

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/19

[12] 发 明 专 利 说 明 书

A61K 9/14 A61K 47/26

A61K 47/18 A61P 29/00

A61P 1/00 A61P 3/00

A61P 5/00 A61P 7/00

A61P 9/00 A61P 11/00

A61P 31/00 A61P 35/00

[21] ZL 专利号 96198786.3

[45] 授权公告日 2003 年 10 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1124844C

[22] 申请日 1996. 10. 30 [21] 申请号 96198786. 3

[30] 优先权

[32] 1995. 11. 3 [33] FR [31] 95/13022

[86] 国际申请 PCT/FR96/01706 1996. 10. 30

[87] 国际公布 WO97/17064 法 1997. 5. 15

[85] 进入国家阶段日期 1998. 6. 4

[71] 专利权人 赛诺菲 - 圣德拉堡股份有限公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 C · 鲍洛迈 T · 布里尔

L · 科列尔 P · 弗里

审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 王 杰

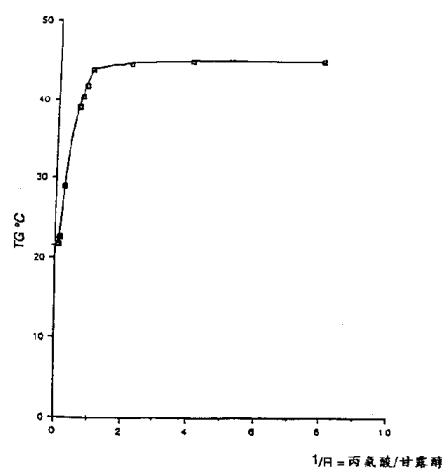
A61P 37/00 A61P 39/00

权利要求书 2 页 说明书 27 页 附图 2 页

[54] 发明名称 稳定的冻干药物制剂

[57] 摘要

本发明的主题是由非晶相和晶相组成的冻干制剂，该制剂可药用并且包含至少一种非蛋白类活性成分，其特征在于它含有比率 R 为 0.1 - 1 的甘露醇和丙氨酸，R 表示甘露醇的质量与丙氨酸的质量之比。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 由非晶相和晶相组成的冻干制剂，该制剂可药用并且包含至少一种非蛋白类活性成分，其特征在于它含有比率 R 为 0.1-1 的甘露醇和丙氨酸，R 表示甘露醇的质量与丙氨酸的质量之比，非晶相主要由甘露醇和非蛋白类活性成分组成，晶相主要由丙氨酸组成，其条件是：所述制剂不含有下列的形成基质的试剂：动物或植物来源的蛋白质衍生物、从麦粒或大豆中提取的糊精或蛋白质、胶类、多糖、藻酸盐、羧甲基纤维素、果胶、合成聚合物、多糖性质的配合物及其混合物。
2. 根据权利要求 1 的制剂，其中活性成分与另一种蛋白质类型的活性成分结合。
3. 根据权利要求 1 或 2 的制剂，其中还包含至少一种选自：缓冲剂、表面活性剂、防腐剂、盐、抗氧剂和螯合剂的化合物。
4. 根据权利要求 1 或 2 的制剂，其中该制剂用于重新配制经非胃肠途径给药的溶液。
5. 根据权利要求 1 或 2 的制剂，其中该制剂用于重新配制经口服途径给药的溶液。
6. 根据权利要求 4 的制剂，其中，该制剂用于重新配制注射液。
7. 根据权利要求 1 的制剂，其中它可直接经口服途径给药。
8. 根据权利要求 1 的制剂，其中活性成分选自 2-{[4-(2-氯苯基)噻唑-2-基]氨基羧基}吡啶-1-乙酸或其钾盐、依贝沙坦或 1-(2-萘-2-基乙基)-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐。
9. 根据权利要求 1 的制剂，其中该制剂通过冷冻干燥溶液后获得，所述溶液中甘露醇的浓度为 9mg/ml，丙氨酸的浓度为 18mg/ml 并且活性成分是浓度为 1.18mg/ml 的 2-{[4-(2-氯苯基)噻唑-2-基]氨基羧基}吡啶-1-乙酸或其等当量浓度的可药用盐。
10. 根据权利要求 1 的制剂，其中该制剂通过冷冻干燥溶液后获得，所述溶液中甘露醇的浓度为 10mg/ml，丙氨酸的浓度为 23mg/ml 以

及活性成分是浓度为 1mg/ml 的依贝沙坦或其等当量浓度的可药用盐。

11. 根据权利要求 1 的制剂, 其中该制剂通过冷冻干燥溶液后获得, 所述溶液中甘露醇的浓度为 9mg/ml, 丙氨酸的浓度为 18mg/ml 以及活性成分是浓度为 0.1-0.2mg/ml 的 1-(2-萘-2-基乙基)-4-(3-三氟甲基苯基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐或其等当量浓度的可药用盐。
12. 药用冻干制剂中非蛋白质活性组分的稳定方法, 其特征在于该冻干制剂是如权利要求 1 所述的, 该方法包括下列步骤:
 - i) 在适宜的溶解温度下, 将非蛋白活性物质、二者质量之比 R 为 0.1-1 的甘露醇与丙氨酸溶解于注射用水或增溶剂中;
 - ii) 过滤获得的溶液; 并且
 - iii) 通过进行冷冻、升华、干燥循环将所得溶液冷冻干燥。

稳定的冻干药物制剂

技术领域

本发明涉及呈冻干产品形式的并含有至少一种非蛋白类活性成分的药物制剂。更具体地说，本发明涉及这样一种在 25 - 40 °C 下稳定的制剂，该制剂可通过加入适用于非胃肠给药或口服的溶剂重新配制成液体形式或直接口服对人或动物给药。

背景技术

包含在本发明制剂中的活性成分可以单独或与其他蛋白或非蛋白类活性成分结合使用。

冷冻干燥使制剂中的药物活性成分明显降解并强烈影响冻干制剂的稳定性。影响这些参数的各种可变因素主要有 pH、存在的盐量、制剂中赋形剂的类型和量、所选择的低温保护类型以及选择的冷冻、升华和干燥操作的温度、压力和时间。这些不同可变因素影响所得冻干产品的物理状态，即：透明非晶态、软非晶态、晶态或这些状态的组合。

为保存冻干产品，常使用氨基酸，优选甘氨酸和多元醇，优选甘露醇；文献虽广泛涉及该主题，但并未指出考虑各种与配制和冻干非蛋白类活性成分与氨基酸和多元醇的操作有关的参数所获得的稳定药物制剂溶液的常见问题。

更具体地说，文献教导在氨基酸、多元醇如甘露醇、晶相或非晶相的存在除具有某些优点外，在含有特别敏感的活性成分的冻干产品情况下还具有有效期相对较短和/或这些冻干产品的贮存温度应低于 8 °C 的缺点。能够获得一种在室温直至其重新配制时仍保持稳定的，因而在处理之前和期间使其免于贮存在冰箱中的制剂将是特别有利的，对于流动处理尤为如此。

在人生长激素(hGH)的情况下，对多元醇和氨基酸的作用分别作了研究，但仍未阐述它们的协同作用(Pikal M.J., Deller mann K.M., Roy

M.L., Riggin M.N., 制剂可变因素对冻干的人生长激素的稳定性影响, 药物研究, 1991, 8, 第4期, 427 - 436)。

与氨基酸、甘露醇、晶相或非晶相相关的优点和缺点如下所述。

存在氨基酸的优点:

据证实, 冻干产品中甘氨酸的存在在冷冻干燥的冷冻阶段诱导溶液中分子的结晶(Korey D.J., Schwartz J.B., 赋形剂对冻干过程中药物化合物结晶的影响, J. Parenteral Sci. Tech., 1989, 43, 2, 80-83)。该活性成分的结晶可增进其稳定性。

结晶形式的丙氨酸具有在升华和干燥期间防止冻干产品皱缩的优点以及使冻干产品具有更大的表面积, 从而加快干燥速度的优点(Pikal M.J., 蛋白的冷冻干燥, 生物药理学, 26 - 30, 1990年10月)。

存在氨基酸的缺点:

将氨基酸加到待冷冻干燥的糖或多元醇溶液中通常会降低糖的玻璃化温度(Booy M.P.W.M., Ruiter R.A., Meere A.L.J., 采用差示热扫描仪评价冷冻干燥的含糖制剂的物理稳定性, Pharm. Research., 1992, 9, 109-114)。如今, 玻璃化温度的降低常与冷冻干燥产物的低稳定性具有相同含义(Franks F., 冷冻干燥; 从经验主义到可预言性, Cryo-letters, 1990, 11, 93-110)。

存在甘露醇的优点:

在冷冻干燥产物的组合物中存在甘露醇通常被认为是使冷冻干燥平稳的因素, 也就是说它不仅可维持与冷冻溶液体积相应的冷冻干燥产物体积的固态和刚性结构, 而且它的存在还可调节重新配制注射液的等渗性。当甘露醇为冷冻干燥产物的组合物中的主要赋形剂时, 它最常见为结晶形式(重组肿瘤坏死因子的冻干制剂, Hora M.S., Rana R.K., Smith F.W., Pharm. Res., 1992, 9(1), 33-36)。

存在甘露醇的缺点:

据报道在甘露醇存在下的冷冻干燥形式的琥珀酸甲强龙钠的水解程度较乳糖存在下的要高, 并且该水平随着冷冻干燥产物中存在的甘露醇量的增加而升高。其原因在于冷冻干燥期间甘露醇的结晶改变了

冷冻干燥产物基质中水的分布情况。产物中活性成分的微环境中含水量的增加促进了活性成分水解,降低其稳定性(填充剂对冷冻干燥的琥珀酸甲强龙钠的固态稳定性的影响, Herman B.D., Sinclair B. D., Milton N., Nail S.L., *Pharma. Res.*, 1994, 11(10), 1467-1473)。

存在晶相的优点:

冷冻溶液中结晶溶质的存在是一种在干燥期间稳定蛋白质的手段(Carpenter J.F. & Crwe J.H., 干燥期间通过有机溶质使蛋白质稳定化的方式, *Cryobiology*, 1988, 25, 459-470)。此外,冷冻期间主要存在于待冷冻溶液中的赋形剂的晶化作用,通过增加冷冻干燥容器和升华固体中的气氛间的交换的特定表面积,更有效地产生第二次升华和干燥操作。该与非晶相形式相比的结晶形式的特定表面积的增加有助于冷冻干燥期间的热交换。在冷冻干燥中该增加作用的结果是产生其残留水含量较低的冷冻干燥形式,这意味着提高了冷冻干燥产物在较高温度下的稳定性(Korey D.J., Schwartz. J.B., 赋形剂对冻干期间药物化合物晶化作用的影响, 1989, 43, 2, 80-83)。

存在晶相的缺点:

通常,晶化的物质与非晶形物质相比具有较低的溶解速率。的确,从有序的晶格排列中拆散分子比从无序聚集的非晶态中拆散分子需要更多的能量。有时,溶解速率不足以使这些物质被足够快速地吸收,这将导致其活性的降低,在溶液中分子不十分稳定的情况下尤其如此。同样,完全规律化的结晶是一种理想情况,由同种物质和相关物质获得的晶相的非均一性和多晶现象导致同种物质和不同物质间的不同溶解速率,这将导致无法再现的治疗效果(Galenica 2, *Biopharmacie*, 第2版, 1982, technique and documentation)。

此外,据证实冷冻干燥蛋白质的活性的丧失与低温保护分子的结晶度有直接关系(Izutsu K.L., Yoshioka S., Terao T., 低温保护剂由于晶化作用降低蛋白质稳定性的作用, *Pharm. Research.*, 1993, 10, No.8, 1232-1237; Izutsu K.L., Yoshioks S., Kojima S., 两亲赋形剂通过分散到糖基质中对乳酸脱氢酶(LDH)冷冻干燥产生的增强稳定作用, *Pharm.*

Res., 1995, 12(6), 838-843)。在含蛋白质的药物制剂中, 按照下述文献的方法可避免赋形剂的晶化: (Hermansky M., Pesak M., 药物的冻干, VI Amorphous and crystalline forms Cesk. Farm., 1993, 42, (2), 95-98)。

存在非晶相的优点:

同样道理, 非晶形形式的溶解速度快于结晶形式并不会表现出与结晶物质的非均一性和多晶现象有关的缺点。

并且, 根据 Izutsu K.L., Yoshioka S., Terao T.在低温保护剂由于晶化作用降低蛋白质稳定性的作用, Pharm. Research., 1993, 10, No.8, 1232-1237 中的描述, 非晶态中添加剂的存在可稳定某些酶的活性, 该作用与添加剂的浓度成正比。

赋形剂的低温保护作用归因于所得冷冻干燥产物中的非晶态甘氨酸(Pikal M.J., Dellermann K.M., Roy M.L., Riggan M.N., 制剂变量对冷冻干燥的人生长激素稳定性的影响, Pharm. Research., 1991, 8, No.4, 427-436)。

存在非晶相的缺点:

在仅有固态非晶相的存在下, 冷冻期间冷冻干燥产物在高于玻璃化温度的温度下发生皱缩。在软非晶相内, 化学降解反应的动力学较晶相内快得多(一种新的经非胃肠给药的头孢菌素抗生素(E1040)的固态稳定性和预配制研究, Ashizawa K., Uchikawa K., Hattori T., Ishibashi Y., Miyake Y., Sato T., Yakugaku Zasshi, 1990, 110(3), 191-201)。

另外, 非晶形物质以较高速率溶解有时伴随着较高度度的不稳定性, 常发生由非晶态到晶态形式的转化(Galenica 2, Biopharmacie, 第2版, 1982, technique et documentation)。

总之, 科技文献对有关赋形剂稳定药物活性成分作用的特性给出了相互矛盾的信息, 因此, 也就不可能进一步由此获得有关冷冻干燥产物结构及其稳定性之间关系的某些信息。同样, 也没有对多元醇和氨基酸分别单独或结合存在的作用作系列的概括性描述, 但由所研究的

活性成分和使用的赋形剂量观察到的结果彼此矛盾。

现在发现,甘露醇和丙氨酸的存在具有协同稳定冷冻干燥的药物活性成分的作用。尤其证明了该协同作用仅存在于这两种赋形剂各自处于相对较窄的浓度范围下。

对由于非晶相和晶相的共同存在导致稳定冷冻干燥药物活性成分所得到的出人意料的协同作用的发现构成了本发明的基础。因此,本发明描述了特定甘露醇/丙氨酸比率产生的该作用。

发明内容

因此,本发明涉及由非晶相和晶相组成的冻干药物制剂,该制剂包含有效量至少一种非蛋白类药物活性成分,含有比率 R 为 $0.1 - 1$ 的两种赋形剂甘露醇和丙氨酸, R 表示甘露醇的质量与丙氨酸的质量之比。包括在所述冷冻干燥制剂中的活性成分在 $25 - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内是稳定的。必要时,所得到的冷冻干燥产物能够迅速彻底的溶解。该冷冻干燥产物没有皱缩的外观,其含水量与活性成分的稳定性相适应。

现已证明, R 在 $0.1-1$ 之间:

- 冷冻干燥产物由非晶相和晶相组成,
- 非晶相主要由甘露醇和活性成分组成,
- 晶相主要由丙氨酸组成。

更具体地说,本发明涉及由非晶相和晶相组成的冻干制剂,该制剂可药用并且包含至少一种非蛋白类活性成分,其特征在于它含有比率 R 为 $0.1-1$ 的甘露醇和丙氨酸, R 表示甘露醇的质量与丙氨酸的质量之比,非晶相主要由甘露醇和活性成分组成,晶相主要由丙氨酸组成,其条件是:所述制剂不含有下列的形成基质的试剂:动物或植物来源的蛋白质衍生物、从麦粒或大豆中提取的糊精或蛋白质、胶类、多糖、藻酸盐、羧甲基纤维素、果胶、合成聚合物、多糖性质的配合物及其混合物。

同时, 本发明还涉及药用冻干制剂中非蛋白质活性组分的稳定方法, 其特征在于该冻干制剂是以其中活性组分为甘露醇与丙氨酸、二者质量之比 R 为 $0.1 \sim 1$ 的水溶液作为原料; 包括下列步骤: i) 在适宜的溶解温度下, 将非蛋白活性物质、二者质量之比 R 为 $0.1 \sim 1$ 的甘露醇与丙氨酸溶解于注射用水或增溶剂中; ii) 过滤获得的溶液; 并且 iii) 通过进行冷冻、升华、干燥循环将所得溶液冷冻干燥。

虽然本发明不局限于解释通过一种或多种非蛋白质活性成分与甘露醇和苯胺结合获得的稳定化作用的特定理论, 但仍可作出下面的假设:

— 由差示扫描量热计证实的非晶相在冷冻期间低温保护了药物活性成分, 活性成分本身分布在该非晶相之中; 由 X-射线衍射仪证实的晶相固定了冷冻干燥产物的结构并避免其皱缩。

另一方面, 本发明的主题是含有药物活性成分的稳定冷冻干燥产物的生产, 所述药物活性成分通过完全或部分由甘露醇组成的非晶相固体得到低温保护, 该非晶相共同存在于经过升华和干燥冷冻溶液后获得的冷冻干燥产物内, 所述产物的晶相主要由丙氨酸组成。

因此, 本发明还涉及制备含有至少一种非蛋白质活性成分的冷冻

干燥药物制剂的方法，其特征在于冷冻干燥包括所述活性成分、甘露醇和丙氨酸的混合物，其中甘露醇和丙氨酸以 0.1-1 的比率 R 存在，R 是甘露醇质量与丙氨酸质量之比。

可加到本发明制剂中的尤其是被用于冷冻干燥形式的其它可药用赋形剂是，例如可调整 pH 的缓冲剂或酸-碱、表面活性剂、盐、防腐剂，尤其是抗生素防腐剂、抗氧化剂或螯合剂；但不包括在含有活性成分的冷冻干燥产物中阻止主要由甘露醇组成的晶相与主要由丙氨酸组成的晶相共存的那些赋形剂，例如某些动物或植物来源的蛋白质衍生物如明胶、从麦粒或大豆中提取的糊精和蛋白质、胶类如琼脂或西黄耆胶、多糖、藻酸盐、羧甲基纤维素、果胶、合成聚合物如聚乙烯吡咯烷酮或多糖性质的配合物如金合欢胶。可加到本发明制剂中的缓冲剂尤其可例举碳酸盐、硼酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、三(羟基甲基)氨基甲烷、马来酸盐和酒石酸盐缓冲剂，组成所述缓冲剂的酸和碱也可单独加入。可加到本发明制剂中的表面活性剂尤其可例举聚山梨醇酯、泊洛沙姆、四丁酚醛、卵磷脂。可加到本发明制剂中的盐尤其可例举卤素乙二胺四乙酸盐(EDTA 四钠)、氯化盐、磺基丁二酸二辛酯(1,4-二(2-乙基己基)磺基琥珀酸钠)、碳酸氢盐、谷氨酸盐、乙酸钾、碳酸钾和硬脂酸镁。

可加到本发明制剂中的防腐剂尤其可例举对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、氯苄乙胺、硫柳汞酸钠、硝基苯汞、苄醇、苯酚和间甲酚。

非晶形甘露醇相与晶形丙氨酸相的共存与是否存在有适用于调节溶液 pH 的缓冲剂及其浓度大小无关，但与上述定义的比率 R 有关。

有待被冷冻干燥成为本发明制剂的制剂溶液实例如下：

将活性成分或其组合形式、用于调节 pH 的可药用缓冲剂、以质量比率 R 存在的甘露醇和丙氨酸、注射用水，以及如果需要还有抗生素防腐剂和增溶活性成分或其它成分的赋形剂混合，其中 $R = \text{甘露醇质量} / \text{丙氨酸质量}$ ，为 0.1-1。按照本发明的优选实施方案，丙氨酸/甘露醇混合物是主要的。

活性成分的存在量受其在水中溶解度的限制。本发明制剂的确是由

冷冻干燥其中活性成分是完全溶解的水溶液得到的。

另外，制剂中存在的赋形剂量应低于丙氨酸/甘露醇混合物的量。

如下制备待冷冻干燥的溶液：

在适于溶解的温度下，将所需量的缓冲剂、丙氨酸、甘露醇、防腐剂和活性成分加到一定量的注射用水中，或者还加入增溶至完全溶解所需的增溶剂。将所得溶液滤过无菌介质并装入容器，优选小瓶或安瓿中。

如下进行溶液的冷冻干燥：

将溶液以适于冷冻干燥的体积在容器中在冷冻循环装置中冷冻后，升华并干燥。

在 SMH15、SMJ100 或 SMH2000 的 Usifroid(法国)冷冻干燥仪中，冷冻速率优选为约-2℃/分钟。

升华和干燥的时间、温度及压力根据冷冻干燥溶液的体积和冷冻干燥产物中理想的水含量调节。

而后获得其中丙氨酸是以结晶形式存在的，而甘露醇呈完全或部分非晶形式的冷冻干燥产物。冷冻干燥产物可在 25℃ 和甚至高达 40℃ 的温度贮存，而不会影响其含有的活性成分的化学和生物稳定性。

对于通过溶解本发明的组合物制备注射剂技术的全部信息，本领域普通技术人员可从下述文献中获知：Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985, 第 17 版或 William N.A. & Polli G.P., 药物的冻干：文献综述，J. Parenteral Sci. Tech., 1984, 38,(2), 48-59 或 Fanks F., 冷冻干燥：从经验主义到可预言性，Cryo-letters, 1990, 11, 93-110。

按照本发明配制的非蛋白质类活性成分或活性成分组合形式可以是解热镇痛剂、抗炎药、解痉剂、抗癌药、或可用于心脏学、脉管学、胃肠道学、血液学和止血、肝脏病学、传染病学、神经-精神病学、鼻科学、风湿病学、毒物学、泌尿科学或诊断领域的活性成分或作为代谢或营养调节剂的活性成分。

在上述以实例方式提及的治疗和生物活性领域中，任何产物均可构成本发明制剂的活性成分，这表明了制药技术中的显著技术进步。最

适于本发明制剂的活性成分优选是那些其水溶液稳定性存在问题的活性成分。当然，可以想象不存在稳定性问题的活性成分也适用于本发明。

在下文中，采用国际常用命名法表示活性成分。

本发明的冷冻干燥的药物制剂的活性成分尤其可选自下列物质：

- 苯基链烷酸类，例如酮洛芬；
- “昔康 oxicam” 类非甾体抗炎药，例如吡罗昔康、依索昔康、替诺昔康；
- 对乙酰氨基酚；
- 赖氨酸或精氨酸乙酰水杨酸酯；
- 皮质甾类，如甲强龙；
- 间苯三酚；
- 胆酸类，如熊去氧胆酸或与其与无机或有机碱的可药用盐，优选其钠盐；
- 蒽环类，例如阿霉素、表柔比星、伊达比星、柔红霉素、吡柔比星；
- 铂衍生物，例如顺铂、奥沙利铂、卡铂；
- 蔓长春花的生物碱衍生物，例如长春碱、长春新碱；
- 麦角的生物碱衍生物，例如二氢麦角胺、二氢麦角毒素、尼麦角林；
- 嘌呤或嘧啶碱的衍生物，例如阿昔洛韦、更昔洛韦、阿糖胞苷；
- 前列腺素类，如前列磺酮、前列腺素 E₁；
- 苯二氮卓类，例如氯氮卓二钾、地伐西匹；
- β -内酰胺类抗生素，例如哌拉西林、三唑巴坦；
- 大环内酯类抗生素，如红霉素或其衍生物，白霉素(柱晶白霉素)；
- 四环类抗生素，例如二甲胺四环素；
- 氨基糖苷类抗生素，例如甲砒霉素；
- 螺旋霉素类抗生素；
- 氨基芥类，例如苯丁酸氮芥和亚硝基脲类，例如卡氮芥和链佐星。氮芥类和亚硝基脲类具体记载于 M. Schorderet 等的药理学,1992, 第2版, 第69章中(Ed., Frison, Roche, Pairs)；

- H₂拮抗剂, 例如雷尼替丁、法莫替丁或它们的可药用盐;
- 奥美拉唑及其类似物;
- 维生素类, 例如硫胺、核黄素、烟酰胺、吡多辛、泛酸钠、生物素、抗坏血酸、叶酸、维生素 B₁₂、维生素 A、维生素 D₃、 α -生育酚、腺苷钴胺、羟基腺苷钴胺;
- 抗肿瘤药, 选自紫杉酚、taxotere 和它们的类似物、氮烯咪胺、甲氧蝶呤、普卡霉素、塞替派、链佐星;
- 心血管药物, 选自吗斯酮胺或其可药用盐, 尤其是其盐酸盐, 林西多明、乙酰唑胺、氯酯醒、硫氮卓酮、硝基氢氨酸钠;
- 血液学药物, 选自噻氯匹定或其可药用盐, 尤其是其盐酸盐、莫拉司亭、亚叶酸;
- 抗凝剂和抗血栓药, 选自肝素、低分子量肝素, 其形式为钠屈肝素钙、帕肝素钠、达肝素钠、依诺肝素钠、阿地肝素钠、舍托肝素钠、瑞肝素钠、米诺肝素钠(minolteparin sodium)、天然或合成的抗血栓五糖;
- 肝素类似物, 例如 lomoparan ;
- 二精氨酸氧戊二酸酯和氧戊二酸的可药用盐;
- 植物提取物, 如基于柳树、爪钩草、人参、墨角藻属植物的提取物;
- 用于基因治疗的基因、DNA 或 RNA 片断、寡核苷酸、反义寡核苷酸、与蛋白质化合物有关的核苷酸如核糖体馏分提取物、减毒或灭活的活病毒;
- 丙戊酸和其类似物;
- 甲磺丙酮;
- 百里胺;
- 解磷定;
- 去铁胺;
- 苯巴比妥或其它巴比妥类;
- 氯甲噻唑;
- 帕米磷酸钠、sodium alandronate、sodium risendronate 和其它二

- 磷酸酯活性物质，如抗骨质疏松剂，尤其是半水合物或一水合物形式的{[(4-氯苯基)硫代]亚甲基}二(磷酸酯)tiludronate 或二钠盐(SR 41319);
- 5-HT₂ 拮抗剂，尤其是酮色林、利坦色林、(1Z,2E)-1-(2-氯苯基)-3-(4-羟基苯基)-丙-2-烯-1-酮-O-(2-二甲氨基乙基)肟(SR 46349)或其可药用盐;
 - 血管紧张素 II 拮抗剂，尤其是太素沙坦、替米沙坦、氯沙坦钾、与氢氯噻嗪(HCTA)联合的 losartan 、依普沙坦、candesartan cilexetil、缬沙坦、依贝沙坦(irbesartan)或 2-正丁基-3-[[2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]甲基]-1,3-二氮杂螺[4, 4]壬-1-烯-4-酮(SR 47436)和其可药用盐;
 - 泛托发隆或 1-[(对-{3-[(3,4-二甲氧基苯乙基)-甲氧基]丙氧基}苯基)磺酰基]-2-异丙基中氮茛和其可药用盐;
 - 替拉扎明或 3-氨基-1,2,4-苯并三嗪-1,4-二氧化物和其可药用盐;
 - (2S)-1-[(2R,3S)-5-氯-3-(2-氯苯基)-1-(3,4-二甲氧基苯磺酰基)-3-羟基-2,3-二氢-1H-吡啶-2-羧基]吡咯烷-2-甲酰胺(SR 49059)和其可药用盐;
 - N,N-二丁基-3-{4-[(2-丁基-5-甲基磺酰氨基)-苯并呋喃-3-基羧基]苯氧基}丙胺和其可药用盐，尤其是盐酸盐(SR 33589);
 - 6-(2-二乙氨基-2-甲基)丙基氨基-3-苯基-4-丙基吡嗪(SR 46559)和其可药用盐;
 - {(7S)-7-[(2R)-2-(3-氯苯基)-2-羟乙基氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基氧}乙酸乙酯(SR 58611A)和其可药用盐尤其是盐酸盐;
 - 1-(2,4-二氯苯基)-3-(N-哌啶-1-基甲酰氨基-4-甲基-5-(4-氯苯基)-1H-吡啶)和其可药用盐，尤其是盐酸盐(SR 14176A);
 - 4-{[N-(3,4-二甲氧基苯乙基)]-N-甲氧基丙氧基}-2-苯磺酰基-3-异丙基-1-甲基吡啶(SR 33805)和其可药用盐;
 - 2-{[1-(7-氯喹啉-4-基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-羧基]氨基}金刚烷-2-羧酸(SR 48692)和其可药用盐;

- N-环己基-N-乙基-3-(3-氯-4-环己基苯基)丙-2-烯基胺(SR 31747);
- (-)-N-甲基-N-[4-(4-乙酰氨基-4-苯基哌啶子基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基]苯甲酰胺(SR 48968)和其可药用盐;
- (S)-1-{2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3-异丙氧基苯乙酰基)哌啶-3-基]乙基}-4-苯基-1-氮翁双环[2.2.2]辛烷氯化物和其可药用季盐, 尤其是盐酸盐(SR 140333A);
- 4-氨基-1-(6-氯吡啶-2-基)哌啶和其可药用盐, 尤其是盐酸盐(SR 57227A);
- (S)-N-(1-{3-[1-苯甲酰基-3-(3,4-二氯苯基)-哌啶-3-基]丙基}-4-苯基哌啶-4-基)-N-甲基乙酰胺(SR 142801)和其可药用盐;
- 2-{[4-(2-氯苯基)噻唑-2-基]氨基羰基}-吡啶-1-乙酸(SR 27897)和其可药用盐;
- 氯吡格雷或(+)-(S)- α -(2-氯苯基)-4,5,6,7-四氢噻吩并-[3,2-c]吡啶-5(4H)-乙酸甲酯和其可药用盐, 尤其是其硫酸氢盐;
- 1-(2-萘-2-基乙基)-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐(SR 57746A)和其可药用盐, 尤其是其盐酸盐;
- N,N-二甲基-N'-(吡啶-3-基)甲基-N'-[4-(2,4,6-三异丙基苯基)噻唑-2-基]乙烷-1,2-二胺和其可药用盐, 尤其是富马酸盐(SR 27417);
- 2-[(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-{4-[(3-二甲氨基丙基)甲基氨基甲酰基]-2-异丙基苯基}-1H-吡唑-3-羰基)氨基]金刚烷-2-羧酸和其可药用盐(SR 142948A);
- 3-{1-{2-[4-苯甲酰基-2-(3,4-二氯苯基)吗啉-2-基]乙基}-4-苯基哌啶-4-基}-1,1-二甲基脲和其可药用盐(SR 144190A);
- 3-[N-{4-[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-N-(1-羧甲基哌啶-4-基)氨基]丙酸三盐酸盐和其可药用盐(SR 121566);
- 3-[N-{4-[4-(氨基(N-乙氧羰基亚氨基)甲基)苯基]1,3-噻唑-2-基}-N-(1-乙氧羰基羰基甲基)哌啶-4-基)氨基]丙酸乙酯(SR 121787)和其可药用盐;
- 5-乙氧基-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]-3-螺-[4-

(2-吗啉代乙氧基)环己烷]二氢吲哚-2-酮(SR 121463)和其可药用盐。

最优选的本发明制剂是其中活性成分选自 2-{{4-(2-氯苯基)噻唑-2-基}氨基羰基}吲哚-1-乙酸或其钾盐、irbesartan、氯吡格雷、熊去氧胆酸和其钠盐、1-(2-萘-2-基乙基)-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐、N,N-二甲基-N'-(吡啶-3-基)甲基-N'-[4-(2,4,6-三异丙基苯基)噻唑-2-基]乙烷-1,2-二胺富马酸盐、2-[(5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-{4-[(3-二甲氨基丙基)甲基氨基甲酰基]-2-异丙基苯基}-1H-吡唑-3-羰基)氨基]金刚烷-2-羧酸、3-{1-{2-[4-苯甲酰基-2-(3,4-二氟苯基)吗啉-2-基]乙基}-4-苯基吡啶-4-基}-1,1-二甲基脲、3-[N-{4-[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-N-(1-羧甲基吡啶-4-基)氨基]丙酸三盐酸盐、3-[N-{4-[4-(氨基(N-乙氧羰基亚氨基)甲基)苯基]1,3-噻唑-2-基}-N-(1-乙氧羰基甲基)吡啶-4-基)氨基]丙酸乙酯、5-乙氧基-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]-3-螺-[4-(2-吗啉代乙氧基)环己烷]二氢吲哚-2-酮和它们的可药用盐。

下述制剂是特别有益的：

—所有通过冷冻干燥溶液获得的制剂，所述溶液中甘露醇的浓度为 9 mg/ml，丙氨酸的浓度为 18 mg/ml 并且活性成分是 2-{{4-(2-氯苯基)噻唑-2-基}氨基羰基}吲哚-1-乙酸或其等当量浓度的可药用盐并且其浓度为 1.18 mg/ml；

—所有通过冷冻干燥溶液获得的制剂，所述溶液中甘露醇的浓度为 10 mg/ml，丙氨酸的浓度为 23 mg/ml 以及活性成分是 irbesartan 或其等当量浓度的可药用盐并且其浓度为 1 mg/ml；

—所有通过冷冻干燥溶液获得的制剂，所述溶液中甘露醇的浓度为 9 mg/ml，丙氨酸的浓度为 18 mg/ml 以及活性成分是 1-(2-萘-2-基乙基)-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐或其等当量浓度的可药用盐并且其浓度为 0.01-0.2 mg/ml；

还可选择上面列出的任一种可盐化活性成分的可药用盐作为活性成分。

药物活性成分优选地选自：下面用 SR 27897B 表示的酸 SR 27897

的钾盐、irbesartan 或 SR 47436、氯吡格雷、熊去氧胆酸或其钠盐、SR 57746A 和 SR 27417A。

为说明本发明，而不是旨在限制，选择 SR 27897B、SR 47436(irbesartan)和 SR 57746A 为药物活性成分实例进行评价。因此，制备、冷冻干燥并分析了数种溶液，这些溶液含有 1 mg/ml SR 27897B、pH 为 7.5-8.25 的不同摩尔浓度的磷酸盐缓冲液(磷酸氢二钠/磷酸二氢钠)、比率 $R = \text{甘露醇质量} / \text{丙氨酸质量}$ 在 0.1-1 之间的甘露醇和丙氨酸。

同样，制备、冷冻干燥并分析了数种溶液，这些溶液含有 1 mg/ml SR 47436、 $[\text{KOH}] / [\text{SR 47436}]$ 摩尔比大于或等于 1 的氢氧化钾，以及仅含有丙氨酸或比率 $R = \text{甘露醇质量} / \text{丙氨酸质量}$ 在 0.1-1 之间的甘露醇和丙氨酸混合物，和乙醇。

最后，还制备、冷冻干燥并分析了数种溶液，这些溶液含有 0.11 mg/ml 盐酸盐形式的 SR 57746A、无水柠檬酸和比率 $R = \text{甘露醇质量} / \text{丙氨酸质量}$ 为 0.5 的甘露醇和丙氨酸混合物。

下表 1 表示所研究的含 SR 27897B 的溶液组合物。在这些制剂中， $R = 0.5$ ，甘露醇、丙氨酸和 SR 27897B 的浓度分别为 9 mg/ml、18 mg/ml 和 1 mg/ml。

表 1

批号	磷酸钠缓冲剂: mM	磷酸钠缓冲液的 pH
1	5	7.5
2	5	8
3	10	8
4	25	8
5	25	8.5
6	15	8
7	25	7.75
8	25	8
9	25	8.25
10	35	8.25
11	25	8

下表 2 表示所研究的含 SR 47436 的冷冻干燥溶液的组成。

表 2

批号	mg/ml 甘露醇	mg/ml 丙氨酸	R	mg/ml KOH	mg/ml SR 47436
12	10	18	0.55	0.137	1
13	10	23	0.43	0.137	1

下表 3 表示研究的含盐酸盐形式的 SR 57746A 的冷冻干燥溶液的组成。

表 3

批号	mg/ml 甘露醇	mg/ml 丙氨酸	R	mg/ml 无水柠檬酸	mg/ml SR 57746A	mg/ml 多乙氧基醚
14	9	18	0.5	7.7	0.11	0
15	9	18	0.5	7.7	0.11	1

借助 Ratio Hach 18900-00 浊度计测定冷冻干燥产物溶液的浊度。结果以美国公共卫生委员会的检测水和废水的标准方法定义的浊度单位(NTU)表示。

对冷冻干燥产物的感官感觉标准将通过视觉检测, 考虑冷冻干燥产物的颜色、其结构(皱缩或其它)并观察冷冻干燥产物的壳与碎屑间可能的相位移加以确定。

冷冻干燥产物的水含量按照 ph. Fr. Xth Ed. V. 3.5.6.A.描述的方法使用库仑分析法测定, 借助注射器将 2 ml 甲醇注射到冷冻干燥产物瓶中。水含量以占冷冻干燥产物的重量百分比表示。

在 SIEMENS D500 TT 衍射仪上对冷冻干燥产物进行 X-射线衍射分析; 离子源: Cukal; 发生器: 40KV, 25mA; 背单色仪; 窄缝: 1/1/1/0.16/0.6; 样品放置在派热克斯支持物上; 扫描范围: 对白雷格 2θ 为 $4^\circ - 40^\circ$ /分钟。

差示扫描量热分析法(DSC)使用 Perkin Elmer DSC 7 仪器进行, 该仪器特性如下: 使用铟和铅校准, 用 50 μ l 胶囊中的 5 - 10 mg 取样, 初始温度为 10 $^\circ$ C, 加热速率为 10 $^\circ$ C/分钟, 终温度为 300 $^\circ$ C。

通过液相色谱(Ph. Eur. 2(1) V. 6.20.4.)使用长 25 cm、内径 4.6 cm 和粒径为 10 μ m 的 C18 接枝柱(Bischoff 参照号 25461840)在 254 nm 对 SR 27897B 进行分析。流动相由一定体积的 pH 4.0 的乙酸盐缓冲液(冰乙酸和浓氢氧化铵, Merck)和色谱纯乙腈(Sharlau 参照号 Ac33)的混合物组成。对照溶液为 50 μ g/ml SR 27897B(由 Sanofi Recherche 提供)的甲醇溶液 (Merck 编号 6009)。待分析溶液通过将冷冻干燥产物溶于 100 ml 超纯水(Millipore, "Milli-Q"水)中获得。流速为 2 ml/分。每次色谱分析时, 计算注射 20 μ l 对照溶液, 然后注射待分析溶液后获得的特定峰面积。以 mg/瓶表示的冷冻干燥产物中 SR 27897B 的含量通过计算这两种面积确定。

贮存期间, 同样通过液相色谱使用 C18 接枝柱(Bischoff 参照号 25461840)对冷冻干燥产物中 SR 27897B 的相关物质(杂质)进行分析,

该参数表示了产物的稳定性。流动相由乙腈和 pH 4.0 乙酸盐缓冲液的梯度溶液组成，其组成如表 A 所示：

表 A

时间(分)	乙腈(体积)	pH 4.0 乙酸盐缓冲液(体积)
0	20	80
5	30	70
15	60	40
25	70	30
28	20	80
40	20	80

对照溶液为 10 µg/ml SR 27897B(由 Sanofi Recherche 提供)的甲醇溶液。待分析溶液通过将瓶中经冷冻干燥的物料溶于 5 ml 甲醇来获得。流速为 2 ml/分。以相同方式计算注射 20 µl 待分析溶液经色谱提纯后获得的未知杂质的特定峰面积，以注射 20µl 对照溶液后获得的 SR 27897B 的特定峰面积为基准计。以占产物重量百分比表示的冷冻干燥的 SR 27897B 中各种未知杂质的含量和杂质的总含量可由这些计算值获得。

通过 HPLC 液相色谱(Ph. Eur. 2(1) V. 6.20.4.)使用长 25 cm、外径 8 mm 和内径 4 mm 以及粒径为 7 µm 和孔径为 120Å 进行了“封端处理”的球形硅石的不锈钢 C18 接枝柱(由 Chromoptic 提供的参照号为 720042 的柱)在 220 nm 对 SR 47436 进行分析。流动相由 60 体积 pH 3.0 的磷酸盐缓冲液(磷酸 Prolabo 参照号 20624295，三乙胺 Fluka 参照号 90340)和 40 体积的色谱纯乙腈(Merck 参照号 14291)的混合物组成，流速为 1 ml/分。

第一对照溶液由 0.5 mg/ml SR 47436(Sanofi Recherche)的流动相溶液组成。第二对照溶液由含 0.5 mg/ml SR 47436 和 0.5 mg/ml 相应于 opening product(Sanofi Recherche)的杂质的流动相溶液组成。待分析溶液通过将冷冻干燥产物溶于 10 ml 流动相中获得。通过顺序注射第一

和第二对照溶液检测是否满足操作条件(注射 10 μ l 第二对照溶液的两个峰之间的拆分因素大于 2, 5 次注射 10 μ l 第一对照溶液的峰面积的系数变化小于或等于 1 %)。注射 10 μ l 各种对照溶液和 20 μ l 各种待分析溶液后, 通过计算色谱获得的特定峰面积确定冷冻干燥产物中 SR 47436 的 mg 含量。

通过 HPLC 液相色谱(Ph. Eur. 2(1) V. 6.20.4.)使用 C18 接枝硅胶柱(参考 SR 47436 的分析)在 220 nm 对 SR 47436 的相关物质(杂质)进行分析。流动相由 60 体积的 pH 3.1 的磷酸盐缓冲液和 40 体积的色谱纯乙腈的混合物组成, 流速为 1 ml/分。这两种对照溶液组成分别为第一对照溶液是 0.5g/ml SR 47436(Sanofi Recherche)的甲醇溶液(由 SDS 提供, 参照号 0930221), 第二对照溶液是 0.5 μ g/ml SR 47436 的甲醇溶液。待分析溶液通过使冷冻干燥产物溶于 10 ml 注射制剂用水(IP)中获得。该分析应在重新配制后半小时内进行。通过顺序注射 10 μ l 注射制剂用水和 10 μ l 两种对照溶液检测是否满足操作条件(两种对照的主要峰的保留时间接近, 第一对照溶液的噪音对照比率大于或等于 10)。注射 10 μ l 待分析溶液后, 以占产物重量百分比表示的各种相关物质(杂质)的总量和相关物质的种含量可通过计算色谱获得的特定峰面积获得。

通过液相色谱使用长 25 cm、内径 4 mm 以及粒径为 7 μ m 的硅胶 C18 接枝柱(Macherey Nagel, 参照号 720042)在 224 nm 对 SR 57746A (sanofi Recherche) 进行分析。流动相由 45 体积 pH=3.0 的色谱纯乙腈(Rathburn 参照号 RH 1016)和 55 体积 pH=3.0 的缓冲溶液的混合物组成(将 5.5 ml 磷酸稀释到 950ml 滤过的去离子水(Millipore Alpha-Q)中, 然后用三乙胺溶液(Fluka, 参照号 90430)调整 pH 至 3.0, 再加入 10 ml 乙腈并用去离子水加至 1000 ml 进行配制)。对照溶液组成为 15.0 mg SR 57746A/100ml 甲醇的溶液(Carlo Erba, 参照号 414814)。待分析溶液通过将冷冻干燥产物溶于 3.0 ml 组成为 25 体积甲醇和 75 体积滤过的去离子水的混合液中获得。流速为 1 ml/分。每次色谱分析测量注射 10 μ l 对照溶液, 然后是待分析溶液后获得的特定峰面积。以 mg/瓶

表示的冷冻干燥产物中 SR 57746A 的含量可通过测量这两种面积确定。

贮存期间, 也通过液相色谱对冷冻干燥产物中 SR 57746A 的相关物质(杂质)进行分析, 采用“分析”(ph. Eur. 2(1) v.6.20.4.)中描述的色谱条件进行。对照溶液组成为 0.15 µg/ml SR57746A 的甲醇溶液。待分析溶液通过将冷冻干燥产物溶于 3 ml 由 25 体积甲醇和 75 体积过滤去离子水组成的混合液中获得。流速为 1 ml/分。以相同方式测定注射 10 µl 待分析溶液后色谱获得的未知杂质的特定峰面积, 以注射 10 µl 对照溶液后获得的 SR 57746A 的特定峰面积为基准计。以面积的百分数表示的冷冻干燥产物中各种未知杂质的含量及杂质的总含量可由这些面积的测量值确定。

下面描述了使用各种方法获得的分析结果。

下表 4 表示对 SR 27897B 冷冻干燥产物的测定的水含量的起始对照结果(以占冷冻干燥产物的 % 重量表示)、使用 DSC 测定的玻璃化温度 Tg(以 °C 表示)以及将冷冻干燥产物加到 IP 用水中测定的浊度(NTU)和 pH。

表 4

批号	% 水	Tg °C	浊度 NTU	pH
1	0.39	27	58	7.25
2	0.47	25	23	7.2
3	0.6	27	11	7.4
4	0.91	35	2.2	7.6
5	0.89	40	29	7.5
6	0.61	36.7	17	7.6
7	0.93	45.5	33	7.6
8	1.07	46.1	1.4	7.8
9	1.04	45.7	0.5	7.7
10	1.94	45.8	0.8	7.8
11			4.5	7.6

通过一另外的实施例,监测了数批 SR 27897B 的冷冻干燥产物在 5 ℃、25 ℃、40 ℃和 50 ℃贮存 1 个月、3 个月和 6 个月后的稳定性。

下表 5 给出在保存 1 个月后的 SR 27897B 冷冻干燥产物中相关物质(杂质)总含量(以起始 SR 27897B 的重量%表示),该表显示该贮存期后产品具有良好的稳定性。

表 5

批号	5 ℃ %杂质	25 ℃ %杂质	40 ℃ %杂质	50 ℃ %杂质
1	<0.27	<0.26		<0.25
2	<0.23	<0.26		<0.24
3	<0.23	<0.26		<0.25
4	<0.26	<0.24		<0.24
5	<0.23	<0.25		<0.26
6			<0.1	
7			<0.1	
8			<0.1	
9			<0.1	
10			<0.1	
11		<0.1	<0.1	

下表 6 表明在 50 ℃贮存 3 个月后的 SR 27897B 冷冻干燥产物中相关物质(杂质)总含量,该表显示该贮存期后产品具有良好的稳定性。

表 6

批号	50 ℃ %杂质
1	<0.1
2	<0.1
3	<0.1
4	<0.1
5	<0.1

最后，下表 7 表明在 5 ℃ 和 40 ℃ 贮存 6 个月后的 SR 27897B 冷冻干燥产物中相关物质(杂质)总含量，说明该贮存期后产品具有良好的稳定性。

表 7

批号	5 ℃ %杂质	40 ℃ %杂质
7	<0.1	0.13
8	<0.1	0.1
9	<0.1	0.1
11		<0.1

X-射线衍射法。

对含有比率 $R = \text{甘露醇质量} / \text{丙氨酸质量} = 0.5$ 的甘露醇/丙氨酸混合物的两种冷冻干燥产物粉末进行的 X-射线衍射分析结果如附图 1 所示，衍射图 1 和 2。附图 1 的衍射图 3 和 4 表示对照丙氨酸和甘露醇的衍射图。在该附图中可观察到表征结晶甘露醇的位于 10° 和 11° 之间的线，但在两种 SR 27897B 冷冻干燥产物中均未观察到该线。因此，在 $R=0.5$ 时，仅丙氨酸呈结晶形式，而甘露醇部分呈非晶形式。

差热分析。

附图 2 表示丙氨酸与甘露醇质量比对冷冻干燥产物的玻璃化温度的影响。该附图表明 $(1/R) > 1$ 时获得玻璃化温度最大值，就是说 R 在 0 与 1 之间。通常，玻璃化温度表示了冷冻干燥产物稳定的最高温度。

因此，冷冻干燥产物稳定的最高温度是在 R 介于 0 与 1 之间获得的。

下表 8 表明对 SR 47436 冷冻干燥产物测定的水含量、相关物质(杂质)总含量以及对加到 IP 用水中的冷冻干燥产物测定的 pH 得到的初始对照结果。

表 8

批号	%水	%杂质	pH
12	0.5%	0.24	6.6
13	0.2	0.1	6.7

下表 9 表示批号 12 的 SR 47436 冷冻干燥产物在 5 ℃、25 ℃、35 ℃和 50 ℃贮存 1 周和 2 周后的相关物质总含量(以 SR 47436 的百分纯度表示)。

表 9

批号 12	5 ℃	25 ℃	35 ℃	50 ℃
1 周	99.89	99.89	99.71	98.47
2 周	99.90	99.82	99.47	97.05

下表 10 表示批号 13 的 SR 47436 冷冻干燥产物在 5 ℃、25 ℃和 35 ℃贮存 3 个月、6 个月和 9 个月后的相关物质总含量(以百分纯度表示)。

表 10

批号 13	5 ℃	25 ℃	35 ℃
3 个月	0.1%	0.2%	0.3%
6 个月	0.2%	0.3%	0.6%
9 个月	0.3%	0.3%	-

下表 11 表示在 5 ℃、25 ℃和 40 ℃贮存 1 个月和 3 个月后的 SR 57746A 冷冻干燥产物和即刻重新配制的 SR 57746A(参照)冷冻干燥产物中的相关物质总含量(以百分纯度表示)。

表 11

批号 14 和 15	5 ℃	25 ℃	40 ℃
参照		<0.1%	
1 个月	<0.1%	<0.1%	<0.1%
3 个月	<0.1%	<0.1%	<0.1%

具体实施方式

实施例 1：加到 1 ml IP 用水中的 SR 27897(碱)冷冻干燥产物的组成

组成	单位配方(mg)
SR 27897B*	1.18 mg
无热原性丙氨酸	18.0 mg
甘露醇	9.0 mg
无热原性磷酸二氢钠二水合物	0.3 mg
无热原性磷酸氢二钠十二水合物	8.5 mg
1 型 3 ml 白色玻璃瓶	1
灰色氯丁基柱状瓶塞	1
直径 13 mm 蓝色倒扣(flip-off)铝胶囊	1

*对应于 1 mg SR 27897 酸

实施例 2： 加到 5 ml IP 用水中的 SR 27897(碱)冷冻干燥产物的组成

组成	单位配方(mg)
SR 27897B*	5.9 mg
无热原性丙氨酸	90.0 mg
无热原性甘露醇	45.0 mg
无热原性磷酸二氢钠二水合物	1.5 mg
无热原性磷酸氢二钠十二水合物	42.5 mg
1 型 20 ml 白色玻璃瓶	1
直径 20 mm 灰色氯丁基柱状瓶塞	1
直径 20 mm 蓝色倒扣铝胶囊	1

*对应于 5 mg SR 27897 酸

实施例 3： 加到 5 ml IP 用水中的 SR 47436 冷冻干燥产物的组成

组成	单位配方(mg)
SR 47436	5.0 mg
无热原性丙氨酸	115.0 mg
无热原性甘露醇	50.0 mg
氢氧化钾	0.687 mg
1 型 20 ml 白色玻璃瓶	1
直径 20 mm 灰色氯丁基柱状瓶塞	1
直径 20 mm 带盖铝胶囊	1

实施例 4： 加到 4 ml IP 用水中的 SR 57746A(盐酸盐)冷冻干燥产物的组成

组成	单位配方(mg)
SR 57746A	0.44 mg
无热原性丙氨酸	72.0 mg
无热原性甘露醇	36.0 mg
无热原性无水柠檬酸	30.8 mg
1 型 20 ml 白色玻璃瓶	1
直径 20 mm 灰色氯丁基柱状瓶塞	1
直径 20 mm 蓝色倒扣铝胶囊	1

实施例 5： 待冷冻干燥的 SR 57746A(盐酸盐)溶液的组成，以加入适量 IP 用水致使溶液终体积可达 100 ml 的浓度表示

组成	单位配方，以 mg/ml 表示
SR 57746	0.11 mg/ml
无热原性丙氨酸	18.0 mg/ml
无热原性甘露醇	9.0 mg/ml
无热原性无水柠檬酸	7.7 mg/ml
注射制剂用水	适量 1 ml
1 型白色玻璃瓶	1
灰色氯丁基柱状瓶塞	1
蓝色倒扣铝胶囊	1

实施例 6：加到 1 ml IP 用水中的含 0.01 mg – 0.2 mg SR 57746A(盐酸盐)的 SR 57746A(盐酸盐)冷冻干燥产物的组成

组成	单位配方(mg)
无热原性丙氨酸	18.0 mg
无热原性甘露醇	9.0 mg
无热原性无水柠檬酸	7.7 mg
1 型 3 ml 白色玻璃瓶	1
灰色氯丁基柱状瓶塞	1
直径 13 mm 蓝色倒扣铝胶囊	1

实施例 7：加到 4 ml IP 用水中的 SR 57746A(盐酸盐)冷冻干燥产物的组成

组成	单位配方(mg)
SR 57746A	0.44 mg
无热原性丙氨酸	72.0 mg
无热原性甘露醇	36.0 mg
无热原性无水柠檬酸	30.8 mg
多乙氧基醚	4.0 mg
1 型 20 ml 白色玻璃瓶	1
直径 20 mm 灰色氯丁基柱状瓶塞	1
直径 20 mm 蓝色倒扣铝胶囊	1

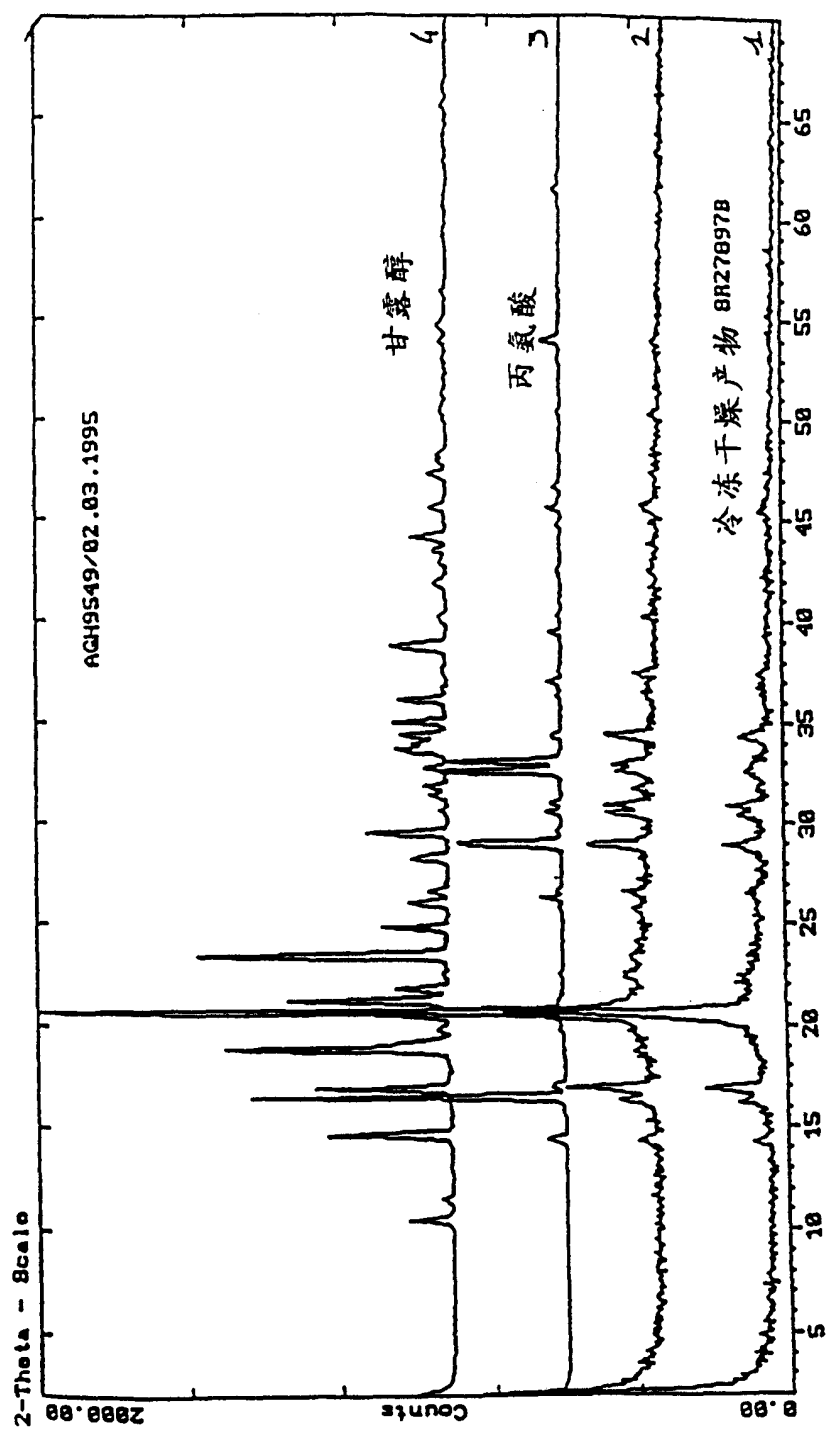
实施例 8：待冷冻干燥的 SR 57746A(盐酸盐)溶液的组成，以加入适量 IP 用水溶液致使终体积可达 100 ml 的浓度表示

组成	单位配方，以 mg/ml 表示
SR 57746	0.11 mg/ml
无热原性丙氨酸	18.0 mg/ml
无热原性甘露醇	9.0 mg/ml
无热原性无水柠檬酸	7.7 mg/ml
多乙氧基醚	1.0 mg/ml
注射制剂用水	适量至 1 ml
1 型白色玻璃瓶	1
灰色氯丁基柱状瓶塞	1
蓝色倒扣铝胶囊	1

实施例 9：加到 1 ml IP 用水中的含 0.01 mg – 0.2 mg SR 57746A(盐酸盐)的 SR 57746A(盐酸盐)冷冻干燥产物的组成

组成	单位配方(mg)
无热原性丙氨酸	18.0 mg
无热原性甘露醇	9.0 mg
无热原性无水柠檬酸	7.7 mg
多乙氧基醚	1.0 mg
1 型 3 ml 白色玻璃瓶	1
灰色氯丁基柱状瓶塞	1
直径 13 mm 蓝色倒扣铝胶囊	1

图 1



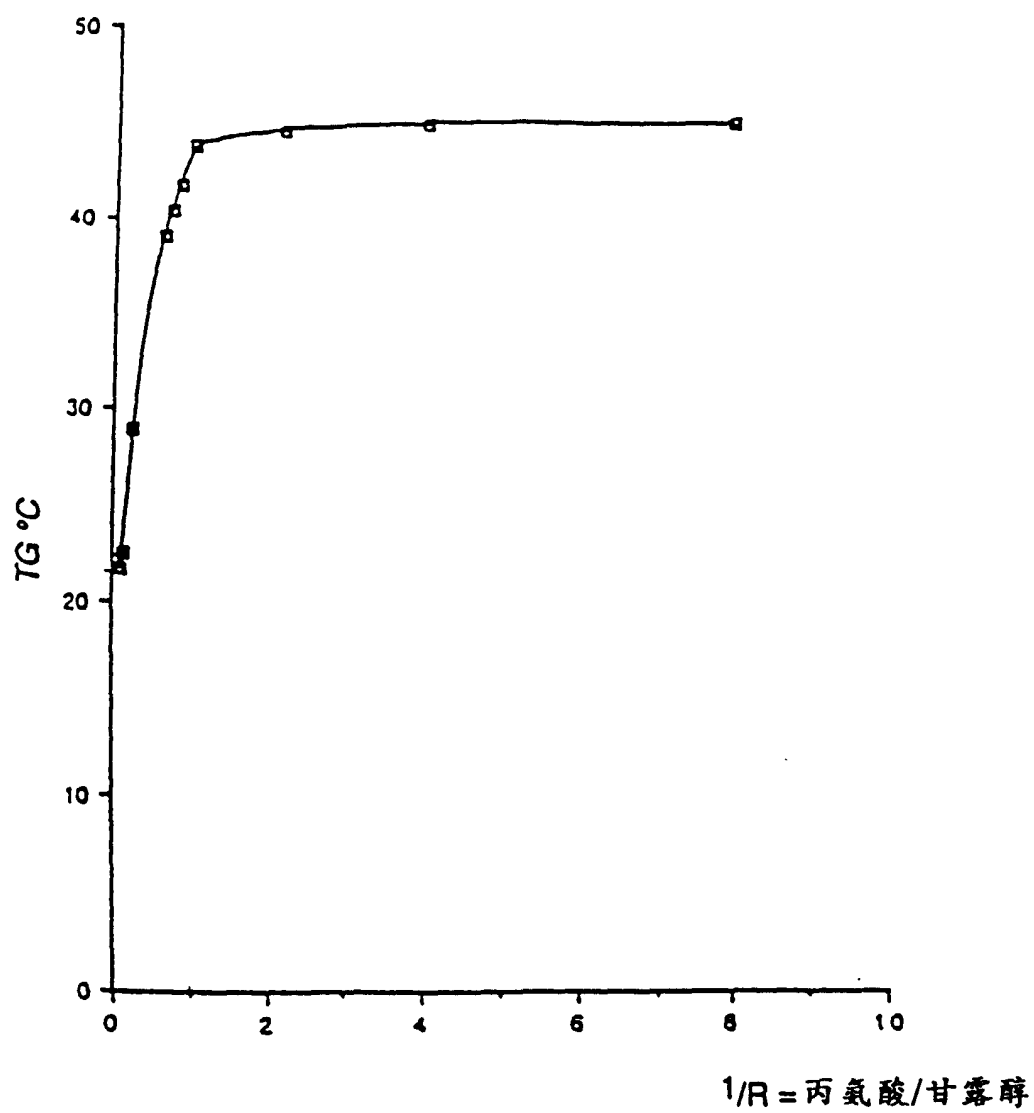


图 2