氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢氧化锂及氢氧化钙。最佳的碱为氢氧化钠。碱

5 优选是其水溶液的形式, 优选是以浓的水溶液形式(例如 30% ~ 50% 重量/体积)加入。在一最佳实施方案中, 使用浓度为约 45% 重量/体积的氢氧化钠。

化合物 2 与 3, 是以介于 1:1 至 1:2 间的摩尔比例导入反应中。优选摩尔比是介于 1:1.1 至 1:1.5 之间。如上述水与异丙醇的混合物为进行本发明制程的最佳溶剂。在这溶剂混合物中, 水与异丙醇的重量比优选为 10:1 与 1:1 之间, 更佳为 8:1 与 3:1 之间, 特佳为 7:1 与 5:1 之间。对于每摩尔化合物 2, 10 优选使用约 2-10 公斤的上述溶剂混合物, 更佳为 3-8 公斤, 最佳为 4-7 公斤。在一优选实施方案中, 该反应是使用浓度为约 45% 重量/体积的氢氧化钠作为碱而进行。对于每摩尔化合物 2, 使用约 0.1-1.5 公斤的上述氢氧化钠水溶液, 优选使用 0.2-1.0 公斤, 以使用 0.3-0.6 公斤为特佳。在上述适当溶剂中

15 含有化合物 2, 3 及碱的反应混合物优选加热到至少 50°C。在一优选实施方案中, 该反应温度是在 60°C 至溶剂沸点的范围内, 特佳为介于 70 ~ 90°C 之间。该反应混合物在上述温度下加热至少约 10 分钟至约 12 小时, 优选约 15 分钟至约 6 小时, 更佳约 30 分钟至约 3 小时。该反应混合物优选在上述温度下加热至少约 45 分钟至 60 分钟。

20 接着将该保护基 R 裂去, 该裂去条件视 R 基的选择而定。若 R 为苄基, 则裂解是在有适当的催化剂(例如: 钯/碳)存在下, 在醋酸中通过氢化反应而进行, 或在氢溴酸水溶液中进行。如果 R 为甲氧羰基、乙氧羰基、苯氧羰基及 4-硝基苯氧羰基, 则可通过使用碱性水溶液诸如 NaOH 水溶液或 KOH 水溶液而进行裂解。如果 R 为叔丁氧羰基, 则其可在例如盐酸或氢溴酸水溶液

25 中进行裂解。如果 R 为 2-丙烯基(按本发明为特佳保护基)时, 则 R 的裂去可通过酸性反应条件下实施。在本发明的一特佳制程中, 该 2-丙烯基是通过使用一强的无机酸而进行裂解, 该强的无机酸优选选自氢溴酸, 盐酸及硫酸, 其中以盐酸为更佳。盐酸可以以气态或水溶液的形式加入, 优选是以水溶液形式加入, 特佳为以浓的水溶态形式加入(约 36% 重量/体积), 对于每摩尔化

30 合物 2, 需加入 1 摩尔的盐酸。最佳的浓盐酸(36% 重量/体积)加入量, 对于每摩尔化合物 2 而言, 为 50-500 克, 更佳为 80-250 克。特佳为对于每摩尔

化合物 2, 加入浓盐酸水溶液(36 % 重量/体积)约 120-160 克。视情况可加入额外的水。在温度约 70-90℃下, 将约 30-70 %, 优选约 35-60 % 的溶剂通过蒸馏而移除。在温度约 60-80℃下, 通过加入氢氧化钠水溶液(45 % w/v)将残余物的 pH 值调整至约 5-9, 优选调整至约 6-8。在温度约 40-55℃下, 可通过加入 5 氢氧化钠水溶液(45 % w/v), 而将 pH 值调整至约 8-9。接着将该混合物冷却至约 20-40℃, 优选约 30-35℃并离心。对于导入的每摩尔化合物 2, 将这样得到的残余物用约 100 至 750 毫升, 优选约 200 至 500 毫升, 特佳约 300 至 400 毫升的水清洗, 然后用异丙醇(每摩尔化合物 2 用约 50 至 250 克; 较佳用约 100 至 200 克), 及水相继冲洗直到清除氯为止。视情况可使该产物再进行 10 纯化步骤。该纯化优选通过将化合物 1 从例如丙酮中结晶而进行。

本发明的另一方面是关于通过上述方法获得的氟立班丝氨的多晶体 A。

下面的合成实例, 说明制备氟立班丝氨的多晶体 A 的方法。其只应视为例示的可能方法, 而不应将本发明限于该内容。

实施例:

15 将 375 公斤的 1-[(3-三氟甲基)苯基]-4-(2-氯乙基)哌嗪与 2500 公斤水及 200 公斤 45 % 氢氧化钠水溶液, 在一反应器中, 在搅拌下加入 169.2 公斤的 1-(2-丙烯基)-1, 3-二氢-苯并咪唑-2H-酮, 780 公斤异丙醇, 2000 公斤水及 220 公斤 45 % 氢氧化钠水溶液。将该反应混合物加热至 75-85℃, 接着加入 160 公斤的浓盐酸与 200 公斤水。将反应混合物在恒温下搅拌约 45 分钟。水与异 20 丙醇的混合物(约 3000 公斤)通过蒸馏除去后, 将残余物冷却至约 65-75℃, 通过加入 125 公斤氢氧化钠水溶液(45 % w/v), 将 pH 值调整至约 6.5-7.5。冷却至约 45-50℃后, 通过加入 4 公斤氢氧化钠水溶液(45 % w/v), 将 pH 值调整至约 8-9。接着将该混合物冷却至约 30-35℃并离心。将如此得到的残余物以约 340 升水及 126 升异丙醇进行清洗, 然后用水清洗直到清除氯为止。将 25 该湿产物于温度约 45-55℃下真空干燥, 生成 358 公斤粗制氟立班丝氨的多晶体 A。将这样得到的粗产物与 1750 公斤丙酮置于反应器中, 并且将生成的混合物在搅拌下加热, 直到回流。将所得的溶液过滤, 并且通过蒸馏将滤液浓缩。维持温度于 0-5℃约 1 小时, 接着通过过滤分离出沉淀固体, 并且于 55℃干燥至少 12 小时。最后产量为 280 公斤的纯氟立班丝氨的多晶体 A。

30 上述氟立班丝氨的多晶体 A 是通过 DSC(差示扫描热量测定法)定性。对于多晶体 A 所测得的峰温度约为 161℃。为了通过 DSC 鉴定特性, 应用配备

有 TC 10-A 处理器与 DSC 20 电池的 Mettler TA 3000 系统。其加热速率为 10K/min。

此外，氟立班丝氨的多晶体 A 还通过粉末 X 射线衍射仪进行定性。根据下列条件，获得多晶体 A 的 X 射线粉末衍射图。

5 设备: 配备有一数字 microvax 2000 的 Philips PW 1800/10 衍射仪

设定参数: X 射线

	管型:	Cu(长细焦距)
	波长(λ):	$K_{\alpha 1}=1.54060\text{\AA}$ $K_{\alpha 2}=1.54439\text{\AA}$
10	强度比($\alpha 2/\alpha 1$):	0.500
	起始角度[° 2 Θ]:	2.000
	结束角度[° 2 Θ]:	60.000
	间距大小[° 2 Θ]:	0.020
	最大强度[s]:	7310.250
15	扫描型式:	持续
	最小峰顶端宽度:	0.00
	最大峰顶端宽度:	1.00
	峰底部宽度:	2.00
	最小有效数:	0.75
20	峰数:	69
	<u>发生器</u> : 高电压:	50KV
	管电流:	30mA

由多晶体 A 获得的粉末 X 射线衍射图被说明于图 1 中。其近似值被收集于表 1 中。

表 1

角度 [° 2 θ]	d 值 α 1[A]	d 值 α 2[A]	峰宽度[° 2 θ]	峰强度 [counts]	回强度 [counts]	相对强度 [%]	有效性
5.195	16.9967	17.0390	0.960	8	69	0.1	1.05
9.045	9.7689	9.7931	0.100	92	96	1.3	0.97
9.335	9.4660	9.4896	0.080	114	98	1.6	0.88
10.025	8.8160	8.8379	0.140	400	100	5.5	7.18
10.595	8.3430	8.3637	0.140	204	102	2.8	3.46
11.290	7.8309	7.8503	0.140	467	104	6.4	6.91
13.225	6.6891	6.7058	0.180	548	112	7.5	13.10
14.595	6.0642	6.0793	0.180	404	121	5.5	9.17
15.460	5.7268	5.7410	0.140	4186	125	57.3	23.20
16.655	5.3185	5.3317	0.200	515	130	7.0	12.38
17.085	5.1856	5.1985	0.100	1347	132	18.4	2.78
17.285	5.1260	5.1388	0.060	1399	135	19.1	2.26
17.420	5.0866	5.0992	0.100	1204	135	16.5	4.71
18.140	4.8863	4.8984	0.180	1043	139	14.3	13.14
18.650	4.7538	4.7656	0.120	1063	142	14.5	0.91
19.140	4.6332	4.6447	0.140	7310	144	100.0	32.77
19.820	4.4757	4.4869	0.160	3624	146	49.6	9.02
20.080	4.4184	4.4296	0.140	5402	149	73.9	21.06
20.385	4.3530	4.3638	0.160	2652	149	36.3	23.25
21.215	4.1845	4.1949	0.160	369	154	5.0	5.78
21.890	4.0570	4.0670	0.200	773	156	10.6	3.09
22.630	3.9259	3.9357	0.280	4277	161	58.5	74.66
23.210	3.8291	3.8386	0.120	484	164	6.6	3.33
24.355	3.6516	3.6607	0.060	2725	169	37.3	1.16
24.610	3.6144	3.6234	0.140	3540	172	48.4	17.08
24.995	3.5596	3.5684	0.100	529	174	7.2	1.01
25.260	3.5228	3.5316	0.120	557	174	7.6	3.02
26.575	3.3514	3.3597	0.240	2421	182	33.1	42.58
27.155	3.2811	3.2893	0.140	676	185	9.2	1.32
27.310	3.2629	3.2710	0.100	767	185	10.5	2.75
27.865	3.1991	3.2071	0.120	420	188	5.7	1.08
28.210	3.1608	3.1686	0.100	1467	190	20.1	0.79
28.325	3.1482	3.1560	0.140	1789	190	24.5	4.41

28.650	3.1132	3.1210	0.180	1204	190	16.5	11.65
29.520	3.0234	3.0309	0.220	1011	196	13.8	15.74
30.250	2.9521	2.9594	0.120	159	199	2.2	1.22
31.105	2.8729	2.8800	0.360	282	204	3.9	8.14
31.905	2.8026	2.8096	0.100	339	207	4.6	0.96
32.350	2.7651	2.7720	0.120	237	210	3.2	3.01
33.300	2.6884	2.6950	0.180	1347	216	18.4	14.06
33.640	2.6620	2.6686	0.100	404	216	5.5	1.45
34.880	2.5701	2.5765	0.200	202	222	2.8	1.04
35.275	2.5422	2.5486	0.240	299	225	4.1	4.84
36.055	2.4890	2.4952	0.280	202	228	2.8	3.78
36.910	2.4333	2.4393	0.320	169	234	2.3	0.90
37.160	2.4175	2.4235	0.120	216	234	3.0	2.14
37.680	2.3853	2.3912	0.240	240	237	3.3	1.58
39.435	2.2831	2.2888	0.280	449	246	6.1	2.67
39.675	2.2698	2.2755	0.080	396	246	5.4	0.82
40.325	2.2347	2.2403	0.160	520	250	7.1	0.95
40.930	2.2031	2.2086	0.120	480	253	6.6	2.66
41.445	2.1769	2.1823	0.240	372	256	5.1	2.65
41.990	2.1499	2.1552	0.120	538	259	7.4	1.31
42.670	2.1172	2.1225	0.160	428	262	5.9	1.45
43.145	2.0950	2.1002	0.120	433	266	5.9	1.50
44.190	2.0478	2.0529	0.160	376	269	5.1	0.89
46.095	1.9675	1.9724	0.160	279	279	3.8	0.86
46.510	1.9509	1.9558	0.240	310	282	4.2	0.87
48.305	1.8826	1.8872	0.200	506	292	6.9	2.06
48.900	1.8610	1.8657	0.240	615	296	8.4	1.67
50.330	1.8115	1.8160	0.160	437	303	6.0	1.73
51.035	1.7881	1.7925	0.080	416	306	5.7	0.93
53.550	1.7099	1.7141	0.480	177	317	2.4	2.84
54.500	1.6823	1.6865	0.400	130	324	1.8	1.37
55.420	1.6565	1.6606	0.320	130	328	1.8	1.72
56.220	1.6348	1.6389	0.320	121	331	1.7	0.87
56.770	1.6203	1.6243	0.240	142	335	1.9	1.59
57.405	1.6039	1.6079	0.240	112	339	1.5	1.19
58.500	1.5764	1.5804	0.240	67	342	0.9	1.57

在氟立班丝氨的药物功效方面,本发明还涉及氟立班丝氨的多晶体 A 作为药物的用途。

本发明的再一方面是关于氟立班丝氨的多晶体 A 的用途,它用于制备治疗其中使用对 5-HT_{1A} 与 5-HT₂ 受体具有亲和力的化合物具有疗效的疾病用的
5 药物组合物。

本发明的又一方面也关于氟立班丝氨的多晶体 A 的用途,其用于制备一种药物组合物,以治疗选自抑郁症、精神分裂症、帕金森氏症、焦虑症、睡眠障碍、性与精神异常以及与年龄相关的记忆力障碍的疾病。

本发明尤其关于氟立班丝氨的多晶体 A 在制备治疗性欲异常的药物上
10 的用途。

在一优选实施方案中,本发明是关于氟立班丝氨的多晶体 A 在制备治疗选自下列疾病的药物中的用途:低度性欲症,性欲失调症,性欲缺乏症,无性欲症,性欲压制症,抑制性欲症,性欲障碍症及性冷感。

在一优选实施方案中,本发明是关于氟立班丝氨的多晶体 A 在制备治疗
15 选自下列疾病的药物中的用途:低度性欲症,无性欲症,性欲缺乏症,性欲下降症及性欲压制症。

在一特佳的实施例,本发明关于氟立班丝氨的多晶体 A 在制备治疗选自低度性欲症及无性欲症中的药物中的用途。

氟立班丝氨的多晶体 A 的上述治疗功效,对男性与女性都有效。然而,
20 根据本发明的再一方面的氟立班丝氨的多晶体 A 优选用于制备治疗女性性功能障碍的药剂。

不论障碍是否终生存在或后天获得,氟立班丝氨的多晶体 A 的效能都可观察到,并与病源无关(器质性-身体及药物引起的;心理因素;器质性(身体及药物引起两者)与心理因素的组合;或不明原因)。

25 本发明的再一特征是为提供一种药物组合物,其包含氟立班丝氨的多晶体 A 作为活性成份,以及一种或多种药用载剂、稀释剂或赋形剂。对于投药氟立班丝氨的多晶体 A 可以固态,液态或喷雾形式结合进入习知药物制剂中。该组合物例如可以适于口服,直肠,肠胃外投药的剂型给予或由鼻腔吸入;优选的剂型包括,例如,胶囊剂、片剂、糖衣片剂、针剂、栓剂及鼻喷雾剂。

30 该活性成份可结合习知药物组合物中通常使用的赋形剂或载体,例如滑石、阿拉伯胶、乳糖、明胶、硬脂酸镁、玉米淀粉,水性或非水性介质,聚

乙烯吡咯烷酮、半合成的脂肪酸甘油酯、氯苄烷铵、磷酸钠、EDTA 及聚山梨酸酯 80(polysorbate 80)。该组合物有利地配制成剂量单位。每一剂量单位配制成提供单剂量的活性成份。每单剂量单位宜含有 0.01 至 100 毫克，优选 0.1 至 50 毫克。

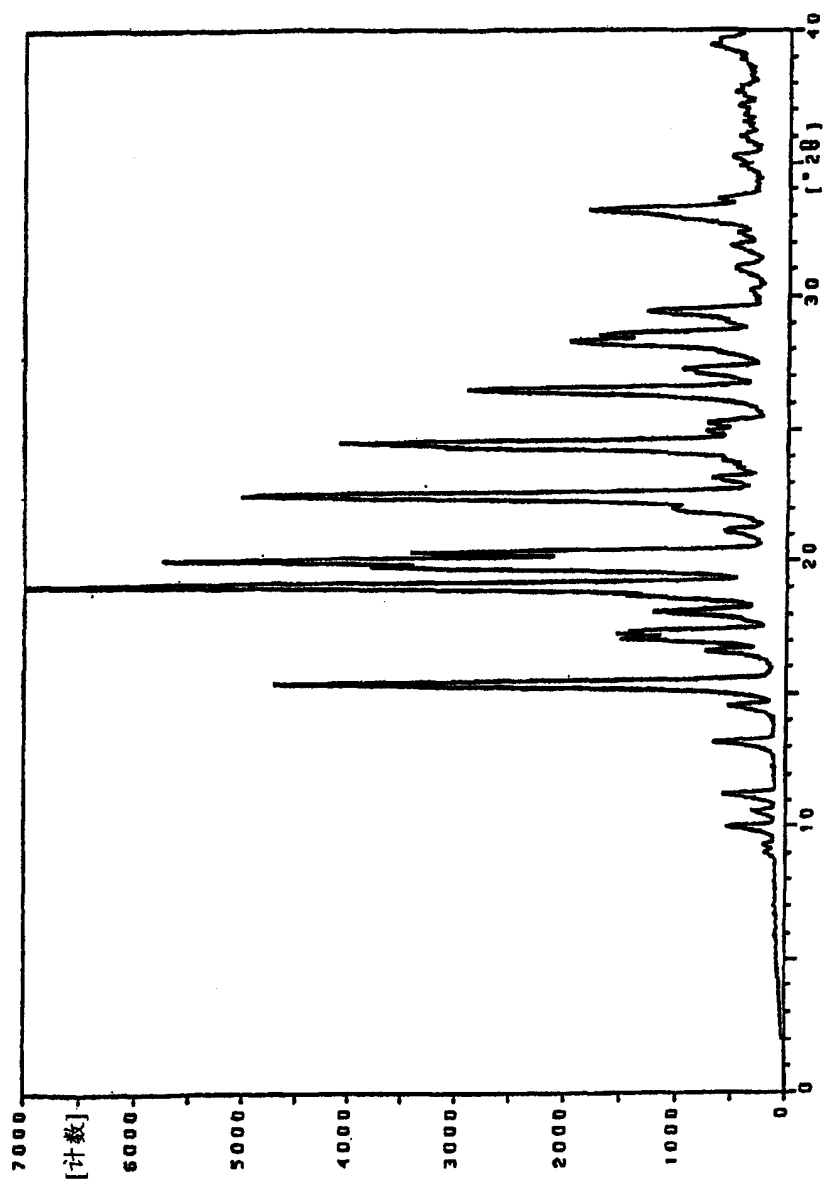


图 1 多晶体A的X-射线粉末衍射图