

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480014312.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 100446757C

[22] 申请日 2004. 6. 1

[21] 申请号 200480014312.2

[30] 优先权

[32] 2003. 6. 12 [33] US [31] 60/477,918

[86] 国际申请 PCT/IB2004/001845 2004. 6. 1

[87] 国际公布 WO2004/110409 英 2004. 12. 23

[85] 进入国家阶段日期 2005. 11. 24

[73] 专利权人 沃尼尔·朗伯有限责任公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·贝尔基耶利 K·C·沃特曼

P·D·多尔蒂

[56] 参考文献

CN1642526A 2003. 2. 14

WO9936060A1 1999. 7. 22

EP1336405A1 2003. 8. 20

WO03013608A1 2003. 2. 20

审查员 欧阳雪宇

[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 顾颂邈

权利要求书 1 页 说明书 28 页 附图 1 页

[54] 发明名称

未经制粒制备的包含阿伐他汀的药物组合物

[57] 摘要

一种未经制粒步骤制备的包含阿伐他汀或其可药用盐的单位剂型，当所述单位剂型在高于 10,000 单位剂型每小时每单个单位剂型每台机器的速度制备时，其中所测得的所述剂型中的阿伐他汀的效能显示出每单位剂型的阿伐他汀效能的相对标准偏差 (RSD) 不超过约 7.8%。本发明还公开了与至少一种活性药物组合的单位剂型，制备该单位剂型的方法，含有该组合物的试剂盒以及通过使用治疗有效量的单位剂型，所述组合物在制备用于治疗高胆固醇血症和/或高脂血症、骨质疏松症、良性前列腺增生 (BPH) 和阿耳茨海默氏病的药物中的用途。

1. 药物组合物，其包含

- (a) 1-40% w/w 的无定形阿伐他汀或其可药用盐；
- (b) 5-10% w/w 的崩解剂；
- (c) 0-10% w/w 的粘合剂；
- (d) 0.5-2% w/w 的润滑剂；和
- (e) 余量稀释剂；

所述的药物组合物不经制粒步骤直接压片，
条件是所述组合物不含碱性金属盐添加剂。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其中所述的组合物含有不超过 1% w/w 的阿伐他汀内酯。

未经制粒制备的包含阿伐他汀的药物组合物

相关申请的交叉参考

本申请要求于 2003 年 6 月 12 日申请的美国临时专利申请号 60/477,918 的优先权。

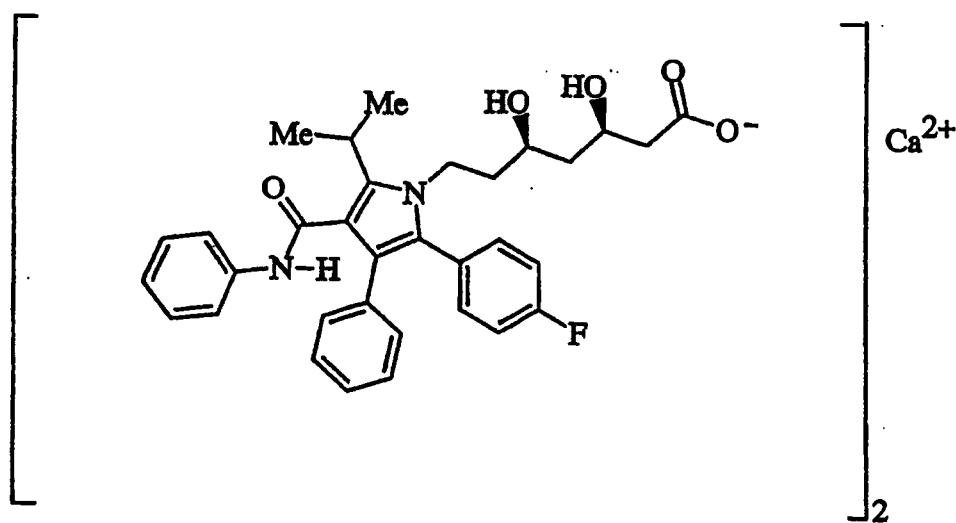
发明领域

本发明涉及包含阿伐他汀及其可药用盐的药物组合物，和制备该组合物的方法，包含上述组合物的试剂盒，以及使用该组合物治疗患有高胆固醇血症和/或高脂血症和骨质疏松症、良性前列腺增生症(BPH)、以及阿耳茨海默氏病的患者的方法。

发明背景

3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶 A (HMG-CoA) 向甲羟戊酸的转化是胆固醇生物合成途径的早期和限速步骤。该步骤由 HMG-CoA 还原酶催化。他汀类药物可以抑制 HMG-CoA 还原酶催化该转化反应。因此总的来讲，他汀类是高效的降脂剂。

引入本文作为参考的美国专利号 5,273,995 中公开的阿伐他汀钙，目前以 Lipitor® 的商品名销售，其化学名为 [R-(R*, R*)]-2-(4-氟苯基)- β , δ -二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯氨基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸钙盐 (2:1) 的三水合物，其结构式为



阿伐他汀和其可药用盐是 HMG-CoA 还原酶的选择性、竞争性抑制剂。因此，阿伐他汀钙是高效的降脂化合物，因而作为降血脂和/或降胆固醇剂是非常有用的，其还用于治疗骨质疏松、良性前列腺增生 (BPH)、和阿耳茨海默氏病。

许多专利都已公开了阿伐他汀、阿伐他汀制剂、以及制备阿伐他汀的方法以及关键中间体。这些专利包括：美国专利号 4,681,893、5,273,995、5,003,080、5,097,045、5,103,024、5,124,482、5,149,837、5,155,251、5,216,174、5,245,047、5,248,793、5,280,126、5,397,792、5,342,952、5,298,627、5,446,054、5,470,981、5,489,690、5,489,691、5,510,488、5,686,104、5,998,633、6,087,511、6,126,971、6,433,213 和及 6,476,235，在此将其引入作为参考。

阿伐他汀可以以晶体、液体晶体和非晶体和无定形的形式存在。

阿伐他汀的晶体形成在美国专利 5,969,156 和 6,121,461 中被公开，这两篇专利在此引为作为参考。阿伐他汀的其它晶体形成公开在美国专利 6,605,729 中，在此将其引入作为参考。

此外，许多已公开的国际专利申请公开了阿伐他汀的晶体形成、

以及制备无定形阿伐他汀的方法。这些专利包括：WO 00/71116、WO 01/28999、WO 01/36384、WO 01/42209、WO 02/41834、WO 02/43667、WO 02/43732、WO 02/051804、WO 02/057228、WO 02/057229、WO 02/057274、WO 02/059087、WO 02/083637、WO 02/083638、WO 03/011826、WO 03/050085、WO 03/070702 和 WO 04/022053。

据公开，许多药物的无定形式表现出与其晶体形式不同的溶解特性，在某些情况中甚至生物利用度的模式也不同 (Konno, T., Chem Pharm Bull, 1990; 38: 2003-2007)。对于某些治疗适应症，一种生物利用度的模式可能比另一种更优选。

溶出度的改变有利于生产结晶或无定形的阿伐他汀制剂。例如，对于阿伐他汀的一些潜在用途 (例如 Takemoto, M.; Node, K.; Nakagami, H.; Liao, Y.; Grimm, M.; Takemoto, Y.; Kitakaze, M.; Liao, J.K., Journal of Clinical Investigation, 2001; 108 (10): 1429-1437 中描述的对患有中风的患者的急救治疗)，药物的快速起效非常有利于药效的增强。

阿伐他汀的固体制剂的制备方法描述在美国专利 5,686,104 和 6,126,971 中。在其描述的步骤中，将阿伐他汀与稳定剂例如碱土金属盐以及赋形剂混合，并经湿法制粒。本发明申请人同时申请的、作为共同持有人的另一美国专利申请 (代理案卷号为 PC25685，流水号为____) 公开了湿法制粒的阿伐他汀和少于约 5%重量的碱土金属盐添加剂的药物组合物。尽管湿法制粒广泛用于制药工业，但是如果可能的话，人们希望能尽可能避免使用湿法制粒，因为这增加了制备步骤，降低了整体的生产效率。一般来讲，湿法制粒是为了改善药物与赋形剂组合的许多特性。此外，本发明申请人同时申请的、作为共同持有人的另一美国专利申请 (代理案卷号为 PC25686，流水号为____) 公开了包含阿伐他汀的干法制粒的药物组合物。

因为阿伐他汀是具有极强活性的药物，因此为了提供制备和患者服用的适宜大小的剂型，药物制剂一般非常稀。当药物以稀释形式使用时，在药物制备过程中以形成其最终剂型之前，存在药物与赋形剂

的分离的危险，这可能导致某些剂型的药效过高或过低。单位剂量的药效控制主要用来防止患者个体服用不正确的、小于治疗有效量的或导致产生副作用的剂量的药物。制粒法是防止分离的一种方法。目前没有任何在先的方法可以预言，赋形剂可以在其与所给药物的混合物中充分降低分离，使赋形剂可以不经过制粒步骤用于单位剂型的制备过程。因此，存在鉴别阿伐他汀和赋形剂的组合是否适合用于制备不经过制粒步骤并且其中药物和赋形剂的分离是最小的单位剂型的需要。在本发明中，我们已经发现可以意外地用一个简单的试验步骤鉴别适合用于不经过制粒步骤制备阿伐他汀单位剂型的赋形剂。

在提供有益的阿伐他汀制剂所需的赋形剂中，大量赋形剂或赋形剂的组合可用于稀释药物，从而得到用于制备和生产的单位剂型的常规用量。这样的材料在药剂领域被称为稀释剂。稀释剂描述在例如“Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition” (A. H. Kibbe, Editor; Pharmaceutical Press, London; 2000) 中。由于这些物质构成了阿伐他汀制剂的大部分，因此需要鉴别出那些在商业生产条件下、在单位剂型的制备中能够维持良好的剂量均匀性的稀释剂。

国际专利申请 WO 00/35425 和 W001/76566A1 在针对稳定他汀类药物的方法宽范围讨论中，公开了形成阿伐他汀单位剂型的剂型。然而，这些公开的内容并没有记载递送的药物剂量的均匀性，也没有记载该剂型用于商业可用过程的适用性。实际上，所公开的剂型包含颗粒尺寸在一定范围之内有效的赋形剂，其中的许多赋形剂并没有考虑到商业生产所需要的紧密的重量(tight weight)和药效控制。

此外，在阿伐他汀单位剂型的制备和贮存中，提供纯的活性药物是很重要的。而且，尤其希望用尽可能简单的制剂就能够达到这样的高纯度和高稳定性。美国专利 5,686,104 和 6,126,971 公开了一种在湿法制粒步骤中使用碱土金属盐添加剂增加阿伐他汀制剂稳定性的方法。仍有需要提供简单的制剂和方法用于制备杂质含量低的阿伐他汀单位剂型，并提供足够的稳定性以获得商业上可行的剂型有效期。此

外，组合物和剂型中的碱土金属盐添加剂和其他碱性物质添加剂可能影响药物的溶解性，并潜在地影响药物在活体中的药动学。因此还希望提供适合制备单位剂型的阿伐他汀制剂，通过使用最少量的材料提供足够的药物纯度、稳定性和所希望得到的溶解速率以及生物利用度。

总的来说，本发明目的之一在于使用能够提供阿伐他汀的稳定剂型的制剂和方法，用高速生产器械制备得到阿伐他汀的单位剂型，这些单位剂型之间的药效差异性是可接受的。本发明另一目的在于提供非晶型或无定形的阿伐他汀的一致性和稳定性。

发明概述

因此，本发明第一方面在于一种未经制粒步骤制备的包含阿伐他汀或其可药用盐的单位剂型，当所述单位剂型在高于 10,000 单位剂型每小时每个单位剂型每台机器的速度制备时，其中所测得的所述剂型中的阿伐他汀效能显示出每单位剂型的阿伐他汀活性的相对标准偏差 (RSD) 不超过约 7.8%。

本发明第二方面在于一种未经制粒步骤制备的包含与至少一种活性药物合并的阿伐他汀或其可药用盐的单位剂型，当所述单位剂型在高于 10,000 单位剂型每小时每个单位剂型每台机器的速度制备时，其中所测得的所述剂型中的阿伐他汀效能显示出每单位剂型的阿伐他汀活性的相对标准偏差 (RSD) 不超过约 7.8%。

本发明第三方面在于一种制备阿伐他汀或其可药用盐的片剂或胶囊剂的方法，包括下述步骤：

(a) 通过将阿伐他汀或其可药用盐和一种或多种适合未经制粒步骤而使用的赋形剂在混合器中混合，制备阿伐他汀组合物；和

(b) 填入片剂模具或胶囊中，然后压紧或封口，使得当所述片剂或胶囊在压片机或胶囊填充机上在高于 10,000 片剂或胶囊每小时每台机器的速度制备时，所测得的阿伐他汀效能显示出每枚片剂或胶囊的阿伐他汀活性的相对标准偏差 (RSD) 不超过约 7.8%。

本发明第四方面在于一种制备与至少一种活性药物合并的阿伐他

汀或其可药用盐的片剂或胶囊剂的方法，包括下述步骤：

(a) 通过将阿伐他汀或其可药用盐和至少一种活性药物以及一种或多种适合未经制粒步骤而使用的赋形剂在混合器中混合，制备得到阿伐他汀组合物；和

(b) 填入片剂模具或胶囊中，然后压紧或封口，使得当所述片剂或胶囊在压片机或胶囊填充机上在高于 10,000 片剂或胶囊每小时每台机器的速度制备时，所测得的阿伐他汀效能显示出每枚片剂或胶囊的阿伐他汀活性的相对标准偏差(RSD)不超过约 7.8%。

本发明第五方面在于一种供商业销售的治疗包装或试剂盒，包含容器和治疗有效量的未经制粒制备得到的阿伐他汀或其可药用盐的单位剂型。

本发明第六方面在于使用上述药物单位剂型治疗患有高胆固醇血症和/或高脂血症、骨质疏松症、良性前列腺增生症(BPH)和阿耳茨海默氏病的患者的方法。

附图说明

通过下面的非限制性实施例进一步对本发明予以说明，这些实施例参考了附图 1，对其简要说明如下。

图 1

图 1 表示使用阿伐他汀、硬脂酸镁和各种稀释剂的混合物制备的单位剂型的效能的相对标准偏差百分比(%RSD)与这些混合物的分离数(segregation number)之间的相关关系。

发明详述

通过美国专利 5,273,995 和 5,969,156 中描述的方法可容易地制备阿伐他汀，上述专利在此引入作为参考。阿伐他汀的半钙盐目前以商品名为 Lipitor®的形式销售。

阿伐他汀以许多不同的形态存在，从高度结晶型到呈现不同程度的无序形式。某些无序形式仍保持着一些如同粉末 x 射线衍射显示出

的结构。根据本发明的目的，阿伐他汀的所有形式都可得益于本发明，并且包含在本发明的范围之内。阿伐他汀的部分或完全无序形式尤其得益于本发明。阿伐他汀的部分或完全无序形式中无定形的或大部分是无定形的得益于本发明的最大利益。该形式可通过、例如将结晶阿伐他汀使用美国专利 6,087,511 中公开的方法制备得到，该专利在此引入作为参考。或者，无定形物质也可以根据本发明申请人作为共同持有人的另一美国申请中记载的方法制备得到，该申请的代理案卷号为 PC-25825（流水号为_____）。对于本发明的实际操作来说，非晶体和结晶的阿伐他汀可以用本领域公知的任何方法制备得到。阿伐他汀优选的形式描述在美国专利 5,969,156、6,121,461 和 6,605,729；和国际专利公开 WO 01/36384、WO 02/41834、WO 02/43732、WO 02/051804、WO 02/057229、WO 3/011826、WO 03/050085、WO 03/070702 和 WO 04/022053 中，上述专利在此引入作为参考。

阿伐他汀可以其制得的形式直接应用于本发明中，也可以经过其他方法改变其颗粒的物理性质后再被利用。例如，该物质可用本领域公知的任何方法研磨。这样的方法包括但不限于机械研磨和喷射研磨。不论是形成无定形阿伐他汀步骤之后直接得到的颗粒还是经过粉碎之后得到的颗粒，优选其粒径为 1-100 μm 。

阿伐他汀的可药用碱式加成盐是通过与金属或胺类形成的，例如碱金属和碱土金属或有机胺。用作阳离子的金属实例有钠、钾、镁、钙等。合适的胺类实例有 N,N'-二苄乙烯二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己基胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因（参见例如，Berge, S.M. 等人, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1）。

阿伐他汀的碱加成盐是通过常规方法，将其游离酸形式与充足的所需碱接触而制备得到。此外，阿伐他汀可以不溶的形态和溶解形态存在，包括水合形态。本发明的范围包含阿伐他汀这样的盐和其溶解形式。

至少有稍许无序或晶体和无序形式混合物的阿伐他汀形式可以最

显著地得益于本发明。“稍许无序”指的是使用粉末 X 射线衍射 (PXRD) 测得的任意峰的线宽 (峰高一半处的峰宽) 具有大于约 2° 的 2θ 值。特别得益于本发明的无定形或大部分无定形形式的阿伐他汀以具有非常宽的无特征峰为特征。需要注意的是, 晶体和至少稍许无序形式的阿伐他汀的组合将表现出既有尖锐的峰 (即小于 2° 的 2θ 值), 又有宽峰 (即大于 2°), 如此的形式组合也得益于本发明。

据发现, 即使相对较低剂量的阿伐他汀也是有效的。实际上, 常常通过将给予患者的剂量控制在较低水平以将副作用降到最低, 同时保证维持药效。因此希望提供一种能够以低剂量给予患者的阿伐他汀形式。出于本发明的目的, 阿伐他汀最终剂型提供的剂量优选 0.5-120 mgA (其中 mgA 指基于游离酸的活性药物的毫克数); 更优选为 5-80 mgA。

为方便并易于患者服用, 大多数药物均是以单位剂型的形式递送。对于固体药物而言, 这些单位剂型一般为片剂、胶囊剂、药囊剂 (sachet)、咀嚼片剂和速溶剂型。在本发明中, 剂型优选为胶囊剂或片剂; 最优选为片剂。上述这些剂型的制备过程中包括一个必需的步骤, 即一些类型的粉末的填充步骤, 或者按体积计, 或者按重量计。例如, 在片剂和胶囊的制备中, 粉末分别按体积填充入模具或胶囊中。为了使单位剂型在允许的范围内 (相对标准偏差 RSD, 小于 6% 为 I 级, 小于 7.8% 为 II 级, 美国药典, USP, 指南) 具有相同的药效 (即每单位剂型中的药物含量), 活性药物与赋形剂不得有任何显著的分离。这在高度稀释的剂型中尤其明显。本发明公开了一种不需制粒的组合物, 它包含固定重量的活性阿伐他汀和赋形剂, 具有可再现的药效。此外, 这种对药效的控制贯穿于整个产品的制备过程中。该组合物提供的阿伐他汀的药效 (每克混合物中 mgA) 的变化的 RSD 小于 7.8%; 更优选小于 6.0%。此外, 本组合物具有良好的粉末流动性, 这样使用该组合物制备出的单位剂型之间的重量控制得以维持。优选地, 该组合物提供单位剂型的重量控制的 RSD 在 6% 以内; 更优选在 5% 以内; 最优选在 4% 以内。重量控制和药效控制相结合, 使得本制剂提供的单位剂型中

每单位剂型的阿伐他汀的实际药效的 RSD 优选小于 7.8%；更优选小于 6.0%。上述标准未经制粒，而是通过一个更有效的制备过程得以实现，其与包含制粒的方法相比，减少了单元操作的数目。在用非制粒步骤制备阿伐他汀单位剂型的过程中，可以不使用不适合商业生产的方法的本发明组合物生产上述单位剂型。例如，单个组分可以称重后直接加入胶囊中。因此，本发明优选与高速的生产器械连接使用。更具体地说，当使用速率大于 10,000 单位剂型每小时；更优选速率大于 25,000 单位剂型每小时；进一步优选速率大于 50,000 单位剂型每小时的单个单位剂型生产器械时，优选的制剂可以使得单位剂型的效能控制在小于 7.8% RSD (更优选小于 6.0% RSD)。优选的单位剂量生产设备或机器包括旋转式压片机和商用的胶囊填充器。商用旋转式压片机的实例包括但不限于 Niro Pharma Systems (Columbia, MD), Kilian and Company (Horsham, PA), Korsch (Berline, Germany) 和 Elizabet-Hata International (North Huntingdon, PA) 生产的机器。商用的胶囊填充器的实例包括但不限于 Capsugel (Morris Plains, NJ) 和 CapPlus Technologies (Phoenix, AZ) 生产的器械。

在确定各单位剂型之间的活性差异时，测量阿伐他汀单位剂型的药效是必须的。针对具有独立已知药物水平标准的一个提取方法最适合用于测量这样的药效。药效分析最好使用反相高效液相色谱 (HPLC) 技术，例如本领域公知的与标准相关的技术。为了实现本发明的目的，RSD 的测量最好采取在形成单位剂型的过程中抽样的方法进行。更具体地说，单位剂型可以在制备过程中的不同时间点 (过程的开始、中间和结尾) 被抽样。在测量 RSD 中，每部分至少有三个单位剂型应被测量。测量抽样药物的药效的一个可选方法包括紫外线-可见光吸收光谱法。在该技术中，如本领域公知的那样，阿伐他汀相应的吸收率用于量化样品中阿伐他汀的浓度 (注意赋形剂不应影响吸收率)。

本发明公开了提供单纯和稳定形态的阿伐他汀的方法和制剂。术语“杂质”表示药物物质中一些出现在合成过程和纯化过程中的物质、以及制备单位剂型的过程中形成的任何药物基质材料。术语“降解物”

指单位剂型制备过程后产生的任何药物基质材料。抽出的样品中的杂质和降解物用已知技术通过反相 HPLC 进行分析。杂质和降解物的量的计算表示为降解物或杂质的峰的积分面积百分数除以所有药物相关的峰的积分面积百分数。

在非制粒法制成的阿伐他汀制剂中，如本领域所知的那样，使用稀释剂、粘合剂、崩解剂、矫味剂和润滑剂的组合可以提供单位剂型所需的一些性质。例如，制备片剂时，该组合提供片剂压缩时足够的硬度和在体内快速的崩解。虽然为了满足这些条件在配制阿伐他汀制剂时可以有宽范围的变化，但是通常情况下，该组合物包含约 1-40% 重量:重量 (w:w) 药物、约 5-10% 崩解剂、约 0-10% 粘合剂和约 0.5-2% 润滑剂，余量为本发明的稀释剂。优选的崩解剂包括羧甲基纤维素、羟丙基纤维素(低取代的)、微晶纤维素、粉状纤维素、胶状二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、硅酸镁铝、甲基纤维素、聚克立林钾、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、乙醇酸淀粉钠和淀粉。优选的粘合剂包括阿拉伯胶、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、糊精、明胶、瓜尔胶、羟丙基甲基纤维素、硅酸镁铝、麦芽糊精、甲基纤维素、聚氧化乙烯、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、淀粉和玉米醇溶蛋白。优选的润滑剂包括硬脂酸钙、棕榈酰硬脂酰甘油酯、氧化镁、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚乙烯醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酰醇富马酸钠、硬脂酸、滑石粉、硬脂酸锌和硬脂酸镁。

为了提供适合未经制粒的单位剂量制剂的形式的阿伐他汀制剂，通常将药物和赋形剂以粉末形式混合。该混合过程可用本领域技术人员公知的混合技术进行。混合过程优选使用高切应力混合器、V 型混合器(或其它双壳混合器)、料箱混合器或 Turbula™ 混合振荡器。通常是首先进行掺合，此时不加入润滑剂使有充分的时间保证混合均匀。在此时，润滑剂通常应在短时间(大约 1-10 分钟)的进一步混合之后加入。一旦掺合完成后，通过本领域公知的步骤制备得到单位剂型。优选在旋转压片机或胶囊填充机上制备单位剂型。为了易于吞咽、显示

所有权或者具有供鉴别的外观和/或对剂型的保护,随后可以将制备得到的剂型任选进行包衣。最终的剂型随后通过本领域公知的技术进行包装。在本发明中,包装优选使用箔片-箔片冷处理泡罩(foil-foil cold form blisters)、塑料泡罩或包含干燥剂的密封瓶。任选地,包装中还可包含如 EP1243524A2 和 EP1241110A1 (在此引入作为参考)中描述的活性氧吸收物质。

用优选的赋形剂未经制粒制备得到的阿伐他汀单位剂型具有低水平的药物相关杂质和降解物。出人意料地,该低水平杂质和降解物甚至在不加入碱性物质或碱土金属盐的情况下也会出现。更令人惊奇的是,当所用的阿伐他汀至少含有部分无序形式时,该低水平杂质和降解物仍然存在。特别地,当用湿法制粒制备的阿伐他汀单位剂型对照组出现较高的药物降解时,未经制粒制备得到的单位剂型仍然具有较好的稳定性。基于通过 HPLC 测得的杂质和/或降解物相对于所有药物相关峰的积分面积的面积百分比,未经制粒制备的阿伐他汀单位剂型优选包含总共不多于 2% 的药物相关杂质和/或降解物;更优选包含小于 1% 的杂质和/或降解物;更进一步优选小于 0.7%。此外,未经制粒制备的阿伐他汀单位剂型优选具有一定的稳定性,使得单位剂型能够在 40°C 和 75% 的相对湿度(RH)下贮存四星期,基于通过 HPLC 测得的杂质和/或降解物相对于所有药物相关峰的积分面积的面积百分比,包含总共不超过约 2% 的药物相关杂质和/或降解物;更优选包含小于 1% 的杂质和/或降解物;更进一步优选小于 0.7%。

阿伐他汀经过两种主要途径降解:内酯化和氧化。内酯通过醇基和羧酸内部缩和(失水)形成六元环而得到。如美国专利 5,686,104 和 6,126,971 所述,这是在用湿粒和片剂中发现的无定形阿伐他汀的主要降解产物,尤其是未添加碱土金属添加剂时。我们意外地发现,通过同时采用本发明的赋形剂和未经制粒步骤制备得到单位剂型的方法,可以使单位剂型中的内酯水平无论在开始、还是在加温加湿的加速老化条件下储存时都可显著降低。由此制备得到未经制粒制备的阿伐他汀的单位剂型,其在制备过程中并在 40°C/75%RH (其中 RH 表示相

对湿度)下贮存4星期后,该单位剂型优选含有的阿伐他汀内酯的水平少于2%(基于通过HPLC测得的相对于所有药物相关峰的积分面积的内酯峰积分的比例);更优选,少于1%。

为了尽可能减少联合剂型中生物利用度的问题和与其它药物潜在的相互作用,在本发明的实际操作中,制剂中的碱土金属盐的含量优选约0-5% (w:w);更优选为约0-2%;最优选为约0-1%。制剂中其它碱性物质的含量优选为约0-5% (w:w);更优选为约0-3%;最优选为约0-2%。制剂中的多聚酰胺或多聚胺的含量优选小于约0-5% (w:w);更优选为约0-3%;最优选为约0-2%。上述聚合物的例子记载在国际专利公开W001/76566A1中。

碱化剂是当制剂加入水后能使制剂的pH值升高的添加剂或赋形剂。碱化剂的实例包括有机碱和无机碱(缓冲剂)。无机碱化剂的实例包括柠檬酸钠或柠檬酸钾、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、硫酸盐、苯甲酸盐和抗坏血酸、以及碳酸钙和碳酸镁。后两者也代表碱土金属盐。有机碱化剂的实例包括胺。胺的具体实例包括N-甲基葡萄糖胺、鸟嘌呤和精氨酸。

颗粒分离的普遍机理之一是“筛分(sifting)”过程。筛分是指小的颗粒移动穿过较大颗粒基质的过程,或反之亦然。如果颗粒大小的差别足够大时,这种形式的分离就会发生(30%的大小差别就可能伴随有筛分现象),这些物质不能互相粘合因而存在粒间运动的机理。在形成剂型时,粒间运动可出现在粉末混合或流动时。使用相似粒径大小的阿伐他汀和赋形剂可潜在地防止两种材料在制备单位剂型时发生分离;但是,其由于某些原因可能是有问题的。如下文所述,为了提高粉末足够的流动性,赋形剂的平均粒径优选为大约80-360 μm 。相反,阿伐他汀的平均粒径优选1-100 μm 。由于对单位剂型中颗粒数量的统计学分析,对于易于制造、药物溶出度(生物利用度)的再现性以及改善用这些颗粒制备的剂型的药效差异性而言,这样的尺寸是优选的。阿伐他汀和主要赋形剂在颗粒尺寸上的普遍差异导致阿伐他汀在适合用于不经过制粒的赋形剂存在下发生筛分问题。

第二种分离的方法是流化作用。流化作用是由于在包括高比例粉末的转移或混合的过程中，较小的颗粒倾向于留空的时间长于较大颗粒。由于流化作用产生的分离在粒径小于 100 μm 的颗粒中尤其会出现问题，如阿伐他汀所表现的。

如果药物颗粒与一些赋形剂颗粒之间产生足够的吸附力则可使较小的药物颗粒从较大的赋形剂颗粒上分离的现象被最小化。这种吸附力必须足够的大，以克服粉末经受的切力。我们已发现通过对药物和单一赋形剂(含有恒定的低水平的硬脂酸镁润滑剂)形成的二元混合物使用一个简单的测试工序，可以鉴别对药物有足够的吸附力的赋形剂，从而在单位剂型制备(例如片剂的生产)的过程中防止分离现象。

在该工序中，由阿伐他汀、硬脂酸镁(1 重量%)和受试赋形剂组成的混合物首先在 V 型混合器或 Turbula™ 混合振荡器中进行掺合。药物和赋形剂的相对重量与其在最终希望得到的组合物中的相对重量相同。然后该混合物通过 ASTM D6941-03 描述的方法进行流化分离试验。例如型号为 6274.01-1 的流化测试器(可从 Jenike & Johanson Inc. (Westford, MA) 购得)可用于本试验。将混合物加入该器械中。气体流经器械的粉床，将物质在圆柱体中垂直分开。该器械可以从圆柱体的不同高度采样。使用 HPLC 或紫外线/可见光吸收分析法对从圆柱体的顶部，中部和底部采样的样品的药效进行分析，可提供药物是否吸附于特定的赋形剂的指示。可将分离数定义为流化床顶部($P_{\text{顶部}}$)和底部($P_{\text{底部}}$)的药效之差除以顶部($P_{\text{顶部}}$)、中部($P_{\text{中部}}$)和底部($P_{\text{底部}}$)样品的药效平均值。可用下式表示：

$$\text{分离数} = [P_{\text{顶部}} - P_{\text{底部}}] / [(P_{\text{顶部}} + P_{\text{中部}} + P_{\text{底部}}) / 3]$$

如图 1 所示，我们已经确定出单位剂型(片剂)在高速生产过程中的药效差异性(RSD)与分离数之间的经验相关关系。基于此，当赋形剂与阿伐他汀的分离数小于 0.7；更优选小于 0.6；更进一步优选小于 0.5 时，可以预期，制造过程最终得到的单位剂型将具有可接受的均

匀度。

此外，单独的赋形剂可以通过二元测试中的阿伐他汀来表征。在该情形下，标准阿伐他汀的浓度为 1 重量% (98 重量%赋形剂和 1 重量%硬脂酸镁)。如上所述，分离数可通过流化作用分离试验计算得到，为顶部和底部样品药效之差与顶部、中部和底部样品药效的总平均值效能的比值。与阿伐他汀混合使用的赋形剂的最终适应性取决于加权后的各赋形剂各自的分离数的平均值。例如，两种材料的重量比为 60: 40，其各自的分离数(与阿伐他汀的一种特定形式)分别为 0.3 和 0.6，则加权后的平均分离指数为 $[0.60 \times 0.3 + 0.40 \times 0.6] = 0.42$ 。优选的组合物显示基于阿伐他汀的二元值的加权平均分离数小于 0.7；更优选小于 0.6；更进一步优选小于 0.5。

优选的赋形剂是稀释剂，优选在含阿伐他汀的组合物中含有大于或等于 50 重量%的赋形剂。用于未经制粒制备的阿伐他汀的单位剂型中的优选稀释剂提供的加权平均分离数小于 0.7；更优选小于 0.6；更进一步优选小于 0.5。潜在的稀释剂可通过如“Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition” (A. H. Kibbe, Editor; Pharmaceutical Press, London; 2000) 中的方法进行鉴别。包含下述非限制性实例：磷酸钙、硫酸钙、羧甲基纤维素钙、纤维素、醋酸纤维素、葡聚糖结合剂、糊精、葡萄糖、果糖、棕榈酰硬脂酰甘油酯、氢化植物油、高岭土、拉克替醇、乳糖、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖醇、麦芽糊精、麦芽糖、聚甲基丙烯酸酯、预胶凝淀粉、硅化微晶纤维素、氯化钠、山梨醇、淀粉、蔗糖和滑石粉。

在赋形剂测试中，重要的是所用的阿伐他汀的特定形式和颗粒大小应是最终剂型所期望的。据发现，阿伐他汀的制备方法会影响其生产出的单位剂型的分离数和相应的含量均匀度。例如，喷雾干燥法制备的无定形阿伐他汀与沉淀法制备的无定形阿伐他汀得出的值有所不同。

对于阿伐他汀单位剂型的商业生产中使用的稀释剂而言，稀释剂的流动性必须足够大以确保重量控制。如所指出的那样，我们发现，

阿伐他汀单位剂型生产中所用的超过约 50%重量的稀释剂的平均粒径优选在约 80-360 μm 之间；更优选为 90-280 μm 之间；更进一步优选阿伐他汀单位剂型生产中所用的超过约 70%的稀释剂的平均粒径在约 80-360 μm 之间。平均粒子大小可用激光衍射粒子大小仪测量，例如 Sympatec GmbH (Goslar, Germany) 制造的仪器。为了实现本发明的目的，平均粒子大小可认为是 50%的粒子的粒径小于该数字。或者粒子大小也可以通过筛分析进行评估。在该情形中，能留住一半物质重量(一半物质通过筛孔)的筛孔的尺寸相应为平均粒子大小。优选的稀释剂的平均粒子大小基于筛分析法，即 50%重量通过 200 号 (ASTM) (相应为 75 μm) 至 45 号 (相应为 355 μm) 的筛孔；更优选为 170 号 (90 μm) 至 50 号 (300 μm)。

稀释剂与阿伐他汀之间的分离倾向和所述稀释剂的粒子大小共同限定了一系列优选用于阿伐他汀制剂的稀释剂。如所指出的那样，用于不经制粒制备的阿伐他汀制剂的优选的赋形剂包括大颗粒尺寸的乳糖一水合物(例如 Fast Flo316™，可从 Foremost Farms, Baraboo, WI 购得，其平均颗粒尺寸为 101 μm)、大颗粒尺寸的无水乳糖(例如从 Quest International (Sheffield Products), Hoffman Estates, IL 购得的该级别乳糖，其平均颗粒尺寸为 136 μm)、大颗粒尺寸的微晶纤维素(例如 Avicel PH200™，可从 FMC Biopolymers, Philadelphia, PA 购得，其平均颗粒尺寸为 180 μm)以及氯化钠(例如颗粒级氯化钠，可从 Mallinckrodt Baker, Inc., Phillipsburg, NJ 购得，其平均颗粒尺寸为 355 μm)。常用于药物制剂但在本发明不优选应用的赋形剂包括小颗粒尺寸的微晶纤维素(例如 Avicel PH105™，其平均颗粒尺寸为 20 μm ，以及 Avicel PH 103、113 和 301，其平均颗粒尺寸各为 50 μm)和小颗粒尺寸的乳糖(例如平均颗粒尺寸小于 75 μm 的下列等级：Pharmatose™ 125M、150M、200M、350M、450M，可从 DMV International, Veghel, The Netherlands 购得；Impalpable™ #312 和 #313，可从 Foremost Ingredients Group, Rothschild, WI 购得；以及一水合物 80M、无定形 (impalpable) 一水合物和无水无定形物

可从 Quest International, Sheffield Products, Hoffman Estates, IL 购得)。

本发明提供了非常适合与其它药物物质形成组合产品的阿伐他汀组合物,因为其中的阿伐他汀与本发明的稀释剂具有较低的分离倾向。得益于与具创造性的阿伐他汀组合物组合和方法的非限制性的例子包括 torcetrapib 和阿洛地平及其可药用盐。

本发明的阿伐他汀组合物可与至少一种其它活性药物联合制备单位剂型。优选的单位剂型包括片剂和胶囊剂。在阿伐他汀组合物与至少一种其它活性成分联合制备单位剂型中,下述非限制性实例描述了这种单位剂型:(a)阿伐他汀、赋形剂和其他活性药物的混合物,制成的单位剂型;(b)阿伐他汀、赋形剂和其他药物的颗粒以及任选包含赋形剂的混合物,制成单位剂型;和(c)一种双层片,其中一层包含阿伐他汀和赋形剂,另一层包含其它药物和任选的赋形剂。

本发明涉及使用上述阿伐他汀或其可药用盐治疗患者的疾病和病症,如高脂血症和/或高胆固醇血症、骨质疏松症、良性前列腺增生(BPH)和阿耳茨海默氏病,阿伐他汀或其可药用盐以在治疗包装和试剂盒的具有低水平的降解产物和/或杂质的单位剂型给药。试剂盒包括单位剂型和容器。通常情况下,试剂盒包括服用该单位剂型的说明书。容器可为任何本领域公知的常规的形状或形式,例如纸盒、玻璃或塑料瓶、或泡罩,其中根据治疗方案可将单个剂型按压出其背面。

下述非限制性实施例用于示例性说明本发明者所优选的制备和使用本发明药物组合物的方法。

实施例 1

制备喷雾干燥的无定形阿伐他汀的一般方法

作为本发明详述部分中描述的无序的阿伐他汀的实例,用于下面的一些实施例中的喷雾干燥的无定形阿伐他汀可通过同时申请的作为共同持有人的代理案卷号为 PC-25825、流水号为____的美国申请中描述的方法制备。首先将阿伐他汀钙(美国专利 5,273,995)溶于甲醇制

得 5% (w:w) 溶液。该溶液以 170 克/分钟(g/min) 的速率喷雾进入 Niro PSD-1 喷雾干燥器, 使用氮气作为雾化气。进气口的温度为 195℃, 出气口的温度为 60℃。喷雾干燥后, 所得粉末在烘箱中用托盘在 40℃ 下干燥 12 小时, 制得无定形阿伐他汀。

实施例 2

制备沉淀的无定形阿伐他汀的一般方法

作为本发明详述部分中描述的无同时序化的阿伐他汀的实例, 用于下面的一些实施例中的沉淀的无定形阿伐他汀可通过申请的作为共同持有人的代理案卷号为 PC-32139、流水号为_____的美国申请中描述的方法制备。首先将 1.80 kg 阿伐他汀钙(美国专利 5,273,995)溶于 18L 四氢呋喃(THF)中, 在加套的上方有搅拌棒的玻璃反应器中搅动。在 2 小时中不断将 THF 溶液加至加套反应器中含有庚烷(55L)和 2-丙醇(1.125L)混合物中, 期间上方的搅拌棒不断搅拌, 并维持温度在 15-25℃。所得的浆状物继续搅动 1 小时, 并且在 1 小时内慢慢冷却到 0-5℃。沉淀物在覆盖聚乙烯膜的水平平板过滤器上通过真空抽滤被分离出来, 然后在真空(20-30 英寸压强)下 50-60℃ 下干燥, 共得到 1.6 kg 无定形阿伐他汀。

实施例 3

使用湿法制粒制备无定形阿伐他汀片剂

将下列物质加入至 950-cc 的琥珀色瓶中: 2.59 g 喷雾干燥的无定形阿伐他汀(如实施例 1 所述的方法制备)、78.00 g 微晶纤维素(Avicel™ PH102, 从 FMC Biopolymer, Philadelphia, PA 购得)、101.41 g 乳糖(含水的, 从 Foremost Farms USA, Rothschild, WI 购得)、6.00 g 交联甲羧纤维素钠(从 Ac-Di-Sol™ FMC Biopolymer, Philadelphia, PA 购得)和 4.000 g 羟丙基纤维素(Klucel™ EXF, 从 Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE 购得)。这些物质在瓶中使用 Turbula™ 混合器(Turbula Shaker Mixer, 从 Willy A.

Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland 购得)混合 10 分钟(min.)后倒出, 过 30 目筛去掉块状物。然后将物质放回瓶中, 用 Turbula™ 再混合 10 分钟。瓶中混合的物质用 1.7L 的量筒加至 Pro-Cept Mi-Mi Pro 高切应力湿粒机(Pro-Cept n.v., B-9060 Zelzate, Belgium)。物质在切碎器(chopper)为每分钟 1000 转(rpm)、搅拌器 400 rpm 的速度下干搅拌 2 分钟, 然后将搅拌器速度增加至 600 rpm, 同时维持切碎器的速度。此时, 将 90 ml 水分三部分(60 ml、15 ml、15 ml)以 30 ml/min. 的速度在 5.5 分钟的总时间内中加入, 进行湿搅拌。将物质倒出, 用手过#10 目筛。过筛后的物质放置在衬有聚乙烯的托盘上, 在 Gruenberg™ 热空气烘箱(从 Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA 购得)中, 50℃下干燥 16 小时。干燥后的物质用带有 0.040" Conidur rasping screen 的 Fitzpatrick L1A 碾磨机(从 The Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL 购得)以 500 rpm 的速度碾磨。向 175.0 g 的混合物中加入 5.469 g 的 Ac-Di-Sol™, 所得混合物用 Turbula™ 混合器在瓶中混合(950-cc 琥珀色瓶) 5 分钟。然后加入硬脂酸镁(从 Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO 购得) 1.822 g, 再用 Turbula™ 混合器混合 3 分钟, 以完成制剂。片剂(~250)用有 13/32" 标准圆形凹面(SRC)的 F-press (从 Manesty F-Press, Liverpool, United Kingdom 购得)制备, 其目标重量为 450 mg (+/-3%), 目标硬度为 12 kP (在 10-14kp 范围内)。将总共 12 枚片剂放入 30-cc 高密度聚乙烯(HDPE)瓶中用热诱导封口法(HIS)封口, 封口材料用热诱导封口材料(从 Enercon Industries Corp., Menomonee, WI 购得)。样品在 40℃和 75%相对湿度(RH)下贮存 4 星期。将一枚片剂加至 50 ml 的 1:1 (v:v)的 0.05M 柠檬酸铵缓冲液(pH 7.4): 乙腈的溶液中, 振荡 20 分钟后, 测量样品中阿伐他汀内酯的水平。所得物质用 Gelman Acrodisc 聚四氟乙烯薄膜(0.45 µm 孔径)过滤, 用高效液相色谱(HPLC) (Phenomenex, Ultremex C18 柱, 25.0 cm X 4.6 mm, HPLC HP1100 系列, 从 Agilent Corp., Wilmington, DE 购得, 注射量为 20 µL 流速为 1.5 mL/min; 流动相是 53:27:20 (v:v:v) 0.05M 柠檬酸铵(pH

4.0): 乙腈:四氢呋喃; 在 244 nm 处检测) 进行分析。内酯水平为 25.4% (基于内酯峰与所有峰面积的比值)。

实施例 4

通过直接压片制备无定形阿伐他汀片剂

将下列物质加入至 950-cc 的琥珀色瓶中: 2.59 g 喷雾干燥的无定形阿伐他汀(如实施例 1 所述的方法制备)、78.00 g 微晶纤维素 (Avicel PH102™; 从 FMC Corp., Philadelphia, PA 购得)、101.41 g 含水乳糖 (REG310; 从 Foremost Farms USA, Rothschild, WI 购得)、4.00 g 羟丙基纤维素 (Klucel™ EXP; 从 Aqualon Division, Wilmington, DE 购得) 和 12.00 g 交联甲羧纤维素钠 (Ac-Di-Sol™; 从 FMC Corp., Philadelphia, PA 购得)。包含上述组分的混合物用 Turbula™ 混合振荡器 (从 Glen Mills, Clifton, NJ 购得) 混合 10 分钟。所得混合物通过不锈钢筛 (#30 目) 除去块状物, 之后再混合 10 分钟。最后, 将 2.00 g 硬脂酸镁 (从 Mallinckrodt Co., St. Louis, MO 购得) 加入琥珀色玻璃瓶中, 用 Turbula™ 连续混合 3 分钟。片剂通过单步骤 Manesty F-Press (Manesty, Liverpool, United Kingdom) 制成。用 13/32" 标准圆形凹面 (SRC) 冲头和模具制成每片 450 mg 重量的片剂。片剂的平均硬度为 11 kP, 在 9-14 kP 的范围之内 (片剂的硬度可用 Schleuniger Tablet Hardness Tester, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland 测得)。片剂平均重量为 451.2 mg, RSD 为 1.3%。片剂如实施例 3 中描述的方法包装并测试稳定性 (4 星期; 40℃/75% RH)。在该条件下内酯的含量为 0.12% (基于内酯峰占所有峰的总峰面积的比值)。

比较实施例 3 和 4 后意外地发现, 通过直接压片制备的阿伐他汀单位剂型与湿法制粒相比具有较高的纯度。

实施例 5

喷雾干燥的阿伐他汀和稀释剂的混合物的制备及分离分析

在下列各混合物中使用喷雾干燥的无定形阿伐他汀(如实施例 1 描述的方法制备)。这些阿伐他汀的二元混合物的分离数使用流化作用分离测试器(型号 6274.01-1; 从 Jenike & Johanson, Westford, MA 购得)测得。流化室中充满约 75-cc 待测混合物。设定的试验参数为: 空气压力, 25 psi; 保持时间, 120 秒钟; 冲击时间, 30 秒钟。流化各个混合物的气流设置与该混合物的制剂相关, 并将在下文说明。三个流化柱的部分(顶部、中部和底部)被各自分流(型号为 RR-5 Rotary Micro Riffler, 从 Quantachrome Instruments, Boynton Beach, FL 购得)以获得用于分析的具有代表性的样品。各情形的结果列于表 1 中。在表 1 中呈现的是观察到的药效, 以希望得到的药效的百分比表示(%目标)。

(a) 在 4-夸脱 V-型混合器(从 Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA 购得)中加入 1959.0 g 除去块状物(20 目筛)的无水磷酸二氢钙(A-tab™, 从 Rhodia Corp., Etoile Part-Dieu, France 购得)。在其上面放置 21.1 g 阿伐他汀(来自实施例 1), 并用刮刀涂布在稀释床上。该混合物混合 15 分钟。将 20.0 g 硬脂酸镁(从 Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO 购得)加入混合器, 再混合 5 分钟。将气流分别设定为 10 和 15 (分别对于低和高)进行分离分析。称取 2.2 g 混合物并加入 250 ml 的 1:1 (v:v) 0.05M 柠檬酸铵缓冲液(pH 7.4): 乙腈, 并振摇 20 分钟, 分别测量顶部、中部和底部的效能值。然后将物质用 Gelman Acrodisc 聚四氟乙烯薄膜(0.45 μ m 孔径)过滤, 用高效液相色谱(HPLC) (Phenomenex, Ultremex C18 柱, 25.0 cm X 4.6 mm, HPLC HP1100 系列, 注射量为 20 μ L 流速为 1.5 mL/min; 流动相是 53:27:20 (v:v:v) 0.05M 柠檬酸铵(pH 4.0): 乙腈: 四氢呋喃; 在 244 nm 处检测)分析。

(b) 在 4-夸脱 V-型混合器(从 Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA 购得)中加入 1959.0 g 除去块状物(20 目筛)的无水乳糖(直接制片级, Quest International (Sheffield Products), Hoffman Estates, IL)。在其上面放置 21.1 g 阿伐他汀(来自实施例

1), 并用刮刀涂布在稀释床上。该混合物混合 15 分钟。将 19.9 g 硬脂酸镁(从 Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO 购得)加入混合器, 再混合 5 分钟。将气流分别设定为 10 和 15 (分别对于低和高)进行分离分析。称取样品 2.0 g, 按照与实施例 5a 中相同的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

(c) 在 4-夸脱 V-型混合器(从 Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA 购得)中加入 1077.4 g 乳糖单水合物(REG 310™, 从 Foremost Farms, Baraboo, WI 购得)。在其上面放置 11.6 g 阿伐他汀(来自实施例 1), 并用刮刀涂布在稀释床上。该混合物混合 15 分钟。将 11.0 g 硬脂酸镁(从 Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO 购得)加入混合器, 再混合 5 分钟。将气流分别设定为 15 和 20 (分别对于低和高)进行分离分析。称取顶部样品 1.4 g、中部和底部样品 2.0 g(提取入 100 ml 萃取溶剂), 按照与实施例 5a 中相同的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

(d) 在 4-夸脱 V-型混合器(从 Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA 购得)中加入 1077.1 g 喷雾干燥的乳糖单水合物(Fast Flo316™, 从 Foremost Farms, Baraboo, WI 购得)。在其上面放置 11.6 g 阿伐他汀(来自实施例 1), 并用刮刀涂布在稀释床上。该混合物混合 15 分钟。将 11.0 g 硬脂酸镁(从 Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO 购得)加入混合器, 再混合 5 分钟。将气流分别设定为 20 和 30 (分别对于低和高)进行分离分析。称取样品 2.0 g 以及 100 ml 提取体积, 按照与实施例 5a 中相同的方法测量效能值。

(e) 在 4-夸脱 V-型混合器(从 Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA 购得)中加入 881.5 g 微晶纤维素(Avicel PH200™, 从 FMC Biopolymers, Philadelphia, PA 购得)。在其上面放置 9.6 g 阿伐他汀(来自实施例 1), 并用刮刀涂布在稀释床上。该混合物混合 15 分钟。称取 9.0 g 硬脂酸镁(从 Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO 购得)加入混合器, 再混合 5 分钟。将气流分别设定为 4 和 10 (分别对于低和高)进行分离分析。称取样品 1.3 g 以及 100 ml 提取体积,

按照与实施例 5a 中相同的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

(f) 在 4-夸脱 V-型混合器(从 Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA 购得)中加入 1959.0 g 除去块状物(30 目筛)的直接制片级的蔗糖(DI-PAC™, 从 Domino Foods, Inc., Domino Specialty Ingredients, Baltimore, MD 购得)。在其上面放置 21.1 g 阿伐他汀(来自实施例 1), 并用刮刀涂布在稀释床上。该混合物混合 15 分钟。将 20.0 g 硬脂酸镁(从 Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO 购得)加入混合器, 再混合 5 分钟。将气流分别设定为 18 和 25 (分别对于低和高)进行分离分析。称取样品 2.3 g, 按照与实施例 5a 中相同的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

(g) 在 2-夸脱 V-型混合器(从 Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA 购得)中加入 1467.0 g 除去块状物(14 目筛)的氯化钠(制粒级, 从 Mallinckrodt Baker, Inc., Phillipsburg, NJ 购得)。在其上面放置 15.8 g 阿伐他汀(来自实施例 1), 并用刮刀涂布在稀释床上。该混合物混合 15 分钟。将 14.9 g 硬脂酸镁(从 Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO 购得)加入混合器, 再混合 5 分钟。将气流分别设定为 50 和 80 (分别对于低和高)进行分离分析。称取样品 4.5 g 以及 500 ml 提取体积, 按照与实施例 5a 中相同的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

(h) 在 950-cc 琥珀色玻璃瓶中按顺序加入: 97.97 g 喷雾干燥的乳糖单水合物(从 Foremost Farms USA, Rothschild, WI 购得)、2.12 g 喷雾干燥无定形阿伐他汀(来自实施例 1)、和 97.94 g 喷雾干燥的乳糖单水合物。将上述组分用 Turbula™ 振荡混合器(从 Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland 购得)混合 10 分钟。所得混合物通过#30 目不锈钢美国标准筛除去块状物。然后用 Turbula™ 将混合物混合 10 分钟。最后, 加入 1.99 g 来源于植物的硬脂酸镁(从 Mallinckrodt, St. Louis, MO 购得), 并用 Turbula™ 混合 3 分钟。将气流分别设定为 4 和 11 (分别对于低和高)进行分离分析。称取样品 2.3 g, 加入 250 ml 的 1:1 (v:v) 去离子水: 乙腈, 振荡 30

分钟后, 测量顶部、中部和底部的效能值。该物质用 Gelman Acrodisc 聚四氟乙烯薄膜 (0.45 μm 孔径) 过滤, 用 UV-Vis 分光光度计 (型号 8453, 从 Agilent Corp., Wilmington, DE 购得, 0.1 cm 单元 (cell) 径长, 在 244 nm 处进行分析) 进行分析。

(i) 在 950-cc 琥珀色玻璃瓶中按顺序加入: 97.94 g 磷酸二氢钙二水合物 (Emcompress™, JRS Pharma LP, Chicago Heights, IL)、2.08 g 阿伐他汀 (来自实施例 1)、和 97.94 g 磷酸二氢钙二水合物 (Emcompress™)。将上述组分用 Turbula™ 振荡混合器混合 10 分钟。所得混合物通过 #30 目不锈钢美国标准筛除去块状物。然后, 用 Turbula™ 将混合物混合 10 分钟。最后, 加入 2.00 g 来源于植物的硬脂酸镁, 并用 Turbula™ 混合 3 分钟。将气流分别设定为 8 和 15 (分别对于低和高) 进行分离分析。称取样品 3.0 g, 按照实施例 5h 中的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

(j) 在 950-cc 琥珀色玻璃瓶中按顺序加入: 97.94 g 微晶纤维素 (Avicel PH 102™, 从 FMC BioPolymers, Newark, DE 购得)、2.08 g 阿伐他汀 (来自实施例 1)、以及 97.94 g 微晶纤维素 (Avicel PH 102™)。将上述组分用 Turbula™ 振荡混合器混合 10 分钟。所得混合物通过 #30 目不锈钢美国标准筛除去块状物。然后, 用 Turbula™ 将混合物混合 10 分钟。最后, 加入 2.00 g 来源于植物的硬脂酸镁, 并用 Turbula™ 混合 3 分钟。将气流分别设定为 6 和 15 (分别对于低和高) 进行分离分析。称取样品 1.3 g 以及 100 ml 提取体积, 按照实施例 5h 中的方法测量顶部、中部和底部的药效。

(k) 在 950-cc 琥珀色玻璃瓶中按顺序加入: 97.96 g 颗粒状甘露醇 (Mannogem2080™, 从 SPI Polyols, New Castle, DE 购得)、2.12 g 阿伐他汀 (来自实施例 1)、以及 97.94 g 颗粒状甘露醇 (Mannogem2080™)。将上述组分用 Turbula™ 振荡混合器混合 10 分钟。所得混合物通过 #30 目不锈钢美国标准筛除去块状物。然后, 用 Turbula™ 将混合物混合 10 分钟。最后, 加入 2.00 g 来源于植物的硬脂酸镁, 并用 Turbula™ 混合 3 分钟。将气流分别设定为 14 和 30 (分

别对于低和高)进行分离分析。称取样品 2.0 g 以及 200 ml 提取体积,按照实施例 5h 中的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

(l) 在 950-cc 琥珀色玻璃瓶中按顺序加入: 97.94 g 甘露醇粉末(从 EMD Chemicals, Gibbstown, NJ 购得)、2.12 g 阿伐他汀(来自实施例 1)、以及 97.90 g 甘露醇粉末。将上述组分用 Turbula™ 振荡混合器混合 10 分钟。所得混合物通过#30 目不锈钢美国标准筛除去块状物。然后,用 Turbula™ 将混合物混合 10 分钟。最后,加入 2.00 g 来源于植物的硬脂酸镁,并用 Turbula™ 混合 3 分钟。将气流分别设定为 4 和 9 (分别对于低和高)进行分离分析。称取样品 2.0 g 以及 200 ml 提取体积,按照实施例 5h 中的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

(m) 在 950-cc 琥珀玻璃瓶中按顺序加入: 97.94 g 喷雾干燥的甘露醇(从 SPI Polyols, New Castle, DE 购得)、2.12 g 阿伐他汀(来自实施例 1)、以及 97.92 g 喷雾干燥的甘露醇。将上述组分用 Turbula™ 振荡混合器混合 10 分钟。所得混合物通过#30 目不锈钢美国标准筛除去块状物。然后,用 Turbula™ 将混合物混合 10 分钟。最后,加入 2.00 g 来源于植物的硬脂酸镁,并用 Turbula™ 混合 3 分钟。将气流分别设定为 6 和 12 (分别对于低和高)进行分离分析。称取样品 1.5 g 以及 100 ml 提取体积,按照实施例 5h 中的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

(n) 在 950-cc 琥珀色玻璃瓶中按顺序加入: 97.94 g 颗粒状木糖醇(从 Xylitol C Granular, Danisco, Thomson, IL 购得)、2.12 g 阿伐他汀(来自实施例 1)、以及 97.94 g 颗粒状木糖醇。将上述组分用 Turbula™ 振荡混合器混合 10 分钟。所得混合物通过#30 目不锈钢美国标准筛除去块状物。然后,用 Turbula™ 将混合物混合 10 分钟。最后,加入 2.00 g 来源于植物的硬脂酸镁,并用 Turbula™ 混合 3 分钟。将气流分别设定为 15 和 29 (分别对于低和高)进行分离分析。称取样品 3.0 g,按照实施例 5h 中的方法测量顶部、中部和底部的效能值。

表 1. 喷雾干燥的阿伐他汀和稀释剂形成的二元混合物的流化测试结果

实施例	顶部样品, %目标	中部样品, %目标	底部样品, %目标	分离数
5a	151.9	87.9	44.0	1.14
5b	110.8	86.7	76.2	0.38
5c	108.8	97.8	96.8	0.12
5d	98.1	97.7	95.1	0.03
5e	104.8	87.6	80.9	0.26
5f	122.2	64.4	43.1	1.03
5g	108.1	89.9	80.4	0.30
5h	100.9	98.0	81.6	0.21
5i	137.4	48.7	55.8	1.01
5j	93.9	90.3	88.7	0.06
5k	105.7	65.4	44.5	0.85
5l	96.0	98.3	89.8	0.07
5m	85.9	83.9	83.8	0.02
5n	93.0	49.0	39.5	0.88

实施例 6

沉淀的阿伐他汀和稀释剂的混合物的制备及分离分析

将包含沉淀的阿伐他汀(如实施例 2 中方法制备)的制剂与一种稀释剂、和硬脂酸镁(从 Mallinckrodt Co., St. Louis, MO 购得)按照下列方法混合: 在 950-cc 琥珀色玻璃瓶中按顺序加入: 97.9 g 下面所列的稀释剂、2.15 g 沉淀无定形阿伐他汀(来自实施例 2)和 97.9 g 稀释剂。将上述组分用 Turbula™ 振荡混合器混合 10 分钟。所得混合物通过#30 目不锈钢美国标准筛除去块状物。然后, 用 Turbula™ 将混合物混合 10 分钟。最后, 加入 1.99 g 来源于植物的硬脂酸镁(Mallinckrodt, St. Louis, MO), 并用 Turbula™ 混合 3 分钟。最终

得到的混合物用实施例 5h 中的方法进行分离分析,有关流化作用低和高的气流设置以及样品重量和提取体积将在下面说明(当和实施例 5h 不同时)。结果列于表 2 中。

(a) 稀释剂为无水、未研磨的磷酸二氢钙(A-Tab™, 从 Rhodia, Chicago Heights, IL 购得)。相应地,流化气流设置分别为 5 和 11 (分别对于低和高)。

(b) 稀释剂为喷雾干燥的乳糖单水合物(从 Foremost Farms USA, Rothschild, WI 购得)。相应地,流化气流设置分别为 4 和 11 (分别对于低和高)。

(c) 稀释剂为可压缩的蔗糖(从 D.C. & T.S. White Di-Pac, Tate & Lyle, Brooklyn, NY 购得)。相应地,流化作用气流设置分别为 8 和 18 (分别对于低和高)。

(d) 稀释剂为微晶纤维素(Avicel PH-200, 从 FMC BioPolymer, Co. Cork, Ireland 购得)。相应地,流化作用气流设置分别为 4 和 9 (分别对于低和高)。分析样品为 1.3 g, 提取体积为 100 mL。

(e) 稀释剂为经改性的乳糖单水合物(Fast Flo 316, 从 Foremost Farms USA, Rothschild, WI 购得)。相应地,流化作用气流设置分别为 6 和 11 (分别对于低和高)。分析样品为 2.0 g, 提取体积为 200 mL。

(f) 稀释剂为颗粒状的甘露醇(Mannogem 2080, 从 SPI Polyols, New Castle, DE 购得)。相应地,流化作用气流设置分别为 20 和 35 (分别对于低和高)。分析样品为 2.0 g, 提取体积为 200 mL。

表 2. 沉淀的阿伐他汀和稀释剂的二元混合物的流化测试结果

实施例	顶部样品, %目标	中部样品, %目标	底部样品, %目标	分离指数
6a	99.0	96.8	89.5	0.10
6b	102.8	102.3	84.0	0.20
6c	86.6	78.8	70.3	0.21
6d	109.6	89.7	79.3	0.33
6e	100.1	97.3	104.4	-0.04
6f	109.6	62.2	57.9	0.68

实施例 5 和 6 显示一系列稀释剂以不可预见的方式提供不同于药物形式的一系列分离数。

实施例 7

阿伐他汀/稀释剂片剂的制备和均匀性试验

由 5a-5g 的各制剂用 Kilian T100 旋转式压片机 (从 Kilian & Co., Bristol, PA 购得) 制备片剂, 其中对 5e 的批量大小做细微调整 (11.6 g 阿伐他汀、1075.0 g 微晶纤维素和 11.0 g 硬脂酸镁)。采用四工具部分设置, 用 1/4" 标准圆形凹面 (SRC) 平面工具制备片剂。片剂每片重近 100 mg。压片机以 37 rpm 的速度运行 (底板 (shoe) 速度为 30 rpm)。这相当于大约每小时 20000 片的速度。片剂在运行初期、中间和末期 (每种情形运行 1 kg 样品) 抽样 (每个点至少三个样品)。对片剂的分析按照下列的方法进行: 对于样品 (a), 在 7.5 ml 0.05M 醋酸铵中加入一枚片剂, 振荡 8 分钟, 接着再加入 12.5 ml 乙腈, 振荡 12 分钟; 对于 (b), 将一枚片剂中加至 20 ml 1:1 (v:v) 0.05M 醋酸铵缓冲液 (pH 7.4): 乙腈中并振荡 25 分钟; 对于 (f), 将一枚片剂中加至 20 ml 1:1 (v:v) 0.05M 醋酸铵缓冲液 (pH 7.4): 乙腈中振荡 20 分钟; 对于 (c)、(d) 和 (e), 将一枚片剂中加至 10 ml 1:1 (v:v) 0.05M 柠檬酸铵缓冲液 (pH 7.4): 乙腈中并振荡 20 分钟。在各情形下, 所得溶液用 Gelman Acrodisc 聚四氟乙烯薄膜 (0.45 μ m 孔径) 过滤, 用高效液相色谱 HPLC

(Phenomenex, Ultremex C18 柱, 25.0 cm X 4.6 mm, HPLC HP1100 系列, 注射量为 20 μ L 流速为 1.5 mL/min; 流动相是 53:27:20 (v: v: v) 0.05M 柠檬酸铵 (pH 4.0): 乙腈: 四氢呋喃; 在 244 nm 处检测) 进行分析。结果列于表 3 中。

表 3. 用未经制粒步骤的阿伐他汀制备的片剂的药效均匀性

实施例	混合物来源 (实施例)	运行初期, %目标	运行中期, %目标	运行末期, %目标	总体, %RSD
7a	5a	109.5 $\pm$ 8.4	94.9 $\pm$ 2.4	96.4 $\pm$ 3.5	8.6
7b	5b	92.7 $\pm$ 2.2	101.0 $\pm$ 1.2	93.9 $\pm$ 0.8	4.3
7c	5c	93.1 $\pm$ 0.3	94.6 $\pm$ 2.0	95.8 $\pm$ 1.5	1.8
7d	5d	89.2 $\pm$ 1.6	92.0 $\pm$ 2.2	94.1 $\pm$ 0.7	2.8
7e	5e (不同的批量大小)	83.6 $\pm$ 1.3	92.5 $\pm$ 0.5	97.1 $\pm$ 1.2	5.7
7f	5f	108.1 $\pm$ 4.6	89.7 $\pm$ 5.4	81.2 $\pm$ 0.6	13.3

如图 1 所示, 联合来自实施例 5 (分离数) 和实施例 7 的数据 (片剂药效差异性) 显示出显著的相关性。阿伐他汀所具有的上述相关性使得可以将确定适宜的分离数来作为选择合适的稀释剂用于不经制粒步骤制备阿伐他汀剂型的一种手段。

