



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101330919 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 05

(21) 申请号 200680047611. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006. 12. 18

A61K 31/505 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 3/06 (2006. 01)

P200500344 2005. 12. 20 SI

A61P 9/10 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

审查员 黄嘉

2008. 06. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/012180 2006. 12. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02007/071357 EN 2007. 06. 28

(73) 专利权人 力奇制药公司

地址 斯洛文尼亚卢布尔雅那

(72) 发明人 M·T·杰克里克 K·纳沃斯尼科

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 1 页

(54) 发明名称

包 含 (E)-7-[4-(4- 氟 苯 基)-6- 异丙基 -2-[甲 基 (甲 磺 酰 基) 氨 基] 嘧啶 -5- 基]-(3R, 5S)-3, 5- 二羟基庚 -6- 烯酸的药物组合物

(57) 摘要

应用起稳定作用从而阻止降解产物 (内酯和氧化产物) 形成的物质, 开发了用于口服使用的 (E)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-[甲基 (甲磺酰基) 氨基] 嘧啶 -5- 基]-(3R, 5S)-3, 5- 二羟基庚 -6- 烯酸或其药学上可接受的盐的化学稳定制剂, 例如片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂。

1. 药物组合物,该药物组合物包含硅化微晶纤维素、(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸或其药学上可接受的盐和玉米淀粉,它们的重量比为 10 : 3-4 : 1-2。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物,该药物组合物包含最高至 5%的至少一种选自滑石粉和山嵛酸甘油酯的润滑剂。

3. 药物组合物,该药物组合物包含 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸或其药学上可接受的盐、硅化微晶纤维素、玉米淀粉、乳糖、滑石粉、胶体二氧化硅、山嵛酸甘油酯和硬脂富马酸钠,它们的重量比为 10 : 20-30 : 10-17 : 50-60 : 1-3 : 0-0.6 : 0-2 : 0-1。

4. 药物组合物,该药物组合物包含 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸半钙盐、乳糖、硅化微晶纤维素和玉米淀粉。

5. 根据权利要求 4 的药物组合物,该药物组合物另外包含至少一种选自滑石粉或胶体二氧化硅的助流剂。

6. 根据权利要求 4 或 5 的药物组合物,该药物组合物另外包含至少一种选自硬脂富马酸钠或山嵛酸甘油酯的润滑剂。

7. 根据权利要求 1 或 4 的药物组合物,其中所述组合物的水溶液或分散体的 pH 在 6-8 之间,这是通过将一片含 40mg 治疗剂的片剂分散在 40ml 水中并采用玻璃电极 pH 计测得的。

8. 制备包含重量比为 10 : 3-4 : 1-2 的硅化微晶纤维素、(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸或其药学上可接受的盐和玉米淀粉的药物组合物的方法,其特征在于该方法包括以下步骤:

a) 将 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸或其药学上可接受的盐与赋形剂混合并过筛,以获得均匀混合物,所述赋形剂包括硅化微晶纤维素和玉米淀粉;

b) 任选将粉末混合物制粒;

c) 使粉末混合物或颗粒与润滑剂混合;

d) 将粉末混合物或颗粒压成片剂;

e) 任选将前面步骤中制备的片剂包衣。

9. 制备包含 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸的半钙盐的药物组合物的方法,其特征在于该方法包括以下步骤:

a) 干法混合 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸的半钙盐和赋形剂混合物,其中所述赋形剂混合物包含乳糖、硅化微晶纤维素和玉米淀粉;

b) 任选在其中混合其它赋形剂;

c) 在其中混合选自硬脂富马酸钠或山嵛酸甘油酯的润滑剂;

d) 将制得的粉末混合物压成片剂;

e) 任选将前面步骤中制备的片剂包衣。

10. 根据权利要求 9 的方法,其中相对最终组合物重量计,下列物质的按重量计算的量为:

(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸半钙盐:5-20%;

乳糖:40-60%;

硅化微晶纤维素:20-30%;和

玉米淀粉:1-25%。

11. 硅化微晶纤维素和玉米淀粉用于稳定包含 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸半钙盐的药物组合物的用途。

12. 根据权利要求 11 的用途,其中所述硅化微晶纤维素和玉米淀粉共同占药物组合物重量的 10-70%。

13. 根据权利要求 11 或 12 的用途,其中所述组合物的水溶液或分散体的 pH 在 6-8 之间,这是通过将一片含 40mg 治疗剂的片剂分散在 40ml 水中并采用玻璃电极 pH 计测得的。

14. 根据权利要求 1-7 中任意一项的药物组合物在制备治疗高胆固醇血症、高脂蛋白血症和动脉粥样硬化的药物中的用途。

15. 根据权利要求 1 和 4 的药物组合物,该药物组合物含有 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸或其药学上可接受的盐,

其特征在于:将其贮存在初级包装中、在 40℃和 75%相对湿度下进行 6 个月的稳定性实验,它含有经 HPLC 测定的少于 0.5%的 N-{4-(4-氟苯基)-5-[2-(4-羟基-6-氧代-四氢吡喃-2-基)-乙基]-6-异丙基-嘧啶-2-基}-N-甲基-甲磺酰胺和经 HPLC 测定的少于 0.05%的 7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-3-羟基-5-氧代-庚-6-烯酸。

16. 根据权利要求 15 的药物组合物,其中经 HPLC 测定的%指相对于 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸或其药学上可接受的盐的量的百分数。

包含 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸的
药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含有 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸或其药学上可接受的盐(在下文中称之为“治疗剂”)、尤其是半钙盐的药物组合物,属于药物制剂领域。

背景技术

[0002] 所述治疗剂是专利 EP 521471 公开的一种 3-羟基-3-甲基戊二酰(HMG)辅酶 A(CoA)还原酶抑制剂,配制成药物组合物(制成药物),其能够用于治疗高胆固醇血症、高脂蛋白血症和动脉粥样硬化。与原料治疗剂相关的或配制成组合物存在的主要问题是治疗剂特别容易降解。形成的主要降解产物(从专利 US 6548513 中获知)是内酯(N-{4-(4-氟苯基)-5-[2-(4-羟基-6-氧代-四氢吡喃-2-基)-乙基]-6-异丙基-嘧啶-2-基}-N-甲基-甲磺酰胺)和氧化产物(7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-3-羟基-5-氧代-庚-6-烯酸)。并且,当暴露于光照下时,治疗剂降解成两个非对映异构的环状产物,如专利 US 2005/0187234A1 所述。所提到的在潮湿、酸性、氧气和光照条件下的治疗剂降解对于制备在常规贮存条件下足够稳定的药物制剂是个挑战。

[0003] 治疗剂或化学相似化合物(尤其属于 HMG-CoA 还原酶抑制剂的化合物)的稳定,可以通过控制制剂中 pH 值(加入例如碳酸盐或碳酸氢盐的组分)和向组合物中加入起稳定作用的无机盐(特别是磷酸钙)实现。也可以应用抗氧化剂例如丁化羟基甲苯阻止治疗剂氧化。另外可任选应用氨基糖来稳定药物组合物。当前以 Crestor 名称上市的治疗剂的药物组合物包含:5mg、10mg、20mg 或 40mg 治疗剂;作为起稳定作用的无机盐的磷酸钙;以及以下非活性成分:微晶纤维素、乳糖一水合物、交联聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、甘油三乙酸酯、二氧化钛、黄氧化铁和红氧化铁。

附图说明

[0004] 附图表示:主要降解产物(治疗剂的内酯形式,用 HPLC 测定)的量的比较,所述降解产物是在进行加速稳定性试验(按 ICH 指南规定的条件进行:40℃,相对湿度 75%,贮存于初级包装(primary package)中)的对应于当前市售制剂的组合物和本发明的组合物中形成的。Y 轴表示形成的降解产物(内酯)百分含量(%),X 轴表示以月为单位的时间。

发明内容

[0005] 一方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸或其药学上可接受的盐,其特征在于该药物组合物含有经 HPLC 测定的少于 0.05% 的

7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-3-羟基-5-氧代-庚-6-烯酸。

[0006] 另一方面,本发明是一种包含治疗剂的药物组合物,其特征在于该药物组合物含有经 HPLC 测定的少于 0.5% 的 N-{4-(4-氟苯基)-5-[2-(4-羟基-6-氧代-四氢吡喃-2-基)-乙烯基]-6-异丙基-嘧啶-2-基}-N-甲基-甲磺酰胺和经 HPLC 测定的少于 0.05% 的 7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-3-羟基-5-氧代-庚-6-烯酸。

[0007] 在一个具体实施方案中,本发明是一种包含治疗剂的药物组合物,其特征在于至少一种成分选自第一组物质:玉米淀粉、硅化微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和羟丙甲基纤维素;和/或选自第二组物质:玉米淀粉、甘露醇、羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素。

[0008] 因此,具体来讲,在一实施方案中,药物组合物将包含重量比为 10 : 3-4 : 1-2 的硅化微晶纤维素、治疗剂、玉米淀粉。更具体来讲,它还将包含最多至 5% 的至少一种润滑剂,所述润滑剂可选自滑石粉和山嵛酸甘油酯。再更具体来讲,药物组合物将包含治疗剂、硅化微晶纤维素、玉米淀粉、乳糖、滑石粉、胶体二氧化硅、山嵛酸甘油酯和硬脂富马酸钠,它们的重量比为 10 : 20-30 : 10-17 : 50-60 : 1-3 : 0-0.6 : 0-2 : 0-1。

[0009] 所述组合物可以包薄膜衣,其中所述包衣包含羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙二醇和滑石粉。

[0010] 另一方面,本发明描述了制备包含治疗剂的药物组合物的方法,所述方法包括下列步骤:a) 将治疗剂和赋形剂混合并过筛,以获得均匀混合物,所述赋形剂包含硅化微晶纤维素和玉米淀粉;b) (任选) 将粉末混合物制粒;c) 使粉末混合物(或颗粒)与润滑剂混合;d) 将粉末混合物(或颗粒)压成片剂;和 e) (任选) 将前面步骤中制备的片剂包衣;在一个具体方面,其中,治疗剂:硅化微晶纤维素:玉米淀粉的重量比是 10 : 10-40 : 2-20。

[0011] 另外,本发明是制备包含 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸的半钙盐的药物组合物的方法,其特征在于所述方法包括以下步骤:a) 将所述半钙盐和赋形剂混合物干法混合,其中赋形剂混合物包含乳糖、硅化微晶纤维素和玉米淀粉;b) (任选) 在其中混合其它赋形剂;c) 在其中混合润滑剂,所述润滑剂选自硬脂富马酸钠或山嵛酸甘油酯,尤其是山嵛酸甘油酯;d) 将获得的粉末混合物压成片剂;e) (任选) 将前面步骤中制备的片剂包衣,具体来讲,所述物质相对于组合物重量的量分别为:所述半钙盐:5-20 重量%;乳糖:40-60 重量%;硅化微晶纤维素:20-30 重量%;和玉米淀粉:1-25 重量%,并(任选)包薄膜衣。

[0012] 本发明提供了上述药物组合物用于治疗高胆固醇血症、高脂蛋白血症和动脉粥样硬化的用途,还提供了治疗剂与硅化微晶纤维素和玉米淀粉在制备治疗高胆固醇血症、高脂蛋白血症和动脉粥样硬化的药物中的用途。

[0013] 另一方面,本发明是硅化微晶纤维素和玉米淀粉用于稳定包含 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸半钙盐的药物组合物的应用,具体来讲,其中所述硅化微晶纤维素和玉米淀粉共同占药物组合物重量的 10-70%。

[0014] 本发明提供了包括以下优点的新药物组合物:该组合物长期(即在药物产品的贮存期限期间)抑制治疗剂降解产物的形成;制剂本身不呈碱性(由制剂的水分散体的 pH 确

定,该 pH 为 6.2),也不添加任何碱化试剂阻止治疗剂降解;药物组合物使制备具有适当生物药剂学性质的制剂的技术上可行方法可以实现。

[0015] 因而,缺少碱性成分,一方面将因胃肠道 pH 的变化而损害治疗剂体内吸收的可能性降至最低,另一方面这样的组合物有益于患者,因为碱性组合物对胃粘膜有副作用。根据本发明人的发明的组合物的水溶液或水分散体的 pH 基本上是中性的,优选 pH 6-8,这是通过将一片含 40mg 治疗剂的片剂分散于 40ml 水中并采用玻璃电极 pH 计测得的。可以采用已建立的技术方法生产组合物,优选直接压片或湿法制粒然后压片,并且包薄膜衣以制备最终剂型(例如片剂),同时验证适当的生物药剂学性质,例如与 Crestor 可比较的溶出度和/或生物等效性。

[0016] 本发明将治疗剂与稳定治疗剂的成分组合在药物组合物中。根据两种稳定性质选择成分。第一组中是被发现能够抑制治疗剂氧化的成分:玉米淀粉、硅化微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和羟丙甲纤维素。第二组中是被发现能够抑制治疗剂的内酯形式形成的成分:玉米淀粉、甘露醇、羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素。另外,应用药理学上可接受的色素或着色剂,例如在片剂包衣中的,还可以阻止治疗剂受光照影响形成降解产物。

[0017] 优选从两组中选择成分并保护免受光照,这样得到其中治疗剂是稳定的药物组合物。在这类制剂中,对于氧化、形成内酯和形成降解产物而言,治疗剂优选在几年时间内、更优选在数月时间内保持稳定。

[0018] 在一实施方案中,本发明包括一种药物组合物,该药物组合物包含治疗剂、一种或多种选自第一组的成分(氧化抑制成分)、一种或多种选自第二组的成分(内酯化抑制成分)和一种或多种填充剂(也称为稀释剂)、粘合剂、崩解剂或润滑剂。另外,可以加入常规的赋形剂:例如防腐剂、二氧化硅流量调节剂、防粘剂和稳定剂。应当理解,特定赋形剂在药物组合物中可以起到不同作用,例如可作填充剂、粘合剂和崩解剂。

[0019] 通常,治疗剂按重量计将以 1-50%、优选 3-30% 的量存在。通常,选自上述第一组和第二组起稳定作用的物质的联合用量将最高达 90%、优选 10-70%。上述起稳定作用的物质也可以具有填充剂(稀释剂)、粘合剂或崩解剂的作用。通常,按重量计,一种或多种其它填充剂的量可高达 90%、优选 30-70%。适当的其它填充剂包括,例如乳糖、纤维素和其衍生物(例如微晶纤维素、粉状纤维素)、改性淀粉、多元醇类、无机盐或在本领域中通常使用的其它填充剂。通常,按重量计,一种或多种粘合剂的量可高达 90%、优选 20-70%。适当的粘合剂包括,例如聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶、西黄蓍胶、瓜尔胶、果胶、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、明胶和海藻酸钠。适当的崩解剂包括,例如交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉羟乙酸钠、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。适当的润滑剂包括,例如硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、滑石粉、巴西棕榈蜡、氢化植物油、矿物油、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇和硬脂富马酸钠。

[0020] 在一个优选实施方案中,组合物将含有 4-11% 的治疗剂,10-50%、优选总量约 40% 的起稳定作用的物质,所述起稳定作用的物质选自包含玉米淀粉、硅化微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和羟丙甲纤维素的第一组物质;和包含玉米淀粉、甘露醇、羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素的第二组物质。起稳定作用的物质优选为硅化微晶纤维素、玉米淀粉和淀粉羟乙酸钠,它们的重量比优选为 10 : 1-2 : 0-2。另外,该组合物还包含 20-80%,优选大约 40-60% 的乳糖填充剂;和最高至 5% 的润滑剂,优选滑石粉、山嵛酸甘油酯和硬脂富

马酸钠。

[0021] 在一个优选实施方案中,治疗剂与硅化微晶纤维素、玉米淀粉、乳糖、滑石粉、胶体二氧化硅、山嵛酸甘油酯和硬脂富马酸钠的重量比为 10 : 10-40 : 2-20 : 30-70 : 1-10 : 0-0.6 : 0-3 : 0-2。上述比例最优选为 10 : 20-30 : 10-17 : 50-60 : 1-3 : 0-0.6 : 0-2 : 0-1。

[0022] 本发明的药物组合物可以应用本领域中广泛公知的标准技术和生产方法进行制备,例如通过干法混合各成分。可以使混合之前的混合物的各成分或混合物自身通过筛网。还可以方便地向混合物中加入润滑剂,并继续混合直至获得均匀混合物。然后,将混合物压成片剂。或者,可以应用湿法制粒技术。

[0023] 通过将治疗剂和除润滑剂外的全部赋形剂(非活性成分)在双锥混合机中干法混合,制备包含(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸半钙盐和选自前述第一组、第二组的成分的药物组合物。然后将润滑剂,一个实施方案中为山嵛酸甘油酯,另一个实施方案中为硬脂富马酸钠,加入混合物中,并短时间(例如基本上使混合物均匀所需要的时间,例如最多至5分钟)混合。接着将混合物压成片剂,并用包含成膜聚合物(例如羟丙甲纤维素或羟丙基纤维素)、膜软化剂(例如聚乙二醇)、色素、滑石粉的常规包衣组合物包薄膜衣。

[0024] 根据本发明人的发明,典型的组合物包含(重量):

[0025]

治疗剂(半钙盐)	5-20%
乳糖	40-60%
硅化微晶纤维素	20-30%
玉米淀粉	1-25%

[0026] 还含有:

[0027]

助流剂(滑石粉和/或胶体二氧化硅)	0.5-5%
润滑剂(硬脂富马酸钠和/或山嵛酸甘油酯)	0.1-3%

[0028] 并还任选:

[0029]

淀粉羟乙酸钠	0-5%
--------	------

[0030] 然后可以进行片剂包衣,例如通过用基于水-乙醇的薄膜包衣配方进行喷雾包衣。包衣成分的组合是易于获得的。在本发明的实施方案中,含有色素或着色剂的包衣降低治疗剂的光解产物的生成速度。

[0031] 实验部分

[0032] 将原料治疗剂置于应力(stress)条件下,例如升高的温度(40℃和高于40℃)、升高的湿度(相对湿度为75%或更高,敞口平皿条件)、氧气气氛或不同pH的溶液。然后,应用能够将治疗剂和其降解产物分开的HPLC分析,确定置于应力条件下的样品中的降解产物的量(以相对于治疗剂的质量百分比给出)。用酸性磷酸盐缓冲液和增加的乙腈与四氢呋喃梯度在C18反相色谱柱上洗脱,可获得良好的色谱分离。在242nm波长下用UV检测,对降解产物进行定量。降解产物的报告限度设定为0.05%。HPLC分析报告的百分数一般为面积百分数。

[0033] 当原料(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸半钙盐置于应力条件下时,化合物发生化学降

解,显示出如下面结果所示的它的不稳定性:

[0034]

应力条件	内酯的量 (%)	氧化产物的量 (%)
治疗剂水溶液,缓冲至 pH = 5,在室温下 (24 小时)	2.30	< 0.05
治疗剂在氧气气氛下、在 60℃放置 14 天	0.17	0.71

[0035] 治疗剂与常用的赋形剂 (例如乳糖、交联羧甲基纤维素钠、或交联聚乙烯吡咯烷酮) 的混合物暴露于相同应力条件下得到的结果,基本上与置于应力条件下的原料治疗剂得到的结果相似。

[0036] 然而,使治疗剂与前述的第一组和第二组成分组成的混合物暴露于应力条件下,生成的内酯的量显著低于单独应用治疗剂生成的内酯的量,显示出它们的稳定性。

[0037] 将治疗剂与第一组的任意成分的二元混合物 (重量, 1 : 1), 在氧气气氛、60℃条件下贮存 14 天,没有氧化产物生成,而暴露的原料治疗剂则生成 0.71% 的氧化产物。

[0038] 介绍两个稳定制剂的工作实施例,随后为两个参考实施例 (第一个应用常用的片剂赋形剂,第二个包含一种碱化赋形剂)。

[0039] 工作实施例 1

[0040] 下述药物组合物是采用上述方法制得的、采用了选自两组起稳定作用的成分的成分的新组合物。

[0041]

成分	功能	重量 %
治疗剂 (钙盐)	活性成分	9.2
乳糖	填充剂	55.9
硅化微晶纤维素	填充剂、粘合剂、崩解剂、活性成分稳定剂	24.4
玉米淀粉	填充剂、粘合剂、崩解剂、活性成分稳定剂	3.6
淀粉羟乙酸钠	崩解剂、活性成分稳定剂	2.4
滑石粉	助流剂	2.7
山嵛酸甘油酯	润滑剂	1.8

[0042] 该制剂的 pH 为 6.2。在温度 40℃、相对湿度 75% 的条件下 (敞口平皿) 放置 14 天后,内酯的量仅为 0.50%。没有生成氧化产物。

[0043] 在 40℃、在防渗包装中 6 个月后,内酯的量未超过 0.25%。在 40℃、在防渗包装中 6 个月后,氧化产物的量仅为 0.05% 或更低。相比之下,治疗剂的药物组合物例如当前市售的药物组合物 (附图) 中的内酯和氧化产物的量分别为 0.51% 和 0.38%。

[0044] 片剂薄膜衣 (包衣为包衣片重的 2.5%) 含有羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇、色素和滑石粉,它对内酯或氧化产物的形成基本上没有影响。

[0045] 工作实施例 2

[0046]

成分	功能	重量 %
治疗剂 (钙盐)	活性成分	9.2
乳糖	填充剂	48.9
胶体二氧化硅	助流剂	0.3
硅化微晶纤维素	填充剂、粘合剂、崩解剂、活性成分稳定剂	25.0
玉米淀粉	填充剂、粘合剂、崩解剂、活性成分稳定剂	15.0
滑石粉	助流剂	1.0
硬脂富马酸钠	润滑剂	0.6

[0047] 对片剂包薄膜衣（包衣为包衣片重的 2.5%），所述薄膜衣含有羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇、色素和滑石粉。

[0048] 该制剂的 pH 为 6.3。在 40℃、相对湿度 75% 条件下（敞口平皿）14 天后，内酯的量仅为 0.35-0.43%。没有生成氧化产物。

[0049] 参考实施例 1

[0050] 下述是包含治疗剂和乳糖生产商 DMV 提供的常用赋形剂的组合物。按照上述工作实施例的相同方法制备片剂。降解产物的量表明组合物中治疗剂的不稳定性。

[0051]

成分	功能	重量 %
治疗剂（钙盐）	活性成分	9.4
无水乳糖	填充剂、粘合剂	41.7
胶体二氧化硅	助流剂	0.3
筛过的乳糖	填充剂	41.7
交联甲羧纤维素钠	崩解剂	4.0
滑石粉	助流剂	1.0
山嵛酸甘油酯	润滑剂	1.8

[0052] 在 40℃、相对湿度 75% 的条件下（敞口平皿）14 天后，内酯的量为 2.32%。

[0053] 参考实施例 2

[0054] 下述是包含治疗剂和如该范畴中教科书（药物剂型：片剂（pharmaceutical dosage forms: Tablets）第 1 卷，Herbert、Lieberman、Lachman 和 Schwartz ; Marcel Dekker, 纽约和巴塞尔 ; 1989 年第二版）所讲的常用赋形剂的组合物。向该组合物中加入碱化剂。按照上述工作实施例中的相同方法制备片剂。

[0056]

成分	功能	重量 %
治疗剂(钙盐)	活性成分	12.8
十水碳酸钠	碱化剂	1.8
无水乳糖	填充剂、粘合剂	46.1
胶体二氧化硅	助流剂	3.7
微晶纤维素	填充剂、粘合剂、崩解剂	30.9
交联聚乙烯吡咯酮	崩解剂	2.8
山嵛酸甘油酯	润滑剂	1.9

[0055] 在碱化剂存在的条件下，组合物显示治疗剂是稳定的。在 40℃、相对湿度 75% 条件下、在敞口平皿中放置 1 个月后，内酯的量为 0.07%。认为是由于碱性的原因，样品具有良好的稳定性。

[0056] 参考实施例 3

[0057] 平行评价了当前市售产品的稳定性。在 40℃、相对湿度 75% 的条件下放置 2 个月后，内酯的量从 0.10% 增加到 0.35%；在 60℃、暴露于氧气中放置 10 天后，内酯的量从

0.10%增加到0.40%。氧化产物在第一种条件下保持同为0.3%，在第二种条件下增至0.4%。

