

[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 02809354.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1240377C

[22] 申请日 2002.3.22 [21] 申请号 02809354.2

[30] 优先权

[32] 2001. 3. 27 [33] IN [31] 375/DEL/01

[86] 国际申请 PCT/IB2002/000882 2002.3.22

[87] 国际公布 WO2002/076376 英 2002.10.3

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.3

[71] 专利权人 兰贝克赛实验室有限公司

地址 印度新德里

[72] 发明人 V·纳贾普拉萨德 R·马立克

审查员 王 冬

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 3 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

普伐他汀的稳定的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及含有普伐他汀或其药学上可接受的盐和载体的稳定的药物组合物，所述组合物含水分散体的 pH 值在 6.5 和 8.5 之间。本发明还涉及制造这种药物组合物的方法。

1. 一种稳定的并适合口服用药的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含有效量的普伐他汀或其药学上可接受的盐和作为润滑剂的硬脂酰延胡索酸钠，由此形成 pH 值在 6.5 和 8.5 之间的水分散系组合物。
2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，还包含稀释剂。
3. 如权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于，所述稀释剂选自碳酸钙、麦芽糊精以及它们的混合物。
4. 如权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述稀释剂的量为所述组合物的 5%-95%（按重量计）。
5. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述稀释剂的量为所述组合物的 15%-80%（按重量计）。
6. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述润滑剂的量为所述组合物的 0.1%-15%（按重量计）。
7. 如权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述润滑剂的量为所述组合物的 0.2%-10%（按重量计）。
8. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述组合物还含包含粘合剂、崩解剂、表面活性剂或它们的混合物之类的佐剂。
9. 如权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述粘合剂选自玉米淀粉、聚乙烯醇、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、改性玉米淀粉、糖类、树胶、甲基纤维素、羟丙基纤维素以及它们的混合物。
10. 如权利要求 11 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述粘合剂的量为所述组合物的 0.1%-10%（按重量计）。
11. 如权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、交联羧甲基淀粉、硅酸镁铝、聚丙烯钾以及它们的混合物。
12. 如权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述崩解剂的量为所述组合物的 0.1%-10%（按重量计）。
13. 如权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述表面活性剂选自月桂酰硫酸钠、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、聚山梨醇酯以及它们的混合物。
14. 如权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，其中所述表面活性剂的

量为所述组合物的0.1%-5%（按重量计）。

15. 如权利要求8所述的药物组合物，其特征在于，其中所述组合物还含有助流剂、抗粘剂、着色剂或它们的混合物。

16. 如权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，其中所述剂型可被制成
5 选自药丸、珠、颗粒、片剂和胶囊的外形。

17. 如权利要求16所述的药物组合物，其特征在于，其中所述片剂剂型还可被水溶性聚合物的速溶薄膜涂覆。

18. 如权利要求16所述的药物组合物，其特征在于，其中所述胶囊外壳由明胶、羟丙基甲基纤维素或淀粉制成。

10 19. 制备权利要求1所述药物组合物的干加工方法，包括将有效量的普伐他汀或其药学上可接受的盐与作为润滑剂的硬脂酰延胡索酸钠混合并过筛。

20. 如权利要求19所述的方法，其特征在于，其中所述干加工方法包括直接压制或干法成粒。

21. 如权利要求20所述的方法，其特征在于，其中所述干法成粒是用击压或
15 碾压进行的。

22. 如权利要求19所述的方法，其特征在于，还包括加入稀释剂。

23. 如权利要求22所述的方法，其特征在于，其中所述稀释剂选自碳酸钙、麦芽糊精以及它们的混合物。

24. 如权利要求19所述的方法，其特征在于，还包括加入粘合剂、崩解剂、
20 表面活性剂以及它们的混合物之类的佐剂。

25. 如权利要求24所述的方法，其特征在于，其中所述粘合剂选自玉米淀粉、聚乙烯醇、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、改性玉米淀粉、糖类、树胶、甲基纤维素、羟丙基纤维素以及它们的混合物。

26. 如权利要求24所述的方法，其特征在于，其中所述粘合剂的量为所述组
25 合物的0.1%-10%（按重量计）。

27. 如权利要求24所述的方法，其特征在于，其中所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、交联羧甲基淀粉、硅酸镁铝、聚丙烯钾以及它们的混合物。

28. 如权利要求24所述的方法，其特征在于，其中所述崩解剂的量为所述组
30 合物的0.1%-10%（按重量计）。

29. 如权利要求24所述的方法，其特征在于，其中所述表面活性剂选自月桂

酰硫酸钠、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、聚山梨醇酯以及它们的混合物。

30. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于，其中所述表面活性剂的量为所述组合物的 0.1%-5%（按重量计）。

31. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于，还包括加入助流剂、抗粘剂、
5 着色剂或它们的混合物。

32. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于，将剂型制成选自药丸、珠、颗粒、片剂和胶囊的外形。

33. 如权利要求 32 所述的方法，其特征在于，其中所述片剂剂型还可用水溶性聚合物的速溶薄膜涂覆。

10 34. 如权利要求 32 所述的方法，其特征在于，其中所述胶囊外壳由明胶、羟丙基甲基纤维素或淀粉制成。

普伐他汀的稳定的药物组合物

5

发明领域

本发明涉及含有普伐他汀或其药学上可接受的盐和载体的稳定的药物组合物，所述组合物含水分散体的 pH 值在 6.5 和 8.5 之间。本发明还涉及制造药物组合物的方法。

10

发明背景

普伐他汀，化学名为 (+)-(3R, 5R)-3, 5-二羟基-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-羟基-2-甲基-8-[(S)-2-甲基丁基氧代]-1, 2, 6, 7, 8a-六氢-1-萘基]庚酸，及其药学上可接受的盐已被描述在美国专利 4, 346, 227 中，在此将其并入以供参考。

15

普伐他汀是 HMG-CoA 还原酶抑制剂，它可通过抑制胆固醇的从头合成以及增加介导低密度脂蛋白分解代谢的受体来降低血浆的胆固醇水平。这种药物具有干细胞组织的选择性，可强烈抑制肝脏中的胆固醇合成从而抑制非肝脏(外周)细胞中对胆固醇合成的不必要的作用。它对心血管疾病的发病率和总发病率的有利效果使其成为目前用于胆固醇水平升高、多风险因子(multiple risk factor)或冠状动脉心脏病患者的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的有效替代品。

20

任何药物的治疗效果取决于其药物制剂设计所考虑到的程度。理化性质和生物药理学特性决定了药物组合物制剂的稳定性和生物利用度。

25

普伐他汀钠实质上是相对极化和亲水的。它对热、光和潮湿敏感。它还对低 pH 环境敏感，它在 pH3 或更低的条件下很不稳定，如在胃中所发现的那样，其中，羧酸被降解形成内酯和惰性的异构体，主要是 3- α -羟基-异普伐他汀(Triscari 等, J. Clin. Pharmacol, 1995;35:142)。普伐他汀的这种酸不稳定性降低了其生物利用度并导致普伐他汀在口服用药后的降解。

文献披露了各种解决普伐他汀这种由于酸敏感而造成的不良吸收特性的方法。

30

现有技术中的一种方法提到可使用实际上呈碱性并可赋予碱性 pH 的试剂。例如，EP 336, 298 描述了普伐他汀的稳定的药物组合物，其中含有药物、填充物、

粘合剂、崩解剂、润滑剂和碱化剂，以赋予所述组合物的含水分散体至少为 9 优选约 10 的所需 pH。本发明的实质是保持碱性环境以抵抗这种药物对低 pH 的敏感性。尽管这种方法对于提高药物的稳定性是合适的，然而，组合物溶出位置发生的局部碱性环境会损害胃粘膜的天然酸性保护层，尤其是用 HMG-CoA 还原酶抑制剂进行慢性治疗时。

现有技术中描述的另一种提高普伐他汀稳定性的方法包括通过它们与环式糊精之类试剂的配位作用制造“包合物”。WO 99/49896 揭示了一种普伐他汀钠组合物，其特征在于，这种组合物含有 β -环式糊精作为稳定剂。环式糊精包围药物分子并防止其暴露于酸性环境。如在该说明书中提到并例证的， β -环式糊精的量的有利范围是每 100 份重量的普伐他汀钠有 50-5000 份重量，低于该值则药物不够稳定且在高湿度和温度条件下会降解。精通此领域的技术人员熟知，用这种方法可得到所需的稳定性，但不包括药物的释放。

另一种方法使用了保护性涂层以防止普伐他汀在胃中释放。美国专利 5,225,202 揭示了片剂、珠剂、丸剂或颗粒形式的普伐他汀的肠衣药物组合物，它具有中和的羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和一种增塑剂的肠溶衣，这样可在低 pH 环境(3 或更低)下提供保护以在 pH 为 4.5 或更高的环境下释放药物。制剂学家熟知，邻苯二甲酸酯的聚合物容易被水解。同时，由于熟化，该聚合物的性质会改变，这会显著影响所用包衣的最后溶出行为和机械特性。此外，随着时间的推移，在外界条件下，肠衣产生的酸性残基会在制剂自身内降解普伐他汀。此外，肠衣制剂需要较长的时间以达到有效的血清浓度。此外，使用肠溶衣是额外的操作，这增加了制造过程并因此增加了制造费用。

如上所述，已经描述了几种药物组合物，这些组合物涉及改进普伐他汀稳定性、吸收以及生物利用度特性的方法。然而，上述解决方法都不令人非常满意。

如上所述，对可接受的药物组合物的一个要求是，它必需足够稳定以在制造药物组合物到该药物被身体吸收的这段时间内不会有活性成分分解。

据上所述，本发明的主要目的是提供制造普伐他汀药物组合物的方法，这种药物组合物在长期储存时是稳定的，并可提供所需的治疗效果且没有上述缺点。

发明概述

本发明的一个目的是提供具有较好的稳定性和现成的生物利用度的普伐他汀的药物组合物。更特别地，本发明提供了一种稳定的并适合口服用药的药物组合

物，它含有效量的普伐他汀或其药学上可接受的盐和载体，所述载体含有至少一种稀释剂和至少一种润滑剂以使所述组合物含水分散体的pH值在6.5和8.5之间。

更加本发明的另一个方面，本发明提供了珠、药丸、颗粒、片剂和胶囊形式的普伐他汀的稳定制剂，它含有普伐他汀或其药学上可接受的盐和载体，其中所述载体包括药物佐剂如惰性稀释剂、粘合剂、助流剂、抗粘剂等。同时，固体剂型的药物组合物可任选地被迅速溶于水的可溶聚合物薄膜包衣涂覆。

本发明涉及具有增强的稳定性和生物利用度的普伐他汀或其药学上可接受的盐的药物组合物，该组合物是通过采用加工技术和对该药物的稳定性没有不良影响的佐剂获得的。

在提到的制造药物组合物的方法中，有两种准备途径是已知的，它们是湿法成粒和干加工方法，包括干法成粒(压实或击压(slugging))和直接压制。比较实验提到，普伐他汀的湿法成粒对制剂的稳定性有不利影响。而干加工技术则明显稳定了制剂。

本发明还提供了制备稳定的并适合口服用药的药物组合物的干加工方法，所述药物组合物含有效量的普伐他汀或其药学上可接受的盐和载体的混合物，所述载体含有至少一种稀释剂和至少一种润滑剂以使所述组合物含水分散体的pH值在6.5和8.5之间。

同时，在研制本发明的过程中，配制了许多不同的含有普伐他汀的药物组合物并测试了稳定性。由于羧酸化合物(普伐他汀)在酸性环境中易于降解成内酯形式，有必要稳定其在药物制剂中的结构完整性。通过用各种赋形剂结合进行比较实验，发现使用硬脂酰延胡索酸钠有助于稳定制剂。当将硬脂酰延胡索酸钠用作润滑剂时总的相关物质和内酯形成要低得多。

发明详述

根据本发明，所述药物组合物可含有一种或多种水溶性和/或水分散性稀释剂作为颗粒基质或填充物。可用于本发明的水溶性稀释剂的例子包括但不限于乳糖、蔗糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、可压缩的糖、硫酸钙、山梨糖醇、甘露醇以及其它多元醇、葡萄糖结合剂、糊精、葡萄糖、麦芽糊精等。水可分散的稀释剂是指不溶于水但容易分散在水中的药物赋形剂，包括但不限于纤维素基的赋形剂，如微晶纤维素、粉末纤维素，淀粉，如玉米淀粉、预胶凝淀粉，粘土或粘土矿物质如高岭土、膨润土、绿坡缕石等。

在本发明优选的实施方案中，所述药物组合物含有碳酸钙作为稀释剂。

稀释剂的量与药物有关，取决于稀释剂的性质、它们的理化特征、制剂的总重，其它佐剂可作为制剂的完整部分存在。然而，稀释剂的量可约为药物组合物总重的 5%-95%重量，更加优选约为 15%-80%重量。

5 根据本发明，所述 药物组合物可含有润滑剂以防止粘在金属装置上以及较好的流动性以易于粉末混合。适合本发明药物组合物的润滑剂包括任何对制剂的稳定性或药物功效没有不良影响的那些。所选润滑剂应该不会发生显著降低本发明组合物储存期的相互作用。适合本发明的润滑剂的例子包括药物领域熟知的润滑剂，如硬脂酰延胡索酸钠、棕榈酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、滑石、加洛巴石蜡、
10 硬脂酸锌、二氧化硅、氢化植物油等。

在本发明优选的实施方案中，所述药物组合物含有硬脂酰延胡索酸钠作为润滑剂。

本发明的组合物所含润滑剂的量可约为所述组合物总重的 0.1%-15%重量，更加优选约为 0.2%-10%重量。

15 在所发明的制剂中还可任选地含有其它可能的和补充的佐剂，如结合剂、崩解剂、表面活性剂、助流剂、抗粘剂、染色剂等精通此领域的技术人员通常所知的物质。本发明不限于任何特定的赋形剂或特定的药物赋形剂类型。所用药物佐剂必须是高纯低毒的，以使它们适合掺入和施用。这些佐剂的选择和用量是精通此领域的技术人员已知的，且取决于剂型的种类。

20 所述药物组合物还可含有粘合剂以形成粉末混合物的粘合物质。它可以是任何药学上可接受的无毒、水溶性和/或在水不溶的具有粘合特性的试剂。所述组合物可含有选自几种可用物质如玉米淀粉、聚乙烯醇、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、改性玉米淀粉、糖类、树胶、甲基纤维素、羟丙基纤维素等的粘合剂。

用于本发明的粘合剂的必需量是得到所需强度的粘合物质所需的量，这种强度可形成最佳硬度的颗粒或片剂。粘合剂的量可约为药物组合物总重的 0.1-10%
25 重量，更加优选约为 0.25%-7.5%重量。

根据本发明，所述组合物可含有崩解剂。可用于本发明的合适的崩解剂包括淀粉、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、交联羧甲基淀粉、硅酸镁铝、聚丙烯钾等。崩解剂的量可约为药物组合物总重的 1-10%重量，更加优选约
30 为 2%-7%重量。

根据本发明。所述药物组合物可含有表面活性剂以利于药物的润湿度和溶出

度。所用表面活性剂可选自通常用于药物制备的那些，如月桂酰硫酸钠、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(Poloxamer)、聚山梨醇酯(如 Tween 20、Tween 40、Tween 60 等)等等。本发明组合物所含表面活性剂的量可约为所述组合物总重的 1%-5%重量，更优选约为 1.5%-3.5%重量。

- 5 除上述成分外，在载体中可掺入胶体二氧化硅等作为助流剂，滑石等作为抗粘剂以及氧化铁等作为着色剂。

本发明并不限于任何特定的赋形剂或药物赋形剂种类。佐剂的选择和用量是精通此领域的技术人员已知的。药物佐剂的量应使所述组合物含水分散体的 pH 在 6.5 和 8.5 之间。

- 10 根据本发明，所述药物组合物可配制药丸、珠、颗粒、片剂和胶囊的形式。

本发明的药物组合物还可任选地被迅速溶解的水溶性薄膜包衣涂覆。水溶性聚合物的例子包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等。本发明所述的固体单位剂型可被涂覆至占所述组合物总重约 1%-10%重量、优选约 1%-4%重量。

- 15 根据本发明，其中药物组合物呈胶囊剂型形式，所述胶囊外壳可以是硬明胶或软明胶类型。此外，也可使用由淀粉或羟丙基甲基纤维素制成的胶囊。

针对不同药物组合物的稳定性研究是用称为加速的稳定性实验(accelerated stability testing)的进度进行的。在这种研究中，样品被保存在高温高湿(40°C /75% RH)条件下。在所需时间计划结束时，用高效液相色谱(HPLC)分析样品的药物含量和总的相关物质(降解产品)。

- 20 根据本发明，所述药物组合物是通过混合普伐他汀钠和含有至少一种稀释剂和至少一种润滑剂以及任选地含有抗粘剂和助流剂的添加佐剂的载体制备的。混合物被直接压制成片剂或者可被填充进胶囊。

或者，所述药物组合物的制备是通过将上述成分与至少部分润滑剂混合制得的。混合物被碾压，然后过筛得到颗粒。颗粒可被填充进胶囊或被压制成片剂。

- 25 在本发明的那些实施方案中，其中，上述组合物为球状药丸或珠的形式，可通过挤出和球状化(spheronisation)技术生产此类剂型，或者可使用基于高剪切粒化的技术或流化床技术。可用錠剂和含片切割机在工业规模上生产单一药丸。

- 30 以下实施例进一步阐述了本发明，这些实施例不能构成对本发明范围的限制，但可与上述说明书一起阅读，它提供了对本发明进一步的理解和制备本发明组合物的方法的概述。

实施例 1

该实施例例证了用干加工方法制备并用硬脂酰延胡索酸钠作为润滑剂的片剂形式的本发明，其成分如表 1 所给。

表 1

成分	%w/w
普伐他汀钠	10
乳糖，无水	75.5
碳酸钙和麦芽糊精(Calcarb 4450 PG)	12.5
硬脂酰延胡索酸钠	2.0

5

普伐他汀钠、乳糖、碳酸钙和麦芽糊精以及硬脂酰延胡索酸钠被一起混合并通过 355μm 目的筛子(英国标准筛(BBS)44 号)。混合物被直接压制成片剂。

将压制好的片剂包装在铝条包装中并贮存在 40℃和 75% RH 下。用稳定性指示实验来确定药物含量和总的相关物质。结果记录在表 2 中。

10

表 2

稳定性参数	时间	
	初始	3 个月
含量测定	106.5%	106.5%
总的相关物质	0.409%	1.271%
含水分散体的 pH	8.27	8.21

结果说明，即使在 3 个月后，制剂的含量测定、总的相关物质以及含水分散体的 pH 也未发生显著变化。

15

实施例 2

该实施例例证了用交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂的片剂形式的本发明。所述药物组合物列于表 3 中。

20

表 3

成分	%w/w
普伐他汀钠	13.3
乳糖，无水	64.0
交联羧甲纤维素钠	4.0
碳酸钙和麦芽糊精 (Calcarb 4450 PG)	16.7
硬脂酰延胡索酸钠	2.0

如实施例 1 制备并包装此片剂。如实施例 1 所述确定片剂的稳定性，结果列于表 4 中。

表 4

稳定性参数	时间	
	初始	3 个月
含量测定	98.8%	98.5%
总的相关物质	0.523%	1.250%
含水分散体的 pH	8.22	8.20

结果说明，即使在 3 个月后这些值也未发生显著变化。

5

实施例 3

该实施例例证了用于加工方法制备的片剂形式的本发明，其成分列于表 5 中。

表 5

成分	%w/w
普伐他汀钠	13.33
乳糖，无水	84.67
硬脂酰延胡索酸钠	2.0

普伐他汀钠、乳糖、碳酸钙和麦芽糊精以及硬脂酰延胡索酸钠被一起混合并
10 通过 355µm 目的筛子(英国标准筛(BBS)44 号)。混合物被直接压制成片剂。

将压制好的片剂包装在铝条包装中并贮存在 40℃和 75% RH 下。用稳定性指示实验来确定药物含量和总的相关物质。结果记录在表 6 中。

15

表 6

稳定性参数	时间	
	初始	3 个月
含量测定	95.3%	95.8%
总的相关物质	0.572%	0.678%
含水分散体的 pH	7.38	7.37

结果说明，即使在 3 个月后，制剂的含量测定、总的相关物质以及含水分散体的 pH 也未发生显著变化。

5 尽管已经根据优选的实施方案描述了本发明，那些精通此领域的技术人员应显见，本发明优选的实施方案可有所变化，同时，本发明可以这里特别描述的实施方案以外的方法进行实践。因此，本发明以及所有的修改都在如以下权利要求所限定的本发明的精神和范围之内。

尽管已经通过具体的实施方案描述了本发明，但某些修改和等效对于精通此领域的那些技术人员是显见的，且这些变化被认为包括在本发明的范围之内。

10