

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 619**

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)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2009 E 09719945 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2251328**

54 Título: **1-(3-fluorofenil)-5-metil-2(1H)-piridona cristalina, los procedimientos de preparación, composiciones y aplicaciones de la misma**

30 Prioridad:

10.03.2008 CN 200810101643

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.03.2013

73 Titular/es:

**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD (100.0%)
Northern Industrial Area, Songshan Lake,
Dongguan
Guangdong, CN**

72 Inventor/es:

**CHEN, JIAMEI;
LU, TONGBU;
CHEN, SONG;
CAI, JINGHUI;
FU, ZHAOLIN;
HE, ZHE;
WANG, XUEFENG;
WANG, CHAOZHI;
LIU, YONGE;
TAO, LIJIAN y
HU, GAOYUN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 398 619 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

1-(3-Fluorofenil)-5-metil-2(1H)-piridona cristalina, los procedimientos de preparación, composiciones y aplicaciones de la misma

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a un compuesto de piridona cristalina, 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona (fluorofenidona, o conocida como "FFD"), la preparación y la aplicación de la misma.

Antecedentes de la invención

- 10 La solicitud de patente china ZL 02114190.8 divulga compuestos de 1-(fenil sustituido)-5-metil-2-(1H)-piridona, en los que uno de los compuestos es FFD cuando n es 1, R es F y el sustituyente R está en la posición meta del grupo fenilo. También divulga el procedimiento para la preparación de compuestos de 1-(fenil sustituido)-5-metil-2-(1H)-piridona, pero no divulga procedimientos de cristalización y purificación de la FFD. De acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente china, no se pudo obtener FFD cristalina de alta pureza.

- 15 En el Journal of Central South University (Medical Sciences), 2004, vol. 29 (2), se divulga un experimento con células para analizar el efecto de la FFD en la anti-fibrosis de células intersticiales renales, el resultado muestra que la FFD tiene un buen efecto en la anti-fibrosis. En el documento WO 2008/131586 se divulgan anti-actividades de los compuestos de la familia de la 5-metil-1-(fenil sustituido)-2(1H)-piridona. También se divulga en el documento CN 1386737A el procedimiento de fabricación de compuestos de 5-metil-1-(fenilo sustituido)-2(1H)-piridona.

En los documentos CN 1846699A y US20070203203 se divulga que la FFD es útil para la prevención y el tratamiento de la fibrosis de tejidos y órganos de animales y del ser humano.

- 20 Hasta la fecha, no hay ningún informe sobre la preparación de la FFD cristalina.

- 25 Procedimientos para cristalizar compuestos orgánicos se han descrito en los siguientes documentos: J.A. Landgrebe, Theory and Practice in the Organic Laboratory [Teoría y Práctica en el Laboratorio de Orgánica], 2ª edición, páginas 43-51, publicado por DC Health and Co., Lexington (1977); y A.S. Myerson, Handbook of Industrial Crystallization [Manual de cristalización industrial], páginas 1-101, publicado por Butterworth Heinemann, Stoneham (1933).

Descripción detallada de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto piridona cristalina, 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona (fluorofenidona, o conocida como "FFD"). Los cristales del compuesto de piridona de esta forma tienen las propiedades necesarias para preparar o fabricar a gran escala composiciones para tratamiento.

- 30 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar el compuesto de FFD cristalina.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición que comprende el compuesto de FFD cristalina.

- 35 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar la preparación y la aplicación de las composiciones que comprenden el compuesto de FFD cristalina para el tratamiento de la fibrosis de órganos como hígado, riñón, pulmón y similares y para reducir cicatrices de la piel.

- 40 Con el fin de alcanzar los objetivos de la presente invención, el compuesto de piridona cristalina 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona (fluorofenidona, o conocida como "FFD") se caracteriza por ser un cristal blanco en forma de aguja que no contiene agua ni otros disolventes de cristalización. Su celda unidad pertenece al sistema monoclinico y tiene un grupo espacial de $P2_1/n$, donde $a = 3,8512(2)$, $b = 20,2535(12)$, $c = 12,1628(6)$ Å, $\beta = 92,850(5)^\circ$ y el volumen de celda cristalina $V = 947,53(9)$ Å³. Los patrones de difracción de rayos X de un monocristal de la FFD cristalina se muestran en la figura 1 y su celda unidad se muestra en la figura 2.

- 45 La FFD cristalina de la invención se caracteriza por utilizar radiación Cu-K α . El patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 3 comprende picos expresados en grados 2θ de 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.

La curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la FFD cristalina de la invención se muestra en la figura 4 y su temperatura de transición endotérmica es 135,2 °C.

- 50 Los experimentos de difracción realizados con la FFD cristalina de la presente invención se llevan a cabo en un difractor de rayos X de monocristal Bruker SMART 1000 CCD con monocromador de grafito en 150 (2) K. Se usa radiación MoK α (0,071073 nm) y los datos se recogen en modo de exploración $\omega/2\theta$. Los datos se procesan con un paquete de programas SAINT+ y se han corregido para los efectos de absorción mediante el uso de un programa

SADABS. El grupo espacial se determina mediante la regla de extinción del sistema y se confirma por los resultados de refinamiento. Todas las estructuras cristalinas se resuelven con procedimientos directos usando el refinamiento de matriz completa de mínimos cuadrados de un programa SHELXS-97. Los átomos de hidrógeno se colocan en posiciones teóricas calculadas.

5 El procedimiento para preparar la FFD cristalina de la invención comprende las siguientes etapas de:

disolver en primer lugar 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona en un disolvente orgánico y formar la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina en forma de aguja blanca después de la evaporación del disolvente orgánico manteniéndolo en reposo. El rendimiento es de más de 85 %.

10 La solubilidad de la FFD aumenta significativamente desde 1,41 a 1,49 mg/ml (25 ± 1 °C) hasta 2,44~2,55 mg/ml (25 ± 1 °C) después de la cristalización. (El procedimiento de ensayo se realiza de acuerdo con el "Procedimiento de ensayo para determinar la solubilidad" de la Farmacopea china de 2005, la sección de ejemplo de la segunda parte, de la última línea de la primera página a la primera línea en la segunda.)

El disolvente orgánico es acetato de etilo, metanol, etanol acetona o similares.

15 La FFD cristalina de la invención tiene las propiedades necesarias para preparar o fabricar a gran escala composiciones para tratamiento. La FFD cristalina de la invención también tiene un punto de fusión bueno y buena fluidez y densidad a granel, lo que hace que sea más fácil de preparar y fabricar las composiciones que contienen la FFD cristalina. La presente invención puede eliminar o minimizar los subproductos generados durante el proceso de síntesis de la fabricación de la FFD, para producir una FFD de alta pureza que tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 % (p/p). Por lo tanto, se puede evitar la costosa y larga purificación de cromatografía en columna de la FFD. Además, la FFD cristalina de la invención es una forma de FFD que tiene una vida de almacenamiento prolongada.

La presente invención puede usarse para preparar la dispersión sólida de la FFD cristalina para mejorar aún más la solubilidad en agua de la FFD cristalina, obtener el producto que tiene una alta eficacia y una buena uniformidad y para garantizar la composición final que tiene una elevada biodisponibilidad.

25 La dispersión sólida de la FFD cristalina de la invención comprende la FFD cristalina, un solubilizante y un material de base polimérico, en el que su relación en peso es 1:0,1-0,5:4-10.

30 El solubilizante es dodecilsulfato sódico, vitamina C, Tween-20, Tween-21, Tween-40, Tween-60, Tween-61, Tween-65, Tween-80, Tween-81, Tween-85, Tween-120, Myrij, Brij, poloxámero, glicérido caprílico/cáprico (PEG-8), 12-hidroxiestearato de polietilenglicol de litio, éster del ácido esteárico polioxietileno, aceite de ricino polioxietileno, aceite de ricino polioxietileno hidrogenado o lecitina.

El material de base polimérico es polietilenglicol (PEG4000, PEG6000), goma xantana, PEG12000, PEG20000, PVPK90, PVP10000, PVP40000 o poloxámero 188.

35 Con el fin de aumentar más la solubilidad de la FFD cristalina, se puede añadir un co-disolvente tal como etanol, glicol, propilenglicol o glicerol, que está presente en una cantidad de 0,1-0,5 veces en peso con respecto al peso de la FFD cristalina.

El procedimiento para preparar la dispersión sólida de la FFD cristalina de la invención, comprende las siguientes etapas de:

40 calentar primero el material de base polimérico hasta la fusión (preferiblemente 80-120 °C) y después mezclar la FFD cristalina con el agente solubilizante, añadir la mezcla al material de base polimérico, solidificar la mezcla por enfriamiento rápido (preferiblemente en 5-20 minutos) a 20-35 °C y finalmente liofilizar la mezcla dando un polvo.

Con el fin de disolver y dispersar la FFD cristalina más fácilmente, el co-disolvente puede añadirse en proporción cuando la FFD cristalina se mezcla con el solubilizante.

45 La dispersión sólida de la FFD cristalina de la invención se obtiene a partir de la superficie del material de base polimérico al que se unen las partículas de FFD cristalinas. La precipitación de los componentes farmacéuticos activos sobre el material base es para minimizar la agregación entre los componentes farmacéuticos activos y las partículas de material de base, lo que puede mejorar la velocidad de disolución y la solubilidad de la FFD cristalina, lo que a su vez puede mejorar la absorción y la biodisponibilidad del medicamento.

50 La dispersión sólida de la FFD cristalina de la invención puede ser utilizada para preparar por cualquier procedimiento de administración adecuado cualquier forma farmacéutica, tal como la administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos. Se puede preparar mediante la mezcla de la dispersión sólida de la FFD cristalina con disgregantes, deslizantes, lubricantes, agentes de suspensión y adhesivos y comprimiendo a continuación el polvo en comprimidos, introduciéndolo en cápsulas o fabricando gránulos. De acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en este campo técnico, la composición farmacéutica de FFD cristalina

también se puede preparar para administración gastrointestinal, rectal, nasal y similares. Este tipo de composición puede comprender excipientes que incluyen diluyentes, deslizantes, lubricantes, disgregantes, adhesivos, agentes de suspensión y similares comúnmente utilizados. La presente invención también incluye composiciones de liberación sostenida y de liberación controlada.

- 5 Ciertamente, la FFD cristalina de la invención también se puede preparar en forma de diversos tipos de composiciones farmacéuticas con otros componentes farmacéuticos activos.

La FFD cristalina de la invención se prepara en formas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas o comprimidos, que comprenden los componentes y sus porcentajes en peso indicados a continuación:

Dispersión sólida de la FFD cristalina	1-80 %,
adhesivo	1-10 %,
diluyente	10-80 %,
lubricante	1-5 %,
disgregante	1-8 %.

- 10 El adhesivo es povidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Se prefieren la povidona y la hidroximetilcelulosa.

El diluyente es lactosa, xilitol, celulosa microcristalina, dextrina, manitol, sorbitol, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, glucosa, fosfato cálcico, fosfato dicálcico, carbonato de calcio o una mezcla de los mismos.

El lubricante es óxido de silicio, estearato de magnesio, ácido esteárico, octadecilfumarato sódico o dodecilsulfato sódico. Se prefieren el óxido de silicio y el estearato de magnesio.

- 15 El disgregante es polivinilpirrolidona, croscarmelosa, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución, carboximetil almidón sódico medicinal, almidón pregelatinizado o almidón de maíz. Se prefiere la polivinilpirrolidona.

Cuando la FFD cristalina se prepara en forma de gránulos, la composición comprende los componentes y sus porcentajes en peso indicados a continuación:

Dispersión sólida de la FFD cristalina	1-80 %,
adhesivo	1-10 %,
diluyente	10-85 %,
solubilizante	1-6 %,
conservante	0,1-1 %.

- 20 El adhesivo es povidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Se prefieren la povidona y la hidroximetilcelulosa.

El diluyente es lactosa, xilitol, celulosa microcristalina, dextrina, manitol, sorbitol, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, glucosa, fosfato cálcico, fosfato dicálcico, carbonato de calcio o una mezcla de los mismos.

El solubilizante es poloxámero, lecitina, vitamina C, Tween-80, Tween-60, Span-65, aceite de ricino polioxietileno o similares. Se prefiere el poloxámero y Tween-80.

- 25 El conservante es éster p-hidroxibenzoato, ácido benzoico, benzoato sódico, ácido sórbico, bromuro de benzalconio o similares. Se prefiere el éster p-hidroxibenzoato.

Cuando la FFD cristalina se prepara en forma de una suspensión, la composición comprende los componentes y sus porcentajes en peso indicados a continuación:

Dispersión sólida de la FFD cristalina	1-80 %,
agente de suspensión	0,8-8 %,
solubilizante	0,5-6 %,
agente aromatizante	0,1-50 %,
conservante	0,1-1 %.
agua	cantidad restante

- 30 El agente de suspensión es CMC-Na, goma xantana, metilcelulosa, alginato sódico, alginato potásico, HPMC, quitina, goma tragacanto, agar o similares. Se prefiere CMC-Na.

El solubilizante es poloxámero, lecitina, vitamina C, Tween-80, Tween-60, Span-65, aceite de ricino polioxietileno o similares. Se prefieren poloxámero y Tween-80.

El agente aromatizante es sacarosa, aspartamo, glicósidos de esteviol, sacarina sódica o similares. Se prefieren los glicósidos de esteviol y la sacarosa.

El conservante es éster p-hidroxibenzoato, ácido benzoico, benzoato sódico, ácido sórbico, bromuro de benzalconio o similares. Se prefieren los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico.

Cuando la FFD cristalina se prepara en forma de una emulsión, la composición comprende los componentes y sus porcentajes en peso indicados a continuación:

Dispersión sólida de la FFD cristalina	1-80 %,
material semisólido	10-60 %,
emulsionante	1-10 %,
agente de suspensión	1-8 %,
disolvente	cantidad restante

- 5 El material semi-sólido es vaselina, parafina sólida, parafina líquida, ozoquerita, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de palma, aceite de semilla de algodón, silicona, lanolina, laurilsulfato sódico, hexadecanol, octadecanol, celulosa o similares. Se prefieren vaselina, silicona, lanolina, PEG y carbómero.

- 10 El emulsionante es goma tragacanto, gelatina, fosfolípido, almendra, colesterol, mucílago de bletilla, pectina, agar, alginato sódico, metilcelulosa, estearato sódico, estearato potásico, estearato cálcico, oleato sódico, oleato potásico, ácido graso de sorbitán (20, 40, 60, 80, etc.), polisorbato (20, 40, 60, 80, etc.), hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio o similares. Se prefieren goma arábiga, ácido graso de sorbitán y polisorbato.

El agente de suspensión es CMC-Na, goma xantana, metilcelulosa, alginato sódico, alginato potásico, HPMC, quitina, goma tragacanto, gelatina o similares. Se prefiere CMC-Na.

El disolvente es agua, etanol o glicerol o glicol.

- 15 Cuando la FFD cristalina se prepara en forma de una composición semi-sólida, la composición comprende los componentes y sus porcentajes en peso indicados a continuación:

Dispersión sólida de la FFD cristalina	1-80 %,
material semisólido	10-60 %,
solubilizante	0,5-6 %,
agua	cantidad restante

El material semi-sólido es vaselina, parafina sólida, parafina líquida, ozoquerita, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de palma, aceite de semilla de algodón, silicona, lanolina, laurilsulfato sódico, hexadecanol, octadecanol, celulosa o similares. Se prefieren vaselina, silicona, lanolina, PEG y carbómero.

- 20 El solubilizante es poloxámero, lecitina, vitamina C, Tween-80, Tween-60, Span-65, aceite de ricino polioxietileno o similares. Se prefieren poloxámero y Tween-80.

Las composiciones de FFD cristalina de la invención pueden comprender además colorantes, presentes en una cantidad del 0,0001-0,05 % del peso total, en las que los colorantes son pigmentos naturales, pigmentos sintéticos o similares. Se prefieren los pigmentos naturales.

- 25 La presente invención proporciona la preparación y la aplicación de la composición que comprende la FFD cristalina para el tratamiento de la fibrosis de órganos como hígado, riñón, pulmón y similares, y para reducir cicatrices de la piel.

- 30 Cuando las composiciones divulgadas en la presente invención contienen 3-3000 mg de la FFD cristalina, se recomienda la administración de una a tres veces al día para el tratamiento de la fibrosis. Las composiciones comprenden preferiblemente aproximadamente 3-300 mg de la FFD cristalina y más preferiblemente 15-150 mg de la FFD cristalina. Ambas composiciones se administran de una a tres veces al día para el tratamiento de la fibrosis de órganos.

- 35 La administración diaria de las composiciones de FFD cristalina también puede ser utilizada de modo ocasional para algunos pacientes. Por ejemplo, los pacientes, cuya fibrosis ha sido controlada al tomar diariamente la composición de FFD cristalina, pueden evitar una infección adicional gracias a la terapia de mantenimiento. Esta terapia de mantenimiento incluye menos de una administración de la composición de FFD cristalina por semana. Por ejemplo, una administración cada tres o cuatro días es suficiente.

- 40 Con el fin de ampliar la elección del tratamiento y hacer el tratamiento más cómodo para los pacientes, se ha mejorado la disolución de la FFD cristalina para administración oral. Esto garantiza una tasa relativamente estable de disolución del fármaco en el cuerpo del paciente y, por lo tanto, asegura una velocidad de absorción constante del fármaco y una biodisponibilidad relativamente estable. En comparación con las formas farmacéuticas anteriores, tales como la forma de polvo, las composiciones de FFD cristalina de la invención tienen las ventajas siguientes:

1. Debido a la atracción electrostática, la fuerte agregación, los grandes ángulos de reposo y la mala dispersión del polvo de la FFD cristalina, es difícil de dividir el polvo de la FFD cristalina en dosis. Después de preparar las

composiciones a partir del polvo, la división de las composiciones en dosis es exacta y se reduce la contaminación por contacto en el proceso de fabricación y queda mejor garantizada la calidad del producto.

2. La solubilidad en agua de la FFD cristalina es 2,44 ~ 2,55 mg/ml (25 ± 1) °C, (el procedimiento de ensayo es conforme con el "Procedimiento de ensayo para determinar la solubilidad" de la Farmacopea china de 2005, la sección de ejemplo de la segunda parte, de la última línea de la primera página a la primera línea de la segunda), que sigue siendo baja debido a la alta lipofilia. Las composiciones de FFD cristalina de la invención mejoran la lipofilia aumentando la solubilidad en agua significativamente en 20-30 veces. Se puede asegurar que el fármaco puede ser liberado de manera constante después de tomarlo por vía oral. El fármaco se puede mezclar con el entorno interno fácilmente después de la liberación, lo que hace que la absorción del fármaco sea constante, lográndose una biodisponibilidad relativamente estable.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa la estructura monocristalina de la FFD cristalina de la invención.

La figura 2 muestra la celda unidad de la FFD cristalina de la invención.

La figura 3 representa el difractograma de rayos X del polvo de la FFD cristalina de la invención.

La figura 4 representa la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la FFD cristalina de la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustrarán adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1

Se añadió polvo blanco de FFD (0,4 g) a 10 ml de acetato de etilo en un tubo de ensayo de 25 ml. El polvo se disolvió con calentamiento y agitación y después se enfrió. Se obtuvo una solución transparente y clara. Después de la evaporación del acetato de etilo manteniéndolo en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente una semana, se formó un cristal blanco en forma de aguja (0,35 g). La pureza (HPLC) fue del 99,1 % y el rendimiento fue del 88 %.

Las propiedades físicas de la FFD cristalina se analizaron del siguiente modo:

utilizando radiación Cu-K α , su patrón de difracción de rayos X es el mostrado en la figura 3 y comprende picos expresados en grados 2θ de 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.

La curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la FFD cristalina de la invención se muestra en la figura 4 y su temperatura de transición endotérmica era 135,2 °C.

El patrón de difracción de rayos X del monocristal de la FFD cristalina se analizó de la siguiente manera:

se llevaron a cabo experimentos de difracción en un difractómetro de rayos X de monocristal Bruker Smart 1000 CCD con monocromador de grafito en 150 (2) K. Se usó radiación MoK α (0,071073 nm) y los datos se recogieron en modo de exploración $\omega/2\theta$. Los datos se procesaron con el paquete de programas SAINT+ y se corrigieron para los efectos de absorción mediante el uso del programa SADABS. El grupo espacial se determinó mediante la regla de extinción del sistema y se confirmó por los resultados de refinamiento. Todas las estructuras cristalinas se resolvieron con procedimientos directos usando el refinamiento de matriz completa de mínimos cuadrados del programa SHELXS-97. Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones teóricas calculadas.

Su celda unidad pertenece a un sistema monoclinico y tiene un grupo espacial de $P2_1/n$, donde $a = 3,8512(2)$, $b = 20,2535(12)$, $c = 12,1628(6)$ Å, $\beta = 92,850(5)^\circ$ y el volumen de celda cristalina $V = 947,53(9)$ Å³. La estructura de rayos X del monocristal se muestra en la figura 1 y la celda unidad se muestra en la figura 2.

La Tabla 1 muestra los datos obtenidos en el estudio.

Tabla 1. Parte de las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamientos atómicos (U(eq)) de la FFD cristalina.

Átomo	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)

(continuación)

Átomo	x	y	z	U(eq)
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

(Los números en paréntesis son las desviaciones estándar de los últimos dígitos significativos)

Ejemplo 2

- 5 Se añadió polvo blanco de FFD (0,4 g) a 10 ml de etanol en un tubo de ensayo de 25 ml. El polvo se disolvió con calentamiento y agitación y después se enfrió. Se obtuvo una solución transparente y clara. Después de la evaporación del etanol manteniéndolo en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente una semana, se formó un cristal blanco en forma de aguja (0,36 g). La pureza (HPLC) fue del 99,3 % y el rendimiento fue del 90 %.

- 10 Mediante la medición, la FFD cristalina obtenida en este ejemplo fue un cristal blanco en forma de aguja que no contiene agua ni otros disolventes de cristalización. Su celda unidad pertenece a un sistema monoclinico y tiene un grupo espacial de $P2_1/n$, en donde $a = 3,8512(2)$, $b = 20,2535(12)$, $c = 12,1628(6)$ Å, $\beta = 92,850(5)^\circ$, el volumen de celda cristalina $V = 947,53(9)$ Å³.

Ejemplo 3

- 15 Se añadió polvo blanco de FFD (0,4 g) a 10 ml de acetona en un tubo de ensayo de 25 ml. El polvo se disolvió con calentamiento y agitación y después se enfrió. Se obtuvo una solución transparente y clara. Después de la evaporación de la acetona manteniéndolo en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente una semana, se formó un cristal blanco en forma de aguja (0,32 g). La pureza (HPLC) fue del 98,6 % y el rendimiento fue del 85 %.

Mediante la medición, la FFD cristalina obtenida en este ejemplo es un cristal blanco en forma de aguja que no

contiene agua ni otros disolventes de cristalización. Su celda unidad pertenece a un sistema monoclinico y tiene un grupo espacial de $P2_1/n$, en la que $a = 3,8512(2)$, $b = 20,2535(12)$, $c = 12,1628(6)$ Å $\beta = 92,850(5)^\circ$, el volumen de celda cristalina $V = 947,53(9)$ Å³.

Ejemplo 4

- 5 La dispersión sólida de FFD cristalina en este ejemplo comprendía la FFD cristalina, poloxámero, glicol y material base polimérico PEG4000, en la que su relación en peso era 1:0,2:0,2:5.

El procedimiento de preparación fue el procedimiento de fusión: se calentó primero PEG4000 hasta obtener una masa fundida a 90 °C. A continuación, se mezclaron la FFD cristalina, el poloxámero y el glicol y se añadieron a PEG4000. A continuación, la mezcla se solidificó por enfriamiento rápido en 20 minutos a 35 °C. Finalmente, la
10 mezcla se liofilizó dando un polvo.

Medición de la solubilidad: el exceso de la dispersión sólida de la FFD cristalina se introdujo en una botella en forma de cono con un tapón. A continuación, se añadieron 100 ml de agua purificada, la solución se agitó a una temperatura constante de 25 °C y 37 °C por separado durante 48 horas. Los sobrenadantes filtrados se diluyeron y sus concentraciones se midieron tres veces para cada muestra. Después de la medición, la solubilidad de la
15 dispersión sólida de la FFD cristalina fue de $52,2 \pm 1,56$ mg/ml a 25 °C y $64,1 \pm 1,77$ mg/ml a 37 °C. La solubilidad en agua de la FFD cristalina en bruto medida con el mismo procedimiento fue $2,44 \sim 2,55$ mg/ml (25 °C) y $3,14 \sim 3,16$ mg/ml (37°C).

Ejemplo 5

- 20 El procedimiento de preparación fue el mismo que en el Ejemplo 4, excepto que la dispersión sólida de la FFD cristalina comprendía la FFD cristalina, Tween-80 y PVP10000, en la que su relación en peso era 1:0,1:4.

El procedimiento para la medición de la solubilidad fue el mismo que en el Ejemplo 4. La solubilidad de la dispersión sólida de la FFD cristalina fue $54,3 \pm 1,68$ mg/ml a 25 °C y $78,6 \pm 1,64$ mg/ml a 37 °C.

Ejemplo 6

- 25 El procedimiento de preparación fue el mismo que en el Ejemplo 4, excepto que la dispersión sólida de la FFD cristalina comprendía la FFD cristalina, aceite de ricino polioxi-etileno, glicerol y goma xantana, en la que su relación en peso era de 1:0,5:0,5:10.

El procedimiento para la medición de la solubilidad fue el mismo que el del Ejemplo 4. La solubilidad de la dispersión sólida de la FFD cristalina fue $48,9 \pm 1,88$ mg/ml a 25 °C y $62,0 \pm 1,81$ mg/ml a 37 °C.

Ejemplo 7

- 30 La dispersión sólida de la FFD cristalina en este ejemplo comprendía la FFD cristalina, lecitina y PEG12000, en la que su relación en peso era de 1:0,3:7.

El procedimiento de preparación fue el procedimiento con disolvente: se añadieron FFD cristalina, lecitina y PEG 12000 a etanol y luego el etanol se evaporó a 60 °C usando un evaporador rotatorio.

- 35 El procedimiento para la medición de la solubilidad fue el mismo que el del Ejemplo 4. La solubilidad de la dispersión sólida de la FFD cristalina fue $49,9 \pm 1,58$ mg/ml a 25 °C y $63,2 \pm 1,78$ mg/ml a 37 °C.

Ejemplo 8

La dispersión sólida de la FFD cristalina en este ejemplo comprendía la FFD cristalina, Tween-40 y PEG600, en la que su relación en peso era de 1:0,4:7.

- 40 El procedimiento de preparación fue el procedimiento de dispersión superficial: la FFD cristalina se mezcló con Tween-40 y PEG600 y a continuación la mezcla se fragmentó dando un polvo.

El procedimiento para determinar la solubilidad fue el mismo que el del Ejemplo 4. La solubilidad de la dispersión sólida de la FFD cristalina fue $49,1 \pm 1,66$ mg/ml a 25 °C y $62,3 \pm 1,73$ mg/ml a 37 °C.

Ejemplo 9

- 45 La dispersión sólida de la FFD cristalina en este ejemplo comprendía la FFD cristalina, 12-hidroxiestearato de polietilenglicol de litio y poloxámero 188, en la que su relación en peso era de 1:0,1:4.

El procedimiento de preparación fue el procedimiento de fusión en disolvente: la FFD cristalina se disolvió primero en una pequeña cantidad de acetona y a continuación se añadió al poloxámero fundente 188 a 53 °C. La mezcla se evaporó con un evaporador rotatorio a 60 °C durante 0,5 horas y a continuación se vertió rápidamente en una placa de acero inoxidable a -20 °C, congelada previamente y enfriada durante 0,5 horas. Se extrajo y se secó en vacío

durante 24 horas a temperatura ambiente.

El procedimiento para la medición de la solubilidad fue el mismo que el del Ejemplo 4. La solubilidad de la dispersión sólida de la FFD cristalina fue $52,6 \pm 1,93$ mg/ml a 25 °C y $76,5 \pm 1,78$ mg/ml a 37 °C.

Ejemplo 10

- 5 Se prepararon cápsulas de 25 mg de fluorofenidona a partir de la dispersión sólida de la FFD cristalina del Ejemplo 4. Los componentes fueron como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por cápsula
Dispersión sólida de la FFD cristalina	12,50	25 mg
Celulosa microcristalina	40,00	80 mg
Lactosa	30,00	60 mg
Povidona	4,00	8 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	10,00	20,0 mg
Estearato de magnesio	0,90	1,8 mg
Sílice	2,0	4,0 mg
Agua purificada	Cantidad restante	Cantidad restante
total	100,00	200,00 mg

El proceso de preparación de la cápsula fue el siguiente:

- 10 1. Preparación del adhesivo: se añadió la cantidad de povidona prescrita a agua purificada y a continuación se agitó con calentamiento para disolverla.
2. Mezclado: se tamizaron por separado las cantidades prescritas de la dispersión sólida de la FFD cristalina, celulosa microcristalina, lactosa e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y se mezclaron uniformemente mediante el procedimiento de dilución geométrica.
- 15 3. Granulación: se añadió el adhesivo preparado y se agitó dando un material blando, se prepararon gránulos húmedos usando un tamiz de malla 20.
4. Secado y granulación: los gránulos húmedos preparados se secaron a 55 °C durante aproximadamente 3,5 horas y los gránulos se prepararon usando un tamiz de malla 18.
5. Mezclado total: se añadieron los excipientes restantes a los gránulos secos y a continuación se mezclaron uniformemente.
- 20 6. División de la carga: en cada cápsula se incluyó una cantidad de 200 mg.

Ejemplo 11

El proceso de preparación de las cápsulas de 50 mg de fluorofenidona fue el mismo que el del Ejemplo 10, excepto para los componentes como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por cápsula
Dispersión sólida de la FFD cristalina	25,00	50 mg
Almidón pregelatinizado	28,00	56 mg
Lactosa	30,00	60 mg
Povidona	4,00	8 mg
Povidona reticulante	10,00	20,0 mg
Sílice	1,50	3,00 mg
Agua purificada	Cantidad restante	Cantidad restante
Total	100,00	200,00 mg

Ejemplo 12

- 25 El proceso de preparación de las cápsulas de 100 mg de fluorofenidona fue el mismo que el del Ejemplo 10, excepto

para los componentes como se indica a continuación:

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por cápsula
Dispersión sólida de la FFD cristalina	50,00	100 mg
Celulosa microcristalina	10,00	20 mg
Lactosa	20,00	40 mg
Povidona	5,00	10 mg

(continuación)

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por cápsula
Povidona reticulante	6,00	12 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	8,00	16 mg
Polvos de talco	0,9	1,8 mg
Agua purificada	Cantidad restante	Cantidad restante
Total	100,00	200,00 mg

Ejemplo 13

5 Los comprimidos de 25 mg de flurofenidona se prepararon a partir de la dispersión sólida de la FFD cristalina del Ejemplo 5, los componentes fueron como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por comprimido
Dispersión sólida de la FFD cristalina	75,00	150 mg
Celulosa microcristalina	10,00	20 mg
Lactosa	10,00	20 mg
Povidona	3,00	6 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,50	3 mg
Estearato de magnesio	0,5	1 mg
Agua purificada	Cantidad restante	Cantidad restante
Total	100,00	200,00 mg

El proceso de preparación de los comprimidos de flurofenidona en este ejemplo fue el siguiente:

1. Preparación del adhesivo: se añadió la cantidad de povidona prescrita a agua purificada y a se agitó con calentamiento para disolverla.
- 10 2. Mezclado: se tamizaron por separado las cantidades prescritas de la dispersión sólida de la FFD cristalina, celulosa microcristalina, lactosa e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y se mezclaron a continuación uniformemente mediante el procedimiento de dilución geométrica.
3. Granulación: se añadió el adhesivo preparado y se agitó dando un material blando, se prepararon gránulos húmedos usando un tamiz de malla 20.
- 15 4. Secado y granulación: los gránulos húmedos preparados se secaron a 55 °C durante aproximadamente 3 horas y los gránulos se prepararon usando un tamiz de malla 18.
5. Mezclado total: se añadieron los excipientes restantes a los gránulos secos y a continuación se mezclaron uniformemente. Se determinó la cantidad de producto semifinal
6. Formación de comprimidos: compresión en 200 mg por comprimido.

Ejemplo 14

20 El proceso de preparación de los comprimidos de 100 mg de flurofenidona fue el mismo que el del Ejemplo 13, excepto para los componentes como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por comprimido
Dispersión sólida de la FFD cristalina	50,00	100 mg
Almidón pregelatinizado	20,00	40 mg

Lactosa	25,00	50 mg
Povidona	3,00	6 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,50	3 mg
Estearato de magnesio	0,5	1 mg
Agua purificada	Cantidad restante	Cantidad restante
Total	100,00	200,00 mg

Ejemplo 15

El proceso de preparación de los comprimidos de 450 mg de flurofenidona de fue el mismo que el del Ejemplo 13, excepto para los componentes como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por comprimido
Dispersión sólida de la FFD cristalina	25,00	50 mg
Celulosa microcristalina	30,00	60 mg
Lactosa	15,00	30 mg
Povidona	3,00	6 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,50	3 mg
Polvos de talco	0,5	1 mg
Agua purificada	Cantidad restante	Cantidad restante
Total	100,00	200,00 mg

5 **Ejemplo 16**

Los gránulos de 150 mg de flurofenidona se prepararon a partir de la dispersión sólida de la FFD cristalina del Ejemplo 5, los componentes fueron como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por bolsa
Dispersión sólida de la FFD cristalina	15,00	150 mg
Sacarosa	66,00	660 mg
Pulpa de sacarosa con un contenido de sacarosa al 10 %	10,00	100 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	6,00	60 mg
Poloxámero	2,50	25 mg
Benzoato sódico	0,5	5 mg
Agua purificada	Cantidad restante	Cantidad restante
Total	100,00	1000,00 mg

El proceso de preparación de los gránulos de flurofenidona en este ejemplo fue como sigue:

- 10 1. Preparación del adhesivo: se añadió la cantidad de sacarosa prescrita a agua purificada y se agitó con calentamiento para obtener un jarabe de azúcar al 10 %.
2. Mezclado: se tamizaron por separado las cantidades prescritas de la dispersión sólida de la FFD cristalina, sacarosa e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y se mezclaron a continuación uniformemente mediante el procedimiento de dilución geométrica.
- 15 3. Granulación: se añadió el adhesivo preparado y se agitó dando un material blando, se prepararon gránulos húmedos usando un tamiz de malla 20.
4. Secado y granulación: los gránulos húmedos preparados se secaron a 55 °C durante aproximadamente 4 horas, los cuales se tamizaron usando un tamiz de malla 12 a un tamiz de malla 40.
5. Mezclado total: se añadieron los excipientes restantes a los gránulos secos y se mezclaron uniformemente. Se determinó la cantidad de producto semifinal

6. División de la carga: división de la carga con una lámina de complejo a prueba de luz en 1 g por bolsa.

Ejemplo 17

El procedimiento de preparación de los gránulos de 100 mg de fluorofenidona fue el mismo que el del Ejemplo 16, excepto para los componentes como se indica a continuación.

5

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por bolsa
Dispersión sólida de la FFD cristalina	10,00	100 mg
Sacarosa	68,00	680 mg
Pulpa de sacarosa con un contenido de sacarosa al 10 %	10,00	100 mg
Carboximetilcelulosa sódica	8,00	80 mg
Poloxámero	3,50	35 mg
Benzoato sódico	0,5	5 mg
Agua purificada	Cantidad restante	Cantidad restante
Total	100,00	1000,00 mg

Ejemplo 18

El proceso de preparación de los comprimidos de 50 mg de fluorofenidona fue el mismo que el del Ejemplo 16, excepto para los componentes como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por bolsa
Dispersión sólida de la FFD cristalina	5,00	50 mg
Sacarosa	72,00	720 mg
Pulpa de sacarosa con un contenido de sacarosa al 10 %	10,00	100 mg
Carboximetilcelulosa sódica	8,00	80 mg
Poloxámero	4,20	42 mg
Benzoato sódico	0,80	8 mg
Agua purificada	Cantidad restante	Cantidad restante
Total	100,00	1000,00 mg

Ejemplo 19

10 Se preparó una suspensión de 150 mg de fluorofenidona a partir de la dispersión sólida de la FFD cristalina del Ejemplo 6, los componentes fueron como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por frasco
Dispersión sólida de la FFD cristalina	15,00	1500 mg
CMC-Na	1,00	100 mg
Goma tragacanto	0,50	50 mg
Tween-80	1,00	100 mg
Glucósidos de esteviol	0,10	10 mg
Benzoato sódico	0,50	50 mg
Agua purificada	81,90	8190 mg
Total	100,00	10000 mg

El procedimiento de preparación fue el siguiente:

las cantidades prescritas de CMC-Na y goma tragacanto se añadieron a 1000 mg de agua purificada y se dejó hinchar durante la noche para obtener el líquido A.

15 La cantidad prescrita de FFD cristalina se humedeció con la cantidad prescrita de Tween-80. Se añadió una pequeña cantidad de agua y de líquido A y se mezclaron a fondo. A continuación, se añadió a la mezcla la cantidad prescrita de benzoato sódico y de glicósidos de esteviol y seguidamente se añadió agua purificada hasta alcanzar el

peso total de 10000 mg. La suspensión de fluorofenidona se obtuvo tras esterilización y llenado en el frasco.

Ejemplo 20

El proceso de preparación de una suspensión de 100 mg de fluorofenidona fue el mismo que el del Ejemplo 19, excepto para los componentes como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por frasco
Dispersión sólida de la FFD cristalina	10,00	1000 mg
CMC-Na	0,80	80 mg
Goma tragacanto	0,50	50 mg
Tween-80	0,80	80 mg
Glucósidos de esteviol	0,10	10 mg
Benzoato sódico	0,50	50 mg
Agua purificada	87,30	8730 mg
Total	100,00	10000 mg

5 Ejemplo 21

El proceso de preparación de una suspensión de 50 mg de fluorofenidona fue el mismo que el del Ejemplo 19, excepto para los componentes como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por frasco
Dispersión sólida de la FFD cristalina	10,00	1000 mg
CMC-Na	0,60	60 mg
Goma tragacanto	0,50	50 mg
Tween-80	0,60	60 mg
Glucósidos de esteviol	0,10	10 mg
Benzoato sódico	0,50	50 mg
Agua purificada	87,70	8770 mg
Total	100,00	10000 mg

Ejemplo 22

10 Se preparó una emulsión de 150 mg de fluorofenidona a partir de la dispersión sólida de la FFD cristalina del Ejemplo 7, los componentes fueron como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por frasco
Dispersión sólida de la FFD cristalina	15,00	1500 mg
Aceite de soja	15,00	1500 mg
Glicérido caprílico / cáprico	15,00	1500 mg
Fosfolípido	6,00	600 mg
Goma tragacanto	0,20	20 mg
Glicerol	4,00	400 mg
Glicol	4,00	400 mg
Silicio orgánico	0,60	60 mg
Agua purificada	40,20	4020 mg
Total	100,00	10000 mg

El procedimiento de preparación fue el siguiente:

La cantidad prescrita de goma tragacanto se añadió a 1000 mg de agua purificada y se dejó hinchar durante la noche.

Se mezclaron las cantidades prescritas de FFD cristalina, aceite de soja, glicérido caprílico/cáprico y fosfolípido y se

calentaron a 60 °C. Se preparó como la fase oleosa.

Se añadió a agua sucesivamente la cantidad prescrita de glicerol, glicol, solución de goma tragacanto y silicio orgánico y se agitó hasta la disolución completa y la obtención de un líquido uniforme. Se preparó como la fase acuosa.

- 5 La fase oleosa se agitó primero en un emulsionante y dispersante de alto cizallamiento y a continuación se añadió lentamente la fase acuosa. La velocidad se controló a 10.000 RPM. La mezcla se sometió a cizallamiento durante 10 minutos para formar un líquido lechoso opaco que era la emulsión de fluorofenidona.

Ejemplo 23

Los componentes de una emulsión de fluorofenidona 100 mg fueron como se indica a continuación:

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por frasco
Dispersión sólida de la FFD cristalina	10,00	1000 mg
Aceite de soja	10,00	1000 mg
Glicérido caprílico / cáprico	12,00	1200 mg
Fosfolípido	4,00	400 mg
Goma tragacanto	0,20	20 mg
Glicerol	4,00	400 mg
Glicol	4,00	400 mg
Silicio orgánico	0,60	60 mg
Agua purificada	55,20	5520 mg
Total	100,00	10000 mg

- 10 El procedimiento de preparación fue el siguiente:

La cantidad prescrita de goma tragacanto se añadió a 1000 mg de agua purificada y se dejó hinchar durante la noche.

Se mezclaron las cantidades prescritas de FFD cristalina, aceite de soja, glicérido caprílico/cáprico y fosfolípido y se calentaron a 60 °C. Se preparó como la fase oleosa.

- 15 Se añadió a agua sucesivamente con agitación la cantidad prescrita de glicerol, glicol, solución de goma tragacanto y silicio orgánico. La mezcla se agitó hasta la disolución completa y la obtención de un líquido uniforme. Se preparó como la fase acuosa.

- 20 La fase oleosa se agitó primero en un emulsionante y dispersante con alto cizallamiento y a continuación se añadió lentamente la fase acuosa. La velocidad se controló a 10.000 RPM. La mezcla se sometió a cizallamiento durante 8 minutos para formar un líquido lechoso opaco que era la emulsión de fluorofenidona.

Ejemplo 24

Los componentes de una emulsión de 50 mg de fluorofenidona fueron como se indica a continuación:

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por frasco
Dispersión sólida de la FFD cristalina	5,00	500 mg
Aceite de soja	5,00	1000 mg
Glicéridos caprílico / cáprico	10,00	1000 mg
Fosfolípido	3,00	300 mg
Goma tragacanto	0,20	20 mg
Glicerol	4,00	400 mg
Glicol	4,00	400 mg
Silicio orgánico	0,60	60 mg
Agua purificada	68,20	6820 mg
Total	100,00	10000 mg

El procedimiento de preparación fue el siguiente:

La cantidad prescrita de goma tragacanto se añadió a 1000 mg de agua purificada y se dejó hinchar durante la noche.

Se mezclaron las cantidades prescritas de FFD cristalina, aceite de soja, glicérido caprílico/cáprico y fosfolípido y se calentaron a 60 °C. Se preparó como la fase oleosa.

- 5 Se añadió a agua sucesivamente con agitación la cantidad prescrita de glicerol, glicol, solución de goma tragacanto y silicio orgánico. La mezcla se agitó hasta la disolución completa y la obtención de un líquido uniforme. Se preparó como la fase acuosa.

10 La fase oleosa se agitó primero en un emulsionante y dispersante con alto cizallamiento y a continuación se añadió lentamente la fase acuosa y la velocidad se controló a 10.000 RPM. La mezcla se sometió a cizallamiento durante 8 minutos para formar un líquido lechoso opaco que era la emulsión de fluorofenidona.

Ejemplo 25

Se preparó fluorofenidona semisólida de 150 mg a partir de la dispersión sólida de la FFD cristalina del Ejemplo 8, los componentes fueron como se indica a continuación.

Componente	Porcentaje % (p/p)	peso/por frasco
Dispersión sólida de la FFD cristalina	15,00	1500 mg
Vaselina	10,00	1000 mg
Lanolina	15,00	1500 mg
Carbómero	10,00	1000 mg
PEG4000	15,00	1500 mg
Agua purificada	45,00	4500 mg
Total	100,00	10000,00 mg

El procedimiento de preparación fue el siguiente:

- 15 La FFD cristalina se fragmentó en polvo y se tamizó; se añadió la cantidad prescrita de vaselina y se mezcló uniformemente para obtener la mezcla A.

Se mezclaron a fondo la cantidad prescrita de lanolina, carbómero, PEG4000 y agua para obtener la mezcla B.

Las mezclas A y B se mezclaron uniformemente, se esterizaron y se introdujeron en el frasco para obtener la fluorofenidona semisólida.

20 Ejemplo 26

El proceso de preparación fue el mismo que en el Ejemplo 25, excepto para los componentes de una preparación de fluorofenidona semi-sólida de 100 mg que fue de la siguiente manera:

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por frasco
Dispersión sólida de la FFD cristalina	10,00	1000 mg
Vaselina	10,00	1000 mg
Lanolina	15,00	1500 mg
Carbómero	10,00	1000 mg
PEG4000	15,00	1500 mg
Agua purificada	50,00	5000 mg
Total	100,00	10000,00 mg

Ejemplo 27

- 25 El proceso de preparación de fluorofenidona semisólida de 50 mg fue el mismo que el del Ejemplo 25, excepto para los componentes como se indica a continuación.

Componentes	Porcentaje % (p/p)	peso/por frasco
Dispersión sólida de la FFD cristalina	5,00	500 mg
Vaselina	10,00	1000 mg
Lanolina	15,00	1500 mg

Carbómero	10,00	1000 mg
PEG4000	15,00	1500 mg
Agua purificada	55,00	5500 mg
Total	100,00	10000,00 mg

Viabilidad industrial

5 La presente invención proporciona un compuesto de piridona cristalina, que es un cristal blanco en forma de aguja que no contiene agua ni otros disolventes de cristalización. Su celda unidad pertenece a un sistema monoclinico y tiene un grupo espacial de $P2_1/n$, en donde $a = 3,8512(2)$, $b = 20,2535(12)$, $c = 12,1628(6)$ Å $\beta = 92,850(5)^\circ$ y el volumen de célula cristalina $V = 947,53(9)$ Å³.

10 La FFD cristalina de la invención tiene las propiedades necesarias para preparar o fabricar a gran escala composiciones para tratamiento. La FFD cristalina de la invención también tiene un punto de fusión bueno y buena fluidez y densidad a granel, lo que hace que sea más fácil de preparar y fabricar las composiciones que contienen la FFD cristalina. La presente invención puede eliminar o minimizar los subproductos generados durante el proceso de síntesis de la fabricación de la FFD, en donde la pureza es de al menos aproximadamente el 98 % (p/p). Se puede utilizar para el tratamiento de la fibrosis de órganos como hígado, riñón, pulmón y similares y para reducir cicatrices de la piel.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina, **caracterizada por** ser un cristal blanco en forma de aguja que no contiene agua ni disolvente de cristalización y por tener el cristal en el grupo espacial monoclinico P2₁/n con parámetros de celda unidad: a = 3,8512(2), b = 20,2535(12), c = 12,1628(6)Å, β = 92,850 (5)° y el volumen de celda V = 947,53(9) Å³.
2. La 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina de la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en grados 2θ de 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 y 47,1.
- 10 3. La 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizada porque** su temperatura de transición endotérmica es 135,2 °C.
4. Un procedimiento para preparar la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado por** disolver primero la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona en un disolvente orgánico y formar la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina tras evaporar el disolvente orgánico manteniéndolo en reposo.
- 15 5. El procedimiento de preparación de la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina según la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico es acetato de etilo, metanol, etanol o acetona.
6. Una dispersión sólida de la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina, **caracterizada por** comprender la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, un solubilizante y un material base polimérico, en la que su relación en peso es de 1:0,1-0,5:4-10.
- 20 7. La dispersión sólida de la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina de la reivindicación 6, **caracterizada por** comprender además un co-disolvente, que está presente en una cantidad de 0,1-0,5 veces en peso con respecto al peso de la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina.
8. La dispersión sólida de la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina de la reivindicación 6 ó 7, en la que el agente solubilizante es dodecilsulfato sódico, vitamina C, Tween-20, Tween-21, Tween- 40, Tween-60, Tween-61, Tween-65, Tween-80, Tween-81, Tween-85, Tween-120, Myrij, Brij, poloxámero, glicérido caprílico/cáprico, 12-hidroxiestearato de polietilenglicol de litio, éster del ácido esteárico polioxietileno, aceite de ricino polioxietileno, aceite de ricino polioxietileno hidrogenado o lecitina.
- 25 9. La dispersión sólida de la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en la que el material base polimérico es PEG4000, PEG6000, goma xantana, PEG12000, PEG20000, PVPK90, PVP10000, PVP40000 o poloxámero 188.
- 30 10. La 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en el tratamiento de fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis de otros órganos o para su uso en la reducción de las cicatrices de la piel.
- 35 11. La dispersión sólida de la 1-(3-fluorofenil)-5-metil-2-(1H)-piridona cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 6-9 para su uso en el tratamiento de fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis de otros órganos o para su uso en la reducción de las cicatrices de la piel.

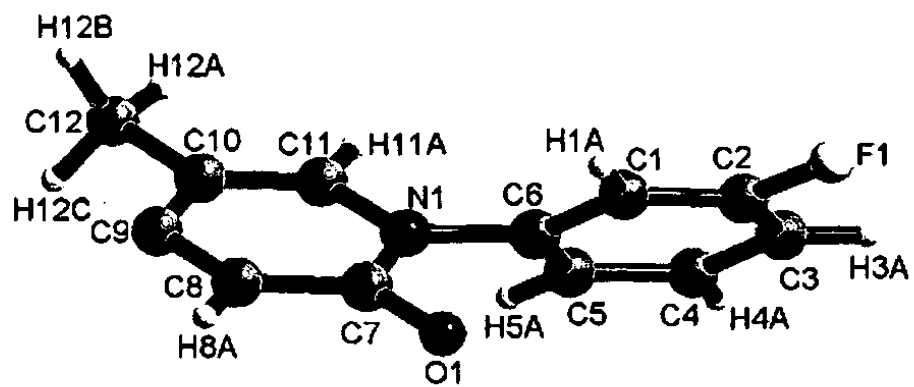


Fig. 1

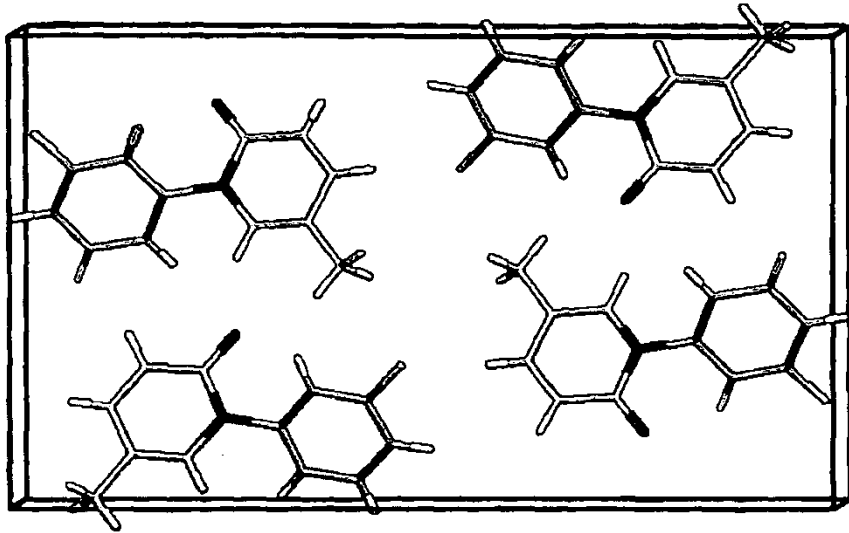


Fig. 2

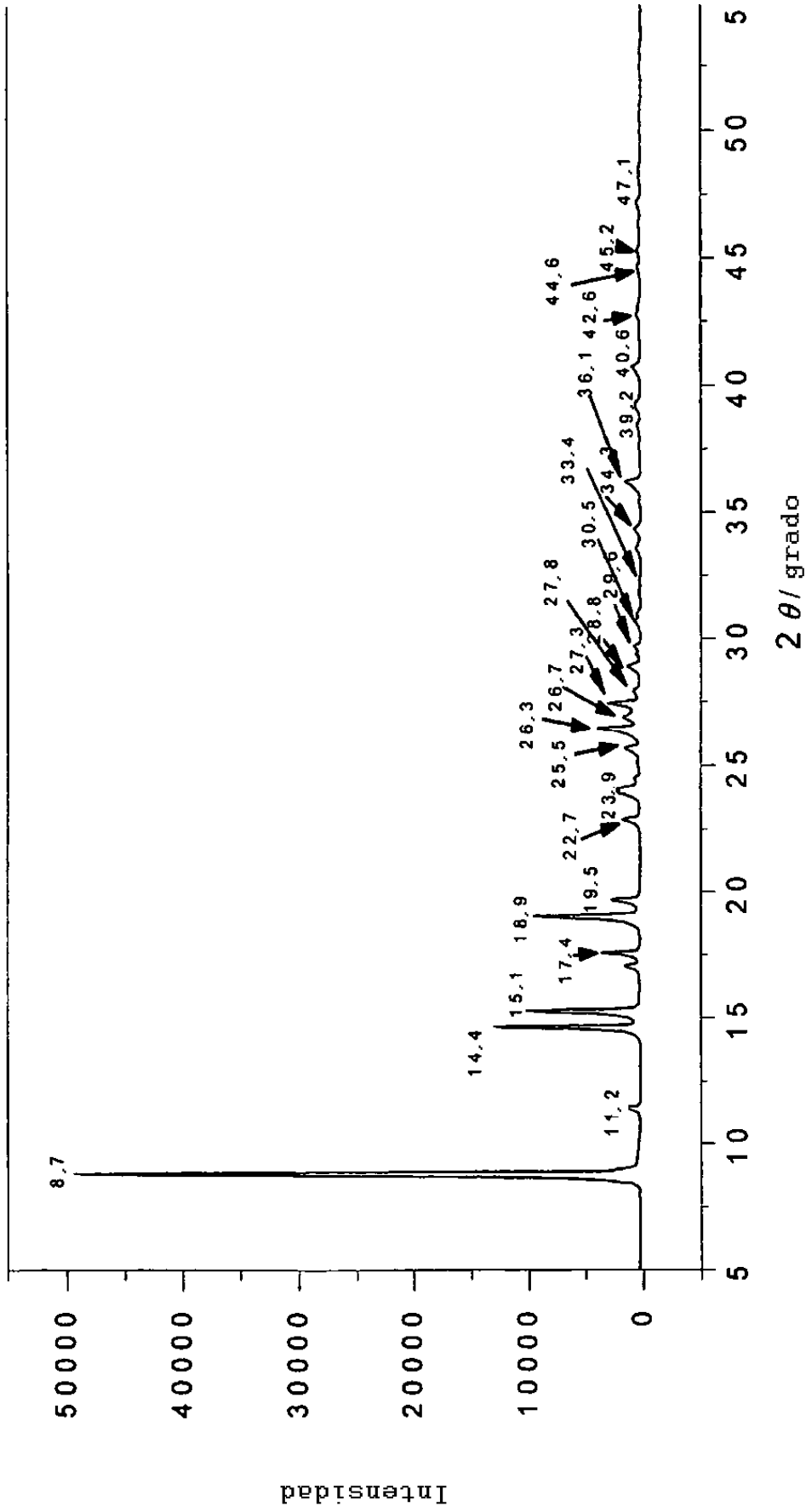


Fig. 3

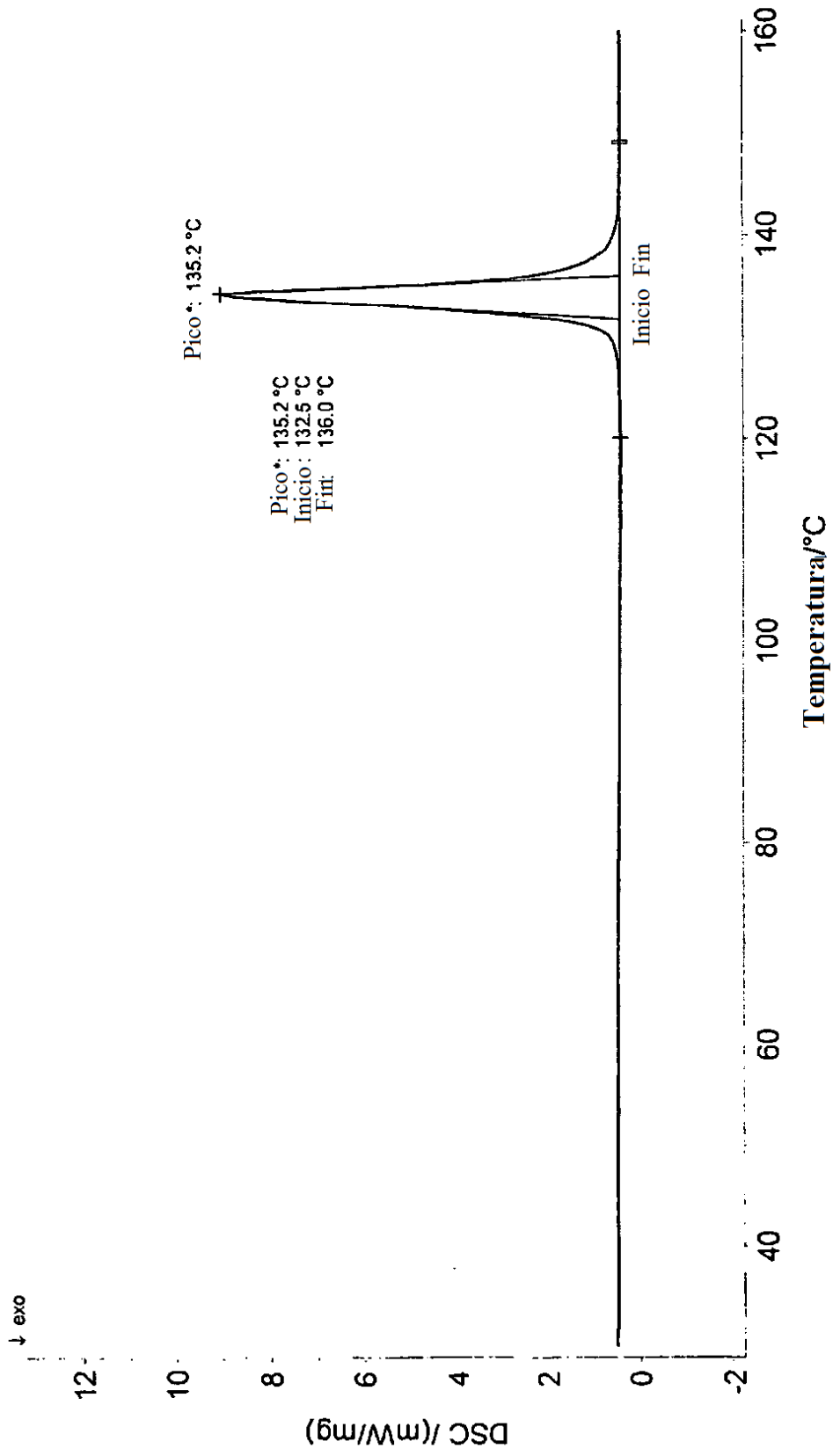


Fig. 4