



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102764244 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 07

(21) 申请号 201210259739. 5 *A61K 47/38* (2006. 01)
(22) 申请日 2004. 08. 23 *A61K 47/34* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 47/32* (2006. 01)
10/650, 178 2003. 08. 28 US *A61P 31/18* (2006. 01)
A61K 31/427 (2006. 01)
(62) 分案原申请数据
200480024748. X 2004. 08. 23
(71) 申请人 雅培制药有限公司
地址 美国伊利诺伊州
(72) 发明人 J·罗森伯格 U·雷恩霍德
B·利波德 G·德恩德尔
J·布雷坦巴奇 L·阿拉尼
S·格霍舒
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 刘健 万雪松
(51) Int. Cl.
A61K 9/28 (2006. 01)
A61K 45/00 (2006. 01)
A61K 31/513 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 10 页

(54) 发明名称
固体药物剂型

(57) 摘要

公开了对于 HIV 蛋白酶抑制剂可提供改善的口服生物利用度的固体药物剂型。具体而言, 该剂型包含至少一种 HIV 蛋白酶抑制剂和至少一种可药用水溶性聚合物和至少一种可药用表面活性剂的固体分散体, 所述可药用水溶性聚合物具有至少约 50°C 的 T_g。优选地, 可药用表面活性剂具有约 4 至约 10 的 HLB 值。

1. 制备固体药物剂型的方法,所述方法包括:将熔化物固化,所述熔化物包含至少一种 HIV 蛋白酶抑制剂、至少一种可药用水溶性聚合物和至少一种可药用表面活性剂,其中每一所述至少一种可药用水溶性聚合物具有至少 50°C 的 T_g。

2. 制备固体剂型的方法,所述方法包括将熔化物固化,所述熔化物包含:

利托那韦和洛匹那韦,

具有 4 至 10 的 HLB 值的可药用表面活性剂,和

具有至少 50°C 的 T_g 的可药用水溶性聚合物。

3. 权利要求 2 的方法,其中所述固化的熔化物包含固体分散体,所述固体分散体包含:

利托那韦和洛匹那韦,

表面活性剂,和

水溶性聚合物。

4. 权利要求 2 的方法,其中所述固化的熔化物包含玻璃态溶液或固溶体,所述玻璃态溶液或固溶体包含:

利托那韦和洛匹那韦,

表面活性剂,和

水溶性聚合物。

5. 权利要求 2 的方法,其中所述水溶性聚合物是 N- 乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物,并且所述表面活性剂是脱水山梨醇单脂肪酸酯。

6. 权利要求 2 的方法,其中所述水溶性聚合物是共聚维酮,并且所述表面活性剂是脱水山梨醇单月桂酸酯。

7. 权利要求 2 的方法,其中所述水溶性聚合物占固化的熔化物重量的 50 至 85%,并且所述表面活性剂占固化的熔化物重量的 2 至 20%。

8. 权利要求 2 的方法,其中所述水溶性聚合物选自 N- 乙烯基内酰胺的均聚物、N- 乙烯基内酰胺的共聚物、纤维素酯、纤维素醚、聚环氧烷、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、醋酸乙烯酯聚合物、寡糖和多糖,并且其中所述表面活性剂选自聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯烷基芳基醚、聚乙二醇脂肪酸酯、亚烷基二醇脂肪酸单酯、蔗糖脂肪酸酯和脱水山梨醇脂肪酸单酯。

9. 权利要求 2 的方法,其中所述水溶性聚合物选自 N- 乙烯基吡咯烷酮的均聚物、N- 乙烯基吡咯烷酮的共聚物、N- 乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物、N- 乙烯基吡咯烷酮和丙烯酸酯的共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羟烷基纤维素、羟丙基纤维素、羟烷基烷基纤维素、羟丙甲基纤维素、邻苯二甲酸纤维素、琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、琥珀酸羟丙甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙甲基纤维素、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯、环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物、甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯 / 甲基丙烯酸 2- 二甲氨基乙酯共聚物、聚(丙烯酸羟烷基酯)、聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、乙酸乙烯酯和丁烯酸的共聚物、部分水解的聚醋酸乙烯酯、角叉菜胶、半乳甘露聚糖和黄原胶,并且其中所述表面活性剂选自聚氧乙烯(3)月桂基醚、聚氧乙烯(5)鲸蜡基醚、聚氧乙烯(2)硬脂基醚、聚氧乙烯(5)硬脂基醚、聚氧乙烯(2)壬基苯基醚、聚氧乙烯(3)壬基苯基醚、聚氧乙烯(4)壬基苯基醚、聚氧乙烯(3)辛基苯基醚、PEG-200 单月桂酸酯、PEG-200 二月桂酸酯、PEG-300 二

月桂酸酯、PEG-400 二月桂酸酯、PEG-300 二硬脂酸酯、PEG-300 二油酸酯、丙二醇单月桂酸酯、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖二月桂酸酯、脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯和脱水山梨醇硬脂酸酯。

10. 权利要求 2 的方法,其中所述熔化物具有 100℃至 140℃的温度。

11. 权利要求 10 的方法,其中所述熔化物是在挤压机中制备的。

12. 权利要求 10 的方法,其中所述熔化物是在双螺杆挤压机中制备的。

13. 权利要求 6 的方法,其中所述熔化物具有 100℃至 140℃的温度,并且是在双螺杆挤压机中制备的。

14. 权利要求 2 的方法,所述方法还包括

将固化的熔化物碾磨成颗粒,

将所述颗粒与至少一种添加剂压制成片,和

用膜包衣对所述片剂包衣,以制备所述剂型,

其中所述添加剂是流动调节剂、崩解剂、增量剂或润滑剂。

15. 权利要求 6 的方法,所述方法还包括

将固化的熔化物碾磨成颗粒,

将所述颗粒与至少一种添加剂压制成片,和

用膜包衣对所述片剂包衣,以制备所述剂型,

其中所述添加剂是流动调节剂、崩解剂、增量剂或润滑剂。

16. 权利要求 15 的方法,其中所述利托那韦和洛匹那韦占所述剂型重量的 5%至 30%,所述水溶性聚合物占所述剂型重量的 50%至 85%,并且所述表面活性剂占所述剂型重量的 2%至 20%。

17. 制备固体剂型的方法,所述方法包括

将熔化物固化,

将固化的熔化物碾磨成颗粒,

将所述颗粒与至少一种添加剂压制成片,和

用膜包衣对所述片剂包衣,以制备所述固体剂型,

其中所述熔化物包含 (1) 利托那韦和洛匹那韦, (2) 具有 4 至 10 的 HLB 值的可药用表面活性剂或者具有 4 至 10 的 HLB 值的可药用表面活性剂的组合,和 (3) 具有至少 50℃的 Tg 的可药用水溶性聚合物或者具有至少 50℃的 Tg 的可药用水溶性聚合物的组合,并且

其中所述添加剂是流动调节剂、崩解剂、增量剂或润滑剂。

18. 权利要求 17 的方法,其中所述固化的熔化物包含 4.17%重量的利托那韦,16.67%重量的洛匹那韦,71.16%重量的共聚维酮,7.0%重量的脱水山梨醇单月桂酸酯和 1.0%重量的胶态二氧化硅。

19. 制备固体剂型的方法,所述方法包括

将第一熔化物和第二熔化物固化,

将固化的第一和第二熔化物碾磨成颗粒,

将所述颗粒与至少一种添加剂压制成片,和

用膜包衣对所述片剂包衣,以制备所述固体剂型,

其中所述第一熔化物包含 (1) 利托那韦, (2) 具有 4 至 10 的 HLB 值的可药用表面活性

剂或者具有 4 至 10 的 HLB 值的可药用表面活性剂的组合,和 (3) 具有至少 50°C 的 Tg 的可药用水溶性聚合物或者具有至少 50°C 的 Tg 的可药用水溶性聚合物的组合,

其中所述第二熔化物包含 (1) 洛匹那韦, (2) 具有 4 至 10 的 HLB 值的可药用表面活性剂或者具有 4 至 10 的 HLB 值的可药用表面活性剂的组合,和 (3) 具有至少 50°C 的 Tg 的可药用水溶性聚合物或者具有至少 50°C 的 Tg 的可药用水溶性聚合物的组合,并且

其中所述添加剂是流动调节剂、崩解剂、增量剂或润滑剂。

20. 治疗 HIV 感染的方法,所述方法包括给药需要这种治疗的患者固体药物剂型,其中所述剂型包含至少一种 HIV 蛋白酶抑制剂在至少一种可药用水溶性聚合物和至少一种可药用表面活性剂中的固体分散体,每一所述至少一种可药用水溶性聚合物具有至少 50°C 的 Tg。

固体药物剂型

[0001] 本申请是申请号为“200480024748.X”，发明名称为“固体药物剂型”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请涉及包含至少一种 HIV 蛋白酶抑制剂的固体药物剂型，及其制备方法。

[0003] 引起获得性免疫缺乏综合征 (AIDS) 的病毒是已知的，其具有多个名称，包括 T-淋巴细胞病毒 III (HTLV-III) 或淋巴结病相关病毒 (LAV) 或 AIDS- 相关病毒 (ARV) 或人类免疫缺陷病毒 (HIV)。截至到目前，已经确认了两个不同的家族，即 HIV-1 和 HIV-2。

[0004] 反转录病毒的生命周期中重要的通路之一是天冬氨酸蛋白酶酶解多聚蛋白前体。例如在 HIV 病毒中，gag-pol 蛋白被 HIV 蛋白酶酶解。用天冬氨酸蛋白酶对前体多聚蛋白的正确加工方法需要组装感染性病毒体，因此使天冬氨酸蛋白酶成为抗病毒治疗的有吸引力靶标。尤其是对 HIV 的治疗，HIV 蛋白酶是有吸引力的靶标。

[0005] 药物的口服剂型的可能有效性的一个量度是剂型口服后观测到的生物利用度。当口服施用，多种因素可影响药物的生物利用度。这些因素包括水溶性、通过胃肠道的药物吸收、剂量强度和首过效应。水溶性是这些因素中最最重要的一个。遗憾的是，HIV 蛋白酶抑制化合物一般都具有水溶性差的特点。

[0006] 出于多种原因，例如患者依从性和掩蔽味道，固体剂型通常优于液体剂型。然而在大多数实例中，药物的口服固体剂型比药物的口服溶液提供更低的生物利用度。

[0007] 已经尝试通过形成药物的固溶体来改善固体剂型所提供的生物利用度。术语“固溶体”定义为药物以分子型分散于基质中各处的固态系统，这样该系统在物理和化学上各处一致或类似。固溶体是优选的物理系统，因为当与液体介质例如胃液接触时，其中的各组分易于形成液体溶液。易于溶解可至少部分借助于下述事实：来自固溶体的组分的溶解所需要的能量低于来自晶体或微晶固相的组分的溶解所需要的能量。然而，如果药物在消化道中吸收较慢，从固溶体中释放的药物可导致在胃肠道的水流体中形成高度过饱和和沉淀。

[0008] 存在研制用于 HIV 蛋白抑制剂的改善的口服固体剂型的持续的需要，该固体剂型应具有适宜的口服生物利用度和稳定性，并且不需要高载体容积。

[0009] 本发明提供了一种固体药物剂型，其包括至少一种 HIV 蛋白酶抑制剂在至少一种可药用水溶性聚合物和至少一种可药用表面活性剂中的固体分散体。在一个实施方案中，可药用水溶性聚合物的玻璃转化温度 (T_g) 为至少约 50°C。

[0010] 术语“固体分散体”定义为包含至少两种组分的固态（相对于液态和气态）体系，其中一种组分均匀地分散于另外一种或多种组分中。例如，活性成分或活性成分的组合分散于包含可药用水溶性聚合物和可药用表面活性剂的基质中。术语“固体分散体”包括一个相分散于另一个相中的具有小颗粒的系统，颗粒的直径一般小于 1 μm。当组分的所述分散体是各处化学和物理上一致或均匀的或由一个相组成（如热力学所定义）的系统时，这样的固体分散体称作“固溶体”或“玻璃态溶液”。玻璃态溶液是均匀的玻璃态系统，其中溶质溶于玻璃态溶剂中。HIV 蛋白酶抑制剂的玻璃态溶液和固溶体是优选的物理系统。这些系统不包含任何大量的晶体态或微晶体态的活性成分，其通过热分析 (DSC) 或 X-射线衍射

分析 (WAXS) 证实。

[0011] 在本发明的一个实施方案中, 药物剂型包含占剂型总重量约 5 至约 30% (优选占剂型总重量约 10 至约 25%) 的 HIV 蛋白酶抑制剂或 HIV 蛋白酶抑制剂的组合、占剂型总重量约 50 至约 85% (优选占剂型总重量约 60 至约 80%) 的水溶性聚合物 (或这些聚合物的任意组合)、占剂型总重量约 2 至约 20% (优选占剂型总重量约 3 至约 15%) 的表面活性剂 (或表面活性剂的组合) 和占剂型总重量约 0 至约 15% 的添加剂。

[0012] 适宜用于本发明的 HIV 蛋白酶抑制性化合物包括, 但不限于:

[0013] (2S, 3S, 5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-异丙基-4-噻唑基)甲基)氨基)羰基)-L-缬氨酰基)氨基)-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基-羰基)-氨基)-氨基-1,6-二苯基-3-羟基己烷 (利托那韦);

[0014] (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-二甲基苯氧基乙酰基)氨基-3-羟基-5-[2S-(1-四氢-嘧啶-2-酮基)-3-甲基丁酰基]-氨基-1,6-二苯基己烷 (ABT-378; 洛匹那韦);

[0015] N-(2(R)-羟基-1(S)-茛满基)-2(R)-苯基甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-(3-吡啶基甲基)-2(S)-N'-(叔丁基甲酰氨基)-哌嗪基))-戊酰胺 (印地那韦);

[0016] N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰基]氨基]丁基]-4aS, 8aS)-异喹啉-3(S)-甲酰胺 (沙奎那韦);

[0017] 5(S)-Boc-氨基-4(S)-羟基-6-苯基-2(R)-苯基甲基己酰基-(L)-Val-(L)-Phe-吗啉-4-基酰胺;

[0018] 1-萘氧基乙酰基-β-甲硫基-Ala-(2S, 3S)-3-氨基-2-羟基-4-丁酰基-1,3-噻唑烷-4-叔丁基酰胺;

[0019] 5-异喹啉氧基乙酰基-β-甲硫基-Ala-(2S, 3S)-3-氨基-2-羟基-4-丁酰基-1,3-噻唑烷-4-叔丁基酰胺;

[0020] [1S-[1R-(R-), 2S*]]-N¹[3-[[[(1,1-二甲基乙基)氨基]羰基](2-甲基丙基)氨基]-2-羟基-1-(苯基甲基)丙基]-2-[(2-喹啉基羰基)氨基]-丁二酰胺;

[0021] 安瑞那韦 (VX-478); DMP-323; DMP-450; AG1343 (奈非那韦);

[0022] 阿扎那韦 (BMS232, 632);

[0023] 替拉那韦;

[0024] 帕利那韦;

[0025] TMC-114;

[0026] R0033-4649;

[0027] 福沙那韦 (GW433908);

[0028] P-1946;

[0029] BMS186, 318; SC-55389a; BILA1096BS; 和 U-140690 或它们的组合。

[0030] 在一个实施方案中, 利托那韦 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) 是一种可配制成本发明剂型的 HIV 蛋白酶抑制剂。该化合物和其它化合物以及它们的制备方法公开于美国专利 5, 542, 206 和 5, 648, 497 中, 将其公开的内容在此引入作为参考。在另一个实施方案中, 本发明提供一种其中所述 HIV 蛋白酶抑制剂是利托那韦或利托那韦与至少一种其它 HIV 抑制剂的组合的剂型, 所述剂型在狗中显示的利托那韦血浆浓度的剂量调节的 AUC 为至少约 9 μg·h/ml/100mg。

[0031] 在另一个实施方案中,洛匹那韦 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) 是一种可配制成本发明剂型的 HIV 蛋白酶抑制剂。该化合物和其它化合物以及它们的制备方法公开于美国专利申请 5,914,332 中,将其公开的内容在此引入作为参考。在另一个实施方案中,本发明提供一种其中所述 HIV 蛋白酶抑制剂是洛匹那韦或洛匹那韦与至少一种其它 HIV 抑制剂的组合的剂型,所述剂型在狗中显示的洛匹那韦血浆浓度的剂量调节的 AUC 为至少约 $20 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$ (优选至少约 $22.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$, 最优选为至少约 $35 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$)。

[0032] 在另一个实施方案中,那非那韦甲磺酸盐 (由位于 La Jolla, CA 的 Agouron Pharmaceuticals, Inc. 以商品名 Viracept 销售) 是一种可配制成本发明剂型的 HIV 蛋白酶抑制剂。

[0033] 本发明制剂显示了以可达到高 AUC、可达到高 C_{max} (最大血浆浓度) 和低 T_{max} (到达最大血浆浓度的时间) 为特征的释放和吸收特性。

[0034] 在另一个实施方案中,本发明提供了其中所述 HIV 蛋白酶抑制剂是利托那韦和洛匹那韦的组合物的剂型,所述剂型在狗中显示的利托那韦血浆浓度的剂量调节的 AUC 为至少约 $9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$, 显示的洛匹那韦血浆浓度的剂量调节的 AUC 为至少约 $20 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$ (优选至少约 $22.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$, 最优选至少约 $35 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$)。

[0035] 术语“AUC”是指“曲线下面积”,使用其常规含义,即,如从 0 至 24 小时的血浆浓度-时间曲线下的面积,其中已经对非禁食状态下的狗 (小猎犬) 口服施用本发明的剂型。“非禁食状态”是指在试验前和整个试验期间,狗接受营养平衡的每日定量配给食物。AUC 具有浓度乘以时间的单位。一旦确定了试验浓度-时间点,即可方便的计算 AUC,例如通过计算机程序或通过梯形法计算。本文所有的 AUC 数据都剂量调节至 100mg 剂量水平。为了本文的目的,在剂量范围内测量 AUC,其中 AUC 随剂量成比例增加。给狗分别施用 50mg 利托那韦或 200mg 洛匹那韦,被视作适于测定本文使用的 AUC 值。

[0036] 根据本发明的剂型,其特征在于良好的稳定性和尤其是对活性成分的再结晶或分解作用显示了高抵抗性。因此,在 40°C 和 75% 湿度下保存 6 周 (例如当保存于不含干燥剂的高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶中) 后,根据本发明的剂型通常不显示任何结晶迹象 (如通过 DSC 或 WAXS 分析证明),并包含最初活性成分含量的至少约 98% (如通过 HPLC 分析证明)。

[0037] 如本文所用的术语“可药用表面活性剂”是指可药用非离子性表面活性剂。在一个实施方案中,剂型包含至少一种亲水亲油平衡 (HLB) 值为约 4 至约 10, 优选约 7 至约 9 的表面活性剂。HLB 系统 (Fiedler, H. B., Encyclopedia of Excipients, 5th ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) 是表面活性剂的数值属性,亲脂性物质获得低 HLB 值,而亲水性物质获得高 HLB 值。具有 HLB 值约 4 至约 10 的表面活性剂适宜用于本发明,其包括,例如,但不限于:

[0038] 聚氧乙烯烷基醚类,例如聚氧乙烯 (3) 月桂基醚、聚氧乙烯 (5) 鲸蜡基醚、聚氧乙烯 (2) 硬脂基醚、聚氧乙烯 (5) 硬脂基醚;聚氧乙烯烷基芳基醚类,例如聚氧乙烯 (2) 壬基苯基醚、聚氧乙烯 (3) 壬基苯基醚、聚氧乙烯 (4) 壬基苯基醚、聚氧乙烯 (3) 辛基苯基醚;

[0039] 聚乙二醇脂肪酸酯类,例如 PEG-200 单月桂酸酯、PEG-200 二月桂酸酯、PEG-300 二月桂酸酯、PEG-400 二月桂酸酯、PEG-300 二硬脂酸酯、PEG-300 二油酸酯;

[0040] 亚烷基二醇脂肪酸单酯,例如丙二醇单月桂酸酯 (Lauroglycol®);

[0041] 蔗糖脂肪酸酯类,例如蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖二月桂酸酯;或

[0042] 脱水山梨醇脂肪酸单酯类,例如脱水山梨醇单月桂酸酯(Span®20)、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯(Span®40)或脱水山梨醇硬脂酸酯,或

[0043] 一种或多种它们的混合物。

[0044] 优选脱水山梨醇单脂肪酸酯,特别优选脱水山梨醇单月桂酸酯和脱水山梨醇单棕榈酸酯。

[0045] 除了HLB值为约4至约10的表面活性剂,剂型可包含另外的可药用表面活性剂例如聚氧乙烯蓖麻油衍生物类,例如聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯或聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor®EL;BASF Corp.)或聚氧乙烯甘油羟基硬脂酸酯例如聚乙二醇40氢化蓖麻油(Cremophor® RH 40)或聚乙二醇60氢化蓖麻油(Cremophor® RH 60);或环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物,也称为聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物或聚氧乙烯聚丙二醇,例如Poloxamer®124、

Poloxamer®188、Poloxamer®237、Poloxamer®388、Poloxamer®407 (BASF Wyandotte Corp.);或聚氧乙烯(20)脱水山梨醇的单脂肪酸酯,例如聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯(Tween®80)、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单硬脂酸酯(Tween®60)、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单棕榈酸酯(Tween®40)、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯(Tween®20)。

[0046] 当使用这些另外的表面活性剂时,HLB值为约4至约10的表面活性剂一般占所用表面活性剂总重量的至少约50%重量,优选至少约60%重量。

[0047] 本发明所使用的水溶性聚合物具有至少50°C,优选至少约60°C,最优选约80°C至约180°C的T_g。有机聚合物的T_g值的测量方法描述于“Introduction to Physical Polymer Science”第二版,L.H.Sperling主编,John Wiley&Sons, Inc.于1992年出版。T_g值可计算为由组成聚合物的每一单独单体衍生的均聚物的T_g值的加权和,即:T_g = Σ W_iX_i,其中W是单体i在有机聚合物中重量百分比,X是由单体i衍生的均聚物的T_g值。均聚物的T_g值可得自“聚合物手册(PolymerHandbook)”第二版,J.Brandrup和E.H.Immergut主编,John Wiley&Sons, Inc.于1975年出版。

[0048] 具有如上定义的T_g的水溶性聚合物允许用于固体分散体的制备,该固体分散体具有机械稳定性,以及在正常温度范围内充分的温度稳定性,以使固体分散体无需进一步处理就可用作剂型,或只需少量的压片助剂即可压制成片剂。

[0049] 包含于剂型中的水溶性聚合物是这样的聚合物,当于20°C以2% (w/v) 溶于水溶液时,其优选具有约1至约5000mPa. s,更优选约1至700mPa. s.,最优选约5至约100mPa. s的表观粘度。适宜用于本发明的水溶性聚合物包括,但不限于:

[0050] N-乙烯基内酰胺类的均聚物和共聚物,尤其是N-乙烯基吡咯烷酮的均聚物和共聚物,例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、N-乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯或丙酸乙烯酯的共聚物,

[0051] 纤维素酯类和纤维素醚类,尤其是甲基纤维素和乙基纤维素,羟烷基纤维素类,尤其是羟丙基纤维素,羟烷基烷基纤维素类,尤其是羟丙甲基纤维素,邻苯二甲酸纤维素酯类

或琥珀酸纤维素酯类,尤其是邻苯二甲酸醋酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素,琥珀酸羟丙甲基纤维素或醋酸琥珀酸羟丙甲基纤维素;

[0052] 高分子聚氧化乙烯类,例如聚氧化乙烯和聚氧化丙烯以及环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物,

[0053] 聚丙烯酸酯类和聚甲基丙烯酸酯类,例如甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酚甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸 2-二甲氨基乙酯共聚物、聚(丙烯酸羟烷基酯)、聚(甲基丙烯酸羟烷基酯),

[0054] 聚丙烯酰胺类,

[0055] 醋酸乙烯酯聚合物类,例如乙酸乙烯酯和丁烯酸的共聚物,部分水解的聚醋酸乙烯酯(也称作部分皂化的“聚乙烯醇”),

[0056] 聚乙烯醇,

[0057] 寡糖和多糖类,例如角叉菜胶、半乳甘露聚糖和黄原胶,或它们的一种或多种的混合物。

[0058] 当中,优选 N-乙烯基吡咯烷酮的均聚物和共聚物,尤其是 N-乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物。特别优选的聚合物是以共聚物重量计约 60% 的 N-乙烯基吡咯烷酮和以共聚物重量计约 40% 的醋酸乙烯酯的共聚物。

[0059] 本发明的剂型可包含至少一种常规的添加剂,例如流动调节剂、润滑剂、增量剂(填充剂)和崩解剂。一般而言,添加剂占剂型重量的约 0.01-15% 重量。

[0060] 根据本发明,可使用多种方法制备固体剂型。这些方法包括制备在水溶性聚合物和表面活性剂的基质中的 HIV 蛋白酶抑制剂或 HIV 蛋白酶抑制剂的组合的固溶体,以及成形为所需要的片剂形式。另外,固溶体产品可再细分为颗粒,例如通过研磨或碾磨,以及将颗粒再压制成片。

[0061] 现有的制备固溶体的多种方法包括熔化挤出、喷雾干燥和蒸发溶液,优选熔化挤出。

[0062] 熔化挤出方法包含的步骤有制备 HIV 蛋白酶抑制剂或 HIV 蛋白酶抑制剂的组合、水溶性聚合物和表面活性剂的均匀熔化物,和冷却熔化物直至其固化。“熔化”是指转化为液体或似橡胶状态,其中可能一种组分均匀包埋于其它组分中。一般,一种组分熔化,其它组分溶于熔化物中,因而形成溶液。熔化通常涉及加热高于水溶性聚合物的软化点。熔化物的制备可通过多种方法来发生。在熔化物形成之前、形成期间或形成之后可进行组分的混合。例如,首先进行组分的混合,然后熔化或同时混合和熔化。通常,熔化是均匀的以有效的分散活性成分。而且,也可以先熔化水溶性聚合物然后混合和匀化活性成分。

[0063] 通常,熔化温度为约 70 至约 250 °C,优选约 80 至约 180 °C,最优选约 100 至约 140 °C。

[0064] 活性成分可以其自身形式来使用,或以在适宜溶剂中的溶液或分散体来使用,适宜的溶剂例如醇类、脂族烃类或酯类。可使用的另一种溶剂是液体二氧化碳。在制备熔化物时除去溶剂,例如蒸发。

[0065] 熔化物中可包含多种添加剂,例如流动调节剂如胶态二氧化硅、润滑剂、填充剂、崩解剂、增塑剂、稳定剂例如抗氧剂、光稳定剂、自由基清除剂、对抗微生物攻击的稳定剂。

[0066] 熔化和/或混合可在用于该目的的常规装置中进行。特别适合的是挤压机和捏和

机。适宜的挤压机包括单螺杆挤压机、啮合螺杆挤压机或其它多螺杆挤压机，优选双螺杆挤压机，其可以顺转或逆转，并任选地装有捏和盘。应当理解，工作温度也将由挤压机类型或所使用的挤压机的构造类型来决定。在挤压机中组分的熔化、混合和溶解所需要的部分能量可通过加热元件来提供。然而，挤压机中材料的摩擦和剪切也可给混合物提供大量的能量，并帮助组分均匀熔化物的形成。

[0067] 熔化程度从糊状到粘稠状。挤出物的成型通常是通过在它们的表面带有两个能相互匹配的凹陷的反旋转滚筒的压延机来进行的。宽范围的片剂形式可通过使用带有不同凹陷形式的滚筒来获得。另外，在固化前（热切）或固化后（冷切）挤出物可切成块。

[0068] 任选地，所得固溶体产品是碾磨或研磨成颗粒。然后颗粒可被压缩。压缩是指包含颗粒的粉末在高压下变得稠密以获得具有低孔隙率的致密物（例如片剂）的过程。粉末的压缩通常是在压片机中进行，更具体的是在两移动冲头之间的钢冲模中进行。当本发明的固体剂型包含多于一种的 HIV 蛋白酶抑制剂的组合（或 HIV 蛋白酶抑制剂与一种或多种其它活性成分的组合）时，分别制备单独活性成分的固溶体产品，并在压制前混合碾磨或研磨的产品当然是可能的。

[0069] 优选地，在压制颗粒中使用的至少一种添加剂选自流动调节剂、崩解剂、增量剂（填充剂）和润滑剂。崩解剂促进压制物在胃中快速崩解，并保持释放出的颗粒彼此分隔。适宜的崩解剂是交联聚合物，例如交联聚乙烯吡咯烷酮和交联羧甲基纤维素钠。适宜的增量剂（也称作“填充剂”）选自乳糖、磷酸氢钙、微晶纤维素(Avicell®)、硅酸盐，尤其是二氧化硅、氧化镁、滑石粉、马铃薯淀粉或玉米淀粉、异麦芽糖(isomalt)、聚乙烯醇。适宜的流动调节剂选自高分散性二氧化硅(Avicell®)和动物或植物脂肪或蜡。

[0070] 在压制颗粒中优选使用润滑剂。适宜的润滑剂选自聚乙二醇（例如分子量为 1000 至 6000）、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂基富马酸钠等。

[0071] 可使用多种其它添加剂，例如染料如偶氮染料、有机或无机颜料如氧化铝或二氧化钛、或天然来源的染料；稳定剂例如抗氧剂、光稳定剂、自由基清除剂、对抗微生物攻击的稳定剂。

[0072] 本发明的剂型可以以包含几层的剂型来提供，例如层压片或多层片。它们可处于开放或封闭的形式。“封闭剂型”是指其中一层完全被至少一层其它层包围的剂型。多层剂型其优点在于可加工互不相容的两种活性组分，或者可控制活性成分的释放特性。例如，其使得通过在外层中的一层包含的活性成分来提供最初剂量，和在内层包含的活性成分的来提供维持剂量成为可能。多层片类型可通过压制两层或更多层颗粒来产生。另外，多层剂型可通过已知的“共挤出”的方法来制备。实质上，该方法包括如上面所解释的至少两种不同熔化物组合物的制备，以及将这些熔化物置于联合共挤出冲模中。共挤出冲模的形状取决于所要的药物形状。例如，具有平坦模隙的冲模（称作槽冲模）和具有环状裂缝的冲模是适宜的。

[0073] 为了便于哺乳动物摄取这样的剂型，赋予剂型以适宜的形状是有利的。因此可方便吞咽的大片剂在形状上优选伸长型(elongated)的而不是圆形。

[0074] 片剂上的膜包衣还有助于可吞咽的舒适性。膜包衣也可改善味道和提供精致的外观。如果需要，膜包衣可以是肠溶包衣。膜包衣通常包含聚合成膜材料，例如羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素和丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯共聚物。除成膜聚合物外，膜包衣还可包含增

塑剂如聚乙二醇、表面活性剂例如Tween®类型,以及任选的颜料例如二氧化钛或铁氧化物。膜包衣也可包含作为抗粘剂的滑石粉。膜包衣占剂型重量的小于约5%。

[0075] 如本领域技术人员所公知的,给药的准确剂量和频率取决于具体患者受治疗的具体病症、年龄、体重和一般身体情况,和个体服用的其它药物。

[0076] 下面的表 1 显示了用于联合给药利托那韦 / 洛匹那韦的本发明的示范性组合物,数值为重量%。

[0077] 表 1

[0078]

利托那韦	总共 18-22.5	4.17	4.17
洛匹那韦		16.67	16.67
共聚维酮(Copovidone) (N-乙烯吡咯烷酮/醋酸乙 烯酯共聚物 60:40)	65-75	71.16	70.12
Span20 (脱水山梨醇单月 桂酸酯)	4-10	7.0	5.02
Crephor RH40 (聚氧乙 烯甘油羟基硬脂酸酯)	0-10	-	3.02
胶态二氧化硅	0-3	1.0	1.0

[0079]

[0080] 下面的表 2 显示了仅给药利托那韦的本发明的示范性组合物,数值为重量%。

[0081]

利托那韦	18-22.5	20.8
洛匹那韦	-	-
共聚维酮(N-乙烯吡咯烷酮/醋酸乙 烯酯共聚物 60:40)	60-75	63.15
Span20 (脱水山梨醇单月桂酸酯)	总共 5-15	-
Crephor RH40 (聚氧乙 烯甘油羟基硬脂酸酯)		10.00
PEG 6000	0-8	5.00
胶态二氧化硅	0-3	1.04

[0082] 上面的组合物通过熔融挤出法来制备。所得挤出物可以原形式使用,或碾磨并压片,优选使用适宜的压片辅助剂例如硬脂基富马酸钠、胶态二氧化硅、乳糖、异麦芽糖、硅酸钙和硬脂酸镁、纤维素或磷酸氢钙。

[0083] 下述的非限制性实施例将进一步阐述本发明。

[0084] 口服生物利用度研究的实验设计

[0085] 狗(小猎犬,混合性别、体重约 10kg)接受含 27%脂肪的平衡饮食,并允许自由饮水。在给药前约 30 分钟,每只狗皮下给药 100 μ g/kg 剂量的组胺。每只狗给药的单剂量相

应分别为约 200mg 洛匹那韦、约 50mg 利托那韦、或约 200mg 洛匹那韦和约 50mg 利托那韦。接着给予约 10 毫升水。在给药前和给药后 0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、10、12 和 24 小时后采集血样。血浆通过离心分离红细胞并冷冻(-30℃)至分析。血浆样品经液-液萃取后,用带有低波长 UV 检测器的反相 HPLC 来测定 HIV 蛋白酶抑制剂的浓度。在整个研究期间,通过梯形法计算曲线下面积 (AUC)。根据含有 8 只狗的组来评估每种剂型,报告值为每组狗的平均值。

[0086] 对比实施例

[0087] 混合共聚维酮 (N- 乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物 60 : 40, 78.17 重量份) 与利托那韦 (4.16 重量份)、洛匹那韦 (16.67 重量份) 和胶态二氧化硅 (以重量计 1.0 份)。然后将粉末状混合物进料入速度为 2.0kg/h、熔融温度为 133℃ 的双螺杆挤压机中 (螺杆直径 18mm)。将澄清、全透明的熔化物进料入带有在其表面具有相互匹配的空腔的两个反旋转滚筒的压延机中。因而得到 1080mg 片剂。DSC 和 WAXS 分析没有显示出在制剂中存在任何晶型药物原料的证据。

[0088] 在狗中利托那韦的剂量调节的 AUC 是 0.52 μ g·h/ml/100mg, 洛匹那韦的是 4.54 μ g·h/ml/100mg。该实施例显示未添加表面活性剂的 HIV 蛋白酶抑制剂的固溶体获得极低生物利用度。

[0089] 实施例 1

[0090] 在 Diosna 高剪切混合机中,将共聚维酮 (N- 乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物 60 : 40, 68.17 重量份) 与 Cremophor RH40 (聚氧乙烯甘油羟基硬脂酸酯, 10.00 重量份) 混合。所得颗粒与利托那韦 (4.17 重量份)、洛匹那韦 (16.67 重量份) 和胶态二氧化硅 (1.00 重量份) 混合。然后将粉末状混合物进料入速度为 2.3kg/h、熔融温度为 126℃ 的 Leistritz Micro18 双螺杆挤压机中。将挤出物切成块并允许其固化。使用高抗冲万能研磨机研磨挤出物的块。研磨过的材料 (86.49 重量份) 在箱式混合器 (bin blender) 中与一水合乳糖 (6.00 重量份)、交联 PVP (6.00 重量份)、胶态二氧化硅 (1.00 重量份) 和硬脂酸镁 (0.51 重量份) 混合。粉末状混合物在 Fette E1 型单冲压片机中压制为 1378.0mg 的片剂。然后于 60℃ 在包衣锅中通过喷雾膜包衣用水性分散体 (Opadry, 得自 Colorcon) 对片剂进行膜包衣。

[0091] 在狗中利托那韦的剂量调节的 AUC 是 0.60 μ g·h/ml/100mg, 洛匹那韦的是 7.43 μ g·h/ml/100mg。该实施例显示将表面活性剂引入 HIV 蛋白酶抑制剂的固溶体提高了获得的生物利用度。

[0092] 实施例 2

[0093] 在 Diosna 高剪切混合机中,将共聚维酮 (N- 乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物 60 : 40, 853.8 重量份) 与 Span20 (脱水山梨醇单月桂酸酯, 83.9 重量份) 混合。所得颗粒与利托那韦 (50 重量份)、洛匹那韦 (200 重量份) 和胶态二氧化硅 (12 重量份) 混合。然后将粉末状混合物进料入速度为 2.1kg/h、熔化温度 119℃ 的双螺杆挤压机 (螺杆直径 18mm)。将挤出物进料入带有在其两个表面具有相互匹配的空腔的反旋转滚筒的压延机中。因而得到 1120mg 片剂。

[0094] 在狗中利托那韦的剂量调节的 AUC 是 10.88 μ g·h/ml/100mg, 洛匹那韦的是 51.2 μ g·h/ml/100mg。该实施例显示将具有 4 至 10 的 HLB 值的表面活性剂引入 HIV 蛋白

酶抑制剂的固溶体明显提高了获得的生物利用度。

[0095] 实施例 3

[0096] 尽管如此,重复实施例 2,挤压物被剪切成块并允许固化。使用高抗冲万能研磨机将挤出的块研磨至颗粒大小约 250 μm 。将研磨过的材料在箱式混合器中与硬脂基富马酸钠(12.3 重量份)和胶态二氧化硅(8.0 重量份)混合 20 分钟。将粉末状混合物在三冲旋转压片机中压制。然后于 60 $^{\circ}\text{C}$ 温度下在包衣锅中通过喷雾膜包衣用水性分散体(Opadry)进行片剂的膜包衣。

[0097] 在狗中利托那韦的剂量调节的 AUC 是 14.24 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$,洛匹那韦的是 52.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$ 。

[0098] 实施例 4

[0099] 在 Diosna 高剪切混合机中,将共聚维酮(N- 乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物 60 : 40,841.3 重量份)与 CremophorRH40(聚氧乙烯甘油羟基硬脂酸酯,36.2 重量份)、Span20(脱水山梨醇单月桂酸酯,60.2 重量份)混合。所得颗粒与利托那韦(50 重量份)、洛匹那韦(200 重量份)和胶态二氧化硅(12 重量份)混合。然后将粉末状混合物进料入速度为 2.1kg/h、熔化温度为 114 $^{\circ}\text{C}$ 的双螺杆挤压机(螺杆直径 18mm)。将挤出物进料入带有在其两个表面具有相互匹配的空腔的反旋转滚筒的压延机中。因而得到 1120mg 片剂。

[0100] 在狗中利托那韦的剂量调节的 AUC 是 10.96 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$,洛匹那韦的是 46.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$ 。该实施例显示具有 4 至 10 的 HLB 值的表面活性剂与另一种表面活性剂的组合可成功的使用。

[0101] 实施例 5

[0102] 尽管如此,重复实施例 4,挤压物被剪切成块并允许固化。使用高抗冲万能研磨机将挤出的块研磨至颗粒大小约 250 μm 。研磨过的材料在箱式混合器中与硬脂基富马酸钠(13.9 重量份)、胶态二氧化硅(7.0 重量份)、异麦芽糖 DC100(159.4 重量份)和硅酸钙(7.0 重量份)混合 20 分钟。如实施例 1 所描述的压制混合物并膜包衣。

[0103] 在狗中利托那韦的剂量调节的 AUC 是 10.38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$,洛匹那韦的是 42.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$ 。

[0104] 实施例 6

[0105] 在 Diosna 高剪切混合机中,将共聚维酮(N- 乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物 60 : 40,683.3 重量份)与 Span40(脱水山梨醇单棕榈酸酯,67.2 重量份)混合。所得颗粒与利托那韦(200 重量份)和胶态二氧化硅(9.6 重量份)混合。然后将粉末状混合物进料入速度为 2.1kg/h、熔化温度为 119 $^{\circ}\text{C}$ 的双螺杆挤压机(螺杆直径 18mm)中。挤压物被剪切成块并允许固化。使用高抗冲万能研磨机研磨挤出的块。研磨过的材料在箱式混合器中与硬脂基富马酸钠(7.9 重量份)、胶态二氧化硅(11.3 重量份)、异麦芽糖 DC100(129.1 重量份)和十二烷基硫酸钠(15.6 重量份)混合。如实施例 1 所描述的压制混合物并膜包衣。

[0106] 将相当于 200mg 洛匹那韦的片剂与 50mg 利托那韦一起给药狗。洛匹那韦的剂量调节的 AUC 是 38.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$ 。

[0107] 实施例 7

[0108] 在 Diosna 高剪切混合机中,将共聚维酮(N- 乙烯基吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯共聚物 60 : 40,151.5 重量份)与 Cremophor RH40(24 重量份)和 PEG6000(12 重量份)混合。所

得颗粒与利托那韦（50 重量份）和胶态二氧化硅（2.4 重量份）混合。然后将粉末状混合物进料入双螺杆挤压机并熔融挤出。挤压物被剪切成块并允许固化。使用高抗冲万能研磨机将挤出的块研磨。研磨过的材料在箱式混合器中与胶态二氧化硅（1.4 重量份）、异麦芽糖 DC100（31.9 重量份）和硅酸钙（4.2 重量份）混合。如实施例 1 所描述的压制混合物并膜包衣。

[0109] 在狗中剂量调节的 AUC 是 $9.98 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}/100\text{mg}$ 。