



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105358137 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 24

(21) 申请号 201480028573. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 03. 13

A61K 9/20(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/00(2006. 01)

61/790, 645 2013. 03. 15 US

A61K 31/12(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/025969 2014. 03. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/151547 EN 2014. 09. 25

(71) 申请人 艾其林医药公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 珍妮弗·辛-钟·初 高塔姆·沙阿

阿维纳什·帕德克

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 张英 宫传芝

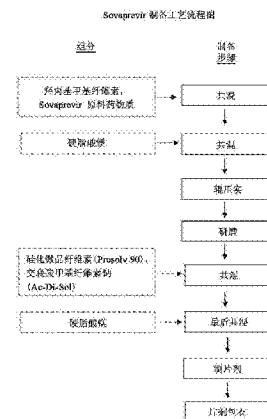
权利要求书2页 说明书12页 附图1页

(54) 发明名称

Sovaprevir 片剂

(57) 摘要

本公开包括含有 Sovaprevir 和选自羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、HPC(羟丙基纤维素)、醋酸琥珀羟丙甲纤维素 (HPMCAS)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、共聚维酮 (PVP-VA)、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物、或前述的任何组合的晶体生长抑制剂的片剂核,其中 Sovaprevir 与晶体生长抑制剂的比率为约 40:60(w/w) 至约 60:40(w/w)。本公开进一步包括膜包衣片剂。本公开还包括用本文中所描述的片剂治疗 HCV 的方法。



1. 一种 Sovaprevir 立即释放组合物, 包含
约 100mg 至约 400mg Sovaprevir 的量的 Sovaprevir ; 其中, 所述组合物提供了
约 150ng · h/ml 至约 2500ng · h/ml 的 AUC_{0-72} ;
约 20ng/ml 至约 750ng/ml 的平均 $C_{最大}$; 以及
约 0.5 至约 5.0h 的平均 $T_{最大}$ 。
2. 根据权利要求 1 所述的 200mg 的 Sovaprevir 的组合物, 提供了
约 300ng · h/ml 至约 700ng · h/ml 的 AUC_{0-72} ;
约 40ng/ml 至约 170ng/ml 的平均 $C_{最大}$; 以及
约 1.5 至约 3.7h 的平均 $T_{最大}$ 。
3. 一种 Sovaprevir 片剂核, 包含
Sovaprevir 和晶体生长抑制剂, 所述晶体生长抑制剂选自羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、
HPC(羟丙基纤维素)、醋酸琥珀羟丙甲纤维素 (HPMCAS)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和共聚
维酮 (PVP-VA)、或上述的任何组合, 其中, Sovaprevir 与所述晶体生长抑制剂的比率为约
40:60(w/w) 至约 60:40(w/w) 。
4. 根据权利要求 3 所述的 Sovaprevir 片剂核, 其中, 所述晶体生长抑制剂是 HPMC, 并
且 Sovaprevir 与晶体生长抑制剂的比率为约 50:50(w/w) 。
5. 根据权利要求 3 所述的 Sovaprevir 片剂核, 其中, 所述晶体生长抑制剂是 HPMC 和第
二晶体生长抑制剂的组合, 并且 Sovaprevir 与晶体生长抑制剂的比率为约 50:50(w/w) 。
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的 Sovaprevir 片剂核, 其中, 所述片剂核还包含
填料、崩解剂和润滑剂。
7. 根据权利要求 6 所述的 Sovaprevir 片剂核, 其中, 所述崩解剂是交联羧甲基纤维素
钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、或上述的组合。
8. 根据权利要求 6 所述的 Sovaprevir 片剂核, 其中, 所述润滑剂是硬脂酸钙、硬脂酸
镁、单硬脂酸甘油酯、山萘酸甘油酯、硬脂酸、矿物油、滑石、或上述的组合。
9. 根据权利要求 8 所述的 Sovaprevir 片剂核, 其中, 所述填料是微晶纤维素、硅化微晶
纤维素、乙基纤维素、乳糖、或上述的组合。
10. 根据权利要求 6 所述的 Sovaprevir 片剂核, 其中, 所述填料是微晶纤维素或硅化微
晶纤维素或它们的组合, 所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠, 并且所述润滑剂是硬脂酸镁。
11. 根据权利要求 10 所述的 Sovaprevir 片剂核, 其中, 所述片剂核包含约 20% 至约
30% (重量%) 的 Sovaprevir、约 20% 至约 30% 的 HPMC、约 40% 至约 60% 的硅化微晶纤
维素、约 1% 至约 10% 的交联羧甲基纤维素钠和约 0.1% 至约 1% 的硬脂酸镁。
12. 一种包衣 Sovaprevir 片剂, 所述片剂包含根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的
Sovaprevir 片剂核和立即释放包衣。
13. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的 Sovaprevir 片剂核, 其中, 根据 USP
36<711>(桨法) 以 75rpm 的速度在 37°C 将所述片剂与 900mL 的在去离子水中 0.5% SLS 组
合之后, 所述片剂核表现出溶出分布, 其中, Sovaprevir 的总量的至少 60% 在 10 分钟之后
释放。
14. 根据权利要求 12 所述的包衣 Sovaprevir 片剂, 其中, 根据 USP 36<711>(桨法) 以
75rpm 的速度在 37°C 将所述片剂与 900mL 的在去离子水中 0.5% SLS 组合之后, 所述片剂核

表现出溶出分布,其中,Sovaprevir 的至少 40%在 10 分钟之后释放。

15. 根据权利要求 13 所述的 Sovaprevir 片剂核,其中,Sovaprevir 的总量的 90%在 30 分钟之后释放。

16. 根据权利要求 12 所述的包衣 Sovaprevir 片剂,其中,根据设定在 75rpm 的 USP 36<711>(浆法)在 37°C 将所述片剂与 900mL 的在去离子水中 0.5% SLS 组合之后,所述片剂表现出溶出分布,其中,Sovaprevir 的总量的至少 70%在 30 分钟之后释放。

17. 根据权利要求 15 所述的 Sovaprevir 片剂核,其中,Sovaprevir 的总量的至少 95%在 60 分钟之后释放。

18. 根据权利要求 16 所述的 Sovaprevir 片剂,其中,Sovaprevir 的至少 90%在 60 分钟之后释放。

(T_{max})。

[0011] 本公开还提供了 Sovaprevir 片剂, 其含有 Sovaprevir 和选自也称为羟丙甲纤维素的羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、醋酸琥珀羟丙甲纤维素 (hypromellose acetate succinate) (HPMCAS)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、共聚维酮 (PVP-VA)、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物、或前述的任何组合的晶体生长抑制剂, 其中 Sovaprevir 与晶体生长抑制剂的比率为约 40:60 (w/w) 至约 60:40 (w/w)。

附图说明

[0012] 图 1. 用于制备 Sovaprevir 片剂的工艺流程图。

具体实施方式

[0013] 片剂组合物

[0014] 已经开发出新型 Sovaprevir 片剂剂型。尽管 Sovaprevir 片剂可以含有一定范围的活性剂, Sovaprevir, 但含有 100mg、200mg、250mg 和 300mg 的 Sovaprevir 的片剂是示例性的。

[0015] 本公开包括 Sovaprevir 制剂, 其中 Sovaprevir 占按重量计约 15% 至约 40% 的片剂核, 并且晶体生长抑制剂占按重量计约 15% 至约 50% 的片剂核。在某些实施方式中, Sovaprevir 占按重量计约 20% 至约 30wt% 的片剂核并且晶体生长抑制剂占按重量计约 20% 至约 35wt% 的片剂核。

[0016] 片剂核的合适赋形剂包括羟丙基甲基纤维素 (HPMC), 如 METHOCEL ES, 作为晶体生长抑制剂, 硅化微晶纤维素 (Prosolv SMCC 90) 作为填料 / 稀释剂, 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol) 作为崩解剂和硬脂酸镁作为润滑剂。Sovaprevir:HPMC 的比率可以为约 10:90 (w/w) 至 90:10 (w/w), 或约 30:70 (w/w) 至约 (70:30), 或约 40:60 (w/w) 至约 60:40 (w/w) 或更具体而言约 50:50 (w/w)。许多其他化合物能够作为有效的 Sovaprevir 晶体生长抑制剂, 包括: 纤维素聚合物 HPC (羟丙基纤维素)、也称为羟丙甲纤维素的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (如羟丙甲纤维素 2910 USP)、HPMCAS (醋酸琥珀羟丙甲纤维素)、合成聚合物、PVP (聚乙烯吡咯烷酮)、PVP-VA (共聚维酮) 和聚甲基丙烯酸酯类聚合物。比率都是以重量百分比提供。Sovaprevir 与晶体生长抑制剂的 30:70w/w 的比率是指 Sovaprevir 的重量是 Sovaprevir 加上晶体生长抑制剂的总重量的 30%。

[0017] 晶体生长抑制剂是用于通过防止药剂的晶体生长而提高药物制剂的稳定性的试剂。相对于并不含晶体生长抑制剂的 Sovaprevir 组合物, 晶体生长抑制剂存在于组合物中的浓度要足以显著降低 Sovaprevir 组合物中的晶体随时间的形成。

[0018] 本公开包括含有润滑剂的片剂核和片剂。例如, 润滑剂可以是硬脂酸、硬脂酸镁、山萘酸甘油酯 (glyceryl behenate)、硬脂酸钙、硬脂基富马酸钠、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、或苯甲酸钠。润滑剂可以存在于片剂核或包衣 (coated) 片剂中的量 (% w/w) 为约 0.1% 至约 2% 或约 0.1% 至约 1.0%, 或约 0.25% 至约 0.5%, 或约 0.375%。硬脂酸镁是示例性的润滑剂。

[0019] 本公开包括含有填料的片剂核和包衣片剂。例如, 填料可以是乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇、右旋糖、葡萄糖、微晶纤维素、淀粉、碳酸钙、磷酸二钙、或碳酸镁。填料可以

存在于片剂核或包衣片剂中的量 (% w/w) 为约 20% 至约 70%, 或约 40% 至约 50%, 或约 44.75%。Prosolv SMCC 90, 一种类型的硅化微晶纤维素, 是示例性的填料。

[0020] 本公开包括含有崩解剂的片剂核和片剂。例如, 崩解剂可以是交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、藻酸、藻酸钠或羧甲基淀粉钠 (羧基乙酸淀粉钠, sodium starch glycolate)。崩解剂可以存在于片剂核或包衣片剂中的量 (% w/w) 为约 1% 至约 20%, 或约 5%。约 5% 的 Ac-Di-Sol 是示例性的崩解剂。

[0021] 本公开包括具有非功能性膜包衣的片剂。

[0022] 本公开包括以下具体实施方式。

[0023] Sovaprevir 立即释放组合物, 含有约 100mg 至约 400mg Sovaprevir 的量的 Sovaprevir; 其中组合物提供约 150ng·h/ml 至约 2500ng·h/ml 的 AUC_{0-72} ; 约 20ng/ml 至约 750ng/ml 的平均 $C_{最大}$; 和约 0.5 至约 5.0h 的平均 $T_{最大}$ 。

[0024] 200mg 的 Sovaprevir 的组合物提供了约 300ng·h/ml 至约 700ng·h/ml 的 AUC_{0-72} 和约 40ng/ml 至约 170ng/ml 的平均 $C_{最大}$; 和约 1.5 至约 3.7h 的平均 $T_{最大}$ 。

[0025] Sovaprevir 片剂核含有 Sovaprevir 和选自羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、HPC (羟丙基纤维素)、醋酸琥珀羟丙甲纤维素 (HPMCAS)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和共聚维酮 (PVP-VA)、或前述的任何组合的晶体生长抑制剂, 其中 Sovaprevir 与晶体生长抑制剂的比率为约 40:60 (w/w) 至约 60:40 (w/w)。

[0026] 如在任何先前描述的实施方式中的 Sovaprevir 片剂核, 其中晶体生长抑制剂是 HPMC, 并且 Sovaprevir 与晶体生长抑制剂的比率为约 50:50 (w/w)。

[0027] 如在任何先前描述的实施方式中的 Sovaprevir 片剂核, 其中晶体生长抑制剂是 HPMC 和第二晶体生长抑制剂的组合, 并且 Sovaprevir 与晶体生长抑制剂的比率为约 50:50 (w/w)。

[0028] 如在任何先前描述的实施方式中的 Sovaprevir 片剂核, 其中片剂核还包含填料、崩解剂和润滑剂。

[0029] 在某些实施方式中, 崩解剂是交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、或前述的组合。

[0030] 在某些实施方式中, 润滑剂是硬脂酸钙、硬脂酸镁、单硬脂酸甘油酯、山萘酸甘油酯、硬脂酸、矿物油、滑石、或前述的组合。

[0031] 在某些实施方式中, 填料是微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乙基纤维素、乳糖、或前述的组合。

[0032] 在某些实施方式中, 填料是微晶纤维素或硅化微晶纤维素或其组合, 崩解剂是交联羧甲基纤维素钠, 并且润滑剂是硬脂酸镁。

[0033] Sovaprevir 片剂核, 其中片剂核含有约 20% 至约 30% (重量%) 的 Sovaprevir、约 20% 至约 30% 的 HPMC、约 40% 至约 60% 的硅化微晶纤维素、约 1% 至约 10% 的交联羧甲基纤维素钠和约 0.1% 至约 1% 的硬脂酸镁。

[0034] 包衣 Sovaprevir 片剂含有任何先前实施方式的 Sovaprevir 片剂核和立即释放包衣。

[0035] 任何先前实施方式的 Sovaprevir 片剂核, 其中在将片剂与 900ml 的在去离子水中 0.5% SLS 在 37°C 下根据 USP 36<711>(桨法 (paddle)) 以 75rpm 的速度组合之后, 片剂核

表现出溶出分布 (dissolution profile), 其中至少 60% 的总量的 Sovaprevir 在 10min 之后释放。

[0036] 包衣 Sovaprevir 片剂含有任何先前实施方式的 Sovaprevir 片剂核和立即释放包衣, 其中片剂核在将片剂与 900mL 的在去离子水中 0.5% SLS 在 37°C 下根据 USP 36<711>(浆法) 以 75rpm 的速度组合之后表现出溶出分布, 其中至少 40% 的 Sovaprevir 在 10min 之后释放。

[0037] 任何先前实施方式的 Sovaprevir 片剂核, 其中 90% 的总量的 Sovaprevir 在 30min 之后释放。

[0038] 任何先前实施方式的包衣 Sovaprevir 片剂, 其中片剂在将片剂与 900mL 的在去离子水中 0.5% SLS(的溶液) 在 37°C 下根据设定在 75rpm 的 USP 36<711>(浆法) 组合之后表现出溶出分布, 其中至少 70% 的总量的 Sovaprevir 在 30min 之后释放。

[0039] 任何先前实施方式的 Sovaprevir 片剂核, 其中至少 95% 的总量的 Sovaprevir 在 60min 之后释放。

[0040] 任何先前实施方式的包衣 Sovaprevir 片剂, 其中至少 90% 的 Sovaprevir 在 60min 之后释放。

[0041] 实施方式可以进行组合, 仅只要产生稳定的片剂或片剂核。“任何前述的组合”仅包括导致产生稳定片剂或片剂核的组合。

[0042] 片剂制备

[0043] Sovaprevir 的片剂剂型使用常见的制片剂赋形剂、工艺参数和常规设备。Sovaprevir 片剂使用经由干法造粒如辊压实 (roller compaction) 随后研磨来制备常见共混物。使用了共混 / 研磨和制片剂设备和方法。常见的膜包衣设备和方法用于包衣片剂核。

[0044] Sovaprevir 共混物能够通过各种造粒方法, 包括喷雾干燥、溶剂湿法造粒、水性湿法造粒 (aqueous wet granulation) 和干法造粒使用辊压实来制备, 然而, 使用辊压实的干法造粒有效地产生具有所需堆积密度和流动性能的 Sovaprevir 片剂共混物。

[0045] Sovaprevir 片剂的制备方法通过评价包括以下的共混物和片剂物理性能来优化: 共混物的堆积密度和振实密度测量、流动分析、筛分分析、以及均匀性; 关于片剂核和片剂的重量、厚度、硬度、易碎性、效能、崩解、溶解和含量一致性测试。

[0046] 本公开提供用于制备 Sovaprevir 片剂的方法。在一个实施方式中, 方法包括以下步骤。

[0047] 首先, 将半份羟丙基甲基纤维素进料至共混机, 如 V 型共混机或箱式共混机中, 然后加入 Sovaprevir 并随后加入剩余半份的羟丙基甲基纤维素, 然后共混物料。

[0048] 硬脂酸镁可以经过过筛如通过 20 目筛来打散 (break up) 任何团聚物。过筛的硬脂酸镁加入到含有 Sovaprevir/ 晶体生长抑制剂共混物的共混机中并共混几分钟。Sovaprevir/ 晶体生长抑制剂 / 硬脂酸镁共混物从共混机中排出。

[0049] 共混机排出的物料经过辊压实而形成辊压实的带状物或压实物。然后, 辊压实物料传送通过研磨机, 如振动研磨机、冲击式研磨机、或筛分研磨机。例如, 可以使用配备有 20 目筛的 QUADRO COMIL (Quadro Engineering, 安大略湖 (Ontario), 加拿大)。收集经研磨的物料, 并随后进料到共混机中。加入硅化微晶纤维素 (Prosolv SMCC 90) 和交联羧甲基纤

维生素钠 (Ac-Di-Sol) 并将物料共混。

[0050] 另外的硬脂酸镁可以过筛如通过 20 目筛来打散任何团聚物, 进入共混机中并共混几分钟。

[0051] 共混机的内容物随后排出至适当标记的容器, 其利用聚乙烯袋双衬 (double lined) 并且两个袋层之间具有干燥剂。

[0052] 片剂核随后在旋转片剂压制机上形成。片剂核可以在膜包衣机 (film coater) 中包衣。

[0053] 药代动力学性能

[0054] 将 200mg 单剂量的 Sovaprevir 给予人受试者。这提供约 300ng·h/ml 至约 700ng·h/ml, 或更优选约 400ng·h/ml 至约 600ng·h/ml, 或约 500ng·h/ml 的平均 AUC_{0-72} ; 约 300ng·h/ml 至约 700ng·h/ml, 或更优选约 400ng·h/ml 至约 600ng·h/ml, 或约 500ng·h/ml 的平均 $AUC_{0-\infty}$; 约 40ng/ml 至约 170ng/ml, 或更优选约 80ng/ml 至约 140ng/ml, 或约 110ng/ml 的平均 $C_{\text{最大}}$; 和约 1.5 至约 3.7h, 或更优选约 2.1 至约 3.1h, 或约 2.6h 的平均 $T_{\text{最大}}$ 。

[0055] 实施例

[0056] 一般分析方法

[0057] 单元剂量的分析测试和一致性 (HPLC)

[0058] Sovaprevir 片剂的含量一致性采用通过 254nm 处的紫外吸光度检测经由反相色谱法进行测定。流动相是 0.01M 磷酸盐缓冲液, pH 3.0, 并实施采用乙腈梯度洗脱。HPLC 柱是 Waters Symmetry Shield RP18, 4.6×150mm, 3.5 μm, 或等效柱。柱温为 30°C 并且样品温度为环境温度 (25°C)。流量为 0.75-1.0mL/min, 以及注射量为 10 μL。Sovaprevir 含量采用外标法测定。

[0059] 溶出 (USP<711>)

[0060] 方法 USP 34 <711> 或 USP 36 <711> 用于确定 Sovaprevir 片剂的溶出特性。溶出测试在 900mL 的去离子水中 0.5% SLS (月桂基硫酸钠) 在 37°C 下使用设置在 75rpm 的 USP 装置 2 (桨法) 进行。样品通过使用 Phenomenex Luna C18 (2), 5 μm, 4.6×150mm 柱, 流动相 25:75 磷酸盐缓冲液: 甲醇以流量 1.2mL/min 的 HPLC 定量。UV 检测波长 225nm。

[0061] 实施例 1. Sovaprevir 片剂组合物

[0062] Sovaprevir 片剂核的三种剂量强度举例而言为 100mg、200mg 和 250mg。100mg 片剂核尺寸是 7/16 英寸的标准圆形凹面体 (standard round concave), 并且理论重量为 400mg。200mg 片剂核尺寸是 9/16 英寸标准圆形凹面体, 并且理论重量 800mg。200mg 改性椭圆形片剂核, 0.34 英寸 × 0.70 英寸, 也包括在内。250mg 片剂核是 0.3652 英寸 × 0.7480 英寸的改性椭圆形片剂核, 理论重量是 1000mg。300mg 片剂核为尺寸为 0.3990 英寸 × 0.7550 英寸的改性椭圆形片剂核。所有尺寸是指加工尺寸 (tooling size), 成品片剂核的实际尺寸可能略有不同。所有的片剂核是杂色的灰白色到黄色外观。100mg、200mg 和 250mg 片剂的配方是相同的。使用常见的共混物通过采用合适的填充重量制备 100、200 和 250mg 强度片剂。

[0063] 100mg、200mg 和 250mg 片剂核的组成列于表 1 中。

[0064]

组分	功能	量 (%)	重量/片剂 (mg)		
			100 mg 片剂	200 mg 片剂	250 mg 片剂
Sovaprevir	活性成分	25.0	100.0	200.0	250.0
羟丙甲纤维素 2910 (Methocel E5) USP	晶体生长抑制剂	24.875	99.5	199.0	248.75
硅化微晶纤维素 (ProSolv SMCC90) USP, EP	填料	44.75	179.0	358.0	447.5
交联羧甲基纤维素钠 (Ac-DiSol) NF, EP	崩解剂	5.00	20.0	40.0	50.0
硬脂酸镁 Non-Bovine	润滑剂	0.375	1.5	3.0	3.75
总计		100.00	400.00	800.00	1000.00

[0065] 实施例 2: 替代片剂配方

[0066] 片剂配方的另一实施例提供于表 2。该配方针对 100mg、200mg 和 250mg 片剂示出。

[0067]

组分	功能	量 (%)	重量/片剂 (mg)		
			100 mg 片剂	200 mg 片剂	250 mg 片剂
Sovaprevir	活性成分	25.0	100.0	200.0	250.0
羟丙甲纤维素 2910 (Methocel E5) USP	晶体生长抑制剂	25.0	100.0	200.0	250.0
微晶纤维素 (Avicel PH 102) NF, EP, JP	填料	45.0	180.0	360.0	450.0
羧甲基淀粉钠 (Explotab) NF, EP	崩解剂	4.6	18.4	36.8	46.0
硬脂酸镁 Non-Bovine	润滑剂	0.4	1.6	3.2	4.0
总计		100.00	400.00	800.00	1000.00

[0068] 实施例 3. 膜包衣片剂

[0069] 表 1 和 2 中的片剂核可以是膜包衣的。这些包衣片剂的实施例在表 3 中示出。该实施例使用包衣 Opadry White 85F18422, 但其他包衣可以替换。

[0070]

组分	重量/片剂 (mg)		
	100 mg 片剂	200 mg 片剂	250 mg 片剂
片剂核	400.0	800.0	1000.0
膜包衣 (Opadry White 85F18422)	12.0	24.0	30.0
总片剂	412.0	824.0	1030.0

[0071] 实施例 4. 人的 Sovaprevir 药代动力学参数

[0072] 表 4 中所示的药代动力学参数在给予单个 Sovaprevir 片剂剂量之后在人体内进行测定。

[0073]

剂量		C _{最大} (ng/mL)	T _{最大} (h)	AUC(0-72) (ng•h/mL)	AUC(0-∞) (ng•h/mL)
200 mg	平均	109	2.61	489.9	500.0
	SD	62.1	1.08	190.0	192.4
	%CV	57	41	38	38
	N	23	23	23	23
250 mg	平均	172	3.40	735.6	748.8
	SD	124	1.41	380.3	386.9
	%CV	72	41	51	51
	N	23	23	23	23
300 mg	平均	333	3.39	1301	1314
	SD	199	0.782	779.0	785.4
	%CV	59	23	59	59
	N	23	23	23	23
100 mg (进食的)	平均	61.9	4.20	220	228
	SD	24.3	0.837	67.3	73.3
	%CV	39.3	19.9	30.7	32.1
	N	23	23	23	23
100 mg	平均	67.2	1.58	288	302

[0074]

剂量		C _{最大} (ng/mL)	T _{最大} (h)	AUC(0-72) (ng•h/mL)	AUC(0-∞) (ng•h/mL)
(禁食的)	SD	55.4	1.28	181	182
	%CV	82.5	80.9	62.9	60.4
	N	23	23	23	23

[0075] 实施例 5. 包衣的 250mg 片剂

[0076] 纯净水 USP/EP(660g) 称重于不锈钢容器中并以产生涡旋的适当速度混合。将 Opadry White 85F18422(90.0g) 加入到搅拌的水中并且将所获得的悬浮液混合 1 小时。Compulab 24 包衣机进料悬浮液并调节喷雾。具有 15 英寸盘的 Compulab 24 包衣机然后进料 250mg Sovaprevir 片剂 (1500g) 并且盘速度设定为 21rpm。气流和热打开以达到 50℃ 的排气温度。片剂然后采用 Compulab 24 包衣机包衣。在此工艺期间移出片剂, 以检查外观和重量增益。当包衣完成时, 热关闭并且片剂允许干燥至少 5min。平均未包衣片剂重量为 1.0674g; 平均包衣片剂重量为 1.0956g; 平均%重量增益为 2.64%。

[0077] 实施例 6. 包衣的 300mg 片剂

[0078] 纯净水 USP/EP(1100g) 称重于不锈钢容器中并以产生涡旋的适当速度混合。将 Opadry White 03K18416(150.0g) 加入到搅拌的水中并且将所获得的悬浮液混合 1 小时。Compulab 24 包衣机进料悬浮液并调节喷雾。具有 15 英寸盘的 Compulab 24 包衣机然后进料 300mg Sovaprevir 片剂 (1500g) 并且盘速度设定为 15rpm。气流和热打开以达到 48℃ 的排气温度。片剂然后采用 Compulab 24 包衣机包衣。在此工艺期间移出片剂, 以检查外观和重量。当包衣完成时, 热关闭并且片剂允许干燥至少 5min。平均未包衣片剂重量为 1.196g; 平均包衣片剂重量为 1.230g; 平均%重量增益为 2.84%。

[0079] 实施例 7. 包衣的 200mg 片剂

[0080] 纯净水 USP/EP(1100g) 称重于不锈钢容器中并以产生涡旋的适当速度混合。将 Opadry White 03K18416(150.0g) 加入到搅拌的水中并且将所获得的悬浮液混合 1 小时。Compulab 24 包衣机进料悬浮液并调节喷雾。具有 15 英寸盘的 Compulab 24 包衣机然后进料 200mg Sovaprevir 片剂 (1500g) 并且盘速度设定为 12rpm。气流和热打开以达到 48℃ 的排气温度。片剂然后采用 Compulab 24 包衣机包衣。在此工艺期间移出片剂, 以检查外观和重量增益。当包衣完成时, 热关闭并且片剂允许干燥至少 5min。平均未包衣片剂重量为 0.821g; 平均包衣片剂重量为 0.837g; 平均%重量增益为 1.95%。

[0081] 实施例 8. 无定形 Sovaprevir 的稳定性

[0082] 表 5 示出了 Sovaprevir 加上赋形剂在指定的条件下储存指定时间时 Sovaprevir 无定型的稳定性。初始 API 的分析表明其本质上是无定形的。在 Sovaprevir 与 Cremophor 或 Lutrol 127 存储 2 周时就出现结晶物质。在采用 Cremophor 的 2 周后或采用 Lutrol 127 的 4 周后, 杂质水平也增加。在进一步储存时, 持续出现结晶物质。

[0083]

API + 赋形剂	储存时的 温度/RH	对于给定的储存时间的 XRPD 结果/杂质 (HPLC)			
		0 周	2 周	4 周	8 周
1:1 API + Cremophor	40°C/75% RH	A/ 0.095%	X/ 0.31%	X/ 0.42%	X/ 0.30%
1:1 API + Cremophor	25°C/60% RH	A/ 0.095%	X/ 0.16%	X/ 0.16%	X/ NT
1:1 API + Lutrol F127	40°C/75% RH	A/ 0.080%	X/ NT	X/ 0.36%	X/ 0.61%

[0084] A = 物料本质上是无定形的

[0085] X = 所观察到的结晶峰

[0086] NT = 未测试

[0087] 实施例 9. Sovaprevir 片剂的溶出

[0088] 表 6 提供了各种 Sovaprevir 剂型的溶出分布。Sovaprevir 溶出以按重量计的溶出 % 给出。USP 方法 36<711> 用于测定 Sovaprevir 片剂在 0.5% SLS 中于 37°C 下的溶出分布, 除了未包衣的片剂使用 USP 方法 34<711> 测试之外。

[0089]

片剂类型	时间 (min)					
	10	20	30	45	60	75
*100 mg 未包衣的	69.8	89.4	94.8	97.8	99.1	100.1
*200 mg 未包衣的	60.2	85.4	93.0	97.0	98.6	99.8
*200 mg 未包衣的 6 个月储存	67.2	90.1	97.3	100.9	102.2	103.2
200 mg 包衣的 03K	62.9	79.8	86.7	90.7	93.0	94.4
200 mg 包衣的 85F	56.3	75.3	83.9	89.9	92.4	94.6
200 mg 包衣的 85F 6 个月储存	63.2	80.1	85.9	89.6	91.4	93.4
300 mg 包衣的 03K	43.3	64.6	75.5	83.5	87.0	90.8
300 mg 包衣的 85F	40.7	64.8	78.0	86.2	89.6	93.1

[0090] * 使用 USP 34<711> 测试的样品

[0091] 储存的样品在测试之前维持于 25°C /60% RH 持续陈述的时间

[0092] 03K 是指包衣 Opadry White 03K18416。

[0093] 85F 是指包衣 Opadry White 85F18422。

[0094] 实施例 10. 对于 100mg 未包衣的 Sovaprevir 片剂的稳定性结果

[0095] 表 7 中的稳定性数据是针对 25°C 的温度和 60% 相对湿度下储存的 Sovaprevir 片剂。

[0096]

储存时间(月)	0	1	2	3	6	9	12	18	24
HPLC 分析 (%)	102.2	100.8	103.5	99.4	101.1	101.6	101.6	97.6	99.0
杂质 (%)	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4

[0097]

水分 (%)	3.3	3.0	2.7	2.3	2.9	3.5	3.7	3.0	4.0
检测的结晶 API	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0098] ND = 未检测到

[0099] 实施例 11. 200mg 未包衣的 Sovaprevir 片剂的稳定性结果

[0100] 表 8 中的稳定性数据是针对 25°C 的温度和 60% 相对湿度下储存的 Sovaprevir 片剂。

[0101]

储存时间(月)	0	1	2	3	6	9	12	18	24
HPLC 分析 (%)	103.7	103.7	100.9	104.1	104.0	102.2	102.2	99.6	102.9
杂质 (%)	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4
水分 (%)	3.7	3.2	2.7	2.4	2.9	3.5	3.9	3.0	3.9
检测的结晶 API	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0102] ND = 未检测到

[0103] 实施例 12. 200mg Opadry White 包衣的 Sovaprevir 片剂的稳定性结果

[0104] 表 9 中的稳定性数据是针对 25°C 的温度和 60% 相对湿度下储存的 Sovaprevir 片剂。

剂。

[0105]

储存时间 (月)	0	1	3
HPLC 分析 (%)	96.0	95.6	95.5
杂质 (%)	0.3	0.3	0.3
水分 (%)	4.2	3.6	2.9

[0106] 03K 是指包衣 :Opadry White 03K18416

[0107] 实施例 13. 300mg Opadry White 包衣的 Sovaprevir 片剂的稳定性结果

[0108] 表 10 中的稳定性数据是针对 25℃ 的温度和 60% 相对湿度下储存的 Sovaprevir 片剂。

[0109]

储存时间 (月)	0	1	3
HPLC 分析 (%)	92.5	92.0	90.8
杂质 (%)	0.3	0.3	0.3
水分 (%)	4.1	3.7	2.8

[0110] 03K 是指包衣 Opadry White 03K18416

[0111] 实施例 14. 200mg Opadry White 包衣的 Sovaprevir 片剂的稳定性结果

[0112] 表 11 中的稳定性数据是针对 25℃ 的温度和 60% 相对湿度下储存的 Sovaprevir 片剂。

[0113]

储存时间 (月)	0	1	3	6
HPLC 分析 (%)	94.9	94.8	96.2	94.4
杂质 (%)	0.3	0.3	0.3	0.3
水分 (%)	3.3	3.1	4.0	2.1

[0114] 85F 是指包衣 Opadry White 85F18422

[0115] 实施例 15. 300mg Opadry White 包衣的 Sovaprevir 片剂的稳定性结果

[0116] 表 12 中的稳定性数据是针对 25℃ 的温度和 60% 相对湿度下储存的 Sovaprevir 片剂。

[0117]

储存时间 (月)	0	1	3	6
HPLC 分析 (%)	93.4	91.2	93.1	91.9
杂质 (%)	0.3	0.3	0.3	0.3
水分 (%)	3.6	3.0	3.5	2.1

[0118] 85F 是指包衣 Opadry White 85F18422

Sovaprevir 制备工艺流程图

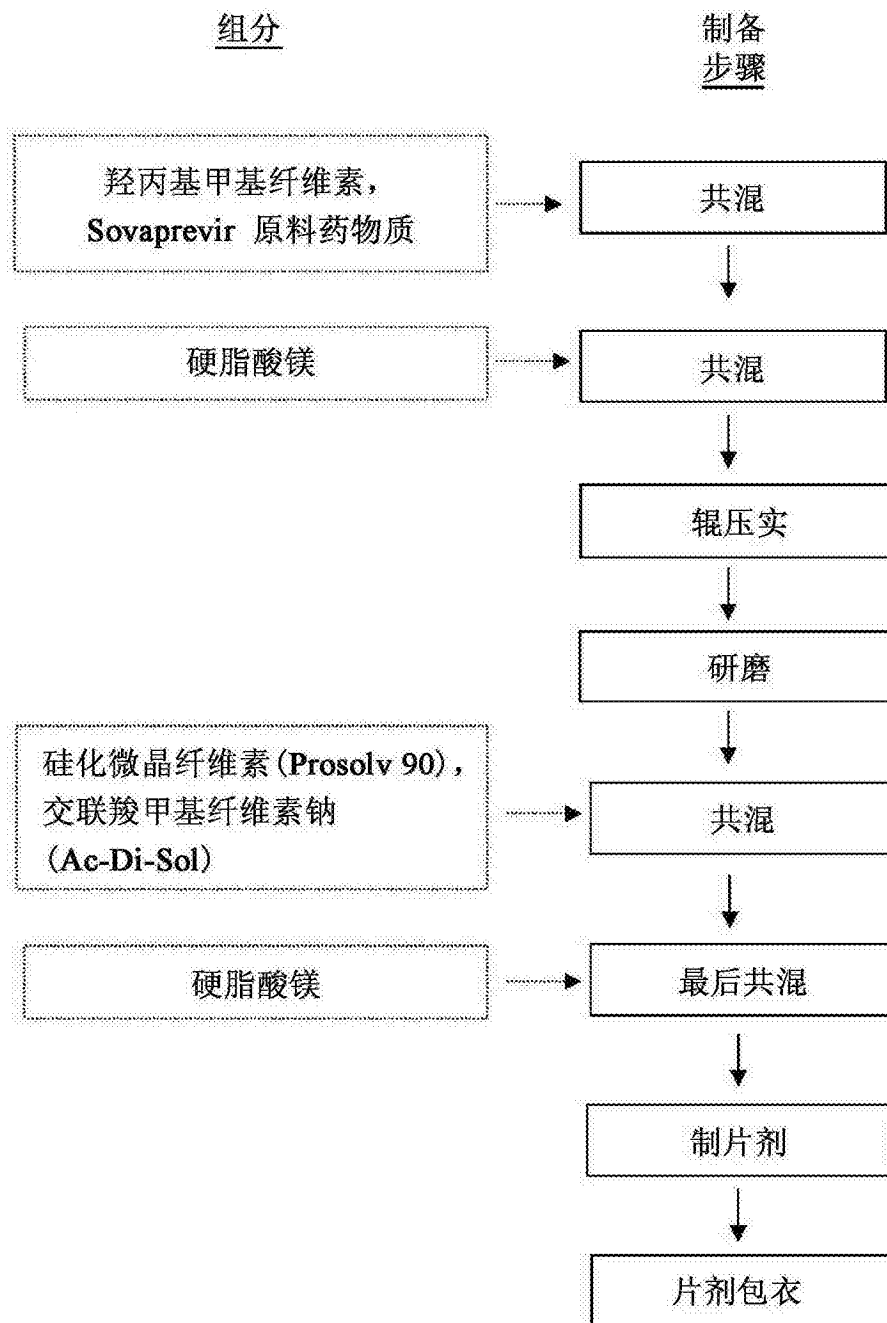


图 1