

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) (2006.01)

※申請案號：95146501

A61K 31/7068

※申請日期：95.12.12

※IPC 分類：~~A61K~~ 47/30 (2006.01)

A 61k 9/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A 61k 9/50 (2006.01)

C型肝炎病毒(HCV)前藥調配物

HCV PRODRUG FORMULATION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 海辛 A 阿麥德
AHMED, HASHIM A.
2. 湯瑪士 維儂 艾佛列森
ALFREDSON, THOMAS VERNON
3. 康丹雷 畢魯達拉
BIRUDARAJ, KONDAMRAJ
4. 麥可 湯瑪士 布蘭鐸
BRANDL, MICHAEL THOMAS
5. 汪塔尼 法普雷迪
PHUAPRADIT, WANTANEE
6. 納福尼 哈格文達 夏
SHAH, NAVNIT HARGOVINDAS
7. 狄米崔歐 史戴芬尼迪
STEFANIDIS, DIMITRIOS

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 印度 INDIA
4. 加拿大 CANADA
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 加拿大 CANADA

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；2005年12月14日；60/750,146

2. 美國；2006年07月12日；60/830,594

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】

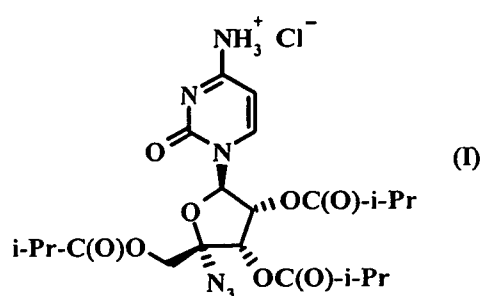
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

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。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含藉由熱熔融擠壓異丁酸(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基-2-酮基-2H-嘓啶-1-基)-2-疊氮基-3,4-雙-異丁醯氧基-四氫-呔喃-2-基甲基酯鹽酸鹽(I)及聚乙二醇(PEG)/聚丙二醇(PPG)嵌段共聚物而製備之固體懸浮液。



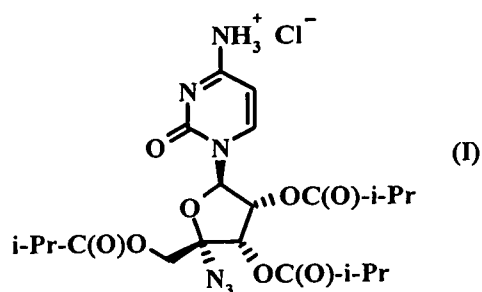
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有4'-疊氮基胞嘧啶核苷-2',3',5'-三-異丁酸酯鹽酸鹽(I)作為活性成份之新穎調配物及用於製備該調配物之方法。該組合物適用於治療C型肝炎病毒(HCV)。

【先前技術】

核苷衍生物常為有效抗病毒(例如HIV、HCV、單純疱疹(Herpes simplex)、CMV)及抗癌化學治療劑。不幸地，其效用常受兩個因素限制。第一，不良藥物動力學性質常限制核苷自腸道之吸收及核苷衍生物之細胞內濃度，且第二，次最佳物理性質限制可用以增強活性成份傳遞之調配物選項。

前藥(P. Etmayer等人，J. Med Chem. 2004 47(10):2393-2404; K. Beaumont等人，Curr. Drug Metab. 2003 4:461-485; H. Bundgaard, Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities in Design of Prodrugs, H. Bundgaard (編) Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985; G. M. Pauletti等人，Adv. Drug Deliv. Rev. 1997 27:235-256; R. J. Jones及N. Bischofberger, Antiviral Res. 1995 27:1-15; 及C. R. Wagner等人，Med. Res. Rev. 2000 20:417-45)提供一種改良藥物吸收之技術。前藥之典型實例包括具有連接至活性化合物之官能部分的生物學上不穩定之保護基團之化合物。在原核苷酸之設計中已利用糖部分上羥基的烷基化、

醃化或其他親脂性改質。該等原核苷酸可在活體內水解或去烷基化以產生活性化合物。

不幸地，許多其他適用之前藥顯示受限水溶性，其展現相當大之調配挑戰。對不良水溶性之傳統解決方法包括微粉化至較小粒徑及當可行時將中性化合物轉化成更具水溶性之鹽。

固體分散體提供具有不良水溶性之化合物之調配方法。已回顧用於醫藥調配物應用之固體分散體系統之效用。(W. L. Chiou 及 S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.* 1971 60(9):1281-1302; C. Leuner 及 J. Dressman, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000 50:47-60; A. T. M. Serajuddin, *J. Pharm. Sci.* 1999 88(10):1058-1066; A. Forster 等人, *Pharm. Technol. Eur.* 2002 14(10):27; J. Breitenbach, *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 2002:54:107-117; J. Breitenbach 及 M. Mägerlein, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* 2003 133:245-260 及 K. A. Coppens 等人, *Pharm. Technol.* 2006 30(1):62-70)。固體分散體系統包括共溶混合物、固體溶液及懸浮液、玻璃狀懸浮液及溶液、在結晶載體中之非晶形沉澱物。固體分散體係調配不良可溶性活性成份之便利且有效技術。固體溶液或懸浮液之崩解及分散產生有助於活性成份(AI)在胃腸(GI)道中的吸收之精細膠狀活性成份顆粒。

固體分散體可藉由熱熔融擠壓 AI 與載體之熔融混合物或藉由自 AI 與載體之溶液快速蒸發溶劑來製備。已將多種固

體載劑併入固體分散體中，包括聚乙二醇(PEG)、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙烯吡咯啉(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、羥丙基甲基纖維素(HMPC)、羥丙基纖維素(HPC)、羧甲基乙基纖維素(CMEC)、酞酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、脲及糖(例如甘露糖醇)(上文，Leuner)。雖然明確存在大量選項，但針對個別活性成份確定具有最佳性質之載體分子仍為重要任務。

灰黃黴素(griseofulvin)及PEG處於第一且最集中研究之固體分散體調配物中(上文，W. L. Chiou及S. Riegelman)。可獲得具有各種分子量之PEG且具有約2,000至6,000分子量之PEG具有用於製備具有灰黃黴素之固體分散體的最佳物理性質。灰黃黴素具有受限水溶性且藉由口服途徑極差吸收。灰黃黴素及PEG之固體分散體以Gris-PEG[®]市售。PEG並非優良界面活性劑，且將乳化劑(例如聚山梨糖醇酯80、聚乙烯十二烷基醚(Brij[®] 35)或十二烷基硫酸鈉)併入固體分散體中會增強溶解過程。針對其他藥物(包括奧沙西洋(oxazepam)(J. M. Gines等人，Int. J. Pharm. 1996 143:247-253)、吡羅昔康(piroxicam)(M. Fernandez等人，Int. J. Pharm. 1993 98:29-35)、唑地泮(zolpidem)(G. Trapani等人，Int. J. Pharm. 1999 184:121-130)、酮洛芬(ketoprofen)(M. V. Margarit及I. C. Rodriguez, Int. J. Pharm. 1994 108:101-107)、奧西洋(oxepam)(R. Jachowicz等人，Int. J. Pharm. 1993 99:321-325)、硝苯地平(nifedipine)(H. Suzuki等人，Chem. Pharm. Bull. 1997

45:1688-1693)、苯妥英(phenytoin)(R. Jachowicz, Int. J. Pharm. 1987 35:7-12)、非諾倍特(fenofibrate)(M. T. Sheu 等人, Int. J. Pharm. 1994 103:137-146)、潑尼龍(prednisolone)(R. Jachowicz, Int. J. Pharm. 1987 35:1-5)及格列苯脲(glyburide)(G. V. Betageri 等人, Int. J. Pharm. 1995 126:155-160))已觀測到藉由調配成 PEG 4000 中之固體分散體而增加釋放速率。

在 1997 年 12 月 31 日公開之 WO 97/49384 中, J. McGinity 及 F. Zhang 揭示包含治療化合物與高分子量聚(氧化乙烯)(PEO)之可擠壓熱熔融混合物(視情況含有聚乙二醇作為增塑劑)的醫藥調配物。本發明中利用之 PEO 具有介於 1,000,000 至 10,000,000 之間之分子量。繼而, 將此申請案頒予為美國專利第 6,488,963 號。

在 2004 年 12 月 16 日公開之美國公開案第 2004/0253314 號中, H.-U. Petereit 等人揭示包含活性醫藥成份及(甲基)丙烯酸酯共聚物(包含 40 至 75 重量%之自由基共聚之丙烯酸或甲基丙烯酸 C₁₋₄ 烷基酯)之熔融擠壓調配物。

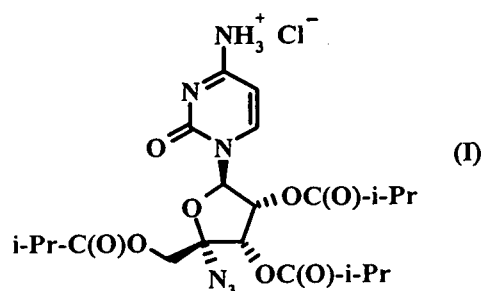
在 2005 年 3 月 3 日公開之美國公開案第 2005/0048112 號中, J. Breitenbach 等人揭示包含至少一種 HIV 蛋白酶抑制劑、至少一種醫藥學上可接受之水溶性聚合物及至少一種醫藥學上可接受之界面活性劑的固體分散體之固體醫藥劑型, 其中水溶性聚合物具有至少約 50°C 之 T_g (玻璃轉移溫度)。

在 2005 年 4 月 21 日公開之美國公開案第 2005/0044529 號

中，J. Rosenberg 等人揭示包含至少一種 HIV 蛋白酶抑制劑、至少一種醫藥學上可接受之水溶性聚合物及至少一種醫藥學上可接受之界面活性劑的固體分散體之固體醫藥劑型。

【發明內容】

本發明係關於包含藉由熱熔融擠壓異丁酸 (2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基-2-酮基-2H-嘧啶-1-基)-2-疊氮基-3,4-雙-異丁醯氧基-四氫-呋喃-2-基甲基酯鹽酸鹽 (I；本文亦稱為 4'-疊氮基胞嘧啶核苷-2',3',5'-三-異-丁酸酯鹽酸鹽) 及聚乙二醇 (PEG)/聚丙二醇 (PPG) 嵌段共聚物而製備之固體懸浮液的醫藥組合物。



本發明提供一種用於經口投與 4'-疊氮基胞嘧啶核苷-2',3',5'-三-異丁酸酯鹽酸鹽之醫藥組合物，其包含以組合物總重量計約 250 mg 至 500 mg 之 4'-疊氮基胞嘧啶核苷-2',3',5'-三-異丁酸酯鹽酸鹽 (I)。該化合物描述且主張於 2005 年 1 月 2 日頒予之美國專利 6,846,810。製備母體核苷之方法藉由 T. C. Connolly 等人描述於 2005 年 2 月 17 日公開之美國公開案 20050038240 中。

發現三醯化核苷 I 減少感染 C 型肝炎病毒 (HCV) 之患者之

病毒負荷。C型肝炎為全世界慢性肝病之主要原因。感染HCV之患者處於發展肝硬化及繼而肝細胞癌之危險中，且因此HCV為肝移植之主要適應症。雖然I可以結晶形式獲得，但其具有依賴於pH值之物理化學性質。此外，當暴露於水時該化合物易於形成凝膠且難以用水溶液處理。

雖然已報導在固體分散體調配物下具有受限水溶性的某些成功調配化合物，但各AI均具有獨特性質且優化特定AI之調配物仍為挑戰性經驗嘗試。需要有效分散活性成份以達成最佳釋放。熱熔融調配物需要活性成份及載劑以顯示足夠熱穩定性。含有AI之有機疊氮化合物的熱穩定性為重要關注對象。此外，病毒疾病之化學療法常需要高劑量以快速降低病毒負荷且避免有益於抗藥突變之病症。產生高濃度所需之劑型中活性成份之量較大，此進一步加劇溶解性問題且限制可另外使用之額外賦形劑之能力。

非晶形溶液及懸浮液成功之一原因在於內部存在親水性載體，且藥物促進活性成份變濕且潛在增加AI在顆粒周圍擴散層中之溶解性(上文，Forster)。發現乳化劑之併入有時改良固體溶液/懸浮液中化合物之濕潤特徵及溶解性。界面活性劑(諸如十二烷基硫酸鈉及吐溫(Tween)80)增強萘普生(naproxen)自PEG 4000、6000及20,000之釋放速率(上文，C. Leuner及J. Dressman)。

現已驚奇地發現聚乙二醇(PEG)/聚丙二醇(PPG)嵌段共聚物為I之固體懸浮液提供所需基質且提供與其他基質相比改良之生物可用性。本文提供之組合物為非晶形懸浮

液，其中嵌段共聚物為其中結晶I懸浮之非晶相。該組合物自熔點低於I熔點之嵌段共聚物製備且在製備過程中應維持擠壓機之加熱區在I與共聚物之熔點之間的溫度下。

如本文所用之術語“嵌段共聚物”係指包含兩個或兩個以上嵌段(區段)之不同均聚物的共聚物。術語均聚物係指包含單個單體之聚合物。嵌段共聚物可能存在多種變化，包括A-B架構之簡單二嵌段聚合物及A-B-A或A-B-C架構之三嵌段聚合物。泊洛沙姆(Poloxamer)(或Lutrol[®])係其中A區段為親水性聚乙二醇均聚物且B區段為疏水性聚丙二醇均聚物之A-B-A嵌段共聚物。泊洛沙姆可自BASF Corporation購得。視嵌段之相對尺寸而定，共聚物可為固體、液體或糊狀物。LUTROL[®]為泊洛沙姆之商標名。本文中術語泊洛沙姆及Lutrol可交替使用。泊洛沙姆188具有約8600之平均分子量、52°C-54°C之熔點及18-29之HLB(親水-親脂平衡)，且平均粒徑介於1微米至500微米之間。聚氧化乙烯單元表示約81%之分子量。泊洛沙姆188易溶於水中。在HCV前藥調配物中，嵌段共聚物限制暴露於引起不良AI膠凝的濕氣。其他可用以產生I固體分散體之固體載劑包括維生素E TPGS (Eastman Kodak)、Gelucire 44/14、Gelucire 50/13 (Gattefosse, NJ)、Solutol HS15、泊洛沙姆407、Lutrol F77、Cremophor RH40 (BASF, NJ)、蔗糖二棕櫚酸酯及蔗糖二硬脂酸酯(Croda, NJ)。

【實施方式】

在本發明之一實施例中，提供包含藉由熱熔融擠壓異丁

酸(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基-2-酮基-2H-嘓啶-1-基)-2-疊氮基-3,4-雙-異丁醯氧基-四氫-咪喃-2-基甲基酯鹽酸鹽(I)及PEG/PPG嵌段共聚物而製備之固體懸浮液之醫藥組合物。在本發明之另一實施例中，將該固體懸浮液與至少一種載劑、稀釋劑及/或賦形劑組合。

在本發明之另一實施例中，提供醫藥組合物，該醫藥組合物係為(I)與泊洛沙姆之固體懸浮液。在本發明之另一實施例中，醫藥組合物為與至少一種載劑、稀釋劑及/或賦形劑組合之(I)及泊洛沙姆之固體懸浮液。在本發明之另一實施例中，提供(I)及泊洛沙姆之固體懸浮液，其含於亦可含有額外載劑、稀釋劑及/或賦形劑之經壓縮錠劑或膠囊中。

在本發明之另一實施例中，提供含有(I)與泊洛沙姆188之固體懸浮液之醫藥組合物。在本發明之另一實施例中，提供含有(I)與泊洛沙姆188之固體懸浮液之醫藥組合物，其中固體懸浮液含有20-40重量%之泊洛沙姆188。

在本發明之另一實施例中，提供含有(I)與泊洛沙姆188之固體懸浮液之經壓縮錠劑，其含有微晶纖維素、甘露糖醇、交聯聚乙烯吡咯酮、膠狀二氧化矽、玉米澱粉(或滑石)、硬脂酸鎂。此外，經壓縮錠劑視情況可含有碳酸氫鈉、精胺酸或麥芽糊精且視情況藉由塗佈物質包圍。

在本發明之另一實施例中，提供含有(I)與泊洛沙姆188之固體懸浮液之經壓縮錠劑，其中固體懸浮液含有高達約540 mg I及約175至約260 mg泊洛沙姆188、約125 mg至約

225 mg微晶纖維素(Avicel[®] PH 101)、約70 mg至約125 mg甘露糖醇(Parteck[™] 200)、約90 mg至約150 mg交聯聚乙烯吡咯酮(Polyplasdone[®] XL)、約10 mg至約40 mg膠狀二氧化矽(Aerosil[®] 380)、約10 mg至約40 mg玉米澱粉(或滑石)、約10 mg至約25 mg硬脂酸鎂。該實施例中之錠劑視情況可經Opadry yellow 03K 12429塗佈。

在本發明之另一實施例中，提供含有(I)與泊洛沙姆188之固體懸浮液之經壓縮錠劑，其中固體懸浮液含有高達約537 mg I及約230 mg泊洛沙姆188、約175 mg微晶纖維素、約72 mg甘露糖醇、約120 mg交聯聚乙烯吡咯酮、約24 mg膠狀二氧化矽、約24 mg玉米澱粉(或滑石)及約18 mg硬脂酸鎂，且經壓縮錠劑視情況經Opadry yellow 03K 12429塗佈。

在本發明之另一實施例中，提供含有(I)與泊洛沙姆188之固體懸浮液之經壓縮錠劑，其中固體懸浮液含有高達約537 mg I及約179 mg泊洛沙姆188、約175 mg微晶纖維素、約123 mg甘露糖醇、約120 mg交聯聚乙烯吡咯酮、約24 mg膠狀二氧化矽、約24 mg玉米澱粉及約18 mg硬脂酸鎂，且經壓縮錠劑視情況經Opadry yellow 03K 12429塗佈。

在另一實施例中，提供含有I、泊洛沙姆及增塑劑之固體懸浮液之醫藥組合物。在該實施例中，增塑劑增加擠出物之可撓性、可加工性或伸張性。此外，增塑劑可減少熔體黏度且降低產物之彈性模數。增塑劑一般降低嵌段共聚

物之玻璃轉移溫度或軟化點以慮及擠壓過程中之更低加工溫度、更小擠壓機扭力及壓力。增塑劑亦通常降低熔融擠出物之黏度。根據本發明可使用之增塑劑之實例包括：三乙酸甘油酯、丙二醇、具有約200至約1,000分子量之聚乙二醇(例如PEG 4600)、酞酸二丁酯、癸二酸二丁酯、檸檬酸三乙酯、植物油及礦物油、脂肪酸、C₆₋₁₈脂肪酸之脂肪酸甘油酯(例如吐溫80)及其類似物。

在本發明之另一實施例中，提供一種用於製備I與PEG/PPG嵌段共聚物之固體懸浮液之方法，該方法包含下列步驟：(i)將固體混合於摻合器中；(ii)將所得固體混合物引入熱熔融擠壓機之加熱區中，其中加熱區之溫度在該嵌段共聚物之熔點以上及I熔點以下之範圍內；(iii)擠壓所得熔體；及(iv)研磨固體懸浮液至粒徑介於約20與約2000微米之間。在本發明之另一實施例中，將粒徑研磨至介於約100至約600微米之間。

在本發明之另一實施例中，提供包含I與泊洛沙姆188之固體懸浮液之醫藥組合物，其中固體懸浮液為介於約55與約70%(w/w)之間的I、約5至約12%甘露糖醇、約13至約16%微晶纖維素、約8至約12%交聯聚乙烯吡咯酮、約1至約3%膠狀二氧化矽、約1至約3%玉米澱粉(滑石)及約1至約2%硬脂酸鎂。

在本發明之一實施例中，將固體懸浮液與載劑、稀釋劑及賦形劑一起併入經壓縮錠劑中。將賦形劑與固體懸浮液一起併入其中以給予所需性質。通常包括於經壓縮錠劑調

配物中的適用賦形劑包括黏合劑、界面活性劑、稀釋劑、壓縮助劑、崩解劑、防黏劑、穩定劑、抗氧化劑、著色劑、濕潤劑及潤滑劑。已證明適用之載劑、稀釋劑及賦形劑在醫藥技術中為吾人所熟知且描述於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E. W. Martin 編輯, Mack Publishing Company, 第 19 版, Easton, Pennsylvania 中。為達成若干目的, 甚至可在同一調配物內使用多種成份, 且在不偏離本發明之精神下可替換或改變本文所包括之賦形劑及稀釋劑。

視情況塗佈含有固體懸浮液之錠劑。薄膜塗層可進一步含有其他塗佈賦形劑, 諸如遮光劑、顏料、著色劑及其類似物。在此項技術內考慮該等物質之選擇及待利用之量。

如本文所用之術語賦形劑係指向調配物賦予令人滿意之加工及壓縮特徵或向完成之錠劑賦予所需物理特徵的惰性物質。

稀釋劑係為調節體積以產生用於實施壓縮之尺寸而添加的惰性成份。普通稀釋劑包括磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、纖維素、高嶺土、甘露糖醇、氯化鈉澱粉及粉末狀糖。足量稀釋劑(諸如甘露糖醇、乳糖、山梨糖醇、蔗糖及肌醇)有助於錠劑之崩解且常用於可咀嚼錠劑中。已使用微晶纖維素(AVICEL[®])作為直接壓縮配方中之賦形劑。

添加黏合劑至粉末中以向粉末賦予黏著品質, 從而使經壓縮錠劑保持其完整。通常用作黏合劑之物質包括澱粉、明膠及糖(諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖)。天

然及合成膠(包括阿拉伯膠、海藻酸鈉、潘沃膠(panwar gum)、哥地膠(ghatti gum)、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、乙基纖維素)亦已在某些調配物中用作黏合劑。

使用潤滑劑以防止錠劑物質黏著至沖模及衝壓機之表面。常用潤滑劑包括滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油及PEG。水溶性潤滑劑包括苯甲酸鈉、苯甲酸鈉與乙酸鈉之混合物、氯化鈉、白胺酸及卡波蠟4000(Carbowax 4000)。

併有助流劑以改良錠劑粉末之流動特徵。膠狀二氧化矽(AEROSIL[®])為常見助流劑。滑石可用作組合之潤滑劑/助流劑。

崩解劑係為促進投藥後分解或崩解而添加之物質或物質混合物。經乾燥及粉末狀玉米澱粉或馬鈴薯澱粉為通用崩解劑。其對水具有高的親和性且當潮濕時膨脹，從而導致錠劑破裂。稱作超崩解劑之一組物質包括交聯羧甲纖維素(交聯纖維素)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(交聯聚合物)及羥基乙酸澱粉鈉(交聯澱粉)。交聯聚乙烯吡咯啉酮(POLYPLASDONE[®])為不溶但可快速膨脹之合成交聯N-乙基-吡咯啉酮均聚物。

以下實例說明在本發明範疇內之化合物之製備及生物學評估。提供該等實例及隨後製備以使熟習此項技術者更清晰瞭解且實施本發明。不應認為其限制本發明之範疇，而僅為其例示及代表。熟練藥劑師應知曉可交替使用之賦形

劑、稀釋劑及載劑且該等改變不偏離本發明之精神。

實例 1

以下組成表示以重量%計之調配物。

成份	組成(w/w)
4'-疊氮基胞嘧啶核苷-2',3',5'-三異丁酸酯HCl (I)	44.73%
泊洛沙姆188	19.18%
微晶纖維素	14.59%
甘露糖醇	6.00%
交聯聚乙烯吡咯酮	10.00%
膠狀二氧化矽	2.00%
玉米澱粉	2.00%
硬脂酸鎂	1.50%

熟習此項技術者應認識到藉由用額外稀釋劑替代某些AI可易於改變I之量以產生不同強度之錠劑或膠囊，且改變I或I之固體分散體之量並不偏離本發明之精神。

將活性成份I與泊洛沙姆188及視情況增塑劑混合於摻合器中。將經摻合之固體饋入Leistritz雙螺桿擠壓機中。將加熱區調節至45、65、65、65、65、70、75及80°C。使區溫變化保持在±5°C。該等條件足以熔融泊洛沙姆及賦形劑而不熔融I。以100±30轉/分鐘操作雙螺桿且使粉末流動速率在5與20 g/min之間，較佳在10與15 g/min之間。在該等條件下，聚合物熔融且在活性成份周圍形成均勻塗層。在雙襯裏聚乙烯容器中，於室溫(15至30°C)下收集擠出物。使經擠壓之物質經過Fitz研磨機且將經研磨之物質與AVICEL PH101、甘露糖醇、POLYPLASDONE XL及玉米澱粉(視情況用滑石替代玉米澱粉)摻合。最終將硬脂酸鎂

添加至經摻合之物質中。研磨粒徑至介於100與2000微米之間的粒徑。將所得混合物饋入製錠機中且壓縮成核。

塗佈懸浮液可藉由組合Opadry與純水且混合45 min直至Opadry完全分散來製備。將核置於穿孔塗佈盤中且在間歇攪動下用 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之入口空氣加熱，直至廢氣達到 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。此後，將入口溫度增加至 $60\pm 5^{\circ}\text{C}$ 且使用經校正以塗佈25 mg薄膜塗層(以每片錠劑乾重量計)之空氣噴霧系統使核經連續攪拌之塗佈懸浮液塗佈。藉由輕搖來乾燥經塗佈之錠劑直至水分含量少於2%，此後將錠劑冷卻至室溫且儲存在密封雙聚乙烯襯裏容器中。

實例 2

製備以下組合物：

成份	組成	
	實例2a	實例2b
4'-疊氮基胞嘧啶核苷-2',3',5'-三異丁酸酯HCl	536.80 mg	536.80 mg
泊洛沙姆188	230.11 mg	179.00 mg
AVICEL PH 101	175.09 mg	--
AVICEL PH 102	--	175.00 mg
PARTECK 200	72.00 mg	123.20 mg
POLYPLASDONE XL	120.00 mg	120.00 mg
AEROSIL 80	24.00 mg	24.00 mg
玉米澱粉	24.00 mg	24.00 mg
硬脂酸鎂	18.00 mg	18.00 mg
核重量	1200.0 mg	1200.0 mg
薄膜塗層組合物		
Opadry Yellow 03K 12429	35.00 mg	
純水	183.75 mg	
薄膜塗層重量	35.00 mg	
總的經薄膜塗佈之錠劑重量	1235.0 mg	

以上描述或以下申請專利範圍中揭示之特徵以特定形式表示或根據用於實施所揭示功能之方式或用於獲得所揭示

結果之方法或過程來表示，其在適當時可單獨或以該等特徵之任一組合來用於以不同形式實現本發明。

為達成清楚及瞭解之目的，已藉助於說明及實例相當詳細地描述以上本發明。對熟習此項技術者而言，明顯可在隨附申請專利範圍之範疇內實施改變及修改。因此，應瞭解以上描述旨在說明而非限制。因此，本發明之範疇不應參考以上描述來決定，而應參考隨附申請專利範圍以及該等申請專利範圍所授予之等同物的全部範疇來決定。

本申請案所引用之所有專利、專利申請案及公開案均以全文引用的方式併入本文以達成所有目的，其併入程度與各個別專利、專利申請案或公開案個別所表示之程度相同。

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含藉由熱熔融擠壓異丁酸(2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基-2-酮基-2H-嘓啶-1-基)-2-疊氮基-3,4-雙-異丁醯氧基-四氫-咪喃-2-基甲基酯鹽酸鹽(I)及聚乙二醇(PEG)/聚丙二醇(PPG)嵌段共聚物而製備之固體懸浮液。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含至少一種稀釋劑、載劑及/或賦形劑。
3. 如請求項1之醫藥組合物，其中該PEG/PPG嵌段共聚物為泊洛沙姆(poloxamer)。
4. 如請求項3之醫藥組合物，其進一步包含至少一種稀釋劑、載劑及/或賦形劑。
5. 如請求項3之醫藥組合物，其中該組合物含於膠囊或經壓縮錠劑中，且該錠劑或該膠囊視情況含有一或多種載劑、稀釋劑及/或賦形劑。
6. 如請求項5之醫藥組合物，其中該固體懸浮液包含I及泊洛沙姆188。
7. 如請求項6之醫藥組合物，其中該固體懸浮液為20-40% (重量/重量)泊洛沙姆188。
8. 如請求項7之醫藥組合物，其中該固體懸浮液含於經壓縮錠劑中，該錠劑視情況進一步包含一或多種選自由下列各物組成之群之賦形劑：微晶纖維素、甘露糖醇、交聯聚乙烯吡咯酮、膠狀二氧化矽、玉米澱粉(或滑石)、硬脂酸鎂、碳酸氫鈉、精胺酸、麥芽糊精及塗佈物質。

9. 如請求項8之醫藥組合物，其中該經壓縮錠劑包含：

成份	量
化合物I	540 mg
泊洛沙姆188	175 mg至260 mg
微晶纖維素(AVICEL PH 101)	125 mg至225 mg
甘露糖醇	70 mg至125 mg
交聯聚乙烯吡咯酮(crospovidone)	90 mg至150 mg
膠狀二氧化矽(AEROSIL 380)	10 mg至40 mg
玉米澱粉或滑石	10 mg至40 mg
硬脂酸鎂	10 mg至25 mg

其中該經壓縮錠劑視情況經Opadry yellow 03K 12429塗佈。

10. 如請求項9之醫藥組合物，其包含：

成份	量
化合物I	537 mg
泊洛沙姆188	230 mg
微晶纖維素	175 mg
甘露糖醇	72 mg
交聯聚乙烯吡咯酮(crospovidone)	120 mg
膠狀二氧化矽	24 mg
玉米澱粉或滑石	24 mg
硬脂酸鎂	18 mg

其中該經壓縮錠劑視情況經Opadry yellow 03K 12429塗佈。

11. 如請求項9之醫藥組合物，其包含：

成份	量
化合物I	537 mg
泊洛沙姆188	179 mg
微晶纖維素	175 mg
甘露糖醇	123 mg
交聯聚乙烯吡咯酮(crospovidone)	120 mg
膠狀二氧化矽	24 mg
玉米澱粉或滑石	24 mg
硬脂酸鎂	18 mg

其中該經壓縮錠劑視情況經Opadry yellow 03K 12429塗佈。

12. 一種醫藥組合物，其包含藉由熱熔融擠壓I、泊洛沙姆188及增塑劑而製備之固體懸浮液。

13. 一種用於製備I與PEG/PPG嵌段共聚物之固體懸浮液之方法，該方法包含以下步驟：

(i) 將該等固體混合於摻合器中；

(ii) 將所得固體混合物引入熱熔融擠壓機之加熱區中，其中該加熱區之溫度在於該嵌段共聚物之熔點以上與I之熔點以下的範圍；

(iii) 擠壓所得熔體；及

(iv) 將該固體懸浮液研磨至粒徑介於20與2000微米之間。

14. 如請求項13之方法，其中將該固體懸浮液研磨至100與600微米之間。