



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103272234 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 04

(21) 申请号 201310158903. 8

(22) 申请日 2007. 03. 19

(30) 优先权数据

60/784, 275 2006. 03. 20 US

60/871, 692 2006. 12. 22 US

(62) 分案原申请数据

200780018279. 4 2007. 03. 19

(71) 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 K·J·贝托弗 J·P·卡特斯特拉

F·盖斯帕

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁泉

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006. 01)

A61K 38/08 (2006. 01)

权利要求书5页 说明书28页 附图5页

(54) 发明名称

药物组合物

(57) 摘要

本发明是药物组合物。描述了喷雾干燥的方法。

1. 喷雾干燥药物的方法,该方法包括,形成或提供药物在溶剂系统中的混合物,所述溶剂系统包含溶剂或组分的组合,其中至少一种溶剂是非挥发性溶剂,以形成药物和溶剂的混合物,并喷雾干燥该混合物,以得到无定形药物产品,条件是,所述药物不是 N-[2,4-二(1,1-二甲基乙基)-5-羟苯基]-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酰胺。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述混合物包含溶液或悬浮液。

3. 权利要求 1 的方法,其中所述药物是小分子药物,例如分子量小于约 1000 道尔顿的药物。

4. 权利要求 1 的方法,其中所述药物是难溶的药物。

5. 权利要求 1 的方法,其中所述药物选自下述分类之一:镇痛药,抗炎药,抗蠕虫药,抗心律不齐药,抗菌剂,抗病毒剂,抗凝血剂,抗抑郁药,抗糖尿病药,抗癫痫剂,抗真菌剂,抗痛风剂,抗高血压剂,抗疟药,抗偏头痛药,抗毒蕈碱剂,抗肿瘤药,勃起机能障碍改良剂,免疫抑制剂,抗原虫剂,抗甲状腺剂,抗焦虑药,镇静药,安眠药,神经镇静药, β -阻滞剂,心肌收缩药,皮质类固醇,利尿剂,抗帕金森综合征药,胃肠药,组胺受体拮抗剂,角质层分离剂,血脂调节药,抗心绞痛药,Cox-2 抑制剂,白三烯抑制剂,大环内酯类,肌肉松弛药,营养剂,阿片样镇痛药,蛋白酶抑制剂,性激素,兴奋剂,肌肉松弛药,抗骨质疏松剂,减肥药,认知增强药,抗尿失禁药,营养油,抗良性前列腺肥大剂,必需脂肪酸,或非必需脂肪酸。

6. 权利要求 1 的方法,其中所述药物包含抗病毒剂。

7. 权利要求 6 的方法,其中所述抗病毒剂用于治疗丙型肝炎(HepC)。

8. 权利要求 7 的方法,其中所述抗病毒剂包含 HepC 蛋白酶抑制剂。

9. 权利要求 8 的方法,其中所述 HepC 蛋白酶抑制剂包含 VX-950。

10. 权利要求 1 的方法,其中所述溶剂系统包含含有至少一种非挥发性溶剂的组分的组合。

11. 权利要求 10 的方法,其中所述组分的组合包含挥发性溶剂和非挥发性溶剂。

12. 权利要求 11 的方法,其中所述挥发性溶剂包含二氯甲烷、丙酮、氯仿或 THF。

13. 权利要求 11 的方法,其中所述非挥发性溶剂包含冰醋酸、DMSO、DMF 或水。

14. 权利要求 11 的方法,其中所述非挥发性溶剂以约 0.1% 至约 20% (按重量计) 的量存在。

15. 权利要求 11 的方法,其中所述溶剂系统包含挥发性溶剂与非挥发性溶剂的组合。

16. 权利要求 15 的方法,其中所述挥发性溶剂包含二氯甲烷和丙酮。

17. 权利要求 15 的方法,其中所述非挥发性溶剂包含冰醋酸。

18. 权利要求 15 的方法,其中所述溶剂系统包含二氯甲烷、丙酮和冰醋酸。

19. 权利要求 18 的方法,其中所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 冰醋酸。

20. 权利要求 15 的方法,其中所述非挥发性溶剂包含水。

21. 权利要求 15 的方法,其中所述溶剂系统包含二氯甲烷、丙酮和水。

22. 权利要求 21 的方法,其中所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 水。

23. 权利要求 1 的方法,其中所述溶剂系统包含冰醋酸。

24. 权利要求 1 的方法,其中所述溶剂系统包含水。

25. 权利要求 1 的方法,其中所述混合物包含表面活性剂。
26. 权利要求 25 的方法,其中所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠(SLS)或维生素 E 或其衍生物。
27. 形成包含药物和一种或多种聚合物的固体分散物的方法,该方法包括,形成或提供所述药物和一种或多种聚合物在溶剂或溶剂组合中的混合物,其中至少一种溶剂是非挥发性溶剂,以形成所述药物、一种或多种聚合物和溶剂的混合物;并喷雾干燥该混合物,以得到固体分散物。
28. 权利要求 27 的方法,其中所述混合物是溶液或悬浮液。
29. 权利要求 27 的方法,其中所述固体分散物是无定形固体分散物。
30. 权利要求 27 的方法,其中所述混合物包含一种或多种水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。
31. 权利要求 30 的方法,其中所述水溶性或部分水溶性聚合物是纤维素衍生物;乙基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);聚乙二醇(PEG);聚乙烯醇(PVA);丙烯酸酯;或环糊精或它们的共聚物和衍生物。
32. 权利要求 30 的方法,其中所述水溶性或部分水溶性聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。
33. 权利要求 27 的方法,其中所述混合物包含 pH- 依赖性肠溶性聚合物。
34. 权利要求 33 的方法,其中所述 pH- 依赖性肠溶性聚合物是纤维素衍生物;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS);羧甲基纤维素(CMC)或其盐;纤维素乙酸苯三酸酯(CAT);羟丙基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(HPCAP);羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(HPMCAP);甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(MCAP);或聚甲基丙烯酸酯。
35. 权利要求 34 的方法,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)。
36. 权利要求 27 的方法,其中所述混合物包含不溶性交联聚合物。
37. 权利要求 27 的方法,其中所述混合物包含聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。
38. 权利要求 27 的方法,其中所述混合物包含 2 种或多种聚合物的混合物。
39. 权利要求 38 的方法,其中所述 2 种或多种聚合物的混合物包含 2 种纤维质聚合物。
40. 权利要求 39 的方法,其中所述 2 种或多种聚合物的混合物包含 HPMC 和 HPMCAS。
41. 权利要求 27 的方法,其中所述一种或多种聚合物以约 30% 至约 70% (按重量计)的量存在于固体分散物中。
42. 权利要求 27 的方法,其中所述药物是小分子药物,例如分子量小于约 1000 道尔顿的药物。
43. 权利要求 27 的方法,其中所述药物是难溶的药物。
44. 权利要求 27 的方法,其中所述药物选自下述分类之一:镇痛药,抗炎药,抗蠕虫药,抗心律不齐药,抗菌剂,抗病毒剂,抗凝血剂,抗抑郁药,抗糖尿病药,抗癫痫剂,抗真菌剂,抗痛风剂,抗高血压剂,抗疟药,抗偏头痛药,抗毒蕈碱剂,抗肿瘤药,勃起机能障碍改良剂,免疫抑制剂,抗原虫剂,抗甲状腺剂,抗焦虑药,镇静药,安眠药,神经镇静药, β -阻滞剂,心肌收缩药,皮质类固醇,利尿剂,抗帕金森综合征药,胃肠剂,组胺受体拮抗剂,角质层分离

剂, 血脂调节药, 抗心绞痛药, Cox-2 抑制剂, 白三烯抑制剂, 大环内酯类, 肌肉松弛药, 营养剂, 阿片样镇痛药, 蛋白酶抑制剂, 性激素, 兴奋剂, 肌肉松弛药, 抗骨质疏松剂, 减肥药, 认知增强药, 抗尿失禁药, 营养油, 抗良性前列腺肥大剂, 必需脂肪酸, 或非必需脂肪酸。

45. 权利要求 27 的方法, 其中所述药物包含抗病毒剂。

46. 权利要求 45 的方法, 其中所述抗病毒剂用于治疗丙型肝炎 (HepC)。

47. 权利要求 46 的方法, 其中所述抗病毒剂包含 HepC 蛋白酶抑制剂。

48. 权利要求 47 的方法, 其中所述 HepC 蛋白酶抑制剂包含 VX-950。

49. 权利要求 27 的方法, 其中所述溶剂或溶剂组合包含含有至少一种非挥发性溶剂的组分的组合。

50. 权利要求 49 的方法, 其中所述组分的组合包含挥发性溶剂和非挥发性溶剂。

51. 权利要求 50 的方法, 其中所述挥发性溶剂包含二氯甲烷、丙酮、氯仿或 THF。

52. 权利要求 50 的方法, 其中所述非挥发性溶剂包含冰醋酸、DMSO、DMF 或水。

53. 权利要求 50 的方法, 其中所述非挥发性溶剂以约 0.1% 至约 20% (按重量计) 的量存在。

54. 权利要求 50 的方法, 其中所述溶剂系统包含挥发性溶剂与非挥发性溶剂的组合。

55. 权利要求 54 的方法, 其中所述挥发性溶剂包含二氯甲烷和丙酮。

56. 权利要求 54 的方法, 其中所述非挥发性溶剂包含冰醋酸。

57. 权利要求 54 的方法, 其中所述溶剂或溶剂组合包含二氯甲烷、丙酮和冰醋酸。

58. 权利要求 57 的方法, 其中所述溶剂或溶剂组合包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷, 约 20% 至约 35% 丙酮, 和约 0.1% 至约 15% 冰醋酸。

59. 权利要求 54 的方法, 其中所述非挥发性溶剂包含水。

60. 权利要求 54 的方法, 其中所述溶剂或溶剂组合包含二氯甲烷、丙酮和水。

61. 权利要求 60 的方法, 其中所述溶剂或溶剂组合包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷, 约 20% 至约 35% 丙酮, 和约 0.1% 至约 15% 水。

62. 权利要求 27 的方法, 其中所述溶剂或溶剂组合包含冰醋酸。

63. 权利要求 27 的方法, 其中所述溶剂或溶剂组合包含水。

64. 权利要求 27 的方法, 其中所述混合物包含表面活性剂。

65. 权利要求 64 的方法, 其中所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠 (SLS) 或维生素 E 或其衍生物。

66. 一种方法, 其包括

a) 形成或提供水难溶性药物、一种或多种聚合物、和包含至少一种非挥发性溶剂的溶剂系统的混合物; 和

b) 喷雾干燥该混合物, 以形成包含水难溶性药物的固体分散物, 以得到所述药物的固体分散物。

67. 权利要求 66 的方法, 其中所述一种或多种聚合物包含一种或多种水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。

68. 权利要求 67 的方法, 其中所述水溶性或部分水溶性聚合物是纤维素衍生物; 乙基纤维素; 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP); 聚乙二醇 (PEG); 聚乙烯醇 (PVA); 丙烯酸酯; 或环糊精或它们的共聚物和衍生物。

69. 权利要求 67 的方法,其中所述水溶性或部分水溶性聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

70. 权利要求 66 的方法,其中所述一种或多种聚合物包含 pH- 依赖性肠溶性聚合物。

71. 权利要求 70 的方法,其中所述 pH- 依赖性肠溶性聚合物是纤维素衍生物;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS);羧甲基纤维素(CMC)或其盐;纤维素乙酸苯三酸酯(CAT);羟丙基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(HPCAP);羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(HPMCAP);甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(MCAP);或聚甲基丙烯酸酯。

72. 权利要求 71 的方法,其中所述聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)。

73. 权利要求 66 的方法,其中所述一种或多种聚合物包含不溶性交联聚合物。

74. 权利要求 66 的方法,其中所述一种或多种聚合物包含聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

75. 权利要求 66 的方法,其中所述混合物包含 2 种或多种聚合物的混合物。

76. 权利要求 75 的方法,其中所述 2 种或多种聚合物的混合物包含 2 种纤维质聚合物。

77. 权利要求 76 的方法,其中所述 2 种或多种聚合物的混合物包含 HPMC 和 HPMCAS。

78. 权利要求 66 的方法,其中所述一种或多种聚合物以约 30% 至约 90% (按重量计)的量存在于固体分散物中。

79. 权利要求 66 的方法,其中所述药物是小分子药物,例如分子量小于约 1000 道尔顿的药物。

80. 权利要求 66 的方法,其中所述药物选自下述分类之一:镇痛药,抗炎药,抗蠕虫药,抗心律不齐药,抗菌剂,抗病毒剂,抗凝血剂,抗抑郁药,抗糖尿病药,抗癫痫剂,抗真菌剂,抗痛风剂,抗高血压剂,抗疟药,抗偏头痛药,抗毒蕈碱剂,抗肿瘤药,勃起机能障碍改良剂,免疫抑制剂,抗原虫剂,抗甲状腺剂,抗焦虑药,镇静药,安眠药,神经镇静药, β -阻滞剂,心肌收缩药,皮质类固醇,利尿剂,抗帕金森综合征药,胃肠剂,组胺受体拮抗剂,角质层分离剂,血脂调节药,抗心绞痛药,Cox-2 抑制剂,白三烯抑制剂,大环内酯类,肌肉松弛药,营养剂,阿片样镇痛药,蛋白酶抑制剂,性激素,兴奋剂,肌肉松弛药,抗骨质疏松剂,减肥药,认知增强药,抗尿失禁药,营养油,抗良性前列腺肥大剂,必需脂肪酸,或非必需脂肪酸。

81. 权利要求 66 的方法,其中所述药物包含抗病毒剂。

82. 权利要求 81 的方法,其中所述抗病毒剂用于治疗丙型肝炎(HepC)。

83. 权利要求 82 的方法,其中所述抗病毒剂包含 HepC 蛋白酶抑制剂。

84. 权利要求 83 的方法,其中所述 HepC 蛋白酶抑制剂包含 VX-950。

85. 权利要求 66 的方法,其中所述溶剂系统包含含有至少一种非挥发性溶剂的组分的组合。

86. 权利要求 85 的方法,其中所述溶剂系统包含挥发性的溶剂和非挥发性溶剂。

87. 权利要求 86 的方法,其中所述挥发性溶剂包含二氯甲烷、丙酮、氯仿或 THF。

88. 权利要求 86 的方法,其中所述非挥发性溶剂包含冰醋酸、DMSO、DMF 或水。

89. 权利要求 86 的方法,其中所述非挥发性溶剂以约 0.1% 至约 20% (按重量计)的量存在。

90. 权利要求 86 的方法,其中所述溶剂系统包含挥发性溶剂与非挥发性溶剂的组合。

91. 权利要求 90 的方法,其中所述挥发性溶剂包含二氯甲烷和丙酮。
92. 权利要求 91 的方法,其中所述溶剂系统包含重量百分比为约 75:24:1 的二氯甲烷:丙酮:非挥发性溶剂。
93. 权利要求 90 的方法,其中所述非挥发性溶剂包含冰醋酸。
94. 权利要求 90 的方法,其中所述溶剂系统包含二氯甲烷、丙酮和冰醋酸。
95. 权利要求 94 的方法,其中所述溶剂系统包含约 40%至约 80%二氯甲烷,约 20%至约 35%丙酮,和约 0.1%至约 15%冰醋酸。
96. 权利要求 90 的方法,其中所述非挥发性溶剂包含水。
97. 权利要求 90 的方法,其中所述溶剂或溶剂组合包含二氯甲烷、丙酮和水。
98. 权利要求 97 的方法,其中所述溶剂或溶剂组合包含约 40%至约 80%二氯甲烷,约 20%至约 35%丙酮,和约 0.1%至约 15%水。
99. 权利要求 66 的方法,其中所述溶剂或溶剂组合包含冰醋酸。
100. 权利要求 66 的方法,其中所述溶剂或溶剂组合包含水。
101. 权利要求 66 的方法,其中所述混合物包含表面活性剂。
102. 权利要求 101 的方法,其中所述表面活性剂包含月桂基硫酸钠(SLS)或维生素 E 或其衍生物。
103. 一种制备 VX-950 的固体分散物的方法,该方法包含:
 - a) 形成或提供 VX-950、纤维质聚合物和溶剂的溶液,其中所述溶剂包含至少一种非挥发性溶剂组分;
 - b) 喷雾干燥该混合物,以形成包含 VX-950 和所述纤维质聚合物的固体无定形分散物。
104. 一种制备 VX-950 的固体分散物的方法,该方法包含:
 - a) 形成或提供 VX-950、至少一种纤维质聚合物和溶剂的混合物,其中所述溶剂包含冰醋酸;和
 - b) 喷雾干燥该混合物,以形成包含 VX-950 的固体分散物。
105. 一种制备 VX-950 的固体分散物的方法,该方法包含:
 - a) 形成或提供 VX-950、至少一种纤维质聚合物和溶剂的混合物,其中所述溶剂包含水;和
 - b) 喷雾干燥该混合物,以形成包含 VX-950 的固体分散物。
106. 通过权利要求 1 的方法制备的产物。
107. 通过权利要求 27 的方法制备的产物。
108. 通过权利要求 66 的方法制备的产物。
109. 通过权利要求 103 的方法制备的产物。
110. 通过权利要求 104 的方法制备的产物。
111. 通过权利要求 105 的方法制备的产物。

药物组合物

[0001] 本申请是申请日为 2007 年 3 月 19 日、申请号为 200780018279.4、发明名称为“药物组合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求 2006 年 3 月 20 日提交的美国申请系列号 60/784,275 和 2006 年 12 月 22 日提交的美国申请系列号 60/871,692 的优先权。在先申请的公开内容视作本申请公开内容的一部分(并通过参考引入本文)。

技术领域

[0004] 本发明涉及药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0005] 制药领域已知,低溶解度药物经常表现出较差的生物利用度或不规则的吸收,不规则程度受到剂量水平、患者的饮食状态和药物的形式等因素的影响。

[0006] 可以如下制备药物在基质中的固体分散物:形成药物和基质材料的均质溶液或熔化物,然后通过冷却或去除溶剂来固化混合物。与包含未分散的药物的口服组合物相比,这样的药物的固体分散物在经口施用时常表现出增强的生物利用度。

[0007] 喷雾干燥是最广泛使用的包含颗粒形成和干燥的工业过程,可以用于生产药物化合物的固体分散物。它非常适用于从液体原料如溶液、乳状液和可泵悬浮液连续生产粉末、颗粒或团块形式的干燥固体。因此,喷雾干燥是一种理想的过程,其中终产物在颗粒大小分布、残余水含量、堆密度和颗粒形状方面必须满足精确的质量标准。

[0008] 喷雾干燥通常包含,将液体原料雾化成微滴雾,使微滴在干燥室中接触热空气或气体。雾通常由旋转(轮)或喷嘴雾化器来生成。在受控温度和气流条件下,从微滴蒸发水分,并形成干燥的颗粒。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明人已经发现,在药物(例如, VX-950)或其它治疗剂(例如,药物或治疗剂的固体分散物)的喷雾干燥过程中,改变溶剂(例如,包括非挥发性的或高沸点的溶剂)可以提高得到的产品(例如,固体分散物例如药物或治疗剂的无定形固体分散物)的性质。在有些情况下,在喷雾干燥过程中包含非挥发性的或高沸点的溶剂作为溶剂混合物的组分,可以导致得到的颗粒固化和/或干燥所需的时间量的增加,因而在有些情况下,提供改良的颗粒,例如比已经使用不含非挥发性的或高沸点的溶剂的溶剂系统得到的相同颗粒更大和/或更密和/或流动性更高的颗粒。在有些情况下,在喷雾干燥过程中包含非挥发性的或高沸点的溶剂作为溶剂混合物的组分,可以辅助溶解在原料溶液(例如,待喷雾干燥的溶液或悬浮液)中存在的组分(例如,表面活性剂或聚合物)。产生固体分散物的喷雾干燥可以在例如药物和基质材料的均质溶液、熔化物、或悬浮液上进行,随后通过冷却或去除溶剂来固化混合物。

[0011] 在一个方面,所述方法包括喷雾干燥药物(例如, VX-950)或其它治疗剂的方法,

该方法包括,形成药物在合适的溶剂或溶剂组合中的混合物,其中至少一种溶剂是非挥发性的或高沸点的溶剂,以形成药物和溶剂的混合物,然后喷雾干燥该混合物,以得到无定形药物产品。得到的药物产品可以具有例如约 0.25 至约 0.50、例如约 0.35 至约 0.45、例如约 0.37 或约 0.41 的堆密度。得到的药物产品可以具有例如约 35 至约 55、例如约 40 至约 50、例如约 43 或约 47 的 d50。所述混合物可以是溶液或悬浮液。

[0012] 在有些实施方案中,所述方法包括喷雾干燥药物(例如,VX-950)或其它治疗剂的方法,该方法包括,形成药物在合适的溶剂或溶剂组合中的混合物,其中至少一种溶剂是非挥发性的或高沸点的溶剂,以形成药物和溶剂的混合物,然后喷雾干燥该混合物,以得到无定形药物产品,条件是,所述药物不是N-[2,4-二(1,1-二甲基乙基)-5-羟苯基]-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酰胺。

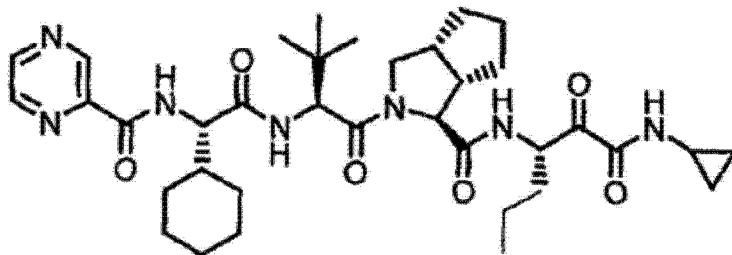
[0013] 在有些实施方案中,所述药物是小分子药物,例如分子量小于约 1000 道尔顿、例如小于约 750 道尔顿或小于约 500 道尔顿的药物。

[0014] 在有些实施方案中,所述药物是难溶的药物。

[0015] 所述药物可以选自下述分类之一：镇痛药，抗炎药，抗蠕虫药，抗心律不齐药，抗菌剂，抗病毒剂，抗凝血剂，抗抑郁药，抗糖尿病药，抗癫痫剂，抗真菌剂，抗痛风剂，抗高血压剂，抗疟药，抗偏头痛药，抗毒蕈碱剂，抗肿瘤药，勃起机能障碍改良剂，免疫抑制剂，抗原虫剂，抗甲状腺剂，抗焦虑药，镇静药，安眠药，神经镇静药， β -阻滞剂，心肌收缩药，皮质类固醇，利尿剂，抗帕金森综合征药，胃肠剂，组胺受体拮抗剂，角质层分离剂，血脂调节药，抗心绞痛药，Cox-2 抑制剂，白三烯抑制剂，大环内酯类，肌肉松弛药，营养剂，阿片样镇痛药，蛋白酶抑制剂，性激素，兴奋剂，肌肉松弛药，抗骨质疏松剂，减肥药，认知增强药，抗尿失禁药，营养油，抗良性前列腺肥大剂，必需脂肪酸，或非必需脂肪酸。

[0016] 在有些优选的实施方式中,所述药物是抗病毒剂,例如用于治疗丙型肝炎(HepC)的抗病毒剂,例如HepC蛋白酶抑制剂。在有些最优选的实施方式中,所述药物是VX-950:

[0017]



[0018] VX-950。

[0019] 在有些实施方案中,所述溶剂是溶剂组分的组合,其包含至少一种非挥发性溶剂。例如,所述溶剂是包括挥发性溶剂和非挥发性溶剂的组分的组合。

[0020] 合适的挥发性溶剂的实例包括单独地或与另一种共溶剂组合地溶解或悬浮所述药物的溶剂。在有些优选的实例中,所述溶剂或溶剂组合完全溶解所述药物。

[0021] 挥发性溶剂的实例包括二氯甲烷、丙酮、氯仿和 THF。非挥发性溶剂的实例包括有机酸例如冰醋酸、DMSO、DMF 和水。

[0022] 在有些实施方案中,所述非挥发性溶剂是溶剂系统中的组分。例如,所述非挥发性溶剂以约 0.1% 至约 20%(按重量计)(例如,约 0.5% 至约 3%、约 1% 至约 5%、约 3% 至约 15%、

约 4% 至约 12%、或约 5% 至约 10%) 作为溶剂中的组分存在。

[0023] 在有些优选的实施方案中,所述溶剂系统是挥发性溶剂或溶剂组合(例如二氯甲烷和丙酮)与非挥发性溶剂(例如冰醋酸)的组合。例如,所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 冰醋酸(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 3% 至约 12% 冰醋酸)。

[0024] 在有些实施方案中,所述溶剂系统包含冰醋酸。

[0025] 在有些实施方案中,所述溶剂系统包含冰醋酸与至少一种挥发性溶剂如丙酮和/或二氯甲烷(例如,二氯甲烷和丙酮混合物)的组合。

[0026] 在有些实施方案中,所述混合物也包括表面活性剂,例如,月桂基硫酸钠(SLS)或维生素 E 或其衍生物(例如,维生素 E TPGS)。

[0027] 在有些优选的实施方案中,所述溶剂系统是挥发性溶剂或溶剂组合(例如二氯甲烷和丙酮)与非挥发性溶剂(例如水)的组合。例如,所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 水(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 1% 至约 5% 水)。

[0028] 在有些实施方案中,所述溶剂系统包含水。

[0029] 在有些实施方案中,所述溶剂系统包含水与至少一种挥发性溶剂如丙酮和/或二氯甲烷(例如,二氯甲烷和丙酮的混合物)的组合。

[0030] 在有些实施方案中,所述混合物也包括表面活性剂,例如,月桂基硫酸钠(SLS)或维生素 E 或其衍生物(例如,维生素 E TPGS)。

[0031] 在另一个方面,所述喷雾干燥方法包括,形成药物(例如,VX-950)和一种或多种聚合物的固体分散物,包含形成或提供药物和聚合物在合适的溶剂或溶剂组合中的混合物,其中至少一种溶剂是非挥发性的或高沸点的溶剂,以形成药物、聚合物和溶剂的混合物,然后喷雾干燥该混合物,以得到固体分散物药物产品。得到的药物产品可以具有例如约 0.25 至约 0.50、例如约 0.35 至约 0.45、例如约 0.37 或约 0.41 的堆密度。得到的药物产品可以具有例如约 35 至约 55、例如约 40 至约 50、例如约 43 或约 47 的 d₅₀。所述混合物可以是溶液或悬浮液。在一个优选的实施方案中,所述固体分散物产品是无定形固体分散物。例如,基本上不含有晶体药物产品的无定形固体分散物。

[0032] 用于固体分散物的聚合物的实例包括一种或多种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,但不限于,纤维素衍生物(例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC; 也称作羟丙甲纤维素),羟丙基纤维素(HPC)或乙基纤维素; 聚乙烯吡咯烷酮(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); 环糊精(例如, β -环糊精)和它们的共聚物和衍生物,包括例如 PVP-VA(聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯)。

[0033] 在有些优选的实施方案中,所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC),例如 HMPC60SH50, HPMC E50 或 HPMCE15。

[0034] 在有些实施方案中,所述聚合物是 pH- 依赖性肠溶性聚合物。这样的 pH- 依赖性肠溶性聚合物包括,但不限于,纤维素衍生物(例如,纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(CAP)),羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP),羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS; 也称作羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯),羧甲基纤维素(CMC)或其盐(例如,钠盐例如(CMC-Na)); 纤维

素乙酸苯三酸酯 (CAT), 羟丙基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯 (HPCAP), 羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯 (HPMCAP), 和甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯 (MCAP), 或聚甲基丙烯酸酯 (例如, **Eudragit® S**)。

[0035] 在有些优选的实施方案中, 所述聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯 (HPMCAS), 例如, HMP CAS-HG。

[0036] 在另一个实施方案中, 所述聚合物是不溶性交联聚合物, 例如聚乙烯吡咯烷酮 (例如, 交聚维酮)。

[0037] 在另一个实施方案中, 所述聚合物是聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。

[0038] 在有些实施方案中, 所述聚合物是 2 种或多种聚合物的混合物 (例如, 2 种纤维质聚合物例如 HPMC 和 HPMCAS 的组合)。

[0039] 在有些实施方案中, 所述聚合物以约 30% 至约 70% (按重量计) 的量存在于固体分散物中。

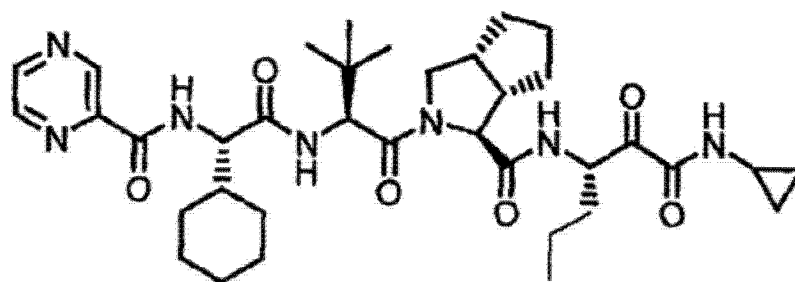
[0040] 在有些实施方案中, 所述药物是小分子药物, 例如分子量小于约 1000 道尔顿、例如小于约 750 道尔顿或小于约 500 道尔顿的药物。

[0041] 在有些实施方案中, 所述药物是难溶的药物。

[0042] 所述药物可以选自下述分类之一: 镇痛药, 抗炎药, 抗蠕虫药, 抗心律不齐药, 抗菌剂, 抗病毒剂, 抗凝血剂, 抗抑郁药, 抗糖尿病药, 抗癫痫剂, 抗真菌剂, 抗痛风剂, 抗高血压剂, 抗疟药, 抗偏头痛药, 抗毒蕈碱剂, 抗肿瘤药, 勃起功能障碍改良剂, 免疫抑制剂, 抗原虫剂, 抗甲状腺剂, 抗焦虑药, 镇静药, 安眠药, 神经镇静药, β -阻滞剂, 心肌收缩药, 皮质类固醇, 利尿剂, 抗帕金森综合征药, 胃肠剂, 组胺受体拮抗剂, 角质层分离剂, 血脂调节药, 抗心绞痛药, Cox-2 抑制剂, 白三烯抑制剂, 大环内酯类, 肌肉松弛药, 营养剂, 阿片样镇痛药, 蛋白酶抑制剂, 性激素, 兴奋剂, 肌肉松弛药, 抗骨质疏松剂, 减肥药, 认知增强药, 抗尿失禁药, 营养油, 抗良性前列腺肥大剂, 必需脂肪酸, 或非必需脂肪酸。

[0043] 在有些优选的实施方案中, 所述药物是抗病毒剂, 例如用于治疗 HepC 的抗病毒剂, 例如 HepC 蛋白酶抑制剂。在有些最优选的实施方案中, 所述药物是 VX-950:

[0044]



[0049] 在有些实施方案中,所述非挥发性溶剂是在溶剂系统中的组分。例如所述非挥发性溶剂以约 0.1% 至约 20% (按重量计) (例如,约 0.5% 至约 3%、约 1% 至约 5%、约 3% 至约 15%、约 4% 至约 12%、或约 5% 至约 10%) 的量作为组分存在于溶剂中。

[0050] 在有些优选的实施方案中,所述溶剂系统是挥发性溶剂或溶剂组合(如二氯甲烷和丙酮)与非挥发性溶剂(如冰醋酸)的组合。例如,所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 冰醋酸(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 3% 至约 12% 冰醋酸)。

[0051] 在有些实施方案中,所述混合物也包含表面活性剂,例如,月桂基硫酸钠(SLS)或维生素 E 或其衍生物(例如,维生素 E TPGS)。

[0052] 在有些优选的实施方案中,所述溶剂系统是挥发性溶剂或溶剂组合(如二氯甲烷和丙酮)与非挥发性溶剂(如水)的组合。例如,所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 水(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 1% 至约 5% 水)。

[0053] 在有些实施方案中,所述混合物也包含表面活性剂,例如,月桂基硫酸钠(SLS)或维生素 E 或其衍生物(例如,维生素 E TPGS)。

[0054] 在另一个方面,所述过程包括,

[0055] a) 形成或提供水难溶性药物(例如,VX-950)、至少一种聚合物、和包含至少一种非挥发性溶剂的溶剂系统的混合物;和

[0056] b) 喷雾干燥该混合物,以形成包含水难溶性药物的固体分散物,得到所述药物的固体分散物。

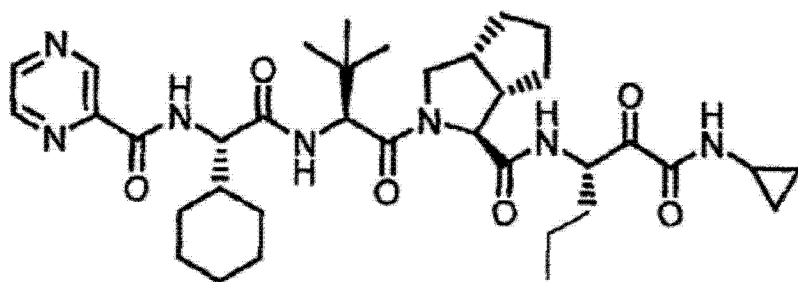
[0057] 得到的分散物可以具有例如约 0.25 至约 0.50、例如约 0.35 至约 0.45、例如约 0.37 或约 0.41 的堆密度。得到的分散物可以具有例如约 35 至约 55、例如约 40 至约 50、例如约 43 或约 47 的 d₅₀。

[0058] 在有些实施方案中,所述药物是小分子药物,例如分子量小于约 1000 道尔顿、例如小于约 750 道尔顿或小于约 500 道尔顿的药物。

[0059] 所述药物可以选自下述分类之一:镇痛药,抗炎药,抗蠕虫药,抗心律不齐药,抗菌剂,抗病毒剂,抗凝血剂,抗抑郁药,抗糖尿病药,抗癫痫剂,抗真菌剂,抗痛风剂,抗高血压剂,抗疟药,抗偏头痛药,抗毒蕈碱剂,抗肿瘤药,勃起机能障碍改良剂,免疫抑制剂,抗原虫剂,抗甲状腺剂,抗焦虑药,镇静药,安眠药,神经镇静药, β -阻滞剂,心肌收缩药,皮质类固醇,利尿剂,抗帕金森综合征药,胃肠剂,组胺受体拮抗剂,角质层分离剂,血脂调节药,抗心绞痛药,Cox-2 抑制剂,白三烯抑制剂,大环内酯类,肌肉松弛药,营养剂,阿片样镇痛药,蛋白酶抑制剂,性激素,兴奋剂,肌肉松弛药,抗骨质疏松剂,减肥药,认知增强药,抗尿失禁药,营养油,抗良性前列腺肥大剂,必需脂肪酸,或非必需脂肪酸。

[0060] 在有些优选的实施方案中,所述药物是抗病毒剂,例如用于治疗 HepC 的抗病毒剂,例如 HepC 蛋白酶抑制剂。在有些最优选的实施方案中,所述药物是 VX-950:

[0061]



[0062] VX-950。

[0063] 在有些实施方案中,所述溶剂是溶剂组合,其包括至少一种非挥发性溶剂。例如,所述溶剂是包括挥发性溶剂和非挥发性溶剂的组分的组合。

[0064] 合适的挥发性溶剂的实例包括单独地或与另一种共溶剂组合地溶解或悬浮所述药物的溶剂。在有些优选的实例中,所述溶剂或溶剂组合完全溶解所述药物。

[0065] 挥发性溶剂的实例包括二氯甲烷、丙酮、氯仿、THF。

[0066] 非挥发性溶剂的实例包括有机酸例如冰醋酸、DMSO、DMF 和水。

[0067] 在有些实施方案中,所述非挥发性溶剂是在溶剂系统中的组分。例如所述非挥发性溶剂以约 0.1% 至约 20% (按重量计) (例如,约 0.5% 至约 3%、约 1% 至约 5%、约 3% 至约 15%、约 4% 至约 12%、或约 5% 至约 10%) 的量作为组分存在于溶剂中。

[0068] 在有些优选的实施方案中,所述溶剂系统是挥发性溶剂或溶剂组合(如二氯甲烷和丙酮)与非挥发性溶剂(如冰醋酸)的组合。例如,所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 冰醋酸(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 3% 至约 12% 冰醋酸)。在有些优选的实施方案中,所述溶剂混合物包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 水(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 1% 至约 5% 水)。

[0069] 在一个优选的实施方案中,所述溶剂混合物包含重量百分比为约 75:24:1 的二氯甲烷:丙酮:非挥发性溶剂。

[0070] 在有些实施方案中,所述混合物也包含表面活性剂,例如,月桂基硫酸钠(SLS)或维生素 E 或其衍生物(例如,维生素 E TPGS)。

[0071] 用于固体分散物的聚合物的实例包括一种或多种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,但不限于,纤维素衍生物(例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC),羟丙基纤维素(HPC))或乙基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮(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);环糊精(例如, β -环糊精)和它们的共聚物和衍生物,包括例如 PVP-VA(聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯)。

[0072] 在有些优选的实施方案中,所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC),例如 HPMC60SH50, HPMC E50 或 HPMCE15。

[0073] 在有些实施方案中,所述聚合物是 pH- 依赖性肠溶性聚合物。这样的 pH- 依赖性肠溶性聚合物包括,但不限于,纤维素衍生物(例如,纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(CAP)),羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP),羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS),羧甲基纤维素(CMC)或其盐(例如,钠盐例如(CMC-Na));纤维素乙酸苯三酸酯(CAT),羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(HPCAP),羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(HPMCAP),和甲基

纤维素乙酸邻苯二甲酸酯 (MCAP), 或聚甲基丙烯酸酯 (例如, **Eudragit® S**)。

[0074] 在有些优选的实施方案中, 所述聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯 (HPMCAS), 例如, HPMC AS-HG。

[0075] 在另一个实施方案中, 所述聚合物是不溶性交联聚合物, 例如聚乙烯吡咯烷酮 (例如, 交聚维酮)。

[0076] 在另一个实施方案中, 所述聚合物是聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。

[0077] 在有些实施方案中, 所述聚合物是 2 种或多种聚合物的混合物 (例如, 2 种纤维质聚合物例如 HPMC 和 HPMCAS 的组合)。

[0078] 在有些实施方案中, 所述聚合物以约 30% 至约 90% (按重量计) 的量存在于固体分散物中。

[0079] 在有些实施方案中, 所述混合物也包含表面活性剂, 例如, 月桂基硫酸钠 (SLS) 或维生素 E 或其衍生物 (例如, 维生素 E TPGS)。

[0080] 在另一个方面, 本发明提供了制备 VX-950 的固体分散物的方法, 其包括:

[0081] a) 形成或提供 VX-950、纤维质聚合物和溶剂的溶液, 其中所述溶剂包含至少一种非挥发性溶剂组分 (例如, 冰醋酸);

[0082] b) 喷雾干燥该混合物, 以形成包含 VX-950 和所述纤维质聚合物的固体无定形分散物。

[0083] 得到的分散物可以具有例如约 0.25 至约 0.50、例如约 0.35 至约 0.45、例如约 0.37 或约 0.41 的堆密度。得到的分散物可以具有例如约 35 至约 55、例如约 40 至约 50、例如约 43 或约 47 的 d₅₀。

[0084] 在有些实施方案中, 所述聚合物是 HPMC、HPMCAS 或其混合物。在有些优选的实施方案中, 所述聚合物是 HPMCAS、或 HPMC 和 HPMCAS 的混合物。

[0085] 合适的挥发性溶剂的实例包括单独地或与另一种共溶剂组合地溶解或悬浮所述药物的溶剂。在有些优选的实例中, 所述溶剂或溶剂组合完全溶解所述药物。

[0086] 挥发性溶剂的实例包括二氯甲烷、丙酮、氯仿、THF。

[0087] 非挥发性溶剂的实例包括有机酸例如冰醋酸、DMSO、DMF 和水。

[0088] 在有些实施方案中, 所述非挥发性溶剂是在溶剂系统中的组分。例如所述非挥发性溶剂以约 0.1% 至约 20% (按重量计) (例如, 约 0.5% 至约 3%、约 1% 至约 5%、约 3% 至约 15%、约 4% 至约 12%、或约 5% 至约 10%) 的量作为组分存在于溶剂中。

[0089] 在有些优选的实施方案中, 所述溶剂系统是挥发性溶剂或溶剂组合 (如二氯甲烷和丙酮) 与非挥发性溶剂 (如冰醋酸或水) 的组合。例如, 所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷, 约 20% 至约 35% 丙酮, 和约 0.1% 至约 15% 冰醋酸 (例如, 约 50% 至约 70% 二氯甲烷, 约 25% 至约 30% 丙酮, 和约 3% 至约 12% 冰醋酸)。例如, 所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷, 约 20% 至约 35% 丙酮, 和约 0.1% 至约 15% 水 (例如, 约 50% 至约 70% 二氯甲烷, 约 25% 至约 30% 丙酮, 和约 1% 至约 5% 水)。

[0090] 在有些实施方案中, 所述混合物也包含表面活性剂, 例如, 月桂基硫酸钠 (SLS) 或维生素 E 或其衍生物 (例如, 维生素 E TPGS)。

[0091] 在有些实施方案中, 所述溶剂包含二氯甲烷、丙酮和冰醋酸的混合物。

[0092] 在有些实施方案中, 所述溶剂包含二氯甲烷、丙酮和水的混合物。

[0093] 在另一个方面,本发明提供了制备 VX-950 的固体分散物的方法,其包括:

[0094] a) 形成或提供 VX-950、至少一种纤维质聚合物和溶剂的混合物,其中所述溶剂包含冰醋酸;和

[0095] b) 喷雾干燥该混合物,以形成包含 VX-950 的固体分散物。得到的分散物可以具有例如约 0.25 至约 0.50、例如约 0.35 至约 0.45、例如约 0.37 或约 0.41 的堆密度。得到的分散物可以具有例如约 35 至约 55、例如约 40 至约 50、例如约 43 或约 47 的 d50。

[0096] 在有些实施方案中,所述聚合物是 HPMC、HPMCAS 或其混合物。在有些优选的实施方案中,所述聚合物是 HPMCAS、或 HPMC 和 HPMCAS 的混合物。

[0097] 在另一个方面,本发明提供了制备 VX-950 的固体分散物的方法,其包括:

[0098] a) 形成或提供 VX-950、至少一种纤维质聚合物和溶剂的混合物,其中所述溶剂包含水;和

[0099] b) 喷雾干燥该混合物,以形成包含 VX-950 的固体分散物。

[0100] 得到的分散物可以具有例如约 0.25 至约 0.50、例如约 0.35 至约 0.45、例如约 0.37 或约 0.41 的堆密度。得到的分散物可以具有例如约 35 至约 55、例如约 40 至约 50、例如约 43 或约 47 的 d50。

[0101] 在有些实施方案中,所述聚合物是 HPMC、HPMCAS 或其混合物。在有些优选的实施方案中,所述聚合物是 HPMCAS、或 HPMC 和 HPMCAS 的混合物。

[0102] 在有些实施方案中,所述溶剂也包含挥发性溶剂、或溶解或悬浮所述药物和聚合物的溶剂组合。在有些优选的实例中,所述溶剂或溶剂组合完全溶解所述药物和聚合物。

[0103] 在有些优选的实施方案中,所述溶剂包括二氯甲烷和丙酮的混合物。在有些实施方案中,冰醋酸以约 0.1% 至约 20% (按重量计)(例如,约 3% 至约 15%、约 4% 至约 12%、或约 5% 至约 10%) 的量作为组分存在于溶剂中。

[0104] 在有些实施方案中,所述溶剂包含二氯甲烷、丙酮和冰醋酸的混合物。

[0105] 在有些实施方案中,所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 冰醋酸(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 3% 至约 12% 冰醋酸)。

[0106] 在有些实施方案中,所述混合物也包含表面活性剂,例如,月桂基硫酸钠(SLS)或维生素 E 或其衍生物(例如,维生素 E TPGS)。

[0107] 在有些优选的实施方案中,所述溶剂包括二氯甲烷和丙酮的混合物。在有些实施方案中,水以约 0.1% 至约 20% (按重量计)(例如,约 3% 至约 15%、约 4% 至约 12%、或约 1% 至约 10%) 的量作为组分存在于溶剂中。

[0108] 在有些实施方案中,所述溶剂包含二氯甲烷、丙酮和水的混合物。

[0109] 在有些实施方案中,所述溶剂系统包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 0.1% 至约 15% 水(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 1% 至约 5% 水)。

[0110] 在有些实施方案中,所述混合物也包含表面活性剂,例如,月桂基硫酸钠(SLS)或维生素 E 或其衍生物(例如,维生素 E TPGS)。

[0111] 在一个方面,本发明提供了通过本文所述方法制备的产物。例如药物(例如,VX-950)的固体分散物,例如药物(例如,VX-590)的无定形固体分散物。例如,提供了包含

药物（例如，VX-950）、至少一种聚合物、和任选一种或多种提高溶解度的表面活性剂（例如，SLS 或维生素 E TPGS）的无定形固体分散物。所述分散物可以在将该固体分散物经口施用给哺乳动物（例如，大鼠、狗或人）后提高所述药物（例如，VX-950）的水溶解度和生物利用度。在某些方面，固体分散物中的至少一部分所述药物（例如，VX-950）是无定形状态（例如，至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 98%、或至少约 99%）。在优选的实施方案中，所述固体分散物基本上或实质上不含有晶体药物（例如，VX-950）。

[0112] 在一个优选的实施方案中，通过本文所述方法制备的固体分散物包括约 45% 至约 85% 的 VX-950，约 5% 至约 25% 的 HPMC 聚合物，例如 HPMC60SH50，约 5% 至约 30% 的 HPMCAS 聚合物，例如 HPMCAS-HG，和约 0.1% 至约 10% 的表面活性剂，例如 SLS 或维生素 E 或其衍生物（例如，维生素 E TPGS），其中所述 HPMC 和 HPMCAS 一起占存在的总聚合物的约 90%、约 95%、约 98%、约 99% 或约 100%。

[0113] 在一个优选的实施方案中，通过本文所述方法制备的固体分散物表现出预定水平的物理和 / 或化学稳定性。例如，当在 25°C 在密闭不透水容器（例如，棕色玻璃瓶或高密度聚乙烯（HDPE）容器）中储存时，所述固体分散物保留约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%、约 98%、或约 99% 的无定形 VX-950。

[0114] 应当理解，喷雾干燥可以在有惰性气体存在下进行。在有些实施方案中，包括喷雾干燥的过程可以在有超临界流体（包含二氧化碳或二氧化碳混合物）存在下进行。

[0115] 本文使用的“难溶的药物”是指基本上完全水不溶的或水难溶的药物。该术语适用于剂量（mg）与水溶解度（mg/ml）的比大于 100ml 的任意有益治疗剂，其中药物溶解度是在未缓冲的水中的中性（例如，游离碱或游离酸）形式的溶解度。该定义包括，但不限于基本上不溶于水（小于 1.0 μ g/ml）的药物。

[0116] 在下面的说明书中阐明了本发明的一个或多个实施方案的细节。从说明书和权利要求书中可以明白本发明的其它特征、目的和优点。

[0117] 附图简述

[0118] 图 1 是喷雾干燥生产过程、控制、取样和测试的概要流程图。

[0119] 图 2 是喷雾干燥过程的概要。

[0120] 图 3 中的表提供了在含水的溶剂系统中喷雾干燥的 VX-950 固体分散物的性质。

[0121] 图 4 是生产过程、控制、取样和测试的流程图。

[0122] 发明详述

[0123] 喷雾干燥的方法

[0124] 喷雾干燥。本发明的一个优选实施方案包括通过喷雾干燥得到的无定形固体分散物，其中原料的溶剂混合物包括至少一种非挥发性溶剂（例如，冰醋酸或水）。因此，在另一个实施方案中，本发明提供了干燥通过喷雾干燥得到的产物，以去除溶剂。

[0125] 可以通过喷雾干燥包含药物（例如，VX-950）、合适的聚合物和适当溶剂系统的混合物来得到药物组合物。喷雾干燥是这样的一种方法，其包括雾化含有例如固体和溶剂的液体混合物，和去除溶剂。雾化可以通过例如喷嘴或在旋转盘上来实现。

[0126] 喷雾干燥是将液体进料转化成干燥的颗粒形式的过程。任选地，二次干燥过程例如流化床干燥或真空干燥，可以用于将残余溶剂降低至药学可接受的水平。通常，喷

雾干燥包括,使高度分散的液体悬浮液或溶液接触足够体积的热空气或气体,以蒸发和干燥液体微滴。待喷雾干燥的制品可以是可以使用选择的喷雾干燥装置雾化的任意的溶液、悬浮液、粗悬液、料浆、胶体分散物或糊剂。在一个标准操作中,将制品喷雾进温暖的过滤空气或气体流中,后者蒸发溶剂并将干燥的产物运输到收集器(例如旋风分离器,或直接运输到膜滤袋)。然后用溶剂耗尽废气,或者备选地将废气送到冷凝器中,以捕获和有效再循环溶剂。可以使用市售类型的装置来进行喷雾干燥。例如,商业化的喷雾干燥器由Buchi Ltd. 和Niro生产(例如,Niro生产的PSD系喷雾干燥器)(参见,US2004/0105820;US2003/0144257)。可以使用例如压力喷嘴、双流体静电喷嘴、双流体喷嘴或旋转雾化器。

[0127] 喷雾干燥通常采用约0.5%至约30%、优选至少约10%的材料固体装载(即,药物和赋形剂)。在有些实施方案中,小于10%的装载可以导致轻的或多孔的分散物或低堆密度或不可接受的长运行时间。一般而言,固体装载的上限由得到的溶液的粘度(例如,泵料能力)和溶液中组分的溶解度所决定。通常,溶液的粘度可以决定得到的粉末产物中颗粒的大小。

[0128] 喷雾干燥的技术和方法可以参见Perry的Chemical Engineering Handbook,第6版,R.H.Perry,D.W.Green&J.O.Maloney,编),McGraw-Hill book co.(1984);和Marshall"Atomization and Spray-Drying"50,Chem.Eng.Prog.Monogr.Series2(1954)。一般而言,喷雾干燥用约40℃至约200℃、例如约45℃至约150℃、优选约50℃至约100℃、例如约50℃的入口温度进行。喷雾干燥通常用约15℃至约100℃、例如约20℃至约75℃、例如约27℃的出口温度进行。

[0129] 溶剂的去除需要随后的干燥步骤,例如托盘干燥,流化床干燥(例如,约室温至约100℃、例如约60℃),真空干燥,微波干燥,旋转筒干燥或双圆锥真空干燥(例如,约室温至约100℃、例如约60℃或更低)。

[0130] 流态化喷雾干燥。本发明的另一个优选实施方案包括通过流态化喷雾干燥得到的无定形固体分散物,其中原料的溶剂混合物包括至少一种非挥发性溶剂(例如,冰醋酸或水)。因此,在另一个实施方案中,本发明提供了干燥通过流态化喷雾干燥得到的产物,以去除溶剂。

[0131] 流态化喷雾干燥的过程组合了喷雾干燥和流化床干燥技术。基于集成的流化床或带和多阶段过程得到成块的粉末,其中在第一个干燥阶段中生成的潮湿粉末形成团块,它们在后续阶段中干燥并冷却。简而言之,压力喷嘴、双流体静电喷嘴、双流体喷嘴、或旋转雾化器将进料向流化床喷洒进喷雾干燥器。在喷雾干燥器中发生团聚掺入精制、再循环材料,成块的颗粒落到床上。废气出口穿过顶板,造成在喷雾区的进一步团聚。可以成功地干燥粘性产物,该过程对于干燥热敏感的产物是理想的,实现提高的芳香保持。该过程产生成块的、自由流动的具有最小细度的粉末。

[0132] 作为一个实例,在喷雾干燥器中,将进料从固定在干燥室顶部的雾化喷嘴喷洒进干燥空气,并向下进入喷雾室。潮湿粉末在位于室底的流化床中中的剧烈流态化和来自旋风分离器附件的细粉的再循环,导致在负载粉末的气体中发生喷雾干燥。由于得到的成粉效应克服了粉末粘结问题,所以可以在干燥室中处理更高水含量的颗粒。可以在更低的功率和废气温度进行干燥,从而提高了产物质量,同时获得更高的热效率。通过改变操作条件

和细粉重新引入干燥室中的位置,可以影响团聚度和颗粒大小分布。通过优化操作条件,可以得到具有有利于下游加工(例如,直接压制)的性质的分散物。

[0133] 对于常规喷雾干燥,非挥发性溶剂(例如,冰醋酸、DMSO、DMF 或水)可以用于 FSD 过程。

[0134] 尽管本发明的实施方案涉及非挥发性溶剂在喷雾干燥中的应用,应当理解流态化喷雾干燥的过程也是适用的,且可以用于本文所述的实施方案中。

[0135] 在 2006 年 12 月 22 日提交的标题为 Fluidized Spray Drying 的临时申请(代理人卷号 19079-016P01)中提供了 VX-950 的流态化喷雾干燥的详述。

[0136] 溶剂

[0137] 一般而言,在堆密度/流动性和残余溶剂之间存在直接关系;堆密度越高/流动性越好,残余溶剂越高。在有些情况下,通过改变颗粒固化和/或干燥所需的时间量,可以操纵颗粒大小和密度。因此,在混合物中包含非挥发性的(或高沸点的)溶剂,可以提供具有改良的性质的颗粒产物。例如,将冰醋酸或水加入包含挥发性有机溶剂的溶剂系统中,可以提供比不使用冰醋酸或水生成的颗粒更大的和/或更密的颗粒。所述更大的和/或更密的颗粒可以具有提高的流动性质,这是颗粒的下游制剂所希望的,例如形成口服剂型如片剂或胶囊。在有些实施方案中,溶剂系统提供了在至少约 5 秒、至少约 7 秒、至少约 10 秒、至少约 12 秒、至少约 15 秒、至少约 20 秒、或更多时间后固化的颗粒。

[0138] 另外,优化粉末流动性和堆密度和/或使用二次干燥来去除残余溶剂是有利的。在本发明的一个实施方案中,在流化床中干燥所述固体分散物。在有些实施方案中已经发现,在约 40°C 至约 80°C、例如约 40°C 至约 60°C、例如约 45°C 流化床干燥约 8 小时可以有效地提供 VX-950 的某些固体分散物的最佳效应。在其它实施方案中,例如,使用 HPMCAS 作为在固体分散物中的聚合物,在 45°C 流化床干燥约 4 小时已经有效地提供在终产物中可接受水平的残余溶剂。

[0139] 在优选的方法中,所述溶剂包括挥发性溶剂和非挥发性溶剂。在有些实施方案中,所述溶剂包括挥发性溶剂的混合物。优选的溶剂包括可以溶解 VX-950 和聚合物(当存在时)和/或表面活性剂(当存在时)的溶剂。合适的溶剂包括上述的那些,例如,二氯甲烷,丙酮,等。

[0140] 在喷雾干燥或流态化喷雾干燥 VX-950 的实施方案中,优选的溶剂包括二氯甲烷、丙酮和冰醋酸的混合物。

[0141] 在喷雾干燥或流态化喷雾干燥 VX-950 的其它实施方案中,优选的溶剂包括二氯甲烷、丙酮和水的混合物。

[0142] 在有些情况下,溶剂可以与待喷雾干燥的材料(例如,目标化合物,例如药物或治疗剂)反应。因此,在有些实施方案中,当制备含有目标化合物的进料溶液时,不与该化合物反应的溶剂是优选的。例如,醇可以与目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950)反应,形成缩酮。因此,当制备含有目标化合物的进料溶液时,不与该化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950)反应(具体地形成缩酮)的溶剂是优选的。这样的溶剂不应当含有 OH 基团或类似的反应部分。因为某些化合物(例如, VX-950)的反应性,用于本发明的制备含有这种化合物的进料溶液的溶剂系统中的优选溶剂不是聚乙二醇(例如, PEG8000)(即,除了具有游离羟基部分的聚合物以外)。

[0143] 在另一个优选的实施方案中,所述非挥发性溶剂是水。二氯甲烷:丙酮:水的一个示例性的重量百分比是 75:24:1。

[0144] 在有些情况下,所述非挥发性溶剂(例如,水)促进溶解在经历喷雾干燥的混合物中存在的组分,例如表面活性剂(例如,SLS)。

[0145] 在另一个优选的实施方案中,非挥发性溶剂(例如,水)具有更高的堆密度。

[0146] 在有些实施方案中,所述非挥发性溶剂是在溶剂混合物中的组分。例如,所述非挥发性溶剂以约 1% 至约 20% (按重量计)(例如,约 1% 至约 5%、约 3% 至约 15%、约 4% 至约 12%、或约 5% 至约 10%) 的量作为组分存在于溶剂中。在其它实施方案中,所述非挥发性溶剂(例如,水)以约 0% 至约 5%、例如约 1% 的量存在。

[0147] 在有些优选的实施方案中,所述溶剂混合物是挥发性溶剂或溶剂组合(如二氯甲烷和丙酮)与非挥发性溶剂(如水或冰醋酸)的组合。例如,所述溶剂混合物包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 1% 至约 15% 冰醋酸(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 3% 至约 12% 冰醋酸)。作为另一个实例,所述溶剂混合物包含约 40% 至约 80% 二氯甲烷,约 20% 至约 35% 丙酮,和约 1% 至约 15% 水(例如,约 50% 至约 70% 二氯甲烷,约 25% 至约 30% 丙酮,和约 1% 至约 5% 水)。二氯甲烷:丙酮:非挥发性溶剂(例如,水)的一个示例性的重量百分比是 75:24:1。

[0148] 因为 VX-950 的反应性,在包括 VX-950 的实施方案中的优选聚合物不是聚乙二醇(例如,PEG8000)(即,除了具有游离羟基部分的聚合物以外)。

[0149] 可以修改溶剂、颗粒大小和温度干燥范围,以制备最佳的固体分散物。技术人员会理解,小颗粒尺寸会导致更快的溶剂去除。但是本申请人已经发现,更小的颗粒可以导致松散的颗粒,后者不会提供对于下游加工例如压片而言最佳的固体分散物。在更高的温度,可能发生 VX-950 的结晶或化学降解。在更低的温度,不能去除足够量的溶剂。

[0150] 可以优化颗粒大小分布和密度(例如,堆密度和/或振实密度),例如,通过改变一种或多种下述参数:出口温度和进料压力。可以评价参数变量的适合性。例如,为了评价出口温度的适合性,可以升高温度(例如,至 30℃),同时保持所有其它过程参数不变。将使用该升高的温度喷雾干燥得到的分散物的性质(例如,密度)与根据本发明(例如,25℃ 的出口温度)制备的分散物的性质相对比,可以评价温度变化是否是有利的(例如,如果变化导致所需性质的增加(例如,增加的堆密度),则该变化可能是有利的)。

[0151] 喷雾干燥过程中可以改变和优化的其它参数(例如,以类似方式)包括:非挥发性溶剂的选择,使用的非挥发性溶剂的百分比,挥发性溶剂的选择,使用的挥发性溶剂的百分比(例如,总百分比和/或每种挥发性溶剂与其它溶剂的比例(如果使用超过一种挥发性溶剂)),表面活性剂的选择,使用的表面活性剂的百分比,聚合物的选择,使用的聚合物的百分比,雾化器的选择,溶液进料速率,旋风分离器压力差,固体加入的次序,固体负载百分比,和/或入口温度。如果进行后喷雾干燥,可以优化下述:干燥过程的选择,干燥过程的持续时间,干燥器转速,干燥温度,干燥压力,和/或干燥时间。

[0152] 可以修改溶剂的性质,以优化颗粒大小和密度。例如,增加溶剂中高沸点(或非挥发性)溶剂组分的量,可以增加得到的喷雾干燥颗粒的固化和/或干燥所需的时间的长度。因此,在希望具有更大的和/或更密的颗粒的情况下,希望增加高沸点(或非挥发性)溶剂的量。也可以根据分散的颗粒的性质和/或药物的所希望的性质,改变高沸点或非挥发性

溶剂的性质。例如,希望的高沸点或非挥发性溶剂提高所述药物或其它组分(例如,表面活性剂,例如,SLS;或聚合物)在溶液中的溶解度,不会与所述药物(或表面活性剂或聚合物,如果存在)化学反应或促进它们的化学降解。例如,有机酸溶剂不适用于酸敏感的或具有对酸敏感的部分的药物。本文的方法提供了最佳颗粒大小和最佳干燥温度。

[0153] 挥发性溶剂的实例包括酮,醇,乙腈,二氯甲烷、丙酮、氯仿和 THF。技术人员明白,溶剂的选择至少部分地依赖于组合物(例如,药物或其它治疗剂)在溶剂中的溶解度和/或组合物(例如,官能团)与特定溶剂的反应性。

[0154] 非挥发性溶剂的实例包括有机酸例如甲苯,冰醋酸、DMSO、DMF 和水。溶剂的选择至少部分地依赖于组合物(例如,药物或其它治疗剂)在溶剂中的溶解度和/或组合物(例如,官能团)与特定溶剂的反应性。本文使用的术语“非挥发性溶剂”是指在 1atm 时沸点大于 80℃ 的液体。

[0155] 为了评价溶剂的适合性,可以改变溶剂的选择,同时保持所有其它过程参数不变。将使用该改变的溶剂喷雾干燥得到的分散物的性质(例如,密度)与使用本文所述溶剂(例如,水作为非挥发性溶剂)根据本发明制备的分散物的性质相对比,可以评价溶剂变化是否是有利的(例如,如果变化导致希望的性质的增加(例如,增加的堆密度),则该变化可能是有利的)。以类似的方式,也可以评价给定的溶剂(例如,水作为非挥发性溶剂)的用量,例如,通过将得到的产物与使用本文所述量的本文所述溶剂(例如,1% 水作为非挥发性溶剂)生成的产物相对比。

[0156] 聚合物

[0157] 待喷雾干燥或流态化喷雾干燥的产物(例如,成块的产物例如粉末或颗粒),例如包含目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950)的固体分散物(例如,无定形固体分散物),可以包含一种或多种聚合物(或固体状态载体)。

[0158] 使用本文所述非挥发性溶剂的喷雾干燥和 FSD 的方法,可以用于制备含有目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950)的固体分散物(例如,无定形固体分散物)。另外,待干燥的含有溶剂(例如,挥发性和非挥发性溶剂)和目标化合物(例如,药物)的混合物也可以含有一种或多种聚合物(或固体状态载体)。

[0159] 一种或多种聚合物可以与目标化合物一起用作无定形固体分散物系统的一部分。例如,聚合物可以与目标化合物(例如,药物)一起存在于进料溶液(例如,待通过流态化喷雾干燥进行干燥的溶液)中。不受理论的约束,与在没有聚合物时发生的结晶的量或速率相比,聚合物的存在可以辅助阻止、降低或减慢目标化合物(例如,药物)结晶的量或速率。例如,与在没有聚合物时结晶的量相比,当使用聚合物时,结晶的量可以减少至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%、至少约 95%、或 by 至少约 99%。例如,一种或多种聚合物可以保护药物免于在水性介质(例如胃液和/或肠液)中结晶。例如,HPMC 可以辅助降低(例如,目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950))在低 pH(例如在胃液中)结晶的量。HPMC 可以提供在胃液(例如,禁食或进食胃液)和模拟胃液(“SGF”)(例如,禁食或进食 SGF)中的保护。作为另一个实例,HPMCAS 可以提供增加的物理稳定性,并降低(例如,目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950))在肠液(例如,禁食或进食肠液)和模拟肠液(“SIF”)(例如,禁食或进食 SIF)中结晶的量。结果,可以增强下述的一种或多种:目标化合物(例

如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950) 的生物利用度、溶解度和吸收。

[0160] 另外,通过降低结晶速率,聚合物可以增加组合物的贮存稳定性,例如,与没有使用聚合物时组合物的稳定性相比,含有目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950) 的通过喷雾干燥或 FSD 得到的分散物或固体形式(例如,直接压制形式,例如,片剂) 的稳定性提高了至少约 10%(例如,至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或至少约 90%)。与在相同条件下和在没有聚合物时贮存的固体分散物相比,聚合物可以使固体分散物(例如,当在 4℃或在室温贮存时) 的稳定性增加至少约 10%(例如,至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或至少约 90%)。

[0161] 此外,不受理论的约束,与在有一种聚合物时发生的结晶的量或速率相比,多种聚合物的存在可以辅助阻止、降低或减慢目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950) 结晶的量或速率。例如,与有一种聚合物时结晶的量相比,当使用多种聚合物时,结晶的量可以减少至少约 10%、至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%、至少约 95%、或至少约 99%。例如,多种聚合物可以保护药物免于在水性介质(例如胃液或肠液) 中结晶。例如,一种聚合物,例如 HPMC 或 HPMCAS,或多种聚合物,例如包含 HPMC 和 HPMCAS 的混合物,可以为 VX-950 的给定分散物提供增加的保护:例如,HPMC 可以保护 VX-950 免于在胃液或 SGF 中结晶,而 HPMCAS 可以保护 VX-950 免于在肠液或 SIF 中结晶。结果,混合物的应用可以提供目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950) 的提高了的生物利用度、溶解度和 / 或吸收。另外,多种聚合物可以增加组合物的贮存稳定性,例如,与没有使用聚合物时组合物的稳定性相比,含有目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950) 的固体形式(例如,喷雾干燥的分散物,直接压制的剂型,例如,片剂) 的稳定性增加了至少约 10%(例如,至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或至少约 90%)。与在相同条件下贮存并不含有聚合物的固体分散物相比,多种聚合物可以使固体分散物(例如,当在 4℃或在室温贮存时) 的稳定性增加至少约 10%(例如,至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、或至少约 90%)。

[0162] 一种或多种聚合物(例如,含有一种或多种纤维质聚合物) 可以用于提供特定形式的目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950),使得当施用,目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950) 的曲线下面积(AUC) 在禁食和进食受试者中基本上相同,例如,减少或基本上消除受试者中的食物效应。

[0163] 在一个实施方案中,一种或多种聚合物,或本发明的多种聚合物中的一种或多种聚合物能溶解在水性介质中。聚合物的溶解度可以是不依赖于 pH 的或依赖于 pH 的。后者包括一种或多种肠聚合物。术语“肠聚合物”是指,与胃的高酸环境相比优先溶于肠的低酸环境中的聚合物,例如,在酸性水性介质中不溶、但是在 pH 大于 5-6 时可溶的聚合物。适当的聚合物应当是化学上和生物上惰性的。为了提高固体分散物的物理稳定性,一种或多种聚合物(例如,多种聚合物,或多种聚合物中的一种或多种聚合物) 的玻璃化转变温度(Tg) 应当尽可能高。例如,优选的聚合物的玻璃化转变温度至少等于或大于目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950) 的玻璃化转变温度。其它优选的聚合物的玻璃化转变温度是在目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950) 的约 10 至约

15°C 范围内。聚合物的合适的玻璃化转变温度的实例包括至少约 55°C、至少约 60°C、至少约 65°C、至少约 70°C、至少约 75°C、至少约 80°C、至少约 85°C、至少约 90°C、至少约 95°C、至少约 100°C、至少约 105°C、至少约 110°C、至少约 115°C、至少约 120°C、至少约 125°C、至少约 130°C、至少约 135°C、至少约 140°C、至少约 145°C、至少约 150°C、至少约 155°C、至少约 160°C、至少约 165°C、至少约 170°C、或至少约 175°C（在干燥条件下测量）。希望不受理论的约束，认为根本机理是，具有更高的 T_g 的聚合物在室温通常具有更低的分子迁移率，这是稳定无定形固体分散物的物理稳定性的关键因素。

[0164] 另外，聚合物（或多种聚合物，或多种聚合物中的一种或多种聚合物）的吸湿性应当尽可能低。为了在本申请中对比，聚合物、聚合物组合或组合物的吸湿性的特征在于约 60% 相对湿度。在有些优选的实施方案中，聚合物具有小于约 10% 水吸收，例如小于约 9%、小于约 8%、小于约 7%、小于约 6%、小于约 5%、小于约 4%、小于约 3%、或小于约 2% 水吸收。纤维质聚合物通常具有约 3% 水吸收，而 PVP 通常具有约 9% 水吸收。吸湿性也可以影响固体分散物的物理稳定性。通常，在聚合物中吸收的水分可以极大地降低聚合物以及得到的固体分散物的 T_g，这可以进一步降低上述固体分散物的物理稳定性。

[0165] 在一个实施方案中，一种或多种聚合物、或多种聚合物中的一种或多种聚合物是一种或多种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，但不限于，纤维素衍生物（例如，羟丙基甲基纤维素（HPMC；也称作羟丙甲纤维素），羟丙基纤维素（HPC））或乙基纤维素；聚乙烯吡咯烷酮（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**）；环糊精（例如，β-环糊精）和它们的共聚物和衍生物，包括例如 PVP-VA（聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯）。在有些优选的实施方案中，聚合物或多种聚合物之一是羟丙基甲基纤维素（HPMC），例如 HPMC E50（例如，来自 Dow），HPMCE15 或 HPMC60SH50cP（例如，Shin-Etsu Metolose，HPMC60SH50）。HPMC 可以以多种类型从 Shin-Etsu 得到，包括 SM, 60SH, 65SH, 90SH。这些类型中每种的区别在于粘度级别和甲氧基和羟丙基含量。用于喷雾分散物中的一种最优选的类型是 HPMC60SH。

[0166] 在有些实施方案中，一种或多种聚合物、或多种聚合物中的一种或多种聚合物是 pH- 依赖性肠溶性聚合物。这样的 pH- 依赖性肠溶性聚合物包括，但不限于，纤维素衍生物（例如，纤维素乙酸邻苯二甲酸酯（CAP）），羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯（HPMCP），羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯（HPMCAS），羟丙基甲基纤维素乙酸酯（HPMCA），羧甲基纤维素（CMC）或其盐（例如，钠盐例如（CMC-Na））；纤维素乙酸苯三酸酯（CAT），羟丙基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯（HPCAP），羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯（HPMCAP），和甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯（MCAP），或聚甲基丙烯酸酯（例如，**EUDRAGIT® S**）。在有些优选的实施方案中，聚合物或多种聚合物之一是羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯（HPMCAS）。HPMCAS 可以以多种等级从 Shin-Etsu 得到，包括 AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG, AS-HG。这些等级中每种的区别在于乙酸酯和琥珀酸酯的置换百分比。用于喷雾分散物中的一种最优选的等级是来自 Shin-Etsu 的 AS-HG。

[0167] 本领域也已知具有羟丙基、甲氧基、乙酰基和琥珀酰基的不同置换程度和组合的 HPMCAS 和 HPMCA 的其它聚合物（参见例如，W02005/115330），可以用于本文所述的本发明中。例如，可以使用这样的 HPMCAS 聚合物，其中 HPMCAS 上的琥珀酰基的置换度（DOS_s）和乙

酰基的置换度 (DOS_{Ac}) 是 $\text{DOS}_{\text{s}} \geq \text{约 } 0.02$, $\text{DOS}_{\text{Ac}} \geq \text{约 } 0.65$, 且 $\text{DOS}_{\text{Ac}} + \text{DOS}_{\text{s}} \geq \text{约 } 0.85$ 。作为其它实例, 可以使用这样的 HPMCA 聚合物, 其中聚合物上的乙酰基的置换度 (DOS_{Ac}) 是约 0.6 或更小, 或聚合物上的乙酰基的置换度 (DOS_{Ac}) 是至少约 0.15。在其它实施方案中, 可以使用溶解度参数为约 24.0 (J/cm) 或更小的 HPMCA 聚合物。

[0168] 在另一个实施方案中, 聚合物或多种聚合物中的一种或多种聚合物是不溶性交联聚合物, 例如聚乙烯吡咯烷酮 (例如, 交聚维酮)。

[0169] 在有些情况下, 聚合物可以与目标化合物反应。因此, 在有些实施方案中, 当制备含有目标化合物的进料溶液时, 不与该化合物反应的聚合物是优选的。例如, 醇可以与目标化合物 (例如, 药物, 例如难溶的药物, 例如 VX-950) 反应, 形成缩酮。因此, 当制备含有目标化合物的进料溶液时, 不与该化合物 (例如, 药物, 例如难溶的药物, 例如 VX-950) 反应 (具体地形成缩酮) 的聚合物是优选的。这样的聚合物不应当含有 OH 基团或类似的反应部分。因为某些化合物 (例如, VX-950) 的反应性, 用于多种聚合物中或用作本发明的聚合物来制备含有这样的化合物的进料溶液的优选聚合物不是聚乙二醇 (例如, PEG8000) (即, 除了具有游离羟基部分的聚合物以外)。

[0170] 在目标化合物 (例如, 药物, 例如难溶的药物, 例如 VX-950) 与一种或多种聚合物 (例如 VX-950 与 HPMC 和 / 或 HPMCAS 聚合物) 形成固体分散物 (例如, 成块的产物) 的实施方案中, 聚合物的总量相对于固体分散物的总重量通常是至少约 5% (例如约 4% 或 6%), 至少约 10% (例如, 9% 或 11%), 至少约 15% (例如, 14% 或 16%), 至少约 20% (例如, 19% 或 21%), 和优选至少约 30% (例如约 29% 或 31%), 例如, 至少约 35% (例如约 34% 或 36%), 至少约 40% (例如约 39% 或 41%), 至少约 45% (例如约 44% 或 46%), 或至少约 50% (例如约 49% 或 51%)。该量通常是约 99% 或更小, 优选约 80% 或更小, 例如约 75% 或更小, 约 70% 或更小, 约 65% 或更小, 约 60% 或更小, 或约 55% 或更小。在一个实施方案中, 聚合物的量高达分散物总重量的约 30% (且更具体地, 约 28% 至 32%、例如约 29%)。在一个实施方案中, 聚合物的量高达分散物总重量的约 35% (且更具体地, 约 33% 至 37%、例如约 34%)。在一个实施方案中, 聚合物的量高达分散物总重量的约 40% (且更具体地, 约 38% 至 42%、例如约 39%)。在一个实施方案中, 聚合物的量高达分散物总重量的约 45% (且更具体地, 约 43% 至 47%、例如约 44%)。

[0171] 含有目标化合物 (例如, 药物, 例如难溶的药物, 例如 VX-950) 的固体分散物 (例如, 成块的产物) 可以含有多种聚合物。例如, 可以在分散物中使用 2 种聚合物。在有些实施方案中, 多种聚合物可以包括一种或超过一种纤维质聚合物。例如, 喷雾干燥的分散物可以包括 2 种纤维质聚合物, 例如, HPMC 和 HPMCAS。在有些实施方案中, 固体分散物包括 HPMC 和 HPMCAS 的混合物。在分散物中使用的每种的聚合物的量可以变化, 聚合物彼此间的比例也可以变化。例如, 分散物可以包括约 0% 至约 100% (按重量计) 的第一种聚合物 (例如, HPMC) 和约 0% 至约 100% (按重量计) 的第二种聚合物 (例如, HPMCAS) (其中 2 种聚合物的百分比 (按重量计) 之和达到分散物中存在的总聚合物的 100%)。例如, 在含有聚合物的 VX-950 的固体分散物中, 第一种聚合物以约 33% 的量存在, 第二种聚合物以占加入的聚合物总量的约 67% 的量存在。在另一个实例中, 第一种聚合物以约 55.5% 的量存在, 第二种聚合物以占加入的聚合物总量的约 44.5% 的量存在。在另一个实例中, 第一种聚合物以约 63% 的量存在, 第二种聚合物以占加入的聚合物总量的约 37% 的量存在。在另一个实例中, 第一种聚合物以约 50% 的量存在, 第二种聚合物以占加入的聚合物总量的约 50% 的量存在。

在另一个实例中,第一种聚合物以约 100% 的量存在,第二种聚合物以占加入的聚合物总量的约 0% 的量存在。

[0172] 在本发明的多个具体实施方案之一中,聚合物之一是聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) (例如, PVP29/32)。PVP 可以以高达约 35%、高达约 40%、高达约 45%、或高达约 50% 的量存在。在本发明中包括含有约 50% (例如约 49.5%) PVP K29/32 的分散物。

[0173] 在另一个实施方案中,本发明包括目标化合物 (例如, 药物, 例如难溶的药物, 例如 VX-950) 和纤维质聚合物 (例如 HPMC 或 HPMCAS 聚合物) 的固体分散物 (例如, 成块的产物)。在有些优选的实施方案中, 化合物 (即, VX-950) 以分散物的至少约 50%、例如至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90% 或更大的量存在。在有些优选的实施方案中, 所述药物以约 55% 至约 90%、例如约 55%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、或约 85% 的量存在。聚合物以至少约 5%、至少约 10%、至少约 15%、并且优选至少约 20%、例如至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、或至少约 45% 的量存在。在有些实施方案中, 该量通常是约 55% 或更小, 并且优选约 50% 或更小, 例如约 45% 或更小, 约 40% 或更小, 约 35% 或更小, 约 30% 或更小, 约 25% 或更小, 约 20% 或更小, 约 15% 或更小, 或约 10% 或更小。

[0174] 在另一个实施方案中, 本发明包括目标化合物 (例如, 药物, 例如难溶的药物, 例如 VX-950) 和至少 2 种纤维质聚合物 (例如 HPMC 和 / 或 HPMCAS 聚合物) 的固体分散物 (例如, 成块的产物)。在有些优选的实施方案中, 所述化合物 (即, VX-950) 以分散物的至少约 50%、例如至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90% 或更大的量存在。在有些优选的实施方案中, 所述药物以约 55% 至约 70%、例如约 55%、约 60%、约 65%、或约 70% 的量存在。如上述, 聚合物以至少约 15%、并且优选至少约 20%、例如, 至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、或至少约 45% 的量存在。在有些实施方案中, 该量通常是约 55% 或更小, 并且优选约 50% 或更小, 例如约 45% 或更小, 约 40% 或更小, 约 35% 或更小, 约 30% 或更小, 约 25% 或更小, 约 20% 或更小, 约 15% 或更小, 或约 10% 或更小。

[0175] 在有些优选的实施方案中, 所述分散物还包括其它次要成分, 例如表面活性剂 (例如, SLS 或维生素 E TPGS)。在有些优选的实施方案中, 表面活性剂以分散物的小于约 10% (按重量计)、例如小于约 9% (按重量计)、小于约 8% (按重量计)、小于约 7% (按重量计)、小于约 6% (按重量计)、小于约 5% (按重量计)、小于约 4% (按重量计)、小于约 3% (按重量计)、小于约 2% (按重量计) 或约 1% (按重量计) 的量存在。

[0176] 在一个最优的实施方案中, 所述分散物包括约 49.5% 的 VX-950、约 49.5% 的 HPMCAS 和约 1% 的 SLS。

[0177] 一种或多种聚合物应当以有效地稳定化固体分散物的量存在。稳定化包括抑制或减少目标化合物 (例如, 药物, 例如难溶的药物, 例如 VX-950) 的结晶。这样的稳定化会抑制化合物从无定形向晶体形式转化。例如, 聚合物会阻止至少一部分 (例如约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%、约 50%、约 55%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75% 或更多) 的化合物从无定形变成晶体形式。

[0178] 例如, 在低 pH (例如, 在胃液 (例如, 禁食胃液) 或 SGF (例如, 禁食 SGF)) 中, 目标化合物 (例如, 药物, 例如难溶的药物, 例如 VX-950) 可以溶解, 变得过饱和, 然后结晶。一

种或多种聚合物可以阻止或减少化合物在这样的或类似的条件下或在含有该化合物的组合物的贮存期间结晶。可以测量稳定化,例如通过测量固体分散物的玻璃化转变温度,测量无定形材料的松弛率,或通过测量化合物的溶解度或生物利用度。

[0179] 一种或多种聚合物可以与目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950)一起用于制剂中。一种、超过一种或所有的适合与化合物组合使用(例如形成固体分散物(例如,成块的产物)例如无定形固体分散物)的聚合物,应当具有一种或多种下述性质:

[0180] 1、聚合物或聚合物组合的玻璃化转变温度应当比化合物的玻璃化转变温度低出少于约 10 – 15℃。优选地,聚合物或聚合物组合的玻璃化转变温度大于化合物的玻璃化转变温度,一般而言比药物产品的所需贮存温度高出至少 50℃。例如至少约 100℃、至少约 105℃、至少约 105℃、至少约 110℃、至少约 120℃、至少约 130℃、至少约 140℃、至少约 150℃、至少约 160℃、至少约 160℃或更高。

[0181] 2、聚合物或聚合物组合应当是相对非吸湿性的。例如,聚合物在标准条件下贮存时应当吸收小于约 10% 水,例如,小于约 9%、小于约 8%、小于约 7%、小于约 6%、或小于约 5%、小于约 4%、或小于约 3% 水。优选地,一种或多种聚合物在标准条件下贮存时应当基本上没有吸收水。

[0182] 3、聚合物或聚合物组合应当在适合喷雾干燥过程的溶剂中具有相似于或者好于化合物的溶解度。在优选的实施方案中,一种或多种聚合物溶于一种或多种与化合物相同的溶剂或溶剂系统。优选的是,一种或多种聚合物可溶于至少一种非含羟基溶剂,例如二氯甲烷、丙酮或者它们的组合。

[0183] 4、聚合物或聚合物组合在与化合物组合时,例如在固体分散物中,应当增加化合物在水性和生理学相关介质中的溶解度,这是相对于化合物在没有聚合物存在下的溶解度而言或者相对于化合物在与参照聚合物组合时的溶解度而言。例如,通过减少从固体无定形分散物转化为结晶性化合物的无定形化合物的量,一种或多种聚合物能够增加无定形化合物的溶解度。

[0184] 5、聚合物或聚合物组合应当降低无定形物质的松弛率。

[0185] 6、聚合物或聚合物组合应当增加化合物的物理和 / 或化学稳定性。

[0186] 7、聚合物或聚合物组合应当提高化合物的可制备性。

[0187] 8、聚合物或聚合物组合应当提高化合物的处理、施用或贮存性质的一项或多项。

[0188] 9、聚合物或聚合物组合不应当不利地与其它药物组分例如赋形剂相互作用。

[0189] 利用本文所述 FSD 方法生成含有无定形化合物的组合物,可以测试候选聚合物(或其它组分)的适合性。可以比较候选组合物的稳定性、对生成晶体的抵抗性或其它性质,并且与参照制剂比较,例如,本文所述制剂,例如含有目标化合物(例如,药物,例如难溶的药物,例如 VX-950)。例如,约 83% 无定形 VX-950、约 17% 的 HPMCAS 或结晶性 VX-950 的制剂。例如,可以测试候选组合物,以确定它是否抑制溶剂介导的结晶的起始时间,或者在所控制的条件下、在给定时间的转化百分比达至少 50%、75%、100% 或 110%,以及参照制剂,或者可以测试候选组合物,以确定它是否相对于结晶性 VX-950 具有提高的 VX-950 的生物利用度或溶解度。

[0190] 表面活性剂

[0191] 待喷雾干燥或流态化喷雾干燥的产物（例如，成块的产物例如粉末或颗粒），例如包含目标化合物（例如，药物，例如难溶的药物，例如 VX-950）和任选一种或多种聚合物（或固体状态载体）的固体分散物（例如，无定形固体分散物），可以包含表面活性剂。表面活性剂或表面活性剂混合物一般会降低固体分散物与水性介质之间的界面张力。适当的表面活性剂或表面活性剂混合物也可以增强来自固体分散物的目标化合物（例如，药物，例如难溶的药物，例如 VX-950）的水溶解度和生物利用度。用于本发明的表面活性剂包括，但不限于，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®**）、聚山梨酯、月桂基硫酸钠（SLS，也称作 SDS 或十二烷基硫酸钠）、十二烷基苯磺酸钠（SDBS）、磺基琥珀酸二辛基酯钠（Docusate）、二氧胆酸钠盐（DOSS）、山梨糖醇酐单硬脂酸酯、山梨糖醇酐三硬脂酸酯、溴化十六烷基三甲基铵（HTAB）、N-月桂酰肌氨酸钠、油酸钠、肉豆蔻酸钠、硬脂酸钠、棕榈酸钠、Gelucire44/14、乙二胺四乙酸（EDTA）、维生素 E 或母育酚衍生物，例如 α 生育酚，（例如，d- α 生育酚，dl- α 生育酚，生育酚琥珀酸酯）和生育酚酯，例如生育酚乙酸酯，生育酚琥珀酸酯，例如，维生素 E d- α 生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯（TPGS；例如，来自 Eastman 的维生素 E TPGS）、卵磷脂、MW677-692、谷氨酸一钠一水合物、Labrasol、PEG8 辛酸 / 癸酸甘油酯、Transcutol、二甘醇一乙醚、Solutol HS-15、聚乙二醇 / 羟基硬脂酸酯、牛磺胆酸、Pluronic F68、Pluronic F108 和 Pluronic F127（或者任意其它聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物（**PLURONICS®**）或饱和聚乙二醇化甘油酯（**GELUCIRS®**））。可以用于本发明的这类表面活性剂的具体实例包括但不限于司盘 65、司盘 25、吐温 20、Capryol90、Pluronic F108、月桂基硫酸钠（SLS）、维生素 E TPGS、pluronics 和共聚物、磷脂例如 PC（磷脂酰胆碱）（例如，来自卵或大豆），PIs（磷脂酰肌醇），PAs（磷脂酸），PEs（磷脂酰乙醇胺），PGs（磷脂酰甘油）。表面活性剂也可以是脂类或脂肪酸例如二棕榈酰磷酸胆碱（DPPC）或类似的脂类（DAPC，DSPC，DPPG 等）。这样的脂类可以合成得到，例如，从 Genzyme 或 Avanti Polar Lipids。SLS（例如，Sigma 或 Fischer）和维生素 E TPGS 是优选的。

[0192] 表面活性剂（例如 SLS 或维生素 E TPGS）的量相对于固体分散物的总重量可以是约 0.1-20%。优选地，它是约 1% 至约 20%、约 1 至约 15%、约 1 至约 10%、更优选约 1% 至约 5%、例如约 1%、约 2%、约 3%、约 4% 或约 5%。

[0193] 在有些实施方案中，表面活性剂的量相对于固体分散物的总重量是至少约 0.1%、优选至少约 0.5%、更优选至少约 1%（例如约 1%）。在这些实施方案中，表面活性剂的量不超过约 20%、并且优选不超过约 15%、约 12%、约 11%、约 10%、约 9%、约 8%、约 7%、约 6%、约 5%、约 4%、约 3%、约 2% 或约 1%。

[0194] 按照与测试溶剂所述相似的方式可以测试候选表面活性剂（或其它组分）和候选量在本发明中的适用性。

[0195] 组合物 / 包装 / 用途

[0196] 在一个实施方案中，固体分散物可以制备成药物组合物，例如，片剂。根据一个优选的实施方案，固体分散物以在患者中具有治疗效果的有效量存在。备选地，本发明的组合物包含另一种本文所述的添加剂（例如，提供联合治疗）。每种组分可以存在于单独组合

物、组合组合物或单一组合物中。

[0197] 包含固体分散物的药物组合物(例如片剂)通常含有药学可接受的载体、粘合剂/稀释剂、表面活性剂、崩解剂、助流剂、润滑剂或介质(或载体)。

[0198] 例如,如本文所述制备的固体分散物可以直接压成剂型。在有些实施方案中,在压制之前将分散物与一种或多种赋形剂相混合。作为一个实例,在2006年12月22日提交的标题为DIRECTLY COMPRESSED DOSAGE FORMS的临时申请(代理人卷号19079-017P01)中提供了直接压制VX-950的详细描述。

[0199] 本发明的组合物和方法可以任选包含一种或多种赋形剂(参见美国专利号6,720,003,美国公开申请号2004/0030151,和/或国际申请W099/02542))。赋形剂是在剂型中用作载体或介质的物质,或者加入到药物组合物中以改善剂型的处理、贮存或制备。赋形剂包括,但不限于稀释剂、崩解剂、粘附剂、湿润剂、润滑剂、助流剂、结晶抑制剂、表面修饰剂、屏蔽或抵消令人不快的味道或气味的试剂、增味剂、染剂、香料、填充剂、粘合剂、稳定剂和改善组合物外观的物质。

[0200] 本文所用的术语“包含”旨在是开放式的,因而表明除了所指定的试剂以外可能包括其它试剂。

[0201] 可以用在这些组合物中的药学上可接受的载体包括,但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白质(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡类、聚乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0202] 药物组合物,例如,固体分散物,例如,喷雾干燥的药物,可以制备成片剂。例如,药物的喷雾分散物可以与熔化颗粒、一种或多种稀释剂、和/或一种或多种崩解剂、和一种或多种润滑剂、一种或多种其它赋形剂、介质、载体和/或填充剂相组合,并压成片剂形式。然后可以进一步加工得到的片剂,例如,可以给片剂包被物质,例如薄膜或虫胶,以辅助维持片剂的稳定性或完整性,促进片剂的口服施用,以遮盖片剂的味道,添加香料,将片剂染色,调节后包含在片剂中的药物在摄入的释放和/或遮盖片剂制剂的味道。适用于该目的的包衣(例如,虫胶,用于调节释放的肠衣)是本领域已知的。如果需要,也可以向片剂或包衣中加入某些甜味剂、增味剂或着色剂。制备片剂的技术和组合物描述在例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, Arthur Osol, 编, 第1553-1593页(1980)。

[0203] 根据一个优选实施方案,将本发明的组合物配制成用于对哺乳动物、优选人类施用。尽管本文提供的片剂形式优选地被配制成用于口服施用,但也能获得其它制剂。

[0204] 本发明也提供了药物包和试剂盒,其包含无定形VX-950的片剂制剂或根据本文任意实施方案的药物组合物。

[0205] 药物组合物,例如含有本文所述的固体(例如,喷雾干燥的)分散物,也可以在“患者包”中开处方给患者,在单一包装(例如吸塑包装)中含有一次以上剂量,优选全部治疗过程。在传统处方中药师从批量供应的药物中分开患者供应量,而患者包优于传统处方之处在于,患者总是可以获取在患者包中含有的包装说明书,正常情况下在传统处方中则没有。已经显示加入包装说明书能提高患者对医师指导的顺应性。优选地,药物是口服剂型,例如

片剂形式。

[0206] 应当理解,本发明的组合的施用借助单一患者包或每种制剂的多患者包给药是本发明所需要的附加特性,在包装说明书内含有指导患者正确使用本发明的说明。

[0207] 在本发明的一个替代实施方案中,所述药物包还包含一种或多种本文所述添加剂。可以在同一个包装中或独立的包装中提供所述一种或多种添加剂。

[0208] 根据本发明的另一个方面,包至少包含固体(例如,喷雾干燥的)分散物或根据本发明的任意组合物的任意片剂形式,和含有关于使用本发明的组合物(或使用本发明的组合物和本文所述添加剂的组合)的指导的信息插页。

[0209] 因此,本发明提供同时或先后给予固体(例如,喷雾干燥的)分散物或根据本发明的任意组合物(和任选添加剂)或其以常规方式制备的衍生物的试剂盒。通常,这样的试剂盒包含例如每种抑制剂和任选的添加剂在药学上可接受的载体中的组合物(并在一种或多种药物制剂中)和同时或先后给药的书面说明书。优选地,药物是口服剂型,例如,片剂形式。

[0210] 在另一个实施方案中,提供了包装试剂盒,其含有一种或多种供自身给药的剂型(优选口服剂型);容器装置,优选为密封的,用于在贮存期间和使用之前容纳剂型;和用于患者进行药物施用的说明书。说明书通常是在包装说明书、标签和/或试剂盒其它组件上的书面说明书,并且剂型或形式如本文所述。每种剂型可以被单独容纳在一片金属箔-塑料板中,每一剂型被彼此隔离在单独的小室或小泡中,或者剂型可以被容纳在单一的容器中,在塑料瓶或小瓶中。通常本发明的试剂盒也将包括用于包装单独的试剂盒组件的容器,即剂型、容器装置和书面使用说明书。这类包装装置可以采取纸板或纸盒、塑料或箔袋等形式。

[0211] 本发明的实施方案也包括添加剂。因此,本发明的方法包括施用这类添加剂的步骤。

[0212] 剂量

[0213] 可用于预防和治疗待治疗的受试者的病况的剂量水平为约 0.01 至约 100mg/kg 体重/天,优选约 10 至约 100mg/kg 体重/天的固体(例如,喷雾干燥的)分散物。在有些实施方案中,包括每人约 0.4 至约 10g/天、例如约 1 至约 4g/天、优选约 2 至约 3.5g/天的剂量水平(基于按约 70kg 计算的人平均体重)。通常,本发明的和根据本发明的药物组合物的施用为每天约 1 至约 5 次,优选每天约 1 至约 3 次,或者备选的连续输注。在有些实施方案中,利用控制释放制剂施用固体(例如,喷雾干燥的)分散物或含有它的药物组合物。在有些实施方案中,这可以辅助提供固体(例如,喷雾干燥的)分散物的相对稳定的血液水平。

[0214] 在有些实施方案中,所述固体(例如,喷雾干燥的)分散物的剂量是标准剂量,例如约 1g 至约 5g/天,更优选约 2g 至约 4g/天,更优选约 2g 至约 3g/天,例如约 2.25g 或约 2.5g/天。可以例如作为喷雾干燥的分散物或片剂施用所述剂量。

[0215] 这类施用可以用作慢性或急性疗法。可以与载体材料组合而形成单一剂型的活性成分的量根据所治疗的受试者和特定的施用方式而异。典型的制剂含有约 5% 至约 95% 活性化合物(w/w)。优选地,这类制剂含有约 20% 至约 80%,约 25% 至约 70%,约 30% 至约 60% 活性化合物。

[0216] 当本发明的组合物或方法包括固体(例如,喷雾干燥的)分散物与一种或多种附

加治疗剂或预防剂的组合时,固体(例如,喷雾干燥的)分散物和添加剂的剂量水平都应当在单一治疗方案中正常给药剂量的约 10 至 100% 之间,并更优选在约 10 至 80% 之间。

[0217] 一旦患者的状况有所改善,如果必要的话可以施用维持剂量的本发明化合物、组合物或组合。随后,施用的剂量或频率或者二者皆可以减少至施用剂量或频率的例如约 1/2 或 1/4 或更少,作为症状的函数,直至当症状已经减轻至所需水平时达到病况改善的水平,治疗应当停止。不过,一旦疾病症状有任何复发,患者需要在长期基础上的间歇治疗。

[0218] 也应当理解,就任何特定患者而言的具体剂量和治疗方案因多种因素而异,其中包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物组合、主治医师的判断和所治疗特定疾病的严重性。活性成分的量也将依赖于特定所述化合物和组合物中附加抗病毒剂的存在与否和属性。

实施例

[0219] 实施例 1

[0220] 喷雾干燥下述组分的混合物,以提供 VX-950 的固体分散物。以 49.5/49.5/1 (重量 / 重量) 的比例组合 VX-950/HPMCAS-HG/SLS,并以固体浓度 10 在溶剂系统中组合,其中所述溶剂系统包括比例为 66.6/28.5/5 的二氯甲烷 / 丙酮 / 冰醋酸,以提供具有 43.03 的 d50 和 0.37 的堆密度的产物。

[0221] 实施例 2

[0222] 喷雾干燥下述组分的混合物,以提供 VX-950 的固体分散物。以 49.5/49.5/1 (重量 / 重量) 的比例组合 VX-950/HPMCAS-HG/SLS,并以固体浓度 10 在溶剂系统中组合,其中所述溶剂系统包括比例为 63/27/10 的二氯甲烷 / 丙酮 / 冰醋酸,以提供具有 47.02 的 d50 和 0.41 的堆密度的产物。

[0223] 实施例 3

[0224] 使用多种 VX-950 批次、HPMCAS-HG (羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯, HG 级, Shin-Etsu Chemical Co.) 聚合物和 SLS (月桂基硫酸钠, Fisher) 表面活性剂,制备 VX-950 的喷雾干燥的分散物。进行喷雾干燥,并随后在双圆锥干燥器中进行后干燥。生产具有低残余溶剂水平和目标粉末性质的干燥分散物。成功标准包括,具有可接受的过程产率 (>80%),且满足所有目标药物产品的纯度规范,使目标性质匹配在指定的物理特征 (颗粒大小和堆密度) 范围内。

[0225] 制剂组合物和过程概要

[0226] 在表 1 中描述了 2 种活性分散物生产各自的总制剂组合物。

[0227] 表 12 种活性分散物生产各自的制剂组合物 (基于 116.25kg VX-950, 13wt%)

[0228]

组分功能	组分	Kg
API	VX-950	116.25
聚合物 / 分散剂	羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯, NF/JPE (HPMCAS-HG)	116.25

表面活性剂	月桂基硫酸钠 (SLS)	2.348
过程溶剂	二氯甲烷, NF (用于分散)	1178.8
过程溶剂	丙酮, NF (用于分散)	377.2
过程溶剂	DI 水	15.7

[0229] 在图 1 中给出了生产过程的概要流程图。

[0230] 流程的解释如下：

[0231] A) 溶液和喷雾干燥器的准备

[0232] 1) 在平衡溶剂罐中准备二氯甲烷。

[0233] 2) 将 100kg 预定的丙酮量加入混合反应器 (参见表 1)。

[0234] 3) 在主溶液反应器中准备适当量 (参见表 1) 的二氯甲烷。压差元件证实装填溶剂的正确量。

[0235] 4) 将 VX-950 药物物质装填进主溶液反应器中 (参见表 1)。总固体装载是 13wt%。取样通过目检核实所述药物物质溶解。

[0236] 5) 将 HPMCAS-HG 装填进主溶液反应器 (参见表 1)。总固体装载是 13wt%。

[0237] 6) 将剩余的预定的丙酮量加入混合反应器 (参见表 1)。

[0238] 7) 将丙酮、SLS 和 DI 水装填进主溶液反应器。

[0239] 8) 溶解后, 测试得到的批次的外观和粘度。

[0240] 9) 安装喷雾系统 SK-MFP 压力喷嘴, 并用平衡溶剂测试正确雾化。(也可以使用喷嘴 48/21、50/21 或 52/21)

[0241] B) 喷雾干燥器的启动

[0242] 1) 将喷雾干燥器加热至适当的出口温度。

[0243] 2) 喷雾平衡溶剂, 直到所有参数达到平衡和恒定。

[0244] 3) 一旦喷雾干燥器达到平衡, 开始喷雾干燥进料溶液。

[0245] 4) 通过旋风分离器, 借助惯性从过程气体中分离干燥的颗粒, 并收集在聚乙烯袋中。然后过滤过程气体得到细颗粒, 并冷凝, 以去除过程溶剂。

[0246] 5) 取原始样品, 并测试其颗粒大小分布和堆积和振实密度。

[0247] a) 如果颗粒大小分布和密度在验收标准范围内, 且接近目标 (参见表 6), 则继续该过程, 并按照取样计划取样。

[0248] b) 如果颗粒大小分布和密度不在验收标准范围内, 且不接近目标 (参见表 6), 根据需要优化该过程 (例如, 通过改变下述的一种或多种: 喷嘴、出口温度、进料压力)。更换收集袋, 将在验收标准外的粉末留检。一旦样品在规格范围内, 开始具有当前参数的过程。

[0249] C) 进行喷雾干燥

[0250] 1) 按照取样计划取样。

[0251] 2) 记录过程参数的任意变化。

[0252] 3) 记录连续操作的任意停止或结束。

[0253] 4) 在结束喷雾干燥进料溶液后, 切换至平衡溶剂, 并进行正常的关机操作。

[0254] D) 干燥后过程

[0255] 1) 将喷雾干燥的分散物装填进二级干燥器,并干燥至所有残余溶剂(二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯和甲苯)都在确定的规格之下。

[0256] 装置

[0257] 使用配备有机械搅拌器和热回路的 8000-L 工业规模反应器来混合原始溶液。以正常的直流喷雾干燥模式使用工业规模喷雾干燥器(Niro 制药喷雾干燥器 FSD12.5CC)。使用压力喷嘴系统(Spraying Systems Maximum Free Passage SK-MFP 系列种类,孔口 48-54,中心 21)。具有溶剂兼容的 / 抗性的垫圈的高性能压力泵将进料溶液通过雾化器泵入喷雾干燥罐。惯性旋风分离器将产物与过程气体和溶剂蒸汽分离开。然后过滤袋收集未被旋风分离器分离的细颗粒。冷凝得到的气体,以去除过程溶剂,并再循环回加热器和喷雾干燥器(封闭循环)。

[0258] 图 2 是喷雾干燥过程的概要图。

[0259] 将得到的产物转移至双圆锥真空干燥器,以干燥残余溶剂。

[0260] 关键的过程控制和参数

[0261] 喷雾干燥和双圆锥干燥过程都需要关键的过程控制和参数。通过预先的研究批次,已经识别出主要过程控制参数。

[0262] 在整个运行时间中监视和记录的喷雾干燥过程的关键的过程控制和参数是:

[0263] - 安装的雾化器 / 喷嘴

[0264] - 进料压力

[0265] - 入口温度

[0266] - 冷凝器温度设定点(在约 -10 至 -15℃)

[0267] 在整个运行时间中监视和记录的喷雾干燥过程的关键的过程度量是:

[0268] - 溶液进料速率

[0269] - 出口温度

[0270] - 旋风分离器压力差和干燥气体流速

[0271] 表 2 定义了喷雾干燥过程参数 / 度量、设置 / 范围和目标指南。

[0272] 表 2 喷雾干燥变量、设置和目标

[0273]

变量	设置 / 范围
安装的雾化器	喷雾系统 SK-MFP
溶液进料速率	120-200kg/ 小时
进料压力	20-50bar
入口温度	50-80℃
出口温度	25-31℃
旋风分离器压力差	10.5-13.5cm H ₂ O

[0274] 材料

[0275] 使用的所有赋形剂和过程溶剂都符合欧洲药典、日本药典或 USP/NF 的现行版本，如表 1 和 3 所示。所有赋形剂和过程溶剂都购自认可的供应商。认可生产商的证书，并测试接收的所有材料。

[0276] 表 3 材料

[0277]

材料	来源
VX-950	
羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯， NF/JPE (HPMCAS) (Aqoat AS-HG)	Shin-Etsu Chemical Co.
月桂基硫酸钠 (SLS)，NF	Sigma/Fisher
二氯甲烷，NF	
丙酮，NF	
DI 水	

[0278] 生产中的变化

[0279] 生产 2 使用针对分散物优化的过程。最特别地，根据用于增加粉末流动性和在高速制片机上直接压制的需要，该分散物具有比生产 1 更大的颗粒大小和堆密度。改变喷雾干燥参数来制备这样的粉末。也产生改变以缩紧过程并避免可能的偏差。

[0280] 实施例 4

[0281] 如所述，使用含有水的溶剂系统制备 VX-950 的喷雾干燥的分散物。所述溶剂系统含有 75% 二氯甲烷；24% 丙酮和 1% 水 (w/w/w)。所述分散物含有 49.5% VX-950；49.5% HPMCAS-HG 和 1% SLS (w/w/w)。如图 3 所示的，在喷雾干燥过程中测试出口温度、进料压力、旋风分离器压力、冷凝器设定温度、喷嘴类型、固体装载和溶液进料速率的不同组合。如图 3 所示的，改变这些参数会改变得到的分散物的性质（颗粒大小 (PS)、跨度、堆密度、振实密度和残余溶剂的水平）。

[0282] 实施例 5

[0283] 目标和成功标准

[0284] 生产具有低残余溶剂水平和目标粉末性质的干燥分散物。成功标准包括，具有可接受的过程产率 (>80%)，且满足所有目标药物的产品纯度规范，将目标性质匹配在指定的物理特征（颗粒大小和堆密度）范围内。

[0285] 制剂组合物和过程概要

[0286] 在表 4 中描述了 2 种活性分散物生产的总制剂组合物。

[0287] 表 4 第一种活性分散物生产的制剂组合物 (基于 100kg VX-950, 15wt%)

[0288]

组分功能	组分	Kg
API	VX-950	200.0
聚合物/分散剂	羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯, NF/JPE (HPMCAS-HG)	100.0
表面活性剂	月桂基硫酸钠 (SLS)	2.02
过程溶剂	二氯甲烷, NF (用于分散)	858.6
过程溶剂	丙酮, NF (用于分散)	274.7
过程溶剂	DI 水	11.4

[0289] 图 4 中给出了生产过程的概要流程图。

[0290] 过程流程的解释如下：

[0291] A) 溶液和喷雾干燥器的准备

[0292] 1) 在平衡溶剂罐中准备二氯甲烷。

[0293] 2) 将 DI 水装入二级混合罐（参见表 4）。

[0294] 3) 在主溶液反应器中准备适当量（参见表 4）的二氯甲烷。压差元件证实装填溶剂的正确量。

[0295] 4) 将 VX-950 药物物质装填进主溶液反应器（参见表 7）。总固体装载是 15wt%。取样通过目检核实所述药物物质溶解。

[0296] 5) 将 HPMCAS-HG 装填进主溶液反应器（参见表 4）。总固体装载是 15wt%。

[0297] 6) 将丙酮量加入混合反应器（参见表 4）。取样以确定是否所有固体都已经溶解。

[0298] 7) 将 SLS 和水加入主混合反应器。

[0299] 8) 安装喷雾系统 SK-MFP 压力喷嘴，并用平衡溶剂测试正确雾化。

[0300] B) 喷雾干燥器的启动

[0301] 1) 将喷雾干燥器加热至适当的出口温度。

[0302] 2) 喷雾平衡溶剂，直到所有参数达到平衡和恒定。

[0303] 3) 一旦喷雾干燥器达到平衡，开始喷雾干燥进料溶液。

[0304] 4) 通过旋风分离器，借助惯性从过程气体分离干燥的颗粒，并收集在聚乙烯袋中。然后过滤过程气体得到细颗粒，并冷凝，以去除过程溶剂。

[0305] 5) 取原始样品，并测试颗粒大小分布和堆积和振实密度。

[0306] a) 如果颗粒大小分布和密度在验收标准范围内，且接近目标（参见表 11），继续该过程，并按照取样计划取样。

[0307] b) 如果颗粒大小分布和密度不在验收标准范围内，且不接近目标（参见表 11），根据需要优化该过程（例如，通过改变下述的一种或多种：出口温度、进料压力或冷凝器温度）。更换收集袋，将在验收标准外的粉末留检。一旦样品在规格范围内，开始具有当前参数的过程。

[0308] C) 干燥后过程

[0309] 1) 将喷雾干燥的分散物装填进二级干燥器。

[0310] 2) 继续至所有残余溶剂（二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯和甲苯）都在确定的规格之下。

[0311] D) 测试, 装运

[0312] 1) 针对释放测试测试该分散物的样品。

[0313] 装置

[0314] 使用配备有机械搅拌器和热回路的 8000-L 工业规模反应器 (R240) 来混合原始溶液。反应器 (R32) 用于 SLS 和水混合物。以正常的直流喷雾干燥模式使用工业规模喷雾干燥器 (Niro 制药喷雾干燥器 FSD12.5CC)。使用压力喷嘴系统 (Spraying Systems Maximum Free Passage SK-MFP 系列种类, 孔口 54, 中心 21)。具有溶剂兼容的 / 抗性的垫圈的高性能压力泵将原料溶液通过雾化器泵入喷雾干燥罐。惯性旋风分离器将产物与过程气体和溶剂蒸汽分离开。过滤袋然后收集未被旋风分离器分离的细颗粒。冷凝得到的气体, 以去除过程溶剂, 并再循环回加热器和喷雾干燥器 (封闭循环)。

[0315] 图 2 是喷雾干燥过程的概要图。

[0316] 将得到的产物转移至双圆锥真空干燥器 (S901), 以干燥残余溶剂。将干燥的产物筛分进氮清扫手套箱 (nitrogen swept glovebox), 并包装。

[0317] 关键的过程控制和参数

[0318] 喷雾干燥和双圆锥干燥过程都需要关键的过程控制和参数。通过预先的研究批次, 已经识别出主要过程控制参数。

[0319] 在整个运行时间中监视和记录的喷雾干燥过程的关键的过程控制和参数是:

[0320] - 安装的雾化器 / 喷嘴

[0321] - 进料压力

[0322] - 入口温度

[0323] - 冷凝器温度设定点

[0324] 在整个运行时间中监视和记录的喷雾干燥过程的关键的过程度量是:

[0325] - 溶液进料速率

[0326] - 出口温度

[0327] - 旋风分离器压力差和干燥气体流速

[0328] 表 5 定义了喷雾干燥过程参数 / 度量、设置 / 范围和目标指南。

[0329] 表 5 喷雾干燥变量、设置和目标

[0330]

变量	设置 / 范围
安装的雾化器	喷雾系统 SK-MFP
溶液进料速率	130-180kg/ 小时
进料压力	40-65bar
出口温度	22-29°C

旋风分离器压力差	10.0-12.5cmH ₂ O
----------	-----------------------------

[0331] 材料

[0332] 使用的所有赋形剂和过程溶剂都符合欧洲药典、日本药典或 USP/NF 的现行版本，如表 4 和 6 所示。所有赋形剂和过程溶剂都购自认可的供应商。认可生产商的分析证书，并测试接收的所有材料。

[0333] 表 6 材料

[0334]

材料
VX-950
羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯， NF/JPE (HPMCAS) (Aqoat AS-HG)
月桂基硫酸钠 (SLS)，NF
二氯甲烷，NF
丙酮，NF
DI 水

[0335] 生产中的变化

[0336] 生产使用 10% 或 30wt% 溶液。也可以改变溶液生产。在有些批次中，将 SLS/DI 水混合物最后加入主溶液反应器。监视喷雾干燥器的入口温度，但是在有些生产中，没有确定范围或目标。建议减少过程中取样。在进行装填之前，对聚合物进行 KF 测试。

[0337] 已经描述了大量的发明实施方案。不过，应当理解，可以进行各种修改而不背离发明的精神和范围。因此，在下列权利要求的范围内还有其它实施方案。

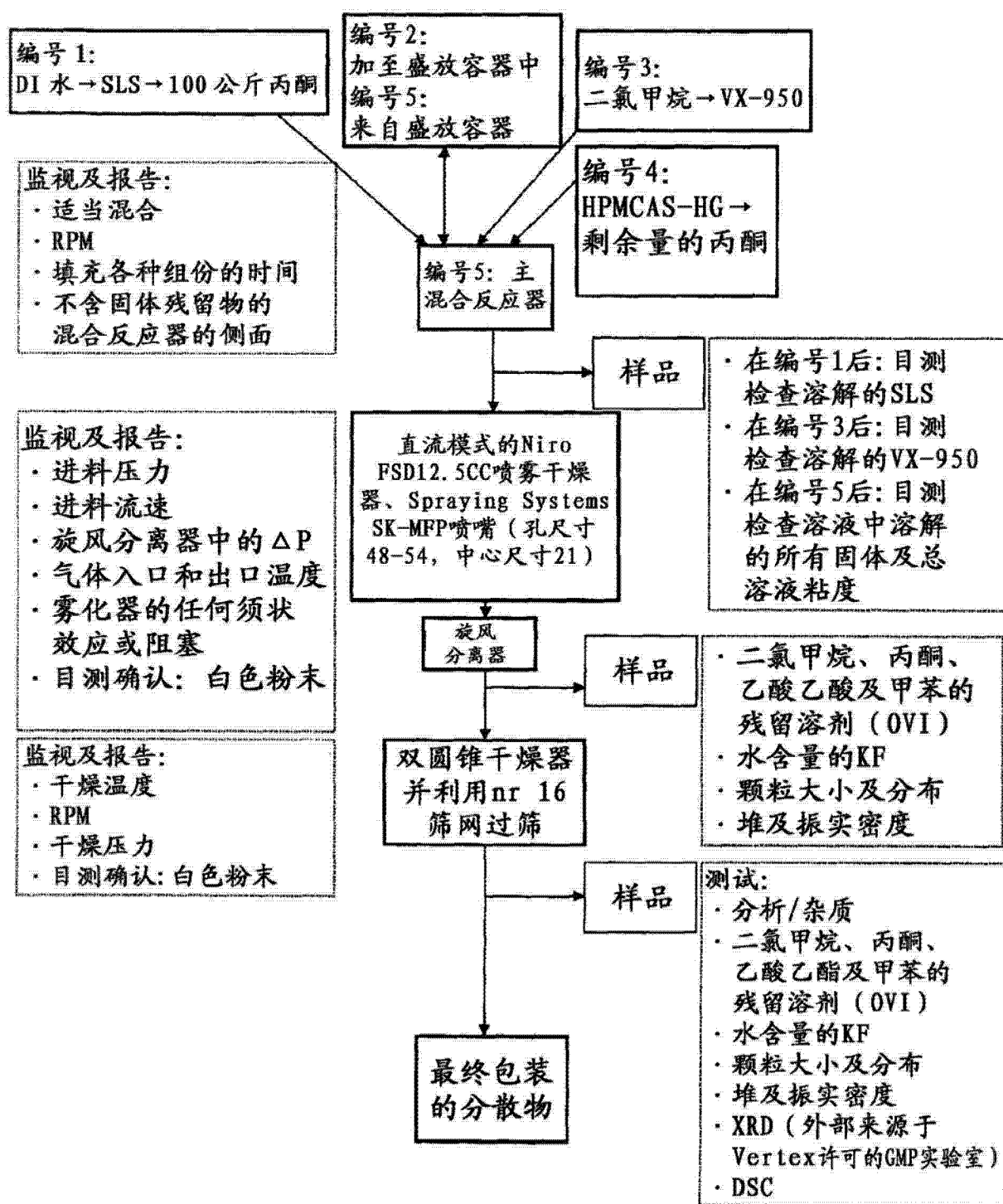


图 1

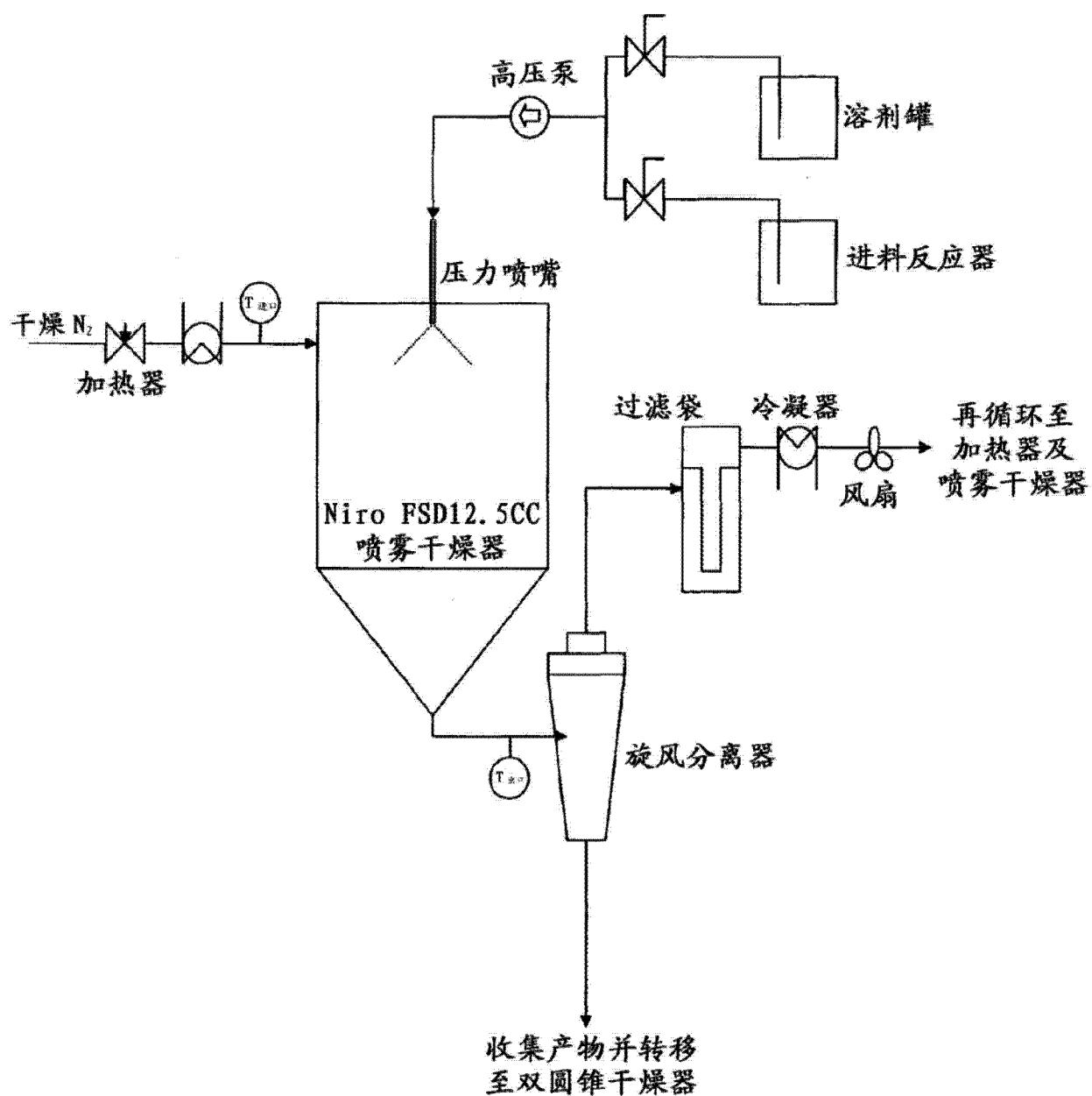


图 2

°C	bar	cmH ₂ O	°C	SS SK-MFP	wt%	微米		g/cc	g/cc	%	kg/hr	%w/w	ppm	ppm
出口 温度	进料 压力	旋风 分离器 压力	冷凝器 设定点 温度	喷嘴	固体 装载	PS	跨度	堆 密度	振实 密度	LOD	溶液 进料 速率	KF	DCM	丙酮
30	40	12	-3	50/21	17	106.2	1.52	0.4	0.5	10.03	183	0.63	108628	29701
50	20	12	-3	50/21	17	80.88	1.98	0.23	0.27	7.02	130	1.36	59090	21140
50	40	12	-3	54/21	17	58.96	1.96	0.22	0.28	6.28	142	0.63	49452	14469
30	20	12	-3	54/21	17	93.84	1.87	0.35	0.45	10.27	103	1.04	45626	11640
40	30	12	-3	54/21	17	75.5	1.86	0.31	0.38	8.1	124	0.67	60395	16483
40	30	12	-3	54/21	17	78.75	1.72	0.3	0.38	8.68	124	0.63	68464	21373
40	30	12	-3	54/21	12	66.71	1.74	0.33	0.43	7.26	124	0.74	55802	127
40	30	12	-3	54/21	12	63.09	1.8	0.34	0.44	8.09	124	0.74	54704	14323
50	20	12	-3	54/21	12	64.98	1.84	0.25	0.32	6.59	99	0.55	23645	7310
30	40	12	-3	54/21	12	66.51	1.71	0.39	0.51	9.89	142	0.85	42078	9485
30	20	12	-3	50/21	12	86.71	2.06	0.4	0.53	11.3	183	0.63	80579	19275
50	40	12	-3	50/21	12	52.8	2.11	0.25	0.32	6.42	185	0.63	20805	6340
30	30	12	-3	54/21	17	95.53	1.59	0.35	0.46	10.41	103		99084	28431
30	40	12	-10	52/21	15	95.26	1.45	0.34	0.45	8.96	160	0.71	52975	24399
40	30	12	-10	52/21	15	89.89	1.71	0.28	0.36	7.01	137	0.6	41192	21435
30	30	12	-10	52/21	13	114.29	1.5	0.33	0.41	10.51	136	0.57	55576	31638
40	40	12	-10	52/21	13	94.09	1.68	0.27	0.34	8.2	155	0.43	41051	26826
30	50	12	-10	54/21	15	71.81	1.56	0.34	0.47	8.32	155		43413	13946
30	30	12	-10	54/21	15	83.31	1.55	0.34	0.44	6.98	123		60819	21951
26	50	12	-10	54/21	15	68.75	1.63	0.37		10.02	155		53482	16955
26	30	12	-10	54/21	15	86.91	1.52	0.4	0.54	10.78	122		79148	27092
28	40	12	-10	54/21	15	75.17	1.65	0.37	0.48	8.67	141		69673	21067
40	25	10	-10	52/21	20	110.61	1.87	0.27	0.33	8.7	132			
40	50	10	-10	52/21	20	93.05	1.91	0.25	0.31	7.96	180			

30	50	10	-10	52/21	20	102.8	1.74	0.33	0.42	7.43	184	*	*	*
30	25	10	-10	52/21	20	146.58	1.86	0.33	0.41	9.6	133	*	*	*
27	70	10	-10	56/21	20	78.18	1.69	0.35	0.46	8.6	150	*	80368	10511
40	25	10	-10	52/21	17	102.27	1.71	0.26	0.31	8.93	130	*	*	*
40	50	10	-10	52/21	17	85.48	1.75	0.27	0.35	9.22	184	*	*	*
30	50	10	-10	52/21	17	104.95	1.51	0.31	0.41	11.4	185	*	*	*
30	25	10	-10	52/21	17	111.22	1.71	0.31	0.4	10.38	131	*	*	*
27	60	10	-10	54/21	17	86.14	1.68	0.33	0.47	10.63	170	*	75835	31366
40	25	10	-10	52/21	15	79.57	1.77	0.26	0.33	9.41	130	*	*	*
40	50	10	-10	52/21	15	67.06	1.79	0.26	0.34	5.94	183	*	*	*
30	50	10	-10	52/21	15	84.18	1.56	0.31	0.43	10.36	183	*	*	*
30	25	10	-10	52/21	15	96.86	1.62	0.31	0.4	10.98	130	*	*	*
23	60	10	-10	54/21	15	110.61	1.87	0.27	0.48	8.7	132	*	69444	27689
23	65	10	-10	54/21	17	93.62	1.34	0.34	0.45	8.5	178	*	*	*
23	65	10	-3	54/21	17	93.42	1.4	0.4	0.5	10.38	178	*	*	*
22	65	10	-10	56/21	17	63.52	1.56	0.36	0.49	6.96	146	*	*	*
22	65	10	-3	56/21	17	50.81	1.85	0.39	0.54	8.81	146	*	*	*

图 3

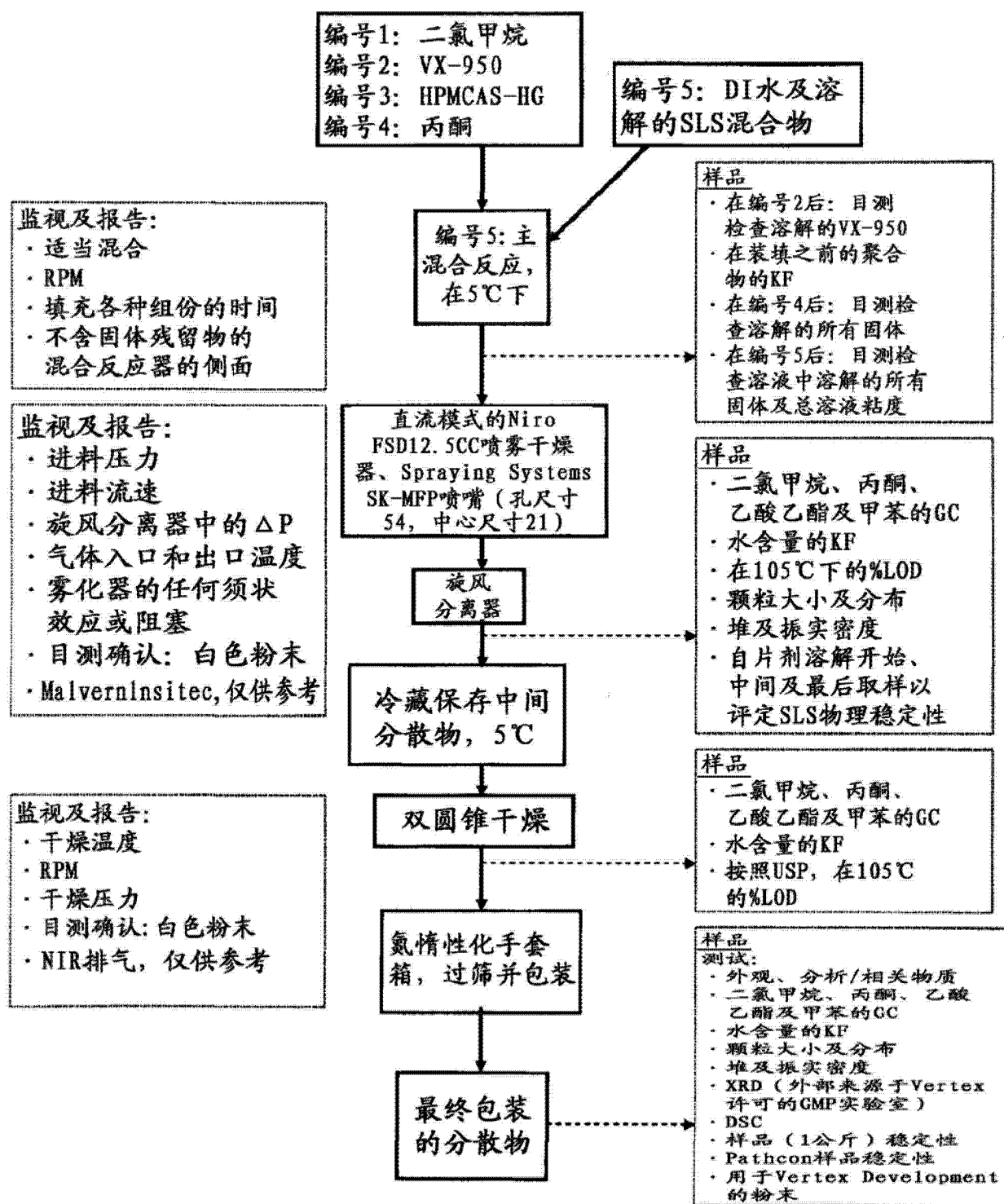


图 4