



(10) 授权公告号 CN 105555771 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 21

(21) 申请号 201480040969.X

(22) 申请日 2014.06.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105555771 A

(43) 申请公布日 2016.05.04

(30) 优先权数据
13003120.6 2013.06.19 EP
14165027.5 2014.04.16 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2016.01.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/062974 2014.06.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/202737 EN 2014.12.24

(73) 专利权人 AIC246股份两合公司
地址 德国伍珀塔尔

(72) 发明人 维尔弗里德·施瓦布

迪尔克·云格
克里斯蒂安·施克安德尔
威尔雅纳·梅尔滕斯
迈克尔·利默特 克莱门斯·博特
马蒂亚斯·贝尔韦
妮科尔·林德曼

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.
C07D 239/84 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

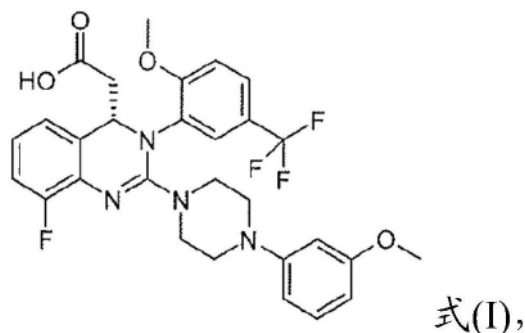
(56) 对比文件
CN 101213180 A, 2008.07.02
CN 1784390 A, 2006.06.07
W0 2013/127971 A1, 2013.09.06

审查员 姜雪
权利要求书3页 说明书52页 附图15页

(54) 发明名称
无定形莱特莫韦及其用于口服施用的固体
药物制剂

(57) 摘要
本发明提供无定形莱特莫韦和其可口服施用的固体药物制剂(立即释放制剂)。所述无定形莱特莫韦当从有机溶液中分离出来时适合于立即释放制剂,所述无定形莱特莫韦的分离是通过在30°C至60°C的温度下将在挥发性有机溶剂、特别是丙酮中的有机溶液进行滚筒干燥,并且随后干燥所得的无定形莱特莫韦;或通过从选自丙酮或乙腈的水混溶性溶剂沉淀至作为反溶剂的过量水中来分离所述无定形莱特莫韦,并且随后过滤或浓缩所得无定形莱特莫韦。所述无定形莱特莫韦的立即释放制剂旨在用于与疱疹病毒群相关、优选地与巨细胞病毒(CMV)相关、甚至更优选地与人类巨细胞病毒(HCMV)相关的疾病的预防方法或治疗方法中。

1. 呈无定形状态的下式(I)表示的莱特莫韦,



其能够通过用于分离无定形莱特莫韦的沉淀方法获得,其特征在于所述无定形莱特莫韦从水混溶性溶剂丙酮或乙腈沉淀至过量的搅拌水中,然后经由过滤或离心所得的莱特莫韦进行分离,其中所述莱特莫韦的特征在于:

- i) 当进行BET比表面积分析时,比表面积为至少 $1\text{m}^2/\text{g}$;和
- ii) 当进行激光衍射粒度分布分析时,粒度分布中位值不超过 $10\mu\text{m}$ 。
2. 根据权利要求1所述的莱特莫韦,其中所述方法具有后续真空干燥步骤。
3. 根据权利要求1或2所述的莱特莫韦,其中所述呈无定形状态的莱特莫韦不是通过使用醇或者使用THF或MEK沉淀来分离的。
4. 根据权利要求3所述的莱特莫韦,其中所述醇是甲醇或乙醇。
5. 根据权利要求1或2所述的莱特莫韦,其中所得的莱特莫韦通过干式造粒进行加工。
6. 一种固体药物制剂,其包含权利要求1-5中任一项所述的呈无定形状态的莱特莫韦。
7. 根据权利要求6所述的固体药物制剂,其中所述固体药物制剂能口服施用。
8. 根据权利要求6或7所述的固体药物制剂,其还包含聚维酮、交联羧甲纤维素钠、微晶纤维素、胶态无水二氧化硅和硬脂酸镁。
9. 根据权利要求8所述的固体药物制剂,其中包含30.0%至50.0%w/w的量的所述呈无定形状态的莱特莫韦,包含2.0%至10.0%w/w的量的所述聚维酮,包含2.0%至10.0%w/w的量的所述交联羧甲纤维素钠,包含20.0%至70.0%w/w的量的所述微晶纤维素,包含0.5%至5.0%w/w的量的所述胶态无水二氧化硅,并包含0.1%至5.0%w/w的量的所述硬脂酸镁。
10. 根据权利要求6或7所述的固体药物制剂,所述固体药物制剂当以包含至少5mg的呈无定形状态的莱特莫韦的所述制剂口服施用时,有效达到 $70\% \pm 30\%$ 的莱特莫韦的绝对生物利用度。
11. 根据权利要求6或7所述的固体药物制剂,其中当使用欧洲药典方法2.9.3、装置2,在50rpm的桨叶速度下在 $37.0^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下在1000ml 0.1N HCl/0.2%月桂基硫酸钠介质中测试并通过反相HPLC在时间点30分钟如下测量呈无定形状态的莱特莫韦的溶出时,呈无定形状态的莱特莫韦表现出在30分钟内溶出度 $>50\%$:
HPLC操作条件:

柱: Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm ×
4.0 mm, 10 μm
检测波长: 256 nm
大致运行时间: 4 分钟
大致保留时间: 1.3 分钟
柱温度: 40°C
注射体积: 20 μL
流速: 1.5 ml/min
流动相: 缓冲液 pH 4.0/乙腈; 55/45 v/v。

12. 根据权利要求11所述的固体药物制剂, 其中所述呈无定形状态的莱特莫韦表现出在30分钟内溶出度>60%。

13. 根据权利要求12所述的固体药物制剂, 其中所述呈无定形状态的莱特莫韦表现出在30分钟内溶出度>70%。

14. 根据权利要求13所述的固体药物制剂, 其中所述呈无定形状态的莱特莫韦表现出在30分钟内溶出度>80%。

15. 根据权利要求14所述的固体药物制剂, 其中所述呈无定形状态的莱特莫韦表现出在30分钟内溶出度>90%。

16. 根据权利要求6或7所述的固体药物制剂, 其中所述固体药物制剂是立即释放制剂, 其特征在于使用USP装置I在100rpm下或使用USP装置II在50rpm下在900ml或更小体积的每种以下介质中, 在30分钟内溶出不少于85%的量的所述呈无定形状态的莱特莫韦:

(1) 酸性介质, 例如不含酶的USP模拟胃液;

(2) pH 4.5缓冲液; 和

(3) pH 6.8缓冲液或不含酶的USP模拟肠液。

17. 根据权利要求6或7所述的固体药物制剂, 其中当通过梯度反相HPLC如下测定时, 所述呈无定形状态的莱特莫韦在室温25°C和60%相对湿度下储存期间表现出至少36个月的化学稳定性:

HPLC操作条件:

柱: Intertsil ODS III 5 μm 或等效物
溶剂 乙腈/0.1 N HCl; 3 + 7 (v/v)
洗脱液 A: 水, pH 2.40; B: 乙腈
检测波长: 235 nm
柱温度: 40°C
注射体积: 15 μL
流速: 1.0 ml/min
运行时间: 30 分钟。

18. 根据权利要求6至17中任一项所述的固体药物制剂在制备用于预防或治疗与疱疹病毒群相关的疾病的药物中的应用。

19. 根据权利要求6至17中任一项所述的固体药物制剂在制备用于预防或治疗与巨细

胞病毒 (CMV) 相关的疾病的药物中的应用。

20. 根据权利要求6至17中任一项所述的固体药物制剂在制备用于预防或治疗与人类巨细胞病毒 (HCMV) 相关的疾病的药物中的应用。

21. 根据权利要求18所述的应用, 其中所述疾病选自: 受试者中的HCMV感染, 新生儿和儿童中的HCMV感染, 孕妇的急性HCMV感染, 免疫抑制癌症患者的HCMV感染、需要处理HCMV介导的肿瘤进展的HCMV阳性癌症患者中的HCMV感染。

22. 根据权利要求21所述的应用, 其中受试者中的HCMV感染是患有AIDS、HCMV肺炎、HCMV脑炎以及胃肠道和全身性HCMV感染的受试者中的HCMV感染。

23. 一种用于获得根据权利要求1至5中任一项所述的莱特莫韦的方法, 其特征在于所述无定形莱特莫韦从水混溶性溶剂丙酮或乙腈沉淀至过量的搅拌水中, 然后经由过滤或离心所得的莱特莫韦进行分离。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中所述方法具有后续真空干燥步骤。

25. 根据权利要求23或24所述的方法, 其中所述呈无定形状态的莱特莫韦不是通过使用醇或者使用THF或MEK沉淀来分离的。

26. 根据权利要求25的方法, 其中所述醇是甲醇或乙醇。

27. 根据权利要求23或24所述的方法, 其中所得的莱特莫韦通过干式造粒进行加工。

无定形莱特莫韦及其用于口服施用的固体药物制剂

技术领域

[0001] 本发明的技术领域是药物化学/盖伦制剂。本发明涉及用于口服施用的无定形化合物莱特莫韦 (Letermovir) 的新型稳定盖伦制剂。所述制剂适合作为口服施用的药物用于病毒疾病、特别是人类巨细胞病毒 (下文称为HCMV) 感染的治疗方法中。本发明还涉及用于分离呈无定形状态的作为活性药物成分 (下文称为API) 的莱特莫韦的方法。特别地, 本发明涉及在粒度分布、比表面积和有毒杂质含量方面具有有利的物理化学性质的无定形莱特莫韦, 这使得所述化合物可随时配制成用于口服施用的固体药物制剂。

背景技术

[0002] 众所周知, 呈无定形状态的API在制药工业中表现出在其分离和盖伦制剂期间必须面对的问题。特别是已知以不同盐形式存在的两性离子化合物如莱特莫韦在合成和盖伦制剂期间面临许多挑战。

[0003] 已知莱特莫韦是一种用于处理HCMV感染的高活性药物并且被广泛描述在Lischka等, 新型抗巨细胞病毒化合物莱特莫韦的体外和体内活性 (In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir). *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: 第1290-1297页; 和Kaul等, 用新型抗CMV化合物莱特莫韦成功治疗耐多药巨细胞病毒疾病的第一份报告 (First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound Letermovir). *Am. J. Transplant.* 2011, 11: 1079-1084; 以及Marschall等, 新型抗巨细胞病毒化合物莱特莫韦对疱疹病毒和其它人类致病病毒的活性的体外评估 (In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses). *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56: 1135-1137中。

[0004] HCMV是属于被称为疱疹病毒的病毒科的病毒物种。它通常缩写为HCMV并且可选地称为人类疱疹病毒-5 (HHV-5)。在疱疹病毒中, HCMV属于 β 疱疹病毒 (Betaherpesvirinae) 亚科, 它还包括来自其他哺乳动物的巨细胞病毒。

[0005] 虽然它们可存在于整个身体内, 但HCMV感染通常与唾液腺相关。HCMV感染在健康人中通常被忽视, 但对于免疫受损的受试者如HIV感染者、器官移植受者或新生儿来说可能是危及生命的。特别是, HCMV仍是出生缺陷的主要病毒原因和在移植受者中威胁生命的疾病。

[0006] 目前批准的抗HCMV药物靶向病毒DNA聚合酶pUL54。已知的化合物更昔洛韦 (Ganciclovir, GCV) 充当核苷类似物。其抗病毒活性需要通过HCMV蛋白激酶pUL97进行磷酸化。在这方面, 作为核苷酸类似物的昔多韦 (Cidovir, CDV) 已经被磷酸化并且因此具有活性。膦甲酸 (Foscarnet, FOS) 具有不同的作用模式。它通过阻断pUL54的焦磷酸盐结合位点来直接抑制聚合酶功能。然而, 已知上述药物与毒性和耐药性的出现相关。此外, 它的生物利用度仍然可改进。

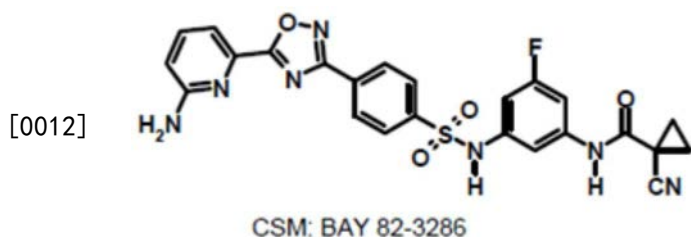
[0007] 已经尝试通过合成和评估苯并咪唑核糖核苷来开发活性更大、毒性更小的口服HCMV抗病毒药物,其伴有新的作用模式。这类药物显示出针对HCMV的高活性并靶向病毒末端酶复合物。然而,事实证明,这类化合物在代谢上不稳定。

[0008] 此外,已经描述了对苯并咪唑核糖核苷耐药的HCMV,其中耐药性已被映射至病毒开放阅读框(下文称为ORF)UL89和UL56(参见Krosky等,人类巨细胞病毒对苯并咪唑核糖核苷的耐药性-映射到两个开放阅读框:UL89和UL56(Resistance of Human Cytomegalovirus to Benzimidazole Ribonucleosides-Maps to Two Open Reading Frames:UL89 and UL56),Journal of Virology,1998,第4721-4728页;和Evers等,苯并咪唑核苷对人类巨细胞病毒复制的抑制涉及三种不同的机制(Inhibition of Human Cytomegalovirus Replication by Benzimidazole Nucleosides Involves Three Distinct Mechanisms),Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2004,第3918-3927页)。

[0009] BAY 38-4766是HCMV复制的另一种有效的和选择性的抑制剂并且是新型非核苷类抗HCMV药物苯二胺磺酰胺的代表。它还靶向病毒末端酶复合物。BAY 38-4766阻止高分子量病毒DNA多联体切割成单体基因组长度。然而,这类化合物的开发已经停止了。

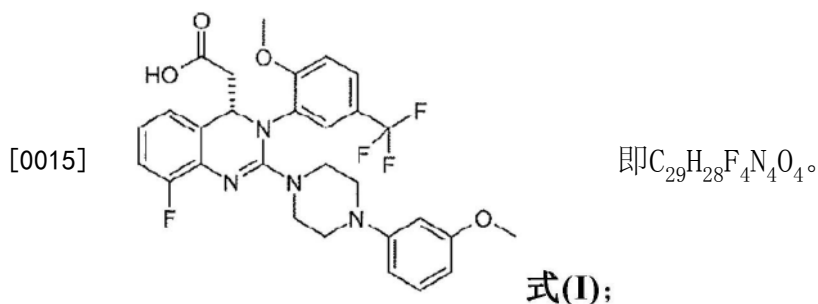
[0010] 此外,已经描述了化合物耐药的HCMV,其尤其在病毒ORF UL56和UL89中含有突变(参见Buerger等,新型非核苷抑制剂通过UL89和UL56基因产物特异性靶向巨细胞病毒DNA突变(A Novel Non-nucleoside Inhibitor Specifically Targets Cytomegalovirus DNA Maturation via the UL89 and UL56 Gene Products),Journal of Virology,2001,第9077-9086页)。

[0011] 开发改进的抗HCMV药物的其他尝试导致鉴定到小分子量化合物Bay 82-3286和3,4-二氢喹唑啉如莱特莫韦。



[0013] 相比于上述化合物,作为莱特莫韦的3,4-二氢喹唑啉阻断病毒复制而不抑制后代HCMV DNA或病毒蛋白的合成。实际上,据显示,莱特莫韦经由涉及病毒末端酶的作用模式起作用。然而,其与病毒末端酶复合物的相互作用模式和其化学结构不同于已知靶向HCMV末端酶复合物的所有其他目前为止已表征的药物(包括BDCRB和BAY 38-4766)。虽然描述了所有已公布的切割/包装抑制剂(包括BDCRB和BAY38-4766)针对啮齿动物巨细胞病毒的抗病毒活性,但莱特莫韦仅针对人类巨细胞病毒有活性并且因此具有作为特异性人类抗HCMV药物的高潜力。

[0014] 莱特莫韦的确切化学名称是(S)-{8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-4-喹唑啉基}乙酸,其具有如下所示的式(I)



[0016] 莱特莫韦的合成被公开在US 2007/0191387 A1, 示例性实施方式14和15, 第40页和第41页, 第[0495]段至第[0505]段。莱特莫韦表现出优异的体外和体内抗HCMV活性并且已经完成临床IIb期试验。

[0017] US 2007/0191387 A1未提及莱特莫韦在粒度分布、比表面积和药学上可接受的杂质含量方面的特定物理化学性质, 所述性质使其适合于可口服施用的固体盖伦制剂。

[0018] 莱特莫韦的制备被描述在WO 2006/133822; 实施例11中。

[0019] WO 2006/133822未提及莱特莫韦在粒度分布、比表面积和药学上可接受的杂质含量方面的特定物理化学性质, 所述性质使其适合于可口服施用的固体盖伦制剂。

[0020] WO 2013/127971 A1描述了莱特莫韦的钠盐和钙盐及其溶剂化物, 以及其作为抗病毒剂的用途。WO 2013/127971 A1未提及莱特莫韦在粒度分布、比表面积和药学上可接受的杂质含量方面的特定物理化学性质, 所述性质使其适合于可口服施用的固体盖伦制剂。

[0021] 莱特莫韦经由特定抗病毒机制抑制HCMV复制, 所述抗病毒机制涉及病毒末端酶亚基, 但不同于也已知靶向这种酶复合物的其他化合物类别的抗病毒机制 (参见Goldner等, 新型抗巨细胞病毒化合物AIC246 (莱特莫韦) 经由涉及病毒末端酶的特定抗病毒机制抑制人类巨细胞病毒复制 (The Novel Anticytomegalovirus Compound AIC246 (Letermovir) Inhibits Human Cytomegalovirus Replication through a Specific Antiviral Mechanism That Involves the Viral Terminase), Journal of Virology, 2011, 第10884-10893页)。

[0022] 然而, 两性离子莱特莫韦带有在药物化学领域中存在挑战的化学性质。据此, 呈两性离子形式的分离的莱特莫韦可以保持在无定形态, 而呈酸性和碱性盐形式的莱特莫韦可在有限数目的抗衡离子下结晶 (也参见德国专利申请10 2012 101 673.9; 德国专利申请10 2012 101 659.3)。

[0023] 迄今为止使API莱特莫韦可再现地以两性离子形式结晶并且保持其以稳定的多晶型物形式结晶的尝试已经失败。因此, 莱特莫韦必须以其无定形态通过足够的产率和纯度分离, 同时保持其物理化学性质, 这使得能够在用于口服施用的片剂/胶囊制剂中实现足够的溶出特性。

[0024] 在这方面, 本领域中仅已知莱特莫韦的溶液制剂。然而, 用于可静脉内施用的制剂的无定形莱特莫韦只有通过添加过量精氨酸或赖氨酸或者添加环糊精与氢氧化钠的组合才能完全溶解在水 (含和不含乙醇) 中。

[0025] 本发明的目的是获得适于口服施用的呈无定形态的莱特莫韦的快速溶出固体剂型如片剂和/或胶囊。在上下文中, 本发明的另一个目的是获得具有足够生物利用度的用于口服施用的固体无定形API莱特莫韦的口服剂型。

[0026] 然而,通过使用喷雾和高剪切造粒两者对莱特莫韦和过量精氨酸的水溶液进行湿式造粒不会产生用于立即释放(下文称为IR)的表现出充分溶出的片剂/胶囊。特别是,在大多数有机溶剂(包括低级醇)的情况下,在莱特莫韦以纯API形式分离、纯度和/或化学稳定性不足的方面遇到问题。因此,与预期相反,通过添加精氨酸制造静脉内制剂的方法不可转移至莱特莫韦的片剂/胶囊制剂。如实施例1中所示,精氨酸对固体剂型中的莱特莫韦的溶出特性没有正面影响。

[0027] 本发明人进行的溶解度研究也证实了无定形莱特莫韦的成问题的溶解度曲线,因为如实施例2中所示,在1至7.5的pH范围内的莱特莫韦溶解度从0.4mg/ml变为>1mg/ml。

发明内容

[0028] 令人惊讶和出乎意料的是,本发明提供呈无定形状态的纯API莱特莫韦,其足以进一步加工成用于口服施用的固体药物制剂。当使用欧洲药典方法2.9.3、装置2,在50rpm的桨叶速度下在 $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在1000ml 0.1N HCl/0.2%月桂基硫酸钠介质中测试并通过反相HPLC在时间点30分钟如下测量溶出时,本文提供的固体药物制剂能够实现颗粒状制剂中的无定形莱特莫韦在30分钟内溶出度>50%的溶出特性:

[0029] HPLC操作条件:

| | | |
|--------|---|--|
| [0030] | 柱: | Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm |
| | $\times 4.0\text{ mm}, 10\text{ }\mu\text{m}$ | |
| [0031] | 检测波长: | 256 nm |
| | 大致运行时间: | 4 分钟 |
| | 大致保留时间: | 1.3 分钟 |
| | 柱温度: | 40°C |
| [0032] | 注射体积: | 20 μL |
| | 流速: | 1.5 ml/min |
| | 流动相: | 缓冲液 pH 4.0/乙腈: 55/45 v/v。 |

[0032] 因此,基于所述改进的溶出特性可预期高程度的口服生物利用度。

[0033] 在第一主要方面,本发明人发现,无定形莱特莫韦可以通过如下有利地分离:

[0034] i) 将在挥发性有机溶剂、优选地丙醇中的无定形莱特莫韦的溶液滚筒干燥,或

[0035] ii) 使所述无定形莱特莫韦从水混溶性溶剂(优选地丙酮或乙腈)沉淀至作为反溶剂的过量水中。

[0036] 原则上,还可以通过使在有机溶剂中的溶液喷雾干燥或蒸发来分离无定形化合物如莱特莫韦,但在莱特莫韦的情况下,由于留在无定形API莱特莫韦中的大量残余溶剂,产率和/或纯度不足。

[0037] 在第二主要方面,本发明人发现两种优选的制造方法,即在滚筒干燥器上分离的莱特莫韦的情况下,优选使用湿式造粒加工API,并且在沉淀的莱特莫韦的情况下,优选使用干式造粒加工API。

[0038] 两种方法都能够实现无定形莱特莫韦作为API的可再现的盖伦制剂的制造,当使用欧洲药典方法2.9.3、装置2,在50rpm的桨叶速度下在 $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在1000ml 0.1N HCl/0.2% 月桂基硫酸钠介质中测试并通过反相HPLC在时间点30分钟如下测量溶出时,所述制剂表现出造粒制剂中的莱特莫韦30分钟内溶出度>50%的溶出特性:

[0039] HPLC操作条件:

[0040] 柱: Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm
× 4.0 mm, 10 μm

检测波长: 256 nm

大致运行时间: 4 分钟

大致保留时间: 1.3 分钟

[0041] 柱温度: 40°C

注射体积: 20 μL

流速: 1.5 ml/min

流动相: 缓冲液 pH 4.0/乙腈; 55/45 v/v。

具体实施方式

[0042] 本发明涉及无定形API莱特莫韦的改进分离和其用于口服施用的具有足够溶出特性的化学稳定的盖伦制剂。此外,本发明涉及含有固体无定形API莱特莫韦或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物并表现出足够生物利用度的口服剂型如片剂或胶囊。此外,本发明涉及可口服施用的固体无定形API莱特莫韦或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物制剂,其用于病毒疾病的治疗方法中,特别是用于HCMV感染的治疗方法中。

[0043] 关于本发明的上下文,基于无定形莱特莫韦的适当的盖伦制剂所面对的问题反映在:

[0044] a) 不可避免地要从有机溶剂中的溶液中分离出来以获得纯形式的无定形莱特莫韦,其表现出足以制备口服制剂的物理化学性质,和

[0045] b) 提供保持莱特莫韦呈无定形状态并且能够实现IR片剂或胶囊造粒的适当的盖伦制剂。

[0046] 关于上述项目a),图12示出莱特莫韦的优选合成路线的反应方案。其中,步骤4) - 溶剂切换之前左下方的星号指示依据本发明起始分离的步骤。

[0047] 在这方面,本发明提供本发明潜在的上述问题的解决方案,即

[0048] a) 提供适当的分离技术以获得呈纯净、化学稳定和无定形状态的莱特莫韦

[0049] b) 提供无定形莱特莫韦的适当的片剂/胶囊制造方法,其使得在IR片剂/胶囊剂型中实现足够的溶出特性,即在30分钟内莱特莫韦溶出度>50%。

[0050] 令人惊讶和出乎意料的是,本发明提供化学稳定的、可口服施用的莱特莫韦或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的固体药物制剂,其特征在于造粒制剂中的无定形莱特莫韦在30分钟内溶出度>50%。

[0051] 此外,令人惊讶和出乎意料的是,本发明提供化学稳定的、可口服施用的莱特莫韦或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的固体药物制剂,其特征在于造粒制剂中的无定形API莱特莫韦的绝对生物利用度(F)为30%至95%,优选地50%至95%,更优选地60%至95%。

[0052] 在另一个方面,令人惊讶和出乎意料的是,本发明提供化学稳定的、可口服施用的莱特莫韦或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的固体药物制剂,其特征在于造粒制剂中的无定形API莱特莫韦的绝对生物利用度(F)为>30%,优选地>40%,更优选地>50%,甚至更优选地>70%,甚至更优选地>80%,并且最优选地>90%。

[0053] 对于使药剂也以口服使用的适用剂型如片剂或胶囊形式维持其活性来说,化学稳定性是至关重要的。本领域技术人员认识到,除了其制剂本身的组成、其混合物、其制造方法和其本身的储存条件之外,API的化学稳定性尤其取决于其分离方法。在这方面,公知常识是,由于例如与储存温度、储存相对湿度和储存持续时间相关的增加,杂质可能从API如莱特莫韦降解。

[0054] 因此,在本发明的第一主要方面,莱特莫韦以足够产率和纯度从有机溶剂溶液中分离出来并且莱特莫韦保持稳定在其无定形态,所述状态具有保守的物理化学性质以能够实现提供足够溶出特性、即无定形莱特莫韦在30分钟内溶出度>50%的口服片剂/胶囊制剂。

[0055] 根据本发明,在最终化学合成步骤中,通过相应甲酯的皂化来制备莱特莫韦,其通过使用(2S,3S)-(+)-二-O-4-甲苯酰基-D-酒石酸结晶而用于分离两种对映异构体。通过从甲基-叔丁基-醚(下文称为MTBE)溶液中用碳酸氢盐溶液萃取来除去手性酸,并且使用在两相混合物中的水性氢氧化钠来皂化莱特莫韦的甲酯。

[0056] 在皂化后,可在中性pH下将两性离子形式萃取到MTBE中。最后,将溶剂切换为丙酮并且可通过使用以下任一种来分离无定形API莱特莫韦:

[0057] i) 滚筒干燥器,或

[0058] ii) 通过将无定形API莱特莫韦的丙酮或乙腈溶液沉淀至过量的搅拌水中,随后在锥形干燥器中在40-80℃的升高温度下干燥。

[0059] 可选地,可以通过向无定形API莱特莫韦的乙腈或丙酮溶液中添加水作为反溶剂来强制沉淀。该过程导致粘性物质,其必须被进一步加工以获得固体无定形API莱特莫韦,所述莱特莫韦可以通过过滤分离。

[0060] 由于上述分离方法,莱特莫韦可以无定形态、以化学和手性纯度在可接受的残余溶剂限度下分离,从而表现出适于盖伦制剂而无需其他步骤如研磨或微粉化的物理化学性质。

[0061] 所述物理化学性质包括:当对分离的莱特莫韦进行Brunauer-Emmett-Teller (BET) 比表面积 (SSA) 分析并同时应用以下示例性条件时,根据本发明获得的无定形莱特莫韦的比表面积为至少 $1\text{m}^2/\text{g}$:

[0062] 原理:在77K下氮气吸附;根据Brunauer,Emmett和Teller (BET) 的方法

[0063] 方法:根据USP<846>的体积测定方法(方法II)

[0064] 仪器:Tristar 3000/VacPrep 061 (Micromeritics)

[0065] 样品质量:约1.5-2.5g

- [0066] 样品制备:在40℃下在真空下脱气2小时(最终真空<2.7Pa)
- [0067] 压力范围p/p0:0.05-0.15(3个数据点)。
- [0068] 所述物理化学性质还包括:当对本发明的分离的莱特莫韦进行粒度分布分析并同时应用以下示例性条件时,粒度分布(PSD)中位值不超过10 μ m:
- [0069] 装置:Mastersizer 2000,具有干式分散
- [0070] 程序:Fraunhofer;称入量:0.3-0.4g
- [0071] 测量时间:20秒
- [0072] 背景时间:6秒
- [0073] 遮蔽限度:0.5%至6%
- [0074] 样品盘:微体积;具有球的小筛
- [0075] 进料速率:45-55%
- [0076] 分散压力:2.5巴
- [0077] 进行四次独立的分析并且必须将结果取平均值。
- [0078] 所述物理化学性质还包括根据本发明的分离的莱特莫韦的药学上可接受的有毒杂质含量,即:
- [0079] i) 当通过如下文带有数字12的特定实施方式中所详细阐述的静态顶空气相色谱法测定时,异亚丙基丙酮的杂质含量 \leq 31ppm
- [0080] 和/或
- [0081] ii) 当通过具有以下操作条件的气相色谱法测定时,3-甲氧基苯胺的杂质含量<20ppm,优选地<15ppm,更优选地<10ppm,甚至更优选地<5ppm,最优选地<1.5ppm:
- | | | |
|--------|--------|------------------------------------|
| [0082] | 仪器 | 气相色谱仪, 例如 Agilent 6890 |
| | 柱 | DB-1 |
| | | 60 m 长度, 0.25 mm 内径, 1 μ m 膜厚度 |
| [0083] | 载气, 流速 | 氮气, 1.7 mL/min, 恒定流 |
| | 分流比 | 1:5 |
| | 注射器温度 | 150℃ |
| [0084] | 烘箱温度程序 | |

| | | |
|--------|------------------------|--------------------------|
| | 起始温度 | 70℃ |
| | 保温时间 | 5 分钟 |
| | 1. 加热速率 | 8 K/min |
| | 1. 最终温度 | 120℃ |
| [0085] | 保温时间 | 22 分钟 |
| | 2. 加热速率 | 25 K/min |
| | 2. 最终温度 | 300℃ |
| | 保温时间 | 2 分钟 |
| | 分析时间 | 42.45 分钟 |
| | 注射体积 | 5 μ l |
| [0086] | FID: | |
| [0087] | 温度 | 300℃ |
| [0088] | 燃烧气体 | 氢气:40mL/min;空气:450mL/min |
| [0089] | 构成气体 (N ₂) | 25mL/min |
| [0090] | 驱气操作 | |
| [0091] | 载气,流速 | 氮气:2.5mL/min,恒定流 |
| [0092] | 分流比 | 1:5 |
| [0093] | 注射器温度 | 300℃ |
| [0094] | 烘箱温度程序 | |
| | 起始温度 | 300℃ |
| | 保温时间 | 15 分钟 |
| [0095] | 分析时间 | 15 分钟 |
| | 注射体积 | 5 μ l |

[0096] 关于上述情形,本领域技术人员知道,粉末状无定形莱特莫韦的比表面积随着粒度减小而增大。因此,活性药物成分莱特莫韦的表面增加,这改进了莱特莫韦在以固体剂型口服施用时的溶出和再吸收曲线。

[0097] 本发明的一个令人惊讶和出乎意料的发现是,通过如本文所公开的分离方法,可获得中值粒度分布不大于10 μ m和/或比表面积为至少1m²/g的无定形莱特莫韦。另外,通过本发明的方法获得的无定形莱特莫韦表现出高纯度,这使得它在药学上可接受以容易配制成固体口服剂型。

[0098] 据此,本发明人已经发现,呈无定形状态的分离的莱特莫韦的盖伦制剂保持所述无定形状态而不影响其药物活性和溶出特性。

[0099] 因此,在本发明的第二主要方面,令人惊讶和出乎意料的是,本发明人已经发现化学稳定的无定形莱特莫韦的盖伦制剂具有如下溶出特性:造粒制剂中的无定形莱特莫韦在30分钟内溶出度>50%。

[0100] 关于本发明的第二主要方面的上下文,令人惊讶和出乎意料的是,本发明人已经发现呈无定形状态的莱特莫韦的固体药物制剂表现出30%至95%、优选地50%至95%、更优选地60%至95%的绝对生物利用度(F)。

[0101] 因此,本发明将亚稳态无定形状态的莱特莫韦的优点(即改进的溶出特性)与适当盖伦制剂相组合,以保持无定形状态并且因此提供可口服施用的固体剂型如片剂或胶囊。此外,本发明利用呈无定形状态的莱特莫韦的亲脂性,以获得莱特莫韦的固体药物制剂,其表现出造粒制剂中的无定形API莱特莫韦的绝对生物利用度(F)>30%,优选地>40%,更优选地>50%,甚至更优选地>70%,甚至更优选地>80%并且最优选地>90%。

[0102] 虽然在溶出特性方面得以改进,但通过根据本发明的分离技术和制造方法保持的呈无定形状态的莱特莫韦的亲脂性也改进了本领域技术人员已知的无定形API莱特莫韦的生物利用度特性。

[0103] 此外,通常已知,无定形状态是亚稳定状态,这导致热力学驱动至结晶。在主要结晶药物被转化为无定形状态以增强溶解度和溶出特性的情况下,通常的做法是使用药学上可接受的聚合物制备例如所述药物的固体分散体(或熔体挤出)以使药物-聚合物聚集体稳定化免于结晶。

[0104] 然而,由于根据本发明的第一主要方面的分离技术,提供无定形莱特莫韦的长期稳定的固体药物制剂而不加工成固体分散体或熔体挤出。在这方面,本领域技术人员知道,以高质量分离无定形莱特莫韦不是一件容易的事。

[0105] 通过使用滚筒干燥器来分离莱特莫韦

[0106] 本发明人已经发现,用于分离莱特莫韦的滚筒干燥方法是适当的。

[0107] 根据本发明,所述方法由以下起始:

[0108] ●使用莱特莫韦于丙酮中的溶液,其以非常薄的膜形式施加在安装在压力为约200毫巴的真空室中的加热旋转滚筒(40-60℃,优选地60℃)上,

[0109] ●然后使用刮除工具从所述滚筒除去莱特莫韦。

[0110] 这种方法的操作容量有限并且递送呈无定形状态的莱特莫韦,其必须进行

[0111] ●最后的干燥过程

[0112] 以满足残余溶剂的ICH要求。

[0113] 经由从乙腈或丙酮沉淀至过量水中来分离莱特莫韦

[0114] 本发明人还已经发现,当从乙腈或丙酮沉淀至过量水中时,莱特莫韦可以无定形状态分离。

[0115] 因此,在另一个方面,本发明提供用于分离无定形莱特莫韦的沉淀方法,其特征在于从水混溶性溶剂乙腈或丙酮沉淀至过量的搅拌水中。此后经由过滤或离心进行分离。随后,任选地在真空中进行干燥步骤。

[0116] 根据上文所述,本发明人发现,沉淀、过滤和在真空中在40-80℃的升高温度下干燥足以分离具有优异纯度和具有适当物理化学性质(特别是在粒度分布和比表面积方面)的无定形莱特莫韦,这允许被进一步配制成片剂。

[0117] 溶剂对莱特莫韦的分离的影响

[0118] 本发明人还已经发现,分离莱特莫韦通常是溶剂依赖性的并且因此需要特定和适当的溶剂来获得呈纯净和化学稳定的无定形状态的莱特莫韦。

[0119] 在为了获得医药级的无定形莱特莫韦的化学开发和优化研究期间,研究了以下水混溶性溶剂:乙醇、四氢呋喃(THF)、甲基乙基酮(MEK、2-丁酮)、甲醇和乙腈。

[0120] 本发明人已经发现,出于质量原因(杂质、残余溶剂)或由于沉淀方法和沉淀本身,乙醇、THF和MEK不适合作为用于获得医药级无定形莱特莫韦的溶剂。

[0121] 因此,在本发明的另一个方面,特别拒绝将乙醇、THF和MEK用于沉淀和将莱特莫韦从有机溶液、优选地丙酮溶液中沉淀出来。

[0122] 在另一个方面,本发明人发现,对于分离莱特莫韦和获得医药级无定形API来说,甲醇是不利的,因为在应力条件下可能发生作为重新酯化的潜在副反应,因此限制了这种分离方法的规模放大。

[0123] 相比之下,本发明人已经发现,与预期相反,仅乙腈和丙酮提供足够的沉淀特性以获得呈无定形状态和医药级的莱特莫韦。因此获得的莱特莫韦表现出足够的纯度和产率,以及合适的物理化学性质并且因此可以直接用于制备在可口服施用的片剂/胶囊造粒中实施的盖伦制剂。

[0124] 因此,在本发明的另一个方面,乙腈和丙酮优选作为用于沉淀无定形莱特莫韦的水混溶性溶剂。鉴于由当前ICH指导原则所要求的残余溶剂限度,丙酮甚至更优选作为具有较低毒性的溶剂。

[0125] 因此,在本发明的另一个方面,丙酮是用于沉淀无定形莱特莫韦的最优选的有机溶剂。

[0126] 此外,根据本发明,残余溶剂(乙腈、丙酮、水)可以有效地在真空中在升高的温度(40-80℃)下除去,而不损失纯度或改变在无定形状态、粒度分布和比表面积方面的物理化学性质。

[0127] 在本发明的另一个方面,分离的无定形莱特莫韦具有含量低于5000ppm的丙酮(根据ICH指导原则),和含量<2%的水(内部限度)。

[0128] 对于本发明的第二主要方面:

[0129] 片剂/胶囊的制造

[0130] 此外,本发明的主题还在于基于干式造粒和湿式造粒(也称为高剪切或顶部喷雾造粒)的制造方法以获得含有不同剂量强度的呈无定形状态的分离的莱特莫韦的IR膜包衣片剂/胶囊。本发明人此外已经开发了干式造粒以获得含有不同剂量强度的呈无定形状态的分离的莱特莫韦的IR膜包衣片剂。

[0131] 根据本发明,可以在压片机(压制药片(slugging))上或通过使用滚压机来进行干式造粒方法。

[0132] 因此,本发明的另一个方面是提供可以通过压片机或通过使用滚压机获得的呈无定形状态的分离的莱特莫韦的干式造粒。

[0133] 关于有待在造粒中进一步加工的作为分离的无定形API的莱特莫韦的另一个潜在问题是干燥方法本身。

[0134] 在无定形药剂莱特莫韦在表面上干燥的情况下,产生削弱进一步干燥的周围层。用于口服药物制剂的无定形API的这种行为不能通过制药行业的经典干燥技术来处理并且另外包含固有的规模放大的限制。

[0135] 根据本发明,对于呈无定形状态的莱特莫韦的干式和湿式造粒,使用聚合物作为

粘合剂,所述聚合物在本质上具亲水性并且因此对于莱特莫韦的溶出特性具有有益作用,因为莱特莫韦是疏水但亲脂的固体。

[0136] 因此,在本发明的另一个方面,所用的聚合物选自包含但不限于羟丙基甲基纤维素(也称为羟丙甲纤维素或HPMC)、聚维酮(也称为聚乙烯吡咯烷酮或PVP)、淀粉(包括预胶凝化淀粉)的群组,其在根据本发明的造粒制剂中用作粘合剂。

[0137] 造粒方法/湿式和干式造粒

[0138] 本发明人发现,在将无定形莱特莫韦的固体级分与乙醇混合之后进行湿式造粒的情况下,所得产品非常湿并且不可再现;与乙醇含量无关。

[0139] 因此,在本发明的另一个方面,作为加工剂的醇、特别是甲醇和乙醇,被拒绝用于呈无定形状态的莱特莫韦的湿式造粒。

[0140] 因此,在本发明的另一个方面,拒绝将丙酮作为加工剂用于呈无定形状态的莱特莫韦的湿式造粒。

[0141] 因此,在本发明的一个特定方面,也拒绝将乙醇和丙酮的混合物作为加工剂用于呈无定形状态的莱特莫韦的湿式造粒。

[0142] 为了克服上述障碍,本发明人已经发现,用纯化水替代有机溶剂导致用于分离的无定形莱特莫韦的湿式造粒的改进型加工剂。

[0143] 因此,在本发明的一个方面,纯化水是适合于呈无定形状态的莱特莫韦的湿式造粒的加工剂。

[0144] 本发明人还发现,通过滚筒干燥分离的无定形莱特莫韦可以通过湿式造粒加工。

[0145] 然而,从技术观点来看,分离的无定形莱特莫韦的干式造粒是优选的,因为不需要额外的干燥,而干燥也可能影响莱特莫韦的物理化学性质和稳定性。

[0146] 因此,在本发明的另一个方面,本文所述的固体药物制剂含有通过滚筒干燥器分离的无定形莱特莫韦,其通过干式造粒进一步加工。

[0147] 然而,在整个说明书中,对于在本发明的上下文中的进一步加工来说,通过沉淀获得的呈无定形状态的API莱特莫韦是优选的。

[0148] 特别地,本发明人已经发现,沉淀的莱特莫韦显示出有益的特性以在干燥过程期间获得均质混合物,所述干燥过程伴随着压实以进行压片。

[0149] 因此,在本发明的另一个方面,本文所述的药物干式造粒含有沉淀的莱特莫韦。

[0150] 滚筒干燥的和沉淀的莱特莫韦的盖伦制剂

[0151] 本领域技术人员知道,无定形化合物的分离过程本身影响稍后在制造期间的压片特性。

[0152] 在下文中,一些参数可能轻微不同于如本文所述的固体药物制剂。然而,本领域技术人员知道这些变化。因此,本领域技术人员了解,以下方面仅是优选的方面;但本发明不应限于这些特定方面。

[0153] 除了呈无定形状态的分离的莱特莫韦之外,本发明的固体药物制剂含有一种或多种药学上可接受的被称为赋形剂的成分。常见的赋形剂尤其包括填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、溶剂、成膜剂、增塑剂、颜料和抗氧化剂。作为本发明的一部分的所有赋形剂是合成或植物来源的,它们不是源自动物或人类来源。

[0154] 在本文提供的无定形API莱特莫韦的固体药物制剂的制造中可能使用的所有列出

的赋形剂是众所周知的并且广泛用于使用包括造粒和压实的常规制药方法来制造药物剂型(例如压缩片剂或胶囊)。

[0155] 在本发明的另一个方面,本发明的固体药物制剂包含一种或多种赋形剂或其组合,选自:微晶纤维素、共聚维酮、交联羧甲纤维素钠、胶态无水二氧化硅、硬脂酸镁、聚维酮(也称为聚乙烯吡咯烷酮或PVP)、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、淀粉(包括预胶凝化淀粉)、滑石粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(也称为羟丙甲纤维素或HPMC)、乙醇酸淀粉钠、磷酸氢钙二水合物(也称为磷酸氢钙)、柠檬酸三乙酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙烯醇、硬脂酸镁、聚乙二醇、聚(乙烯醇)接枝共聚物、聚乙酸乙烯酯、甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物。

[0156] 在一个优选的方面,所述固体药物制剂包含20.0%至70.0%w/w的量的作为API的呈无定形状态的莱特莫韦、1.0%至30.0%w/w的量的聚维酮、1.0%至30.0%w/w的量的交联羧甲纤维素钠、10.0%至90.0%w/w的量的微晶纤维素、0.1%至10.0%w/w的量的胶态无水二氧化硅和0.01%至10.0%w/w的量的硬脂酸镁。

[0157] 在一个特别优选的方面,所述固体药物制剂包含30.0%至50.0%w/w的量的作为API的呈无定形状态的莱特莫韦、2.0%至10.0%w/w的量的聚维酮、2.0%至10.0%w/w的量的交联羧甲纤维素钠、20.0%至70.0%w/w的量的微晶纤维素、0.5%至5.0%w/w的量的胶态无水二氧化硅和0.1%至5.0%w/w的量的硬脂酸镁。

[0158] 此外,在本发明的另一个方面,包含呈无定形状态的莱特莫韦的固体药物制剂可通过造粒、优选地湿式造粒获得。

[0159] 在本发明的另一个方面,包含呈无定形状态的莱特莫韦的固体药物制剂可通过滚筒压实/干式造粒获得。

[0160] 在本发明的另一个方面,包含呈无定形状态的莱特莫韦的固体药物制剂可通过直接压缩获得。

[0161] 通过干式造粒制备的沉淀的无定形莱特莫韦是本发明的一个优选实施方式。

[0162] 特别地,本发明人已经发现,利用纯化水/聚维酮溶液进行造粒是可能的。相应的溶出数据揭示,莱特莫韦在30分钟内溶出度>50%。

[0163] 因此,在本发明的另一个方面,提供呈无定形状态的莱特莫韦的固体药物制剂,所述呈无定形状态的莱特莫韦通过滚筒干燥获得并利用纯化水/聚维酮混合物作为湿式造粒加工剂进行进一步加工,在30分钟内溶出度>50%,优选地在30分钟内溶出度>60%,更优选地在30分钟内溶出度>70%,甚至更优选地在30分钟内溶出度>80%,最优选地在30分钟内溶出度>90%。

[0164] 在本发明的另一个方面,提供呈无定形状态的莱特莫韦的固体药物制剂,述呈无定形状态的莱特莫韦通过沉淀获得并利用纯化水/聚维酮混合物作为湿式造粒加工剂进行进一步加工,在30分钟内溶出度>50%,优选地在30分钟内溶出度>60%,更优选地在30分钟内溶出度>70%,甚至更优选地在30分钟内溶出度>80%,最优选地在30分钟内溶出度>90%。

[0165] 另外,本发明人已经发现,通过添加崩解剂来增强通过干式造粒进一步制备的呈无定形状态的沉淀的莱特莫韦的固体药物制剂的溶出。

[0166] 特别地,作为崩解剂的交联羧甲纤维素钠增加(从常规3%升高至5%),改进用于

口服施用的实验性片剂制剂中的无定形莱特莫韦的溶出,从而能够实现在30分钟内溶出度>50%,优选地在30分钟内溶出度>60%,更优选地在30分钟内溶出度>70%,甚至更优选地在30分钟内溶出度>80%,最优选地在30分钟内溶出度>90%。

[0167] 因此,在本发明的另一个方面,在固体药物制剂中含有至少4%、优选地至少5%的交联羧甲纤维素钠的无定形莱特莫韦的固体药物制剂表现出在30分钟内溶出度>50%,优选地在30分钟内溶出度>60%,更优选地在30分钟内溶出度>70%,甚至更优选地在30分钟内溶出度>80%,最优选地在30分钟内溶出度>90%。

[0168] 因此,由于本领域技术人员已知的盖伦原因,填充剂/粘合剂微晶纤维素必须降低比率以容纳增加的交联羧甲纤维素钠。

[0169] 在本发明的另一个方面,本发明的固体药物制剂含有至少5%、优选地至少15%、更优选地至少30%、甚至更优选地至少40%的量的呈无定形状态的莱特莫韦。

[0170] 一般来说,本发明人已经发现,通过滚筒干燥分离的无定形莱特莫韦更适合使用湿式造粒进行加工并且沉淀的无定形莱特莫韦更适合使用干式造粒进行加工。

[0171] 在本发明的另一个方面,分离的无定形莱特莫韦以20至500mg的量、优选地120至280mg的量、最优选地240mg或大于240mg的量包含在用于口服施用的固体药物制剂中。

[0172] 此外,在本发明的另一个方面,分离的无定形莱特莫韦以20至400mg的量、优选地120至280mg的量、最优选地240mg或大于240mg的量包含在用于口服施用的固体药物制剂中。

[0173] 在另一个方面,本发明的主题是含有不同剂量强度的无定形莱特莫韦,即5mg、或20mg、或30mg、或60mg、或120mg、或240mg的莱特莫韦,或>240mg的莱特莫韦的膜包衣片剂。所述不同剂量强度不应理解为限制剂量强度。本发明的范围也包含可合理地施用至受试者的任何其他剂量强度。

[0174] 测试溶出的方法

[0175] 在整个说明书中,相应的溶出数据是基于使用欧洲药典方法2.9.3、装置2,在50rpm的桨叶速度下在 $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在1000ml 0.1N HCl/0.2% 月桂基硫酸钠介质中进行的溶出测试以及通过反相HPLC在时间点15、30和45分钟如下进行的测量:

[0176] HPLC操作条件:

| | | |
|--------|---------|--|
| [0177] | 柱: | Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm × 4.0 mm, 10 μm |
| | 检测波长: | 256 nm |
| | 大致运行时间: | 4 分钟 |
| | 大致保留时间: | 1.3 分钟 |
| | 柱温度: | 40 $^{\circ}\text{C}$ |
| | 注射体积: | 20 μL |
| | 流速: | 1.5 ml/min |
| | 流动相: | 缓冲液 pH 4.0/乙腈; 55/45 v/v |
| | | |

[0178] 长期稳定性

[0179] 本发明的另一个主题是用于口服施用的无定形莱特莫韦的长期稳定的盖伦制剂。根据本发明的盖伦制剂,沉淀的无定形莱特莫韦物质在25℃和60%相对湿度下储存至少36个月期间表现出物理和化学稳定性。

[0180] 因此,在本发明的第三主要方面,分离的无定形莱特莫韦在本文提供的盖伦制剂中在25℃和60%相对湿度下储存至少36个月时是物理和化学稳定的。

[0181] 用于治疗病毒感染的方法中的口服施用

[0182] 在本发明的第四主要方面,本文提供的含有无定形莱特莫韦的盖伦制剂旨在用于制造口服施用至受试者以用于预防病毒感染或用于病毒感染治疗方法中的药物。有待通过本文提供的含有无定形API莱特莫韦的固体药物制剂处理的特定适应症选自:受试者中的HCMV感染,特别是患有获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、HCMV肺炎、HCMV脑炎以及胃肠道和全身性HCMV感染的受试者中的HCMV感染,新生儿和儿童中的HCMV感染,孕妇的急性HCMV感染,免疫抑制癌症患者和需要处理HCMV介导的肿瘤进展的HCMV阳性癌症患者中的HCMV感染(参见J.Cinatl等,FEMS Microbiology Reviews,2004,28,59-77)。

[0183] 在本发明的另一个方面,本文提供的含有无定形API莱特莫韦的固体药物制剂旨在用于制造口服施用至受试者以用于预防由疱疹病毒群的病毒造成的疾病或所述疾病的治疗方法中的药物。

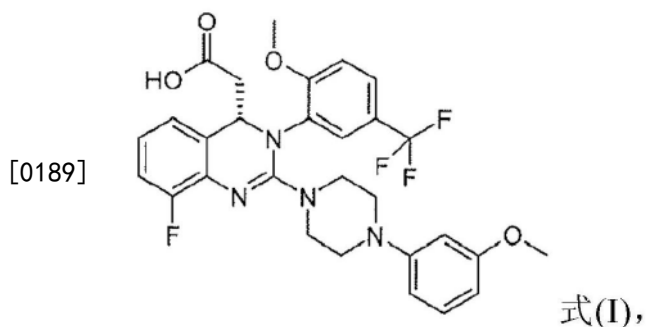
[0184] 在本发明的另一个方面,本文提供的含有无定形API莱特莫韦的固体药物制剂旨在与其他抗病毒活性成分如缬更昔洛韦(Valganciclovir)、更昔洛韦(Ganciclovir)、伐昔洛韦(Valacyclovir)、阿昔洛韦(Acyclovir)、膦甲酸(Foscarnet)、西多福韦(Cidofovir)和其衍生物组合用于病毒感染、特别是HCMV感染的治疗方法中。

[0185] 本发明的另一个主题是本文提供的含有无定形API莱特莫韦的固体药物制剂在预防病毒感染或病毒感染的治疗方法中的用途。本文提供的含有无定形API莱特莫韦的固体药物制剂的所述用途的特定适应症选自:受试者中的HCMV感染,特别是患有AIDS、HCMV肺炎、HCMV脑炎以及胃肠道和全身性HCMV感染的受试者中的HCMV感染,新生儿和儿童中的HCMV感染,孕妇的急性HCMV感染,免疫抑制癌症患者、需要处理HCMV介导的肿瘤进展的HCMV阳性癌症患者中的HCMV感染(参见J.Cinatl等,FEMS Microbiology Reviews,2004,28,59-77)。

[0186] 本发明的另一个实施方式是本文提供的含有无定形API莱特莫韦的固体药物制剂在预防由疱疹病毒群的病毒造成的疾病或所述疾病的治疗方法中的用途。

[0187] 在上述情形下,本发明的特别优选的主题由以下连续编号和相互关联的实施方式提供:

[0188] 1. 下式(I)表示的莱特莫韦,



[0190] 其呈无定形态并且适合用于固体口服剂型中,其中所述莱特莫韦的特征在于

[0191] i) 当进行BET比表面积分析时,比表面积为至少 $1\text{m}^2/\text{g}$

[0192] 和/或

[0193] ii) 当进行粒度分布分析时,粒度分布中位值不超过 $10\mu\text{m}$ 。

[0194] 2. 根据实施方式1所述的莱特莫韦,其中在i)下,所述BET比表面积分析由以下参数表征:

[0195] 原理:在77K下氮气吸附;根据Brunauer, Emmett和Teller的方法

[0196] 方法:体积测定方法;根据USP<846>的方法II

[0197] 仪器:Tristar 3000/VacPrep 061 (Micromeritics)

[0198] 样品质量:约1.5-2.5g

[0199] 样品制备:在 40°C 下在真空下脱气2小时;最终真空 $<2.7\text{Pa}$

[0200] 压力范围 p/p_0 :0.05-0.15;3个数据点。

[0201] 3. 根据实施方式1或实施方式2所述的莱特莫韦,其中在项目ii)下,所述粒度分布分析由以下参数表征:

[0202] 装置:Mastersizer 2000,具有干式分散

[0203] 程序:Fraunhofer;称入量:0.3-0.4g

[0204] 测量时间:20秒

[0205] 背景时间:6秒

[0206] 遮蔽限度:0.5%至6%

[0207] 样品盘:微体积;具有球的小筛

[0208] 进料速率:45-55%

[0209] 分散压力:2.5巴;

[0210] 由此进行四次独立分析并且将结果取平均值。

[0211] 4. 根据前述实施方式中任一项所述的莱特莫韦,其中所述无定形态的特征在于,当通过三种标准XRPD方法i)、ii)或iii)中的任一种测定所述莱特莫韦时,在2%的检测限内没有可检测的结晶含量/信号;

[0212] 其中在i)中,在具有1.9mm(直径)的有效面积的旋转样品支架上制备莱特莫韦粉末样品;使用装备有LynxEye PSD检测器和 $\text{Ni}\beta$ 滤波器并利用在40kV和30mA下操作的 $\text{CuK}\alpha$ 辐射的Bruker D8Advance粉末衍射仪来记录粉末衍射图案;并且使用步长 0.06° 与步进时间0.5秒进行测量;

[0213] 其中在ii)中,使用装备有次级石墨单色器并利用在40kV和30mA下操作的 $\text{CuK}\alpha$ 辐射的Siemens粉末衍射仪D5000;有效表面积等于 $6 \times 10\text{mm}$;并且使用步长 0.02° 与步进时间2

秒进行测量;

[0214] 其中在iii)中,在 $0^{\circ}<2\Theta<100^{\circ}$ 的扫描范围和 $\Delta(2\Theta)=0.005^{\circ}$ 的步宽下,使用装备有Germanium(111)单色器616.2和来自Huber的成像板Guinier相机G670并利用在40kV和30mA下操作的CuK α 辐射的Seifert X射线管DX-Cu8*0,4-S。

[0215] 5.根据前述实施方式中任一项所述的莱特莫韦,其中所述呈无定形状态的莱特莫韦是具有5.55的pI的两性离子。

[0216] 6.根据前述实施方式中任一项所述的莱特莫韦,其可通过以下方法获得:

[0217] a) 提供莱特莫韦的有机溶液,和以下中的任一种:

[0218] b1) 通过在30°C至60°C、特别是40°C至50°C的温度下将在挥发性有机溶剂、特别是丙酮中的所述有机溶液进行滚筒干燥来分离所述莱特莫韦,并且随后干燥所得的无定形莱特莫韦,或

[0219] b2) 通过使无定形莱特莫韦从水混溶性溶剂、特别是丙酮或乙腈沉淀至作为反溶剂的过量水中来分离所述莱特莫韦,并且随后过滤或离心所得的莱特莫韦。

[0220] 7.根据实施方式6所述的莱特莫韦,其中根据步骤b2)的方法具有最终干燥步骤。

[0221] 8.根据实施方式6或7所述的莱特莫韦,其中在步骤b1)或b2)中获得的莱特莫韦通过湿式造粒进行加工。

[0222] 9.根据实施方式6或7所述的莱特莫韦,其中在步骤b1)或b2)中获得的莱特莫韦通过干式造粒进行加工。

[0223] 10.根据实施方式6至9中任一项所述的莱特莫韦,其中所述呈无定形状态的莱特莫韦不是通过莱特莫韦于有机溶剂中的溶液的喷雾干燥或蒸发来分离的。

[0224] 11.根据实施方式6至10中任一项所述的莱特莫韦,其中在步骤b2)下,所述呈无定形状状态的莱特莫韦不是通过使用醇、特别是甲醇或乙醇或者使用THF或MEK沉淀来分离的。

[0225] 12.根据前述实施方式中任一项所述的莱特莫韦,其中当通过静态顶空气相色谱法测定丙酮或乙腈含量并且根据欧洲药典2.5.12测定水含量时,所述呈无定形状状态的莱特莫韦具有含量低于5000ppm的丙酮或含量低于410ppm的乙腈,和含量<2.0%的水,所述静态顶空气相色谱法具有以下操作条件:

| | | |
|--------|-----------------------|---|
| | 装置 | 气相色谱仪,例如 Agilent 6890 |
| | 柱 | DB-WAXetr: 30 m 长度, 0.32 mm 内径, 1 μ m 膜厚度 |
| [0226] | 载气, 流速 | 氮气, 0.9 mL/min (恒定流) 在顶空取样器处的小瓶压力为 120 kPa |
| | 注射器温度 | 250°C |
| | 分流流速 | 4.5 mL/min |
| | 检测器/温度 | FID/250°C |
| | 燃烧气体: | |
| [0227] | 氢气 | 40 mL/min |
| | 空气 | 450 mL/min |
| | 构成气体(N ₂) | 25 mL/min |

[0228] 烘箱温度程序:

| | |
|------|----------|
| 起始温度 | 40℃ |
| 保温时间 | 8 分钟 |
| 加热速率 | 20 K/min |
| 最终温度 | 70℃ |
| 保温时间 | 3 分钟 |
| 冷却速率 | 20 K/min |

[0229]

| | |
|---------|-------------------|
| 最终温度 | 50℃ |
| 保温时间 | 3 分钟 |
| 加热速率 | 15 K/min |
| 最终温度 | 220℃ |
| 保温时间 | 3 分钟 |
| 分析时间 | 30.8 分钟 |
| 设备 | 顶空自动取样器, 例如 G1888 |
| 样品温度 | 100℃ |
| 针温度 | 220℃ |
| 转移温度 | 230℃ |
| GC 循环时间 | 40 分钟 |
| 平衡时间 | 30 分钟 |

[0230]

| | | |
|-----------------|-------|---------|
| 在第 1 次操作之前的平衡时间 | 1 分钟 | |
| 提取次数 | 1 | |
| 在平衡时间内的震荡 | 1（缓慢） | |
| 阀时间 | 加压时间 | 0.25 分钟 |
| | 环填充时间 | 0.20 分钟 |
| | 环平衡时间 | 0.05 分钟 |
| | 注射时间 | 0.50 分钟 |
| 注射体积 | 1 mL。 | |

[0231] 13. 一种用于获得根据实施方式1至5中任一项所述的莱特莫韦的方法, 其包括以下步骤:

[0232] a) 提供莱特莫韦的有机溶液, 和以下中的任一种:

[0233] b1) 通过在30℃至60℃、特别是40℃至50℃的温度下将在挥发性有机溶剂、特别是丙酮中的所述有机溶液进行滚筒干燥来分离所述莱特莫韦, 并且随后干燥所得的无定形莱特莫韦, 或

[0234] b2) 通过使无定形莱特莫韦从水混溶性溶剂、特别是丙酮或乙腈沉淀至作为反溶剂的过量水中来分离所述莱特莫韦, 并且随后过滤或离心所得的莱特莫韦。

- [0235] 14. 根据实施方式13所述的方法, 其在步骤b2) 之后还包括最终干燥步骤。
- [0236] 15. 根据实施方式13或14所述的方法, 其还包括通过湿式造粒加工在步骤b1) 或b2) 中获得的莱特莫韦的步骤。
- [0237] 16. 根据实施方式13或14所述的方法, 其还包括通过干式造粒加工在步骤b1) 或b2) 中获得的莱特莫韦的步骤。
- [0238] 17. 根据实施方式13至16中任一项所述的方法, 其中步骤b2) 中的沉淀不是在使用醇或使用THF或MEK时进行的。
- [0239] 18. 一种固体药物制剂, 其包含呈无定形状态的莱特莫韦, 其中所述固体药物制剂能口服施用。
- [0240] 19. 根据实施方式18所述的固体药物制剂, 其包含如实施方式1至12中任一项所述的呈无定形状态的莱特莫韦。
- [0241] 20. 根据实施方式18所述的固体药物制剂, 其包含从根据实施方式13至17中任一项所述的方法获得的莱特莫韦。
- [0242] 21. 根据实施方式20所述的固体药物制剂, 其中所述莱特莫韦是根据实施方式13的步骤b1) 分离的并且根据实施方式15加工的。
- [0243] 22. 根据实施方式20所述的固体药物制剂, 其中所述莱特莫韦是根据实施方式13的步骤b2) 分离的并且根据实施方式16加工的。
- [0244] 23. 根据实施方式18至20中任一项所述的固体药物制剂, 所述固体药物制剂当以包含至少5mg的呈无定形状态的莱特莫韦的所述制剂口服施用时, 能有效达到70% ± 30% 的莱特莫韦的绝对生物利用度。
- [0245] 24. 根据实施方式23所述的固体药物制剂, 所述固体药物制剂以包含 ≥ 240mg 的呈无定形状态的莱特莫韦的所述制剂口服施用时, 能有效达到70% ± 30% 的莱特莫韦的绝对生物利用度。
- [0246] 25. 根据实施方式23或24所述的固体药物制剂, 其还包含聚维酮、交联羧甲纤维素钠、微晶纤维素、胶态无水二氧化硅和硬脂酸镁。
- [0247] 26. 根据实施方式25所述的固体药物制剂, 其中包含30.0%至50.0% w/w的量的所述呈无定形状态的莱特莫韦, 包含2.0%至10.0% w/w的量的所述聚维酮, 包含2.0%至10.0% w/w的量的所述交联羧甲纤维素钠, 包含20.0%至70.0% w/w的量的所述微晶纤维素, 包含0.5%至5.0% w/w的量的所述胶态无水二氧化硅, 并包含0.1%至5.0% w/w的量的所述硬脂酸镁。
- [0248] 27. 根据实施方式25或26所述的固体药物制剂, 其包含至少4.0% w/w的量的交联羧甲纤维素钠作为崩解剂。
- [0249] 28. 根据实施方式27所述的固体药物制剂, 其包含至少5.0% w/w的量的交联羧甲纤维素钠作为崩解剂。
- [0250] 29. 根据实施方式18至28中任一项所述的固体药物制剂, 其中所述药物制剂中不包含精氨酸溶液, 特别是L-精氨酸溶液。
- [0251] 30. 根据实施方式18至29中任一项所述的固体药物制剂, 其中包含剂量强度为5mg、或20mg、或30mg、或60mg、或120mg、或240mg、或>240mg的呈无定形状态的莱特莫韦。
- [0252] 31. 根据实施方式18至30中任一项所述的固体药物制剂, 其中当使用欧洲药典方

法2.9.3、装置2,在50rpm的桨叶速度下在 $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在1000ml 0.1N HCl/0.2% 月桂基硫酸钠介质中测试并通过反相HPLC在时间点30分钟如下测量呈无定形状态的莱特莫韦的溶出时,呈无定形状态的莱特莫韦表现出在30分钟内溶出度 $>50\%$,优选地在30分钟内溶出度 $>60\%$,更优选地在30分钟内溶出度 $>70\%$,甚至更优选地在30分钟内溶出度 $>80\%$,最优选地在30分钟内溶出度 $>90\%$;

[0253] HPLC操作条件:

| | |
|----------------|--|
| 柱: | Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm $\times 4.0\text{ mm}$, $10\text{ }\mu\text{m}$ |
| 检测波长: | 256 nm |
| 大致运行时间: | 4 分钟 |
| [0254] 大致保留时间: | 1.3 分钟 |
| 柱温度: | 40°C |
| 注射体积: | $20\text{ }\mu\text{L}$ |
| 流速: | 1.5 ml/min |
| 流动相: | 缓冲液 pH 4.0/乙腈; 55/45 v/v。 |

[0255] 32.根据实施方式18至31中任一项所述的固体药物制剂,其中所述固体药物制剂是立即释放制剂,其特征在于使用USP装置I在100rpm下或使用USP装置II在50rpm下在900ml或更小体积的每种以下介质中,在30分钟内溶出不少于85%的量的所述呈无定形状态的莱特莫韦:

[0256] (1)酸性介质,例如不含酶的USP模拟胃液;

[0257] (2)pH 4.5缓冲液;和

[0258] (3)pH 6.8缓冲液或不含酶的USP模拟肠液。

[0259] 33.根据实施方式18至32中任一项所述的固体药物制剂,其中当通过梯度反相HPLC如下测定时,所述呈无定形状态的莱特莫韦在室温 25°C 和60%相对湿度下储存期间表现出至少36个月的化学稳定性:

[0260] HPLC操作条件:

| | |
|-------------|---|
| 柱: | Intertsil ODS III $5\text{ }\mu\text{m}$ 或等效物 |
| 溶剂 | 乙腈/0.1 N HCl; 3 + 7 (v/v) |
| 洗脱液 A: | 水, pH 2.40; B: 乙腈 |
| 检测波长: | 235 nm |
| [0261] 柱温度: | 40°C |
| 注射体积: | $15\text{ }\mu\text{L}$ |
| 流速: | 1.0 ml/min |
| 运行时间: | 30 分钟。 |

[0262] 34. 根据实施方式18至33中任一项所述的固体药物制剂,其用于与疱疹病毒群相关、优选地与巨细胞病毒(CMV)相关、甚至更优选地与人类巨细胞病毒(HCMV)相关的疾病的预防方法或治疗方法中。

[0263] 35. 根据实施方式34所述的固体药物制剂,其用于选自以下的疾病的预防方法或治疗方法中:受试者中的HCMV感染,特别是患有AIDS、HCMV肺炎、HCMV脑炎以及胃肠道和全身性HCMV感染的受试者中的HCMV感染,新生儿和儿童中的HCMV感染,孕妇的急性HCMV感染,免疫抑制癌症患者的HCMV感染、需要处理HCMV介导的肿瘤进展的HCMV阳性癌症患者中的HCMV感染。

[0264] 在本发明的另一个方面,呈无定形状态的莱特莫韦在不加工成固体分散体或熔融挤出的情况下在25℃室温和60%湿度下储存至少36个月时在维持无定形状态方面长期稳定。

[0265] 根据本发明,“挥发性溶剂”选自甲醇、乙醇、乙腈、二氯甲烷和MTBE。

[0266] 根据本发明,“反溶剂”是水。

[0267] 根据本发明,“有机溶剂”选自乙腈和丙酮。

[0268] 定义

[0269] 在本发明上下文中关于固体莱特莫韦的术语“无定形”表示相邻分子单元不存在长程有序性而其结晶对应物具有充分限定的长程有序性的特性。因此,无定形莱特莫韦具有两种特性:a) 莱特莫韦的机械、热、电和化学特性与物质中的测量方向无关(各向同性),和b) 随着温度升高,莱特莫韦软化并仅逐渐进入液态,这意味着无定形状态没有确定的熔点。

[0270] 因此,当通过适当的结晶学方法分析时不表现出可检测的归因于所测试的莱特莫韦的结晶含量/信号时,莱特莫韦呈无定形状态。

[0271] 因此,在整个说明书中,在本发明上下文中的表述“无定形、无定形式、无定形状态”表示通过使用标准XRPD方法在2%检测限内物质不表现出结晶度指标,并且因此当通过适当的结晶学方法分析时,物质不表现出可检测的结晶含量/信号。通常,使用X射线粉末衍射(XRPD)来确定根据本发明的物质的结晶含量。下文描述了三种示例性分析方法,但不限于这些方法:

[0272] a) 在具有1.9mm(直径)的有效表面积的旋转样品支架上制备样品。使用装备有LynxEye PSD检测器和Ni β 滤波器并利用在40kV和30mA下操作的CuK α 辐射的Bruker D8Advance粉末衍射仪来记录粉末衍射图案。使用步长0.06°与步进时间0.5秒进行测量。

[0273] b) 使用装备有次级石墨单色器并利用在40kV和30mA下操作的CuK α 辐射的Siemens粉末衍射仪D5000。有效表面积等于6×10mm。使用步长0.02°与步进时间2秒进行测量。

[0274] c) 在0°<2 Θ <100°的扫描范围和 $\Delta(2\Theta)=0.005^\circ$ 的步宽下,使用装备有Germanium(111)单色器616.2和来自Huber的成像板Guinier相机G670并利用在40kV和30mA下操作的CuK α 辐射的Seifert X射线管DX-Cu8*0,4-S。

[0275] 特性的“各向同性”也是多晶态的特征。然而,其特征在于严格限定的熔融温度,并且这个事实证明其与无定形状态的莱特莫韦不同。在通过例如上述XRPD方法获得的X射线图上可容易地检测到无定形与晶体状态之间的结构差异。在晶体上散射的单色X射线构成由不同的峰组成的衍射图像,这不是无定形状态的特征。

[0276] 如上所述,无定形莱特莫韦的特征源于不存在长程有序性。相比之下,这种长程有序性存在于晶体中,所述晶体表现出在成百上千个周期内在一个和相同结构元件(即原子、原子团、分子等)的所有方向上的严格周期性。同时,呈无定形状态的莱特莫韦具有短程有序性。

[0277] 在本发明的上下文中,“短程有序性”表示在莱特莫韦的相邻粒子位置中的规律性,即当通过在莱特莫韦的探针核上的电场梯度测量时在与分子尺寸相当的距离上观测到有序性。随着距离增大,这种一致性减小,并且在0.5-1纳米后消失。短程有序性也是液体的特征,但在液体的情况下,存在相邻粒子之间的强烈位置交换;然而,这种交换随着莱特莫韦粘度增加而收到阻碍。根据本发明的莱特莫韦的粘度可由本领域技术人员已知的粘度计和/或流变仪测定。

[0278] 在本发明上下文中关于API莱特莫韦的表述“两性离子性、两性离子特性和两性离子”是指莱特莫韦分子是在同一分子内的不同位置处具有正电荷和负电荷的中性分子。因此,所述API莱特莫韦具有电荷,当在电场中测量时,所述电荷随着pH而改变。因此,莱特莫韦在电场中迁移并且迁移方向取决于所述分子具有的净电荷。所述净电荷受到pH值影响。莱特莫韦具有固定的等电点(pI)值,所述值是阳离子数目等于阴离子数目时的pH值。此时(pI=5.55),莱特莫韦的净电荷始终为零。

[0279] 术语“溶出、溶出特性”表示固体、液体或气体在溶剂中形成溶液的过程或特性。对于固体的溶出,溶出过程可以解释为晶格分解成单独的离子、原子或分子并且它们被运输到溶剂中。对于发生净溶出来说,整体自由能必须是负的。

[0280] 在整个说明书中,在根据本发明的无定形莱特莫韦的上下文中的表述“充分溶出”表示,当使用欧洲药典方法2.9.3、装置2,在50rpm的桨叶速度下在 $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在1000ml 0.1N HCl/0.2%月桂基硫酸钠介质中测试并通过反相HPLC在时间点15、30和45分钟如下测量溶出时,在30分钟内溶出度>50%,优选地在30分钟内溶出度>60%,更优选地在30分钟内溶出度>70%,甚至更优选地在30分钟内溶出度>75%,甚至更优选地在30分钟内溶出度>80%,甚至更优选地在30分钟内溶出度>85%,最优选地在30分钟内溶出度>90%:

[0281] HPLC操作条件:

| | | |
|--------|---------|--|
| | 柱: | Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm × 4.0 mm, 10 μm |
| | 检测波长: | 256 nm |
| [0282] | 大致运行时间: | 4 分钟 |
| | 大致保留时间: | 1.3 分钟 |
| | 柱温度: | 40 $^{\circ}\text{C}$ |
| | 注射体积: | 20 μL |
| | 流速: | 1.5 ml/min |
| [0283] | 流动相: | 缓冲液 pH 4.0/乙腈; 55/45 v/v |

[0284] 相比之下,“溶解度”是固态、液态或气态化学物质(称为溶质)在固态、液态或气态

溶剂中溶解以形成溶质在溶剂中的均质溶液的特性。物质的溶解度基本上取决于所用的溶剂以及温度和压力。物质在特定溶剂中的溶解度程度是作为饱和浓度测量的,其中添加更多的溶质不会增加溶液的浓度。溶解度不应与溶解或液化物质的能力相混淆,因为不仅由于溶解而且由于化学反应都可能出现溶液。溶解度此外不取决于粒度或其他动力学因素;只要给予足够的时间,即使再大的粒子最终也将会溶解。

[0285] 术语“生物利用度”一般表示吸收的子类别并且是所施用的莱特莫韦剂量中达到全身循环的比率,它是药物的主要药代动力学特性之一。根据定义,当静脉内施用药物时,其生物利用度是100%。然而,当经由其他途径(例如口服)施用药物时,其生物利用度通常降低(由于不完全吸收和首过代谢)或者可能在不同个体之间有所改变。生物利用度是药代动力学中的基本工具之一,因为当计算非静脉内施用途径的剂量时必须考虑生物利用度。

[0286] 在本发明的API无定形莱特莫韦的上下文中,表述“充分的生物利用度”是指当以口服剂型施用时,本发明的固体药物制剂中的无定形莱特莫韦表现出30%至95%、优选地50%至95%、更优选地60%至95%的绝对生物利用度(F)。换句话说,所述表述也是指化学稳定的、可口服施用的无定形莱特莫韦或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的固体药物制剂的特征在于,造粒制剂中的无定形API莱特莫韦的绝对生物利用度(F)>30%,优选地>40%,更优选地>50%,甚至更优选地>70%,甚至更优选地>80%并且最优选地>90%。

[0287] 在本发明上下文中的表述“立即释放或IR片剂制剂”通常表示在一小段时间内、通常小于30分钟内释放API莱特莫韦的片剂和胶囊。特别是,所述表述表示使用USP装置I在100rpm下或使用USP装置II在50rpm下在900ml或更小体积的每种以下介质中在30分钟内溶出不少于85%的莱特莫韦药物量的特征:

[0288] (1) 酸性介质,例如不含酶的USP模拟胃液;

[0289] (2) pH 4.5缓冲液;和

[0290] (3) pH 6.8缓冲液或不含酶的USP模拟肠液。

[0291] 否则,莱特莫韦产品被视为“缓慢溶出的”。

[0292] 因此,在本发明上下文中的术语“延迟释放或持续释放片剂制剂”表示在一段时期内以持续和受控的释放速率释放API莱特莫韦的片剂和胶囊。通常,当如上所述通过USP装置I在100rpm下或通过USP装置II测试时,延迟释放片剂和胶囊在8小时、12小时、16小时和24小时的时期内释放其成分。

[0293] 如果使用USP装置I在100rpm下或使用USP装置II在50rpm下在900ml或更小体积的每种以下介质中在30分钟内溶出不少于85%的所标记药物量,则“IR产品、IR片剂/胶囊剂型”的特征在于快速溶出的:

[0294] (1) 酸性介质,例如不含酶的USP模拟胃液;

[0295] (2) pH 4.5缓冲液;和

[0296] (3) pH 6.8缓冲液或不含酶的USP模拟肠液。

[0297] 否则,药物产品被视为缓慢溶出的。

[0298] 术语莱特莫韦的“药物活性”表示针对相应个体的HCMV分离株的抗病毒活性,其 $EC_{50} \pm SD$ 在0.0005至 0.005 ± 0.0001 至0.001范围内。

[0299] 在本发明上下文中的术语“化学稳定的”表示API莱特莫韦在所提供的固体药物制剂中的纯度为至少97.0%、优选地高于97.0%、最优选地高于98.0%、最优选地高于99.0%

的抵抗。可选地,“化学稳定的”也可表征为:当通过适当的HPLC方法在特定时间点测量所述制剂时,在普通储存条件(5℃-40℃、40-80%相对湿度)下从API降解的杂质的最大降解量小于其API的初始总质量的3.0%质量分率,所述HPLC方法例如:

[0300] 梯度反相HPLC测定法,用于测定药物产品鉴定和降解产物

[0301] 操作条件:

| | |
|--------|-----------------------------|
| 柱: | Intertsil ODS III 5 μm 或等效物 |
| 溶剂 | 乙腈/0.1 N HCl; 3 + 7 (v/v) |
| 洗脱液 A: | 水, pH 2.40; B: 乙腈 |
| 检测波长: | 235 nm |
| 柱温度: | 40℃ |
| 注射体积: | 15 μL |
| 流速: | 1.0 ml/min |
| 运行时间: | 30 分钟 |

[0303] 在本发明上下文中的术语“物理上稳定的”反映了,当通过适当的结晶学方法分析时,没有可检测的归因于API的结晶含量/信号,并且此外,粒度分布和比表面积没有显著变化。

[0304] 在API莱特莫韦方面,术语“纯的/纯化的”表征API不受以下污染:

[0305] a) 来自降解的杂质或来自试剂或合成工艺步骤的副产物,

[0306] b) 超过特定范围(即,依照当前指导原则的残余溶剂,以及依照本发明的残余水<2%)的残余溶剂或水。

[0307] 此外,所述术语表示,不存在残余MTBE含量。另外,所述术语表示当通过用于测定药物产品鉴定和降解产物的梯度反相HPLC测定法如下测定时,异亚丙基丙酮含量不超过800ppm

[0308] 操作条件:

| | |
|--------|-----------------------------|
| 柱: | Intertsil ODS III 5 μm 或等效物 |
| 溶剂 | 乙腈/0.1 N HCl; 3 + 7 (v/v) |
| 洗脱液 A: | 水, pH 2.40; B: 乙腈 |
| 检测波长: | 235 nm |
| 柱温度: | 40℃ |
| 注射体积: | 15 μL |
| 流速: | 1.0 ml/min |
| 运行时间: | 30 分钟。 |

[0310] 在上下文中,关于本发明的分离的无定形莱特莫韦的表述“药学上可接受的杂质含量”是指,由此获得的无定形莱特莫韦进一步表征为,当通过如上述带有数字12的特定实

施方式中详细所述的静态顶空气相色谱法测定时,异亚丙基丙酮含量 ≤ 31 ppm,优选地 ≤ 27 ppm,甚至更优选地 ≤ 23 ppm,最优选地 ≤ 10 ppm

[0311] 和/或

[0312] 当通过具有以下操作条件的气相色谱法测定时,3-甲氧基苯胺含量 < 20 ppm,优选地 < 15 ppm,更优选地 < 10 ppm,甚至更优选地 < 5 ppm,最优选 < 1.5 ppm:

| | | |
|--------|-----------------------|------------------------------------|
| [0313] | 仪器 | 气相色谱仪,例如 Agilent 6890 |
| | 柱 | DB-1 |
| | | 60 m 长度, 0.25 mm 内径, 1 μ m 膜厚度 |
| | 载气, 流速 | 氮气, 1.7 mL/min, 恒定流 |
| | 分流比 | 1:5 |
| | 注射器温度 | 150 $^{\circ}$ C |
| | 烘箱温度程序 | |
| | 起始温度 | 70 $^{\circ}$ C |
| | 保温时间 | 5 分钟 |
| | 1. 加热速率 | 8 K/min |
| | 1. 最终温度 | 120 $^{\circ}$ C |
| | 保温时间 | 22 分钟 |
| | 2. 加热速率 | 25 K/min |
| | 2. 最终温度 | 300 $^{\circ}$ C |
| | 保温时间 | 2 分钟 |
| [0314] | 分析时间 | 42.45 分钟 |
| | 注射体积 | 5 μ l |
| | FID: | |
| | 温度 | 300 $^{\circ}$ C |
| | 燃烧气体 | 氢气: 40 mL/min; 空气: 450 mL/min |
| [0315] | 构成气体(N ₂) | 25 mL/min |
| | 驱气操作 | |

| | | |
|--------|--------|-------------------|
| | 载气，流速 | 氮气：2.5 mL/min，恒定流 |
| | 分流比 | 1:5 |
| | 注射器温度 | 300℃ |
| | 烘箱温度程序 | |
| [0316] | 起始温度 | 300℃ |
| | 保温时间 | 15 分钟 |
| | 分析时间 | 15 分钟 |
| | 注射体积 | 5 μ l |

[0317] 和/或当通过如上所概述的相应方法测定时，不存在残余MTBE含量和/或存在<2%残余水和/或存在低于5000ppm残余丙酮和/或存在低于410ppm残余乙腈。

[0318] 在无定形莱特莫韦的上下文中的术语“亚稳态”表示临时能量阱的化学状态或可能以不连续量损失的能量系统的略微稳定的中间阶段。

[0319] 在无定形莱特莫韦的上下文中的术语“手性纯度”表示当通过以下手性HPLC测定法测定时，R/S系统的一种对映异构体形式的莱特莫韦存在>99%：

[0320] 手性HPLC测定法：

[0321] 操作条件：

| | | |
|--------|-------|---------------------------------------|
| | 柱： | Chiralpak AD-H，5 μ m；250 × 4.6 mm |
| | 流动相： | 混合 900 ml 正庚烷与 100 ml 2-丙醇和 10 ml 二乙胺 |
| | 等梯度： | 50 分钟 |
| [0322] | 检测波长： | UV 检测 260 nm，BW +/- 4 nm |
| | 柱温度： | 45℃ |
| | 注射体积： | 20 μ L |
| | 流速： | 1.0 ml/min。 |

[0323] 表述“可接受的残余溶剂限度”表示残余溶剂的量是依照ICH指导原则。

[0324] 在药物方面的术语“残余溶剂”在本文定义为在药物物质或赋形剂的制造中或在药物产品(如在本发明的情况下是基于莱特莫韦的药物物质)的制备中使用或产生的有机挥发性化学物质。

[0325] 通过实际制造技术未完全除去溶剂。基于毒理学上可接受的限度适当选择用于合成药物物质的溶剂对于药物盖伦制剂是至关重要的。由于残余溶剂不存在治疗益处，因此应该在满足产品规格、良好制造规范或其他基于质量的要求的程度上除去所有残余溶剂。药物产品应该不含比安全性数据可支持的水平更高的残余溶剂水平。

[0326] 根据本发明，术语“最高剂量强度”优选地表示240mg至480mg莱特莫韦。

[0327] 根据本发明，术语“最高剂量强度”表示240mg至360mg莱特莫韦。

[0328] 在本发明的上下文中的表述“长期稳定的”表示当利用HPLC测量时在25℃和60%

相对湿度下储存至少24个月时莱特莫韦的纯度>99%。

[0329] 在根据本发明的无定形莱特莫韦的上下文中的表述“适当的物理化学性质、物理化学性质”表示如下特性：

[0330] ●静电行为、粒度分布和比表面积对于压片过程来说是适当的

[0331] ●有限的吸湿性,使得能够在生产条件下加工而无需受控的湿度设备

[0332] ●在25℃和60%相对湿度的储存和加工条件下的化学稳定性

[0333] ●当通过合适的XRPD分析测定时没有不受控制的结晶趋势。

[0334] 特别地,表述“适当的物理化学性质、物理化学性质”包括,当对根据本发明的分离的莱特莫韦进行如上所概述的BET比表面积分析时,分离的无定形莱特莫韦的比表面积为至少 $1\text{m}^2/\text{g}$;和/或当对根据本发明的分离的莱特莫韦进行如上文所概述的粒度分布分析时,粒度分布中位值(D50或 $d(0.5)$)不大于 $10\mu\text{m}$,优选地不大于 $9\mu\text{m}$ 。

[0335] 在本发明的无定形莱特莫韦的上下文中的表述“适用于固体口服剂型”是指分离的无定形莱特莫韦具有不大于 $10\mu\text{m}$ 、优选地不大于 $9\mu\text{m}$ 的粒度分布(PSD)中位值和/或至少 $1\text{m}^2/\text{g}$ 、优选地至少 $2\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。此外,所述表述是指通过本发明的分离方法因此获得的无定形莱特莫韦的特征在于药学上可接受的杂质含量,这是指因此获得的无定形莱特莫韦被进一步表征为:当通过如上所概述的相应方法测定所述杂质时,异亚丙基丙酮含量 $\leq 31\text{ppm}$,优选地 $\leq 27\text{ppm}$,甚至更优选地 $\leq 23\text{ppm}$,最优选地 $\leq 10\text{ppm}$;和/或3-甲氧基苯胺含量 $\leq 20\text{ppm}$,优选地 $\leq 15\text{ppm}$,更优选地 $\leq 10\text{ppm}$,甚至更优选地 $\leq 5\text{ppm}$,最优选地 $\leq 1.5\text{ppm}$;和/或不存在残余MTBE含量;和/或存在 $\leq 2\%$ 的残余水;和/或存在低于 5000ppm 的残余丙酮;和/或存在低于 410ppm 的残余乙腈。

[0336] 另外,表述“适用于固体口服剂型”也是指通过本发明的分离方法因此获得的无定形莱特莫韦表现出充分的溶出特性,这是指当使用欧洲药典方法2.9.3、装置2,在50rpm的桨叶速度下在 $37.0^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下在 1000ml 0.1N $\text{HCl}/0.2\%$ 月桂基硫酸钠介质中测试溶出并通过反相HPLC在时间点15、30和45分钟如下测量时,无定形莱特莫韦在30分钟内溶出度 $> 50\%$,优选地在30分钟内溶出度 $> 60\%$,更优选地在30分钟内溶出度 $> 70\%$,甚至更优选地在30分钟内溶出度 $> 75\%$,甚至更优选地在30分钟内溶出度 $> 80\%$,甚至更优选地在30分钟内溶出度 $> 85\%$,最优选地无定形莱特莫韦在30分钟内溶出度 $> 90\%$ ：

[0337] HPLC操作条件：

| | | |
|--------|---------|---|
| | 柱: | Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm × 4.0 mm, 10 μm |
| | 检测波长: | 256 nm |
| | 大致运行时间: | 4 分钟 |
| [0338] | 大致保留时间: | 1.3 分钟 |
| | 柱温度: | 40℃ |
| | 注射体积: | 20 μL |
| | 流速: | 1.5 ml/min |
| | 流动相: | 缓冲液 pH 4.0/乙腈; 55/45 v/v。 |

[0339] 在上述情形中,关于可根据本发明获得的上文表征的无定形莱特莫韦的表述“适合作口服施用的药物”是指作为API的所述莱特莫韦容易直接配制成本发明的盖伦制剂,并且以可用于病毒疾病、特别是人类巨细胞病毒(下文称为HCMV)感染的治疗方法中的固体口服剂型直接施用。

[0340] 在本发明的上下文中的术语“医药级”是指由根据ICH、FDA和EMA的实际国际标准所要求的无定形莱特莫韦的纯度和稳定性。

[0341] 在本发明范围内的术语“ICH指导原则”表示杂质国际协调会:残余溶剂指导原则(International Conference on Harmonization of impurities:Guideline for residual solvents)Q3C(R5)。这个指导原则的目的是出于患者的安全性,为药物中的残余溶剂推荐可接受量。该指导原则推荐使用较小毒性的溶剂并且描述了一些残余溶剂被视为在毒理学上可接受的水平。该指导原则适用于所有剂型和施用途径。在特定情况下,例如短期(30天或更短时间)或局部应用,较高水平的残余溶剂可能是可接受的。

[0342] “直接压缩”是用于定义在压片机上直接压缩药物物质和赋形剂的粉末共混物的过程的术语。除混合过程之外,对粉末无机械处理。直接压缩的最明显优点是它的简单性和随后的经济性。

[0343] 根据本发明,可以通过使用锥形干燥器、滚筒干燥器或本领域技术人员已知的任何其他合适技术进行干燥来进行“干燥”或“干燥步骤”。

[0344] 表述待测定粒子的“粒度”根据本发明表示相等粒子的直径,所述粒子被认为是球形的并且具有与待测定粒子相同的光散射图案。根据本发明,通过激光衍射仪测定粒度。特别是,对于粒度的测定,根据本发明使用Malvern Instruments的Mastersizer 2000。

[0345] 根据本发明,粒度分布的“D50值”或“d(0.5)值”描述的是50体积%的粒子的粒度小于对应于D50值(d(0.5))的粒度时的粒度。这也是指50体积%的粒子具有比D50值(d(0.5))更大的粒度。因此,粒度分布的D90值(d(0.9))被定义为90体积%的粒子的粒度小于对应于D90值(d(0.9))的粒度时的粒度。类似地,粒度分布的D10值(d(0.1))被定义为其中10体积%的粒子的粒度小于对应于D10值(d(0.1))的粒度。

[0346] 根据本发明,应用于固体药物制剂中的“赋形剂”的确具有如下表1中所概述的功能:

[0347] 表1:赋形剂/功能

| | | |
|--------|-----------|---------|
| [0348] | 赋形剂 | 功能 |
| | 微晶纤维素 | 填充剂/粘合剂 |
| | 胶态无水二氧化硅 | 助流剂 |
| | 聚乙烯吡咯烷酮 | 聚合物/粘合剂 |
| | 交联羧甲基纤维素钠 | 崩解剂 |
| | 硬脂酸镁 | 润滑剂 |
| | 聚乙二醇 | 增塑剂 |
| | 羟丙甲纤维素 | 成膜剂 |
| | 二氧化钛 | 彩色颜料 |
| | 氧化铁黄 | 彩色颜料 |
| | 纯化水 | 加工剂 |

[0349] 缩写

[0350] 在整个说明书中,应用以下缩写:

[0351] “API”表示活性药物成分。

[0352] “MTBE”表示甲基叔丁醚,也称为甲基叔丁基醚,是具有分子式 $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$ 的有机化合物。MTBE是一种不易溶于水中的挥发性、易燃和无色的液体。

[0353] “DMF”表示二甲基甲酰胺。

[0354] “DMSO”表示二甲亚砜。

[0355] “NMP”表示N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0356] “MEK”表示甲基乙基酮。

[0357] “THF”表示四氢呋喃。

[0358] “XRPD”表示X射线粉末衍射。

[0359] “CMV”表示巨细胞病毒。

[0360] “Ph. Eur.”表示欧洲药典,它是列出了在欧洲用于制备医药产品的广泛范围的活性物质和赋形剂的药典。该专著给出了在欧洲使用的所有主要药物的质量标准。在欧洲药典的36个成员国销售的所有药品必须符合这些质量标准,以使得消费者从药店和其他合法供应商获得的产品具有保证。

[0361] “欧洲药典方法2.9.3”表示固体剂型的溶出测试。该测试用于测定固体剂型(例如,片剂、胶囊和栓剂)的活性成分的溶出速率。

[0362] “欧洲药典方法2.5.12”表示根据欧洲药典5.0的01/2005:20512的水半微量测定。该测试用于测定呈无定形状态的API莱特莫韦的水含量。

[0363] “IPC”表示过程控制。

[0364] “SCDT”表示(2S,3S)-2,3-双[(4-甲基苯甲酰基)氧基]琥珀酸-甲基{(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢喹唑啉-4-基}乙酸酯(1:1)。

[0365] “PSD”表示粒度分布。

[0366] “SSA”表示比表面积。

[0367] “BET”表示在比表面积分析方面的Brunauer-Emmett-Teller方法。

[0368] 实施例

[0369] 1) 含L-精氨酸的无定形莱特莫韦制剂

[0370] 对含L-精氨酸的无定形莱特莫韦口服剂型进行了初始制剂开发研究。L-精氨酸在无定形莱特莫韦制剂中的目的是提高药物物质的溶出特性并因此提高生物利用度。

[0371] 利用如表2中所示的L-精氨酸造粒制剂制备若干试验批次。

[0372] 表2: 含L-精氨酸的溶出试验的制剂

| [0373] | 批次 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------|------------------------------------|----------|-----|-----|-------|------|
| | 批量大小 (剂量) | 100 | 100 | 200 | 333 | 333 |
| | 成分 | 制剂[毫克/剂] | | | | |
| | 莱特莫韦 | 120 | 120 | 120 | 120 | 120 |
| | L-精氨酸 | 80 | 80 | 40 | 80 | 80 |
| | 羟丙甲纤维素 (Methocel E5 Premium LV) | - | - | - | 112.5 | 225 |
| | 水 | 1500 | 750 | 750 | 750 | 1500 |
| | 总计 (固体) | 200 | 200 | 160 | 312.5 | 425 |

[0374] 首先,进行溶出研究以研究莱特莫韦造粒溶液的合适制备方法和制剂。在下个试验中,探索了高剪切造粒的工艺设置。因为这导致具有长崩解时间和缓慢释放曲线的片剂批次,所以研究转变为流化床造粒法。变得显而易见的是,令人惊讶和出乎意料地,这不会导致制剂的溶出特性的改进。

[0375] 1a) 结果

[0376] 由于药物物质的不良可湿性,具有L-精氨酸的试验1至3中的莱特莫韦的溶出行为是不理想的。莱特莫韦浮在溶液表面上。此外,溶液在较小程度上起泡并且变成微黄色。

[0377] 这三次试验在pH 1.0+0.2% SDS中的溶出时间分别是:

[0378] -1) 22分钟

[0379] -2) 37分钟

[0380] -3) >2小时 (在2天后完全溶出)。

[0381] 试验1至3的溶液的粘度在完全溶出后增加。在试验4和5中在L-精氨酸/羟丙甲纤维素溶液中在莱特莫韦溶出期间没有可湿性问题。由于溶液的粘度较高,莱特莫韦混合至溶液中而不浮在表面上。由于溶液中的起泡和空气截留,不能评估这些试验中的药物物质的溶出持续时间。当溶液保持静置12小时时,观测到获得澄清溶液(微黄色)。

[0382] 1b) 结论

[0383] 前三次溶出试验证实,莱特莫韦在水中具有不良可湿性。另外,莱特莫韦在水中的溶出时间取决于L-精氨酸的量和(如所预期的)其在水中的浓度。

[0384] 通过用羟丙甲纤维素增加水性粘度,解决了莱特莫韦的可湿性问题。药物物质不会浮在溶液表面上并且立即混合至溶液中。然而,由于所得溶液中的起泡和空气截留,不能评估无定形莱特莫韦的溶出时间。

[0385] 进一步的试验显示,无定形莱特莫韦在溶液中的浓度可从16% (120毫克/剂莱特莫韦于750毫克/剂水中) 增加至24% (120毫克/剂莱特莫韦于500毫克/剂水中)。此外,制剂

中L-精氨酸和羟丙甲纤维素/羟丙基纤维素的量可能降低。在羟丙甲纤维素和羟丙基纤维素溶液中观测到莱特莫韦的溶解度行为无显著差异。两种溶液都用于后续造粒实验中。

[0386] 造粒过程存在问题。因为造粒液体的量相对较高以溶解所有莱特莫韦,所以造粒分成三个步骤,以避免衬底过湿的风险。由于重复造粒和干燥,在干燥后所得颗粒的硬度非常高,这防止了颗粒的研磨。所得片剂的手动压缩得到适当硬度的片剂。然而,片剂在30分钟内未崩解,并且片剂在pH 1.0+0.2%SDS中的溶出过于缓慢。

[0387] 为了降低所需造粒溶液的量,使用乙醇和丙酮作为造粒流体的共溶剂。然而,丙酮的使用相比于水未赋予显著的加工优点。通过增加制剂中的胶态无水二氧化硅来尝试消除多个干燥和造粒步骤也是不成功的。

[0388] 使用流化床造粒方法来消除莱特莫韦的高剪切造粒所需的多个造粒和干燥步骤。造粒的实现不存在很大问题并且完全在控制之下。所得试验批次含有不同量的崩解剂,但是所有三个批次都揭示出在12至15分钟范围内的崩解时间(在水中)。这些崩解时间短于用高剪切造粒制备的试验批次的崩解时间,并且当与高剪切造粒试验批次相比时溶出更缓慢。

[0389] 1c) 无定形莱特莫韦的L-精氨酸制剂的总结论

[0390] 含L-精氨酸的莱特莫韦制剂的实验室规模开发未产生具有所需特性的方法和产品。对于立即释放药物产品来说,所制备试验批次的溶出过于缓慢。随后通过使用高剪切造粒和通过流化床造粒进行加工来改进溶出的尝试是不成功的。L-精氨酸似乎对莱特莫韦的溶出特性不具有正面作用。因此无法预期将L-精氨酸并入固体制剂中对莱特莫韦的生物利用度具有正面作用。

[0391] 2) 莱特莫韦溶解度

[0392] 本发明人进行了无定形莱特莫韦的溶解度研究以通过标准化措施研究其生物药剂学状态。本发明人导向已建立的生物药剂学分类系统(BCS)的指导原则。

[0393] 所述BCS系统广泛地允许预测在口服施用后在肠道吸收过程中的限速步骤(参见Arik Dahan等,预测溶解度和渗透性分类成员资格:世界顶级口服药物的临时BCS分类(Prediction of Solubility and Permeability Class Membership:Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs).The AAPS Journal,第11卷,第4期,2009年12月,DOI:10.1208/s12248-009-9144-x)。

[0394] 根据BCS的溶解度分类界限是基于IR产品的最高剂量强度。通过使用BCS方法,测定无定形莱特莫韦在生理pH条件下的平衡溶解度。在 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 下在pH范围为1-7.5的水性介质中测定无定形莱特莫韦的pH溶解度曲线。评估足够数目的pH条件以精确限定无定形莱特莫韦的pH溶解度曲线。用于溶解度测定的pH条件数目是基于莱特莫韦的电离特性。在每个pH条件下进行最少三次重复的溶解度测定。

[0395] 详细地:

[0396] 莱特莫韦的最高剂量示例性地是240mg。当溶解在250ml中时,这相当于0.96mg/ml的浓度。根据FDA-行业指南,对于基于生物药剂学分类系统的立即释放固体口服剂量的体内生物利用度和生物等效性研究的豁免(Guidance for Industry,Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosages Based on a Biopharmaceutics Classification System),在搅拌24小时后在37

℃±1℃下在标准缓冲溶液中测定莱特莫韦的溶解度。

[0397] 表3: 在pH范围1至7.5内的莱特莫韦溶解度

| | pH | 莱特莫韦溶解度(mg/ml) |
|--------|---------------------------|----------------|
| | 1 | > 0.9 |
| [0398] | 2.9 (pKa ₁ -1) | 0.8 |
| | 3.9 (pKa ₁) | 0.4 |
| | 4.9 (pKa ₁ +1) | 0.4 |
| | 7.5 | > 1.0 |

[0399] 莱特莫韦溶解度数据报道于表3中,其证实莱特莫韦不能被视为高度可溶的药物物质。如表3中所示,莱特莫韦在1至7.5的pH范围内的溶解度从0.4mg/ml变为>1mg/ml。这个数据反映了在可口服施用的IR片剂制剂中提供无定形API莱特莫韦所遇到的挑战。

[0400] 3) 无定形莱特莫韦的分离

[0401] 对于可口服施用的无定形莱特莫韦制剂的稍后压片,首先API必须以固体无定形式从有机溶液中分离。另外,API必须在对其物理和化学特性无任何损害的情况下进行干燥,从而产生目前ICH指导原则所要求的残余溶剂含量。

[0402] 3a) 通过滚筒干燥进行分离

[0403] 使用真空滚筒干燥器 (GMF Gouda, VT2/4.75型) 来获得医药级无定形莱特莫韦。所述滚筒干燥器具有以下规格:

| | | |
|--------|-------|--------------------|
| | 滚筒直径: | 0.2 m |
| | 滚筒长度: | 0.475 m |
| [0404] | 加热表面: | 0.6 m ² |
| | 温度: | 40-65℃, 优选地 60℃ |
| | 压力: | 200 毫巴 |

[0405] 详细地:

[0406] 经由可调节狭缝 (在0.15mm下的性能最好) 在约1.2kg/h下注射含有30%莱特莫韦的丙酮。从9.8kg初始丙酮溶液,可获得2.35kg固体无定形莱特莫韦。残余丙酮含量为1.7%至3%;然而,在例如真空干燥器或锥形干燥器中进行后续干燥步骤后,剩余丙酮可降至<0.5%。

[0407] 这种产品的比表面积<1m²/g并且只有通过应用湿式造粒方法才能得到足够的片剂质量。

[0408] 在本发明的以下示例性制剂中,通过滚筒干燥分离并通过湿式造粒进一步加工的无定形莱特莫韦显示出根据本发明的充分溶出,即在30分钟内溶出度>50%。

[0409] 表4: 滚筒干燥的无定形莱特莫韦的示例性制剂

| | | |
|--------|--------------|-------|
| [0410] | 材料-颗粒物 (湿式) | 毫克/剂 |
| | 莱特莫韦 (滚筒干燥的) | 30.00 |

| | |
|----------|-------|
| 微晶纤维素 | 28.00 |
| 胶态无水二氧化硅 | 0.500 |
| 聚维酮25 | 2.500 |
| 纯化水 | 25.00 |
| 颗粒物总和 | 61.00 |
| 材料-最终共混物 | 毫克/剂 |
| 湿式颗粒物 | 61.00 |
| 微晶纤维素 | 8.50 |
| 胶态无水二氧化硅 | 1.00 |
| 硬脂酸镁 | 0.75 |
| 最终共混物总和 | 75.00 |

[0411] 3b) 通过沉淀进行分离

[0412] 将(2S,3S)-2,3-双[(4-甲基苯甲酰基)氧基]琥珀酸-{(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢喹唑啉-4-基}乙酸甲酯(1:1盐)(30.8kg)、碳酸氢钠(16.4kg)和水(315L)的混合物与MTBE(160L)一起搅拌。分离所得各相并且用35L的7%碳酸氢钠溶液处理有机相。再次分离所得各相并且用125L的4%氢氧化钠溶液处理有机相。在回流条件下加热混合物。将溶剂蒸馏以干燥。将反应器的残余内容物在55-60℃下再搅拌5小时。在22℃下搅拌的同时向混合物中添加MTBE(160L)和水(65L)。再次分离所得各相并且借助于6%氯化钠水溶液(30L)萃取有机相。将水相重新合并并且与水(25L)和MTBE(160L)一起搅拌。借助于1N盐酸将pH调节至6.5。分离有机相,将溶剂轻轻蒸馏以干燥并且将残余物溶解在丙酮(约75L)中。借助于每次130L的6次蒸馏步骤将溶剂更换为丙酮。随后通过在室温下在过量水(492L)中在搅拌条件(61rpm)下添加残余溶剂(约60L)来沉淀产物。在离心后,将分离的产物在装备有螺旋破碎辊的真空干燥器中在40至80℃下干燥。通过这个程序,获得产量为16.5kg的作为无定形化合物的(S)-{8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-(2-甲氧基-5-三氟甲基苯基)-3,4-二氢喹唑啉-4-基}乙酸,对应于理论值的96.4%。

[0413] ^1H NMR(300MHz, d_6 -DMSO): δ =7,53(d, 2J =8,4,1H), 7,41(brs, 1H), 7,22(d, 2J =8,5,1H), 7,09-7,01(m, 2H), 6,86(m, 2H), 6,45(dd, 2J =8,2, 3J =1,8,1H), 6,39-6,34(m, 2H), 4,87(t, 2J =7,3,1H), 3,79(brs, 3H), 3,68(s, 3H), 3,50-3,38(m, 4H), 2,96-2,75(m, 5H), 2,45-2,40(m, 1H) ppm; MS(API-ES-neg.): m/z=571[(M-H), 100%];

[0414] 在实际分离之前选择适当的蒸馏条件可以使潜在的残余MTBE和异亚丙基丙酮含量最小化。为了防止丙酮自身缩合成异亚丙基丙酮,通过对蒸馏步骤施加真空(200毫巴),在溶剂交换期间的温度应该保持尽可能地低。

[0415] 特别是,丙酮湿润的莱特莫韦在真空中的完全干燥导致根据医药级(ICH指导原则)的值<0.5%并且残余水含量<2%。API莱特莫韦保持无定形形式,其表现出 $1.2\text{-}2\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

[0416] 那些特性允许直接用于使用通过滚筒压实进行的干式造粒的片剂配制。

[0417] 3c) 有机溶剂对莱特莫韦沉淀的影响

[0418] 研究了有机溶剂对莱特莫韦沉淀的影响。

[0419] 本文所述的所有结果都是基于相关的实验室实验。

[0420] 使用容易获得的无定形API莱特莫韦和五种不同的研究溶剂模拟溶剂交换和沉淀程序。

[0421] 用于这项研究的有机溶剂的特定选择是基于以下要求：

[0422] 应用在结构上不相关的溶剂的特定选择来提供较宽的图像。溶剂必须是水混溶性的以容易匹配沉淀过程。仅研究了过程相关溶剂，即表现出可接受的毒性、高挥发性和低成本的那些溶剂。因此，这项研究排除高沸点溶剂如DMF、DMSO、NMP等或高毒性溶剂如甘醇二甲醚(1,2-二甲氧基乙烷)。

[0423] 待研究的相应溶剂是甲醇、乙醇、四氢呋喃(THF)、甲基乙基酮(MEK;2-丁酮)和乙腈(ACN)。

[0424] 将莱特莫韦样品(剂量强度5g)溶解在MTBE(26.5ml)中。在60℃下在1atm下蒸馏各溶剂。添加溶剂(13.5ml)并且在减压(200毫巴)下在最大温度40℃下蒸馏。然后补充溶剂(21.5ml)并且重复蒸馏。进行所述步骤五次，此后再添加10ml溶剂。在环境温度下，将该溶液在搅拌下在30分钟内添加至水(160ml,反渗透质量)中，此后产物沉淀。将悬浮液再搅拌一小时，通过过滤分离固体，用水洗涤两次(各5ml,反渗透质量)，并且在真空烘箱中在45℃下干燥24小时。

[0425] 在这段时期后获取第一中间样品并且再持续干燥63小时以研究长期影响。然后第二次探测所述物质。

[0426] 对于分析，通过如下梯度反相HPLC-纯度和静态顶空气相色谱法来测定HPLC纯度和残余溶剂含量(RCS)。

[0427] 梯度反相HPLC-纯度：

[0428]

| | |
|----------|---|
| 装置: | 具有 UV 检测的 HPLC 系统 |
| 柱: | Prodigy ODS III, 3 μ m; 150 \times 3.0 mm |
| 流动相 A: | 将 0.7 mL 正磷酸 85%添加至 1.36 g 磷酸二氢钾中并用水溶解至 1000.0 mL |
| 流动相 B: | 乙腈 |
| 流速: | 0.5 mL/min |
| 梯度: | 0 分钟 20% B 40 分钟 45% B 50 分钟 80% B 65 分钟 80% B 70 分钟 20% B 75 分钟 20% B |
| 检测: | UV 检测 210 nm, 带宽 4 nm |
| 温度: | 55°C |
| 注射体积: | 3 μ l |
| 自动取样器温度: | 5°C |
| 分析持续时间: | 75 分钟 |

[0429] 静态顶空气相色谱法:

| | |
|-----------------------|---|
| 装置 | 气相色谱仪, 例如 Agilent 6890 |
| 柱 | DB-WAXetr: 30 m 长度, 0.32 mm 内径, 1 μ m 膜厚度 |
| 载气, 流速 | 氮气, 0.9 mL/min (恒定流) |
| 在顶空取样器处的小瓶压力为 120 kPa | |
| 注射器温度 | 250°C |
| 分流流速 | 4.5 mL/min |
| 检测器/温度 | FID/250°C |
| 燃烧气体: | |
| 氢气 | 40 mL/min |
| 空气 | 450 mL/min |
| 构成气体(N ₂) | 25 mL/min |

[0432] 烘箱温度程序:

| | | | |
|--------|---|------------------|---------|
| | 起始温度 | 40℃ | |
| | 保温时间 | 8 分钟 | |
| | 加热速率 | 20 K/min | |
| | 最终温度 | 70℃ | |
| | 保温时间 | 3 分钟 | |
| [0433] | 冷却速率 | 20 K/min | |
| | 最终温度 | 50℃ | |
| | 保温时间 | 3 分钟 | |
| | 加热速率 | 15 K/min | |
| | 最终温度 | 220℃ | |
| | 保温时间 | 3 分钟 | |
| | 分析时间 | 30.8 分钟 | |
| | 设备 | 顶空自动取样器，例如 G1888 | |
| | 样品温度 | 100℃ | |
| | 针温度 | 220℃ | |
| | 转移温度 | 230℃ | |
| | GC 循环时间 | 40 分钟 | |
| | 平衡时间 | 30 分钟 | |
| [0434] | 在第 1 次操作之前的平衡时间 | 1 分钟 | |
| | 提取次数 | 1 | |
| | 在平衡时间内的震荡 | 1 (缓慢) | |
| | 阀时间 | 加压时间 | 0.25 分钟 |
| | | 环填充时间 | 0.20 分钟 |
| | | 环平衡时间 | 0.05 分钟 |
| | | 注射时间 | 0.50 分钟 |
| [0435] | 注射体积 | 1 mL | |
| [0436] | 3c) 的结果 | | |
| [0437] | 在这个分离过程后,除MEK之外的所有溶剂(见下文)都进行基本上类似的沉淀、过滤、洗涤。 | | |
| [0438] | 在所有情况下的手性纯度方面,在原料方面无明显差异。因此,这项研究集中于纯度和残余溶剂特性。物理试验结果总结于下表5中。 | | |
| [0439] | 表5:沉淀莱特莫韦在HPLC纯度和残余溶剂含量(RCS)方面的物理试验 | | |

[0440]

| 条目 | 溶剂 | 莱特莫韦产率 | HPLC 纯度 1 ¹⁾ | RSC 1 ²⁾ | HPLC 纯度 2 ¹⁾ | RSC 2 ²⁾ | 注释 |
|----|------|-------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------|
| 1 | (丙酮) | --- ³⁾ | 99.76% | (123) | - | - | 原料 |
| 2 | MeOH | 90% | 99.87% - | 10 | 99.87% - | 10 | |
| 3 | EtOH | 91% | 99.38% 0.52% | 7 | 99.70% 0.23% | 3 | |
| 4 | THF | 87% | 99.54% 0.35% | >30,000 | 99.55% 0.36% | >20,000 | |
| 5 | MEK | 78% | 99.82% - | >20,000 | 99.80% - | >10,000 | 粘性沉淀物 |
| 6 | ACN | 91% | 99.91% - | 34 | 99.93% - | 4 | |
| 7 | 丙酮 | 92% | 99.88 - | 3516 | 99.87 - | 1247 | 参考实验 |

[0441] ¹⁾ 单元中的第一个值代表HPLC中的莱特莫韦纯度；在莱特莫韦值下方列出具有百分比大于或等于0.10%的特征的杂质。

[0442] ²⁾ 残余溶剂含量 (RSC) 的量 (以ppm计)。根据ICH指导原则的限度 (以ppm计)：甲醇：3,000；乙醇：5,000；THF：720；MEK：5,000；ACN：410；丙酮：5,000。

[0443] ³⁾ 忽略这个生产批次的产率，因为该过程起始于 (2S,3S) -2,3-双[(4-甲基苯甲酰基)氧基]琥珀酸-甲基{(4S)-8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢喹唑啉-4-基}乙酸酯 (1:1) (SCDT)。

[0444] 更详细地：

[0445] 3d) 甲醇作为有机溶剂

[0446] 原则上，甲醇可用于沉淀步骤，但根据独立的实验，显而易见的是，在应力条件 (升高的温度) 下利用低级醇如甲醇或乙醇可发生重新酯化。

[0447] 3e) 乙醇作为有机溶剂

[0448] 乙醇的确产生副产物，所述副产物在干燥期间令人惊讶地减少，但不是全部。由于这种副产物的性质是未知的，因此本文未讨论这种假定的“可逆性”的原因。

[0449] 关于甲醇，乙醇在最终产物中的存在是可忽略的，在长期干燥后分别仅为7和3ppm。

[0450] 3f) THF作为有机溶剂

[0451] THF的确也产生约0.35%的未知杂质，所述杂质证实在干燥条件下含量稳定。

[0452] 最重要的是，残余THF证实非常难以除去：量超过720ppm限度至少30倍，留下大于20,000ppm的残余量。

[0453] 3g) MEK作为有机溶剂

[0454] 另一方面，MEK的确提供非常可接受的HPLC纯度，但也发现其不适于方法：沉淀物是粘性的，从而可能使得难以在技术规模上进行过滤。关于残余溶剂分析，MEK基本上与THF一样不可用：显著大于10,000ppm的残余溶剂水平 (在广泛干燥后) 超过5,000ppm限度至少

两倍。THF,这种溶剂被认为是不合适的。

[0455] 3h) 乙腈作为有机溶剂

[0456] 乙腈不产生任何问题。虽然其毒性和因此严格限度(410ppm)可产生关于残余溶剂的问题,但在干燥一天后测定量已完全低于410ppm并且在另外63小时后仅滑过5ppm的定量限(量:4ppm)。

[0457] 所有这些数据都有利于乙腈,但根据独立的实验,显而易见的是,在碱和升高温度的影响下,在这种溶剂中可观测到一些外消旋化。

[0458] 3i) 丙酮作为有机溶剂

[0459] 然而,作为令人惊讶的发现,水溶性丙酮在莱特莫韦的分离特性方面提供最好的结果。丙酮完全不影响莱特莫韦的质量并且可通过干燥除去(根据ICH指导原则远低于0.5%阈值),产生可直接用于口服和静脉内制剂(将注射用水用于沉淀步骤以提供用于静脉内制剂的API莱特莫韦)的产物。

[0460] 关于如上所述的结果,利用丙酮提供若干优点:

[0461] ●高挥发性,因此合理地容易除去;

[0462] ●低毒性,因此存在可接受水平的残余溶剂;

[0463] ●对API莱特莫韦无反应性并且因此,

[0464] ●几乎不存在副产物。

[0465] 3j) 总结和结论

[0466] 在实验室条件下,在所测试溶剂中,出于质量或工艺原因,乙醇、THF和MEK证实是不合适的。虽然甲醇和乙腈在HPLC纯度方面得到积极结果,但不推荐它们:潜在副反应分别是重新酯化和外消旋化。

[0467] 虽然乙腈将是一种良好的替代品,但丙酮从毒理学和经济学方面来讲仍然优选作为用于沉淀根据本发明的API莱特莫韦的有机溶剂。

[0468] 4) 盖伦制剂/压片方法

[0469] 本发明人发现,以下盖伦制剂和加工方法适于配制立即释放制剂中的无定形莱特莫韦。

[0470] 所使用的赋形剂和其功能描述于表6中:

[0471] 表6:用于盖伦制剂的赋形剂/功能

[0472]

| 赋形剂 | 功能 |
|----------|---------|
| 微晶纤维素 | 填充剂/粘合剂 |
| 胶态无水二氧化硅 | 助流剂 |
| 聚维酮25 | 聚合物/粘合剂 |
| 交联羧甲纤维素钠 | 崩解剂 |
| 硬脂酸镁 | 润滑剂 |
| 乙醇 | 加工剂 |
| 丙酮 | 加工剂 |
| 纯化水 | 加工剂 |

[0473] 为了证实立即释放制剂,使用欧洲药典2.9.3、装置2,在50rpm的桨叶速度下进行溶出测试。下文总结了所提出的溶出方法。使用反相HPLC方法来分析样品。

- [0474] 溶出装置操作条件：
设备：欧洲药典 2.9.3 装置 2（桨叶）
样品大小：6 个片剂
温度：37.0℃ ± 0.5℃
旋转速度：50 rpm
- [0475] 介质：0.1 N HCl / 0.2%月桂基硫酸钠
介质体积：1000 ml
取样体积：1 ml
取样时间：15、30 和 45 分钟
- [0476] HPLC操作条件：
柱：Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm
- [0477] × 4.0 mm, 10 μm
检测波长：256 nm
大致运行时间：4 分钟
大致保留时间：1.3 分钟
- [0478] 柱温度：40℃
注射体积：20 μL
流速：1.5 ml/min
流动相：缓冲液 pH 4.0 / 乙腈；55/45 v/v
- [0479] 测定法和相关物质
- [0480] 使用梯度反相HPLC测定方法来确定药物产品鉴定、测定法和降解产物。
- [0481] 操作条件：
柱：Intertsil ODS III 5 μm 或等效物
溶剂：乙腈/0.1 N HCl；3 + 7 (v/v)
洗脱液 A：水，pH 2.40；B：乙腈
- [0482] 检测波长：235 nm
柱温度：40℃
注射体积：15 μL
流速：1.0 ml/min
运行时间：30 分钟
- [0483] 4a) 滚筒干燥的和沉淀的无定形莱特莫韦的湿式造粒

[0484] 用纯化水作为加工剂进行高剪切湿式造粒导致形成良好颗粒物,其中物质完全结合、软化并且体积庞大。当使用水作为加工剂时,可利用滚筒干燥的和沉淀的API进行高剪切湿式造粒。滚筒干燥的和沉淀的无定形莱特莫韦的高剪切湿式造粒的定量制剂报道于表7中。

[0485] 表7:滚筒干燥的和沉淀的莱特莫韦的高剪切湿式造粒的制剂

| | | |
|--------|-----------------|-------|
| [0486] | 材料-颗粒物(湿式) | 毫克/剂 |
| | 莱特莫韦(滚筒干燥的或沉淀的) | 30.00 |
| | 微晶纤维素 | 28.00 |
| | 胶态无水二氧化硅 | 0.50 |
| | 聚维酮25 | 2.50 |
| | 纯化水 | 25.00 |
| | 颗粒物总和 | 61.00 |
| | 材料-最终共混物 | 毫克/剂 |
| | 湿式颗粒物 | 61.00 |
| | 微晶纤维素 | 10.00 |
| | 交联羧甲纤维素钠 | 2.25 |
| | 胶态无水二氧化硅 | 1.00 |
| | 硬脂酸镁 | 0.75 |
| | 最终共混物总和 | 75.00 |

[0487] 掺有沉淀的莱特莫韦(40311P18)的颗粒目测似乎比掺有滚筒干燥的莱特莫韦(40311P17)的颗粒更坚固。掺有滚筒干燥的莱特莫韦的颗粒似乎比掺有沉淀的莱特莫韦的颗粒更自由地流动。在粉末流动方面的这种明显差异导致当压缩含有沉淀的莱特莫韦的颗粒时在片剂制造期间在所测量的压缩力中观测到的较高变化。这种压缩力可变性差异导致含有滚筒干燥的莱特莫韦颗粒的片剂表现出更均一的片剂重量和厚度(报道于表8和表9中)。

[0488] 表8:滚筒干燥的莱特莫韦(40311P17)相对于沉淀的莱特莫韦(40311P18)的IPC结果

| 物理参数 | 标称值 | 实际值 | |
|--------------------------|-----------------|-------------|-------------|
| | | 40311P17 | 40311P18 |
| 平均质量[mg] | 75 ± 3% (73-77) | 75 | 81 |
| 最小质量[mg], | 68 | 71 | 69 |
| 最大质量[mg] | 82 | 78 | 91 |
| [0489] 直径[mm] | 5.4-5.6 | 5.5 | 5.5 |
| 高度[mm] | 测定 | 3.0-3.1 | 2.9-3.3 |
| 硬度[N] | 测定 | 100 | 117 |
| 易脆性[%] | ≤ 1.0 | 0.2 | 0.2 |
| 在H ₂ O中崩解[分钟] | ≤ 30 | 10'30-13'15 | 20'00-23'30 |

[0490] 含有滚筒干燥的莱特莫韦(40311P17)的片剂表现出更快的溶出(报道于表9中)。

[0491] 表9:滚筒干燥的莱特莫韦(40311P17)相对于沉淀的莱特莫韦(40311P18)的溶出结果

| 时间[分钟] | 40311P17 | | 40311P18 | |
|--------|----------|----------|----------|----------|
| | Ø溶出[%] | Srel [%] | 溶出[%] | Srel [%] |
| 15 | 64 | 19.8 | 24 | 19.1 |
| 30 | 95 | 2.1 | 82* | 9.1 |
| 45 | 96 | 2.5 | 104 | 6.8 |
| 60 | 97 | 2.0 | 107 | 7.1 |

[0493] *评论:单个值68%、87%、88%、88%、79%、82%

[0494] 4a)的结论

[0495] 可利用纯化水/聚维酮溶液作为加工剂进行两种分离的莱特莫韦类型的造粒。从滚筒干燥的莱特莫韦颗粒物制造的片剂相比于从通过高剪切湿式造粒加工的沉淀的莱特莫韦颗粒物制造的片剂在厚度和重量上更均一。另外,含有滚筒干燥的莱特莫韦的片剂的溶出相比于含有沉淀的莱特莫韦的片剂表现出至多30分钟的更快溶出。

[0496] 4b)滚筒干燥的莱特莫韦

[0497] 此外,本发明人仅测试了滚筒干燥的莱特莫韦。崩解剂交联羧甲纤维素钠的量从3%增加至5%以促进片剂的崩解并降低溶出可变性。微晶纤维素的量相应地降低以维持片剂重量。定量制剂报道于表10中。

[0498] 表10:具有增加的交联羧甲纤维素钠的滚筒干燥的莱特莫韦的示例性制剂

| | |
|-------------|-------|
| 材料-颗粒物(湿式) | 毫克/剂 |
| 莱特莫韦(滚筒干燥的) | 30.00 |
| 微晶纤维素 | 28.00 |
| 胶态无水二氧化硅 | 0.50 |
| 聚维酮25 | 2.50 |
| 纯化水 | 25.00 |
| 颗粒物总和 | 61.00 |
| 材料-最终共混物 | 毫克/剂 |
| 湿式颗粒物 | 61.00 |
| 微晶纤维素 | 8.50 |
| 交联羧甲纤维素钠 | 3.75 |
| 胶态无水二氧化硅 | 1.00 |
| 硬脂酸镁 | 0.75 |
| 最终共混物总和 | 75.00 |

[0500] 4b)的结果:

[0501] 造粒和压片的进行没有问题并且IPC(工艺控制)数据报道于表11和表12中。

[0502] 表11:具有增加的交联羧甲纤维素钠的制剂中作为湿式造粒的滚筒干燥的莱特莫韦的IPC数据

| [0503] | 物理参数 | 标称值 | 实际值 |
|--------|--------------------------|---------------|-------------|
| | 平均质量[mg] | 75±3% (73-77) | 74 |
| | 最小质量[mg], | 68 | 71 |
| | 最大质量[mg] | 82 | 81 |
| | 直径[mm] | 5.4-5.6 | 5.5 |
| | 高度[mm] | 测定 | 3.0-3.1 |
| | 硬度[N] | 测定 | 87 |
| | 易脆性[%] | ≤ 1.0 | 0.1 |
| | 在H ₂ O中崩解[分钟] | ≤ 30 | 14'00-16'20 |

[0504] 表12:具有增加的交联羧甲纤维素钠的制剂中作为湿式造粒的滚筒干燥的莱特莫韦的溶出数据

| [0505] | 时间[分钟] | Ø溶出[%] | Srel [%] |
|--------|--------|--------|----------|
| | 15 | 72 | 10.7 |
| | 30 | 99 | 1.3 |
| | 45 | 99 | 1.3 |
| | 60 | 100 | 1.4 |

[0506] 结论:

[0507] 所有IPC结果和溶出结果都是根据如表21中所示的规格。在30分钟、45分钟和60分钟后约1.3%的标准偏差是药学上可接受的。

[0508] 5) 滚筒干燥的和沉淀的无定形莱特莫韦的干式造粒

[0509] 与湿式造粒试验并行地,还使用Kilian旋转压片机进行干式造粒试验以将分离的莱特莫韦压缩成压块,接着使用锥形研磨机使用表13中报道的制剂研磨所述压块。

[0510] 表13:干式造粒的莱特莫韦的示例性制剂

| [0511] | 材料-颗粒物(干式) | 毫克/剂 |
|--------|-------------|-------|
| | 莱特莫韦(滚筒干燥的) | 30.00 |
| | 微晶纤维素 | 18.00 |
| | 胶态无水二氧化硅 | 0.50 |
| | 聚维酮25 | 2.50 |
| | 硬脂酸镁 | 0.30 |
| | 颗粒物总和 | 51.30 |
| | 材料-最终共混物 | 毫克/剂 |
| | 干式颗粒物 | 51.30 |
| | 微晶纤维素 | 20.00 |
| | 交联羧甲纤维素钠 | 2.25 |
| | 胶态无水二氧化硅 | 1.00 |
| | 硬脂酸镁 | 0.45 |

| | |
|---------|-------|
| 最终共混物总和 | 75.00 |
|---------|-------|

[0512] 5) 的结果:

[0513] 干式造粒、干式颗粒物的压碎和最终共混物的制备可以以小规模进行。所有IPC结果都是根据规格并且报道于表14中:

[0514] 表14: 莱特莫韦的示例性干式造粒的IPC数据

| | | |
|---------------------------|------------------|------------|
| 物理参数 | 标称值 | 实际值 |
| 平均质量 [mg] | 75 ± 3 % (73-77) | 75 |
| 最小质量 [mg], | 68 | 69 |
| 最大质量 [mg] | 82 | 83 |
| 直径 [mm] | 5.4-5.6 | 5.5 |
| 高度 [mm] | 测定 | 3.0-3.1 |
| 硬度 [N] | 测定 | 92 |
| 易脆性 [%] | ≤ 1.0 | 0.2 |
| 在H ₂ O中崩解 [分钟] | ≤ 30 | 9'40-17'20 |

[0516] 但是如表15中所报道, 在30分钟时溶出数据低于80%:

[0517] 表15: 莱特莫韦的示例性干式造粒的溶出数据

| | | |
|---------|----------|----------|
| 时间 [分钟] | Ø 溶出 [%] | Srel [%] |
| 15 | 35 | 43.3 |
| 30 | 73 | 16.1 |
| 45 | 103 | 3.4 |
| 60 | 106 | 4.3 |

[0519] 结论:

[0520] 对于这个制剂来说, 可以以小规模使用干式造粒进行制造。溶出结果低于目标规格。另外, 15分钟时间点的标准偏差非常高, 这表明溶出速率可能受到片剂初始崩解的限制。为了促进片剂的崩解, 交联羧甲纤维素钠的量也从3%增加至5%并且微晶纤维素量相应地降低以维持片剂重量。崩解剂交联羧甲纤维素钠的量增加也导致如上文关于湿式造粒已经示出的核心的更快溶出。结果是根据规格。在干式颗粒物内掺有崩解剂时, 溶出得到进一步改进。

[0521] 6) 干式造粒-滚筒干燥的API相对于沉淀的API

[0522] 进行试验以评估是否可用滚筒干燥的和沉淀的莱特莫韦两者进行干式造粒。定量制剂报道于表16中。

[0523] 表16: 滚筒干燥的和沉淀的莱特莫韦的干式造粒制剂

| | |
|-------------------|-------|
| 材料-颗粒物 (干式) | 毫克/剂 |
| 莱特莫韦 (滚筒干燥的; 沉淀的) | 30.00 |
| 微晶纤维素 | 16.50 |
| 胶态无水二氧化硅 | 0.50 |

| | |
|----------|-------|
| 聚维酮25 | 2.50 |
| 交联羧甲纤维素钠 | 1.50 |
| 硬脂酸镁 | 0.30 |
| 颗粒物总和 | 51.30 |
| 材料-最终共混物 | 毫克/剂 |
| 干式颗粒物 | 51.30 |
| 微晶纤维素 | 20.00 |
| 交联羧甲纤维素钠 | 2.25 |
| 胶态无水二氧化硅 | 1.00 |
| 硬脂酸镁 | 0.45 |
| 最终共混物总和 | 75.00 |

[0525] 使用滚筒干燥的莱特莫韦 (40311P15) 和沉淀的莱特莫韦 (40311P16) 毫无问题地进行干式造粒、干式颗粒物的压碎和最终共混物的制备。掺有沉淀的莱特莫韦的颗粒似乎比掺有滚筒干燥的莱特莫韦的颗粒更自由地流动。这种粉末流动差异反映在：当压缩含有沉淀的莱特莫韦的颗粒时，片剂制造期间所观测到的压缩力的较高变化。这导致含有沉淀的莱特莫韦颗粒的片剂表现出更均一的片剂重量和厚度。关于细节，参见表17中的相应IPC数据。

[0526] 表17：滚筒干燥的莱特莫韦 (40311P15) 和沉淀的莱特莫韦 (40311P16) 的干式造粒制剂的IPC数据

| | 物理参数 | 标称值 | 实际值 | |
|--------|--------------------------|---------------|------------|-------------|
| | | | 40311P15 | 40311P16 |
| | 平均质量[mg] | 75±3% (73-77) | 80 | 74 |
| | 最小质量[mg], | 68 | 75 | 69 |
| | 最大质量[mg] | 82 | 87 | 78 |
| [0527] | 直径[mm] | 5.4-5.6 | 5.5 | 5.5 |
| | 高度[mm] | 测定 | 3.0-3.3 | 2.9-3.0 |
| | 硬度[N] | 测定 | 93 | 92 |
| | 易脆性[%] | ≤ 1.0 | 0.1 | 0.2 |
| | 在H ₂ O中崩解[分钟] | ≤ 30 | 9'00-13'00 | 10'00-13'20 |

[0528] 相应的溶出结果示于表18中。

[0529] 表18：溶出结果；滚筒干燥的莱特莫韦 (40311P15) 和沉淀的莱特莫韦 (40311P16) 的干式造粒制剂

[0530]

| 时间[分钟] | 40311P15 | | 40311P16 | |
|--------|----------|----------|----------|----------|
| | Ø溶出[%] | Srel [%] | 溶出[%] | Srel [%] |
| 15 | 60 | 8.2 | 50 | 14.3 |
| 30 | 100 | 1.8 | 89 | 2.2 |
| 45 | 102 | 1.3 | 91 | 2.6 |
| 60 | 102 | 1.3 | 93 | 2.0 |

[0531] 总结论

[0532] 通过研究使用湿式造粒和干式造粒进行的加工来开始初始开发试验。使用有机溶剂进行高剪切湿式造粒的最初尝试是不成功的。然而,通过使用水作为加工剂,造粒得到改进。

[0533] 通过使用干式造粒进行制造优于湿式造粒,因为干式造粒方法不受批量大小限制并且预期更容易可再现地放大规模。可以通过经由增加制剂中的崩解剂的量以促进片剂崩解来增加溶出速率。通过添加颗粒内崩解剂显示出最高作用。

[0534] 利用两种类型的无定形莱特莫韦进行试验,所述无定形莱特莫韦是使用两种不同的方法制造的,即滚筒干燥的莱特莫韦和沉淀的莱特莫韦。

[0535] 在若干试验期间,发现滚筒干燥的API更适合用于湿式造粒技术并且沉淀的API更适合用于干式造粒技术。利用这两种技术,制造根据规格具有可接受的物理参数和充分溶出的30mg片剂。

[0536] 另外,成功地制造了在均质系列中具有最高剂量强度的利用干式造粒技术的一个试验。对于所有剂量强度,物理数据和溶出都是可接受的。

[0537] 7) 根据本发明用于沉淀的API的四种剂量强度的示例性制剂

[0538] 表19: 剂量强度30mg、60mg、120mg和240mg莱特莫韦的示例性制剂

[0539]

| 材料 | 30 mg 强度[毫克/剂] | 60 mg 强度[毫克/剂] | 120 mg 强度[毫克/剂] | 240 mg 强度[毫克/剂] |
|-------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 干式颗粒物 | -- | -- | -- | -- |
| 莱特莫韦 | 30.000 | 60.000 | 120.000 | 240.000 |
| 微晶纤维素 | 16.500 | 33.000 | 66.000 | 132.00 |
| 胶态无水二氧化硅 | 0.500 | 1.000 | 2.000 | 4.000 |
| 聚维酮 25 | 2.500 | 5.000 | 10.000 | 20.000 |
| 交联羧甲纤维素钠 | 1.500 | 3.000 | 6.000 | 12.00 |
| 硬脂酸镁 | 0.300 | 0.600 | 1.200 | 2.400 |
| 颗粒物总和 | 51.300 | 102.600 | 205.200 | 410.400 |
| | | | | |
| 最终共混物/片剂 | -- | -- | -- | -- |
| 颗粒物 | 51.300 | 102.600 | 205.200 | 410.400 |
| 微晶纤维素 | 20.000 | 40.000 | 80.000 | 160.000 |
| 交联羧甲纤维素钠 | 2.250 | 4.500 | 9.000 | 18.000 |
| 胶态无水二氧化硅 | 1.000 | 2.000 | 4.000 | 8.000 |
| 硬脂酸镁 | 0.450 | 0.900 | 1.800 | 3.600 |
| 最终共混物总和/片剂 | 75.000 | 150.000 | 30.000 | 600.00 |
| | | | | |
| 膜包衣片剂 | -- | -- | -- | -- |
| 聚乙二醇 6000 | 0.460 | 0.900 | 1.800 | 3.600 |
| 羟丙甲纤维素 | 1.380 | 2.700 | 5.400 | 10.800 |
| 纯化水* | 14.310 | 28.000 | 56.000 | 112.000 |
| 二氧化钛 | 0.370 | 0.720 | 1.440 | 2.880 |
| 氧化铁黄 | 0.090 | 0.180 | 0.360 | 0.720 |
| 纯化水* | 6.389 | 12.500 | 25.000 | 50.000 |
| 膜包衣片剂 | 77.30 | 154.500 | 309.000 | 618.000 |

[0540] 8) 用于沉淀的莱特莫韦的干式造粒的滚压机

[0541] 随后,将干式造粒过程转移至滚压机。与用于初始可行性批料的研磨机对压块的压缩相比,滚筒压实是更容易放大规模的干式造粒方法。与使用压片机(压制药片)和研磨的干式造粒相比,也通过使用Gerteis Minipactor[®]滚压机来改进粉末流动。通过使用更粗糙等级的微晶纤维素来进一步优化制剂。“初始”和“优化”制剂示于下表20中。

[0542] 表20:用于滚筒压实的作为干式造粒的沉淀的莱特莫韦的优化制剂

[0543]

| 组分 | “初始”型制剂 | “优化”型制剂 | 毫克/剂 |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| 莱特莫韦 | 沉淀的 | 沉淀的 | 30.00 |
| 微晶纤维素 | Emcocel 50M | Emcocel 50M | 16.50 |
| 胶态无水二氧化硅 | M-5P 级 Cab o Sil 煅烧 二氧化硅 | M-5P 级 Cab o Sil 煅烧 二氧化硅 | 0.50 |
| 聚维酮 | 聚乙烯吡咯烷酮 | 聚乙烯吡咯烷酮 | 2.50 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | Ac-Di Sol | Ac-Di Sol | 1.50 |
| 硬脂酸镁 | MF-2_V 蔬菜 | MF-2_V 蔬菜 | 0.30 |
| 干式颗粒物 | - | - | 51.30 |
| 微晶纤维素 | Emcocel 50M | Avicel PH200 | 20.00 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | Ac-Di Sol | Ac-Di Sol | 2.25 |
| 胶态无水二氧化硅 | M-5P 级 Cab o Sil 煅烧 二氧化硅 | M-5P 级 Cab o Sil 煅烧 二氧化硅 | 1.00 |
| 硬脂酸镁 | MF-2_V 蔬菜 | MF-2_V 蔬菜 | 0.45 |
| 核心 | - | - | 75.00 |

[0544] 8) 的结果:

[0545] 随后在对压缩特性无负面影响的情况下将干式造粒方法规模放大至12kg批量大小。在60mg剂量强度片剂和240mg剂量强度片剂代表性样品的压片过程开始、中间和最后所获取样品的含量均一性显示出莱特莫韦在片剂共混物内的均质性。所有片剂强度的溶出结果都是可接受的。

[0546] 9) 片剂制剂中的无定形莱特莫韦的所提出的存放期规格

[0547] 表21所提出的莱特莫韦片剂的规格和测试方法

[0548]

| 测试 | 规格 | 测试方法 |
|-------------|------------------------------|------------------------------|
| 外观 | 黄色/赭色, 不具有片剂标记的 圆形片剂 | 目测 |
| 鉴定 | 莱特莫韦的保留时间(HPLC) 必须符合参考样品。 | RP-HPLC 方法 |
| 鉴定 | 光谱与参考物质类似 | FT-IR |
| 效能测定 | 90.0-110.0% | RP-HPLC 方法 |
| 单独的未指定的杂质 | NMT 0.2% | |
| 指定杂质 | NMT 0.2% | |
| 总杂质产物 | NMT 3.0% | |
| 溶出 | Q = 80%, 在 30 分钟内 | 欧洲药典方法 2.9.3 USP <711> |
| 剂量单位均一性 | 符合 | 欧洲药典 2.9.40> |
| 水含量 | 报道结果 | 欧洲药典 2.5.12 |
| 微生物计数 | | |
| 好氧微生物总计数: | NMT 1000 cfu/g | USP <61> |
| 组合的酵母和霉菌总数: | NMT 100 cfu/g | USP <62> |
| 不存在大肠杆菌 | NMT 100 cfu/g | 欧洲药典 2.6.12, 2.6.13 |

[0549] NMT=不多于

[0550] 10) 长期稳定性

[0551] 利用颜色、溶出、降解产物的测试和在规律时间间隔下的测定法来进行长期稳定性研究以证实无定形莱特莫韦沉淀物片剂的稳定性。

[0552] 在这些研究中使用的分析方法报道于表21中。另外, 进行崩解、水含量和硬度/断裂负载作为信息测试。

[0553] 将包装在具有防儿童开启瓶盖的45ml HDPE瓶中的每种剂量强度的莱特莫韦沉淀物片剂的一个批次的样品储存在25℃/60%相对湿度和40℃/75%相对湿度下。报道了在储存36个月后的稳定性数据。

[0554] 进行了附加的强制降解研究。将每种剂量强度的莱特莫韦的一个批次在60℃下储

存3个月。为了评估水解稳定性,将20mg剂量强度的一个批次在40℃/75%相对湿度下开放储存3个月。

[0555] 稳定性研究结论

[0556] 在整个研究持续时期(36个月)内,所有测试参数(即外观、溶出、降解产物和测定法)都符合存放期规格。莱特莫韦在长期储存条件(25℃/60%相对湿度)下和在加速储存条件(40℃/75%相对湿度)下是稳定的;未观测到显著变化。检测到降解产物仅轻微增加(最多0.2%)。最大单一降解产物保持低于0.5%。代表性稳定性数据报道于图8:a);b);c)的表格中。

[0557] 因为在36个月稳定性研究后可用的数据(在25℃/60%RH下的实时数据)完全符合存放期规格,并且考虑到降解产物没有显著增加,在储存期间无结晶迹象或质量发生任何其他负面变化,所以对于两种测试剂量强度指定36个月的存放期。

[0558] 11) 呈无定形状态的莱特莫韦的绝对生物利用度

[0559] 在临床试验群组1中的药代动力学目标:

[0560] 评估在口服施用30mg呈无定形状态的莱特莫韦相对于30分钟静脉内施用30mg莱特莫韦(于150ml盐水溶液0.9%中)后的绝对生物利用度。

[0561] 设计

[0562] 在开放标签、随机化(对于治疗顺序)、单中心交叉设计(2个时期)中在12名健康女性受试者中进行试验群组1。受试者在一个时期内经由30分钟输注接受单一静脉内剂量为30mg的莱特莫韦(“参考”)并且在另一个时期内接受单一口服剂量为30mg的呈无定形状态的莱特莫韦(“测试”)。在两个时期内,受试者从第-1天至第4天(在第1天给药后72小时)在室内(in-house)。两个时期(即给药)之间的洗脱期为至少一周。评估群组1中的30mg剂量(参见图7a和图7b)。

[0563] 方法

[0564] 使用1.00ng/mL的定量下限(LLoQ)测定莱特莫韦的血浆浓度。在WinNonlin中使用实际取样时间计算群组1的药代动力学参数 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 F 、 $AUC_{0-最后}$ 、 t_{max} 、 λ_z 、 $t_{1/2z}$ 、 CL/F 、 CL 、 Vd/F 、 Vd 、 MRT 、 $AUC_{0-\infty}/D$ 、 C_{max}/D 、 $AUC_{0-最后}/D$ 。针对血浆浓度和所推导的药代动力学参数计算描述性统计。统计学包括样本大小(n)、平均值、标准偏差(SD)、变异系数百分比(%CV)、几何平均值、中位值、最小值和最大值。在群组1中,使用线性混合作用模型,通过比较呈无定形状态的口服莱特莫韦(测试)和静脉内莱特莫韦(参考)的log转换的 $AUC_{0-最后}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 值,在统计学上探索莱特莫韦的绝对生物利用度。在统计学分析中仅包括成对观测结果。

[0565] 药代动力学结果:

[0566] 参见图7a和图7b。

[0567] 结论:

[0568] 在单一30mg口服和静脉内(30分钟输注)剂量的莱特莫韦之后,基于 $AUC_{0-最后}$ 的统计学分析,莱特莫韦的绝对生物利用度是76%。

[0569] 12) BET比表面积分析

[0570] 在不同批次的沉淀的无定形莱特莫韦上进行BET比表面积分析。在根据WO 2006/133822的实施例11制造的一批莱特莫韦(称为BXR3GBL)上进行BET比表面积分析。所述分析的结果示于下表22中:

[0571] 表22 BET比表面积分析

| | 莱特莫韦的批次编号或鉴定名称 | 比表面积(SSA), m ² /g; 平均 BET 值 |
|--------|-------------------------------------|--|
| | 沉淀的莱特莫韦 (试验编号) | |
| [0572] | 40475297 | 1.25 |
| | 40474375 | 1.46 |
| | 40483517 | 1.87 |
| | 40474463 | 1.23 |
| | 40483515 | 1.03 |
| | 40483516 | 1.28 |
| | 40479189 | 1.26 |
| | 40479463 | 1.45 |
| | 40479248 | 1.45 |
| | 40479434 | 1.48 |
| | 40479198 | 2.09 |
| | 40483517 | 1.83 |
| | 40479198 | 2.25 |
| | 40479200 | 1.30 |
| | 40479326 | 1.76 |
| | 40479201 | 1.97 |
| | 40479202 | 1.69 |
| | 无定形莱特莫韦- WO 2006/133822 的 实施例 11 | 平均 BET 值 |
| | 批次 BXR3GBL | 0.64 |

[0573] 从表22中可以得出,根据现有技术WO 2006/133822制备的批次BXR3GBL具有平均BET值为0.64m²/g的SSA,而本发明的沉淀的无定形莱特莫韦具有平均BET值范围为1.03m²/g (试验编号40483515)至2.25m²/g (试验编号40479198)的SSA。

[0574] 特定BET方法由以下参数表征:

[0575] 原理:在77K下氮气吸附;根据Brunauer,Emmett和Teller (BET)的方法

[0576] 方法:根据USP<846>的体积测定方法 (方法II)

[0577] 仪器:Tristar 3000/VacPrep 061 (Micromeritics)

[0578] 样品质量:约1.5-2.5g

[0579] 样品制备:在40℃下在真空(最终真空<2.7Pa)下脱气2小时

[0580] 压力范围p/p0:0.05-0.15(3个数据点)。

[0581] 13) 激光衍射粒度分布分析(Mastersizer 2000)

[0582] 在两个批次的本发明的沉淀无定形莱特莫韦和一个批次的根据W0 2006/133822的实施例11制造的无定形莱特莫韦(称为BXR3GBL)上,同时使用Mastersizer 2000(Malvern Instruments)的激光衍射技术,进行激光衍射粒度分布分析。分析结果以三个粒度分布图表形式呈现于图9(a-c)中并且结果的数值部分示于下表23中:

[0583] 表23激光衍射粒度分布分析(Mastersizer 2000)与另一次BET比表面积测量

| [0584] | 莱特莫韦的批次编号或鉴定名称 | 粒度 中位值 d(0,5), μm | 比表面积(SSA), m^2/g |
|--------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | 沉淀的莱特莫韦 | | |
| | 1300750 | 9,383 | 2.1 |
| | 1300735 | 8,880 | 2.18 |
| | 莱特莫韦- WO 2006/133822 的实施例 11 | | |
| | 批次 BXR3GBL | 21,607 | 1.55 |

[0585] 从表23中可以得出,通过根据W0 2006/133822的实施例11的方法制备的现有技术批次BXR3GBL相比于本发明的沉淀的无定形莱特莫韦表现出显著更高的粒度中位值。这表明BXR3GBL的粒度分布明显高于根据本发明的沉淀的无定形莱特莫韦的粒度分布。

[0586] 特定PSD分析方法由以下参数表征:

[0587] 装置:Mastersizer 2000,具有干式分散

[0588] 程序:Fraunhofer;称入量:0.3-0.4g

[0589] 测量时间:20秒

[0590] 背景时间:6秒

[0591] 遮蔽限度:0.5%至6%

[0592] 样品盘:微体积;具有球的小筛

[0593] 进料速率:45-55%

[0594] 分散压力:2.5巴

[0595] 进行四次独立分析并且将结果取平均值。

[0596] 14) 通过气相色谱法进行纯度测定

[0597] 通过气相色谱法对四个批次的沉淀的无定形莱特莫韦进行纯度测定并且对一个批次的根据W0 2006/133822的实施例11制造的无定形莱特莫韦(称为BXR3GBL)进行纯度测定。分析结果示于下表24中:

[0598] 表24通过气相色谱法进行纯度测定

| 杂质 | 莱特莫韦的批次编号或鉴定名称 | | | | |
|--------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|--|
| | 沉淀的莱特莫韦 | | | | 莱特莫韦-根据 WO 2006/133822 的 实施例 11 |
| | 1300698 | 1300712 | 1300735 | 1300750 | BXR3GBL |
| [0599] 2-甲氧基-5-(三氟甲基)-苯胺 | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm |
| 3-甲氧基苯胺 | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm | 10 ppm |
| 双-(2-氯乙基)-胺 | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm | < 1.5 ppm |
| 异亚丙基丙酮 | 9 ppm | 23 ppm | 31 ppm | 27 ppm | 240 ppm |
| 2-甲氧基-5-(三氟甲基)-异氰酸酯 | - | - | - | - | 35 ppm |

[0600] 从表24中可以得出,根据WO 2006/133822的实施例11制备的现有技术批次BXR3GBL相比于通过本发明方法获得的沉淀的无定形莱特莫韦显示出显著增加的有毒杂质含量。

附图说明

[0601] 图1:沉淀实验。条目1-3:用甲醇、乙醇和乙腈蒸馏除去MTBE;通过添加水沉淀莱特莫韦。条目4:用丙酮蒸馏除去MTBE;通过添加至水来沉淀莱特莫韦。条目5-6:反向沉淀:分别向丙酮和乙腈溶液添加水。条目7-11:使用甲醇、乙醇、乙腈、DCM和MTBE作为挥发性溶剂进行滚筒干燥的莱特莫韦的滚筒干燥器模拟。¹⁾指示产率因玻璃壁上的物质损失而减少。

[0602] 图2:示出来自图1的条目11的XRPD衍射图。使用MTBE作为挥发性溶剂通过滚筒干燥的莱特莫韦的滚筒干燥器模拟来分离条目11的样品。该图对于无定形固体如莱特莫韦来说是典型的。所有其他衍射图(条目1至10)相对于条目11的衍射图来说是基本上相同的。显然,所有分离技术都产生无定形物质(也参见图1中的“根据XRPD的形态”一栏)。

[0603] 图3:分离的莱特莫韦的HPLC色谱图。

[0604] 图4:无定形莱特莫韦的拉曼光谱。根据欧洲药典VI版,使用光谱仪Bruker RFS 100/S型拉曼光谱仪如下进行拉曼光谱测量:激发激光功率400mW,分辨率 2cm^{-1} ,扫描次数=128,采集范围 $3300-0\text{cm}^{-1}$,孔径5.0mm,96孔板玻璃小瓶,和线性基线校正的光谱处理,归一化。图4示出固体莱特莫韦(1)和溶解的莱特莫韦(2)相比于DMSO(3)的比较。与图2的XRPD结果一致,使用拉曼光谱也证实固体莱特莫韦是无定形的。

[0605] 图5:无定形莱特莫韦在水中的溶解度。

[0606] 图6:莱特莫韦的PH溶解度曲线。

[0607] 图7a和图7b:药代动力学结果。测试莱特莫韦在30mg亚治疗剂量下的绝对生物利用度。

[0608] 图8:a)测试240mg莱特莫韦的片剂稳定性特性;b)测试60mg莱特莫韦的片剂稳定性特性;c)测试120mg莱特莫韦的片剂稳定性特性。

[0609] 图9:a)根据本发明的一批沉淀的莱特莫韦(1300750)的粒度分布图表显示具有约2至3分钟的时间差的不同部分;b)根据本发明的另一批沉淀的莱特莫韦(1300735)的粒度

分布图表显示具有低于2分钟的时间差的不同部分;c)根据WO 2006/133822 A1的实施例11制造的一批莱特莫韦(称为BXR3GBL)的粒度分布图表显示具有约2分钟的时间差的不同部分。

[0610] 图10:本发明的批次10101001的沉淀的无定形莱特莫韦在25°C/60%相对湿度(长期条件)下的稳定性数据。

[0611] 图11:本发明的批次09041001的沉淀的无定形莱特莫韦在25°C/60%相对湿度下持续48个月的稳定性数据。

[0612] 图12:莱特莫韦的优选合成路线的反应方案。步骤4)-溶剂切换之前的左下方的星号指示根据本发明起始分离的步骤。本文中,最优选的分离方法示例性示出溶剂切换为丙酮(4),接着喷雾沉淀至水中(5)。然后通过离心分离。

| 条 目 | 实验 | 分离 产率 (%) | 分离残 余物 (%) ¹⁾ | 根据 XRPD 的 形态 | 评论 |
|--------|--|-----------------|--------------------------------|--------------------|--|
| 1 | 用甲醇蒸馏除去 MTBE。 通过添加至水来“沉淀”。 | 90 | | 无定形 | 根据标准程序。 良好沉淀，与丙酮类似。 |
| 2 | 用乙醇蒸馏除去 MTBE（不含 水；用甲苯变性）。 通过添加至水来“沉淀”。 | 91 | | 无定形 | 根据标准程序。 良好沉淀，与丙酮类似。 |
| 3 | 用乙腈蒸馏除去 MTBE。 通过添加至水来“沉淀”。 | 91 | | 无定形 | 根据标准程序。 良好沉淀，与丙酮类似。 |
| 4 | 用丙酮蒸馏除去 MTBE。 通过添加至水来使产物沉淀。 | 92 | | 无定形 | 标准程序。 |
| 5 | 反向沉淀：向丙酮溶液中添加 水。 | 80 | | 无定形 | 烧瓶壁上的粘性物质；需要刮除并 且进一步搅拌以获得固体物质。 |
| 6 | 反向沉淀：向乙腈溶液中添加 水。 | 73 | | 无定形 | 烧瓶壁上的粘性物质；需要刮除并 且进一步搅拌以获得固体物质。 |
| 7 | “滚筒干燥器模拟”：利用甲醇 | 64 | | 无定形 | 60℃浴温；300 --> 50 毫巴，最终起 泡；从玻璃壁刮除残余物。 |
| 8 | “滚筒干燥器模拟”：利用乙醇 （不含水；用甲苯变性）。 | 49 | | 无定形 | 60℃浴温；250 --> 20 毫巴，在 30 毫巴下突然起泡；从玻璃壁刮除残 余物。 |
| 9 | “滚筒干燥器模拟”：利用乙腈。 | 49 | | 无定形 | 60℃浴温；200 --> 20 毫巴，最终起 泡；从玻璃壁刮除残余物。 |
| 10 | “滚筒干燥器模拟”：利用 DCM。 | 66 | | 无定形 | 60℃浴温；900 --> 50 毫巴，最终起 泡；从玻璃壁刮除残余物。 |
| 11 | “滚筒干燥器模拟”：利用 MTBE。 | 98 | | 无定形 | 60℃浴温；800 --> 50 毫巴，最终起 泡；从玻璃壁刮除残余物。 |

图1

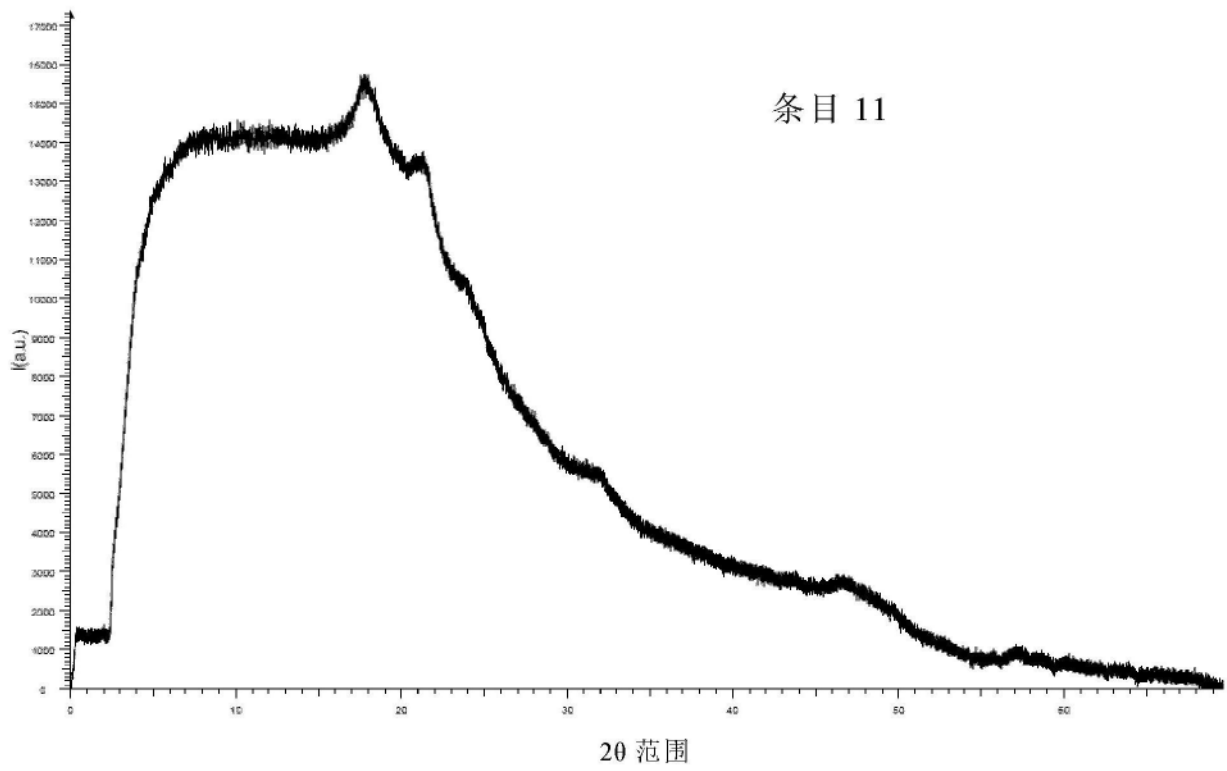


图2

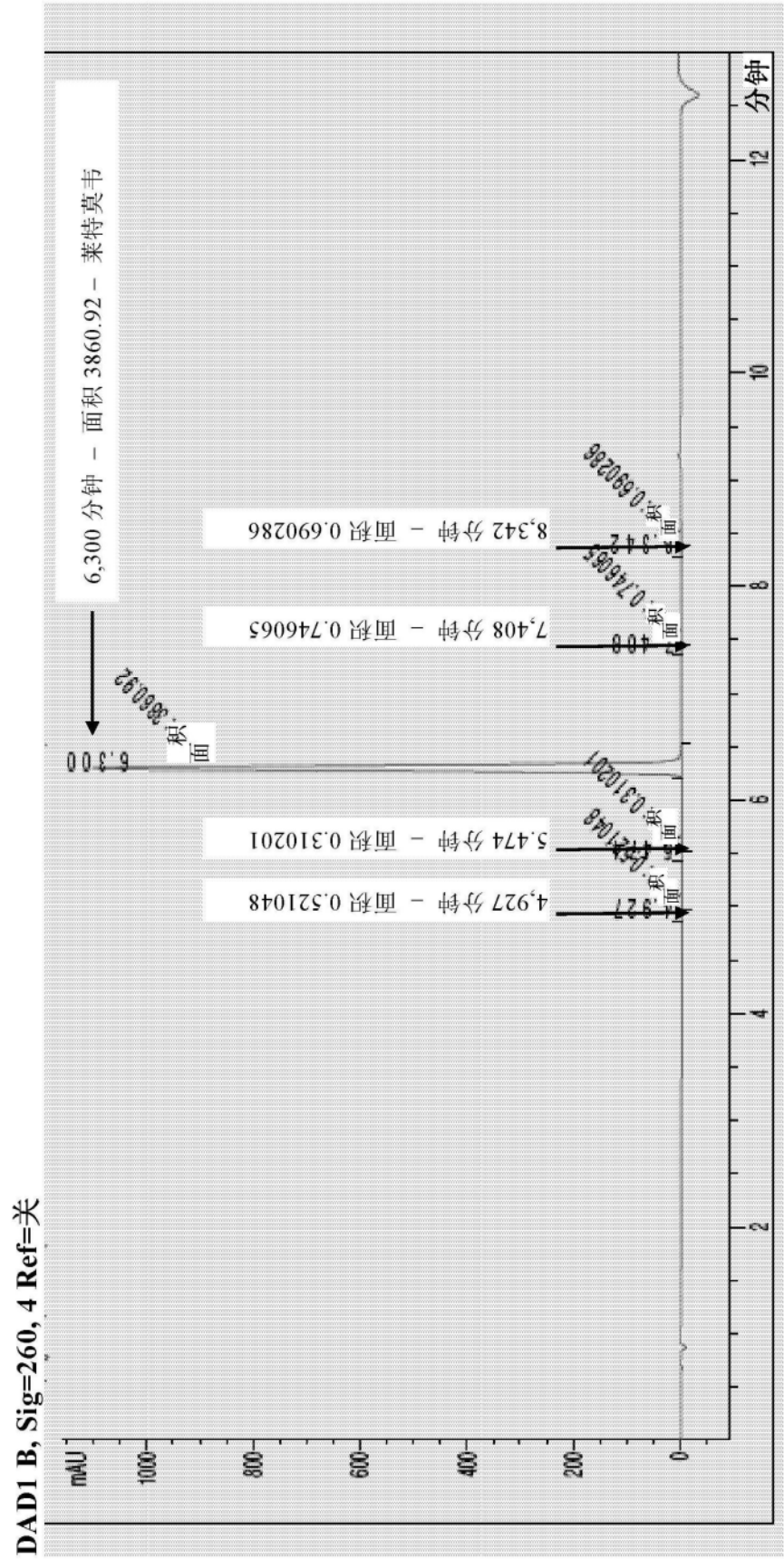


图3

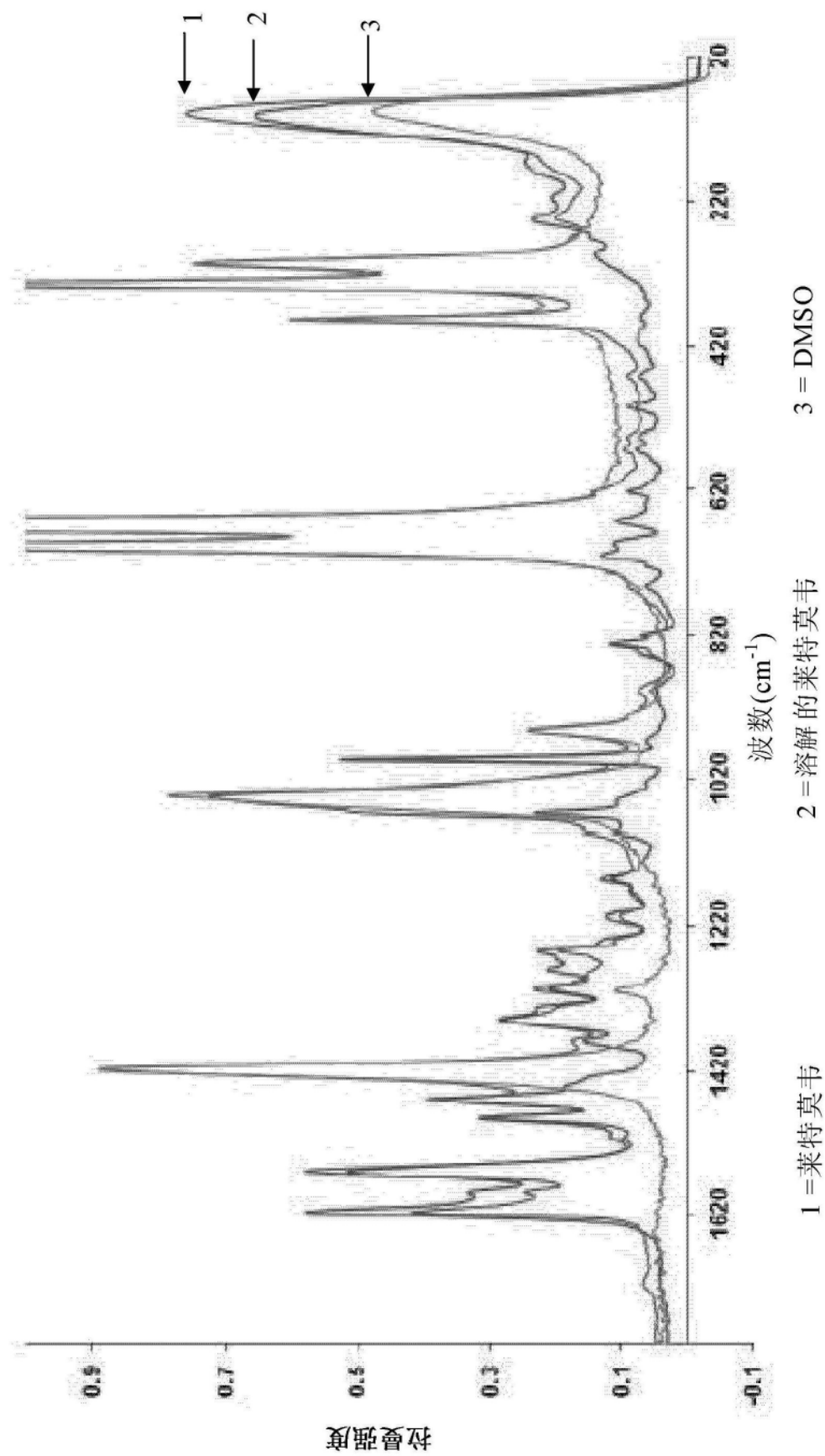


图4

| 水性介质 | 莱特莫韦(mg/ml) |
|---------------|-------------|
| 水 | 0.4 |
| 5%人类血清白蛋白的水溶液 | 5.5 |

图5

| 缓冲液 pH | 莱特莫韦(mg/ml) |
|--------|-------------|
| pH 1 | 16.9 |
| pH 2 | 3.5 |
| pH 3 | 0.8 |
| pH 4 | 0.4 |
| pH 5 | 0.3 |
| pH 6 | 0.2 |
| pH 7 | 0.4 |
| pH 8 | 7.7 |
| pH 9 | 25.5 |
| pH 10 | 51.4 |
| pH 11 | 69.6 |
| pH 12 | 91.3 |

图6

| 莱特莫韦的药物动力学 (平均值±SD, t_{max} : 中位值[范围]) | 群组 1: 30 mg 莱特莫韦 30 分钟静脉内输注 | 群组 1: 30 mg 莱特莫韦 口服 |
|---|--|--|
| n | 12 ^a | 12 ^b |
| C_{max} , ng/mL | 1209±235.3 | 363.5±118.4 |
| t_{max} , h | 0.50 (0.50-0.50) | 1.50 (1.00-3.00) |
| $AUC_{0-最后}$, ng*h/mL | 1980±473.5 | 1544±478.9 |
| $AUC_{0-∞}$, ng*h/mL | 2245 ^c ±353.4 ^c | 1802 ^d ±298.8 ^d |
| λ_z , 1/h | 0.05837 ^c ±0.01335 ^c | 0.04983 ^d ±0.01593 ^d |
| $t_{1/2z}$, h | 12.66 ^c ±4.082 ^c | 15.49 ^d ±5.869 ^d |
| $CL(F)$, L/h | 13.66 ^c ±2.215 ^c | 17.07 ^d ±2.857 ^d |
| $V_D(F)$, L | 251.5 ^c ±92.34 ^c | 382.2 ^d ±175.2 ^d |
| MRT , h | 5.543 ^c ±0.6608 ^c | 8.509 ^d ±1.919 ^d |

^a 对于 $AUC_{0-∞}$ 、 λ_z 、 $t_{1/2期}$ 、 CL 、 V_D 和 MRT , $n=8$
^b 对于 $AUC_{0-∞}$, ng*h/mL、 λ_z 、 $t_{1/2期}$ 、 CL/F 、 V_D/F 和 MRT , $n=9$
^c 在 4 名受试者中不能精确测定
^d 在 6 名受试者中不能精确测定

图7a

| 参数 | LS 平均值 | | | | 周期 | p 值 序列 | 处理 |
|-------------------------------------|------------------------|----------------|-----------|------------------------|--------|-----------|---------|
| | 30 mg 莱特莫韦, 30 分钟静脉内输注 | 30 mg 莱特莫韦, 口服 | LS 平均值, % | 90% CI, % ^c | | | |
| $AUC_{0-最后}$, ng*h/mL ^a | 1924 | 1459 | 75.82 | 68.40-84.04 | 0.4707 | 0.4719 | 0.0006* |
| $AUC_{0-∞}$, ng*h/mL ^b | 2158 | 1771 | 82.07 | 74.53-90.37 | 0.2929 | 0.1322 | 0.0072* |

^a 对于 30 分钟静脉内输注和口服莱特莫韦, $n=12$
^b 对于 30 分钟静脉内输注和口服莱特莫韦, $n=8$
^c 90%置信区间
*统计学显著性差异

图7b

| | | |
|-------|------------------------|------------------|
| 药物产品: | 莱特莫韦 240 mg USA/EU FCT | 批号: 4100801T |
| 剂量: | 240 mg | 包装: |
| 储存条件: | 25℃±2℃/60% RH ± 5% RH | 具有 30 FCT 的棕色玻璃瓶 |

| 测试项目 | 规格 | T0 | t3 | t6 | t9 | t12 | t18 | t24 | t36 |
|--------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 外观 | 黄色/赭色, 不具有标记的圆形片剂 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 |
| 含水量[%] | 关于信息 | 2.60 | 2.17 | 2.08 | 1.86 | 3.97 | 1.98 | 2.17 | 2.62 |
| 身份 | AIC-001 的保留时间必须符合参考样品 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 |
| 测定法[毫克/剂] | 216.0-264.0 | 249.9 | 240.2 | 240.5 | 243.4 | 240.4 | 242.0 | 236.8 | 238.7 |
| 杂质[%] | | | | | | | | | |
| 未知, 单一 | ≤ 0.6 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 总计 | ≤ 3.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 对映异构体过量[%] | 关于信息 | 未进行 | 未进行 | 未进行 | 未进行 | 未进行 | 未进行 | 99.8 | 99.8 |
| 溶出[%] | □ | | | | | | | | |
| 15 分钟 | 关于信息 | 84 | 88 | 89 | 90 | 89 | 91 | 85 | 86 |
| 30 分钟 | ≥ 80 (最小值, 1 级), ≥ 75 (平均值, 2 级), ≥ 60 (最小值, 2 级) | 87 | 93 | 93 | 94 | 95 | 93 | 92 | 90 |
| 45 分钟 | 关于信息 | 89 | 94 | 93 | 97 | 96 | 94 | 93 | 未要求 |
| 微生物纯度 | | | | | | | | | |
| 细菌 | ≤ 10 ³ cfu/g | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 酵母/真菌 | ≤ 10 ² cfu/g | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 胆汁耐受性革兰氏阴性细菌 | ≤ 10 ² cfu/g | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 大肠杆菌 | 在 1 g 中不存在 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 沙门氏菌 | 在 10 g 中不存在 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 金黄色葡萄球菌 | 在 1 g 中不存在 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |

| | | |
|-------|-------------------------|-------------------|
| 药物产品: | 莱特莫韦 60 mg USA/EU FCT | 批号: 4100601T |
| 剂量: | 60 mg | 包装: |
| 储存条件: | 25°C±2°C/60% RH ± 5% RH | 具有 100 FCT 的棕色玻璃瓶 |

| 测试项目 | 规格 | T0 | t3 | t6 | t9 | t12 | t18 | t24 | t36 |
|--------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 外观 | 黄色/赭色,不具有标记的圆形片剂 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 |
| 水含量[%] | 关于信息 | 2.20 | 2.23 | 1.78 | 1.85 | 3.30 | 1.74 | 2.14 | 3.17 |
| 身份 | AIC-001 的保留时间必须符合参考样品 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 |
| 测定法[毫克/剂] | 54.0-66.0 | 60.3 | 60.4 | 61.3 | 62.2 | 61.6 | 61.9 | 60.0 | 59.3 |
| 杂质[%] | | | | | | | | | |
| 未知, 单一 | ≤ 0.6 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| 总计 | ≤ 3.0 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| 对映异构体过量[%] | 关于信息 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 99.8 | 99.8 |
| 溶出 [%] | □ | | | | | | | | |
| 15 分钟 | 关于信息 | 58 | 55 | 51 | 55 | 56 | 62 | 57 | 49 |
| 30 分钟 | ≥ 80 (最小值, 1 级), ≥ 75 (平均值, 2 级), ≥ 60 (最小值, 2 级) | 93 | 95 | 95 | 95 | 96 | 98 | 95 | 95 |
| 45 分钟 | 关于信息 | 96 | 98 | 97 | 99 | 99 | 97 | 96 | 未要求 |
| 微生物纯度 | | | | | | | | | |
| 细菌 | ≤ 10 ³ cfu/g | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 酵母/真菌 | ≤ 10 ³ cfu/g | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 胆汁耐受性革兰氏阴性细菌 | ≤ 10 ² cfu/g | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 大肠杆菌 | 在 1 g 中不存在 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 沙门氏菌 | 在 10 g 中不存在 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 金黄色葡萄球菌 | 在 1 g 中不存在 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |

图 8b

| | | |
|-------|------------------------|------------------|
| 药物产品: | 莱特莫韦 120 mg USA/EU FCT | 批号: 4100701T |
| 剂量: | 120 mg | 包装: |
| 储存条件: | 25℃±2℃/60% RH ± 5% RH | 具有 60 FCT 的棕色玻璃瓶 |

| 测试项目 | 规格 | T0 | t3 | t6 | t9 | t12 | t18 | t24 | t36 |
|--------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 外观 | 黄色/赭色, 不具有标记的圆形片剂 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 |
| 水含量[%] | 关于信息 | 2.30 | 2.07 | 1.95 | 2.03 | 3.62 | 1.82 | 2.12 | 2.60 |
| 身份 | AIC-001 的保留时间必须符合参考样品 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 | 符合 |
| 测定法[毫克/剂] | 108.0-132.0 | 119.8 | 120.2 | 119.7 | 120.3 | 121.0 | 121.6 | 119.3 | 118.5 |
| 杂质[%] | | | | | | | | | |
| 未知, 单一 | ≤0.6 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 总计 | ≤3.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 对映异构体过量[%] | 关于信息 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 99.8 | 99.8 |
| 溶出[%] | | | | | | | | | |
| 15 分钟 | 关于信息 | 85 | 84 | 84 | 88 | 79 | 82 | 83 | 77 |
| 30 分钟 | ≥ 80 (最小值, 1 级), ≥ 75 (平均值, 2 级), ≥ 60 (最小值, 2 级) | 93 | 95 | 94 | 99 | 94 | 93 | 92 | 94 |
| 45 分钟 | 关于信息 | 95 | 95 | 94 | 100 | 96 | 95 | 94 | 未要求 |
| 微生物纯度 | | | | | | | | | |
| 细菌 | ≤ 10 ³ cfu/g | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 酵母/真菌 | ≤ 10 ² cfu/g | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 胆汁耐受性革兰氏阴性细菌 | ≤ 10 ² cfu/g | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 大肠杆菌 | 在 1 g 中不存在 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 沙门氏菌 | 在 10 g 中不存在 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |
| 金黄色葡萄球菌 | 在 1 g 中不存在 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 | 未要求 |

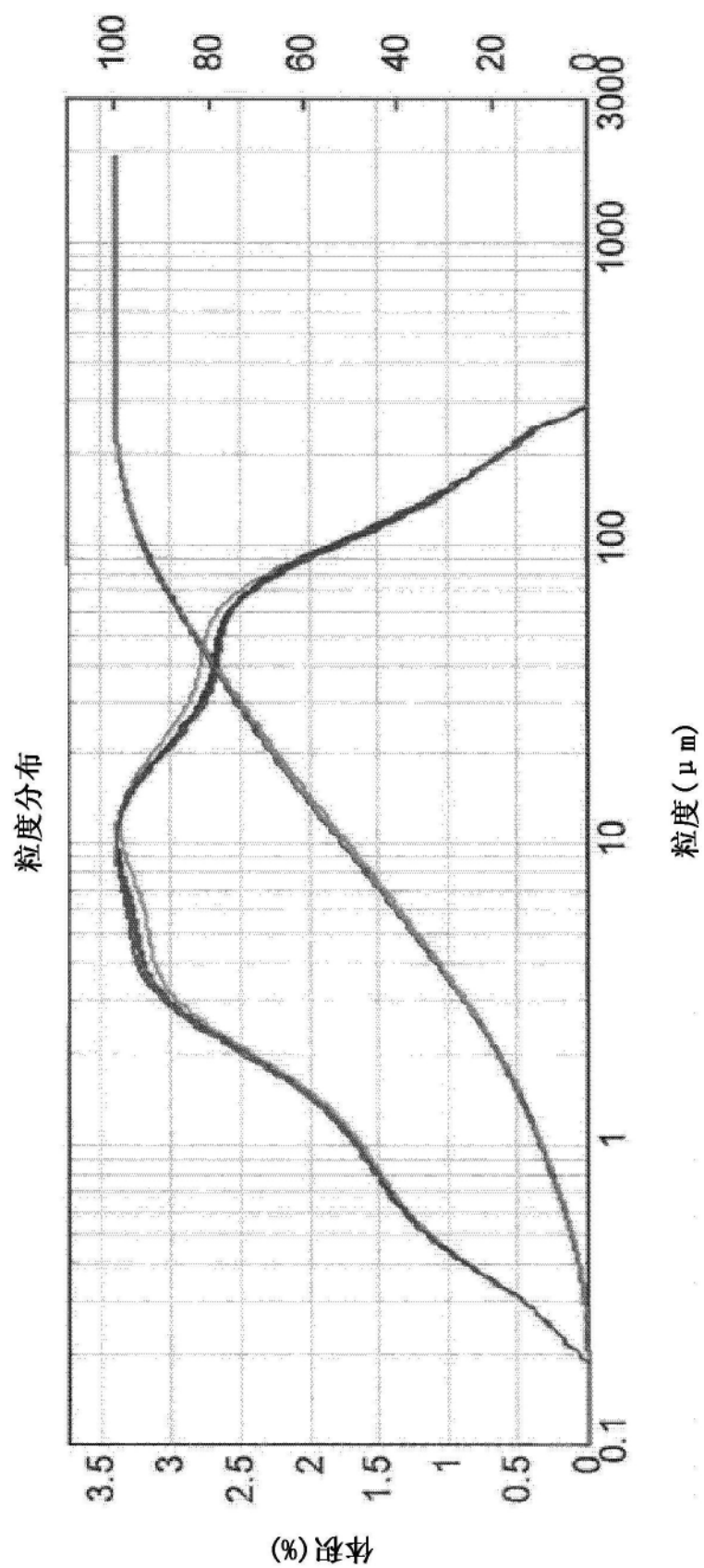


图9a

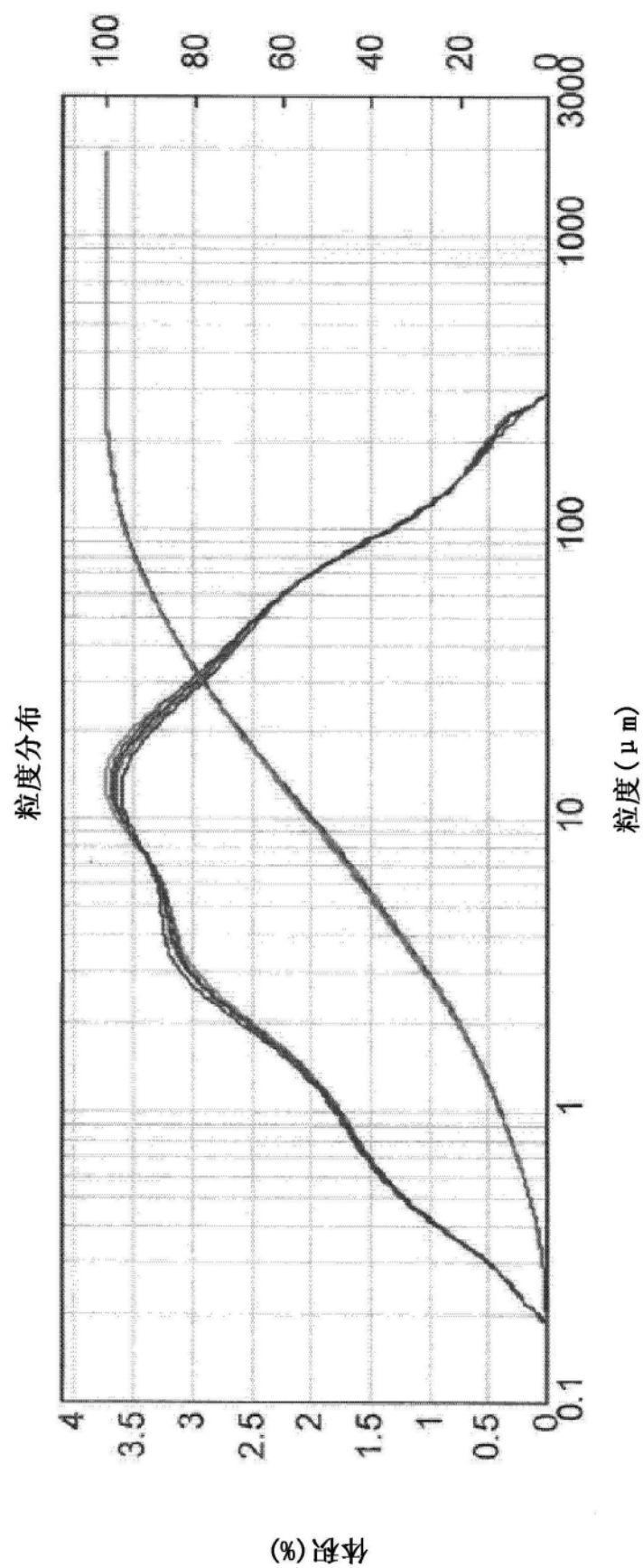


图9b

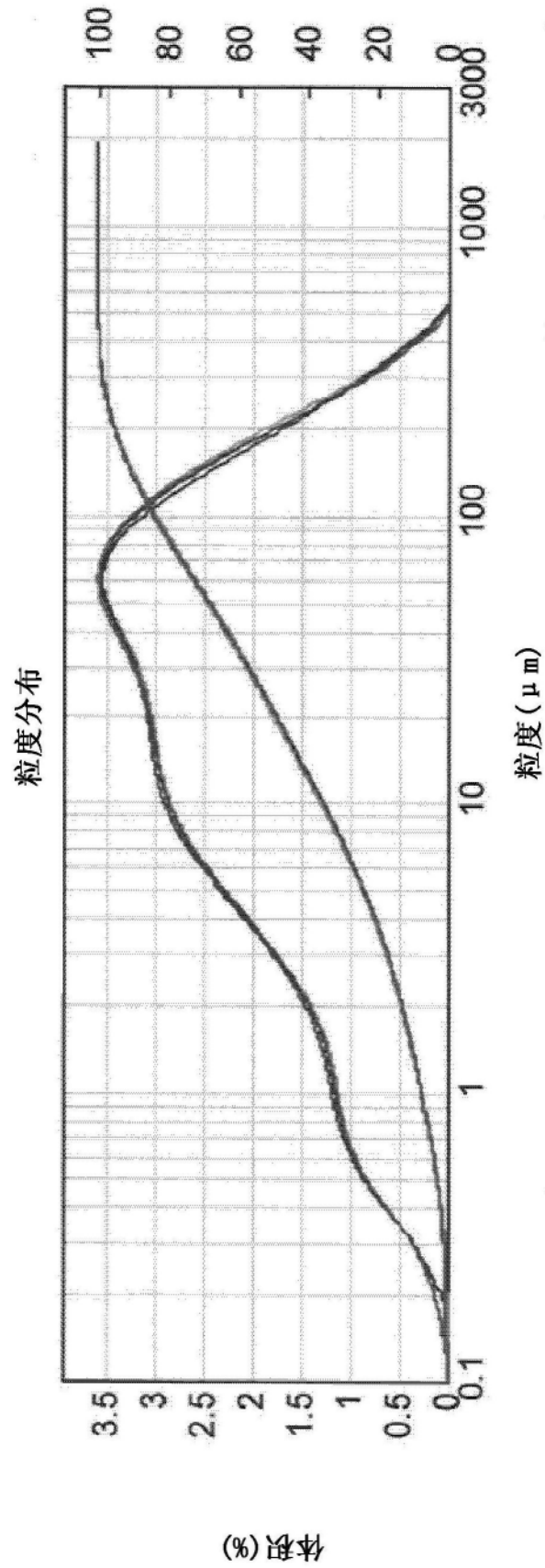


图9c

| 测试参数/规格 | 初始 | 12 个月 | 24 个月 | 36 个月 | 评价 |
|--|------------------------------|--|--|--|-----|
| 外观 | 白色固体 | 白色固体 | 几乎白色固体 | 白色固体 | 无变化 |
| 白色至黄色或棕色固体 | | | | | |
| 纯度相关物质 HPLC * | | | | | |
| 二对甲苯酰基酒石酸 $\leq 0.10\%$ | 0.01% | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.05\%$ ($< 0.01\%$) | 无变化 |
| 喹唑基哌嗪 $\leq 0.10\%$ | $< 0.01\%$ | 0.01% | 0.01% | $< 0.05\%$ (0.01%) | 无变化 |
| 喹唑基二哌嗪 $\leq 0.10\%$ | 0.01% | 0.01% | $< 0.02\%$ | $< 0.05\%$ (0.02%) | 无变化 |
| 每种未指定杂质 $\leq 0.10\%$ | RRT % $< 0.01\%$ | RRT % 1.10 1.65 0.01 0.01 | RRT % 0.86 1.09 1.53 0.01 | RRT % 0.84 1.09 (0.01) (0.01) | 无变化 |
| RRT-相对保留时间 报道水平: 0.01% (单位 24 个月) / 0.05% | | | | | 无变化 |
| 总计 $\leq 1.5\%$ | 0.02% | 0.04% | 0.06% | $< 0.05\%$ | 无变化 |
| 纯度对映异构体过量(HPLC) EE $\geq 98.8\%$ | 99.9% | 99.9% | 99.9% | 99.9% | 无变化 |
| 纯度水含量 | 1.05% | 0.78% | 0.83% | 0.77% | 无变化 |
| 纯度溶液外观 $\leq BY_5$ 或 Y_5 或 B_5 | $< BY_5$, $< Y_5$, $< B_5$ | 接着 $> BY_7$, 接着 Y_7 , $< B_9$ | 接着 BY_7 , 接着 Y_7 , 介于 B_5 与 B_9 之间 | $< BY_5$, 接着 B_9 | |
| 测定法 HPLC 97.0% - 102.0%, 针对无水和不含溶剂的物质进行计算 | 99.5% | 99.2% | 98.6% | 98.2% | 无变化 |
| 微生物纯度 | 符合 | 未测试 | 未测试 | 未测试 | -- |

图10

| 测试参数 | 初始 | 3个月 | 6个月 | 9个月 | 12个月 | 18个月 | 24个月 | 36个月 | 48个月 | 评价 |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| 外观 | 几乎白色固体 | 白色固体 | 几乎白色固体 | 几乎白色固体 | 几乎白色固体 | 白色固体 | 白色固体 | 白色固体 | 白色固体 | 无变化 |
| 纯度 | | | | | | | | | | |
| 相关物质 HPLC * | | | | | | | | | | |
| 二对甲苯酰基酒石酸 $\leq 0.10\%$ | 0.04% | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | 0.01% | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | |
| 唑啉基哌嗪 $\leq 0.10\%$ | 0.02% | 0.03% | 0.03% | $< 0.01\%$ | 0.02% | 0.02% | 0.02% | 0.03% | 0.03% | |
| 唑啉基二哌嗪 $\leq 0.10\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | |
| 每种未指定杂质 | | | | | | | | | | |
| $\leq 0.10\%$ | | | | | | | | | | |
| 相对保留时间 | | | | | | | | | | |
| 0.52 | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | 0.01% | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | 0.01% | |
| 0.84 | $< 0.01\%$ | 0.02% | 0.02% | 0.01% | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | 0.01% | 0.01% | |
| 1.10 | $< 0.01\%$ | 0.03% | 0.03% | 0.03% | 0.02% | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | 0.01% | |
| 1.13 | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | 0.03% | 0.02% | |
| 1.21 | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | 0.03% | $< 0.01\%$ | 0.03% | $< 0.01\%$ | 0.03% | 0.02% | |
| 1.56 | $< 0.01\%$ | 0.01% | 0.01% | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | 0.01% | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | |
| 1.63 | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | $< 0.01\%$ | 0.02% | |
| 总计 | $\leq 1.5\%$ | 0.09% | 0.10% | 0.08% | 0.04% | 0.06% | 0.04% | 0.10% | 0.13% | 无显著变化 |
| 对映异构体过量(HPLC) | | | | | | | | | | |
| EE $\geq 98.8\%$ | 99.9% | 99.9% | 99.9% | 99.8% | 99.8% | 99.8% | 99.8% | 99.8% | 99.8% | 无变化 |
| 水含量 | $\leq 2.0\%$ | 0.63% | 0.62% | 0.51% | 0.73% | 0.36% | 0.48% | 0.59% | 0.51% | 轻微降低 |
| 溶液外观 | $< BY_5$ $< Y_5$ $< B_5$ | $= BY_7$ $< Y_7$ $< B_7$ | $< BY_7$ 接着 Y_7 $= B_7$ | $< BY_7$ 接着 Y_7 $< B_7$ | $< BY_5$ 接着 Y_7 $= B_7$ | $< BY_7$ 接着 Y_7 $= B_7$ | $< BY_7$ 接着 Y_7 $= B_7$ | $< BY_7$ 接着 Y_7 $= B_7$ | $< BY_7$ 接着 Y_7 $= B_7$ | 无变化 |
| 测定法 HPLC 97.0% - 102.0% 不含水和溶剂的物质 | 100.7% | 100.8% | 99.8% | 101.2% | 99.6% | 99.8% | 100.4% | 98.4% | 101.1% | 无变化 |

*报道水平：0.01%

图11

