



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105198747 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 30

(21) 申请号 201410257660. 8

C07C 57/30(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 06. 10

C07C 51/43(2006. 01)

(71) 申请人 无锡信仁堂药物技术有限公司

C07D 417/12(2006. 01)

地址 214092 江苏省无锡市滨湖区马山街道  
梅梁西路 88 号

C07C 65/10(2006. 01)

申请人 张兆勇

A61K 9/14(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

(72) 发明人 毛宇锋 张兆勇 周成林 岳力群

(74) 专利代理机构 北京众合诚成知识产权代理  
有限公司 11246

代理人 龚燮英

(51) Int. Cl.

C07C 69/157(2006. 01)

C07C 67/52(2006. 01)

C07C 229/42(2006. 01)

C07C 227/42(2006. 01)

C07D 209/28(2006. 01)

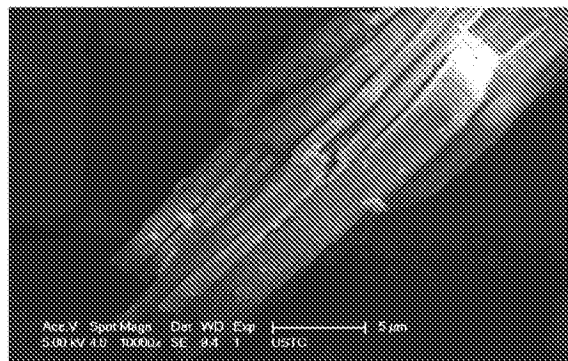
权利要求书1页 说明书12页 附图4页

(54) 发明名称

一种非甾体抗炎药的超微粉体及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种非甾体抗炎药的超微粉体及其制备方法。非甾体抗炎药是具有抗炎、抗风湿、止痛、退热和抗凝血等作用,在临床上广泛用于骨关节炎、类风湿性关节炎、多种发热和各种疼痛症状的缓解。本发明提供的制备非甾体抗炎药超微粉体的方法:在含有非甾体抗炎药的均相溶液中,通过施加频率为 10kHz ~ 500kHz,功率为 1mW ~ 5000W,声强为 0. 1mW/cm<sup>2</sup> ~ 500W/cm<sup>2</sup> 的超声波,快速获得非甾体抗炎药晶体,再经过固体收集、洗涤、干燥等常规操作,直接获得非甾体抗炎药超微粉体。本发明所制备的超微粉体不含基质材料,具有载药量高、溶解速度快、易实现更高的生物利用度、稳定性和安全性等特点,从而满足提高药物的生物利用度、减少药物用量、减少不良反应的需求,在临床上具有广泛的应用前景。



1. 一种非甾体抗炎药的超微粉体,其特征在于:所述超微粉体的一维或二维尺寸为 $1\text{nm} \sim 30\ \mu\text{m}$ ,最大维度尺寸与最小维度尺寸之比为不小于 $2:1/3:1/4:1/5:1/6:1/7:1/8:1/9:1/10:1$ 。

2. 根据权利要求1所述的非甾体抗炎药超微粉体,其特征在于:所述非甾体抗炎药包括以下类别:乙酰水杨酸盐类,包括阿司匹林;非乙酰基水杨酸盐类,包括水杨酸镁、水杨酸钠、水杨酸胆碱镁、双水杨酸酯;非水杨酸盐类,包括布洛芬、吲哚美辛(消炎痛)、氟比布洛芬、萘普生、萘丁美酮、保泰松、对乙酰氨基酚、芬洛芬、酮基布洛芬、双氯芬酸钠、舒林酸、托美丁,及其具有生理活性的异构体或衍生物。

3. 根据权利要求2所述的非甾体抗炎药超微粉体,其特征在于:所述非甾体抗炎药是吲哚美辛,所述超微粉体的一维或二维尺寸不大于 $10\ \mu\text{m}/9\ \mu\text{m}/8\ \mu\text{m}/7\ \mu\text{m}/6\ \mu\text{m}/5\ \mu\text{m}/4\ \mu\text{m}/3\ \mu\text{m}/2\ \mu\text{m}/1\ \mu\text{m}$ 。

4. 一种制备非甾体抗炎药超微粉体的方法,其步骤如下:

(1) 制备一种含有非甾体抗炎药的均相溶液,其中非甾体抗炎药与溶剂的重量体积比(w/v, g/mL)为:1:1 ~ 1:300;所用的溶剂为:甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙二醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、四氢呋喃、乙腈、乙醚、石油醚、叔丁基甲醚、正己烷、正庚烷、二氯甲烷、三氯甲烷、二甲亚砜(DMSO)、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸、醋酐、苯在内的低级醇( $C_{1-6}$ )、低级酮( $C_{3-12}$ )、低级醚( $C_{2-12}$ )、低级酸( $C_{1-6}$ )、低级酯(低级醇和低级酸的酯化产物)、芳香烃、烷烃、卤代烷和水中的一种或多种;

(2) 在温度为 $-30\ ^\circ\text{C} \sim 100\ ^\circ\text{C}$ 的情况下,对步骤(1)所制备的均相溶液施加频率为 $10\text{kHz} \sim 500\text{kHz}$ 、功率为 $1\text{mW} \sim 5000\text{W}$ 、声强为 $0.1\text{mW}/\text{cm}^2 \sim 500\text{W}/\text{cm}^2$ ,获得非甾体抗炎药品体;

(3) 经过固体收集、洗涤、干燥等操作,获得非甾体抗炎药超微粉体,其一维或二维尺寸小于 $30\ \mu\text{m}$ ,最大维度尺寸与最小维度尺寸之比为不小于 $2:1/3:1/4:1/5:1/6:1/7:1/8:1/9:1/10:1$ 。

5. 根据权利要求4所述非甾体抗炎药超微粉体的制备方法,其特征在于:所述非甾体抗炎药包括以下类别:乙酰水杨酸盐类,包括阿司匹林;非乙酰基水杨酸盐类,包括水杨酸镁、水杨酸钠、水杨酸胆碱镁、双水杨酸酯;非水杨酸盐类,包括布洛芬、吲哚美辛(消炎痛)、氟比布洛芬、萘普生、萘丁美酮、保泰松、对乙酰氨基酚、芬洛芬、酮基布洛芬、双氯芬酸钠、舒林酸、托美丁,及其具有生理活性的异构体或衍生物。

6. 权利要求1~3任一项非甾体抗炎药超微粉体在制备药物组合物方面的用途。

## 一种非甾体抗炎药的超微粉体及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,特别是一种非甾体抗炎药的超微粉体及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 非甾体抗炎药由于其化学结构和抗炎机制与糖皮质激素甾体抗炎药 (SAIDS) 不同,故称为非甾体类抗炎药 (NSAIDs);具有抗炎、解热、镇痛作用。除常用的口服、注射等剂型,在眼部等局部用药中也广泛使用。目前 NSAIDs 是全球使用最多的药物种类之一,全世界大约每天有 3000 万人在使用。

[0003] 阿司匹林,微溶于水,易溶于乙醇。它是医药史上三大经典药物之一,是临床上应用最广泛的解热、镇痛的抗炎药物。阿司匹林如果剂量过大,血中游离药物浓度会急剧上升,容易引起严重的不良反应,甚至中毒。

[0004] 双氯芬酸钠,1979年瑞士Giba-Geigy公司首次上市。双氯芬酸钠的特点是在水中微溶解,在甲醇、乙醇中溶解,微溶于丙酮,不溶于氯仿、乙醚;口服血浆半衰期短,在胃中对胃黏膜有很强的刺激作用,大大限制了该药物的临床应用。

[0005] 吲哚美辛是白色或微黄色结晶性粉末,易溶于丙酮,略溶于乙醇、氯仿、乙醚,几乎不溶于水。普通制剂如片剂、胶囊剂等生物利用度低,而且易引发胃肠道损害、肝损害、肾损害及中枢神经疾病等不良反应。

[0006] 布洛芬是我国解热镇痛药市场上的四大支柱产品之一,在我国《国家基本医疗药品目录》中被记录。布洛芬是一种白色结晶性粉末,不溶于水,易溶于无水乙醇、丙酮、三氯甲烷和乙醚;常常存在吸收与起效慢,生物利用度较低,所用剂量过大,易引起不良反应等缺点。

[0007] 吡罗昔康是烯醇酸衍生物,为白色或微黄绿色结晶性粉末。吡罗昔康在氯仿中易溶,丙酮中略溶,乙醇或乙醚中微溶,水中几乎不溶,在酸中溶解,碱中略溶。

[0008] NSAIDs 由于水溶性差,吸收和生物利用度低,在长期应用中易出现胃肠道、血液系统和肾脏等不良反应,使其临床应用受到限制。

[0009] 超细粉体 (superfine powder) 又称超微粉体,通常包括微米级 ( $1 \sim 30 \mu\text{m}$ )、亚微米级 ( $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ ) 和纳米级 ( $1 \sim 100\text{nm}$ )。目前对于超微粉体尚无一个严格的定义,从几纳米至几十微米的粉体统称为超微粉体。对纳米材料的定义可以广义的理解为,在三维空间中至少有一维处于纳米尺度范围或由它们作为单元构成的材料。按照维数的概念可以分为① 0 维纳米材料:材料尺寸在三维空间均为纳米尺度;② 1 维纳米材料:材料在空间中有二维为纳米尺度;③ 2 维纳米材料:材料在空间中有一维为纳米尺度;④ 3 维纳米材料:在三维空间中含有上述纳米材料的块状。常用的制备超微粉体材料方法有低温气流粉碎、球磨、高压均质等机械破碎法,以及溶剂扩散、溶剂蒸发、超临界流体技术、溶剂沉积、冷冻干燥、喷雾干燥等物理化学方法。机械破碎法的理论基础是基于在给定的应力条件下,造成颗粒的断裂、破碎以及颗粒间的碰撞等,产生 0 维粒子的超微粉体 (三维空间尺寸);而采用喷雾干燥技术等物理化学方法可制备出质量均一、重复性良好的球形粉料,其产生的超微

粉体也属于 0 维粒子。综上所述,目前已公开的制备方法所获得的超微粉体多为 0 维粒子。

[0010] 美国专利 US5843863 描述了一种布洛芬结晶的方法,目的在于制备一种布洛芬结晶具有平均长度大于约  $75\ \mu\text{m}$ ,长度与宽度比大于约 4:1 ~ 约 5:1,优选的颗粒长度约  $100\sim 200\ \mu\text{m}$ ,优选的长度与宽度之比是从约 4.1:1 ~ 5:1。

[0011] 闫俊锋于 2010 年在《布洛芬微粉化的研究》一文中,描述了一种反溶剂重结晶法制备布洛芬微粉,首先将药物溶于一种溶解性很好的溶剂中,然后在超声或搅拌的条件下,向该药物溶液中加入另一种药物的不良溶剂,药物从混合溶液中结晶析出得到微粉,所得的颗粒粒径较小。

[0012] 陈兴权等人于 2002 年在《超临界流体快速膨胀法制备物质微粉: I. 布洛芬微粉的制备》中利用超临界流体快速膨胀法制备布洛芬微粉。将布洛芬溶解形成溶液,然后通过喷嘴在极短的时间内快速膨胀至真空,溶质因过饱和而析出得到平均粒径为  $4\sim 26\ \mu\text{m}$  粒子。

[0013] Foster 等人于 2003 年就在《Application of dense gas techniques for the production of fine particles》中提到,使用超临界流体技术制备布洛芬微粉,颗粒从双锥形改为如图 1 所示的球形。

[0014] 周敏毅等人于 2003 年在《重结晶微粉化提高布洛芬溶出度》一文中,利用溶剂反溶剂重结晶法制备了布洛芬的微粉,得到接近 0 维的立方体粒子。

[0015] 陈曦于 2009 年在《布洛芬微粉化及其增溶作用的研究》中,采用了物理研磨、重结晶、超声乳化重结晶法三种方法制备布洛芬微粉研究比较,最终采用微粉硅胶作为吸附剂,Poloxamer188 为稳定剂,通过超声乳化溶剂吸附法制备了布洛芬硅胶吸附微粉(布洛芬 G-微粉)。

[0016] 中国专利 CN103536926A 描述了一种冷冻干燥技术制备壳寡糖-布洛芬纳米粒,制备的是布洛芬的纳米制剂。它是利用布洛芬的疏水性和壳寡糖的亲水性偶联,然后通过离心冷冻干燥获得纳米粒,如图 2,电镜下观察显示呈圆形纳米粒。

[0017] 王建筑等人 2003 年在《乳化-溶剂挥发法制备阿司匹林乙基纤维素微囊》一文中,采用乳化溶剂挥发法,将乙基纤维素溶解在乙醇中,作为分散相,再搅拌加入阿司匹林。将适量 Span-80 分散在液体石蜡中形成连续相。将上述两种液体在螺旋桨搅拌器中混合搅拌,在  $40\text{ }^\circ\text{C}$  水浴中搅拌乳化形成细滴,有机溶剂的挥发微囊被固化,形成球形固体微囊,制成阿司匹林片的载药纳米制剂。

[0018] Zhen Huang 等人于 2005 年在《Formation of ultrafine aspirin particles through rapid expansion of supercritical solutions (RESS)》中,采用超临界流体快速膨胀法制备超细阿司匹林颗粒,主要形成 0 维的球形粒子。

[0019] 吴莹于 2009 年在《微粉化和固体分散技术对吲哚美辛溶出性能促进作用研究》中,利用重结晶的原理,采用 pH 转换反应结晶法、超声乳化溶剂扩散法以及细胞破碎法仪法等来制备吲哚美辛的微粉,进行了比较研究。

[0020] Kim 等人于 2000 年在《Microcrystallization of indome-thacin using a pH-shift method》一文中,使用强酸强碱 pH 转换法制备的吲哚美辛微粉,得到平均粒径在  $10\ \mu\text{m}$  的粒子。

[0021] 中国专利 CN102018674A 描述了一种具备 PH 敏感性的双氯芬酸钠水凝胶微球的制

备方法,通过离子键合、凝胶化形成含双氯芬酸钠的包合物,是一种纳米制剂。

[0022] 美国上市的双氯芬酸亚微米胶囊 (Zorvolex) 所采用的是 iCeutica 公司专有 SoluMatrix 细颗粒技术,其实际是一种干磨工艺:即将需干磨的固体药物原料与混炼型研磨基质,共同投入研磨机中,经过足够时间的机械搅拌、研磨,制备药物的细颗粒(0 维粒子)。

[0023] 上述超微粉体的制备方法包括介质研磨、超临界流体技术、反溶剂重结晶、溶剂扩散、酸碱反应沉淀、冷冻干燥方法。此外微粉化的制备方法还有气流粉碎、高压均质、溶剂蒸发、喷雾干燥等。

[0024] 介质研磨法是目前超微粉体制备中应用最为广泛的技术,具有装置及制备过程简单的特点;但单批次生产周期长,生产效率不高,而且在研磨过程中粒子碰撞以及机械运动释放大量热量,容易造成低熔点药物的变质;同时介质材料在研磨过程中的溶蚀、脱落产生机械杂质,可能造成对药物无法去除的污染。

[0025] 高压均质法虽然具有工艺重现性稳定、易于放大等特点,但设备复杂,只有较少药物适用该设备进行超微粉化的制备;该方法同样存在因设备零件的溶蚀、脱落造成对药物的污染问题;同时均质阀体和均质阀等部件高频率的磨损、能耗高等因素造成生产成本居高不下。

[0026] 气流粉碎法是通过气流粉碎机使物料粉碎,不需要介质,不易产生污染,生产能力大;但是这种方法适用于具有一定硬度的药物,且在高速气流粉碎过程中细微变化即容易造成局部紊乱,产生大颗粒,工艺稳定性差。

[0027] 超临界流体技术,即利用超临界流体的特点,实现气相或液相重结晶,使物质颗粒微细化,颗粒大小分布均匀。此技术开辟了制备超微粉体的新途径,特别适合制备某些具有热敏性、氧化性、生物活性物质的超微粉体。但是由于超临界技术对设备的要求较高且超临界流体状态受温度、压力影响极大,状态难以保持,相关应用设备的研究仍有待进一步加强。

[0028] 反溶剂重结晶、溶剂扩散、溶剂蒸发、反应沉淀等方法,由于晶体生长的不可控性,造成产品尺寸差异大,且一般都伴有高速搅拌或高速离心或高压均质,而喷雾干燥和冷冻干燥则是作为干燥方式收集干颗粒通常需与其他方法联用;以上这些方法工业化生产设备不易配置,操作危险系数大,成本高。

[0029] 上述超微粉体制备方法的各种缺陷,是导致目前非甾体抗炎药以超微粉形态上市的药物种类和数量极少的主要因素。

## 发明内容

[0030] 针对现有技术上的不足,本发明提供了一种非甾体抗炎药超微粉体及其制备方法,具体制备方法为:在一种含有非甾体抗炎药的温度为  $-30^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  的均相溶液中,通过施加超声波频率为  $10\text{kHz} \sim 500\text{kHz}$ ,功率为  $1\text{mW} \sim 5000\text{W}$ ,声强为  $0.1\text{mW}/\text{cm}^2 \sim 500\text{W}/\text{cm}^2$  的超声波,快速获得非甾体抗炎药晶体,再经过固体收集、洗涤、干燥等常规操作,直接获得非甾体抗炎药超微粉体。

[0031] 本发明中均相溶液所用的溶剂通常包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙二醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、四氢呋喃、乙腈、乙醚、石油醚、叔丁

基甲醚、正己烷、正庚烷、二氯甲烷、三氯甲烷、二甲亚砜 (DMSO)、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸、醋酐、苯在内的低级醇 ( $C_{1-6}$ )、低级酮 ( $C_{3-12}$ )、低级醚 ( $C_{2-12}$ )、低级酸 ( $C_{1-6}$ )、低级酯 (低级醇和低级酸的酯化产物)、芳香烃、烷烃、卤代烷和水等单一溶剂,或两种及两种以上溶剂的组合。均相溶液中,非甾体抗炎药与溶剂的重量体积比 (w/v, g/mL) 为:1:1 ~ 1:300。

[0032] 本发明提供的非甾体抗炎药超微粉体制备方法,可以在均相溶液中加入晶种,可以加入适当的稳定剂,可以加入适当的能与溶剂相容但对药物没有溶解性能或溶解性能很小的溶剂 (即反溶剂),可以施加搅拌方式。

[0033] 本发明提供的非甾体抗炎药超微粉体制备方法,可在均相溶液中加入稳定剂的量为 0 ~ 5% (相对体系溶液的重量体积百分比),所述稳定剂包括但不限于甲基纤维素、乙基纤维素、甘油、蓖麻油、大豆油、中链甘油三酯、聚甘油单油酸酯、环糊精类、聚维酮以及表面活性剂如吐温、司盘、卖泽、卜泽、季铵盐、泊洛沙姆、油酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇、卵磷脂、硬脂酸、聚乙二醇辛基苯基醚等。

[0034] 上述方法制备的非甾体抗炎药超微粉体,从统计学角度计,50% 及以上的粒子具有以下特征:在空间上有二维尺度小于  $30 \mu\text{m}$ ,或者有一维尺度小于  $30 \mu\text{m}$ ,其最大维度尺寸与最小维度尺寸之比为不小于 2:1/3:1/4:1/5:1/6:1/7:1/8:1/9:1/10:1。

[0035] 本发明中非甾体抗炎药包括以下类别:乙酰水杨酸盐类,包括阿司匹林;非乙酰基水杨酸盐类,包括水杨酸镁、水杨酸钠、水杨酸胆碱镁、双水杨酸酯;非水杨酸盐类,包括布洛芬、吲哚美辛 (消炎痛)、氟比布洛芬、萘普生、萘丁美酮、保泰松、对乙酰氨基酚、芬洛芬、酮基布洛芬、双氯芬酸钠、舒林酸、托美丁,及其具有生理活性的异构体或衍生物。

[0036] 特别的,本发明所述非甾体抗炎药是吲哚美辛时,其超微粉体的一维或二维尺寸不大于  $10 \mu\text{m}/9 \mu\text{m}/8 \mu\text{m}/7 \mu\text{m}/6 \mu\text{m}/5 \mu\text{m}/4 \mu\text{m}/3 \mu\text{m}/2 \mu\text{m}/1 \mu\text{m}$ 。

[0037] 本发明涉及的非甾体抗炎药可用于制备各种药物组合物,以制造临床上常用的药物剂型如口服固体制剂、混悬剂等,还可用于制成其他剂型如含片、贴剂、乳剂、气雾剂等。

[0038] 本发明的非甾体抗炎药超微粉体,在适宜介质中 ( $15 \sim 25^\circ\text{C}$ ) 5min 内的溶解量是非超微粉体原料溶解量的 110% 及以上。适宜介质可以是含有 0 ~ 5% 的表面活性剂如十二烷基硫酸钠、吐温、聚乙二醇、泊洛沙姆等的水溶液,可以是 PH 值 1 ~ 10 的缓冲盐溶液。

[0039] 本发明制备的药物超微粉体不同于其它纳米制剂,如纳米乳、固体脂质纳米粒、纳米胶束和聚合物纳米粒;超微粉体不含基质材料,仅由药物组成,或只含有少量稳定剂,具有载药量高、易实现更高的生物利用度、稳定性和安全性,应用更为广泛。

[0040] 本发明涉及的非甾体抗炎药超微粉体制备方法,工艺路线简单,工艺条件温和,可利用单个或多个设备组合,进行连续化生产,能便捷的与药物工业化生产的工艺流程实现无缝衔接;粉体形貌稳定:设定不同工艺参数,即可获得不同尺寸的稳定的均一粉体,生产工艺平行性好,所得产物均一性好、质量稳定。本发明的技术可成为制造各种化学药物及生化药物超微粉体新型制剂的技术平台。

## 附图说明

[0041] 图 1 为用超临界流体技术制备的布洛芬微粉  $10 \mu\text{m}$  电镜图;

[0042] 图 2 为利用冷冻干燥技术制备布洛芬纳米粒 250nm 电镜图;

- [0043] 图 3 为阿司匹林原料显微镜图 ( $\times 100$ ) ;
- [0044] 图 4 为实施例 1 超微粉体的显微镜图 ( $\times 1000$ ) ;
- [0045] 图 5 为实施例 9 超微粉体的  $5\mu\text{m}$  电镜图 ;
- [0046] 图 6 为实施例 9 超微粉体的  $50\mu\text{m}$  电镜图 ;
- [0047] 图 7 为实施例 16 超微粉体的显微镜图 ( $\times 1000$ ) ;
- [0048] 图 8 为实施例 42 超微粉体的  $5\mu\text{m}$  电镜图 ;
- [0049] 图 9 为实施例 42 超微粉体的  $50\mu\text{m}$  电镜图 ;
- [0050] 图 10 为实施例 42 超微粉体与双氯芬酸钠原料的溶解速率曲线图。

### 具体实施方式

[0051] 下面通过具体实施例进一步对本发明的技术方案进行具体说明。应该理解,下面的实施例只是作为具体说明,而不限制本发明的范围,同时本领域的技术人员根据本发明所做的显而易见的改变和修饰也包含在本发明范围之内。

#### [0052] 实施例 1

[0053] 阿司匹林原料 10g, 加入 40ml 甲醇, 加热溶解, 室温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体 ( 电子显微镜 XSP-BM-2C, 附图 4 )。

#### [0054] 实施例 2

[0055] 阿司匹林原料 100g, 加入 397ml 甲醇, 加热溶解, 加水 81ml, 冰浴降温, 40kHz, 250W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

#### [0056] 实施例 3

[0057] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 50ml 甲醇, 加热溶解, 加水 10ml, 冰浴降温, 20kHz, 200W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

#### [0058] 实施例 4

[0059] 吲哚美辛原料 10g, 加入 30ml 甲醇, 加热溶解, 加水 25ml, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

#### [0060] 实施例 5

[0061] 阿司匹林原料 100g, 加入 380ml 乙醇, 加热溶解, 冰浴降温, 60kHz, 200W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

#### [0062] 实施例 6

[0063] 布洛芬原料 10g, 加入 55ml 甲醇, 加热溶解, 加水 64ml, 室温, 20kHz, 350W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

#### [0064] 实施例 7

[0065] 吡罗昔康原料 20g, 加入 40ml 甲醇, 加热溶解, 加水 70ml, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

#### [0066] 实施例 8

[0067] 阿司匹林原料 10g, 加入 85ml 甲醇 : 水 ( 62% : 38% ), 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz, 100W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

#### [0068] 实施例 9

[0069] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 78ml 甲醇 : 水 ( 57% : 43% ), 加热溶解, 冰浴降温,

20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体 (美国 FEI Sirion200 场扫描电镜, 附图 5、6)。

[0070] 实施例 10

[0071] 布洛芬原料 50g, 加入 405ml 甲醇:水 (32%:68%), 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz, 350W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0072] 实施例 11

[0073] 吡罗昔康原料 10g, 加入 30ml 甲醇, 加热溶解, 先加乙酸乙酯 2ml, 冰浴降温, 20kHz, 300W 超声, 并继续加乙酸乙酯, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0074] 实施例 12

[0075] 阿司匹林原料 10g, 加入 40ml 甲醇, 加热溶解, 先加乙酸乙酯 2ml, 冰浴降温, 10kHz, 250W 超声, 并继续加乙酸乙酯, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0076] 实施例 13

[0077] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 50ml 甲醇, 加热溶解, 先加水 2ml, 冰浴降温, 50kHz, 150W 超声, 并继续加水, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0078] 实施例 14

[0079] 布洛芬原料 20g, 加入 106ml 甲醇, 加热溶解, 加水, 至产生浑浊, 加入甲醇至溶解, 再加入水, 循环往复, 共加入甲醇 108ml, 水 217ml, 冰浴降温, 10kHz, 500W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0080] 实施例 15

[0081] 吲哚美辛原料 100g, 加入 300ml 甲醇, 加热溶解, 加石油醚, 至产生浑浊, 加入甲醇至溶解, 再加入石油醚, 循环往复, 共加入甲醇 312ml, 石油醚 896ml, 冰浴降温, 20kHz, 1000W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0082] 实施例 16

[0083] 阿司匹林原料 10g, 加入 36ml 乙醇, 加热溶解, 加水 20ml, 室温, 40kHz, 50W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体 (电子显微镜 XSP-BM-2C, 附图 7)。

[0084] 实施例 17

[0085] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 37ml 乙醇, 加热溶解, 加水 15ml, 冰浴降温, 20kHz, 250W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0086] 实施例 18

[0087] 吡罗昔康原料 10g, 加入 35ml 乙酸, 加热溶解, 冰浴降温, 40kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0088] 实施例 19

[0089] 水杨酸镁原料 10g, 加入 40ml 乙醇, 加热溶解, 加水 10ml, 冰浴降温, 40kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0090] 实施例 20

[0091] 吲哚美辛原料 20g, 加入 65ml 乙醇, 加热溶解, 加水 20ml, 冰浴降温, 30kHz, 300W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0092] 实施例 21

[0093] 双氯芬酸钠原料 50g, 加入 186ml 乙醇, 加热溶解, 加水, 至产生浑浊, 加入乙醇至



溶解,再加入水,循环往复,共加入乙醇 190ml,水 244ml,冰浴降温,20kHz,150W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0094] 实施例 22

[0095] 阿司匹林原料 20g,加入 50ml 乙腈,加热溶解,加水 23ml,冰浴降温,40kHz,150W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0096] 实施例 23

[0097] 布洛芬原料 10g,加入 50ml 乙腈,加热溶解,加水 11ml,冰浴降温,20kHz,150W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0098] 实施例 24

[0099] 吡罗昔康原料 10g,加入 47ml 乙腈,加热溶解,加水 29ml,冰浴降温,40kHz,250W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0100] 实施例 25

[0101] 吲哚美辛原料 5g,加入 42ml 乙腈,加热溶解,加水 30ml,冰浴降温,40kHz,200W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0102] 实施例 26

[0103] 双氯芬酸钠原料 10g,加入 65ml 乙腈:水(55%:45%),加热溶解,40kHz,250W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0104] 实施例 27

[0105] 阿司匹林原料 10g,加入 83ml 乙腈:水(48%:52%),加热溶解,40kHz,150W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0106] 实施例 28

[0107] 布洛芬原料 10g,加入 45ml 异丙醇,加热溶解,先加水 3ml,冰浴降温,20kHz,150W 超声,并继续加水,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0108] 实施例 29

[0109] 吡罗昔康原料 10g,加入 35ml 乙酸,加热溶解,加水 13ml,冰浴降温,20kHz,250W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0110] 实施例 30

[0111] 吡罗昔康原料 10g,加入 70ml 异丙醇:水(40%:60%),加热溶解,冰浴降温,20kHz,100W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0112] 实施例 31

[0113] 双氯芬酸钠原料 10g,加入 42ml 异丙醇,加热溶解,先加水 5ml,冰浴降温,20kHz,150W 超声,并继续加水,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0114] 实施例 32

[0115] 阿司匹林原料 30g,加入 94ml 异丙醇,加热溶解,室温,20kHz,150W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0116] 实施例 33

[0117] 阿司匹林原料 10g,加入 38ml 丙酮,加热溶解,冰浴降温,40kHz,150W 超声,得到白色晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0118] 实施例 34

[0119] 对乙酰氨基酚原料 5g, 加入 30ml 丙酮, 加热溶解, 加苯 15ml, 60kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0120] 实施例 35

[0121] 吡罗昔康原料 10g, 加入 44ml 丙酮, 加热溶解, 加水 50ml, 室温, 40kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0122] 实施例 36

[0123] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 29ml 丙酮, 加热溶解, 加水 20ml, 冰浴降温, 20kHz, 350W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0124] 实施例 37

[0125] 吡罗昔康原料 20g, 加入 67ml 丙酮, 加热溶解, 加水 84ml, 冰浴降温, 80kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0126] 实施例 38

[0127] 吡罗昔康原料 400g, 加入 3600ml 二甲亚砜, 加热溶解, 加水 1815ml, 20kHz, 4000W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0128] 实施例 39

[0129] 吡罗昔康原料 10g, 加入 33ml 四氢呋喃, 加热溶解, 加水 51ml, 冰浴降温, 20kHz, 350W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0130] 实施例 40

[0131] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 39ml 乙醇, 加热溶解, 先加氯仿 2ml, 冰浴降温, 20kHz, 250W 超声, 并继续加氯仿, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0132] 实施例 41

[0133] 对乙酰氨基酚原料 5g, 加入 26ml NMP, 加热溶解, 加水 47ml, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0134] 实施例 42

[0135] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 110ml 水, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体 (美国 FEI Sirion200 场扫描电镜, 附图 8、9)。

[0136] 实施例 43

[0137] 阿司匹林原料 10g, 加入 80ml 水, 加热溶解, 50kHz, 50W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0138] 实施例 44

[0139] 吡罗昔康原料 10g, 加入 135ml 水, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz, 100W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0140] 实施例 45

[0141] 阿司匹林原料 10g, 加入 36ml 丙酮, 加热溶解, 加石油醚 130ml, 冰浴降温, 20kHz, 200W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0142] 实施例 46

[0143] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 60ml 丙酮, 加热溶解, 加石油醚 170ml, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0144] 实施例 47

[0145] 布洛芬原料 20g, 加入 110ml 丙酮, 加热溶解, 加石油醚 370ml, 10kHz, 650W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0146] 实施例 48

[0147] 吡罗昔康原料 10g, 加入 40ml 丙酮, 加热溶解, 加石油醚 143ml, 冰浴降温, 40kHz, 400W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0148] 实施例 49

[0149] 对乙酰氨基酚原料 10g, 加入 50ml 丙酮, 加热溶解, 加石油醚 110ml, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0150] 实施例 50

[0151] 保泰松原料 10g, 加入 40ml 丙酮, 加热溶解, 加石油醚 290ml, 室温, 10kHz, 250W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0152] 实施例 51

[0153] 布洛芬原料 5g, 加入 200ml 丙酮: 石油醚 (43% : 57%), 加热溶解, 冰浴降温, 70kHz, 100W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0154] 实施例 52

[0155] 双氯芬酸钠原料 20g, 加入 370ml 丙酮: 石油醚 (60% : 40%), 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0156] 实施例 53

[0157] 阿司匹林原料 20g, 加入 69ml 乙酸乙酯, 加热溶解, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0158] 实施例 54

[0159] 对乙酰氨基酚原料 20g, 加入 100ml 乙醇, 加热溶解, 加苯 150ml, 冰浴降温, 20kHz, 200W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0160] 实施例 55

[0161] 对乙酰氨基酚原料 10g, 加入 50ml 乙醇, 加热溶解, 加石油醚 360ml, 与降温, 40kHz, 300W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0162] 实施例 56

[0163] 阿司匹林原料 100g, 加入 400ml 乙醇, 加热溶解, 加石油醚 2451ml, 冰浴降温, 40kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0164] 实施例 57

[0165] 布洛芬原料 10g, 加入 40ml 乙醇, 加热溶解, 加石油醚 350ml, 冰浴降温, 40kHz, 300W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0166] 实施例 58

[0167] 吲哚美辛原料 10g, 加入 45ml 乙酸乙酯, 加热溶解, 加石油醚 412ml, 冰浴降温, 40kHz, 300W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0168] 实施例 59

[0169] 布洛芬原料 10g, 加入 60ml 乙酸甲酯, 加热溶解, 加石油醚 560ml, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0170] 实施例 60

[0171] 阿司匹林原料 10g, 加入 45ml 乙酸乙酯, 加热溶解, 加石油醚 440ml, 70kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0172] 实施例 61

[0173] 阿司匹林原料 10g, 加入 500ml 乙酸甲酯:石油醚 (13%:87%), 加热溶解, 40kHz, 450W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0174] 实施例 62

[0175] 双氯芬酸钠原料 20g, 加入 970ml 乙酸乙酯:石油醚 (40%:60%), 加热溶解, 冰浴降温, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0176] 实施例 63

[0177] 双氯芬酸钠原料 20g, 加入 59ml 乙酸乙酯, 加热回流溶解, 先加石油醚 20ml, 降温, 60kHz, 150W 超声, 并继续加石油醚, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0178] 实施例 64

[0179] 阿司匹林原料 10g, 加入 70ml 的乙酸乙酯, 加热溶解, 加石油醚, 至产生浑浊, 加入乙酸乙酯至溶解, 再加入石油醚, 循环往复, 共加入乙酸乙酯 77ml, 石油醚 590ml, 冰浴降温, 20kHz, 300W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0180] 实施例 65

[0181] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 50ml 异丙醇, 加热溶解, 加石油醚 244ml, 室温, 20kHz, 200W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0182] 实施例 66

[0183] 保泰松原料 10g, 加入 50ml 氯仿, 加热溶解, 同温下加石油醚 260ml, 室温, 30kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0184] 实施例 67

[0185] 对乙酰氨基酚原料 10g, 加入 323ml 异丙醇:石油醚 (22%:78%), 加热溶解, 40kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0186] 实施例 68

[0187] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 221ml 乙酸乙酯:乙醚 (32%:68%), 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz, 400W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0188] 实施例 69

[0189] 阿司匹林原料 20g, 加入 88ml 含 0.1% 大豆油的乙酸乙酯, 加热溶解, 加含 0.1% 大豆油的石油醚 472ml, 20kHz, 350W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0190] 实施例 70

[0191] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 58ml 含 0.8% 蓖麻油的乙酸甲酯, 加热溶解, 加含 0.8% 蓖麻油石油醚 340ml, 冰浴降温, 40kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0192] 实施例 71

[0193] 吡罗昔康原料 10g, 加入 430ml 含 1.5% 蓖麻油的丙酮:石油醚 (33%:67%), 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0194] 实施例 72

[0195] 保泰松原料 10g, 加入 70ml 含 0.5% 中链甘油三酯的丙酮, 加热溶解, 加石油醚

160ml, 20kHz, 100W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0196] 实施例 73

[0197] 布洛芬原料 20g, 加入 124ml 含 0.2% PEG2000 的乙醇, 加热溶解, 加含 0.2% PEG2000 的水 55ml, 冰浴降温, 20kHz, 250W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0198] 实施例 74

[0199] 保泰松原料 10g, 加入 52ml 含 2.0% 乙基纤维素的乙醇, 加热溶解, 加含 2.0% 乙基纤维素的水 40ml, 40kHz, 150W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0200] 实施例 75

[0201] 对乙酰氨基酚原料 10g, 加入 62ml 含 0.02% 聚甘油单油酸酯的乙醇, 加热溶解, 加含 0.02% 聚甘油单油酸酯的苯 30ml, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0202] 实施例 76

[0203] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 40ml 含 0.5% PEG400 的丙酮, 加热溶解, 加含 0.5% PEG400 的水 10ml, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0204] 实施例 77

[0205] 布洛芬原料 10g, 加入 50ml 含 0.2% 大豆油的二甲亚砜, 加热溶解, 加含 0.2% 大豆油的乙酸乙酯 410ml, 40kHz, 150W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0206] 实施例 78

[0207] 阿司匹林原料 15g, 加入 120ml 含 0.5% 十二烷基硫酸钠的水, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0208] 实施例 79

[0209] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 100ml 含 0.2% 甲基纤维素的水, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz, 250W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0210] 实施例 80

[0211] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 100ml 含 0.1% 苯扎氯铵的水, 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz, 100W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0212] 实施例 81

[0213] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 122ml 含 0.2% 泊洛沙姆 407 的水, 加热溶解, 室温, 40kHz, 250W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0214] 实施例 82

[0215] 阿司匹林原料 10g, 加入 75ml 含 0.5% 甘油的甲醇 : 水 (62% : 38%), 加热溶解, 40kHz, 150W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0216] 实施例 83

[0217] 双氯芬酸钠原料 10g, 加入 83ml 含 1.1% 泊洛沙姆 188 的丙酮 : 水 (57% : 43%), 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz, 150W 超声, 得到白色晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0218] 体外溶解速率 : 分别称取双氯芬酸钠原料和实施例 42 的产品 80mg, 置于含 900ml PH4.0 磷酸盐缓冲液作为溶解介质的溶出杯中, 恒温 22℃、50rpm 条件下, 用 RC-6 型溶出仪试验, 分别在 5、10、15、30、45、60、90、120min 取样, 每次取样 5ml, 同时补充 5ml 新鲜同温介

质。所取样液经 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤, 滤液用红外激光指示器照射 (若未观察到散射, 则该溶液不含纳米颗粒)。将滤液用空白介质稀释至合适浓度后, 用 TU-1901 型紫外分光光度计于 276nm 处检测 (以溶解溶剂作为空白), 计算各时间点浓度并绘制溶解速率图表 (附图 10)。

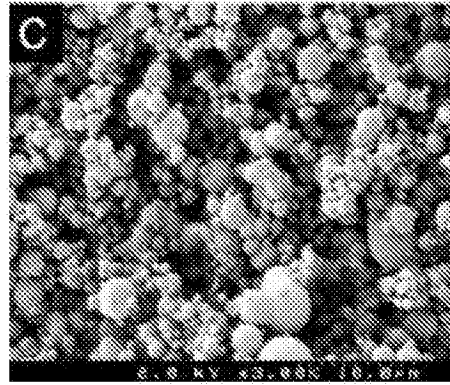


图 1

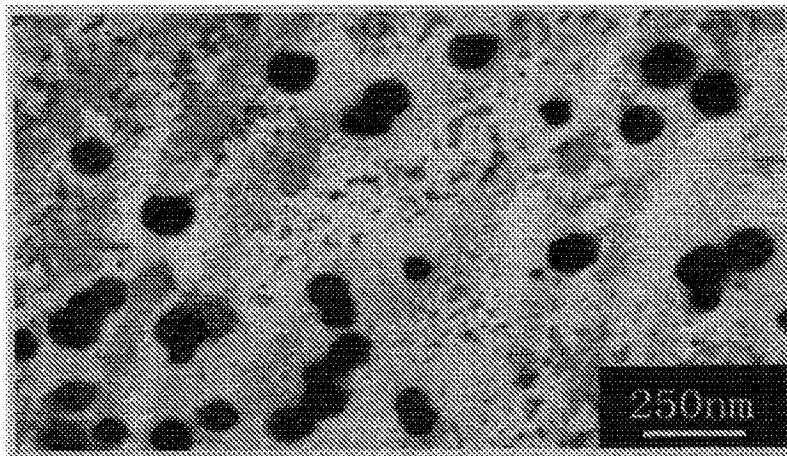


图 2

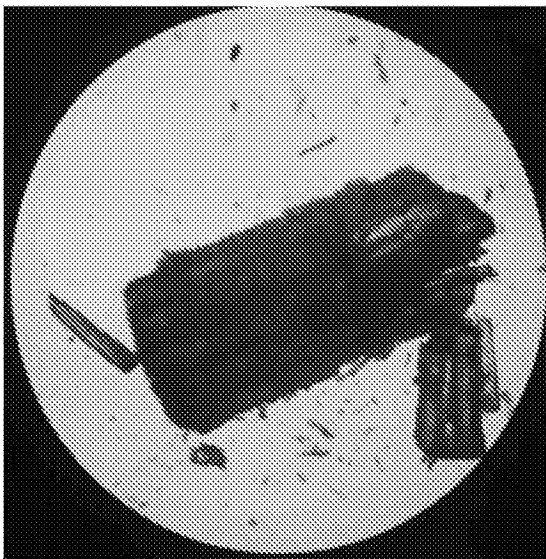


图 3

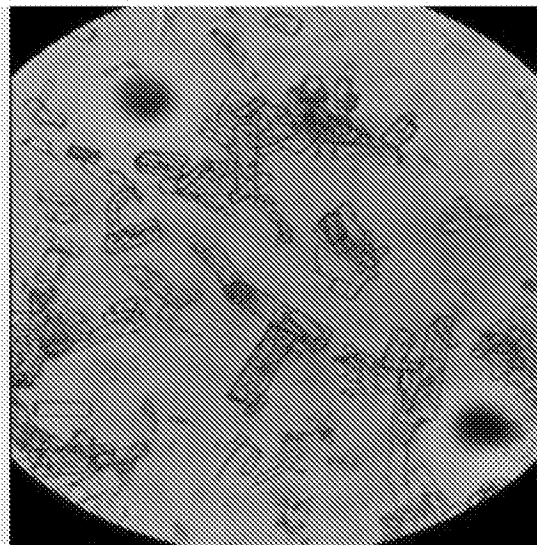


图 4

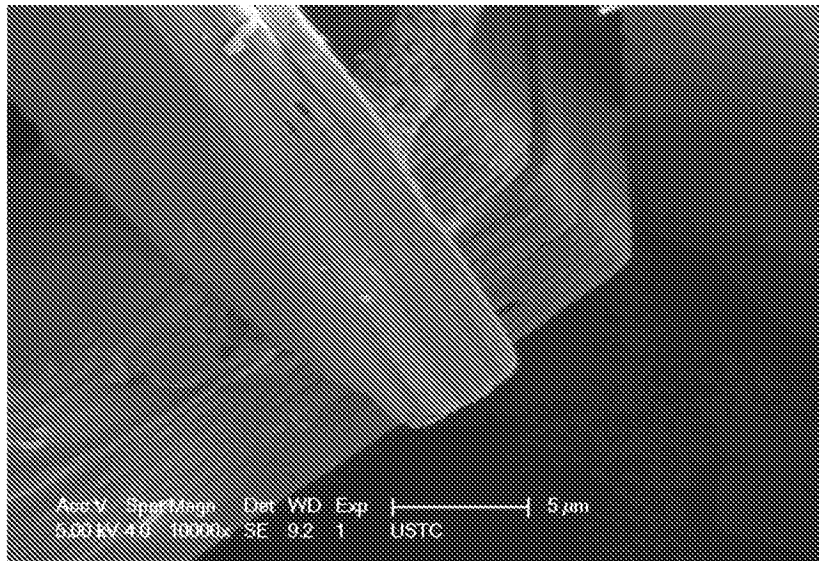


图 5

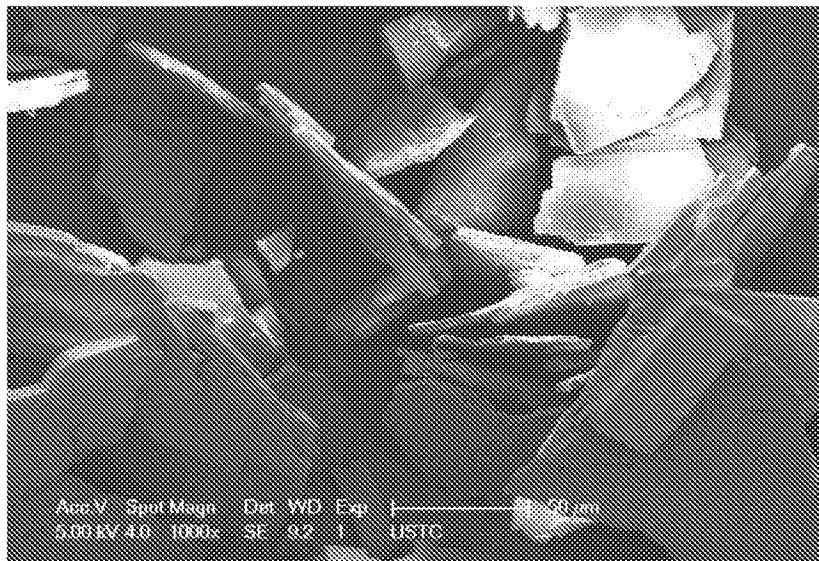


图 6



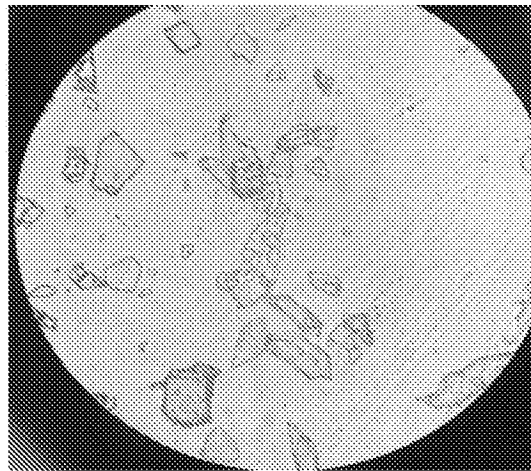


图 7

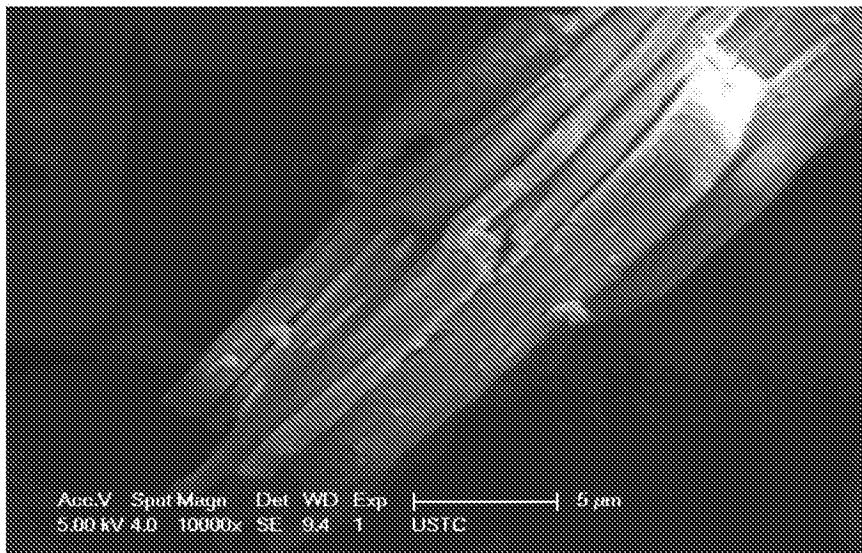


图 8

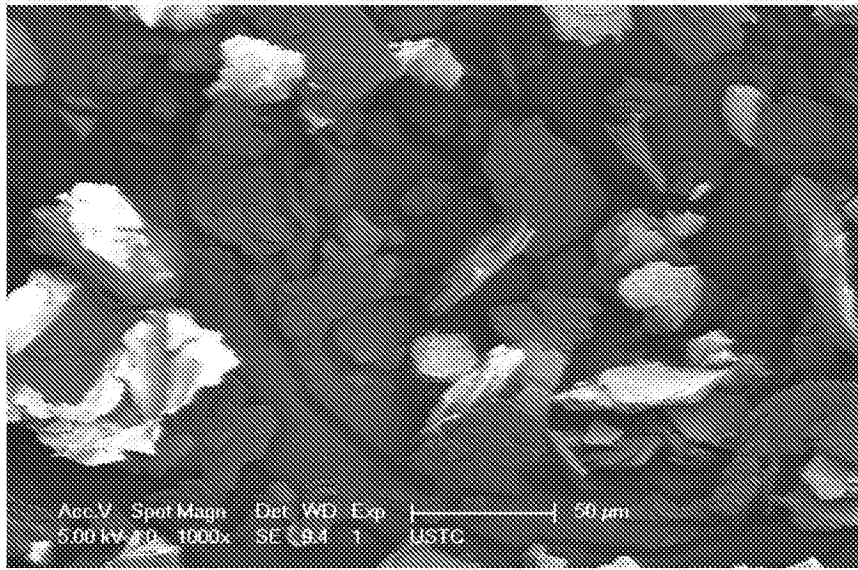


图 9

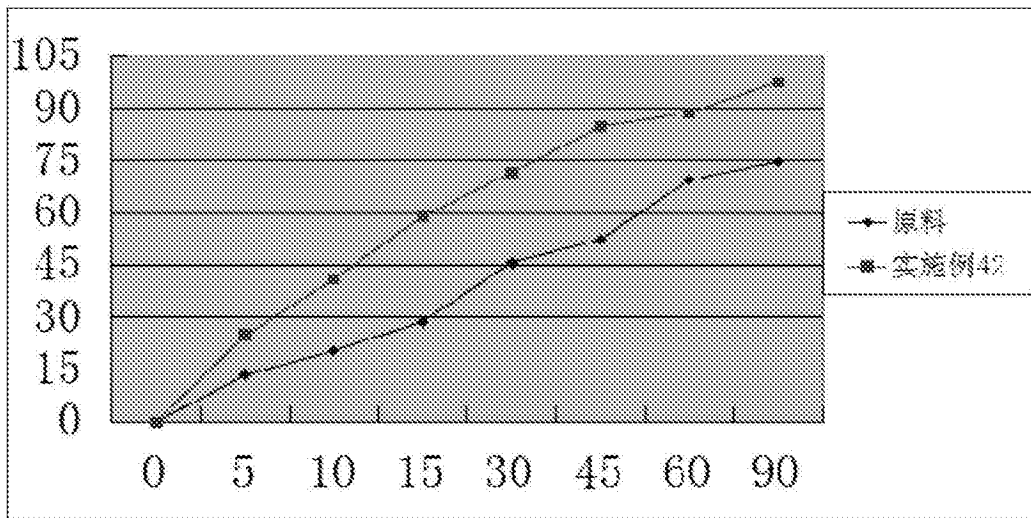


图 10