



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89100192.1

[51] Int.Cl⁴
A61K 31/70

[43] 公开日 1989年7月26日

[22] 申请日 89.1.7

[30] 优先权

[32]88.1.7 [33]GB [31]8800276

[71] 申请人 利物浦大学

地址 英国英格兰利物浦

[72] 发明人 查尔斯·安东尼·哈特 凯文·麦卡锡
塞缪尔·约翰·莱因斯特
克里斯托弗·道格拉斯·格林
阿雅德·模罕默德·卡拉夫
阿尔—苏米代伊

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 罗才希 孟八一

说明书页数: 18 附图页数:

[54] 发明名称 用于治疗后病毒合并癌症的组合物及制备方法

[57] 摘要

本发明涉及逆转录酶抑制剂(如 3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶)及其药用组合物的制备方法, 该组合物用于治疗或预防后病毒合并人体腺癌(如乳腺癌).

△
△
△

权 利 要 求 书

1. 本发明涉及逆转录酶抑制剂或其药用衍生物的组合物制备方法，制备的组合物用于治疗或预防后病毒合并人体腺癌和(或)伴有腺癌的人后病毒感染；

2. 按权利要求1，其中所述后病毒合并腺癌是乳腺癌；

3. 按权利要求1或2，其中所述逆转录酶抑制剂包括3'-叠氮嘌呤或嘧啶核苷类，2', 3'-二脱氧嘌呤核苷类，3'-氟核苷类，碳环核苷类，2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧核苷类和ribavirin；

4. 本发明还涉及3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶或其药用衍生物的组合物制备方法，该组合物用于治疗或预防后病毒合并人乳腺癌和(或)伴有乳腺癌的人后病毒感染；

5. 按权利要求1或4，其中的组合物可制备成片剂、丸剂，胶囊，冲剂，膏剂，缓释剂，粉剂，针剂，混悬剂，乳剂等适合于口服，直肠、阴道和鼻给药，局部给药和非肠道给药的各种剂形。

用于治疗后病毒合并癌症的
组合物及其制备方法

本发明涉及用于治疗人类腺癌，特别是乳腺癌的物质和方法。

据统计在西方世界乳腺癌的发生率为9%，它是40—54岁妇女的主要死因之一。

乳腺癌病人的单核细胞与正常人比较表明：其直接转移和任意转移均降低，而且吞噬细胞活性也低。这种细胞培养6天发现其功能降低与巨细胞形成有关。病毒诱导的细胞分裂可能是巨细胞形成的一种方法。用从乳腺癌病人培养单核细胞得到的220nm胞浆滤液或其无细胞的培养液（CFCM）的类似过滤液培养正常单核细胞，可诱导巨细胞的形成。这些观察强有力地表明：乳腺癌病人的单核细胞中含有一种因子，该因子能诱导正常人的单核细胞产生巨细胞。

就小鼠而言，一种特殊型乳腺癌的发展取决于后病毒，即鼠乳房病毒（MMTV）的存在。有人报告了MMTV的前病毒的DNA次序和人类基因组间的同源性，因此认为此同源性是由于某些人组织中的一种尚未被认识的潜在后病毒。有人报道人类乳腺癌细胞系（T471）含有一种基因排列次序（9kb长），该基因排列次序与MMTV的部分基因组有同源性。这些发现证实了以前的推测，即人类乳腺癌可能有，至少部分有病毒病因学。

近来已有某些专门的有效的抗病毒药物。它们是氮复啉。

(Zi-dovudine 也称 AZT, 化学名为 3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶), 二脱氧腺苷 (DDA), 二脱氧胞苷 (DDC) 和磷甲酸酯 (Foscarnet) 它们都有抑制后病毒的逆转录酶的特性, 因此能够用来测定是否存在这种酶, 进而确定后病毒实体的存在。

现已发现人类乳腺癌的单核细胞中确实含有至少一种后病毒逆转录酶; 还发现, 后病毒活性还存在于除单核细胞外的细胞中, 而且还能够于细胞间转移。还发现, 用氮复啉和近似衍生物及其同类物能抑制上述活性和后病毒本身的活性。

根据本发明, 我们提供一种逆转录酶抑制剂或其药用衍生物的使用方法, 该抑制剂或衍生物可用于治疗或预防人类后病毒合并腺癌, 和/或腺癌并发的人类后病毒感染。

根据本发明的另一特征, 我们提供:

a) 一种治疗或预防人体后病毒合并腺癌的方法, 该方法包括将治疗上述腺癌有效量的逆转录酶抑制剂或其药用衍生物给予人体;

b) 一种治疗或预防人体腺癌并发的后病毒感染的方法, 该方法包括, 给予人体治疗或抑制上述的后病毒感染有效量的逆转录酶抑制剂或其药用衍生物;

c) 一种能减轻与后病毒有关的人类腺癌症状的方法, 该方法是将逆转录酶抑制剂或其药用衍生物以能减轻所述症状的有效量给予人体;

本发明也包括一种识别后病毒合并人类腺癌的方法, 该方法包括将人体组织的生物样品或从人体组织衍生的生物样品与一种能够识别后病毒的试剂相接触。

一种识别后病毒合并人类腺癌的方法, 该方法是使人体组织的

生物样品或从人体组织衍生的生物样品与一种能够识别后病毒逆转录酶的试剂接触。

就腺癌合并后病毒症的上述治疗方法而言，本发明特别涉及抑制上述病毒逆转录酶。

显然，可按本发明方法应用任何一种已知的逆转录酶抑制剂。而且本发明还涉及多种逆转录酶抑制剂同时应用或配伍应用。例如，逆转录酶抑制剂包括3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶和其它3'-叠氮嘌呤或嘧啶核苷，例如欧洲专利217580 (wellcome) 中描述的2', 3'-二脱氧嘌呤核苷类如2', 3'-二脱氧-2-氨基-嘌呤，3'-氟核苷类如3'-氟鸟苷，碳环核苷类，如carbovir, 2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氢核苷类如2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氢胸腺嘧啶，和ribavirin。

最好的逆转录酶抑制剂是3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶。

本发明特别适用于治疗人类乳腺癌。

根据本发明的特殊实施例我们提供：

3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶或其药用衍生物在治疗或预防人类乳腺癌和/或乳腺癌合并后病毒感染药物的生产中的应用。

本文所用的“药用衍生物”指的是具有与3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶相当的生理作用，它包括3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶的各种药用盐或酯（或酯的盐），或给予人体后，能（直接或间接地）产生3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶或有抗病毒活性的代谢物或其残留物的其它化合物。例如，3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶在体内被磷酸化成一磷酸酯，二磷酸酯，最后被磷酸化成三

磷酸酯，该化合物是一种在乳腺癌病人中已识别的后病毒转录酶抑制剂。

最好的 3' - 叠氮 - 3' - 脱氧胸腺嘧啶的酯包括羧酸酯，该酯的非羰基部分可为直链或支链烷基，烷氧基烷基（如甲氧基甲基）芳烷基（如苄基），芳氧烷基（如苯氧甲基），芳基（如被卤素， $C_1 - 4$ 烷基或 $C_1 - 4$ 烷氧基任意取代的苯基）；磺酸酯，如烷基或芳烷基磺酰基（如甲基磺酰基）；和单，双，三磷酸酯。关于上述酯，除非另有特指，酯中的烷基部分通常含有 1 - 18 个碳原子，最好含有 1 - 4 个碳原子。而酯中芳基部分最好是苯基。上述化合物的各种参照物也包括其药用盐的参照物。

3' - 叠氮 - 3' - 脱氧胸腺嘧啶的药用盐和其药用衍生物的例子包括碱盐，如从适当的碱衍生的碱盐，例如碱金属盐（如钠盐），碱土金属盐（如镁盐），铵盐和 NX_4 （其中 X 是 $C_1 - 4$ 烷基）。

根据本发明，3' - 叠氮 - 3' 脱氧胸腺嘧啶或其药用衍生物（下面称活性成份）可以从各种途径给药，这些途径包括口服，直肠，鼻，局部（如口腔和舌下），阴道和非肠道给药（如皮下，肌内，静脉，皮内，乳房内，伤口，胸膜，腹膜，鞘内，动脉和淋巴管或其它运送途径）。

通常合适的剂量是，患者每天每公斤体重 3.0 - 120 毫克，6 - 90 毫克较好，最好是 15 - 60 毫克。每天需要的剂量最好按适当的间隔分 2, 3, 4, 5, 6 次或更多次给药。每次给药的剂量可以以组合剂量的形式包装在一起，例如每个组合剂量中可含有 10 - 1500 mg 活性成份，20 - 1000 mg 较好，500

— 700 mg 最好。方便的组合剂量是含 250 或 500 mg 活性成份。使用的剂量根据下列因素而变：医生的处方，也随给药途径，病情的性质和严重性，病人的免疫状况和年龄，活性成份的性质和是用于预防还是治疗。

用 3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶的实验表明给药的剂量应该使血浆峰值浓度达到约 1—75 μm ，约 2—50 μm 较好，约 3—30 μm 最好。例如，通过静脉注射活性成份（如其盐）的 0.1—5% 的水溶液或口服含活性成份约 1—100 mg/kg 的大药丸可达到上述血浆峰值浓度。以每小时每公斤体重给活性成份约 0.01—5.0 mg 的速度，连续给药或间断给药（每次给药剂量为约 0.4—15 mg/kg 活性成份）可维持血药水平。

本发明公开的活性成份（包括 3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶）可以用于其它实体肿瘤，包括识别，治疗，预防，抑制，缓解或控制人体腺癌和癌合并后病毒感染。

当活性成份单独给药时，最好是以制剂形式给药。这些制剂形式包括至少一种上述的活性成份和它的一种或多种载体以及任意选择的其它治疗剂。每种载体必须是与组合物中其它成份无配伍禁忌，而且不损害病人。剂形包括适合于口服，直肠，鼻，局部（口腔和舌下），阴道或非肠道给药的剂形。剂形可制备成组合剂量的形式，也可按药学专业公知的其它任何方法制备。这些方法都包括将活性成份与由一个或数个附加成份组成的载体混合这一步骤。通常制剂的制备方法是将活性成份与液体载体或磨得极细的固体载体，或二者混合载体充分混合，并根据需要成形。

本发明适合于口服的剂形可是每粒含有预定量活性成份的胶囊。

扁囊或片剂；也可是粉或粒状；水或非水溶液或混悬液；水包油或油包水的液乳。活性成份也可做成大丸，冲剂或膏剂。口服剂形还可包括甜味剂，调味剂和增稠剂。

片剂可通过将活性成份与任意选择的一种或多种附加成份挤压或模制获得。挤压的片剂是通过用合适的机器压缩可自由流动的活性成份（如粉或颗粒）而制得。该粉状或粒状活性成份中混合有粘合剂（如聚乙烯酮，明胶，羟丙基纤维素）润滑剂，惰性稀释剂，防腐剂，崩解剂（如淀粉乙醇酸钠，交联的聚乙烯酮，交联的羧甲基纤维素钠），表面活性剂或分散剂。模制片剂可将用惰性液体稀释剂湿润过的混合粉于适当的机器中模制而成。片子可包衣或刻痕。

上述剂形也可做成使活性物缓慢释放或控制其释放速度的剂形

适合于口腔局部给药的剂形包括含活性成分和蔗糖，阿拉伯树胶或黄蓍胶等调味剂的糖锭；含活性成份和明胶，甘油或蔗糖及阿拉伯树胶等惰性成份的香锭；含活性成份和适宜的液体载体的漱口液。

适合于直肠给药的剂形是含如椰子油或水杨酸盐等合适成份的栓剂。

适合于阴道给药的剂形是阴道药栓，棉塞，膏剂，胶，糊，泡沫及喷剂。除活性成份外，它们还含有本专业公知的适合载体。

适合于非肠道给药的剂形包括水的和非水的等渗灭菌注射液，这些注射液中可含抗氧化剂，缓冲剂，抑菌剂和能使注射液与患者血液等渗的溶质；还包括含有混悬剂和增稠剂的水和非水的灭菌混悬液。这些剂形可是单一剂量，也可是多剂量，密封于如安瓶和小瓶等容器中。也可以冰冻干粉（冰冻干燥）的形式储存，使用时只

需要加入灭菌的液体载体，如水便可注射。也可用上述的各种灭菌粉，粒和片来制备临时注射溶液和混悬液。

最好的单剂量剂形是：含活性成份一天剂量的剂形或含活性成份一天的分次剂量的剂形及含适当量的活性成份的剂形。

欧洲专利说明书 196185 号（本文引作参考文献）中描述了上述药物剂形的实例。

除了 3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶和它的药用衍生物外，本发明还涉及其它已知的后病毒逆转录酶抑制剂：磷甲酸，2,3'-二脱氧核苷类如 2',3'-二脱氧胞苷，2',3'-脱氧腺苷，2',3'-二脱氧次黄苷和 2',3'-二脱氧鸟苷。

根据本发明，可用任何其它的逆转录酶抑制剂代替或加入本发明的上述实施例中的 3'-叠氮-3'-二脱氧胸腺嘧啶。

仅通过下面的实施例对本发明的范围和意义作更详细的说明。
实施例 1

病人和健康对照

本发明研究了 32 名患早期乳腺癌的妇女的单核细胞和有相当年龄的无乳腺癌家族史的健康自愿受试妇女的单核细胞。在研究期间，病人和健康受试者均不服用任何药物。乳腺癌的诊断依据针穿刺活检并根据切除的肿瘤的组织学检查结果而确认。

采集病人和健康受试者的末梢血单核细胞，并通过 Ficoll-Hypaque 和连续变化的渗滤强度纯化，例如参见 Al-Sumida 等著《高纯度人单核细胞定量迁移的琼脂糖法特征》，*Journal of Immunological Methods*, 1984, 75, 129-40。

无细胞培养基 (CFCM) 的制备

将病人和健康受试者的1百万单核细胞分别混悬于加有10%小牛血清和15微摩尔/升5-叠氮胞苷的Eagle's培养基中。置于37℃湿润的培养箱中，在5%的二氧化碳和空气中培养6天，用220nm过滤器滤过上清液，将滤液在4℃,100000g离心1小时，将得到的沉淀混悬于1ml的TNE缓冲液 PH 8.3(10毫摩尔/升三羟甲基氨基甲烷盐酸盐，150毫摩尔/升NaCl,2毫摩尔/升edetic acid)中，检测逆转录酶，或将所得沉淀混悬于2%磷钨酸中供电子显微镜分析用。

逆转录酶测定

在合成的RNA模板存在下，将同位素标记的脱氧胞苷三磷酸酯(dCTP)给合到DNA上来测定逆转录酶的活性。采用Green等描述的标准方法和模板(聚鸟武酸)，参见“RNA导向的DNA聚合酶”Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol., 1974, 14, 202-334。

为了保证RT活性从假定的后病毒微粒中释放出来，应将高速离心的沉淀混悬于“Nonidet P 40”(0.2%, v/v)和50微摩尔/升二硫苏糖醇(DTT)中，然后于20℃培养15分钟。将45 μ l的样品，5微摩尔的三羟甲基氨基甲烷盐酸盐 PH 8.3,5微摩尔氯化钾,2.5微摩尔DTT,0.6微摩尔氯化镁,0.16微摩尔的三磷酸脱氧腺苷、三磷酸脱氧胸腺嘧啶和三磷酸脱氧鸟苷,0.05微摩尔dCTP,5 μ Ci(α - ^{32}P)dCTP(3000Ci/毫摩尔),0.5微克低聚脱氧鸟苷酸(Oligo d(pC)8),和0.5微克多聚鸟苷酸混合，得最后体积为100 μ l检测反应混合物，将该反应混合物于37℃培养2小时。用45 μ lTNE(与Nonidet P 40和DTT预培

养)代替反应混合液中的样品作为空白对照并进行测定。加入 0.4 ml (W/V) 的三氯乙酸 (TCA) 和 25 μ g 小牛胸腺 DNA 作载体阻止反应。在 -20 $^{\circ}$ C 放置过夜, 沉淀出 DNA, 用 GF/C 玻璃纤维过滤器收集沉淀出的放射活性物, 并用 50 ml 5% (W/V) TCA 洗涤沉淀。用闪烁计数器测定收集的放射活性物。

制备 20%, 30%, 40% 和 60% 浓度梯度的蔗糖 TNE 液, 并让其在 20 $^{\circ}$ C 放置 2 小时。这些蔗糖浓度梯度液产生的密度范围 (1.1 - 1.28 g/ml) 包括了后病毒的已知浮力密度 (1.16 - 1.18 g/ml)。用乳腺癌病人的培养单核细胞的 CFM 液按上述方法制备出高速离心沉淀。该沉淀可用非离子表面活性剂 Nonidet P40 和 DTT 分散或用 TNE 缓冲液重新混悬, 于 20 $^{\circ}$ C 培养 15 分钟后, 然后在 4 $^{\circ}$ C, 120,000 g 离心 16 小时 (Beckman SW 65 转子)。用针刺入试管底收集部分液体 (250 μ l), 供检测 RT 活性。用折射计测定其密度。

乳腺癌病人的癌组织和单核细胞及健康受试者的单核细胞用可酯戊二醛 (2.5% V/V) 固定, 包埋于环氧树脂中, 切片, 用柠檬酸铅和醋酸双氧铀 (2% V/V) 染色, 用 Philips 301 电镜检查, 同时也检查 CFM 液中重新混悬的沉淀。

a) MCF 7 细胞系

测定 MCF 7 细胞制备的上清液的 RT 活性。

b) U937 细胞系

U937 是于标准 RPMI 培养基中由非粘着的人单核细胞衍生物的连续细胞系。将从乳腺癌病人的单核细胞中得到的重新混悬

的沉淀加入含有 U 9 3 7 的烧瓶中，培养 4 8 小时。然后替换培养基，U 9 3 7 细胞继续培养。以一周为间隔再更换两次培养基，再培养一周后移出培养基，用 2 0 0 n m 滤膜过滤，并在 4 ℃，1 0 0，0 0 0 g 离心一小时，然后测定沉淀的 RT。加 1 5 摩尔 / 升 5 ' - 叠氮胞苷于培养基中，继续培养 U 9 3 7 细胞，一周后移出培养基并测定 RT 活性。也同时测定未用单核细胞衍生物处理的 U 9 3 7 细胞的 RT 活性。

c) 共同培养实验

将已知是 RT 阳性的单核细胞加入含 U 9 3 7 细胞的培养瓶中，单核细胞粘着于培养瓶上。培养 4 8 小时后，倒出 U 9 3 7 细胞，如前所述处理 U 9 3 7 细胞，每周换一次培养基，换两次。当换第三次培养基后，测定该培养基的 RT 活性。

将感染的 U 9 3 7 细胞与 M R C - 5 细胞系共同培养，培养后倾出 U 9 3 7 细胞，而 M R C - 5 细胞系照常继续培养。

d) 胸膜渗出物和腹水

5 名继发性乳腺癌病人有胸膜渗出物，一名继发性乳腺癌病人有腹水，收集胸膜渗出物和腹水，离心分离出细胞，并于加有 1 5 微摩尔 5 ' - 叠氮胞苷的 M E M 培养基中培养 6 天后，测定上清液的逆转录酶活性。当确认细胞是单层时，加入 U 9 3 7 细胞，并培养 4 8 小时，然后倒出 U 9 3 7 细胞，再培养 U 9 3 7 细胞并如前所述测定其 RT 活性。

胸膜渗出细胞的上皮起源通过用专一的上皮单克隆抗体 C A M 5 - 2 染色得以证实。

结 果

在 5 ' - 叠氮胞苷存在下及 1 5 p m o l 的 d C T P 的阳性消

失时，在 32 个乳腺癌病人中，观察到 31 个 (97%) 病人的 RT 活性，相反，在 27 名健康受试者中仅有 3 名 (11%) 能检测到 RT 活性。乳腺癌病人的 CF CM 的 RT 活性平均值是 7.32 (SEM 1.57) p mol 结合的 dCTP / 10 个单核细胞，而健康受试者的 RT 活性平均值是 6.5 (SEM 2) p mol 结合的 dCTP / 10 个单核细胞 (P < 0.0001; Wilcoxon rank sum 检验，双盲法)。

根据蔗糖密度梯度 1.165 - 1.18 g/ml 之间的浮力密度分段检测了 CF CM 中 RT 活性。在蔗糖密度梯度分离前，用 Nonidet P 40 和 DTT 处理 CF CM 时，RT 活性峰值消失。

乳腺癌病人的单核细胞揭示了在细胞表面附近存在后病毒样微粒。这些微粒相似于在用人免疫缺乏病毒 (HIV，一种用于比较的典型病毒) 感染的 HT / H9 细胞系见到的微粒。乳腺癌细胞的电镜检查未发现任何有意义的病毒微粒，但肿瘤内的巨噬细胞含有某些微粒，它们与培养的乳腺癌病人的单核细胞中观察到的微粒相似，也与感染的 HT / H9 细胞系中的 HIV 相似。从乳腺癌病人的 CF CM 中获得的沉淀物，对其进行阴性染色电镜检查发现存在有穗状表面的包膜微粒，它与鼠的乳房癌病毒相似。

在试验的 MCF 7 培养液中检测到的 RT 活性滴度是低的。

当将感染的单核细胞的上清液加入 U937 细胞中时，这些细胞便产生逆转录酶，这表明这些细胞已经感染了后病毒。感染使它们变性，其生存能力减弱，经 3-4 次培养之后就濒于死亡。

感染的单核细胞与 U937 共同培养还将病毒活性转移到 U937 细胞系上。这种活性可依次转移至 MRC-5 上，如果不抑制 MRC

- 5 继续生长，便成为病毒的稳定生产者。

培养并测定了 5 一份胸膜渗出物和 1 份腹水液。在 6 个培养液中均已检测到逆转录酶活性。生长细胞外形各不相同，但用 CAM5-2 染色后，确定了它们的上皮起源。当将 U937 细胞与这些细胞共同培养时，U937 细胞便变成逆转录酶的制造者，这表明它们已经被胸膜渗出物中的后病毒感染。

实施例 2

将乳腺癌病人的单核细胞置于含有 10% 小牛血清和 $1\mu\text{M}$ 的 3'-重氮-3'-脱氧胸腺嘧啶的 Eagle's 培养基中培养 6 天，按上述方法测定无细胞培养基的逆转录酶活性，发现无活性。

	- A Z T	+ A Z T
逆转录酶活性 (结合的 C P M)	1 4 5 5	2 2 2

下面的实施例只是解释本发明的范围，而不是对其加以限制。在实施例中用的“活性成份”一词指的是 3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶。

实施例 3

将各成份用聚乙烯酮的溶液制成湿颗粒，然后加入硬脂酸镁，压缩而制得下述剂形 A - C。

剂形 A

	mg / 片	mg / 片
a) 活性成份	2 5 0	2 5 0
b) 乳糖 B. P.	2 1 0	2 6

c) 聚乙烯酮 B · P ·	15	9
d) 淀粉乙醇酸钠	20	12
e) 硬脂酸镁	5	3
	500	300

剂形 B

	mg / 片	mg / 片
a) 活性成份	250	250
b) 乳糖	150	—
c) 微晶纤维素 PH 101	60	26
d) 聚乙烯酮 B · P	15	9
e) 淀粉乙醇酸钠	20	12
f) 硬脂酸镁	5	3
	500	300

剂形 C

	mg / 片
活性成份	100
乳糖	200
淀粉	50
聚乙烯酮	5
硬脂酸镁	4
	359

直接压缩混合成份而制得下述剂形 D 和 E。剂形 E 中用的乳糖

是直接压缩型 (Diary Crest—"Zeparox")。

剂形D

	mg / 片
活性成份	250
预明胶化的淀粉 NF 15	150
	400

剂形E

	mg / 片
活性成份	250
乳糖	150
微晶纤维素	100
	500

剂形F (控制释放剂形)

将下列各成份用聚乙烯酮的溶液制成湿颗粒，然后加入硬脂酸镁，压片而制得此剂形。

	mg / 片
a) 活性成份	500
b) 羟丙基甲基纤维素 (Methocel K4M Premium)	112
c) 乳糖 B. P.	53
d) 聚乙烯酮 B. P. C.	28
e) 硬脂酸镁	7
	700

药物释放 6—8 小时：12 小时后释放完毕。

实施例 4

剂形 A

将上述实施例 3 中剂形 D 的成份混合，填充入二合的硬明胶胶囊中，制得剂形 A 胶囊。以同一方法可制备剂形 B。

剂形 B

	m g / 胶囊
a) 活性成份	2 5 0
b) 乳糖 B . P .	1 4 3
c) 淀粉乙醇酸钠	2 5
d) 硬脂酸镁	2
	4 2 0

剂形 C

	m g / 胶囊
a) 活性成份	2 5 0
b) 大粒凝胶 4000 B P	3 5 0
	6 0 0

熔化大粒凝胶 4 0 0 0 B P，将活性成份分散于熔化的凝胶中，然后填入二合的硬明胶胶囊中，制得此胶囊。

剂形 D

	m g / 胶囊
活性成份	2 5 0

卵磷脂	100
花生油	100
	450

将活性成份分散于卵磷脂和花生油中，填入软的、有弹性的明胶胶囊中制得此胶囊。

剂形 E (控制释放的胶囊)

用挤压机挤压成份 a, b 和 c, 然后将挤压出的颗粒团成球形, 干燥, 用控释膜包衣, 装入二合的硬明胶胶囊中, 制得控释胶囊。

	mg / 胶囊
a) 活性成份	250
b) 微晶纤维素	125
c) 乳糖 BP	125
d) 乙基纤维素	13
	513

实施例 5

剂形 A

活性成份 0.200 g

盐酸溶液 0.1 M 调 pH 用

氢氧化钠溶液 0.1 M 调 pH 用

灭菌水 加适量至 10 ml

将活性成份溶于大部分灭菌水中, 用盐酸液或氢氧化钠液调 pH 至 4.0 - 7.0, 加无菌水至要求的体积, 用无菌微孔滤器过滤入 10 ml 无菌琥珀色玻璃小瓶 (1 型) 中, 封口。

剂形 B

活性成份	0.125g
无菌，无热源，PH 7 磷酸盐缓冲液加至总体积	25ml

实施例 6

活性成份	0.20g
苯甲醇	0.10g
糖 醛 75	1.45g
注射用水 加至	3.00ml

将活性成份溶于糖醛中，然后加入苯甲醇，溶解后加水至 3.0ml，用无毒微孔滤器过滤密封于 3ml 的无菌琥珀色玻璃小瓶中。

实施例 7

活性成份	0.2500g
山梨糖醇溶液	1.5000g
甘 油	2.0000g
苯甲酸钠	0.0050g
调味剂 桃红色 17,42,3169	0.0125g
纯化水 加 至	5.0000ml

先将甘油和大部分纯化水混和，再将活性成份加入溶解，然后依次加入苯甲酸的水溶液，山梨糖醇水溶液，调味剂，加纯化水至要求的体积，充分混匀。

实施例 8

	mg/栓剂
活性成份 (63 μ m) *	250
硬脂肪, BP (Witepsol H15	1770
Dynamit Nobel)	2020

* 活性成份为粉状，其中至少90%的颗粒直径等于或小于63 μ m。

将1/5的Witepsol H15于蒸汽夹层锅中45℃熔化，活性成份过200 μ m筛后加入熔化的脂肪中，充分搅拌至均匀为止，保温在45℃，剩下的Witepsol H15加入混悬液中，搅拌成均匀混合物后，通过250 μ m的无锈钢粗筛，继续搅拌，让混悬液冷却至40℃，冷至38°-40℃时，将2.02g混合物填入适合的塑料模具中，冷却至室温得栓剂。

实施例9

	mg / 阴道栓
活性成份 63 μ m	250
无水右旋糖	380
土豆淀粉	363
硬脂酸镁	7
	1000

直接混合上述成份，然后压缩成形，制得阴道栓剂。