

發明人 2

姓 名：(中文/英文)

安德烈 貝斯塔達 / BASTARDA, ANDREJ

住居所地址：(中文/英文)

斯洛維尼亞共和國 1360 芙爾尼卡,波德里帕 79 號

Podlipa 79, 1360 Vrhnika, Slovenia

國 籍：(中文/英文)

斯洛維尼亞 / Slovenia

發明人 3

姓 名：(中文/英文)

梅堤亞 莎露比爾 / SALOBIR, MATEJA

住居所地址：(中文/英文)

斯洛維尼亞共和國 1000 流布里雅那,烏利卡 28 瑪亞 9

Ulica 28. Maja 9, 1000 Ljubljana, Slovenia

國 籍：(中文/英文)

斯洛維尼亞 / Slovenia

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ V 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 斯洛維尼亞；2002.10.11；P-200200244

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

[發明所屬之技術領域]

本發明屬於醫藥技術的領域並且與包含非晶形活性物質的醫藥組成物相關，該活性物質為阿托發司他汀鈣鹽。該活性物質有用於治療高血膽固醇症與高血脂症。本發明使包含非晶形活性物質的穩定醫藥組成物得以用技術上簡單的方式製備，已知該活性物質在酸性環境中不穩定且易受熱、光、水氣和低的 pH 影響。

[先前技術]

阿托發司他汀鈣鹽是一種以之(R-(R*,R*)) α -(4-氟苯基)- β , δ -二羥基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4((苯胺基)羰基)-1H-吡咯-1-庚酸半鈣鹽的名稱見知的物質，其有用於做為3-羥基-3-甲基戊二醯基-輔酶 A 還原酶(HMG-CoA 還原酶)的抑制劑，HMG-CoA 還原酶是一種催化細胞內膽固醇合成的酵素。因此，HMG-CoA 還原酶抑制劑被認為尤其有用於治療高血膽固醇症與高血脂症。

製備阿托發司他汀鈣鹽與其主要中間體的方法說明於美國專利案 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；5,342,952 和 5,397,792。

阿托發司他汀鈣鹽可呈非晶形的形式或是揭示於專利申請案 WO 97/3958；WO 97/3959；WO 01/36384；WO 02/41834；WO 02/43732；WO 02/51804；和 WO 02/57229 之不同的結晶形式。製備非晶形阿托發司他汀鈣鹽的方法

說明於專利申請案 WO 97/3960；WO 00/71116；WO 01/28999；WO 01/42209；WO 02/57228；和 WO 02/59087。

已知非晶形形式的活性物質要比晶體形式者較易溶解並且溶解得較快。非晶形活性物質優於晶體物質的優點在較不溶的物質例如阿托發司他汀鈣鹽的情形之中尤其顯著，並且經證實其具有活性物質的較佳生物利用率。

從專利與相關的文獻得知阿托發司他汀鈣鹽是一種不穩定的物質，其易受熱、濕氣、光和低的 pH 影響，在低的 pH 阿托發司他汀鈣鹽會從羧酸的形式轉變成內酯的形式 (US 5,686,104；Hurley, T. R. 等人《四面體期刊》，(1993 年)，第 49 期，第 1979-1984 頁)。阿托發司他汀鈣鹽之不穩定的問題到目前已經藉由添加賦形劑到醫藥調配物中而被解決，其特別強調就轉變成內酯形式的意義上藉著添加鹼化劑或緩衝劑到該醫藥組成物中而使阿托發司他汀鈣鹽穩定化 (WO 00/35425；WO 94/16603)。已知能使活性物質穩定化的方法：在合成的最末階段添加鹼性的物質或緩衝液以製備鹼性的穩定化物質，如專利申請案 WO 01/93860 之說明。

使用包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽做為活性物質的醫藥調配物要優於包含結晶物質的醫藥調配物，因為非晶形物質溶解較快並且較好，這對於體內活性物質的生物利用率而言是一項重要的因素。吾人已詳知活性物質的穩定性視其所存在的多形性形式而定並且非晶形的形式要比結晶

形式不穩定，這指出非晶形形式與結晶形式相比甚至更容易被熱、光、水氣和低的 pH 所影響。所有這些因素對於包含非晶形物質的醫藥調配物而言是非常重要的。活性物質分解所產生的雜質會降低活性物質的療效且另外不必要地使身體負擔非必需的分解作用產物。到目前尚未有一種適當且有用之包含阿托發司他汀鈣鹽的醫藥組成物被提出說明過。

因此，對於製備包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽的穩定醫藥組成物有一定的需求。本發明的主要目標是要製備一種醫藥組成物，其包含非晶形物質的阿托發司他汀鈣鹽要比結晶物質在較佳生物利用率的方面有利，並且該醫藥組成物是根據一種簡單並且經濟上便利的方法製備的。

[發明內容]

吾人已驚奇地發現非晶形阿托發司他汀鈣鹽的穩定性會受環境中氧氣含量的影響，而該環境中有非晶形物質或包含非晶形物質的醫藥調配物或包含非晶形物質的醫藥組成物。在分解作用產物試驗與大氣中的氧含量之間有一種線性的依存性。若將大氣中的一半氧含量用惰性氣體置換，則在一界定之溫度條件下經過一段固定時間分解作用產物的產生被減為一半。若是非晶形阿托發司他汀鈣鹽被貯存在具有最少的氧含量之大氣中一界定之溫度下，在某一時段之後分解產物的試驗要少於和/或等於當結晶之阿托發司他汀鈣鹽貯存於空氣中的結果。

本發明的基本目標是要製備包含一種活性物質的穩定

醫藥調配物，該活性物質是非晶形的阿托發司他汀鈣鹽。這項目標係藉由將醫藥調配物在惰性氣體的氛圍下包裝到對氣體交換而言非滲透性的包裝的方法來達成，這意味著交換和驅逐方式對包含文獻中已知比結晶物質不穩定的非晶形物質做為活性物質而言，顯然要比在空氣中實行包裝之含有相同物質的結晶形式之醫藥組成物具有未預期到之優異和/或同等的穩定性。將醫藥調配物包裝到對氣體交換而言非滲透性的包裝(例如 Al/Al 泡罩、Al-聚氯-3-氟乙烯均聚物/PVC 積層泡罩和瓶子)中的過程中在惰性氣體氛圍中增進包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽的醫藥組成物之穩定性的方法是本發明的目標，其遠優於目前非晶形活性物質之穩定性的改進方法，因為該方法在技術上簡單且在經濟上的要求不高；同時，藉由該方法製備之包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽的穩定化醫藥組成物不會以其他物質來造成身體的負擔。本發明醫藥產物的穩定方法之其他重要的重點在於該醫藥組成物所達到的穩定性優於以結晶阿托發司他汀鈣鹽調製者。

本發明的醫藥組成物是包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽做為活性物質以及醫藥上可接受的賦形劑之醫藥調配物。該醫藥調配物可呈任何適合貯存在對氣體交換而言非滲透性的包裝的形式，例如：藥片、口服之可分散醫藥調配物、膠囊、小丸、顆粒物等。氮氣或氫氣可在包裝程序中用作為惰性氣體。

本發明之穩定的醫藥產物被用於治療高血膽固醇症和

高血脂症。

本發明的目標亦為製備包含呈非晶形形式之阿托發司他汀鈣鹽做為活性物質以及醫藥上可接受的賦形劑之穩定醫藥調配物的方法。該目標之達成係將醫藥調配物貯存在惰性氣體中以達成優於和/或等於包含結晶之活性物質的醫藥調配物之穩定性。藉著將醫藥調配物貯存在惰性氛圍中以增進包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物穩定性的方法是本發明的目標，其遠優於目前已知的非晶形活性物質穩定性的改進方法，因為該方法在技術上簡單且在經濟上的要求不高；而且，藉由該方法製備之醫藥調配物不會以其他物質來造成身體的負擔。惰性氣體一詞可被理解為是表示具有最少氧氣含量之氛圍。

吾人經過分析包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物中分解產物的試驗，發現貯存在空氣中非晶形物質內的分解產物試驗會嚴重增加。吾人驚訝的發現若是將醫藥調配物貯存在具有最少氧氣含量的氛圍中則該醫藥調配物的穩定性會顯著改進。若是將包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物貯存在一界定之溫度下具有最少氧氣含量的氛圍中經某一時段，則分解產物的試驗結果會少於和/或等於貯存在空氣中之包含結晶阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物中分解產物的試驗結果。

本發明的醫藥調配物包含做為活性物質的非晶形阿托發司他汀鈣鹽以及醫藥上可接受的賦形劑。本發明的醫藥調配物可呈任何用於藥物工業的形式，例如：藥片、口服

之可分散調配物、膠囊、小丸、顆粒物等。氮氣或氬氣可用做為維持惰性氛圍之惰性氣體。醫藥調配物可貯存在Al/Al 泡罩、Al-聚氯-3-氯乙烯均聚物/PVC 積層泡罩或瓶子中的惰性氛圍中。

本發明的醫藥調配物有用於治療高血膽固醇症和高血脂症。

本發明另一目標亦為增進呈非晶形形式的活性物質阿托發司他汀鈣鹽之穩定性。該目標藉由將活性物質貯存在惰性氛圍中來達成，該方法從技術和經濟觀點來看都被認為是極端簡單的解決之道。以此種方式貯存的非晶形活性物質的穩定性等同於結晶之阿托發司他汀鈣鹽的穩定性。該活性物質貯存在實際上對氣體交換而言非滲透性的包裝中，例如金屬容器、玻璃容器、對氣體交換而言非滲透性的塑膠袋或容器。氮氣或氬氣可用做為維持惰性氛圍的惰性氣體。

本發明之穩定的非晶形活性物質有用於治療高血膽固醇症和高血脂症。

[實施方式]

本發明係藉由以下的實施例做說明，但是決不受限於該實施例：

實施例 1

將每一含有 100 毫克結晶與非晶形阿托發司他汀鈣鹽的試樣轉移進入 10 毫升有橡皮塞的小瓶中，該小瓶具有相對於空氣組成之不同氧含量的氛圍。將純度

99%(vol/vol)的氮氣用做為惰性氣體。把試樣貯存在 80°C 6 天，然後用高解析液相層析法(HPLC)測定雜質的試驗。

小瓶中的氧含量係藉由具備質譜分析偵測器的氣相層析法(GC/MS)進行測定。

分解產物是藉由以 Agilent Technologies 公司(位於德國 Waldbroon 市)的 HP 1100 型氣相層析儀測定的。層析圖係藉由 UV 偵測器在 250nm 下記錄得到。使用管柱 Chromolit Performance RP-18e 100×4.6mm(默克公司，位於德國 Darmstadt 市)和移動相 A 的梯度：20mM 乙酸銨，pH4.0，5%(v/v)四氫呋喃和 25%(v/v)乙腈和移動相 B 的梯度：20mM 乙酸銨，pH4.0，5%(v/v)四氫呋喃和 70%(v/v)乙腈。使移動相的組成改變以使最初和到第 2 分鐘為 25%的移動相 B(75%的移動相 A)，從第 2 分鐘到第 4.7 分鐘移動相的組成直線變化至 100%移動相 B 且維持此種狀態到第 5.5 分鐘分析結束為止。移動相的流速是 7 毫升/分鐘。在所列示的條件下阿托發司他汀鈣鹽的滯留時間大約為 1.4 分鐘。將阿托發司他汀鈣鹽的試樣溶解在溶劑 200mM Tris，pH7，40%(v/v)乙腈之中，使其濃度為 0.5 毫克/毫升。

用於測定瓶中和泡罩中之氧的試驗的分析方法為：

該分析是在 Varian 公司(位於美國 Walnut Creek 市)之氣相層析儀 Varian3400 型和 Finnigan 公司(位於美國聖荷西市)之質譜偵測器 SSQ700 型上進行的。使用毛細管柱 PLOT 包覆分子篩 5A(PLOT Coating Molsieve 5A)，25 公

尺長，內部直徑為 0.32 毫米 (Variana)。管柱的溫度為 50°C，注射器為 150°C，並且與質譜偵測器連接處為 150°C。流經該管柱的氣流為 2 毫升氦氣/每分鐘。注射方式以 1:100 的比率分配。質譜偵測器則是以 70eV 的電子進行離子化來操作，於範圍 20 至 60 質量單位的質量區中在 0.3 秒以內操作完成。

小瓶和泡罩是在充滿氫氣的反應室中。用氣相注射法採 50 微升的氣體試樣並且立即分析。氫氣能防止取樣期間樣品被氧氣污染。藉由氣相偵測器偵測到氧氣分子的離子信號 32 m/z，滯留時間大約為 1.9 分鐘；而氦氣分子的離子信號 28 m/z，滯留時間大約為 3.1 分鐘。參照氧與氫之總和計算不含氧氣的結果。

表 1：貯存在壓力條件下(在 80°C 溫度下 6 天)的物質與起始活性物質相比，其分解產物之試驗增加的情形

氬圍中的氧氣含量 以%表示	相對於起始活性物質 結晶之阿托發司他汀 鈣鹽之分解產物試驗 增加的情形(以%表示)	相對於起始活性物質 非晶形阿托發司他汀 鈣鹽之分解產物試驗 增加的情形(以%表示)
0.6	0	0
2.8	0	0.13
12.2	0.02	0.49
21.3	0.05	0.89

在不同氧含量的氣體氬圍中結晶與非結晶之阿托發司他汀鈣鹽中分解產物試驗的試驗結果已證明：在最少的氧含量下，兩種活性物質中的分解產物試驗結果相等，這指出貯存在情性氬圍中之非晶形阿托發司他汀鈣鹽的穩定度

與結晶的阿托發司他汀鈣鹽之穩定度相等。該測量亦顯示在惰性氛圍中貯存非晶形阿托發司他汀鈣鹽的程序會增進非晶形物質的穩定度，但是對於結晶的阿托發司他汀鈣鹽之穩定度沒有影響。

實施例 2

將包含有未先前貯存在惰性氛圍中使其穩定化之含 10 毫克非晶形阿托發司他汀鈣鹽和其他醫藥上可接受的賦形劑(微晶纖維素、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素、聚山梨糖醇酯 80、羥丙基纖維素、氧化鎂)的藥片貯存在一般氛圍(空氣)和被惰性氣體置換之具不同氧含量的氛圍中之玻璃製 10 毫升附橡皮塞的小瓶中。使用純度 99%(v/v)的氮做為惰性氣體。為了比較起見，使用貯存在一般氛圍(空氣)之附橡皮塞的 10 毫升小瓶中含有 10 毫克結晶阿托發司他汀鈣鹽的藥片。每一小瓶包含一片藥片。在壓力條件下，也就是在 80°C 將這些小瓶放置在乾燥器中 6 天。

用於分析分解產物試驗的試樣係藉由將 10 毫升溶劑添加到在適當容器中之藥片，並藉由超聲波浴超聲波 10 分鐘來溶解該藥片而製備。把分散的藥片和所得到的懸浮液經由 PTFE0.45 微米的注射濾器過濾。藉由實施例 1 所揭示的方法分析澄清的溶液。

表 2：與起始活性物質比較之分解產物試驗增加的情形—貯存在壓力條件下(在 80°C 溫度下 6 天)之藥片中的非晶形阿托發司他汀鈣鹽

藥片貯存在含氧氛圍中 (氧含量以%表示)	相對於起始活性物質之分解產物試驗增加的情形(以%表示)
21.0	3.11
12.4	0.94
0.4	0.01

表 3：與起始活性物質比較之分解產物試驗增加的情形—貯存在壓力條件下(在 80°C 溫度下 6 天)之藥片中的結晶阿托發司他汀鈣鹽

藥片貯存在含氧氛圍中 (氧含量以%表示)	相對於起始活性物質之分解產物試驗增加的情形(以%表示)
21.2	0.30

貯存在具有不同氧含量氛圍中之包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物的分解產物試驗測試結果證明在氣體氛圍中最小氧含量下分解產物試驗的增加是在分析的誤差範圍以內。貯存在惰性氛圍中之包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物的穩定性要優於貯存在一般氛圍中之包含結晶阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物的穩定性。當包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物貯存在一般氛圍中則情形相反，並且活性物質的穩定度相當低，因為對於非晶形物質阿托發司他汀鈣鹽起始值而言僅有 3% 的試驗分解產物增加。有趣的是已有一半的氧氣被惰性氣體取代時，該增加情形會降低為醫藥調配物貯存在空氣之值的三

分之二。

實施例 3

將包含有未先前貯存在惰性氛圍中使其穩定化之含 20 毫克非晶形阿托發司他汀鈣鹽和其他醫藥上可接受的賦形劑(微晶纖維素、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素、聚山梨糖醇酯 80、羥丙基纖維素、氧化鎂)的藥片在一般工業泡罩包裝機上用鋁箔包裝到泡罩中。將第一批藥片包裝在一般氛圍(空氣)中。在上方鋁箔封口前將第二批藥片包裝在 99%(v/v)的工業用氫氣氛圍中。為了比較起見，在一般氛圍中把含有 10 毫克結晶阿托發司他汀鈣鹽的藥片貯存在 10 毫升的小瓶中。藉由配備質譜分析偵測器之氣相層析法(GC/MS)測定氫氣氛圍中之泡罩裡的氧含量。

進行泡罩在壓力條件下(在 80°C 之天數)貯存的壓力試驗。為了比較起見，使用在一般氛圍(空氣)中於泡罩內之含有 10 毫克結晶阿托發司他汀鈣鹽的藥片並使其接觸壓力條件。泡罩中之阿托發司他汀鈣鹽的雜質試驗中之差異係藉由實施例 2 所說明的方法來測定。

表 4：與起始活性物質比較之分解產物試驗增加的情形—包裝氛圍中氧含量與藥片中非晶形/結晶阿托發司他汀鈣鹽的相依關係

		非晶形物質	結晶物質
試樣	大氣氛圍中的氧含量(以%表示)	相對於起始活性物質之分解產物試驗增加的情形(以%表示)	相對於起始活性物質之分解產物試驗增加的情形(以%表示)
一般氛圍(空氣)			
藥片 1	21.0	0.91	0.13
藥片 2	21.0	0.87	0.15
藥片 3	21.0	0.95	0.12
惰性氣體氛圍			
藥片 1	2.4	0.01	
藥片 2	2.3	0.02	
藥片 3	2.1	0.03	

當醫藥調配物備包裝到惰性氣體氛圍之泡罩中時，包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽的醫藥組成物中分解產物試驗測試結果指出在非晶形活性物質中於壓力條件下分解產物試驗增加的結果是在分析誤差範圍內，這樣的結果表示若使在包裝到泡罩內的期間使用惰性氣體氛圍，則非晶形物

質、分別包含非晶形物質的醫藥調配物或醫藥組成物在延長貯存期間是穩定的。這樣的結果令人驚奇的指出：使包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽且包括將醫藥調配物包裝到惰性氣體氛圍之泡罩裡的醫藥調配物穩定化的方法要比包含在空氣中包裝之結晶阿托發司他汀鈣鹽的醫藥組成物在穩定性的方面提供更好的結果。

【圖式簡單說明】

(一) 圖式部分

(無)

(二) 元件代表符號

(無)

伍、中文發明摘要：

本發明係關於包含阿托發司他汀鈣鹽 (atorvastatin calcium) 之非晶形活性物質的醫藥組成物。本說明書中說明使包含具有非晶形阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物的醫藥組成物穩定化之方法、使包含非晶形阿托發司他汀鈣鹽之醫藥調配物穩定化之方法以及使呈非晶形形式的阿托發司他汀鈣鹽穩定化之方法。

陸、英文發明摘要：

The invention relates to the pharmaceutical composition comprising the amorphous active substance which is atorvastatin calcium. The process of stabilization of the pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical formulation with amorphous atorvastatin calcium, the process of stabilization of the pharmaceutical formulation comprising amorphous atorvastatin calcium and the process of stabilization of atorvastatin calcium in an amorphous form is described.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

5/年 8月3日修(更)正替換頁

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：921217769

A61K 9/20 (2006.01)

※ 申請日期：92.10.7

※IPC 分類：A61K 31/40 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

包含非晶形活性物質之穩定的醫藥組成物

A61P 3/06 (2006.01)

Stabilized pharmaceutical composition comprising an amorphous active substance

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

雷克藥物公司 / LEK PHARMACEUTICALS D.D.

代表人：(中文/英文)

1. 阿瑟 卡諾尼卡 / CANONICA, ARTHUR

2. 瑞托 哈爾貝森 / HALBEISEN, RETO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

斯洛維尼亞共和國 1526 流布里雅那，維露夫斯寇瓦 57 號

Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

國 籍：(中文/英文)

斯洛維尼亞 / Slovenia

參、發明人：(共 3 人)**發明人 1**

姓 名：(中文/英文)

羅克 葛拉黑克 / GRAHEK, ROK

住居所地址：(中文/英文)

斯洛維尼亞共和國 4000 克蘭尼，卡里斯卡 9 號

Kališka 9, 4000 Kranj, Slovenia

國 籍：(中文/英文)

斯洛維尼亞 / Slovenia

公告本

98年10月4日修正本

拾、申請專利範圍：

1.一種穩定的醫藥組成物，其包含具有處於惰性氣體氛圍之非晶形阿托發司他汀鈣(atorvastatin calcium)的醫藥調配物。

2.根據申請專利範圍第 1 項之穩定的醫藥組成物，其中該醫藥調配物係包裝在對氣體交換而言非滲透性的包裝之中，並在惰性氣體氛圍下進行包裝。

3.根據申請專利範圍第 1 項之穩定的醫藥組成物，其中對氣體交換而言非滲透性的包裝是 Al/Al 泡罩、Al-聚氯-3-氟乙烯均聚物/PVC 積層泡罩或瓶子。

4.根據申請專利範圍第 3 項之穩定的醫藥組成物，其中對氣體交換而言非滲透性的包裝是 Al/Al 泡罩。

5.根據申請專利範圍第 1 項之穩定的醫藥組成物，其中的惰性氣體是氮或氬。

6.根據申請專利範圍第 5 項之穩定的醫藥組成物，其中的惰性氣體是氮。

7.根據申請專利範圍第 1 項之穩定的醫藥組成物，其中該醫藥組成物是以藥片、口服之可分散醫藥調配物、膠囊、小丸或顆粒的形式製備。

8.根據申請專利範圍第 1 項之穩定的醫藥組成物，其係有用於治療高血膽固醇症與高血脂症。

9.一種包含非晶形阿托發司他汀鈣與醫藥上可接受之賦形劑之穩定的醫藥調配物，其係貯存在惰性氛圍中。

10.根據申請專利範圍第 9 項之穩定的醫藥調配物，其

中維持惰性氛圍的氣體是氮或氬。

11.根據申請專利範圍第 10 項之穩定的醫藥調配物，其中維持惰性氛圍的氣體是氮。

12.根據申請專利範圍第 9 項之穩定的醫藥調配物，其以藥片、口服之可分散醫藥調配物、膠囊、小丸或顆粒的形式製備。

13.根據申請專利範圍第 9 項之穩定的醫藥調配物，其被貯存在對氣體交換而言非滲透性的包裝，如 Al/Al 泡罩、Al-聚氯-3-氟乙烯均聚物/PVC 積層泡罩或瓶子。

14.根據申請專利範圍第 13 項之穩定的醫藥調配物，其中對氣體交換而言非滲透性的包裝是 Al/Al 泡罩。

15.根據申請專利範圍第 9 項之穩定醫藥調配物，其係有用於治療高血膽固醇症與高血脂症。

16.一種非晶形阿托發司他汀鈣，其係貯存在惰性氛圍中。

17.根據申請專利範圍第 16 項之非晶形阿托發司他汀鈣，其中維持惰性氛圍的氣體是氮或氬。

18.根據申請專利範圍第 16 項之非晶形阿托發司他汀鈣，其中維持惰性氛圍的氣體是氮。

19.根據申請專利範圍第 16 項之非晶形阿托發司他汀鈣，其中該非晶形阿托發司他汀鈣貯存在對氣體交換而言非滲透性的包裝如金屬容器、玻璃容器、對氣體交換而言非滲透性的塑膠袋或對氣體交換而言非滲透性的塑膠容器之中。

20.根據申請專利範圍第 19 項之非晶形阿托發司他汀鈣，其中對氣體交換而言非滲透性的包裝是塑膠袋。

21.根據申請專利範圍第 16 項之非晶形阿托發司他汀鈣，其係有用於治療高血膽固醇症與高血脂症。

22.一種使包含具有非晶形阿托發司他汀鈣之醫藥調配物的醫藥組成物穩定化的方法，其中該醫藥調配物係包裝在對氣體交換而言非滲透性的包裝之中，並且該包裝程序是在惰性氣體氛圍下進行的。

23.根據申請專利範圍第 22 項之使醫藥組成物穩定化的方法，其中對氣體交換而言非滲透性的包裝是 Al/Al 泡罩、Al-聚氯-3-氟乙烯均聚物/PVC 積層泡罩或瓶子。

24.根據申請專利範圍第 23 項之使醫藥組成物穩定化的方法，其中對氣體交換而言非滲透性的包裝是 Al/Al 泡罩。

25.根據申請專利範圍第 22 項之使醫藥組成物穩定化的方法，其中的惰性氣體是氮或氬。

26.根據申請專利範圍第 25 項之使醫藥組成物穩定化的方法，其中的惰性氣體是氮。

27.根據申請專利範圍第 22 項之使醫藥組成物穩定化的方法，其中該醫藥調配物是以藥片、口服之可分散醫藥調配物、膠囊、小丸或顆粒的形式製備。

28.一種使包含非晶形阿托發司他汀鈣和醫藥上可接受之賦形劑之醫藥調配物穩定化的方法，其中該醫藥調配物係貯存在惰性氛圍中。

29.根據申請專利範圍第 28 項之使醫藥調配物穩定化的方法，其中維持惰性氛圍的氣體是氮或氬。

30.根據申請專利範圍第 29 項之使醫藥調配物穩定化的方法，其中維持惰性氛圍的氣體是氮。

31.根據申請專利範圍第 28 項之使醫藥調配物穩定化的方法，其係包裝到對氣體而言非滲透性的包裝如 Al/Al 泡罩、Al-聚氯-3-氟乙烯均質聚物/PVC 積層泡罩或瓶子之中。

32.根據申請專利範圍第 31 項之使醫藥調配物穩定化的方法，其中對氣體而言非滲透性的包裝是 Al/Al 泡罩。

33.根據申請專利範圍第 28 項之使醫藥調配物穩定化的方法，其係以藥片、口服之可分散醫藥調配物、膠囊、小丸或顆粒的形式製備。

34.一種使非晶形阿托發司他汀鈣穩定化的方法，其中非晶形阿托發司他汀鈣係貯存在惰性氛圍中。

35.根據申請專利範圍第 34 項之使非晶形阿托發司他汀鈣穩定化的方法，其中維持惰性氛圍的氣體是氮或氬。

36.根據申請專利範圍第 35 項之使非晶形阿托發司他汀鈣穩定化的方法，其中維持惰性氛圍的氣體是氮。

37.根據申請專利範圍第 34 項之使非晶形阿托發司他汀鈣穩定化的方法，其中該阿托發司他汀鈣被包裝在對氣體而言非滲透性的包裝如金屬容器、玻璃容器、對氣體而言非滲透性的塑膠袋或對氣體而言非滲透性的塑膠容器之中。

38.根據申請專利範圍第 37 項之使非晶形阿托發司他汀鈣穩定化的方法，其中對氣體交換而言非滲透性的包裝是對氣體而言非滲透性的塑膠袋。

39.一種包含具有非晶形阿托發司他汀鈣之醫藥調配物的穩定醫藥組成物，其係根據申請專利範圍第 22 項至第 27 項任一項的方法製備。

40.一種包含非晶形阿托發司他汀鈣與醫藥上可接受之賦形劑的穩定醫藥調配物，其係根據申請專利範圍第 28 項至第 33 項任一項之方法製備。

41.一種非晶形阿托發司他汀鈣，其係根據申請專利範圍第 34 項至第 38 項任一項之方法製備。

拾壹、圖式：

無