

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：96109379

A61K 8/55 (2006.01)

※申請日期：96.3.19

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

史蒂芬 L 奈斯比

NESBITT, STEPHEN L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139,

U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凱文 約翰 比托夫
BITTORF, KEVIN JOHN
2. 傑佛瑞 P 卡茲拉
KATSTRA, JEFFREY P.
3. 菲利浦 蓋斯寶
GASPAR, FILIPE

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 美國 U.S.A.
3. 葡萄牙 PORTUGAL

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年03月20日；60/784,428

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本揭示內容係關於醫藥組合物。

【先前技術】

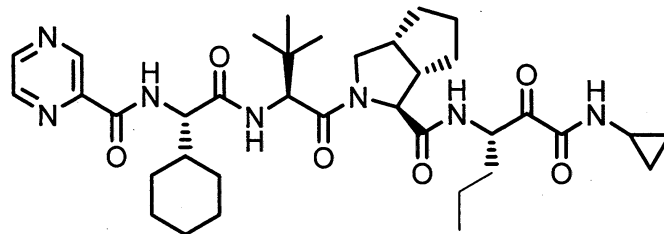
C型肝炎病毒("HCV")感染係引人注目之人類醫學問題。HCV被認定為大部分非A型、非B型肝炎病例之致病因子，據估測全球範圍內人類血清陽性率為3%(A. Alberti等人，"Natural History of Hepatitis C," J. Hepatology, 31(增刊1)，第17-24頁(1999))。僅在美國就有近4,000,000個體受到感染[M.J. Alter等人，"The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am., 23，第437-455頁(1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States," J. Hepatology, 31., (增刊1)，第88-91頁(1999)]。

首次暴露於HCV後，僅有約20%之感染個體形成急性臨床肝炎，而其他個體似乎可自發解除該感染。然而，在幾乎70%之情形中，該病毒建立可持續數十年之慢性感染(S. Iwarson，"The Natural Course of Chronic Hepatitis," FEMS Microbiology Reviews, 14，第201-204頁(1994)；D. Lavanchy，"Global Surveillance and Control of Hepatitis C," J. Viral Hepatitis, 6，第35-47頁(1999))。此通常會導致肝臟炎症復發及逐漸惡化，而此經常又會導致更嚴重的疾病狀態，例如，硬變及肝細胞癌[M.C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology

Reviews, 14, 第211-220頁(1994); I. Saito等人, "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 第6547-6549頁(1990)]。據估計, 在世界範圍內有170,000,000人感染HCV。在接下來的十年中, 由於大部分目前受感染的患者進入其感染之第3個十年期, 預計由C型肝炎引起的死亡量會明顯升高。遺憾的是, 尚不存在對於減弱慢性HCV之加劇廣泛有效之治療。

目前, 尚不存在任何完全令人滿意之抗HCV藥劑或療法。干擾素以及聚乙二醇化干擾素可用於治療HCV且該等亦可與利巴韋林(Ribavirin)一起投與。已知任一含有干擾素之治療方案具有明顯的副作用, 因此, 顯然不滿足人們對治療HCV之安全有效口服療法的醫療需要。而且, 對有效的抗HCV疫苗之期望仍不確定。

VX-950係一種具有3 nM之穩態結合常數(k_i^*)(並具有8 nM之 K_i)的競爭性可逆擬肽HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑[WO 02/018369]。



VX-950

VX-950係難溶於水的。

【發明內容】

本發明者已發現 VX-950 之若干改良形式及調配物，例如，彼等相對於結晶 VX-950 具有改良生物利用度者。此等形式及調配物可用於治療 HCV 感染。亦已經發現：含有 VX-950 之調配物中兩種或多種聚合物(例如，數種聚合物)之存在可能有助於賦予改良性質，例如，可穩定 VX-950。

因此，在一個態樣中，本揭示內容之特徵係一種非晶形 VX-950 之製劑，例如，實質不含雜質及/或結晶 VX-950 之 VX-950 製劑。舉例而言，在一個實施例中，本揭示內容之特徵係含有呈非晶形形式之 VX-950 的調配物，其相對於結晶形式可提高 VX-950 之亞穩定溶解性，且因此提供改良生物利用度。本揭示內容包含許多含有呈非晶形形式之 VX-950 的調配物。

在一個態樣中，本揭示內容之特徵係一種包含非晶形 VX-950 及數種聚合物之固體(例如，經噴霧乾燥)分散體。該分散體可包括(例如)小於約 40%(小於約 30%、小於約 20%、小於約 15%、小於約 10%、小於約 5%、小於約 1%)之結晶 VX-950，例如，實質上不含 VX-950。

在一較佳實施例中，固體分散體呈現預定水平之物理及/或化學穩定性。例如，當在密閉防水容器(例如，琥珀玻璃瓶或高密度聚乙烯(HDPE)容器)中於 25°C 下儲存時，固體分散體保留約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 98%、或約 99% 之非晶形 VX-950。

在一較佳實施例中，當投與進食受試者時，固體分散體呈現至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、

至少約90%、至少約95%、至少約98%或至少約99%之生物利用度，如同當投與禁食受試者時一般。

在一較佳實施例中，當投與禁食受試者時，固體分散體呈現至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約98%或至少約99%之生物利用度，如同當投與進食受試者時一般。

在某些實施例中，該固體分散體亦包括表面活性劑(例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E或其衍生物)或醫藥上可接受之惰性物質。在某些實施例中，該表面活性劑係SLS。在某些實施例中，該表面活性劑係維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

在某些實施例中，該表面活性劑係以介於約0.1%與約10%之間(例如，高達約5%、高達約4%、高達約3%、高達約2%、約1%)之量存在。

在某些實施例中，數種聚合物包括兩種聚合物(例如，一種或一種以上水溶性聚合物或部分水溶性聚合物)。在某些實施例中，數種聚合物包括纖維素聚合物。

在某些實施例中，該纖維素聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC；"羥丙甲纖維素")或琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。

在某些實施例中，數種聚合物包括兩種纖維素聚合物，例如，該兩種纖維素聚合物中之一種係羥丙基甲基纖維素(HPMC)，及/或該兩種纖維素聚合物中之一種係琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。在某些實施例中，該固

體分散體包含HPMC及HPMCAS。

在某些實施例中，該固體分散體進一步包含表面活性劑、若干聚合物之混合物、或醫藥上可接受之惰性物質。舉例而言，該固體分散體可包含若干聚合物之混合物，且該若干聚合物之混合物可包含一種或一種以上水溶性聚合物或部分水溶性聚合物，例如，本文所述若干聚合物之組合。

在某些實施例中，該分散體包含表面活性劑或醫藥上可接受之惰性物質。舉例而言，該表面活性劑係SLS或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。在某些實施例中，該表面活性劑係以介於約0.1%與約10%之間(例如，高達約5%、高達約4%、高達約3%、高達約2%、約1%)之量存在。固體分散體中所存在表面活性劑之量取決於諸多因素，包括(例如)該表面活性劑之化學性質。在某些實施例中，表面活性劑係以佔該固體分散體重量之自約0.1至約15%(例如，自約0.1%至約5%，較佳為約1%)之量存在。

在某些實施例中，該VX-950相對於非晶形VX-950於不存在若干聚合物之混合物時具有改良物理或化學穩定性。在某些實施例中，該固體分散體具有較純淨非晶形VX-950玻璃態轉變溫度更高之玻璃態轉變溫度。在某些實施例中，該VX-950具有較純淨非晶形VX-950之弛豫率更低之弛豫率。

在某些實施例中，該固體分散體包含若干聚合物之混合物，該等聚合物包括纖維素聚合物，例如，HPMC聚合物

或 HPMCAS 聚合物。

在某些實施例中，若干聚合物(例如，HPMC及HPMCAS)之混合物係以自約10重量%至約80重量%(例如，自約30重量%至約75重量%，如約70重量%、約50重量%、或約49.5重量%)之量存於固體分散體中。

在某些實施例中，VX-950係以自約10重量%至約80重量%(例如，自約30重量%至約75重量%，如約70重量%、約50重量%、或約49.5重量%)之量存於固體分散體中。在某些實施例中，VX-950係以大於約80%(例如，約90%)之量存於固體分散體中。

在某些實施例中，該固體分散體包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

在某些實施例中，實質上全部VX-950係以非晶形形式存於固體分散體中。

在某些實施例中，該VX-950係L-同分異構體及D-同分異構體之混合物。

在某些實施例中，該VX-950係實質純淨的L-同分異構體。

在某些實施例中，該固體分散體係藉由噴霧乾燥獲得。

在某些實施例中，與不存在數種聚合物之固體分散體相比，數種聚合物可將該非晶形VX-950之結晶量或結晶率減少至少約10%(例如，至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約

80%、或至少約90%)。

在某些實施例中，與不存在數種聚合物之固體非晶形分散體相比或與純淨 VX-950(例如，不含聚合物)相比，數種聚合物可將非晶形 VX-950 之物理穩定性改良至少約 10%(例如，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、或至少約 90%)。

在某些實施例中，與不存在數種聚合物之固體分散體相比，數種聚合物可使固體分散體之化學或物理穩定性(例如，如藉由 X 射線粉體分散所量測)在儲存(例如，在 2-8°C 下，如 4°C 或在室溫下)時提高至少約 10%，例如，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、或至少約 90%。

在某些實施例中，該 VX-950 相對於非晶形 VX-950 於不存在數種聚合物時具有改良物理或化學穩定性(例如，在胃液、SGF、腸液、SIF 中)。數種聚合物可影響沿消化道之腸道 pH 溶解。

在某些實施例中，數種聚合物(例如，HPMC 及 HPMCAS)係以自約 5 重量%至約 80 重量%(例如，自約 10%至約 70%、自約 20%至約 60%、自約 30%至約 50 重量%)之量存在。

在較佳實施例中，該固體分散體包含約 45%至約 85%之 VX-950、約 5%至約 25%之 HPMC 聚合物(例如，HPMC60SH50 或 HPMC-E50)、約 5%至約 30%之 HPMCAS 聚合物(例如，HPMCAS-HG)及約 0.1%至約 10%之表面活性劑(例如，SLS

或維他命E或其衍生物，如維他命E TPGS)，其中HPMC及HPMCAS共佔所存在聚合物總量之約90%、約95%、約98%、約99%、或約100%。

在一較佳實施例中，固體分散體呈現預定水平之物理及/或化學穩定性。例如，當在密閉防水容器(例如，琥珀玻璃瓶或高密度聚乙烯(HDPE)容器)中於25°C下儲存時，固體分散體保留約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約98%、或約99%之非晶形VX-950。

在某些實施例中，該固體分散體包括介於約50%與約60%之間(例如，約55%)之VX-950、介於約15%與約25%之間(例如，約19.6%)之HPMC聚合物(例如，HPMC60SH50)、介於約20%與約30%之間(例如，約24.4%)之HPMCAS聚合物(例如，HPMCAS-HG)及介於約0.1%與約5%之間(例如，約1%)之表面活性劑(例如，SLS)。

在某些實施例中，該固體分散體包括介於約50%與約60%之間(例如，約55%)之VX-950、介於約25%與約35%之間(例如，約29.3%)之HPMC聚合物(例如，HPMC60SH50)、介於約10%與約20%之間(例如，約14.7%)之HPMCAS聚合物(例如，HPMCAS-HG)及介於約0.1%與約5%之間(例如，約1%)之表面活性劑(例如，SLS)。

在某些實施例中，該固體分散體包括介於約55%與約65%之間(例如，約60%)之VX-950、介於約10%與約20%之間(例如，約14.6%)之HPMC聚合物(例如，HPMC60SH50)、介於約20%與約30%之間(例如，約24.4%)之HPMCAS聚合

物(例如, HPMCAS-HG)及介於約0.1%與約5%之間(例如, 約1%)之表面活性劑(例如, SLS)。

在某些實施例中, 該固體分散體包括介於約60%與約70%之間(例如, 約65%)之VX-950、介於約12%與約22%之間(例如, 約17%)之HPMC聚合物(例如, HPMC60SH50)、介於約12%與約22%之間(例如, 約17%)之HPMCAS聚合物(例如, HPMCAS-HG)及介於約0.1%與約5%之間(例如, 約1%)之表面活性劑(例如, SLS)。

在某些實施例中, 該固體分散體包括介於約65%與約75%(例如, 約70%)之間之VX-950、介於約15%與約25%之間(例如, 約19.3%)之HPMC聚合物(例如, HPMC60SH50)、介於約5%與約15%之間(例如, 約9.7%)之HPMCAS聚合物(例如, HPMCAS-HG)及介於約0.1%與約5%之間(例如, 約1%)之表面活性劑(例如, SLS)。

在某些實施例中, 第一聚合物係以介於約1%與約99%之間之量存在且第二聚合物係以介於約1%與99%之間之量存在, 其中該第一及第二聚合物之量佔固體分散體中所存在聚合物總量之總計100%。

在某些實施例中, 以聚合物總量計, 該第一聚合物係以介於約28%與約38%之間(例如, 約33%)之量存在且第二聚合物係以介於約62%與約72%之間(例如, 約67%)之量存在。

在某些實施例中, 以聚合物總量計, 第一聚合物係以介於約47%與約57%之間(例如, 約52%)之量存在且第二聚合

物係以介於約43%與約53%之間(例如, 約48%)之量存在。

在某些實施例中, 以聚合物總量計, 第一聚合物係以介於約58%與約68%之間(例如, 約63%)之量存在且第二聚合物係以介於約32%與約42%之間(例如, 約37%)之量存在。

在某些實施例中, 以聚合物總量計, 第一聚合物係以介於約45%與約55%之間(例如, 約50%)之量存在且第二聚合物係以介於約45%與約55%之間(例如, 約50%)之量存在。

在某些實施例中, 第一聚合物係HPMCAS。在某些實施例中, 第二聚合物係HPMC。在某些實施例中, 第一聚合物係HPMC且第二聚合物係HPMCAS。

在一個實施例中, 本揭示內容提供VX-950之固體分散體, 例如, 非晶形固體分散體。舉例而言, 本發明提供一種包含VX-950、若干聚合物之混合物、及一或多種可選助溶表面活性劑的非晶形固體分散體。當將該固體分散體經口投與哺乳動物(例如, 大鼠、狗或人)後, 該分散體可提高VX-950之水溶性及生物利用度。在某些態樣中, 固體分散體中VX-950之至少一部分係呈非晶形狀態(例如, 至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、或至少約99%)。在較佳實施例中, 該固體分散體基本上或實質上不含結晶VX-950。

在某些固體分散體中, VX-950(例如, 非晶形VX-950)係以佔固體分散體總重量之至多約99%(例如, 至多約98%、

至多約95%、至多約90%、至多約85%、至多約80%、至多約70%，較佳至多約70%、至多約65%、至多約60%、至多約55%且更佳至多約50%)之量存在。在其他實施例中，VX-950係以佔固體分散體之至少約1%(例如，至少約2%、至少約3%、至少約4%，較佳至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%，更佳至少約10%且甚至更佳至少約50%)之量存在。如在本文實例中所示，本揭示內容包括其中VX-950係以約50重量%(且更具體而言係約49.5重量%)之量存在的固體分散體。

在某些實施例中，當VX-950存於固體分散體中時，則至少約60重量%(例如，至少約65重量%、至少約70重量%、至少約75重量%，較佳至少約80重量%、至少約85重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約98重量%、或至少約99重量%)之VX-950係呈非晶形形式。本發明亦包括其中所有或實質所有VX-950係呈非晶形形式之分散體。

在某些實施例中，包含VX-950之分散體包括VX-950之L-同分異構體及D-同分異構體(例如，1:1)的混合物，或VX-950可呈任一同分異構體之實質純淨形式。舉例而言，本發明包括約60:40之L:D (+/- 5%)的混合物。在某些實施例中，約95%、約98%、或約98%以上之量的VX-950係L-同分異構體。

非晶形固體分散體通常呈現玻璃態轉變溫度，在此溫度下該分散體自玻璃狀固體轉變成橡膠狀組合物。一般而

言，玻璃態轉變溫度愈高，則分散體之物理穩定性愈大。玻璃態轉變溫度之存在通常表示至少大部分組合物(例如，分散體)係呈非晶形狀態。適用於醫藥應用之固體分散體的玻璃態轉變溫度(T_g)通常為至少約 50°C 。在某些實施例中，更高溫度為較佳。因此，在某些實施例中，本揭示內容之固體分散體具有至少約 100°C (例如，至少約 100°C 、至少約 105°C 、至少約 110°C 、至少約 115°C 、至少約 120°C 、至少約 125°C 、至少約 130°C 、至少約 135°C 、至少約 140°C 、至少約 150°C 、至少約 160°C 、至少約 170°C 、至少約 175°C 、至少約 180°C 、或至少約 190°C)之 T_g 。在某些較佳實施例中， T_g 係高達約 200°C 。除非另有說明，否則本文所述玻璃態轉變溫度係在乾燥條件下量測。

在另一態樣中，本揭示內容之特徵係非晶形 VX-950 及數種聚合物(例如，如本文所述者)之醫藥組合物。

在一較佳實施例中，固體分散體呈現預定水平之物理及/或化學穩定性。例如，當在密閉防水容器(例如，琥珀玻璃瓶或高密度聚乙烯(HDPE)容器)中於 25°C 下儲存時，固體分散體保留約 50% 、約 60% 、約 70% 、約 80% 、約 90% 、約 95% 、約 98% 、或約 99% 之非晶形 VX-950。

在某些實施例中，非晶形 VX-950 實質上不含結晶 VX-950。

在某些實施例中，醫藥組合物包含非晶形 VX-950 及數種聚合物作為固體分散體、及一或多種表面活性劑、醫藥上可接受之惰性物質或醫藥上可接受之載劑。

在某些實施例中，數種聚合物包含一種或一種以上水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。

在某些實施例中，該 VX-950 相對於結晶 VX-950 具有改良物理或化學穩定性。

在某些實施例中，與不存在數種聚合物之醫藥組合物相比或與純淨 VX-950 相比，數種聚合物可使非晶形 VX-950 之結晶量或結晶率減少至少約 10% (例如，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80% 或至少約 90%)。

在某些實施例中，與不存在數種聚合物之醫藥組合物相比或與純淨 VX-950 相比，數種聚合物可使醫藥組合物之化學或物理穩定性提高至少約 10% (例如，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、或至少約 90%)。

在某些實施例中，該 VX-950 相對於非晶形 VX-950 於不存在數種聚合物時具有改良物理或化學穩定性。

在某些實施例中，數種聚合物包括 HPMC 或 HPMCAS。

在某些態樣中，本揭示內容之特徵係包含下列之醫藥組合物：

VX-950 之非晶形固體分散體，其中該 VX-950 係佔醫藥組合物之約 25-85% wt/wt，

數種聚合物，其中該數種聚合物包括兩種纖維素聚合物，且其中數種聚合物係佔醫藥組合物之約 15-75% wt/wt，及

表面活性劑，其中該表面活性劑係佔醫藥組合物之約0.5-2% wt/wt。

在某些實施例中，其中纖維素聚合物係 HPMC 或 HPMCAS。

在某些實施例中，該表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命 E TPGS。

在某些實施例中，該 VX-950 係佔醫藥組合物之約 55% 至約 70% wt/wt，該表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命 E TPGS 且係佔醫藥組合物之約 1% wt/wt，且數種聚合物包括 HPMC 及 HPMCAS，佔醫藥組合物之約 44% 至約 29% wt/wt，從而總計佔該組合物之 100% wt/wt。

在某些實施例中，VX-950 係佔醫藥組合物之約 55% wt/wt，數種聚合物係佔醫藥組合物之約 44% wt/wt，且表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命 E TPGS 且佔醫藥組合物之約 1% wt/wt。在某些實施例中，數種聚合物包括約 55.5% wt/wt HPMCAS 及約 44.5% wt/wt HPMC。

在某些實施例中，VX-950 係佔醫藥組合物之約 55% wt/wt，數種聚合物係佔醫藥組合物之約 44% wt/wt，且表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命 E TPGS 且係佔醫藥組合物之約 1% wt/wt。在某些實施例中，數種聚合物包括約 33% wt/wt HPMCAS 及約 67% wt/wt HPMC。

在某些實施例中，VX-950 係佔醫藥組合物之約 60% wt/wt，數種聚合物係佔醫藥組合物之約 39% wt/wt，且表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命 E TPGS 且佔醫藥組合物

之約1% wt/wt。在某些實施例中，數種聚合物包括約63% wt/wt HPMCAS及約36% wt/wt HPMC。

在某些實施例中，VX-950係佔醫藥組合物之約65% wt/wt，數種聚合物係佔醫藥組合物之約34% wt/wt，且表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命E TPGS且佔醫藥組合物之約1% wt/wt。在某些實施例中，數種聚合物包括約50% wt/wt HPMCAS及約50% wt/wt HPMC。

在某些實施例中，VX-950係佔醫藥組合物之約70% wt/wt，數種聚合物係佔醫藥組合物之約29% wt/wt，且表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命E TPGS且佔醫藥組合物之約1% wt/wt。在某些實施例中，數種聚合物包括約33% wt/wt HPMCAS及約67% wt/wt HPMC。

在另一態樣中，本揭示內容之特徵係一種包含非晶形VX-950作為固體分散體及一或多種表面活性劑、聚合物、醫藥上可接受之情性物質或醫藥上可接受之載劑(例如，如本文所述者)的醫藥組合物。

在一較佳實施例中，固體分散體呈現預定水平之物理及/或化學穩定性。例如，當在密閉防水容器(例如，琥珀玻璃瓶或高密度聚乙烯(HDPE)容器)中於25°C下儲存時，固體分散體保留約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約98%、或約99%之非晶形VX-950。

在一較佳實施例中，當投與進食受試者時，固體分散體呈現至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、或至少約99%之生

物利用度，如同投與禁食受試者一般。

在一較佳實施例中，當投與禁食受試者時，固體分散體呈現至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、或至少約99%之生物利用度，如同投與進食受試者一般。

在某些實施例中，該組合物包括若干聚合物之混合物且該聚合物混合物包括一種或一種以上水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。

在某些實施例中，該VX-950相對於結晶VX-950具有改良物理或化學穩定性。在某些實施例中，該固體分散體具有較純淨非晶形VX-950玻璃態轉變溫度更高之玻璃態轉變溫度。在某些實施例中，該VX-950具有較純淨非晶形VX-950之弛豫率更低之弛豫率。

在某些實施例中，若干聚合物之混合物包含纖維素聚合物，例如，HPMC或HPMCAS。

在某些實施例中，若干聚合物之混合物包含HPMC及/或HPMCAS。

在某些實施例中，該醫藥組合物亦包括表面活性劑，其存於溶液中或作為VX-950顆粒之組份或者係二者之情況。表面活性劑可為(例如)SLS或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

製備一形式、分散體、組合物或調配物之方法闡述於本文中。

因此，本文闡述一種用於製備非晶形式之VX-950的

方法，其包括噴霧乾燥。一個實施例提供一種藉由將VX-950與適宜溶劑混合以形成混合物且隨後對該混合物實施噴霧乾燥以獲得非晶形形式之VX-950來製備非晶形形式之VX-950的方法。該混合物可為溶液或懸浮液。

在另一態樣中，本揭示內容之特徵係一種按照本文所述方法製備的固體分散體。

本揭示內容亦提供一種用於製備VX-950之固體分散體的方法，其包括：

a)形成VX-950、若干聚合物(例如，抑制結晶之聚合物或穩定聚合物)之混合物、及溶劑之溶液；

b)自該溶液迅速去除溶劑以形成包含VX-950及抑制結晶之聚合物混合物的固體非晶形分散體。在某些實施例中，溶劑係藉由噴霧乾燥去除。

應理解，可實施噴霧乾燥且其經常於惰性氣體存在下實施。在某些實施例中，涉及噴霧乾燥之製程可於超臨界流體(包括二氧化碳或二氧化碳之混合物)存在下實施。

因此，在另一實施例中，本揭示內容提供一種用於製備VX-950之固體分散體的方法，其包括：

a)形成VX-950、若干聚合物(例如，下列中之一或多種：支持聚合物、抑制結晶之聚合物、或穩定聚合物)之混合物及溶劑(或若干溶劑之混合物)的混合物；及

b)對該混合物實施噴霧乾燥以形成包含VX-950之固體分散體。

視情況可對濕噴霧乾燥分散體實施乾燥後處理及/或拋

光處理至低於ICH或規定殘留溶劑要求。

此等方法可用於製備本揭示內容之組合物。該等方法中所用組份之量及特徵可為如本文所述。

在某些實施例中，用於製備含有非晶形形式 VX-950 及數種聚合物之固體分散體的方法包括：對 VX-950 及數種聚合物實施噴霧乾燥以提供 VX-950 之固體分散體。

在某些實施例中，該方法包括將 VX-950、數種聚合物及適宜溶劑混合以形成混合物且隨後對該混合物實施噴霧乾燥以獲得 VX-950 之固體分散體。

在某些實施例中，該方法包括：

- a) 形成包含 VX-950、數種聚合物及溶劑之混合物；及
- b) 對該混合物實施噴霧乾燥以形成包含 VX-950 之固體分散體。

在某些實施例中，數種聚合物包括 HPMC 及 / 或 HPMCAS。

在某些實施例中，數種聚合物係以佔固體分散體重量之自約 20% 至約 60% 之量存在。

在某些實施例中，如幹聚合物之混合物係以佔固體分散體重量之自約 30% 至約 70% 之量存在。

在某些實施例中，該混合物亦包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉 (SLS) 或維他命 E 或其衍生物 (例如，維他命 E TPGS)。

在某些實施例中，該溶劑包括二氯甲烷。在某些實施例中，該溶劑包括丙酮。在某些實施例中，該溶劑包括二氯

甲烷及丙酮之混合物。舉例而言，該溶劑可包含自約0%至約30%之丙酮及自約70%至約100%之二氯甲烷，或該溶劑可包含自約0%至約40%之丙酮及自約60%至約100%之二氯甲烷。二氯甲烷與丙酮之其他例示性比例包括80:20、75:25、70:30及60:40。

在某些實施例中，該混合物進一步包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E TPGS。

在某些實施例中，該溶劑包括二氯甲烷。

在某些實施例中，該溶劑包括丙酮。

在某些實施例中，該溶劑包括自約0%至約30%之丙酮及自約70%至約100%之二氯甲烷。

在某些實施例中，該溶劑包括自約0%至約40%之丙酮及自約60%至約100%之二氯甲烷。

在某些實施例中，按照本文所述製程製備固體分散體。

在一個態樣中，本揭示內容之特徵係一種用於治療哺乳動物HCV感染的方法，其包括投與本文所述固體分散體。

在一個態樣中，本揭示內容之特徵係一種包含本文所揭示VX-950之固體分散體的醫藥封裝或套組。

在一個態樣中，本揭示內容之特徵係一種包含本文所揭示VX-950之固體分散體的口服調配物(例如，片劑)。

在另一態樣中，本揭示內容之特徵係一種治療哺乳動物HCV感染之方法。在一個實施例中，該方法包括投與非晶形VX-950，其中該非晶形VX-950係如本文所定義。在另一實施例中，該方法包括投與本文所述固體分散體。

在另一實施例中，該方法包括投與一種選自下列之其他藥劑：免疫調節劑；抗病毒劑；HCV NS3/4A蛋白酶之另一抑制劑；IMPDH之另一抑制劑；HCV生命週期中非NS3/4A蛋白酶之靶標的抑制劑；內部核糖體插入之抑制劑、廣譜病毒抑制劑；細胞色素P-450抑制劑；或其組合。

在另一態樣中，本揭示內容之特徵係包含本文所述VX-950組合物或非晶形VX-950之醫藥包裝或套組。

藥物之非晶形形式呈現不同於結晶形式之性質(參見美國專利第US 6,627,760號)。本揭示內容之實施例包括非晶形VX-950，其在熱力學上處於較其對應結晶形式為高之能級。因此，其在能量上更活躍且因此經常呈現更高亞穩定溶解性、更迅速溶解性為以及更低的物理穩定性。前兩種性質可用於提高該藥物之水溶性及生物利用度，而最後一種性質可能會因使組合物呈現更低物理穩定性而對此目標不利，其中生物利用度可能會由於藥物在儲存期間或在投與人類或動物後自其非晶形狀態重結晶而發生變化。

為了改良非晶形固體(其通常較晶體形式更不穩定)之穩定性，可使用若干聚合物之混合物與該藥物一起形成非晶形固體分散體系統。

製備含有VX-950之非晶形固體分散體遇到許多挑戰。首先，VX-950在水或大多數其他習用有機溶劑(包括丙酮、乙酸乙酯及乙腈)中不會大量溶解。VX-950在室溫下之水溶性實際上藉由HPLC不可檢測且該水溶性並不依賴

於 pH。其次，VX-950 已經顯示可與某些醇（例如，MeOH、EtOH 及 iPrOH）發生化學反應，此使得該等醇成為不適宜溶劑。再次，VX-950 之熔點係約 240°C，使得若干熱熔技術因 VX-950 在高溫下可能降解而有些不實用。因此，適宜溶劑或溶劑混合物對於優化固體分散體之加工及製備極為重要。

本揭示內容之非晶形固體分散體可明顯改良 VX-950 之口服生物利用度。在適當表面活性劑或表面活性劑混合物（例如，SLS 或維他命 E d- α 聚乙二醇琥珀酸生育酚基酯 1000（維他命 E TPGS））存在下，可進一步提高生物利用度。

相對於投與結晶 VX-950，本揭示內容之非晶形固體分散體在經口投與時可改良 VX-950 之生物利用度。在某些實施例中，此等固體分散體係呈可方便地儲存及投與之固態。可藉由選擇有機溶劑或溶劑混合物（例如，二氯甲烷、丙酮等）或超臨界流體（例如，包括二氧化碳）來成功地實施並按比例擴大固體分散體之製造。在某些實施例中，固體分散體可具有改良化學及物理穩定性。舉例而言，在某些情況下，該等固體分散體可在習用儲存條件（室溫）下保持化學及/或物理穩定至少 2 年。

本發明者已經發現：在噴霧乾燥藥物或其他治療藥劑（例如，該藥物或治療藥劑之固體分散體）期間改變溶劑（例如，包括非揮發性或高沸點溶劑）可改良所得產物（例如，該藥物或治療藥劑之固體分散體，如非晶形固體分散體）

之性質。在某些情況下，在噴霧乾燥製程中包括非揮發性或高沸點溶劑作為溶劑混合物之組份可導致固化及/或乾燥所得顆粒所需時間量增加，進而在某些情況下提供改良顆粒，例如，較使用不含非揮發性或高沸點溶劑之溶劑系統所獲得同種顆粒更大及/或更緻密及/或更易流動之顆粒。

在一個態樣中，該方法包括對藥物或其他治療劑實施噴霧乾燥之方法，該方法包括形成該藥物存於適宜溶劑或若干溶劑之組合(其中至少一種溶劑係非揮發性或高沸點溶劑以形成該藥物及溶劑之混合物)中的混合物並隨後對該混合物實施噴霧乾燥以獲得非晶形藥物產物。該混合物可為溶液或懸浮液。

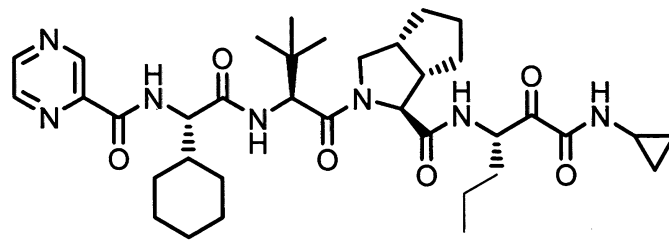
在某些實施例中，該藥物係小分子藥物，例如，具有小於約1000道爾頓(例如，小於約750道爾頓或小於約500道爾頓)之分子量的藥物。

在某些實施例中，該藥物係難溶性藥物。

該藥物可選自下列類別中之一種：鎮痛劑、消炎劑、驅蟲劑、抗心律不整劑、抗菌劑、抗病毒劑、抗凝血劑、抗抑鬱劑、抗糖尿病劑、抗癲癇劑、抗真菌劑、抗痛風劑、抗高血壓劑、抗瘧疾劑、抗偏頭痛劑、抗毒蕈鹼劑、抗腫瘤劑、勃起功能障礙改良劑、免疫抑制劑、抗原蟲劑、抗甲狀腺劑、抗焦慮劑、鎮靜藥、安眠藥、精神抑制藥、 β -受體阻斷劑、心臟收縮影響劑、腎上腺皮質類固醇、利尿劑、抗帕金森病劑、胃腸劑、組胺受體拮抗劑、去角質

劑、脂質調節劑、抗心絞痛劑、Cox-2抑制劑、白細胞三烯抑制劑、大環內酯、肌肉鬆弛劑、營養劑、阿片樣鎮痛劑、蛋白酶抑制劑、性激素、興奮劑、肌肉鬆弛劑、防骨質疏鬆劑、抗肥胖劑、認知增強劑、抗尿失禁劑、營養性油、抗良性前列腺肥大劑、必需脂肪酸、或非必需脂肪酸。

在某些較佳實施例中，該藥物係抗病毒劑，例如，用於治療C型肝炎(HepC)之抗病毒劑，如HepC蛋白酶抑制劑。在某些最佳實施例中，該藥物係VX-950：



VX-950。

在某些實施例中，該溶劑係包含至少一種非揮發性溶劑之若干溶劑組份的組合。舉例而言，該溶劑係包含揮發性溶劑及非揮發性溶劑之若干組份的組合。

適宜揮發性溶劑之實例包括彼等單獨或與另一共溶劑之組合可溶解或懸浮該藥物者。在某些較佳實例中，溶劑或溶劑組合可完全溶解該藥物。

揮發性溶劑之實例包括二氯甲烷、丙酮、氯仿及THF。非揮發性溶劑之實例包括諸如冰醋酸等有機酸、DMSO、DMF或水。

在某些實施例中，非揮發性溶劑係存於溶劑系統中之組

份。舉例而言，非揮發性溶劑係作為以自約1重量%至約20重量%(例如，自約3重量%至約15重量%、自約4重量%至約12重量%、或自約5重量%至約10重量%)存於溶劑中之組份存在。

在某些較佳實施例中，溶劑系統係揮發性溶劑或諸如二氯甲烷及丙酮等若干溶劑之組合與諸如冰醋酸等非揮發性溶劑的組合。舉例而言，溶劑系統包括自約40%至約80%之二氯甲烷、自約20%至約35%之丙酮及自約1%至約15%之冰醋酸(例如，自約50%至約70%之二氯甲烷、自約25%至約30%之丙酮及自約3%至約12%之冰醋酸)。

在某些實施例中，該溶劑系統包括冰醋酸。

在某些實施例中，該等溶劑系統包括冰醋酸與諸如丙酮及/或二氯甲烷等至少一種揮發性溶劑(例如，二氯甲烷及丙酮之混合物)的組合。

在某些實施例中，該混合物亦包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

在某些較佳實施例中，溶劑系統係揮發性溶劑或諸如二氯甲烷及丙酮等若干溶劑之組合與諸如水等非揮發性溶劑的組合。舉例而言，溶劑系統包括自約40%至約80%之二氯甲烷、自約20%至約35%之丙酮及自約0.1%至約15%之水(例如，自約50%至約70%之二氯甲烷、自約25%至約30%之丙酮及自約1%至約5%之水)。

在某些實施例中，該溶劑系統包括水。

在某些實施例中，該溶劑系統包括水與至少一種諸如丙酮及/或二氯甲烷等揮發性溶劑(例如，二氯甲烷及丙酮之混合物)的組合。

在某些實施例中，該混合物亦包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

在另一態樣中，噴霧乾燥方法包括形成藥物與一或多種聚合物之固體分散體，該方法包括形成或提供該藥物及該(等)聚合物存於適宜溶劑或若干溶劑之組合(其中至少一種溶劑係非揮發性或高沸點溶劑以形成藥物、聚合物及溶劑之混合物)中的混合物且隨後對該混合物實施噴霧乾燥以獲得固體分散體藥物產物。該混合物可為溶液或懸浮液。在較佳實施例中，該固體分散體產物係非晶形固體分散體。例如，實質上不含結晶藥物產物之非晶形固體分散體。

用於固體分散體之聚合物的實例包括一或多種水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。水溶性或部分水溶性聚合物包括但不限於纖維素衍生物(例如，羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC))或乙基纖維素；聚乙烯基吡咯啶酮(PVP)；聚乙二醇(PEG)；聚乙烯醇(PVA)；丙烯酸酯，例如，聚甲基丙烯酸酯(例如，Eudragit® E)；環糊精(例如， β -環糊精)及其共聚物和衍生物，包括(例如)PVP-VA(聚乙烯基吡咯啶酮-乙酸乙烯酯)。

在某些較佳實施例中，該聚合物係羥丙基甲基纖維素

(HPMC)，例如 HMPC60SH50、HPMC E50 或 HPMCE15。

在某些實施例中，聚合物係 pH-依賴性腸溶聚合物。此等 pH-依賴性腸溶聚合物包括但不限於纖維素衍生物(例如，鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP))、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、羧甲基纖維素(CMC)或其鹽(例如，鈉鹽，如(CMC-Na))；偏苯三酸乙酸纖維素(CAT)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基纖維素(HPCAP)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAP)及鄰苯二甲酸乙酸甲基纖維素(MCAP)或聚甲基丙烯酸酯(例如，Eudragit® S)。

在某些較佳實施例中，該聚合物係琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)，例如 HMPC AS-HG。

在另一實施例中，該(等)聚合物係不溶性交聯聚合物，例如，聚乙烷基吡咯啉酮(例如，克洛帕維酮)。

在另一實施例中，該(等)聚合物係聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)。

在某些實施例中，該聚合物係兩種或多種聚合物之混合物(例如，2種纖維素聚合物(如 HPMC 及 HPMCAS)之組合)。

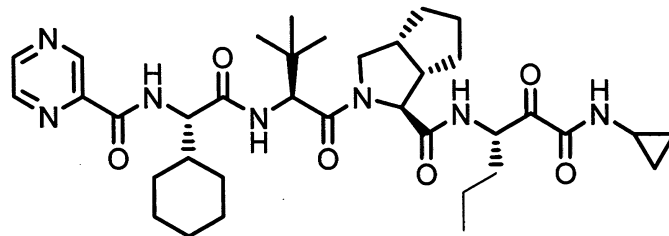
在某些實施例中，該(等)聚合物係以佔固體分散體之自約30重量%至約70重量%之量存在。

在某些實施例中，該藥物係小分子藥物，例如具有小於約1000道爾頓(例如，小於約750道爾頓或小於約500道爾頓)之分子量的藥物。

在某些實施例中，該藥物係難溶性藥物。

該藥物可選自下列類別中之一種：鎮痛劑、消炎劑、驅蟲劑、抗心律不整劑、抗菌劑、抗病毒劑、抗凝血劑、抗抑鬱劑、抗糖尿病劑、抗癲癇劑、抗真菌劑、抗痛風劑、抗高血壓劑、抗瘧疾劑、抗偏頭痛劑、抗毒蕈鹼劑、抗腫瘤劑、勃起功能障礙改良劑、免疫抑制劑、抗原蟲劑、抗甲狀腺劑、抗焦慮劑、鎮靜藥、安眠藥、精神抑制藥、 β -受體阻斷劑、心臟收縮影響劑、腎上腺皮質類固醇、利尿劑、抗帕金森病劑、胃腸劑、組胺受體拮抗劑、去角質劑、脂質調節劑、抗心絞痛劑、Cox-2抑制劑、白細胞三烯抑制劑、大環內酯、肌肉鬆弛劑、營養劑、阿片樣鎮痛劑、蛋白酶抑制劑、性激素、興奮劑、肌肉鬆弛劑、防骨質疏鬆劑、抗肥胖劑、認知增強劑、抗尿失禁劑、營養性油、抗良性前列腺肥大劑、必需脂肪酸、或非必需脂肪酸。

在某些較佳實施例中，該藥物係抗病毒劑，例如用於治療HepC之抗病毒劑，如HepC蛋白酶抑制劑。在某些最佳實施例中，該藥物係VX-950：



VX-950。

在某些實施例中，該溶劑係包含至少一種非揮發性溶劑

之若干溶劑組份的組合。舉例而言，該溶劑係包含揮發性溶劑及非揮發性溶劑之若干組份的組合。

適宜揮發性溶劑之實例包括彼等單獨或與另一共溶劑之組合可溶解或懸浮該藥物者。在某些較佳實例中，溶劑或溶劑組合可完全溶解該藥物。

揮發性溶劑之實例包括二氯甲烷、丙酮、氯仿及THF。非揮發性溶劑之實例包括諸如冰醋酸等有機酸、DMSO、DMF或水。

在某些實施例中，非揮發性溶劑係存於溶劑系統中之組份。舉例而言，非揮發性溶劑係作為以自約1重量%至約20重量%(例如，自約3重量%至約15重量%、自約4重量%至約12重量%、或自約5重量%至約10重量%)存於溶劑中之組份存在。

在某些較佳實施例中，溶劑系統係揮發性溶劑或諸如二氯甲烷及丙酮等若干溶劑之組合與諸如冰醋酸等非揮發性溶劑的組合。舉例而言，溶劑系統包括自約40%至約80%之二氯甲烷、自約20%至約35%之丙酮及自約1%至約15%之冰醋酸(例如，自約50%至約70%之二氯甲烷、自約25%至約30%之丙酮及自約3%至約12%之冰醋酸)。

在某些較佳實施例中，溶劑系統係揮發性溶劑或諸如二氯甲烷及丙酮等若干溶劑之組合與諸如水等非揮發性溶劑的組合。舉例而言，溶劑系統包括自約40%至約80%之二氯甲烷、自約20%至約35%之丙酮及自約0.1%至約15%之水(例如，自約50%至約70%之二氯甲烷、自約25%至約

30%之丙酮及自約1%至約5%之水)。

在某些實施例中，該混合物亦包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

在另一態樣中，該方法包括：

a) 形成或提供難溶於水之藥物、至少一種聚合物、及包含至少一種非揮發性溶劑之溶劑系統的混合物，並

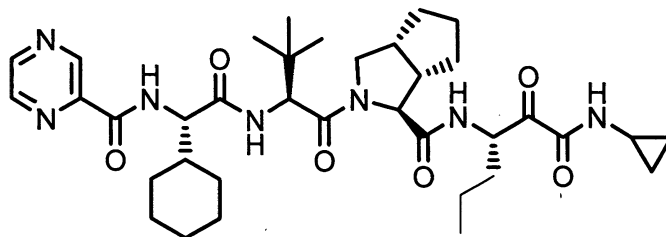
b) 對該混合物實施噴霧乾燥以形成包含難溶於水之藥物的固體分散體從而獲得該藥物之固體分散體。

在某些實施例中，該藥物係小分子藥物，例如具有小於約1000道爾頓(例如，小於約750道爾頓或小於約500道爾頓)之分子量的藥物。

該藥物可選自下列類別中之一種：鎮痛劑、消炎劑、驅蟲劑、抗心律不整劑、抗菌劑、抗病毒劑、抗凝血劑、抗抑鬱劑、抗糖尿病劑、抗癲癇劑、抗真菌劑、抗痛風劑、抗高血壓劑、抗瘧疾劑、抗偏頭痛劑、抗毒蕈鹼劑、抗腫瘤劑、勃起功能障礙改良劑、免疫抑制劑、抗原蟲劑、抗甲狀腺劑、抗焦慮劑、鎮靜藥、安眠藥、精神抑制藥、 β -受體阻斷劑、心臟收縮影響劑、腎上腺皮質類固醇、利尿劑、抗帕金森病劑、胃腸劑、組胺受體拮抗劑、去角質劑、脂質調節劑、抗心絞痛劑、Cox-2抑制劑、白細胞三烯抑制劑、大環內酯、肌肉鬆弛劑、營養劑、阿片樣鎮痛劑、蛋白酶抑制劑、性激素、興奮劑、肌肉鬆弛劑、防骨質疏鬆劑、抗肥胖劑、認知增強劑、抗尿失禁劑、營養性

油、抗良性前列腺肥大劑、必需脂肪酸、或非必需脂肪酸。

在某些較佳實施例中，該藥物係抗病毒劑，例如用於治療HepC之抗病毒劑，如HepC蛋白酶抑制劑。在某些最佳實施例中，該藥物係VX-950：



VX-950。

在某些實施例中，該溶劑係包含至少一種非揮發性溶劑之若干溶劑的組合。舉例而言，該溶劑係包含揮發性溶劑及非揮發性溶劑之若干組份的組合。

適宜揮發性溶劑之實例包括彼等單獨或與另一共溶劑之組合可溶解或懸浮該藥物者。在某些較佳實例中，溶劑或溶劑組合可完全溶解該藥物。

揮發性溶劑之實例包括二氯甲烷、丙酮、氯仿、THF。

非揮發性溶劑之實例包括諸如冰醋酸等有機酸、DMSO、DMF或水。

在某些實施例中，非揮發性溶劑係存於溶劑系統中之組份。舉例而言，非揮發性溶劑係作為以自約1重量%至約20重量%(例如，自約3%至約15%、自約4%至約12%、或自約5%至約10%)存於溶劑中之組份存在。

在某些較佳實施例中，溶劑系統係揮發性溶劑或諸如二

氯甲烷及丙酮等若干溶劑之組合與諸如冰醋酸等非揮發性溶劑的組合。舉例而言，溶劑系統包括自約40%至約80%之二氯甲烷、自約20%至約35%之丙酮及自約1%至約15%之冰醋酸(例如，自約50%至約70%之二氯甲烷、自約25%至約30%之丙酮及自約3%至約12%之冰醋酸)。

在某些較佳實施例中，溶劑系統係揮發性溶劑或諸如二氯甲烷及丙酮等若干溶劑之組合與諸如水等非揮發性溶劑的組合。舉例而言，溶劑系統包括自約40%至約80%之二氯甲烷、自約20%至約35%之丙酮及自約0.1%至約15%之水(例如，自約50%至約70%之二氯甲烷、自約25%至約30%之丙酮及自約1%至約5%之水)。

在某些實施例中，該混合物亦包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

用於固體分散體之聚合物的實例包括一或多種水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。水溶性或部分水溶性聚合物包括但不限於纖維素衍生物(例如，羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC))或乙基纖維素；聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)；聚乙二醇(PEG)；聚乙烯醇(PVA)；丙烯酸酯，例如聚甲基丙烯酸酯(例如，Eudragit® E)；環糊精(例如， β -環糊精)及其共聚物及衍生物，包括(例如)PVP-VA(聚乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯)。

在某些較佳實施例中，該聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC)，例如HPMC60SH50、HPMC E50或HPMCE15。

在某些實施例中，聚合物係pH-依賴性腸溶聚合物。此等pH-依賴性腸溶聚合物包括但不限於纖維素衍生物(例如，鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP))、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、羧甲基纖維素(CMC)或其鹽(例如，鈉鹽，如(CMC-Na))；偏苯三酸乙酸纖維素(CAT)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基纖維素(HPCAP)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAP)及鄰苯二甲酸乙酸甲基纖維素(MCAP)或聚甲基丙烯酸酯(例如，Eudragit® S)。

在某些較佳實施例中，該聚合物係琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)，例如，HPMC AS-HG。

在另一實施例中，該(等)聚合物係不溶性交聯聚合物，例如聚乙炔基吡咯啉酮(例如，克洛帕維酮)。

在另一實施例中，該(等)聚合物係聚乙炔基吡咯啉酮(PVP)。

在某些實施例中，該聚合物係兩種或多種聚合物之混合物(例如，2種纖維素聚合物(例如HPMC及HPMCAS)之組合)。

在某些實施例中，該(等)聚合物係以佔固體分散體之自約30重量%至約70重量%之量存在。

在某些實施例中，該混合物亦包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

在另一態樣中，本揭示內容提供一種用於製備VX-950

之固體分散體的方法，其包括：

a) 形成或提供 VX-950、纖維素聚合物及溶劑之溶液，其中該溶劑包括至少一種非揮發性溶劑組份(例如，冰醋酸)；

b) 對該混合物實施噴霧乾燥以形成包含 VX-950 及纖維素聚合物之固體非晶形分散體。

在某些實施例中，該聚合物係 HPMC、HPMCAS 或其混合物。在某些較佳實施例中，該聚合物係 HPMCAS 或係 HPMC 及 HPMCAS 之混合物。

適宜揮發性溶劑之實例包括彼等單獨或與另一共溶劑之組合可溶解或懸浮該藥物者。在某些較佳實施例中，該溶劑或溶劑組合可完全溶解該藥物。

揮發性溶劑之實例包括二氯甲烷、丙酮、氯仿、THF。

非揮發性溶劑之實例包括諸如冰醋酸等有機酸、DMSO、DMF、或水。

在某些實施例中，非揮發性溶劑係存於溶劑系統中之組份。舉例而言，非揮發性溶劑係作為以自約 1 重量% 至約 20 重量%(例如，自約 3% 至約 15%、自約 4% 至約 12%、或自約 5% 至約 10%) 存於溶劑中之組份存在。

在某些較佳實施例中，溶劑系統係揮發性溶劑或諸如二氯甲烷及丙酮等若干溶劑之組合與諸如冰醋酸等非揮發性溶劑的組合。舉例而言，溶劑系統包括自約 40% 至約 80% 之二氯甲烷、自約 20% 至約 35% 之丙酮及自約 1% 至約 15% 之冰醋酸(例如，自約 50% 至約 70% 之二氯甲烷、自約 25%

至約30%之丙酮及自約3%至約12%之冰醋酸)。

在某些較佳實施例中，溶劑系統係揮發性溶劑或諸如二氯甲烷及丙酮等若干溶劑之組合與諸如水等非揮發性溶劑的組合。舉例而言，溶劑系統包括自約40%至約80%之二氯甲烷、自約20%至約35%之丙酮及自約0.1%至約15%之水(例如，自約50%至約70%之二氯甲烷、自約25%至約30%之丙酮及自約1%至約5%之水)。

在某些實施例中，該混合物亦包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

在某些實施例中，該溶劑包括二氯甲烷、丙酮、及冰醋酸之混合物。

在另一態樣中，本揭示內容提供一種用於製備VX-950之固體分散體的方法，其包括：

a)形成或提供VX-950、至少一種纖維素聚合物及溶劑之混合物，其中該溶劑包括冰醋酸；並

b)對該混合物實施噴霧乾燥以形成包含VX-950之固體分散體。

在某些實施例中，該聚合物係HPMC、HPMCAS、或其混合物。在某些較佳實施例中，該聚合物係HPMCAS或係HPMC及HPMCAS之混合物。

在某些實施例中，該溶劑亦包括揮發性溶劑或可溶解或懸浮該藥物及聚合物之若干溶劑的組合。在某些較佳實例中，該溶劑或溶劑組合可完全溶解該藥物及聚合物。

在某些較佳實施例中，該溶劑包括二氯甲烷及丙酮之混合物。

在某些實施例中，冰醋酸係作為以自約1重量%至約20重量%(例如，自約3%至約15%、自約4%至約12%、或自約5%至約10%)存於溶劑中之組份存在。

在某些實施例中，該溶劑包括二氯甲烷、丙酮、及冰醋酸之混合物。

在某些實施例中，溶劑系統包括自約40%至約80%之二氯甲烷、自約20%至約35%之丙酮、及自約1%至約15%之冰醋酸(例如，自約50%至約70%之二氯甲烷、自約25%至約30%之丙酮、及自約3%至約12%之冰醋酸)。

在某些較佳實施例中，溶劑系統包括自約40%至約80%之二氯甲烷、自約20%至約35%之丙酮、及自約0.1%至約15%之水(例如，自約50%至約70%之二氯甲烷、自約25%至約30%之丙酮、及自約1%至約5%之水)。

在某些實施例中，該混合物亦包括表面活性劑，例如，月桂基硫酸鈉(SLS)或維他命E或其衍生物(例如，維他命E TPGS)。

在一個態樣中，本揭示內容提供藉由本文所述方法製備之產物。例如，藥物(例如，VX-950)之固體分散體，如藥物(例如，VX-950)之非晶形固體分散體。舉例而言，本發明提供一種包含藥物(例如，VX-950)、至少一種聚合物及一或多種可選助溶表面活性劑(例如，SLS或維他命E TPGS)之非晶形固體分散體。當將該固體分散體經口投與

哺乳動物(例如，大鼠、狗或人類)時，該分散體可提高該藥物(例如，VX-950)之水溶性及生物利用度。在某些態樣中，固體分散體中該藥物(例如，VX-950)之至少一部分(例如，至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、或至少約99%)係呈非晶形狀態。在較佳實施例中，該固體分散體基本上或實質上不含結晶藥物(例如，VX-950)。

應理解，噴霧乾燥可於惰性氣體存在下實施。在某些實施例中，涉及噴霧乾燥之製程可於超臨界流體(包括二氧化碳或二氧化碳之混合物)存在下實施。

本文所用"難溶性藥物"意指基本上完全不溶於水或極少量溶於水之藥物。該術語可應用於具有大於100毫升之劑量(毫克)與水溶性(毫克/毫升)比例的任一有益治療劑，其中該藥物溶解性係中性(例如，游離鹼或游離酸)形式在不含緩衝劑水中之溶解性。此定義包括但不限於基本上不具有水溶性(小於1.0微克/毫升)之藥物。

全部引用專利案、專利申請案、及參考文獻之全文皆以引用方式併入本文中。倘若出現衝突，則以本申請案為準。

本揭示內容之一或多個實施例之詳情陳述於下文隨附說明中。自該說明內容及申請專利範圍可清楚地瞭解本揭示內容之其他特徵、目標及優點。

【實施方式】

概言之，人們已經發現：在對大鼠經口投與 VX-950 之微晶藥物粉末後，絕對生物利用度係小於 0.5%。VX-950 與習用醫藥賦形劑之簡單混合物在經口投與哺乳動物後呈現類似低的生物利用度。包含呈結晶形式之 VX-950 的組合物(即，其中大部分 VX-950 係呈結晶形式)通常不會達成可提供足夠 VX-950 治療效應之程度的藥物吸收。本文所述組合物提供相對改良生物利用度。因此，在某些實施例中，提供非晶形 VX-950 之製劑。舉例而言，本發明闡述一種實質上不含雜質(例如，結晶 VX-950)之純化製劑。在某些實施例中，本揭示內容包括呈包含 VX-950 之固體分散體形式的醫藥組合物。本揭示內容之組合物係穩定的、易於投與並在投與後呈現 VX-950 之高生物利用度。

在某些實施例中，VX-950 係以自約 5 重量%至約 95 重量%(例如，自約 30%至約 90%，較佳高達約 55%(例如，53%至 57%)、高達約 60%(例如，58%至 62%)、高達約 65%(例如，63%至 67%)、高達約 70%(例如，68%至 72%)、高達約 75%(例如，73%至 77%)、高達約 80%(例如，78%至 82%)、高達約 85%(例如，83%至 87%)或高達約 90%(例如，88%至 92%))之量存在。VX-950 係 D-同分異構體及 L-同分異構體之混合物或係任一同分異構體之實質純淨產物。VX-950 較佳係實質非晶形，例如，至少約 50%之 VX-950 係非晶形、至少約 55%之 VX-950 係非晶形、至少約 60%之 VX-950 係非晶形、至少約 65%之 VX-950 係非晶形、至少約 70%之 VX-950 係非晶形、至少約 75%之 VX-950 係非晶形、至少約

80%之 VX-950 係非晶形、至少約 85%之 VX-950 係非晶形、至少約 90%之 VX-950 係非晶形、至少約 95%之 VX-950 係非晶形、至少約 98%之 VX-950 係非晶形、至少約 99%之 VX-950 係非晶形、或實質全部 VX-950 係非晶形。

本文所用術語"非晶形"係指不具有長程有序之原子定位的固體材料。非晶形固體通常係其中分子係以隨機方式排列以致無良好界定排列且長程無序的過冷液體。非晶形固體通常係各向同性的(即,沿所有方向呈現類似性質)且不具有確定的熔點。舉例而言,非晶形材料係在其 X-射線粉末繞射(XRPD)圖案中不具有尖銳特徵結晶峰之固體材料(即,藉由 XRPD 測定其不為結晶)。相反,在其 XRPD 圖案中出現一個或多個寬峰(例如,色圈)。寬峰(例如,色圈)係非晶形固體之特徵。關於非晶形材料與結晶材料之 XRPD 的對比,參見美國專利第 2004/0006237 號。

本文所用"結晶固體"係指其中結構單元係以固定幾何圖案或晶格排列以使結晶固體具有穩固長程有序的化合物或組合物。組成結晶結構之單元可為原子、分子、或離子。結晶固體顯示確定的熔點。

本文所用"分散體"係指其中一種物質(分散相)以離散單元分佈於第二物質(連續相或媒劑)中之分散系統。分散相之大小可有明顯變化(例如,膠態顆粒之大小可為奈米尺寸至數微米)。一般而言,分散相可為固體、液體或氣體。倘若為固體分散體,則分散相及連續相二者均為固體。在醫藥應用中,固體分散體可包括存於非晶形聚合物

(連續相)中之結晶藥物(分散相)，或另一選擇為存於非晶形聚合物(連續相)中之非晶形藥物(分散相)。在某些實施例中，非晶形固體分散體包括構成分散相之聚合物(及可選用之表面活性劑)，且該藥物構成連續相。

術語"非晶形固體分散體"通常係指兩種或多種組份之固體分散體，該等組份通常為藥物及聚合物(或數種聚合物)，但可能含有諸如表面活性劑或其他醫藥賦形劑等其他組份，其中該藥物係位於非晶形相中，且該等其他組份可提高非晶形藥物之物理穩定性及/或溶解度及/或溶解性。

本文所提供固體分散體係本揭示內容之特別佳實施例。固體分散體通常包括分散於適當載體介質(例如，固態載體)中之化合物。在某些實施例中，本揭示內容之載體包括聚合物(例如，水溶性聚合物或部分水溶性聚合物)。較佳地，在某些實施例中，該載體包括數種聚合物，較佳為一種或多種水溶性聚合物或一種或多種部分水溶性聚合物、或其組合。

示例性固體分散體係 VX-950 與數種聚合物之共沉澱物或共熔體。"共沉澱物"係在將藥物及數種聚合物溶於溶劑或溶劑混合物繼而去除該溶劑或溶劑混合物後之產物。有時，可將若干聚合物之混合物懸浮於溶劑或溶劑混合物中。該溶劑或溶劑混合物包含有機溶劑及超臨界流體。該溶劑或溶劑混合物亦可含有非揮發性溶劑，例如，冰醋酸或水。"共熔體"係在將藥物及聚合物加熱至熔化(視情況於

溶劑或溶劑混合物存在下)，繼而混合，去除至少一部分溶劑(若運用)並以選擇速率冷卻至室溫後之產物。在某些情形中，該等固體分散體係藉由添加藥物及固體聚合物之溶液繼而混合並去除溶劑或溶劑混合物來製備。為去除溶劑或溶劑混合物，可運用真空乾燥、噴霧乾燥、塔盤乾燥、凍乾、及其他乾燥方案。按照本揭示內容，運用任一使用適當加工參數之此等方法可提供在最終固體分散體產物中呈非晶形狀態之VX-950。

非晶形VX-950之製備

用於獲得非晶形式及固體分散體之任一方法可用於本揭示內容，例如，彼等闡述於美國公開申請案第2003/0186952號(參見其中在第1092段所引用文獻)及美國公開申請案第2003/0185891號中者。一般而言，可使用的方法包括彼等自混合物迅速去除溶劑或溶劑混合物或冷卻熔融試樣者。此等方法包括但不限於旋轉蒸發、冷凍乾燥(即，凍乾)、真空乾燥、熔融凝結、及熔融擠壓。然而，本揭示內容之較佳實施例包含藉由噴霧乾燥所獲得非晶形固體分散體。因此，在另一實施例中，本揭示內容提供藉由噴霧乾燥以去除溶劑或溶劑混合物所獲得乾燥產物。

本文所揭示製劑(例如，醫藥組合物)可藉由對包含VX-950、適宜數種聚合物、及適當溶劑或溶劑混合物的混合物實施噴霧乾燥來獲得。噴霧乾燥包括將含有(例如)固體及溶劑或溶劑混合物之液體混合物霧化並去除溶劑或溶劑混合物。該溶劑或溶劑混合物亦可含有非揮發性溶劑，例

如，冰醋酸。可藉由(例如)雙流體或壓力或電子噴嘴或者使用旋轉盤實施霧化。

噴霧乾燥將液體進料轉變成乾燥顆粒形式。視情況，可使用諸如流化床乾燥或真空乾燥等第二乾燥製程以將殘留溶劑(及其他添加劑，例如，冰醋酸)減少至醫藥上可接受之水平。通常，噴霧乾燥涉及使高度分散液體懸浮液或溶液(例如，霧化溶液)與足夠體積之熱空氣或氣體(例如，氮氣，如純淨氮氣)接觸以產生蒸發進而乾燥液滴。待噴霧乾燥製劑可為任一溶液、粗粒懸浮液、漿液、膠態分散液、或可使用選擇噴霧乾燥儀器霧化之漿料。在標準方案中，將該製劑噴入可蒸發溶劑並將乾燥產物傳送至收集器(例如，旋風分離器)之暖過濾空氣(或氣體，例如氮氣)流中。隨後排出具有溶劑(或包含諸如冰醋酸等任一添加劑之溶劑混合物)之廢空氣或氣體(例如，隨後過濾)或者另一選擇為將該廢空氣或氣體輸送至冷凝器以捕獲並可能回收溶劑或溶劑混合物。舉例而言，倘若使用氣體(例如，氮氣)，則隨後視情況回收該氣體，重新加熱之並使其返回至閉環系統中之單元。可使用市售類別之儀器來實施該噴霧乾燥。舉例而言，市售噴霧乾燥器係由Buchi Ltd.及Niro生產者(例如，由Niro生產之PSD系列噴霧乾燥器)(參見美國公開申請案第2004/0105820號及第2003/0144257號)。

噴霧乾燥通常採用自約1%至約30%或高達約50%，較佳至少約10%之固體材料(即，藥物加賦形劑)含量。在某些

實施例中，小於10%之固體含量可導致低產率及不可接受之長運行時間。一般而言，固體含量之上限受製於所得溶液之黏度(例如，抽運能力)及溶液中各組份之溶解性。一般而言，溶液之黏度可決定所得粉末產物中顆粒之大小。

用於噴霧乾燥之技術和方法可發現於Perry's Chemical Engineering Handbook，第6版，R.H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984)；及Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954)中。一般而言，噴霧乾燥係於自約40°C至約200°C(例如，自約70°C至約150°C，較佳為自約40°C至約60°C、約50°C至約55°C、或約80°C至約110°C(例如，約90°C))之進口溫度下實施。噴霧乾燥一般係於自約20°C至約100°C(例如，自約25°C至約30°C(例如，約26°C)、約40°C至約50°C、約50°C至約65°C(例如，約56°C或58°C))之出口溫度下實施。

溶劑或溶劑混合物之去除可能需要後續乾燥步驟，例如，塔盤乾燥、流化床乾燥(例如，自約室溫至約100°C)、真空乾燥、微波乾燥、旋轉鼓式乾燥或雙錐形真空乾燥(例如，自約室溫至約200°C)。

本發明者已經發現體積密度/流量與殘留溶劑之間有直接關係；體積密度愈高/流量愈大，則殘留溶劑愈多。較佳情形可為最佳化粉末流量及體積密度並使用二次乾燥以去除殘留溶劑或溶劑混合物。在本揭示內容之一個實施例中，固體分散體經流化床乾燥。人們發現於某些實施例中

在約75°C下實施流化床乾燥約8小時可有效地對某些VX-950固體分散體提供最佳效果。在其他實施例中，例如，在固體分散體之數種聚合物中使用HPMCAS，於45°C下實施流化床乾燥約4小時已經有效地提供可接受水平之存於最終產物中的殘留溶劑。

在較佳方法中，溶劑包括揮發性溶劑。在某些實施例中，溶劑包括若干揮發性溶劑之混合物。較佳溶劑包括彼等可溶解VX-950及該等聚合物者。適宜溶劑包括彼等上述者，例如，二氯甲烷、丙酮等。在更佳方法中，該溶劑係二氯甲烷及丙酮之混合物。二氯甲烷：丙酮之重量百分比比例可為(例如)約100:0、約90:10、約80:20、約70:30、約60:40且較佳為約80:20或約70:30。該溶劑或溶劑混合物亦可含有非揮發性溶劑，例如，冰醋酸。有機酸或極性溶劑可佔溶劑混合物之高達約重量5%、高達約10重量%、或高達約15重量%。舉例而言，溶劑混合物可含有約67:28:5或63:27:10之重量百分比比例的二氯甲烷：丙酮：冰醋酸。儘管醇溶劑可用於本揭示內容，但發現醇與VX-950反應生成縮酮。因此，不會與VX-950反應(特定言之，形成縮酮)之溶劑為較佳。此溶劑不應含有OH基團或類似反應性部分。因此，在此等方法中，較佳溶劑不包括醇。

由於VX-950之反應性，用於本揭示內容之數種聚合物的較佳聚合物不包括聚乙二醇(例如，PEG 8000)(即，不包括具有游離羥基部分之聚合物)。

可改變粒度及乾燥溫度範圍以製備最佳的固體分散體。

從業人員應理解，小粒度可改良溶劑去除。然而，申請者已發現較小顆粒可形成蓬鬆狀顆粒，其不為下游處理(例如，製片)提供最佳 VX-950 固體分散體。在較高溫度下，VX-950 可能發生結晶或化學降解。在較低溫度下，不能夠去除足量溶劑。本文之方法提供最佳粒度及最佳乾燥溫度。而且，申請者已經發現向溶劑或溶劑混合物中添加非揮發性溶劑(例如，冰醋酸)可使顆粒更大、更密集且更易流動。此等顆粒可更適於下游製程，例如壓成片劑。

聚合物

本文提供包含 VX-950 及數種聚合物(或固態載劑)之固體分散體。數種聚合物之聚合混合物與藥物一起可用作非晶形固體分散體系統的一部分。不受限於理論，與不存在聚合物時產生的結晶量或結晶率相比，數種聚合物之存在可能有助於阻止、減少、或減緩該藥物之結晶量或結晶率。舉例而言，與不存在聚合物時之結晶量相比，當使用數種聚合物時，結晶量可減少至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、或至少約 99%。舉例而言，數種聚合物可防止藥物在水性介質(例如，胃液及/或腸液)中結晶。舉例而言，HPMC 可幫助減少低 pH 環境(例如，胃液)中(例如) VX-950 之結晶量。HPMC 在胃液(例如，禁食或進食胃液)及擬胃液("SGF")(例如，禁食或進食 SGF)中可提供保護。作為另一實例，HPMCAS 在腸液(例如，禁食或進食腸液)及擬腸液

("SIF")(例如，禁食或進食SIF)中可提供升高物理穩定性及減少結晶量(例如，VX-950)。因此，可改進VX-950之生物利用度、溶解度及吸收中的一或多種性質。另外，藉由降低結晶率，數種聚合物可使含有VX-950之組合物(例如，噴霧乾燥分散體或固體形式(例如，片劑))的保存穩定性相對於不使用聚合物時該組合物之穩定性提高至少約10%(例如，至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、或至少約90%)。與不存在聚合物時在等同條件下儲存的固體分散體相比，數種聚合物可使固體分散體之穩定性(例如，當在4°C下或室溫下儲存時)提高至少約10%(例如，至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、或至少約90%)。

而且，不受限於理論，與存在一種聚合物時產生的結晶量或結晶率相比，數種聚合物之存在可能有助於阻止、減少、或減緩該藥物之結晶量或結晶率。舉例而言，與存在一種聚合物時結晶量相比，當使用數種聚合物時，結晶量可減少至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、或至少約99%。舉例而言，數種聚合物可防止藥物在水性介質(例如，胃液或腸液)中結晶。舉例而言，數種聚合物(例如，含有HPMC及HPMCAS之混合物)可為VX-950之給定分散體提供增強保護，例如MPC可防止VX-950在胃液或SGF中結晶而

HPMCAS可防止 VX-950在腸液或SIF中結晶。因此，使用混合物可改進 VX-950之生物利用度、溶解度及/或吸收。另外，數種聚合物可使含有 VX-950之組合物(例如，固體形式，如噴霧乾燥分散體、片劑)的保存穩定性相對於使用一種聚合物時該組合物之穩定性提高至少至少約10%(例如，至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、或至少約90%)。與含有一種聚合物及在等同條件下儲存的固體分散體相比，數種聚合物可使固體分散體之穩定性(例如，當在4°C下或室溫下儲存時)提高至少約10%(例如，至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或至少約90%)。

數種聚合物(例如，含有一種或多種纖維素聚合物)可用於提供一種當投與時禁食及進食受試者之 VX-950曲線(AUC)下面積可為實質相同(例如，減少或實質消除受試者之食物影響)的 VX-950形式。

在一個實施例中，數種聚合物、或本揭示內容之數種聚合物中之一種或多種聚合物能夠溶於水性介質中。該(等)聚合物之溶解性可不依賴於pH或依賴於pH。後者包括一種或多種腸溶聚合物。術語"腸溶聚合物"係指相對於胃之較強酸環境優先在腸之較弱酸環境中溶解之聚合物，例如，不溶於酸性水性介質但在pH高於5-6時溶解之聚合物。適當聚合物應在化學上及物理上係穩定的。為了改良固體分散體之物理穩定性，該等聚合物(例如，數種聚合

物、或數種聚合物中之一種或多種聚合物)之玻璃態轉變溫度(T_g)應盡可能地高。舉例而言，較佳聚合物具有至少等於或大於藥物(例如，VX-950)之玻璃態轉變溫度的玻璃態轉變溫度。其他較佳聚合物具有一位於藥物(例如，VX-950)玻璃態轉變溫度之約 10°C 至約 15°C 範圍內的玻璃態轉變溫度。聚合物之適宜玻璃態轉變溫度的實例包括至少約 90°C 、至少約 95°C 、至少約 100°C 、至少約 105°C 、至少約 110°C 、至少約 115°C 、至少約 120°C 、至少約 125°C 、至少約 130°C 、至少約 135°C 、至少約 140°C 、至少約 145°C 、至少約 150°C 、至少約 155°C 、至少約 160°C 、至少約 165°C 、至少約 170°C 或至少約 175°C (如在乾燥條件下所量測)。不希望受限於理論，據信，潛在機制係具有較高 T_g 之聚合物在室溫下通常具有較低分子遷移率，此在穩定非晶形固體分散體之物理穩定性中可為關鍵因素。

另外，該(等)聚合物(例如，數種聚合物、或數種聚合物中之一種或多種聚合物)之吸水性應盡可能的低。出於在此應用中對比之目的，將聚合物、聚合物之組合、或組合物之吸水性表徵為約60%相對濕度。在某些較佳實施例中，該等聚合物具有小於約10%之吸水率，例如，小於約9%、小於約8%、小於約7%、小於約6%、小於約5%、小於約4%、小於約3%或小於約2%之吸水率。纖維素聚合物通常具有約3%之吸水率而PVP通常具有約9%之吸水率。吸水性亦可影響固體分散體之物理穩定性。一般言之，聚合物之吸濕性可大大地降低聚合物以及所得固體分散體之

T_g ，此會進一步降低如上文所述固體分散體之物理穩定性。

在一個實施例中，數種聚合物、或數種聚合物中之一種或多種聚合物係一種或多種水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。水溶性或部分水溶性聚合物包括但不限於纖維素衍生物(例如，羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC))或乙基纖維素；聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)；聚乙二醇(PEG)；聚乙烯醇(PVA)；丙烯酸酯，例如，聚甲基丙烯酸酯(例如，Eudragit® E)；環糊精(例如， β -環糊精)及其共聚物和衍生物，包括(例如)PVP-VA(聚乙烷基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯)、PVP K30(聚乙烷基吡咯啉酮)。在某些較佳實施例中，數種聚合物中之一種係羥丙基甲基纖維素(HPMC)，例如 HPMC E50(如，來自 Dow)、HPMCE15 或 HPMC 60SH 50cP(例如，Shin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)。HPMC 可以多種類別自 Shin-Etsu 購得，包括 SM、60SH、65SH、90SH。此等類別各自之不同係黏度級別及甲氧基和羥丙基含量。用於噴霧分散體之最佳類別係 HPMC 60SH。

在某些實施例中，數種聚合物、或數種聚合物中之一種或多種聚合物係 pH-依賴性腸溶聚合物。此等 pH-依賴性腸溶聚合物包括但不限於纖維素衍生物(例如，鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP))、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、羧甲基纖維素(CMC)或其鹽(例如，鈉鹽，如(CMC-Na))；偏

苯三酸乙酸纖維素(CAT)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基纖維素(HPCAP)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAP)及鄰苯二甲酸乙酸甲基纖維素(MCAP)或聚甲基丙烯酸酯(例如, Eudragit® S)。在某些較佳實施例中, 數種聚合物中之一種係琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。HPMCAS可以多種級別自Shin-Etsu購得, 包括AS-LF、AS-MF、AS-HF、AS-LG、AS-MG、AS-HG。此等級別各自之不同係乙酸及琥珀酸之取代百分比。用於噴霧分散體之最佳級別係來自Shin-Etsu之AS-HG。

在又一實施例中, 數種聚合物中之一種或多種聚合物係不溶性交聯聚合物, 例如聚乙炔基吡咯啉酮(例如, 克洛帕維酮)。

在其中藥物與數種聚合物(例如, VX-950與HPMC及/或HPMCAS聚合物)形成固體分散體之實施例中, 聚合物總量通常係佔固體分散體總量之至少約5%(例如, 約4%或6%)、至少約10%(例如, 9%或11%)、至少約15%(例如, 14%或16%)、至少約20%(例如, 19%或21%)且較佳為至少約30%(例如, 約29%或31%), 例如, 至少約35%(例如, 約34%或36%)、至少約40%(例如, 約39%或41%)、至少約45%(例如, 約44%或46%)、或至少約50%(例如, 約49%或51%)。該量通常為約99%或更少, 且較佳為約80%或更少, 例如, 約75%或更少、約70%或更少、約65%或更少、約60%或更少、或約55%或更少。在一個實施例中, 該等聚合物之量係佔分散體總重量之高達約30%(且甚至更

具體而言，係介於約28%與32%之間，例如約29%)。在一個實施例中，該等聚合物之量係佔分散體總重量之高達約35%(且甚至更具體而言，係介於約33%與37%之間，例如約34%)。在一個實施例中，該等聚合物之量係佔分散體總重量之高達約40%(且甚至更具體而言，係介於約38%與42%之間，例如約39%)。在一個實施例中，該等聚合物之量係佔分散體總重量之高達約45%(且甚至更具體而言，係介於約43%與47%之間，例如約44%)。

含有 VX-950 之固體(例如，噴霧乾燥)分散體可含有數種聚合物。舉例而言，可在分散體中使用兩種聚合物。在某些實施例中，數種聚合物可包括一種或一種以上纖維素聚合物。舉例而言，噴霧乾燥分散體可包括兩種纖維素聚合物，例如，HPMC 及 HPMCAS。在某些實施例中，該固體分散體包含 HPMC 及 HPMCAS 之混合物。分散體中所用各聚合物之量可有所不同，且各聚合物彼此間之比例亦會不同。舉例而言，分散體可包括自約0重量%至約100重量%之第一聚合物(例如，HPMC)及自約0重量%至約100重量%之第二聚合物(例如，HPMC AS)(其中兩種聚合物之重量百分比係分散體中所存在聚合物總量之總計100%)。舉例而言，在含有聚合物之 VX-950 固體分散體中，以所添加聚合物之總量計，第一聚合物係以約33%之量存在且第二聚合物係以約67%之量存在。在另一實例中，以所添加聚合物之總量計，該第一聚合物係以約55.5%之量存在且該第二聚合物係以約44.5%之量存在。在另一實例中，以所添加

聚合物之總量計，該第一聚合物係以約63%之量存在且該第二聚合物係以約37%之量存在。在另一實例中，以所添加聚合物之總量計，該第一聚合物係以約50%之量存在且該第二聚合物係以約50%之量存在。在另一實例中，以所添加聚合物之總量計，該第一聚合物係以約100%之量存在且該第二聚合物係以約0%之量存在。

在一個本揭示內容之更具體實施例中，若干聚合物中之一種係聚乙基吡咯啉酮(PVP) (例如，PVP29/32)。PVP可以高達約35%、高達約40%、高達約45%、或高達約50%之量存在。本揭示內容包括含有約50%(例如，約49.5%)PVP K29/32之分散體。

在另一實施例中，本揭示內容包括VX-950及至少兩種纖維素聚合物(例如，HPMC及/或HPMCAS聚合物)之固體分散體。在某些較佳實施例中，該藥物(即，VX-950)係以佔分散體至少約50%(例如，至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或甚至更大)之量存在。在某些較佳實施例中，該藥物係以介於約55%與約70%之間(例如，約55%、約60%、約65%、或約70%)之量存在。如上文所述，聚合物之總量係以至少約15%，且較佳為至少約20%，例如，至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、或至少約45%之量存在。在某些實施例中，該量通常為約55%或更少，且較佳為約50%或更少，例如，約45%或更少、約40%或更少、約35%或更少、約30%或更

少、約 25% 或更少、約 20% 或更少、約 15% 或更少、或約 10% 或更少。

在某些較佳實施例中，該分散體進一步包括其他微量成份，例如，表面活性劑(例如，SLS 或維他命 E TPGS)。在某些較佳實施例中，該表面活性劑係以佔分散體之小於約 10 重量%，例如，小於約 9 重量%、小於約 8 重量%、小於約 7 重量%、小於約 6 重量%、小於約 5 重量%、小於約 4 重量%、小於約 3 重量%、小於約 2 重量% 或約 1 重量% 存在。

數種聚合物應以有效地穩定固體分散體之量存在。穩定包括抑制或減少 VX-950 結晶。此穩定可抑制 VX-950 自非晶形轉化成結晶形式。舉例而言，該等聚合物可阻止至少一部分(例如，約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、或更大) VX-950 自非晶形轉變成結晶形式。

舉例而言，在低 pH 環境(例如，胃液(如，禁食胃液)或 SGF(如，禁食 SGF)中，VX-950 可溶解，變為過飽和並隨後結晶。數種聚合物在此等或類似條件下或在含有 VX-950 之組合物的儲存期間可阻止或減少 VX-950 結晶。可藉由(例如)量測固體分散體之玻璃態轉變溫度、量測非晶形材料之弛豫率、或藉由量測 VX-950 之溶解性或生物利用度來量測穩定狀態。

數種聚合物可用於具有 VX-950 之調配物。適於與 VX-950 組合使用以(例如)形成固體分散體(例如，非晶形固體

分散體)之一種、一種以上、或所有聚合物應具有一種或多種下列性質：

1. 組合中聚合物之玻璃態轉變溫度應具有較 VX-950 玻璃態轉變溫度低至少約 10-15°C 之溫度。較佳地，組合中聚合物之玻璃態轉變溫度高於 VX-950 之玻璃態轉變溫度，且通常較藥物產物之期望儲存溫度高至少 50°C。例如，高至少約 100°C、至少約 105°C、至少約 110°C、至少約 120°C、至少約 130°C、至少約 140°C、至少約 150°C、至少約 160°C、至少約 160°C、或更多。

2. 組合中聚合物應為相對非吸濕性的。舉例而言，當在標準條件下儲存時，該等聚合物可吸收小於約 10% 之水，例如，小於約 9%、小於約 8%、小於約 7%、小於約 6% 或小於約 5%、小於約 4%、或小於約 3% 之水。較佳地，當在標準條件下儲存時，聚合物可實質上不含吸收水。

3. 組合中聚合物在適用於噴霧乾燥製程之溶劑中應具有類似於 VX-950 溶解性或較之更大的溶解性。在較佳實施例中，該等聚合物可溶於一種或多種相同的溶劑或溶劑系統中，如 VX-950 一般。較佳情形為該等聚合物可溶於至少一種不含羥基之溶劑中，例如二氯甲烷、丙酮、或其組合。

4. 相對於 VX-950 於不存在聚合物時之溶解性或相對於與參考聚合物組合之 VX-950 的溶解性，組合中之聚合物當與 VX-950 組合(例如，在固體分散體中)時可提高 VX-950 在水性及生理相當介質中之溶解性。舉例而言，該等聚合物可藉由減少自固體非晶形分散體轉化成結晶 VX-950 之非晶形

VX-950的數量來提高非晶形 VX-950之溶解性。

5. 組合中之聚合物可降低非晶形物質之弛豫率。

6. 組合中之聚合物可提高 VX-950之物理及/或化學穩定性。

7. 組合中之聚合物可改良 VX-950之可製造性。

8. 組合中之聚合物可改良 VX-950之搬運、投與或儲存性質中的一種或多種。

9. 組合中之聚合物不可與其他醫藥組份(例如，賦形劑)不適當地互相作用。

可使用本文所述形成非晶形組合物之噴霧乾燥方法(或其他方法)測試候選聚合物(或其他組份)之適宜性。可對候選組合物之穩定性、晶體形成抗性、或其他性質進行對比並將該候選組合物與參考製劑對比，參考製劑可為(例如)本文所述製劑，例如，具有約55%非晶形 VX-950、約44% HPMC及/或 HPMCAS(例如，24.4% HPMC及19.6% HPMC AS之混合物；百分比係基於分散體之總重量)與約1%表面活性劑(例如，SLS或維他命E TPGS)之製劑；或結晶 VX-950。例如，可對候選組合物以及參考製劑進行測試以確定候選組合物是否抑制溶劑介導之結晶的開始時間或將受控條件下指定時間時之轉化百分比減少至少50%、75%、100%或110%，或者可對候選組合物進行測試以確定其相對於結晶 VX-950是否具有改良生物利用度或溶解性。

特別佳的實施例包括 VX-950、HPMC、HPMCAS、及表面活性劑之固體分散體。例如，包括約55%之 VX-950、介

於約15%與約25%之間(例如, 約19.6%)之HPMC聚合物(例如, HPMC60SH50)、介於約20%與約30%之間(例如, 約24.4%)之HPMCAS聚合物(例如, HPMCAS-HG)及約1%之表面活性劑(例如, SLS)的固體分散體。

另一較佳實施例包括含有下列之固體分散體: 約55%之VX-950、介於約25%與約35%之間(例如, 約29.3%)之HPMC聚合物(例如, HPMC60SH50)、介於約10%與約20%之間(例如, 約14.7%)之HPMCAS聚合物(例如, HPMCAS-HG)及約1%之表面活性劑(例如, SLS)。

另一較佳實施例包括含有下列之固體分散體: 約60%之VX-950、介於約10%與約20%之間(例如, 約14.6%)之HPMC聚合物(例如, HPMC60SH50)、介於約20%與約30%之間(例如, 約24.4%)之HPMCAS聚合物(例如, HPMCAS-HG)及約1%之表面活性劑(例如, SLS)。

另一較佳實施例包括含有下列之固體分散體: 約65%之VX-950、介於約12%與約22%之間(例如, 約17%)之HPMC聚合物(例如, HPMC60SH50)、介於約12%與約22%之間(例如, 約17%)之HPMCAS聚合物(例如, HPMCAS-HG)及約1%之表面活性劑(例如, SLS)。

另一較佳實施例包括含有下列之固體分散體: 約70%之VX-950、介於約15%與約25%之間(例如, 約19.3%)之HPMC聚合物(例如, HPMC60SH50)、介於約5%與約15%之間(例如, 約9.7%)之HPMCAS聚合物(例如, HPMCAS-HG)及約1%之表面活性劑(例如, SLS)。

表面活性劑

固體分散體(例如，噴霧乾燥分散體)或其他組合物可包括表面活性劑。表面活性劑或表面活性劑混合物通常可降低固體分散體與水性介質間之界面張力。適當表面活性劑或表面活性劑混合物亦可提高固體分散體之VX-950的水溶性及生物利用度。用於本揭示內容之表面活性劑包括但不限於山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如，Spans®)、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如，Tweens®)、月桂基硫酸鈉(SLS)、十二烷基苯磺酸鈉(SDBS)、磺基琥珀酸二辛酯鈉(Docusate)、二氧基膽酸鈉鹽(DOSS)、山梨醇酐單硬脂酸酯、三硬脂山梨坦、十六烷基三甲基溴化銨(HTAB)、N-月桂醯基肌胺酸鈉、油酸鈉、豆蔻酸鈉、硬脂酸鈉、棕櫚酸鈉、Gelucire 44/14、乙二胺四乙酸(EDTA)、維他命E或母育酚衍生物(例如， α 生育酚，如d- α 生育酚、d1- α 生育酚、生育酚琥珀酸酯)及生育醇酯(例如，生育醇乙酸酯、生育醇琥珀酸酯，如維他命E d- α 生育醇聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS；例如，來自Eastman之維他命E TPGS)、卵磷脂、MW 677-692、麩胺酸單鈉單水合物、Labrasol、PEG 8辛烷酸/癸酸甘油三酯、乙二醇單乙基醚(Transcutol)、二乙二醇單乙基醚、Solutol HS-15、聚乙二醇/羥基硬脂酸酯、牛磺膽酸、Pluronic F68、Pluronic F108、及Pluronic F127(或任一其他聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚合物(Pluronics®)或飽和聚乙二醇化甘油脂(Gelucirs®))。可用於本揭示內容之此等表面活性劑的具

體實例包括但不限於 Span 65、Span 25、Tween 20、Capryol 90、Pluronic F108、月桂基硫酸鈉(SLS)、維他命 E TPGS、普流羅尼類(pluronic)及共聚物。SLS(例如，Sigma或Fischer)及維他命 E TPGS為較佳。

表面活性劑(例如，SLS或維他命 E TPGS)之量可佔固體分散體總重量之介於約0.1%至20%之間。較佳地，該量係自約1%至約20%、約1至約15%、約1至約10%，更佳為自約1至約5%，例如，約1%、約2%、約3%、約4%、或約5%。

在某些實施例中，表面活性劑之量係佔固體分散體總重量之至少約0.1%，較佳為至少約0.5%，且更佳為至少約1%(例如，約1%)。在此等實施例中，該表面活性劑可以不大於約20%且較佳不大於約15%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%或約1%之量存在。如本文實例中所示，其中表面活性劑之量係約1重量%之實施例為較佳。

可以與用於測試聚合物之所述方式類似的方式測試適用於本揭示內容之候選表面活性劑(或其他組份)。

組合物/封裝/用途

本文亦提供醫藥組合物。可對本揭示內容之 VX-950 及固體分散體的形式實施進一步加工以製備用於投與患者之醫藥組合物。儘管可將固體分散體視為醫藥組合物，但在投藥之前可能需要對其進行進一步加工(例如，可將該固體分散體進一步調配成片劑)。本揭示內容可包括所有此

等醫藥組合物、劑型及醫藥調配物(例如，緩慢釋放或即刻釋放調配物)。可使用已知組份按照已知方法(參見，醫藥賦形劑手冊)製備該等調配物。應理解，較佳者通常為用於醫藥投與之口服調配物。

因此，本文提供包含 VX-950 之醫藥組合物。此等組合物通常含有醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或媒劑。在某些實施例中，VX-950 係呈非晶形形式。在某些實施例中，VX-950 係呈固體分散體(例如，非晶形固體分散體)形式。較佳按照本文所揭示製備 VX-950 形式及分散體。

本揭示內容之組合物及方法視情況可包含一種或多種賦形劑(參見美國專利第 USP 6,720,003 號、第 US 2004/0030151 號及/或 WO 99/02542)。賦形劑係用作劑型中之載劑或媒劑或者添加至醫藥組合物以改良劑型之搬運、儲存、或製備的物質。賦形劑包括但不限於稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤濕劑、潤滑劑、滑動劑、結晶抑制劑、表面改質劑、遮蔽或抵消令人不適之味道或氣味的藥劑、調味劑、染劑、加香劑、填充劑、黏結劑、穩定劑及用以改良組合物之表觀的物質。

本文亦包括用於將包含非晶形形式之 VX-950、或其分散體或組合物之調配物製成適於投與哺乳動物之劑型的方法。較佳地，該調配物包括按照本文所述製備的固體分散體。

因此，本揭示內容之另一實施例提供一種包含 VX-950 或其醫藥上可接受之鹽的組合物。按照較佳實施例，VX-

950係以可有效地減少試樣或患者中病毒含量(例如，將病毒之血漿水平減少至少約3 log、至少約4 log或至少約5 log)之量存於醫藥上可接受之載劑中。或者，本揭示內容之組合物包括如本文所述之另一種其他藥劑(例如，CYP抑制劑)。每一組份可以個別組合物、組合組合物、或以單一組合物存在。

本文所用術語"包含"欲具有廣義含義，因此表示除包含指定藥劑外可能包含其他藥劑。

如本文所用，將本揭示內容之化合物(包括VX-950)界定為包含其醫藥上可接受之衍生物或前藥。"醫藥上可接受之衍生物或前藥"意指本揭示內容化合物之任一醫藥上可接受之鹽、酯、或酯之鹽、或其他衍生物(例如，醯胺之醯亞胺酯)，在投與受試者後其能夠提供(直接或間接)本揭示內容之化合物。尤佳衍生物及前藥包括彼等當將本揭示內容化合物投與哺乳動物時可提高該等化合物之生物利用度(例如，藉由使經口投與之化合物更容易地吸收至血液中)者或相對於母體物質其可提高母體化合物向生物腔室(例如，肝臟、腦或淋巴系統)之遞送者。較佳前藥包括其中可提高水溶性或經過腸膜之主動轉運的基團連接至本文所述化學式之結構的衍生物。

亦可藉由連接用以提高選擇性生物性質之適當官能團來改良本揭示內容之組合物及方法中所用VX-950。此等改良為此項技術所知且包括彼等可增加向給定生物系統(例如，血液、淋巴系統、中樞神經系統)之生物滲透、提高

口服利用率、提高藉由注射投藥之溶解性、改變新陳代謝及改變排泄速率者。

可在該等組合物中使用的醫藥上可接受之載劑包括(但不限於)：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質類(例如，人體血清白蛋白)、緩衝物質(例如，磷酸鹽類)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油脂混合物、水、鹽或電解質(例如，硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟類、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。

本揭示內容之醫藥組合物可以任何經口可接受劑型經口投與，該等劑型包括(但不限於)：膠囊、片劑、丸劑、粉劑、微粒劑、水性懸浮液或溶液。若為口服用片劑，則常用載劑包括乳糖、微晶纖維素、甘露糖醇、磷酸氫鈣、碳酸鈣及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂基富馬酸鈉或硬脂酸。可包括其他成份，包括崩解劑，例如交聯羧甲基纖維素鈉或羥基乙酸澱粉鈉；助流劑，例如膠態二氧化矽；及表面活性劑，例如，SLS及維他命E。對於以膠囊形式經口投藥而言，有用的稀釋劑包括乳糖、微晶纖維素、甘露糖醇、磷酸氫鈣、碳酸鈣及乾燥玉米澱粉。與上述片劑調配物相似，膠囊調配物亦可含有潤滑劑、崩解劑、表面活性劑、或助流劑。在某些實施例中，片劑塗佈有薄膜以(例如)便於吞服。而且，可將腸溶

包膜施用與口服劑型以控制組合物在消化系統中的吸收(例如,該包膜可溶於較高pH之小腸中但不溶於酸性pH之胃中)。腸溶包膜之實例包括:甲基丙烯酸共聚物纖維素乙酸酯(及其琥珀酸酯和鄰苯二甲酸酯形式)、苯乙烯馬來酸共聚物、聚甲基丙烯酸/丙烯酸共聚物、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯、鄰苯二甲酸羥乙基乙基纖維素、琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素、四氫鄰苯二甲酸乙酸纖維素、丙烯酸樹脂、timellitate、及蟲膠。當需口服使用水性懸浮液時,可將該活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。若需要,亦可加入某些增甜劑、調味劑或著色劑。可接受之液體劑型包括乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。

按照較佳實施例,將本揭示內容之組合物調配成供投與哺乳動物(較佳為人類)之藥物。儘管較佳將本文所提供各形式之VX-950及分散體調配成口服製劑,但可獲得其他調配物。

本揭示內容之其他醫藥組合物(以及用於本揭示內容之方法、組合、套組、及封裝的組合物)可經口、非經腸、經舌下、藉由吸入噴霧、局部、直腸、經鼻、經口腔、經陰道或經由植入型藥盒投與。本文所用術語"非經腸的"包括:經皮下的、靜脈內的、肌內的、關節內的、滑膜腔內的、胸骨內的、鞘內的、肝內的、病灶內的及顱內的注射或輸注技術。較佳地,該等組合物係經口或靜脈內投與。

本揭示內容亦提供包含非晶形VX-950、固體分散體、

或任一本文實施例之醫藥組合物的醫藥封裝及套組。

本揭示內容進一步提供用於治療或預防患者之C型肝炎病毒感染的方法，其包括對該患者投與醫藥組合物。該醫藥組合物可包括任一形式之VX-950、任一固體分散體或任一本揭示內容之組合物。按照另一實施例，本揭示內容提供一種藉由對該患者投與任一形式之VX-950、任一固體分散體、或本揭示內容之組合物來治療感染病毒(例如HCV，其特徵係具有在病毒生命週期所需的病毒編碼NS3/4A絲胺酸蛋白酶)之患者的方法。較佳地，本揭示內容之方法可用於治療遭受HCV感染之患者。此治療可完全消除病毒感染或降低其嚴重性。較佳地，該患者係人類。

在又一實施例中，本揭示內容提供一種預處理欲投與患者之生物物質的方法，其包括如下步驟：使該生物物質與包含本揭示內容化合物之醫藥上可接受組合物接觸。此等生物物質包括但不限於血液及其組份，例如血漿、血小板、血液細胞之亞群及諸如此類；器官，例如腎臟、肝臟、心臟、肺等；精子及卵子；骨髓及其組份、及其他擬注入患者中之流體，例如鹽水、葡萄糖等。在某些實施例中，可將VX-950置於插入患者中之裝置上或其中。

醫藥組合物亦可以含有一個以上劑量之"患者包"形式處方給患者，且較佳在整個治療過程中使用單一封裝(例如，泡罩包裝)。患者包使得藥劑師可將較大患者用藥量分成若干份供給患者，其優於傳統處方之處為患者總是能夠接近患者包中所含封裝插頁，但在傳統處方中卻常常丟

失。所含封裝插頁已顯示可改良患者對醫師說明之順應性。較佳地，該藥物係呈口服劑型。

應理解：藉由各調配物之單一患者包或若干患者包(其中含有指示患者正確使用本揭示內容之封裝插頁)投與本揭示內容之組合係本揭示內容之期望其他特徵。

本揭示內容之另一態樣係一種包含下列之包裝：至少任一形式之VX-950、任一固體分散體、或本揭示內容之任一組合物及含有關於如何使用本揭示內容之組合之指導的資訊插頁。在本揭示內容之替代實施例中，該醫藥包裝進一步包括一種或多種本文所述其他藥劑。該(等)其他藥劑可以相同包裝或不同包裝提供。

本揭示內容之另一態樣涉及用於抑制HCV或用於治療患者之HCV感染或預防HCV感染的封裝套組，其包括：每一醫藥組份之單一或數種醫藥調配物；在儲存期間及在投藥之前盛放該(等)醫藥調配物之容器；及用於以有效地治療或預防HCV感染之方式實施藥物投與之說明書。較佳地，藥物係呈口服劑型。

因此，本揭示內容提供用於同時或相繼投與以習用方式製備之VX-950(及可選其他試劑)或其衍生物的套組。通常，此套組可包括(例如)每一抑制劑及可選其他藥劑存於醫藥上可接受之載劑中(及在一種或數種醫藥調配物中)的組合物及用於同時或相繼投藥之書面說明。較佳地，該藥物係呈口服劑型。

在另一實施例中，提供一種含有下列之封裝套組：一種或多種用於自己投藥之劑型(較佳為口服劑型)；用於在儲

存期間及使用之前盛放該等劑型之容器構件(較佳經密封);及用於患者實施投藥之說明書。該說明書通常可為位於封裝插頁、標籤及/或該套組之其他組件上之書面說明書,且該等劑型或形式係如本文所述。每一劑型可獨立盛放於(如)金屬箔-塑料層壓片內,其中每一劑型以單獨單元或鼓泡與其他劑型分離,或該等劑型可盛放於單一容器,如塑料瓶或小瓶中。該套組通常亦會包括用於封裝各套組組份(即,劑型)之構件、容器構件及書面使用說明書。此等封裝構件可呈紙板或紙盒、塑料或箔囊等形式。

本揭示內容之實施例亦可包含其他藥劑。因此,本揭示內容之方法可涉及投與此等其他藥劑之步驟。

劑量

使用自約0.01至約100毫克/公斤體重每天,較佳自約10至約100毫克/公斤體重每天之劑量水平的VX-950來預防及治療HCV介導之疾病。在某些實施例中,包括自約0.4至約10克/天/人,例如自約1至約4克/天/人,較佳為自約2至約3.5克/天/人的劑量水平(基於約70公斤之平均個體大小計算得)。通常,本發明之醫藥組合物可以自約1至約5次/天,較佳自約1至約3次/天,或者以連續輸注方式投與。在某些實施例中,利用受控釋放調配物投與VX-950。在某些實施例中,此可能有助於提供相對穩定的VX-950血液水平。

在某些實施例中,非晶形VX-950之劑量可為標準劑量,例如,約1克至約5克/天,更佳為約2克至約4克/天,

更佳為約2克至約3克/天，例如，約2.25克或約2.5克/天。舉例而言，可將約2.25克/天劑量之非晶形 VX-950 投與患者，例如，每天以約750毫克投藥3次。此劑量可以(例如)3個250毫克劑量每日分3次或以2個375毫克劑量每日分2次投與。在某些實施例中，250毫克劑量係存於約700毫克片劑中。在某些實施例中，375毫克劑量係存於約800毫克片劑中。作為另一實例，可對患者投與約2.5克/天之劑量的非晶形 VX-950，例如，以約1250毫克每日分2次投與。作為另一實例，每天對患者投與約1克至約2克非晶形 VX-950，例如，可對患者投與約1.35克非晶形 VX-950，例如，以約450毫克每日分3次投與。該劑量之非晶形 VX-950 可以(例如)噴霧乾燥分散體或片劑(例如，包含 VX-950 之片劑，如在噴霧乾燥分散體中)投與。

在某些實施例中，本文所述 VX-950 之固體(例如，噴霧乾燥)分散體可含有至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%或更多的 VX-950(例如，非晶形 VX-950)。由於對於給定量分散體此等分散體可包括較大量之 VX-950(例如，較大重量百分比之 VX-950)，故對於相同重量含量之固體分散體，可將較大量之 VX-950 納入醫藥組合物中，進而增加該組合物中活性成份之含量。因此，接受 VX-950 之受試者可服用較少劑量之 VX-950 但攝取相同量藥物。舉例而言，為接受750毫克劑量之 VX-950，受試者可以375毫克劑量分2次服用含有 VX-950 之本文所述固體分

散體而非以250毫克劑量分3次服用。此對於某些患者可為改良或較佳劑量。作為另一實例，增加固體分散體中非晶形 VX-950之含量可以固定總劑量之醫藥組合物對受試者投與較大劑量之 VX-950(例如，標準大小之片劑可含有較大百分比(且因此較大劑量)之非晶形 VX-950)。相反，增加非晶形 VX-950之含量可以較小總劑量之醫藥組合物對受試者投與固定劑量之非晶形 VX-950(例如，可以較小片劑投與標準劑量之非晶形 VX-950)。

在某些實施例中，非晶形 VX-950並非100%有效或純淨(例如，該效能或純度係至少約90%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%有效)，在此情況下，上文所述劑量係指投與患者之有效或純淨 VX-950之量而非 VX-950之總量。此等劑量可以單方療法或作為組合療法之一部分投與患者，例如，如下文進一步所闡述。

此投藥可用作慢性或急性療法。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成份之數量應端視所治療受試者及特定投與方式而變化。典型的製劑將包含自約5%至約95%之活性化合物(w/w)。較佳地，此等製劑含有自約20%至約80%、自約25%至約70%、自約30%至約60%之活性化合物。

當本揭示內容之組合物或方法涉及 VX-950及一種或多種其他治療劑或預防劑之組合時，該化合物及其他藥劑二者應以介於約10至100%間之劑量水平且較佳以介於約10%

至80%間之劑量(通常在單方療法方案中投與)存在。

當患者病況好轉時，若需要，可投與維持劑量的本揭示內容之化合物、組合物或組合。接下來，可將投藥劑量或頻率、或二者減少至(例如)原投藥劑量或頻率之約1/2或1/4或更少，視病狀而變，直至維持病況好轉之水平，當該等病狀已減輕至期望水平時，應停止治療。然而，根據任一病狀復發，患者可能需要長期間歇治療。

亦應理解，針對任一特定患者之具體劑量及治療方案應端視多種因素而定，該等因素包括：所採用具體化合物之活性、年齡、體重、總體健康狀況、性別、膳食、投藥時間、排泄速度、藥物組合、及治療醫師之判斷及接受治療之特定疾病的嚴重性。活性成份之量亦應視所述特定化合物及組合物中其他抗病毒劑之存在或不在及性質而定。

組合治療

本揭示內容之方法亦可包括投與包括選自下列之其他藥劑的另一組份：免疫調節劑；抗病毒劑；HCV蛋白酶之抑制劑；HCV生命週期中另一靶標之抑制劑；內部核糖體插入之抑制劑、廣譜病毒抑制劑；另一細胞色素P-450抑制劑；或其組合。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種包括投與下列之方法：任一形式之VX-950、任一固體分散體、或根據本揭示內容之任一組合物、CYP抑制劑及另一抗病毒劑，較佳為抗HCV劑。此等抗病毒劑包括但不限於免疫調節劑，例如 α -、 β -及 γ -干擾素、聚乙二醇化衍生干擾素- α 化合

物，及胸腺素；其他抗病毒劑，例如，利巴韋林、金剛烷胺、及汰比夫定(telbivudine)；C型肝炎蛋白酶之其他抑制劑(NS2-NS3抑制劑及NS3/NS4A抑制劑)；HCV生命週期中其他靶標之抑制劑，包括解旋酶、聚合酶及金屬蛋白酶抑制劑；內部核糖體插入之抑制劑；廣譜病毒抑制劑，例如，IMPDH抑制劑(例如，美國專利第5,807,876號、第6,498,178號、第6,344,465號、第6,054,472號、國際申請案第WO 97/40028號、第WO 98/40381號、第WO 00/56331號之化合物、及黴酚酸及其衍生物，且包括但不限於VX-497、VX-148及/或VX-944)；或任何以上物質之組合。

較佳組合療法包括一定劑量之本文所述非晶形VX-950及干擾素- α ，例如，聚乙二醇化衍生干擾素- α (例如，聚乙二醇化干擾素- α -2a，例如，PEGASYS®，如其標準劑量；或聚乙二醇化干擾素- α -2b，例如，PEG-INTRON®(例如，REDIPEN PEG-INTRON®)，如其標準劑量)。舉例而言，可以每日3次之方式投與一定劑量(例如，如本文所述)之非晶形VX-950(例如，本文所述形式)，例如，約2克至約3克(例如，2.5克、2.25克(例如，每日投藥3次，每次750毫克))，且可藉由皮下投藥以每週一次投與標準劑量(例如，180微克)之聚乙二醇化干擾素- α -2a，持續(例如)48週。作為另一實例，可投與一定劑量之VX-950與聚乙二醇化干擾素- α -2及利巴韋林。舉例而言，對於1基因型患者持續(例如)48週投與約2克至約3克(例如，約2.5克、約2.25克(例如，每日3次，每次以750毫克))之本文所述非晶形VX-

950(每日三次)並聯合投與180微克聚乙二醇化干擾素- α -2a(例如, PEGASYS®)(每週一次)及利巴韋林(例如, COPEGUS®、REBETOL®)(1000-1200毫克/天); 或對於患有2或3基因型C型肝炎之患者聯合投與180微克聚乙二醇化干擾素- α -2a(每週一次)加利巴韋林(800毫克/天)。

每一藥劑可以單獨劑型調配。或者, 為減少投與患者之劑型數量, 可依任一組合一起調配每一藥劑。舉例而言, VX-950可呈一種劑型調配且任何其他藥劑可一起或呈另一劑型調配。可在(例如)投與其他藥劑之前、之後或期間投與VX-950。

本揭示內容之方法亦可包括投與細胞色素P450單加氧酶抑制劑。CYP抑制劑可用於提高受CYP抑制之化合物(例如, VX-950)的肝臟濃度及/或提高血液水平。

改良藥物之代謝動力學的優點(例如, 藉由投與CYP抑制劑)在業內係公認的。藉由投與CYP抑制劑, 本揭示內容可使蛋白酶抑制劑, VX-950之新陳代謝減緩。進而改良蛋白酶抑制劑之藥物代謝動力學。改良藥物之代謝動力學的優點在業內係公認的。此改良可致使蛋白酶抑制劑之血液水平升高。更重要的是, 對於HCV療法, 此改良可致使蛋白酶抑制劑在肝臟中的濃度升高。

在本揭示內容之方法中, 與在不存在CYP抑制劑時此蛋白酶抑制劑之血液水平相比, 所投與CYP抑制劑之量應足以升高VX-950之血液水平。較佳地, 在本揭示內容之方法中, 可因此使用甚至更低劑量之蛋白酶抑制劑(相對於單

獨投與的蛋白酶抑制劑)。

因此，本揭示內容之另一實施例提供一種用於接受 VX-950 之患者中 VX-950 之血液水平升高或肝臟濃度升高的方法，其包括對該患者投與治療有效量之 VX-950 及細胞色素 P450 單加氧酶抑制劑。

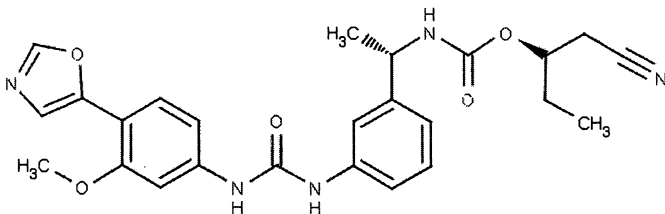
除了可用於治療感染有 C 型肝炎之患者以外，本揭示內容之方法可用於預防患者感染 C 型肝炎。因此，本揭示內容之一個實施例提供一種用於預防患者感染 C 型肝炎病毒之方法，其包括對該患者投與 a) 任一形式之 VX-950、任一固體分散體、或本揭示內容之任一組合物；及 b) 細胞色素 P450 單加氧酶抑制劑。

從業人員應瞭解而，若本揭示內容之方法用於預防性地治療患者且該患者會感染 C 型肝炎病毒，則該方法可治療該感染。因此，本揭示內容之一個實施例提供任一形式之 VX-950、任一固體分散體、或本揭示內容之任一組合物及細胞色素 P450 單加氧酶抑制劑，其中抑制劑之組合係以治療有效量用於治療或預防患者之 C 型肝炎感染。

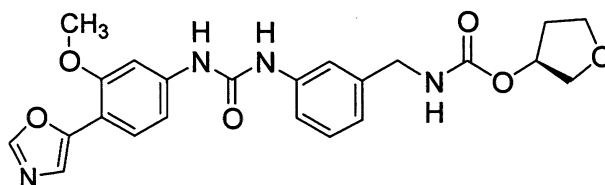
若本揭示內容之實施例涉及 CYP 抑制劑，則可在本揭示內容之方法中使用可改良 VX-950 之藥物代謝動力學的任一 CYP 抑制劑。此等 CYP 抑制劑包括但不限於利托那韋 (ritonavir)(國際申請案第 WO 94/14436 號)、酮康唑、醋竹桃黴素 (troleandomycin)、4- 甲基吡唑、環孢菌素 (cyclosporin)、氯美噻唑 (clomethiazole)、西咪替丁 (cimetidine)、伊曲康唑 (itraconazole)、氟康唑

(fluconazole)、咪康唑(miconazole)、氟伏沙明(fluvoxamine)、氟西汀(floxetine)、萘法唑酮(nefazodone)、舍曲林(sertraline)、英地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安潑那韋(amprenavir)、福沙那韋(fosamprenavir)、沙喹那韋(saquinavir)、洛匹那韋(lopinavir)、地拉韋啉(delavirdine)、紅黴素、VX-944及VX-497。較佳CYP抑制劑包括利托那韋、酮康唑、醋竹桃黴素、4-甲基吡唑、環孢菌素及氟美噻唑。關於利托那韋之較佳劑型，參見美國專利第6,037,157號及本文所引用文件：美國專利案第5,484,801號、美國申請案第08/402,690號及國際申請案第WO 95/07696號及第WO 95/09614號。

VX-944之結構提供於下文中。



VX-497係IMPDH抑制劑。用於治療HCV之VX-497、聚乙二醇化IFN- α 及利巴韋林的組合目前正處於臨床研究中[W. Markland 等人，Antimicrobial & Antiviral Chemotherapy, 44, p. 859 (2000); U.S. Patent 6,541,496]。



VX-497

已知用於量測化合物抑制細胞色素P50單加氧酶活性之能力的方法(參見美國專利第6,037,157號及Yun等人, Drug Metabolism & Disposition, 第21卷, 第403-407頁(1993))。

本揭示內容中所用CYP抑制劑可為僅一種同功酶或一種以上同功酶之抑制劑。若該CYP抑制劑可抑制一種以上同功酶, 則該抑制劑對一種同功酶之抑制依然較對另一同功酶之抑制更具選擇性。任一此等CYP抑制劑可用於本揭示內容之方法。

在本揭示內容之方法中, 該CYP抑制劑可與任一形式之VX-950、任一固體分散體或本揭示內容之任一組合物一起以相同劑型或以不同劑型投與。

若該CYP抑制劑及該組合之其他組份以不同劑型投與, 則各抑制劑可在大約同時投與。或者, 該CYP抑制劑可在大約投與該組合時的任一時期投與。即, 該CYP抑制劑可在投與該組合之每一組份之前、同時或之後投與。投藥時期應為CYP抑制劑可影響該組合之組份(較佳為VX-950)之新陳代謝的時期。舉例而言, 若首先投與VX-950, 則應在VX-950完全代謝及/或排泄之前(例如, 在VX-950之半衰期內), 投與CYP抑制劑。

為了更全面地理解本揭示內容, 闡述下列實例。此等實例僅出於說明目的而不應將其理解為以任何方式限制本揭示內容之範疇。

實例

通常可藉由為彼等熟習此項技術者熟知之方法製備 VX-950(參見，例如，國際申請案第 WO 02/18369 號)。可依照已知方法在 HCV 分析中測試 HCV 抑制。

對於實例 1-6 中所示固體分散體調配物，使用 VX-950 及不同數量之 HPMCAS-HG(琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素，HG 級，Shin-Etsu Chemical 公司)聚合物、HPMC-60SH50 (Metolose, Shin-Etsu Chemical 公司)聚合物及 SLS(月桂基硫酸鈉，Sigma/Fisher)表面活性劑。在優良的真空乾燥器中實施噴霧乾燥及後續乾燥後處理。成功的標準包括以合理產率(>60%)、較少殘留溶劑(對於所有 OVI 均 <400 ppm)製備批料及符合目標粉末性質(主要為粒度及體積密度/振實密度)以及滿足分析及純度規定。

對於實例 1-6，使用 80/20 wt/wt 之二氯甲烷及丙酮的混合物並以約 10 wt% 總固體濃度製備調配物。

實例 1

製備包含下列成份之固體分散體：

表 1：調配物組成：55/24.4/19.6/1 w/w/w/w VX-950/HPMCAS-HG/HPMC-60SH/SLS) 每 1.250 公斤 VX-950(22.727 公斤總批量；2.273 公斤固體總量)。

分散體組份功能	分散體組份	公斤
API	VX-950	1.250
聚合物/分散劑 I	琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素，JPE (Biddle Sawyer 或 Shin-Etsu HPMCAS-HG 級)	0.555
聚合物/分散劑 II	羥丙基甲基纖維素 60SH 50cP (Biddle Sawyer 或 Shin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)	0.445

表面活性劑	月桂基硫酸鈉(SLS)	0.023
加工溶劑	二氯甲烷，NF (用於分散)	16.363
加工溶劑	丙酮，NF (用於分散)	4.091

實例 2

製備包含下列成份之固體分散體：

表 2：調配物組成：55/14.7/29.3/1 w/w/w/w VX-950/HPMCAS-HG/HPMC-60SH/SLS) 每 1.250 公斤 VX-950(22.727公斤總批量；2.273公斤固體總量)。

分散體組份功能	分散體組份	公斤
API	VX-950	1.250
聚合物/分散劑I	琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素，JPE (Biddle Sawyer 或Shin-Etsu HPMCAS-HG級)	0.334
聚合物/分散劑II	羥丙基甲基纖維素60SH 50cP (Biddle Sawyer或Shin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)	0.666
表面活性劑	月桂基硫酸鈉(SLS)	0.023
加工溶劑	二氯甲烷，NF (用於分散)	16.363
加工溶劑	丙酮，NF (用於分散)	4.091

實例 3

製備包含下列成份之固體分散體：

表 3：調配物組成：60/24.4/14.6/1 w/w/w/w VX-950/HPMCAS-HG/HPMC-60SH/SLS 每 1.250 公斤 VX-950(20.83 公斤總批量；2.083公斤固體總量)。

分散體組份功能	分散體組份	公斤
API	VX-950	1.250
聚合物/分散劑I	琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素，JPE (Biddle Sawyer 或Shin-Etsu HPMCAS-HG級)	0.508

聚合物/分散劑II	羥丙基甲基纖維素60SH 50cP (Biddle Sawyer或Shin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)	0.304
表面活性劑	月桂基硫酸鈉(SLS)	0.021
加工溶劑	二氯甲烷, NF (用於分散)	15.000
加工溶劑	丙酮, NF (用於分散)	3.750

實例 4

製備包含下列成份之固體分散體：

表 4：調配物組成：65/17/17/1 w/w/w/w VX-950/
HPMCAS-HG/HPMC-60SH/SLS 每 1.250 公斤 VX-950(19.23
公斤總批量；1.923公斤固體總量)。

分散體組份功能	分散體組份	公斤
API	VX-950	1.250
聚合物/分散劑I	琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素, JPE (Biddle Sawyer 或Shin-Etsu HPMCAS-HG級)	0.327
聚合物/分散劑II	羥丙基甲基纖維素60SH 50cP (Biddle Sawyer或Shin- Etsu Metolose, HPMC60SH50)	0.327
表面活性劑	月桂基硫酸鈉(SLS)	0.019
加工溶劑	二氯甲烷, NF (用於分散)	13.846
加工溶劑	丙酮, NF (用於分散)	3.462

實例 5

製備包含下列成份之固體分散體：

表 5：調配物組成：(70/9.7/19.3/1 w/w/w/w VX-950/
HPMCAS-HG/HPMC-60SH/SLS) 每 1.250 公斤 VX-950(17.86
公斤總批量；1.786公斤固體總量)。

分散體組份功能	分散體組份	公斤
API	VX-950	1.250
聚合物/分散劑I	琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素, JPE (Biddle Sawyer	0.173

	或Shin-Etsu HPMCAS-HG級)	
聚合物/分散劑II	羥丙基甲基纖維素60SH 50cP (Biddle Sawyer或Shin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)	0.345
表面活性劑	月桂基硫酸鈉(SLS)	0.018
加工溶劑	二氯甲烷, NF (用於分散)	12.857
加工溶劑	丙酮, NF (用於分散)	3.214

實例 6

製備包含下列成份之固體分散體：

表 6：調配物組成：60/39/0/1 w/w/w/w VX-950/
HPMCAS-HG/HPMC-60SH/SLS每1.250公斤VX-950(20.833
公斤總批量；2.083公斤固體總量)。

分散體組份功能	分散體組份	公斤
API	VX-950	1.250
聚合物/分散劑I	琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素, JPE (Biddle Sawyer或Shin-Etsu HPMCAS-HG級)	0.813
聚合物/分散劑II	羥丙基甲基纖維素60SH 50cP (Biddle Sawyer或Shin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)	0.000
表面活性劑	月桂基硫酸鈉(SLS)	0.021
加工溶劑	二氯甲烷, NF (用於分散)	15.000
加工溶劑	丙酮, NF (用於分散)	3.750

實例 7

製造過程之流程示意圖在圖1中給出。

按照下列對實例1-6中所述分散體實施該過程流程：

A) 溶液製劑及噴霧乾燥器

- 1) 在平衡溶劑罐中製備二氯甲烷。
- 2) 在溶液反應器中製備適當數量的丙酮。標定刻度可確

認填充溶劑之適當量。

3)將SLS填充至溶液反應器中並使其溶解。標定刻度可確認填充固體之適當量。

4)在溶液反應器中製備適當數量的二氯甲烷。標定刻度可確認填充溶劑之適當量。

5)按照所列順序將殘留固體(HPMCAS-HG、HPMC-60SH50及VX-950)裝填至該溶液反應器中，一次溶解一種。以10 wt%將該等固體混合於二氯甲烷及丙酮(80/20 w/w)之混合物中。在溶解後，測試所得批料之視覺外觀及黏度。

6)在距噴霧乾燥容器頂部約5公分處安裝Niro 1.0毫米雙流體噴嘴並測試其是否可藉助平衡溶劑進行適當地噴霧。

B)啟動噴霧乾燥器

1)將噴霧乾燥器加熱至適當出口溫度。操作者確定收集罐係乾燥的。

2)噴出平衡溶劑直至所有參數達平衡並恆定。

3)當噴霧乾燥器達平衡後，開始對進料溶液實施噴霧乾燥。

4)乾燥顆粒係藉由旋風分離器藉助慣性自過程氣體分離並將其收集於聚乙烯袋中。隨後過濾出該過程氣體中之微細顆粒並冷凝以去除加工溶劑。

5)採取初始試樣並測試其粒度分佈及體積密度和振實密度以及二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯及甲苯之GC。

a)倘若粒度分佈及密度在可接受標準範圍內及接近

目標，則繼續該過程並按照取樣計劃採取試樣。

b) 倘若粒度分佈及密度不在可接受標準範圍內及不接近目標，則按照需要對該過程實施優化(藉由改變下列設置之一或多個：出口溫度、進料或霧化速率)。當試樣符合規定時，則用當前參數開始該過程。

C) 進行噴霧乾燥過程

1) 按照取樣計劃採取試樣。

2) 注意加工參數之任何變化。

3) 注意所出現的連續作業之任何中止或不連續。

4) 當對進料溶液完成噴霧乾燥後，轉換平衡溶劑並隨後實施標準的關閉程序。

D) 乾燥後過程

1) 將噴霧乾燥分散體裝填至優良真空乾燥器中。按照取樣計劃採取試樣。

2) 持續此乾燥後處理直至所有殘留溶劑(例如，二氯甲烷、丙酮)低於所建立規定。

E) 測試、封裝、運輸

1) 測試此分散體試樣之殘留溶劑(例如，二氯甲烷、丙酮)、粒度及分佈、體積密度和振實密度、分析/雜質、XRD、及SEM。

設備

使用配備有機械攪拌器及溫控電路之試驗規模反應器(R31)來混合初始批料溶液。以正常噴霧乾燥模式使用試驗規模噴霧乾燥器，SD81(具有擴展室之Niro Mobile

Minor噴霧乾燥器)。利用Niro 1.0毫米雙流體噴霧器且其位於距噴霧乾燥容器頂部約5公分處。慣性旋風分離器將產物自過程氣體及溶劑蒸氣分離出。隨後用過濾袋收集旋風分離器未分離出的微細顆粒。冷凝所得氣體以去除加工溶劑並排出氣體(開式循環)。

圖2係噴霧乾燥過程之示意圖。

將所得產物轉移至用於乾燥殘留溶劑之優良真空乾燥器(EV10或類似類別)中。

關鍵過程控制及參數

對於噴霧乾燥及真空乾燥過程二者使用關鍵過程控制及參數。藉由初步研究批料確定初始過程控制參數。

在整個作業期間需要監測及記錄之關鍵過程控制及噴霧乾燥過程參數係：

- 所安裝雙流體噴嘴
- 霧化氣壓及轉子流量計之%高度
- 入口溫度
- 冷凝器溫度設定點(約 -15°C)

在整個作業期間需要監測及記錄之噴霧乾燥過程的關鍵過程量度係：

- 出口溫度
- ΔP 乾燥氣體
- 整個作業期間平均溶液進料速率

表7界定噴霧乾燥過程參數/量度、設置/範圍及目標方針。

表 7：噴霧乾燥變量、設置及目標

變量	設置/範圍
所安裝雙流體噴嘴	Niro 1.0毫米
霧化氣壓及轉子流量計之%高度	1.5巴及26-40%
進口溫度	70-100°C
出口溫度	30-50°C
ΔP 乾燥氣體	38-57毫米H ₂ O
整個溶液進料速率之平均值	5-11公斤/小時

材料

所用所有賦形劑及加工溶劑符合現有專著歐洲藥典、日本藥典或本文所述USP/NF。所有賦形劑及加工溶劑購自獲准供貨商。可接受生產商之分析憑證並測試所有材料之ID。

表 8：材料

材料	來源
琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素， JPE (HPMCAS) (Aquat AS-HG)	Biddle Sawyer或Shin-Etsu Chemical公司
羥丙基甲基纖維素60SH50 (Metolose)	Biddle Sawyer或Shin-Etsu Chemical公司
SLS	Sigma/Fisher
二氯甲烷，NF	
丙酮，NF	

其他考慮因素

可以跨越9 wt%至25 wt%之固體濃度製造分散體。舉例而言，該等分散體可以10 wt%受到噴霧乾燥。

可用70/30 w/w二氯甲烷/丙酮至100%二氯甲烷之溶劑範圍對分散體實施噴霧乾燥。舉例而言，可用80/20 w/w二氯甲烷/丙酮對該等分散體實施噴霧乾燥。

可用諸如 HPMCAS 及 / 或 HPMCAS-HG/HPMC 之組合等聚合物對分散體實施噴霧乾燥。舉例而言，可用 HPMCAS-HG/HPMC-60SH50 之組合對分散體實施噴霧乾燥。

可用雙流體噴嘴或液壓噴嘴對分散體實施噴霧乾燥。舉例而言，可用雙流體噴嘴對分散體實施噴霧乾燥。

搬運及儲存標準

在完成製造後，將分散體封裝。

實例 8

製備包含下表 9 中所給出成份 (以分散體總量之重量 % 計) 之非晶形 VX-950 的固體分散體並量測 37.5°C 下禁食 SGF 中固體分散體之溶解。溶解圖示於圖 3 中。

表 9：VX-950 之固體分散體

分散體	VX-950	HPMC AS	HPMC	SLS
1	49.5	24.5	24.5	1
2	83	8	8	1
3	83	8	8	1
4	49.5	24.5	24.5	1

實例 9

製備包含下表 10 中所給出成份 (以分散體總量之重量 % 計) 之非晶形 VX-950 的固體分散體並量測 37.5°C 下禁食 SGF 中固體分散體之溶解。溶解圖示於圖 4 中。

表 10：VX-950 之固體分散體

分散體	VX-950	HPMC AS	HPMC	SLS
1	70	14.5	14.5	1
2	65	14.6	19.4	1
3	65	9.7	24.3	1

4	60	19.5	19.5	1
5	60	14.6	24.4	1
6	70	9.7	19.3	1

實例 10

製備包含下表 11 中所給出成份(以分散體總量之重量%計)之非晶形 VX-950 的固體分散體並量測 37.5°C 下禁食 SGF 中固體分散體之溶解。溶解圖示於圖 5 中。

表 11：VX-950 之固體分散體

分散體	VX-950	HPMC AS	HPMC	SLS
1	70	9.7	19.3	1
2	70	14.5	14.5	1
3	70	9.7	19.3	1
4	49.5	24.5	24.5	1
5	83	8	8	1
6	83	8	8	1
7	49.5	24.5	24.5	1

實例 11

用表 12 中所示溶劑混合物製備非晶形 VX-950 之下列固體分散體。測定各分散體之 D50 及體積密度。含量數值係以百分比重量給出。

表 12：VX-950 之固體分散體

ID	調配物	含量	固體濃度	加工溶劑	d50	體積密度
13	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	49.5/49.5/1	10	70/30 DCM/Acetone	29.99	0.22
14	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	49.5/49.5/1	10	70/30 DCM/Acetone	20.13	0.25
15	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	49.5/49.5/1	10	70/30 DCM/Acetone	19.07	0.24
16	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	49.5/49.5/1	10	70/30 DCM/Acetone	31.9	0.24
17	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	49.5/49.5/1	10	70/30 DCM/Acetone	32.18	0.27
18	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	49.5/49.5/1	10	70/30 DCM/Acetone	20.67	0.26
19	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	49.5/49.5/1	10	66.6/28.5/5 DCM/Acetone/GAA	43.03	0.37
20	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	49.5/49.5/1	10	63/27/10 DCM/Acetone/GAA	47.02	0.41
21	HPMCAS-HG	100	6	70/30 DCM/Acetone	38.33	0.24
22	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	83/16/1	20	100 DCM	33.58	0.33
23	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	~82.44/15.89/1.67	20	100 DCM	31.67	0.35
24	VX-950/HPMCAS-HG/HPMC-60SH/SLS*	49.5/24.75/24.75/1	10	77/23 DCM/Acetone	22.98	0.31
25	VX-950/HPMCAS-HG/HPMC-60SH/SLS*	83/8/8/1	10	100 DCM	27.72	0.35
26	HPMCAS-HG	100	4	100 DCM	28.74	0.24
27	VX-950/HPMCAS-HG/SLS	83/16/1	10	100 DCM	20.6	0.33
A2341055	VX-950 (非晶形)	100	10	100 DCM	?	?

*HPMC-60SH被視為等效於HPMCE50

實例 12

本揭示內容之非晶形 VX-950 的噴霧乾燥分散體可用於製備片劑。該片劑可含有表 13 中所示調配物，其含有以熔融粒化方式調配之維他命 E TPGS：

表 13：含有 VX-950 之噴霧乾燥分散體的製片用調配物

組份	每片片劑之毫克數	百分比
滾筒壓實摻合物		
VX950 噴霧乾燥分散體 1	505.1	74.9
Pharmatose DCL 22(乳糖, USP/NF, PhEur)	37.5	5.6
Ac-Di-Sol(交聯羧甲基纖維素鈉, NF, PhEur)	24.0	3.6
顆粒外添加物		0.0
Avicel pH 113	33.7	5.0
維他命 E TPGS(NF)	24.0	3.6
Ac-Di-Sol(交聯羧甲基纖維素鈉, NF, PhEur)	16.0	2.4
Cabosil M-5(膠態二氧化矽, NF, PhEur)	8.0	1.2
硬質基富馬酸鈉(NF, PhEur, JP)	26.0	3.9
調配物總重量	674.3	100.0

實例 13

表 14 中實例係含有可製備的非晶形 VX-950 之噴霧乾燥分散體：(重量百分比係如下所示)

表 14：VX-950 之固體分散體

VX-950	HPMC AS	HMPC	SLS
60	24.6	14.4	1
60	39	0	1
49.5	49.5	0	1

本文已闡述本揭示內容之若干實施例。然而，應瞭解，可在不違背本揭示內容之精神及範圍下，作出各種修改。因此，其他實施例皆屬於以下申請專利範圍之範疇內。

【圖式簡單說明】

圖1繪示用於製備其中非晶形 VX-950 係一組份之噴霧乾燥分散體之製造過程、控制、取樣、及測試的流程圖。

圖2繪示用於製備其中非晶形 VX-950 係一組份之噴霧乾燥分散體之噴霧乾燥製造過程的示意圖。

圖3繪示顯示各種 VX-950 固體分散體在 37.5°C 下禁食 SGF 中之溶解速率的線圖。

圖4繪示顯示各種 VX-950 固體分散體在 37.5°C 下禁食 SGF 中之溶解速率的線圖。

圖5繪示顯示各種 VX-950 固體分散體在 37.5°C 下禁食 SGF 中之溶解速率的線圖。

五、中文發明摘要：

本發明提供 VX-950 之形式及調配物及其用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種包含非晶形 VX-950 及數種聚合物之固體分散體。
2. 如請求項 1 之固體分散體，其中該固體分散體包含小於約 40% 之結晶 VX-950。
3. 如請求項 1 之固體分散體，其中該固體分散體實質上不含結晶 VX-950。
4. 如請求項 1 之固體分散體，其進一步包含表面活性劑或醫藥上可接受之惰性物質。
5. 如請求項 4 之固體分散體，其中該表面活性劑係月桂基硫酸鈉 (SLS) 或維他命 E 或其衍生物。
6. 如請求項 5 之固體分散體，其中該表面活性劑係 SLS。
7. 如請求項 5 之固體分散體，其中該表面活性劑係維他命 E 或其衍生物。
8. 如請求項 5 之固體分散體，其中該表面活性劑係以介於約 0.1% 與約 10% 之間之量存在。
9. 如請求項 1 之固體分散體，其中該數種聚合物包括兩種聚合物。
10. 如請求項 9 之固體分散體，其中該數種聚合物包括纖維素聚合物。
11. 如請求項 10 之固體分散體，其中該纖維素聚合物係羥丙基甲基纖維素 (HPMC)。
12. 如請求項 10 之固體分散體，其中該纖維素聚合物係琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素 (HPMCAS)。
13. 如請求項 9 之固體分散體，其中該數種聚合物包括兩種

纖維素聚合物。

14. 如請求項13之固體分散體，其中該兩種纖維素聚合物中之一種係羥丙基甲基纖維素(HPMC)。
15. 如請求項13之固體分散體，其中該兩種纖維素聚合物中之一種係琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。
16. 如請求項13之固體分散體，其中該數種聚合物包含HPMC及HPMCAS。
17. 如請求項13之固體分散體，其中該分散體包含表面活性劑或醫藥上可接受之惰性物質。
18. 如請求項17之固體分散體，其中該表面活性劑係SLS或維他命E或其衍生物。
19. 如請求項18之固體分散體，其中該表面活性劑係SLS。
20. 如請求項18之固體分散體，其中該表面活性劑係維他命E或其衍生物。
21. 如請求項20之固體分散體，其中該表面活性劑係以介於約0.1%與約10%之間之量存在。
22. 如請求項9之固體分散體，其中第一聚合物係以介於約1%與約99%之間之量存在且第二聚合物係以介於約1%與99%之間之量存在，其中該第一及第二聚合物之量係佔該固體分散體中所存在聚合物總量之100%。
23. 如請求項22之固體分散體，其中該第一聚合物係HPMCAS。
24. 如請求項22之固體分散體，其中該第二聚合物係HPMC。

25. 如請求項9之固體分散體，其中該第一聚合物係以介於約28%與約38%之間之量存在且該第二聚合物係以介於約62%與約72%之間之量存在。
26. 如請求項9之固體分散體，其中該第一聚合物係以介於約47%與約57%之間之量存在且該第二聚合物係以介於約43%與約53%之間之量存在。
27. 如請求項9之固體分散體，其中該第一聚合物係以介於約58%與約68%之間之量存在且該第二聚合物係以介於約32%與約42%之間之量存在。
28. 如請求項9之固體分散體，其中該第一聚合物係以介於約45%與約55%之間之量存在且該第二聚合物係以介於約45%與約55%之間之量存在。
29. 如請求項1之固體分散體，其中與不含該數種聚合物之固體分散體相比，該數種聚合物可使非晶形VX-950之結晶量或結晶率減少至少約10%。
30. 如請求項1之固體分散體，其中與不含該數種聚合物之固體分散體相比，該數種聚合物可使非晶形VX-950之物理穩定性改良至少約10%。
31. 如請求項1之固體分散體，其中與不含該數種聚合物之固體分散體相比，該數種聚合物可使該固體分散體在儲存時之化學或物理穩定性提高至少約10%。
32. 如請求項1之固體分散體，其中與不含該數種聚合物之非晶形VX-950相比，該非晶形VX-950具有改良之物理或化學穩定性。

33. 如請求項1之固體分散體，其中該數種聚合物係以自約5重量%至約80重量%之量存在。
34. 如請求項1之固體分散體，其中該固體分散體包括約55%之 VX-950；約 19.6% 之 HPMC 聚合物，例如，HPMC60SH50；約 24.4% 之 HPMCAS 聚合物，例如，HPMCAS-HG；及約1%之表面活性劑。
35. 如請求項1之固體分散體，其中該固體分散體包括包含下列之固體分散體：約55%之 VX-950；約 29.3% 之 HPMC 聚合物，例如，HPMC60SH50；約 14.7% 之 HPMCAS 聚合物，例如，HPMCAS-HG；及約 1% 之表面活性劑，例如，SLS。
36. 如請求項1之固體分散體，其中該固體分散體包含約60%之 VX-950；約 14.6% 之 HPMC 聚合物，例如，HPMC60SH50；約 24.4% 之 HPMCAS 聚合物，例如，HPMCAS-HG；及約1%之表面活性劑，例如，SLS。
37. 如請求項1之固體分散體，其中該固體分散體包含約65%之 VX-950；約 17% 之 HPMC 聚合物，例如，HPMC60SH50；約 17% 之 HPMCAS 聚合物，例如，HPMCAS-HG；及約1%之表面活性劑，例如，SLS。
38. 如請求項1之固體分散體，其中該固體分散體包含約70%之 VX-950；約 19.3% 之 HPMC 聚合物，例如，HPMC60SH50；約 9.7% 之 HPMCAS 聚合物，例如，HPMCAS-HG；及約1%之表面活性劑，例如，SLS。
39. 如請求項1之固體分散體，其中至少約80重量%之該 VX-

950係呈非晶形形式。

40. 如請求項39之固體分散體，其中實質上全部該VX-950係呈非晶形形式。
41. 如請求項1之固體分散體，其中該VX-950係L-同分異構體及D-同分異構體之混合物。
42. 如請求項1之固體分散體，其中VX-950係實質純淨的L-同分異構體。
43. 如請求項1之固體分散體，其中該固體分散體係藉由噴霧乾燥獲得。
44. 一種包含非晶形VX-950及數種聚合物之醫藥組合物。
45. 如請求項44之組合物，其中該非晶形VX-950實質上不含結晶VX-950。
46. 一種醫藥組合物，其包含非晶形VX-950及數種聚合物作為固體分散體、及一種或多種表面活性劑、醫藥上可接受之情性物質或醫藥上可接受之載劑。
47. 如請求項46之醫藥組合物，其中該數種聚合物包含一種或一種以上水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。
48. 如請求項46之醫藥組合物，其中該VX-950相對於結晶VX-950具有改良物理或化學穩定性。
49. 如請求項46之醫藥組合物，其中與不含該數種聚合物之醫藥組合物相比，該數種聚合物可使非晶形VX-950之結晶量或結晶率減少至少約10%。
50. 如請求項46之醫藥組合物，其中與不含該數種聚合物之醫藥組合物相比，該數種聚合物可使該醫藥組合物之化

學或物理穩定性提高至少約10%。

51. 如請求項46之醫藥組合物，其中在不存在該數種聚合物時該VX-950相對於非晶形VX-950具有改良物理或化學穩定性。

52. 如請求項46之醫藥組合物，其中該數種聚合物包含HPMC。

53. 如請求項46之醫藥組合物，其中該數種聚合物包含HPMCAS。

54. 一種醫藥組合物，其包含：

VX-950之非晶形固體分散體，其中該VX-950係佔該醫藥組合物之約25-85% wt/wt，

數種聚合物，其中該數種聚合物包含兩種纖維素聚合物且其中該數種聚合物係佔該醫藥組合物之約15-75% wt/wt，及

表面活性劑，其中該表面活性劑係佔該醫藥組合物之約0.5-2% wt/wt。

55. 如請求項54之醫藥組合物，其中纖維素聚合物係HPMC。

56. 如請求項54之醫藥組合物，其中纖維素聚合物係HPMCAS。

57. 如請求項54之醫藥組合物，其中該表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命E TPGS。

58. 如請求項54之醫藥組合物，其中：

該VX-950佔該醫藥組合物之約55%至約70% wt/wt，

該表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命E TPGS且佔該醫藥組合物之約1% wt/wt，且

該數種聚合物包括HPMC及HPMCAS，佔該醫藥組合物之約44%至約29% wt/wt，從而總計佔該組合物之100% wt/wt。

59. 如請求項54之醫藥組合物，其中：

該VX-950佔該醫藥組合物之約55% wt/wt，

該數種聚合物佔該醫藥組合物之約44% wt/wt，且

該表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命E TPGS且佔該醫藥組合物之約1% wt/wt。

60. 如請求項59之醫藥組合物，其中該數種聚合物包括約55.5% wt/wt HPMCAS及約44.5% wt/wt HPMC。

61. 如請求項54之醫藥組合物，其中：

該VX-950佔該醫藥組合物之約55% wt/wt，

該數種聚合物係佔該醫藥組合物之約44% wt/wt，且

該表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命E TPGS且佔該醫藥組合物之約1% wt/wt。

62. 如請求項61之醫藥組合物，其中該數種聚合物包括約33% wt/wt HPMCAS及約67% wt/wt HPMC。

63. 如請求項54之醫藥組合物，其中：

該VX-950佔該醫藥組合物之約60% wt/wt，

該數種聚合物佔該醫藥組合物之約39% wt/wt，且

該表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命E TPGS且佔該醫藥組合物之約1% wt/wt。

64. 如請求項 63 之醫藥組合物，其中該數種聚合物包括約 63% wt/wt HPMCAS 及約 36% wt/wt HPMC。
65. 如請求項 54 之醫藥組合物，其中：
該 VX-950 佔該醫藥組合物之約 65% wt/wt，
該數種聚合物佔該醫藥組合物之約 34% wt/wt，且
該表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命 E TPGS 且佔該醫藥組合物之約 1% wt/wt。
66. 如請求項 65 之醫藥組合物，其中該數種聚合物包括約 50% wt/wt HPMCAS 及約 50% wt/wt HPMC。
67. 如請求項 54 之醫藥組合物，其中：
該 VX-950 佔該醫藥組合物之約 70% wt/wt，
該數種聚合物佔該醫藥組合物之約 29% wt/wt，且
該表面活性劑係月桂基硫酸鈉或維他命 E TPGS 且係佔該醫藥組合物之約 1% wt/wt。
68. 如請求項 67 之醫藥組合物，其中該數種聚合物包括約 33% wt/wt HPMCAS 及約 67% wt/wt HPMC。
69. 一種用於製備包含非晶形形式 VX-950 及數種聚合物之固體分散體的方法，該方法包括：
對 VX-950 及該數種聚合物實施噴霧乾燥以提供該 VX-950 之固體分散體。
70. 如請求項 69 之方法，其包括將該 VX-950、該數種聚合物及適宜溶劑混合以形成混合物且隨後對該混合物實施噴霧乾燥以獲得該 VX-950 之固體分散體。
71. 如請求項 69 之方法，其包括：

- a) 形成包含 VX-950、該數種聚合物及溶劑之混合物；及
- b) 對該混合物實施噴霧乾燥以形成包含 VX-950 之固體分散體。
72. 如請求項 71 之方法，其中該數種聚合物包括 HPMC 或 HPMCAS。
73. 如請求項 71 之方法，其中該數種聚合物包括 HPMC 及 HPMCAS。
74. 如請求項 71 之方法，其中該數種聚合物係以自約 20 重量%至約 60 重量%之量存於該固體分散體中。
75. 如請求項 69 之方法，其中該混合物進一步包含表面活性劑。
76. 如請求項 75 之方法，其中該表面活性劑係月桂基硫酸鈉 (SLS) 或維他命 E TPGS。
77. 如請求項 71 之方法，其中該溶劑包括二氯甲烷。
78. 如請求項 71 之方法，其中該溶劑包括丙酮。
79. 如請求項 71 之方法，其中該溶劑包括自約 0% 至約 30% 之丙酮及自約 70% 至約 100% 之二氯甲烷。
80. 如請求項 71 之方法，其中該溶劑包括自約 0% 至約 40% 之丙酮及自約 60% 至約 100% 之二氯甲烷。
81. 一種依據請求項 71 之方法製備之固體分散體。
82. 一種治療哺乳動物 HCV 感染之方法，其包括投與如請求項 1 之固體分散體。
83. 如請求項 82 之方法，其中該方法包含投與選自下列之其

他藥劑：免疫調節劑；抗病毒劑；HCV NS3/4A蛋白酶之另一抑制劑；IMPDH之另一抑制劑；HCV生命週期中非NS3/4A蛋白酶之靶標的抑制劑；內部核糖體插入之抑制劑、廣譜病毒抑制劑；細胞色素P-450抑制劑；或其組合。

84. 一種包含如請求項1之VX-950之固體分散體的醫藥封裝或套組。
85. 一種包含如請求項1之VX-950之固體分散體的口服調配物。

十一、圖式：

製造過程、控制、取樣及測試之流程圖

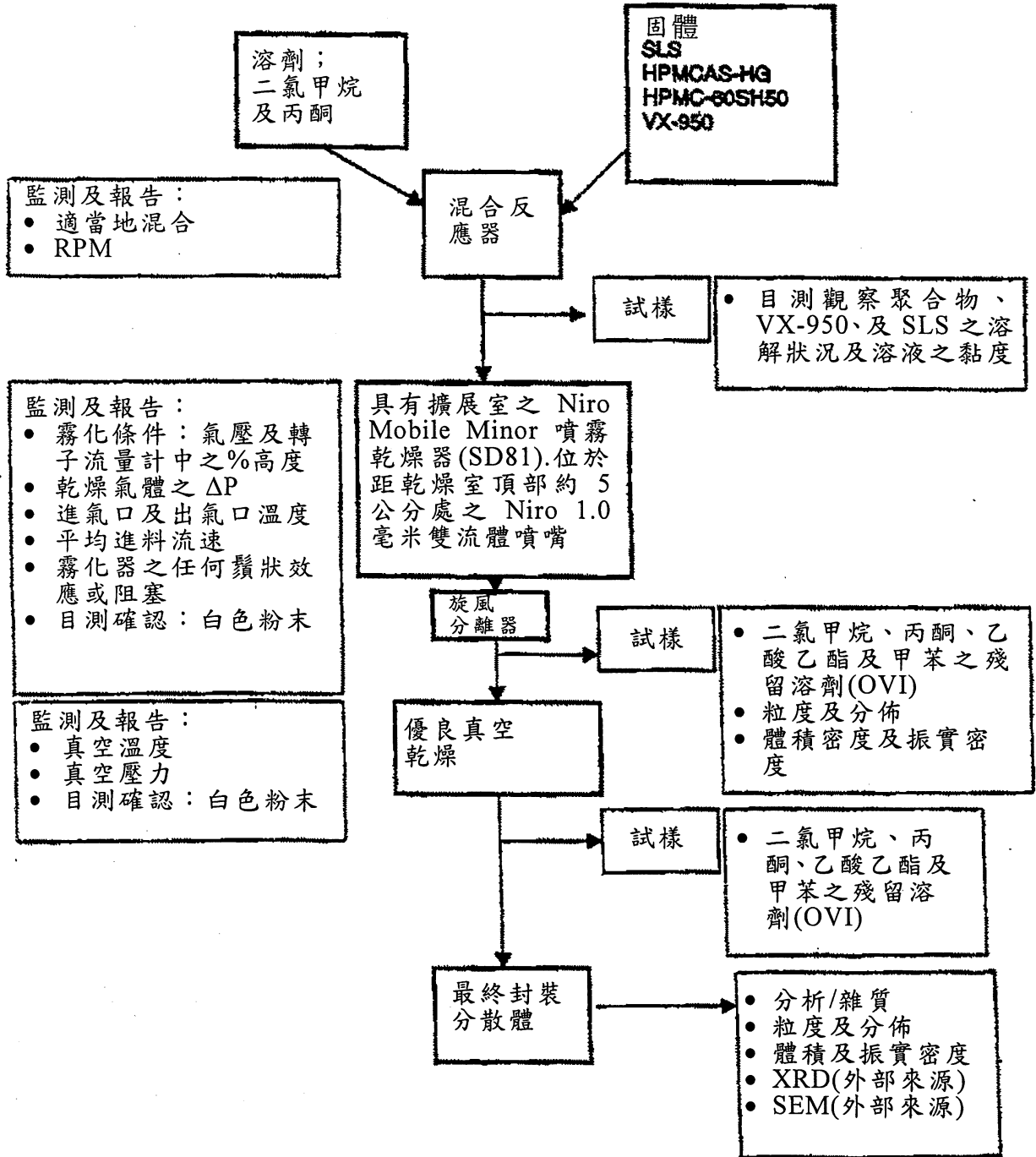


圖 1

噴霧乾燥製造過程之示意圖

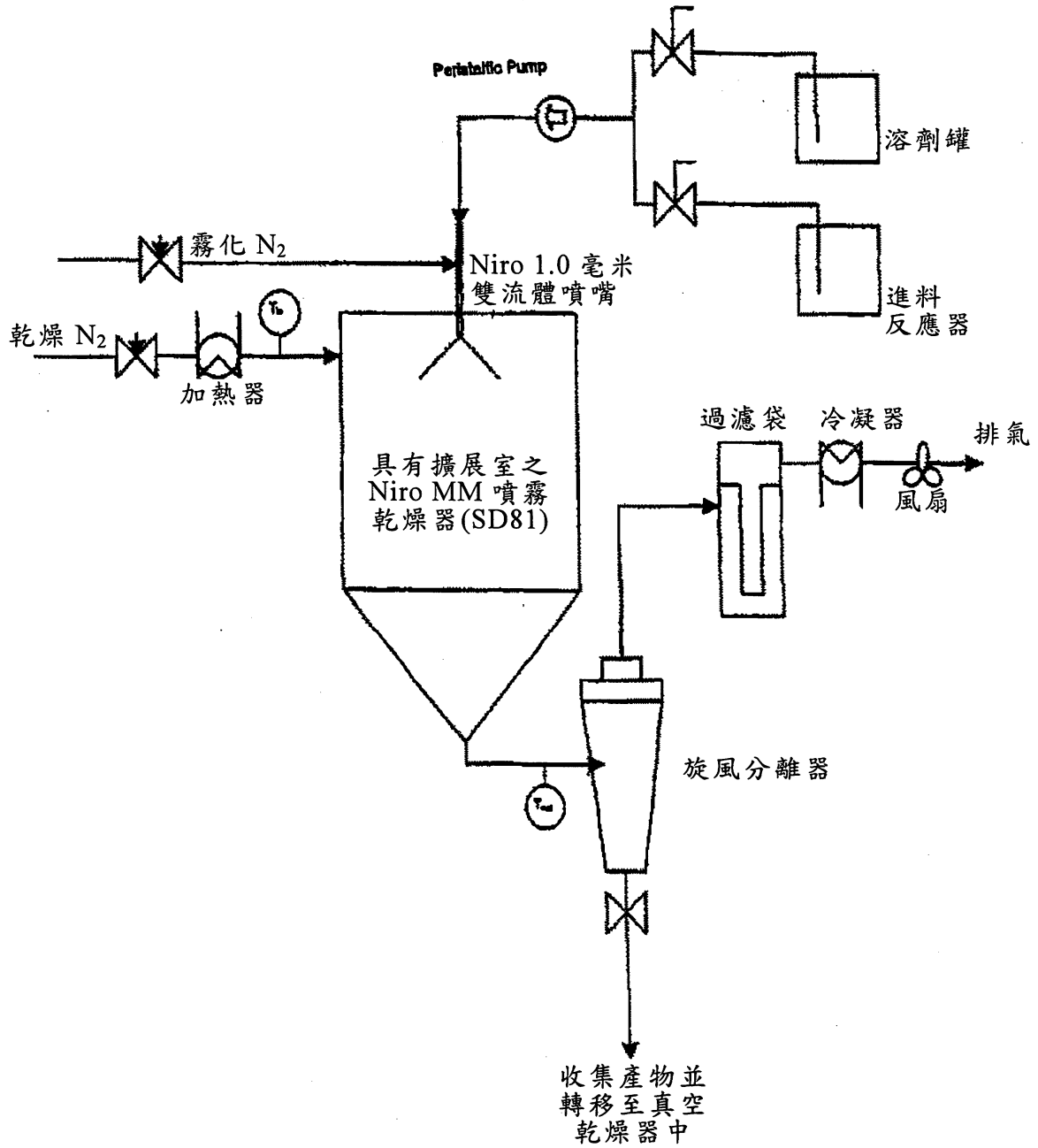


圖2

VX-950 固體分散體在 37.5°C 下禁食 SGF 中之溶解

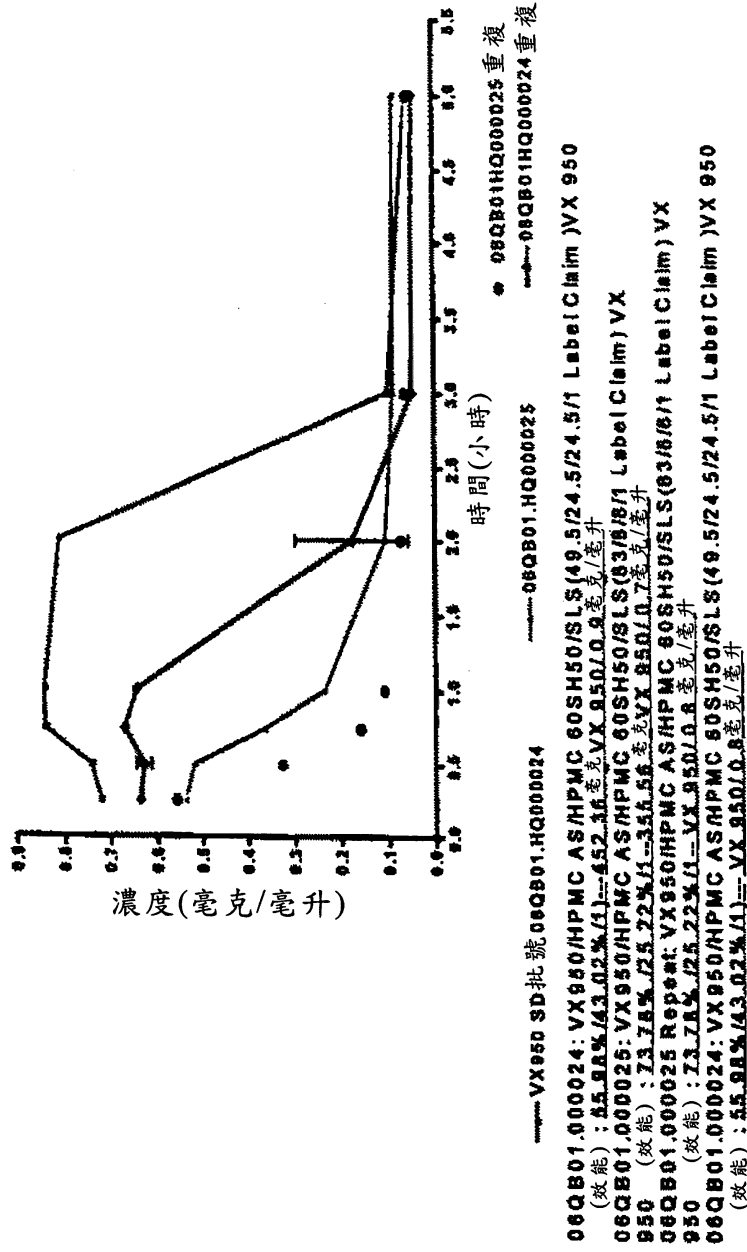


圖 3

VX-950 固體分散體在 37.5°C 下禁食 SGF 中之溶解

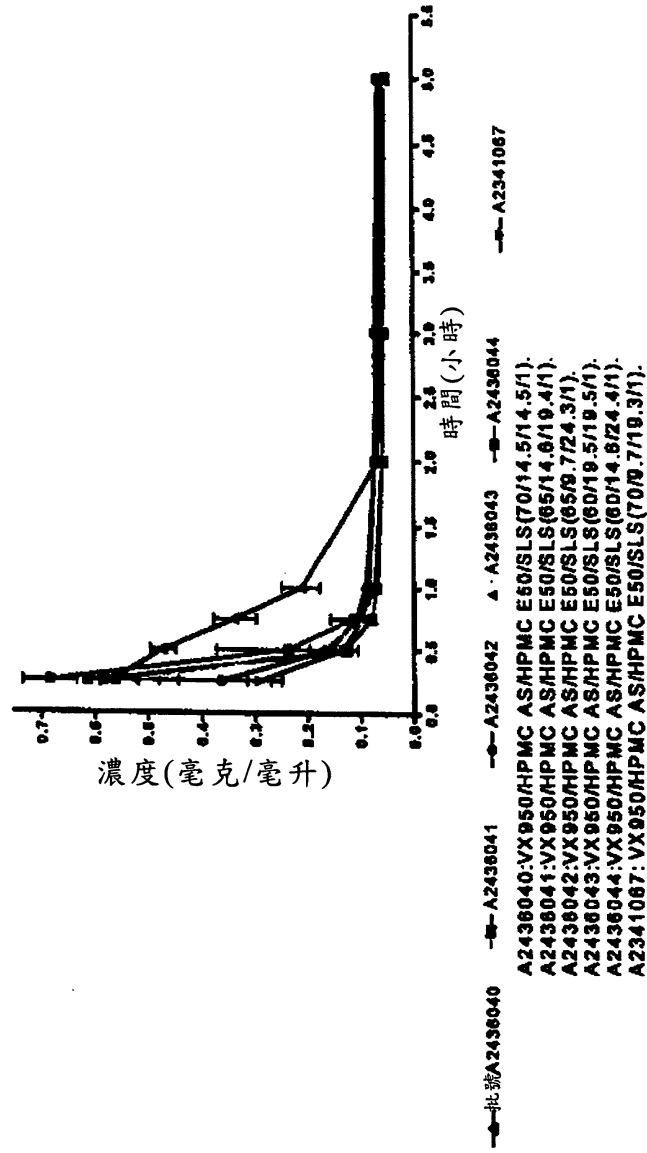


圖 4

VX-950 固體分散體在 37.5°C 下禁食 SGF 中之溶解

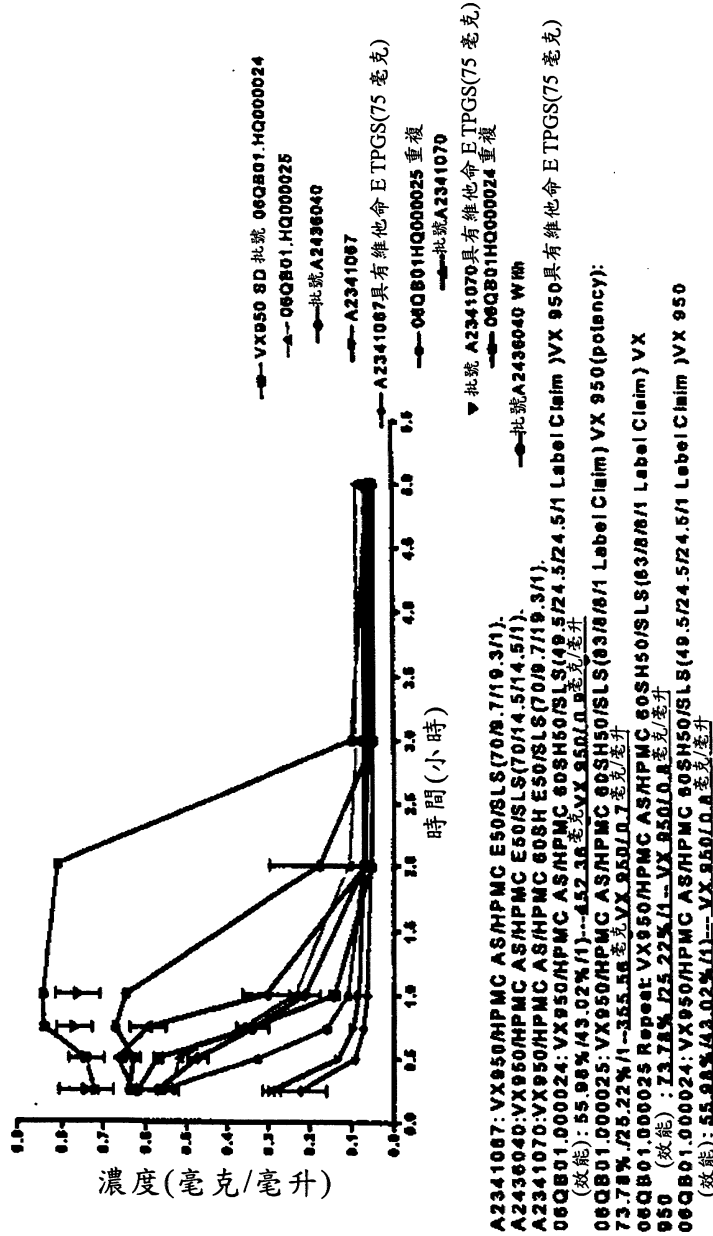


圖 5

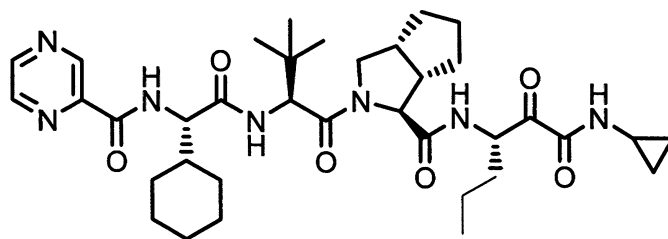
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



VX-950