



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96289** (13) **C2**
(51) **МПК**
A61K 38/05 (2006.01)

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ІНГІБІТОРА ПРОТЕАЗ РОЗПИЛЮВАЛЬНИМ СУШІННЯМ (ВАРІАНТИ) ТА ПРЕПАРАТ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) а200812276
(22) 19.03.2007
(24) 25.10.2011
(86) PCT/US2007/064294, 19.03.2007
(31) 60/784,275
(32) 20.03.2006
(33) US
(31) 60/871,692
(32) 22.12.2006
(33) US
(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.
(72) БІТТОРФ КЕВІН ДЖОН, US, КАЦТРА ДЖЕФФРІ П., US, ГАСПАР ФІЛІПЕ, РТ
(73) ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНКОРПОРЕЙТЕД, US
(56) US 6 919 423 B2, 19.07.2005
(57) 1. Спосіб розпилювального сушіння лікарського засобу, де спосіб включає одержання або забезпечення суміші лікарського засобу в системі розчинника, яка включає розчинник або комбінацію компонентів, де принаймні один розчинник являє собою нелеткий розчинник, з одержанням суміші лікарського засобу і розчинника, і розпилювальне сушіння суміші з одержанням аморфного продукту лікарського засобу, де лікарський засіб містить інгібітор протеаз.
2. Спосіб за п. 1, в якому суміш містить розчин або суспензію.
3. Спосіб за п. 1, в якому лікарський засіб являє собою низькомолекулярний лікарський засіб, наприклад, лікарський засіб, що має молекулярну масу меншу ніж приблизно 1000 дальтон.
4. Спосіб за п. 1, в якому лікарський засіб являє собою погано розчинний лікарський засіб.
5. Спосіб за п. 1, в якому інгібітор протеази використовують для лікування гепатиту С (НерС).
6. Спосіб за п. 1, в якому інгібітор протеази НерС є VX-950.
7. Спосіб за п. 1, в якому система розчинників включає комбінацію компонентів, що включає принаймні один нелеткий розчинник.
8. Спосіб за п. 7, в якому комбінація компонентів включає леткий розчинник і нелеткий розчинник.
9. Спосіб за п. 8, в якому леткий розчинник є хлористим метилом, ацетоном, хлороформом або ТГФ.

10. Спосіб за п. 8, в якому нелеткий розчинник є льодяною оцтовою кислотою, ДМСО, ДМФА або водою.
11. Спосіб за п. 8, в якому нелеткий розчинник присутній в кількості від приблизно 0,1 % до приблизно 20 % за масою.
12. Спосіб за п. 8, в якому система розчинників є комбінацією летких розчинників з нелетким розчинником.
13. Спосіб за п. 12, в якому леткі розчинники включають хлористий метилен і ацетон.
14. Спосіб за п. 12, в якому нелеткий розчинник є льодяною оцтовою кислотою.
15. Спосіб за п. 12, в якому система розчинників включає хлористий метилен, ацетон і льодяну оцтову кислоту.
16. Спосіб за п. 15, в якому система розчинників включає від приблизно 40 % до приблизно 80 % хлористого метилену, від приблизно 20 % до приблизно 35 % ацетону і від приблизно 0,1 % до приблизно 15 % льодяної оцтової кислоти.
17. Спосіб за п. 12, в якому нелеткий розчинник є водою.
18. Спосіб за п. 12, в якому система розчинників включає хлористий метилен, ацетон і воду.
19. Спосіб за п. 18, в якому система розчинників включає від приблизно 40 % до приблизно 80 % хлористого метилену, від приблизно 20 % до приблизно 35 % ацетону і від приблизно 0,1 % до приблизно 15 % води.
20. Спосіб за п. 1, в якому система розчинників включає льодяну оцтову кислоту.
21. Спосіб за п. 1, в якому система розчинників включає воду.
22. Спосіб за п. 1, в якому суміш містить поверхнево-активну речовину.
23. Спосіб за п. 22, в якому поверхнево-активна речовина включає лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні.
24. Спосіб одержання твердої дисперсії, яка включає лікарський засіб і один або декілька полімерів, де спосіб включає одержання або забезпечення суміші лікарського засобу і одного або декількох полімерів в розчиннику або комбінації розчинників, де принаймні один розчинник являє собою нелеткий розчинник, з утворенням суміші лікарського засобу, одного або декількох полімерів і розчини-

(13) **C2**

(11) **96289**

(19) **UA**

ка; і розпилювальне сушіння суміші з одержанням твердої дисперсії, де лікарський засіб містить інгібітор протеаз.

25. Спосіб за п. 24, в якому суміш являє собою розчин або суспензію.

26. Спосіб за п. 24, в якому тверда дисперсія являє собою аморфну тверду дисперсію.

27. Спосіб за п. 24, в якому суміш містить один або декілька водорозчинних полімерів або частково водорозчинних полімерів.

28. Спосіб за п. 27, в якому водорозчинний або частково водорозчинний полімер являє собою похідну целюлози; етилцелюлозу; полівінілпіролідони (PVP); поліетиленгліколь (PEG); полівініловий спирт (PVA); акрилат або циклодекстрин; або співполімер і їх похідне.

29. Спосіб за п. 27, в якому водорозчинний або частково водорозчинний полімер являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC).

30. Спосіб за п. 24, в якому суміш містить рН-залежний ентросоліюбильний полімер.

31. Спосіб за п. 30, в якому рН-залежний ентросоліюбильний полімер являє собою похідну целюлози; фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP); сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS); карбоксиметилцелюлозу (CMC) або її солі; тримелітат ацетату целюлози (CAT); фталат ацетату гідроксипропілцелюлози (HPCAP); фталат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAP) і фталат ацетату метилцелюлози (MCAP) або поліметилакрилат.

32. Спосіб за п. 31, в якому полімер являє собою сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS).

33. Спосіб за п. 24, в якому суміш містить нерозчинний зшитий полімер.

34. Спосіб за п. 24, в якому суміш містить полівінілпіролідон (PVP).

35. Спосіб за п. 24, в якому суміш містить суміш двох або більше полімерів.

36. Спосіб за п. 35, в якому суміш двох або більше полімерів включає два целюлозних полімери.

37. Спосіб за п. 36, в якому суміш двох або більше полімерів включає HPMC або HPMCAS.

38. Спосіб за п. 24, в якому один або декілька полімерів присутні в кількості від приблизно 30 % до приблизно 70 % за масою твердої дисперсії.

39. Спосіб за п. 24, в якому лікарський засіб являє собою низькомолекулярний лікарський засіб, наприклад, лікарський засіб, що має молекулярну масу менше ніж приблизно 1000 дальтон.

40. Спосіб за п. 24, в якому лікарський засіб являє собою погано розчинний лікарський засіб.

41. Спосіб за п. 24, в якому інгібітор протеази використовують для лікування гепатиту С (HepC).

42. Спосіб за п. 41, в якому інгібітор протеази HepC включає VX-950.

43. Спосіб за п. 24, в якому розчинник або комбінація розчинників включає комбінацію компонентів, що включає принаймні один нелеткий розчинник.

44. Спосіб за п. 43, в якому комбінація компонентів включає леткий розчинник і нелеткий розчинник.

45. Спосіб за п. 44, в якому леткий розчинник включає хлористий метилен, ацетон, хлороформ або ТГФ.

46. Спосіб за п. 44, в якому нелеткий розчинник включає льодяну оцтову кислоту, ДМСО, ДМФА або воду.

47. Спосіб за п. 44, в якому нелеткий розчинник присутній в кількості від приблизно 0,1 % до приблизно 20 % за масою.

48. Спосіб за п. 44, в якому система розчинників є комбінацією летких розчинників з нелетким розчинником.

49. Спосіб за п. 48, в якому леткі розчинники включають хлористий метилен і ацетон.

50. Спосіб за п. 48, в якому нелеткий розчинник включає льодяну оцтову кислоту.

51. Спосіб за п. 48, в якому розчинник або комбінація розчинників включає хлористий метилен, ацетон і льодяну оцтову кислоту.

52. Спосіб за п. 51, в якому розчинник або комбінація розчинників включає від приблизно 40 % до приблизно 80 % хлористого метилену, від приблизно 20 % до приблизно 35 % ацетону і від приблизно 0,1 % до приблизно 15 % льодяної оцтової кислоти.

53. Спосіб за п. 48, в якому нелеткий розчинник є водою.

54. Спосіб за п. 48, в якому розчинник або комбінація розчинників включає хлористий метилен, ацетон і воду.

55. Спосіб за п. 54, в якому розчинник або комбінація розчинників включає від приблизно 40 % до приблизно 80 % хлористого метилену, від приблизно 20 % до приблизно 35 % ацетону і від приблизно 0,1 % до приблизно 15 % води.

56. Спосіб за п. 24, в якому розчинник або комбінація розчинників включає льодяну оцтову кислоту.

57. Спосіб за п. 24, в якому розчинник або комбінація розчинників включає воду.

58. Спосіб за п. 24, в якому суміш містить поверхнево-активну речовину.

59. Спосіб за п. 58, в якому поверхнево-активна речовина включає лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні.

60. Спосіб, який включає:

a) одержання або забезпечення суміші погано водорозчинного лікарського засобу, одного або декількох полімерів і системи розчинників, що включає принаймні один нелеткий розчинник, і

b) розпилювальне сушіння суміші з утворенням твердої дисперсії, що включає погано водорозчинний лікарський засіб, для одержання твердої дисперсії лікарського засобу, де лікарський засіб містить інгібітор протеаз.

61. Спосіб за п. 60, в якому один або декілька полімерів включають один або декілька водорозчинних полімерів або частково водорозчинних полімерів.

62. Спосіб за п. 61, в якому водорозчинний або частково водорозчинний полімер являє собою похідну целюлози; етилцелюлозу; полівінілпіролідони (PVP); поліетиленгліколь (PEG); полівініловий спирт (PVA); акрилат або циклодекстрин; або співполімер і їх похідне.

63. Спосіб за п. 61, в якому водорозчинний або частково водорозчинний полімер являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC).

64. Спосіб за п. 60, в якому суміш містить рН-залежний ентросолюбільний полімер.

65. Спосіб за п. 64, в якому рН-залежний ентросолюбільний полімер являє собою похідну целюлози; фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP); сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS); карбоксиметилцелюлозу (CMC) або її солі; тримелітат ацетату целюлози (CAT); фталат ацетату гідроксипропілцелюлози (HPCAP); фталат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAP) і фталат ацетату метилцелюлози (MCAP) або поліметилакрилат.

66. Спосіб за п. 65, в якому полімер являє собою сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS).

67. Спосіб за п. 60, в якому один або декілька полімерів включають нерозчинний зшитий полімер.

68. Спосіб за п. 60, в якому один або декілька полімерів включають полівінілпіролідон (PVP).

69. Спосіб за п. 60, в якому суміш містить суміш двох або більше полімерів.

70. Спосіб за п. 69, в якому суміш двох або більше полімерів включає два целюлозні полімери.

71. Спосіб за п. 70, в якому суміш двох або більше полімерів включає HPMC або HPMCAS.

72. Спосіб за п. 60, в якому один або декілька полімерів присутні в кількості від приблизно 30 % до приблизно 90 % за масою твердої дисперсії.

73. Спосіб за п. 60, в якому лікарський засіб являє собою низькомолекулярний лікарський засіб, наприклад, лікарський засіб, що має молекулярну масу менше ніж приблизно 1000 дальтон.

74. Спосіб за п. 60, в якому інгібітор протеаз використовують для лікування гепатиту С (НерС).

75. Спосіб за п. 74, в якому інгібітор протеази НерС включає VX-950.

76. Спосіб за п. 60, в якому система розчинників включає комбінацію компонентів, що включає принаймні один нелеткий розчинник.

77. Спосіб за п. 76, в якому система розчинників включає леткий розчинник і нелеткий розчинник.

78. Спосіб за п. 77, в якому леткий розчинник включає хлористий метилен, ацетон, хлороформ або ТГФ.

79. Спосіб за п. 77, в якому нелеткий розчинник включає льодяну оцтову кислоту, ДМСО, ДМФА або воду.

80. Спосіб за п. 77, в якому нелеткий розчинник присутній в кількості від приблизно 0,1 % до приблизно 20 % по масі.

81. Спосіб за п. 77, в якому система розчинників є комбінацію летких розчинників з нелетким розчинником.

82. Спосіб за п. 81, в якому леткі розчинники включають хлористий метилен і ацетон.

83. Спосіб за п. 82, в якому система розчинників включає процентне вагове співвідношення хлористого метилену до ацетону і нелеткого розчинника приблизно 75:24:1.

84. Спосіб за п. 82, в якому нелеткий розчинник включає льодяну оцтову кислоту.

85. Спосіб за п. 82, в якому система розчинників включає хлористий метилен, ацетон і льодяну оцтову кислоту.

86. Спосіб за п. 85, в якому система розчинників включає від приблизно 40 % до приблизно 80 % хлористого метилену, від приблизно 20 % до приблизно 35 % ацетону і від приблизно 0,1 % до приблизно 15 % льодяної оцтової кислоти.

87. Спосіб за п. 81, в якому нелеткий розчинник є водою.

88. Спосіб за п. 81, в якому розчинник або комбінація розчинників включає хлористий метилен, ацетон і воду.

89. Спосіб за п. 88, в якому розчинник або комбінація розчинників включає від приблизно 40 % до приблизно 80 % хлористого метилену, від приблизно 20 % до приблизно 35 % ацетону і від приблизно 0,1 % до приблизно 15 % води.

90. Спосіб за п. 60, в якому розчинник або комбінація розчинників включає льодяну оцтову кислоту.

91. Спосіб за п. 60, в якому розчинник або комбінація розчинників включає воду.

92. Спосіб за п. 60, в якому суміш містить поверхнево-активну речовину.

93. Спосіб за п. 92, в якому поверхнево-активна речовина включає лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні.

94. Спосіб одержання твердої дисперсії VX-950, де спосіб включає:

a) одержання або забезпечення розчину VX-950, целюлозного полімеру і розчинника, в якому розчинник включає принаймні один компонент нелеткого розчинника;

b) розпилювальне сушіння суміші з утворенням твердої аморфної дисперсії, що включає VX-950 і целюлозний полімер.

95. Спосіб одержання твердої дисперсії VX-950, де спосіб включає:

a) одержання або забезпечення суміші VX-950, принаймні одного целюлозного полімеру і розчинника, в якому розчинник включає льодяну оцтову кислоту;

b) розпилювальне сушіння суміші з утворенням твердої дисперсії, що включає VX-950.

96. Спосіб одержання твердої дисперсії VX-950, де спосіб включає:

a) одержання або забезпечення суміші VX-950, принаймні одного целюлозного полімеру і розчинника, в якому розчинник є водою;

b) розпилювальне сушіння суміші з утворенням твердої дисперсії, що включає VX-950.

97. Продукт, одержаний за способом за п. 1.

98. Продукт, одержаний за способом за п. 24.

99. Продукт, одержаний за способом за п. 60.

100. Продукт, одержаний за способом за п. 94.

101. Продукт, одержаний за способом за п. 95.

102. Продукт, одержаний за способом за п. 96.

Дана заявка вимагає пріоритет заявки США реєстраційний номер 60\784275, поданої 20 березня 2006 і заявки США реєстраційний номер 60\871692, поданої 22 грудня 2006. Описи попередніх заявок розглядаються як частина (і включені як посилання) опису даної заявки.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій і способу їх приготування.

У фармацевтичній галузі техніки відомо, що слаботорозчинні лікарські засоби часто демонструють низьку біологічну доступність або нерівномірне всмоктування, на ступінь вказаної нерівномірності впливають такі чинники як рівень дозування, ступінь ситості пацієнта і форма лікарського засобу.

Тверді дисперсії лікарського засобу в матриксі можуть бути приготовані одержанням гомогенного розчину або розплаву лікарського засобу і матеріалу матриксу з подальшим ствердженням суміші за допомогою охолодження або видалення розчинника. Такі тверді дисперсії лікарських засобів часто демонструють поліпшену біологічну доступність при пероральному застосуванні в порівнянні з пероральними композиціями, які включають недиспергований лікарський засіб.

Розпилювальне сушіння являє собою найбільш використовуваний промисловий спосіб, який включає утворення частинок і висушування, і може бути використане для одержання твердих дисперсій лікарських сполук. Воно у високій мірі придатне для безперервного одержання сухих твердих речовин у вигляді порошку або у формі гранул або агломерату з рідкої вихідної сировини, такої як розчини, емульсії і перекачувальні суспензії. Таким чином, розпилювальне сушіння являє собою ідеальний спосіб, в якому кінцевий продукт повинен відповідати точним стандартам якості, які стосуються розподілу розмірів частинок, залишкового вмісту вологи, об'ємної густини і розміру частинок.

Розпилювальне сушіння звичайно включає розпилення рідкої вихідної сировини у вигляді аерозолу або крапель і контакт крапель з гарячим повітрям або газом в сушильній камері. Аерозолі звичайно одержують за допомогою або відцентрового (дискового), або соплового розпилювача.

Заявники виявили, що зміна розчинника, наприклад, включаючи нелеткий розчинник або розчинник з високою температурою кипіння, в ході розпилювального сушіння лікарського засобу (наприклад, VX-950) або іншого терапевтичного агента (наприклад, твердої дисперсії лікарського засобу або терапевтичного агента), може поліпшувати властивості одержаного продукту (наприклад, твердої дисперсії, такої як аморфна тверда дисперсія лікарського засобу або терапевтичного агента). У деяких випадках, включення нелеткого розчинника або розчинника з високою температурою кипіння як компонента суміші розчинника в способі розпилювального сушіння може привести до збільшення часу, необхідного для ствердження і/або сушіння одержаних частинок, таким чином, в деяких випадках приводячи до одержання поліпшених частинок, наприклад, частинок, які є більш великими і/або щільними і/або більш сипкими в порівнянні з

такими ж частинками, які були одержані при використанні системи розчинників без нелеткого розчинника або розчинника з високою температурою кипіння. У деяких випадках, включення нелеткого розчинника або розчинника з високою температурою кипіння як компонент суміші розчинника в способі розпилювального сушіння може полегшувати розчинення компонента (наприклад, поверхнево-активної речовини або полімеру), який присутній у вихідному розчині (наприклад, розчині або суспензії, що піддається розпилювальному сушінню). Розпилювальне сушіння можна використовувати для одержання твердої дисперсії, наприклад, при використанні гомогенного розчину, розплаву або суспензії лікарського засобу і матеріалу матриці, з подальшим ствердженням суміші охолодженням або видаленням розчинника.

В одному аспекті спосіб включає спосіб розпилювального сушіння лікарського засобу (наприклад, VX-950) або іншого терапевтичного агента, спосіб включає одержання суміші лікарського засобу в придатному розчиннику або комбінації розчинників, де принаймні один розчинник являє собою нелеткий розчинник або розчинник з високою температурою кипіння, з одержанням суміші лікарського засобу і розчинника, і подальше розпилювальне сушіння суміші з одержанням аморфного продукту лікарського засобу. Одержаний продукт лікарського засобу може, наприклад, мати об'ємну масу від приблизно 0,25 до приблизно 0,50, наприклад від приблизно 0,35 до приблизно 0,45, наприклад, приблизно 0,37 або приблизно 0,41. Одержаний продукт лікарського засобу може, наприклад, мати d50 від приблизно 35 до приблизно 55, наприклад, від приблизно 40 до приблизно 50, наприклад, приблизно 43 або приблизно 47. Суміш може являти собою або розчин, або суспензію.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає спосіб розпилювального сушіння лікарського засобу (наприклад, VX-950) або іншого терапевтичного агента, спосіб включає одержання суміші лікарського засобу в придатному розчиннику або комбінації розчинників, де принаймні один розчинник являє собою нелеткий розчинник або розчинник з високою температурою кипіння, з одержанням суміші лікарського засобу і розчинника, і подальше розпилювальне сушіння суміші з одержанням аморфного продукту лікарського засобу, із забезпеченням того, що лікарський засіб відрізняється від N-[2,4-біс(1,1-диметилетил)-5-гідроксифеніл]-1,4-дигідро-4-оксохінолін-3-карбоксаміду.

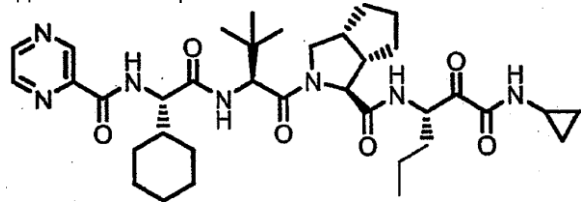
У деяких варіантах здійснення лікарський засіб являє собою низькомолекулярний лікарський засіб, наприклад, лікарський засіб з молекулярною масою менше ніж приблизно 1000 дальтон, наприклад, менше ніж приблизно 750 дальтон або менше ніж приблизно 500 дальтон.

У деяких варіантах здійснення лікарський засіб являє собою слаботорозчинний лікарський засіб.

Лікарський засіб може бути вибраний з однієї з наступних класифікацій: анальгетики, протизапальні агенти, протиглисні, агенти проти аритмії, антибактеріальні агенти, противірусні агенти, анти-

коагулянти, антидепресанти, протидіабетичні агенти, протиепілептичні агенти, протигрибкові агенти, протиподагричні агенти, протигіпертонічні агенти, протималарійні агенти, агенти проти мігрені, антимускаринові агенти, протипухлинні агенти, агенти корекції еректильної дисфункції, імунодепресанти, протипротозойні агенти, антитироїдні агенти, анксиолітичні агенти, седативні агенти, гіпнотичні агенти, нейролептики, β -блокатори, серцеві іонотропні агенти, кортикостероїди, діуретики, протипаркінсонічні агенти, шлунково-кишкові агенти, антагоністи гістамінових рецепторів, кератолітичні агенти, агенти, регулюючи ліпідний обмін, протистенокардійні агенти, інгібітори Cox-2, інгібітори лейкотриєну, макроліди, м'язові релаксанти, поживні агенти, опіоїдні анальгетики, інгібітори протеази, статеві гормони, стимулятори, м'язові релаксанти, протіостеопорозні агенти, агенти проти ожиріння, поліпшувачі пам'яті, протиануричні агенти, харчові олії, агенти проти доброякісної гіпертрофії передміхурової залози, незамінні жирні кислоти або не незамінні жирні кислоти.

У деяких варіантах здійснення лікарський засіб являє собою противірусний агент, наприклад, противірусний агент, використовуваний для лікування гепатиту С (HepC), такий як інгібітор протеази HepC. У деяких найбільш переважних варіантах здійснення лікарський засіб являє собою VX-950:



VX-950.

У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою комбінацію компонентів розчинника, що включає принаймні один нелеткий розчинник. Наприклад, розчинник являє собою комбінацію компонентів, яка включає одночасно леткий розчинник і нелеткий розчинник.

Приклади придатних летких розчинників включають такі, які розчиняють або суспендують лікарський засіб або самі по собі, або в комбінації з іншим додатковим розчинником. У деяких переважних прикладах розчинник або комбінація розчинників повністю розчиняють лікарський засіб.

Приклади летких розчинників включають хлористий метилен, ацетон, хлороформ і ТГФ. Приклади нелетких розчинників включають органічні кислоти, такі як льодяна оцтова кислота, ДМСО, ДМФА і воду.

У деяких варіантах здійснення нелеткий розчинник являє собою компонент в системі розчинників. Наприклад, нелеткий розчинник присутній як компонент в розчиннику в кількості від приблизно 0,1% до приблизно 20% мас. (наприклад, від приблизно 0,5% до приблизно 3%, від приблизно 1% до приблизно 5%, від приблизно 3% до приблизно 15%, від приблизно 4% до приблизно 12% або від приблизно 5% до приблизно 10%).

У деяких переважних варіантах здійснення система розчинника являє собою комбінацію леткого

розчинника або комбінацію розчинників, таких як хлористий метилен і ацетон, з нелетким розчинником, таким як льодяна оцтова кислота. Наприклад, система розчинника включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилєну, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% льодяної оцтової кислоти (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилєну, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 3% до приблизно 12% льодяної оцтової кислоти).

У деяких варіантах здійснення система розчинника включає льодяну оцтову кислоту.

У деяких варіантах здійснення система розчинника включає комбінацію льодяної оцтової кислоти з принаймні одним летким розчинником, таким як ацетон і/або хлористий метилен (наприклад, суміш ацетону і хлористого метилєну).

У деяких варіантах здійснення суміш також включає поверхнево активну речовину, наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні (наприклад, вітамін Е ТPGS).

У деяких переважних варіантах здійснення система розчинника являє собою комбінацію леткого розчинника або комбінацію розчинників, таких як хлористий метилен і ацетон, з нелетким розчинником, таким як вода. Наприклад, система розчинника включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилєну, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% води (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилєну, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 1% до приблизно 5% води).

У деяких варіантах здійснення система розчинника включає воду.

У деяких варіантах здійснення система розчинника включає комбінацію води з принаймні одним летким розчинником, таким як ацетон і/або хлористий метилен (наприклад, суміш хлористого метилєну і ацетону).

У деяких варіантах здійснення суміш також включає поверхнево активну речовину, наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні (наприклад, вітамін Е ТPGS).

В іншому аспекті спосіб розпилювального сушіння включає утворення твердої дисперсії лікарського засобу (наприклад, VX-950) і одного або декількох полімерів, який включає утворення або забезпечення суміші лікарського засобу і полімеру(ів) в придатному розчиннику або комбінації розчинників, де принаймні один розчинник являє собою нелеткий або висококиплячий розчинник, з утворенням суміші лікарського засобу, полімеру(ів) і розчинника, і подальше розпилювальне сушіння суміші з одержанням твердої дисперсії продукту лікарського засобу. Одержаний продукт лікарського засобу може, наприклад, мати об'ємну масу від приблизно 0,25 до приблизно 0,50, наприклад від приблизно 0,35 до приблизно 0,45, наприклад, приблизно 0,37 або приблизно 0,41. Одержаний продукт лікарського засобу може, наприклад, мати d50 від приблизно 35 до приблизно 55, наприклад, від приблизно 40 до приблизно 50, наприклад приблизно 43 або приблизно 47. Суміш може яв-

ляти собою або розчин, або суспензію. У переважному варіанті здійснення продукт твердої дисперсії являє собою аморфну тверду дисперсію. Наприклад, аморфну тверду дисперсію, яка значною мірою не містить кристалічного продукту лікарського засобу.

Приклади полімерів для твердої дисперсії включають один або декілька водорозчинних полімерів або частково водорозчинних полімерів. Водорозчинні або частково водорозчинні полімери включають, але не обмежуються перерахованим, похідні целюлози (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC; також відома як гіпромелоза), гідроксипропілцелюлоза (HPC)) або етилцелюлозу; полівінілпіролідони (PVP); поліетиленгліколи (PEG); полівінілові спирти (PVA); акрилати, такі як поліметакрилат (наприклад, Eudragid® E); циклодекстрини (наприклад, β -циклодекстрин) і співполімери і їх похідні, включаючи, наприклад, PVP-VA (полівінілпіролідон-вінілацетат).

У деяких переважних варіантах здійснення полімер являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), таку як HPMC60SH50, HPMCE50 або HPMCE15.

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою рН-залежний ентросолубільний полімер. Такі рН-залежні ентросолубільні полімери включають, але не обмежуються перерахованим, похідні целюлози (наприклад, фталат ацетату целюлози (CAP)), фталати гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP), сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS; також відомі як сукцинат ацетату гіпромелози), карбоксиметилцелюлозу (CMC) або її солі (наприклад, натрієву сіль, таку як (CMC-Na)); тримелітат ацетату целюлози (CAT), фталат ацетату гідроксипропілцелюлози (HPCAP), фталат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAP) і фталат ацетату метилцелюлози (MCAP) або поліметилакрилати (наприклад, Eudragit® S).

У деяких переважних варіантах здійснення полімер являє собою ацетат сукцинату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), наприклад, HPMC AS-HG.

В іншому варіанті здійснення полімер(и) являє собою нерозчинний зшитий полімер, наприклад, полівінілпіролідон (наприклад, Crospovidone).

В іншому варіанті здійснення полімер(и) являє собою полівінілпіролідон (PVP).

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою суміш двох або більше полімерів (наприклад, комбінацію двох целюлозних полімерів, таких як HPMC і HPMCAS).

У деяких варіантах здійснення полімер(и) присутній в кількості від приблизно 30% до приблизно 70% по масі твердої дисперсії.

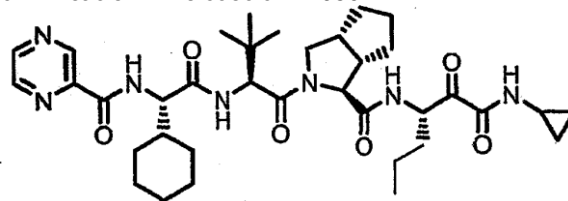
У деяких варіантах здійснення лікарський засіб являє собою низькомолекулярний лікарський засіб, наприклад, лікарський засіб, що має молекулярну масу менше ніж приблизно 1000 дальтон, наприклад, менше ніж приблизно 750 дальтон або менше ніж приблизно 500 дальтон.

У деяких варіантах здійснення лікарський засіб являє собою погано розчинний лікарський засіб.

Лікарський засіб може бути вибраний з одного

з наступних представників: анальгетики, протизапальні агенти, протиглисні, агенти проти аритмії, антибактеріальні агенти, протівірусні агенти, антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні агенти, протиепілептичні агенти, протигрибкові агенти, протиподагричні агенти, протигіпертонічні агенти, протималярійні агенти, агенти проти мігрені, антимускарінові агенти, протипухлинні агенти, агенти корекції еректильної дисфункції, імунодепресанти, протипротозойні агенти, анти tiroїдні агенти, анксиолітичні агенти, седативні агенти, гіпнотичні агенти, нейролептики, β -блокатори, серцеві інотропні агенти, кортикостероїди, діуретики, протипаркінсонічні агенти, шлунково-кишкові агенти, антагоністи гістамінових рецепторів, кератолітичні агенти, агенти, регулюючи ліпідний обмін, протистенокардійні агенти, інгібітори Cox-2, інгібітори лейкотриєну, макроліди, м'язові релаксанти, поживні агенти, опіоїдні анальгетики, інгібітори протеази, статеві гормони, стимулятори, м'язові релаксанти, протіостеопорозні агенти, агенти проти ожиріння, поліпшувачі пам'яті, протиануричні агенти, харчові олії, агенти проти доброякісної гіпертрофії передміхурової залози, незамінні жирні кислоти або не незамінні жирні кислоти.

У деяких варіантах здійснення лікарський засіб являє собою протівірусний агент, наприклад, протівірусний агент, використовуваний для лікування НерС, такий як інгібітор протеази НерС. У деяких найбільш переважних варіантах здійснення лікарський засіб являє собою VX-950:



VX-950.

У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою комбінацію компонентів розчинника, що включає принаймні один нелеткий розчинник. Наприклад, розчинник являє собою комбінацію компонентів, яка включає одночасно леткий розчинник і нелеткий розчинник.

Приклади придатних летких розчинників включають такі, які розчиняють або суспендують лікарський засіб або самі по собі, або в комбінації з іншим додатковим розчинником. У деяких переважних прикладах розчинник або комбінація розчинників повністю розчиняють лікарський засіб.

Приклади летких розчинників включають хлористий метилен, ацетон, хлороформ і ТГФ. Приклади нелетких розчинників включають органічні кислоти, такі як льодяна оцтова кислота, ДМСО, ДМФА і воду.

У деяких варіантах здійснення нелеткий розчинник являє собою компонент в системі розчинників. Наприклад, нелеткий розчинник присутній як компонент в розчиннику в кількості від приблизно 0,1% до приблизно 20% мас. (наприклад, від приблизно 0,5% до приблизно 3%, від приблизно 1% до приблизно 5%, від приблизно 3% до приблизно 15%, від приблизно 4% до приблизно 12% або від

приблизно 5% до приблизно 10%).

У деяких переважних варіантах здійснення системи розчинника являє собою комбінацію леткого розчинника або комбінацію розчинників, таких як хлористий метилен і ацетон, з нелетким розчинником, таким як льодяна оцтова кислота. Наприклад, система розчинника включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% льодяної оцтової кислоти (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 3% до приблизно 12% льодяної оцтової кислоти).

У деяких варіантах здійснення суміш також включає поверхнево активну речовину, наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні (наприклад, вітамін Е TPGS).

У деяких переважних варіантах здійснення системи розчинника являє собою комбінацію леткого розчинника або комбінацію розчинників, таких як хлористий метилен і ацетон, з нелетким розчинником, таким як вода. Наприклад, система розчинника включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% води (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 1% до приблизно 5% води).

У деяких варіантах здійснення суміш також включає поверхнево активну речовину, наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні (наприклад, вітамін Е TPGS).

В іншому аспекті спосіб включає:

а) утворення або забезпечення суміші слабо-розчинного у воді лікарського засобу (наприклад VX-950), принаймні одного полімеру і системи розчинника, що включає принаймні один нелеткий розчинник; і

б) розпилювальне сушіння суміші з утворенням твердої дисперсії, що включає слабозрозчинний у воді лікарський засіб, з одержанням дисперсії лікарського засобу.

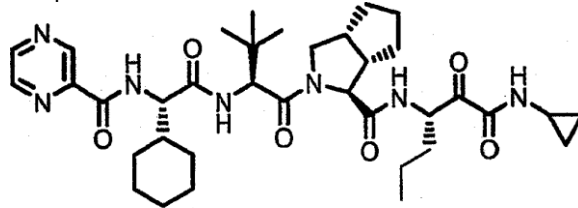
Одержана дисперсія може, наприклад, мати об'ємну масу від приблизно 0,25 до приблизно 0,50, наприклад від приблизно 0,35 до приблизно 0,45, наприклад, приблизно 0,37 або приблизно 0,41. Одержана дисперсія може, наприклад, мати d50 від приблизно 35 до приблизно 55, наприклад, від приблизно 40 до приблизно 50, наприклад, приблизно 43 або приблизно 47.

У деяких варіантах здійснення лікарський засіб являє собою низькомолекулярний лікарський засіб, наприклад, лікарський засіб, що має молекулярну масу менше ніж приблизно 1000 дальтон, наприклад, менше ніж приблизно 750 дальтон або менше ніж приблизно 500 дальтон.

Лікарський засіб може бути вибраний з одного з наступних представників: анальгетики, протизапальні агенти, протиглисні, агенти проти аритмії, антибактеріальні агенти, протівірусні агенти, антикоагулянти, антидепресанти, протидіабетичні агенти, протиепілептичні агенти, протигрибкові агенти, протиподагричні агенти, протигіпертонічні

агенти, протималярійні агенти, агенти проти мігрені, антиму斯卡ринові агенти, протипухлинні агенти, агенти корекції еректильної дисфункції, імунодепресанти, протипротозойні агенти, антипиродні агенти, анксиолітичні агенти, седативні агенти, гіпнотичні агенти, нейролептики, β -блокатори, серцеві інотропні агенти, кортикостероїди, діуретики, протипаркінсонічні агенти, шлунково-кишкові агенти, антагоністи гістамінових рецепторів, кератолітичні агенти, агенти, регулюючи ліпідний обмін, протистенокардійні агенти, інгібітори Cox-2, інгібітори лейкотриєну, макроліди, м'язові релаксанти, поживні агенти, опіодні анальгетики, інгібітори протеази, статеві гормони, стимулятори, м'язові релаксанти, протіостеопорозні агенти, агенти проти ожиріння, поліпшувачі пам'яті, протиануричні агенти, харчові олії, агенти проти доброякісної гіпертрофії передміхурової залози, незамінні жирні кислоти або не незамінні жирні кислоти.

У деяких варіантах здійснення лікарський засіб являє собою протівірусний агент, наприклад, протівірусний агент, що використовується для лікування НерС, такий як інгібітор протеази НерС. У деяких найбільш переважних варіантах здійснення лікарський засіб являє собою VX-950:



VX-950.

У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою комбінацію розчинників, що включає принаймні один нелеткий розчинник. Наприклад, розчинник являє собою комбінацію компонентів, яка включає одночасно леткий розчинник і нелеткий розчинник.

Приклади придатних летких розчинників включають такі, які розчиняють або суспендують лікарський засіб або самі по собі, або в комбінації з іншим додатковим розчинником. У деяких переважних прикладах розчинник або комбінація розчинників повністю розчиняють лікарський засіб.

Приклади летких розчинників включають хлористий метилен, ацетон, хлороформ і ТГФ.

Приклади нелетких розчинників включають органічні кислоти, такі як льодяна оцтова кислота, ДМСО, ДМФА і воду.

У деяких варіантах здійснення нелеткий розчинник являє собою компонент в системі розчинників. Наприклад, нелеткий розчинник присутній як компонент в розчиннику в кількості від приблизно 0,1% до приблизно 20% мас. (наприклад, від приблизно 0,5% до приблизно 3%, від приблизно 1% до приблизно 5%, від приблизно 3% до приблизно 15%, від приблизно 4% до приблизно 12% або від приблизно 5% до приблизно 10%).

У деяких переважних варіантах здійснення система розчинника являє собою комбінацію леткого розчинника або комбінацію розчинників, таких як хлористий метилен і ацетон, з нелетким розчинником, таким як льодяна оцтова кислота. Наприклад,

система розчинника включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% льодяної оцтової кислоти (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 3% до приблизно 12% льодяної оцтової кислоти).

У деяких переважних варіантах здійснення системи розчинника включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% води (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 1% до приблизно 5% води).

У переважному варіанті здійснення суміш розчинника включає процентне співвідношення хлористого метилену до ацетону до нелеткого компонента, яке становить 75:24:1.

У деяких варіантах здійснення суміш розчинників також включає поверхнево-активну речовину, наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні (наприклад, вітамін Е TPGS).

Приклади полімерів для твердої дисперсії включають один або декілька водорозчинних полімерів. Водорозчинні або частково водорозчинні полімери включають, але не обмежуються перерахованим, похідні целюлози (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC)) або етилцелюлозу; полівінілпіролідони (PVP); поліетиленгліколі (PEG); полівінілові спирти (PVA); акрилати, такі як поліметакрилат (наприклад, Eudragit® E); циклодекстрини (наприклад, β-циклодекстрин) і співполімери і їх похідні, включаючи, наприклад, PVP-VA (полівінілпіролідон-вінілацетат).

У деяких переважних варіантах здійснення полімер являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), таку як HMPC60SH50, HPMCE50 або HPMCEI 5.

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою рН-залежний ентросолубільний полімер. Такі рН-залежні ентросолубільні полімери включають, але не обмежуються перерахованим, похідні целюлози (наприклад, фталат ацетату целюлози (CAP)), фталати гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP), сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS; також відомі як сукцинат ацетату гіпромелози), карбоксиметилцелюлозу (CMC) або її солі (наприклад, натрієву сіль, таку як (CMC-Na)); тримелітат ацетату целюлози (CAT), фталат ацетату гідроксипропілцелюлози (HPCAP), фталат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAP) і фталат ацетату метилцелюлози (MCAP) або поліметилакрилати (наприклад, Eudragit® S).

У деяких переважних варіантах здійснення полімер являє собою ацетат сукцинату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), наприклад, HPMC AS-HG.

В іншому варіанті здійснення полімер(и) являє собою нерозчинний зшитий полімер, наприклад, полівінілпіролідон (наприклад, Crospovidone).

В іншому варіанті здійснення полімер(и) являє собою полівінілпіролідон (PVP).

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою суміш двох або більше полімерів (наприклад, комбінацію двох целюлозних полімерів, таких як HPMC і HPMCAS).

У деяких варіантах здійснення полімер(и) присутній в кількості від приблизно 30% до приблизно 90% по масі твердої дисперсії.

У деяких варіантах здійснення суміш також включає поверхнево-активну речовину, наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні (наприклад, вітамін Е TPGS).

В іншому аспекті опис забезпечує спосіб одержання твердої дисперсії VX-950, що включає:

а) утворення або забезпечення розчину, целюлозного полімеру і розчинника, де розчинник представлений принаймні одним нелетким компонентом розчинника (наприклад, льодяною оцтовою кислотою);

б) розпилювальне сушіння суміші з утворенням твердої дисперсії, що включає VX-950 і целюлозний полімер.

Одержана дисперсія може, наприклад, мати об'ємну масу від приблизно 0,25 до приблизно 0,50, наприклад від приблизно 0,35 до приблизно 0,45, наприклад, приблизно 0,37 або приблизно 0,41. Одержана дисперсія може, наприклад, мати d50 від приблизно 35 до приблизно 55, наприклад, від приблизно 40 до приблизно 50, наприклад, приблизно 43 або приблизно 47.

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою HPMC, HPMCAS або їх суміш. У деяких переважних варіантах здійснення полімер являє собою HPMCAS або суміш HPMC і HPMCAS.

Приклади придатних летких розчинників включають такі, які розчиняють або суспендують лікарський засіб самі по собі або в комбінації з іншим співрозчинником. У деяких переважних варіантах здійснення розчинник або комбінація розчинників повністю розчиняють лікарський засіб.

Приклади летких розчинників включають хлористий метилен, ацетон, хлороформ і ТГФ.

Приклади нелетких розчинників включають органічні кислоти, такі як льодяна оптова кислота, ДМСО, ДМФА і воду.

У деяких варіантах здійснення нелеткий розчинник являє собою компонент в системі розчинників. Наприклад, нелеткий розчинник присутній як компонент в розчиннику в кількості від приблизно 0,1% до приблизно 20% мас. (наприклад, від приблизно 0,5% до приблизно 3%, від приблизно 1% до приблизно 5%, від приблизно 3% до приблизно 15%, від приблизно 4% до приблизно 12% або від приблизно 5% до приблизно 10%).

У деяких переважних варіантах здійснення система розчинника являє собою комбінацію леткого розчинника або комбінацію розчинників, таких як хлористий метилен і ацетон, з нелетким розчинником, таким як льодяна оцтова кислота або вода. Наприклад, система розчинника включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% льодяної оцтової кислоти (наприклад, від приблизно 50% до

приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 3% до приблизно 12% льодяної оцтової кислоти). Наприклад, система розчинника включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% води (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 1% до приблизно 5% води).

У деяких варіантах здійснення суміш також включає поверхнево активну речовину, наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні (наприклад, вітамін Е TPGS).

У деяких варіантах здійснення система розчинника включає суміш хлористого метилену, ацетону і оцтової кислоти.

У деяких варіантах здійснення система розчинника включає суміш хлористого метилену, ацетону і води.

В іншому аспекті даний опис забезпечує спосіб одержання твердої дисперсії

VX-950, що включає:

а) утворення або забезпечення суміші VX-950 з принаймні одним целюлозним полімером і розчинником, де розчинник включає льодяну оцтову кислоту; і

б) розпилювальне сушіння суміші з утворенням твердої дисперсії, що включає VX-950.

Одержана дисперсія може, наприклад, мати об'ємну масу від приблизно 0,25 до приблизно 0,50, наприклад від приблизно 0,35 до приблизно 0,45, наприклад, приблизно 0,37 або приблизно 0,41. Одержана дисперсія може, наприклад, мати d50 від приблизно 35 до приблизно 55, наприклад, від приблизно 40 до приблизно 50, наприклад, приблизно 43 або приблизно 47.

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою HPMC, HPMCAS або їх суміш. У деяких переважних варіантах здійснення полімер являє собою HPMCAS або суміш HPMC і HPMCAS.

В іншому аспекті даний опис забезпечує спосіб одержання твердої дисперсії VX-950, що включає:

а) утворення або забезпечення суміші VX-950 з принаймні одним целюлозним полімером і розчинником, де розчинник включає воду; і

б) розпилювальне сушіння суміші з утворенням твердої дисперсії, що включає VX-950.

Одержана дисперсія може, наприклад, мати об'ємну масу від приблизно 0,25 до приблизно 0,50, наприклад від приблизно 0,35 до приблизно 0,45, наприклад, приблизно 0,37 або приблизно 0,41. Одержана дисперсія може, наприклад, мати d50 від приблизно 35 до приблизно 55, наприклад, від приблизно 40 до приблизно 50, наприклад, приблизно 43 або приблизно 47.

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою HPMC, HPMCAS або їх суміш. У деяких переважних варіантах здійснення полімер являє собою HPMCAS або суміш HPMC і HPMCAS.

У деяких варіантах здійснення, розчинник включає легкий розчинник або комбінацію розчинників, яка розчиняє або суспендує лікарський засіб і полімер. У деяких прикладах, розчинник або ком-

бінація розчинників повністю розчиняє лікарський засіб і полімер.

У деяких варіантах здійснення розчинник включає суміш хлористого метилену і ацетону.

У деяких варіантах здійснення льодяна оцтова кислота присутня як компонент в розчиннику від приблизно 0,1% до приблизно 20% мас. (наприклад, від приблизно 3% до приблизно 15%, від приблизно 4% до приблизно 12% або від приблизно 5% до приблизно 10%).

У деяких варіантах здійснення система розчинника включає суміш хлористого метилену, ацетону і льодяної оцтової кислоти.

У деяких варіантах здійснення система включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% льодяної оцтової кислоти (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 3% до приблизно 12% льодяної оцтової кислоти).

У деяких варіантах здійснення суміш також включає поверхнево активну речовину, наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні (наприклад, вітамін Е TPGS).

У деяких переважних варіантах здійснення розчинник включає суміш хлористого метилену і ацетону. У деяких варіантах здійснення, вода присутня як компонент в розчиннику від приблизно 0,1 % до приблизно 20% мас. (наприклад, від приблизно 3% до приблизно 15%, від приблизно 4% до приблизно 12% або від приблизно 1% до приблизно 10%).

У деяких варіантах здійснення система розчинника включає суміш хлористого метилену, ацетону і води.

У деяких варіантах здійснення система розчинника включає суміш хлористого метилену, ацетону і льодяної оцтової кислоти.

У деяких варіантах здійснення система включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 0,1% до приблизно 15% води (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 1% до приблизно 5% води).

У деяких варіантах здійснення суміш також включає поверхнево активну речовину, наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS) або вітамін Е або його похідні (наприклад, вітамін Е TPGS).

В одному аспекті, опис забезпечує продукт, одержаний на основі описаного тут процесу. Наприклад, тверда дисперсія лікарського засобу (наприклад, VX-950), така як аморфна тверда дисперсія лікарського засобу (наприклад, VX-950). Наприклад, забезпечують аморфну тверду дисперсію, що включає лікарський засіб (наприклад, VX-950), принаймні один полімер і необов'язково одну або декілька поверхнево активних речовин, що підвищують розчинність (наприклад, SLS або вітамін Е TPGS). Дисперсія може підвищити розчинність у воді лікарського засобу (наприклад, VX-950) при пероральному дозуванні твердої диспер-

сії ссавцеві (наприклад, щур, собака або людина). У певних аспектах, принаймні частина лікарського засобу (наприклад, VX-950) в твердій дисперсії знаходиться в аморфному стані (наприклад, приблизно 50%, принаймні приблизно 55%, принаймні приблизно 60%, принаймні приблизно 65%, принаймні приблизно 70%, принаймні приблизно 75%, принаймні приблизно 80%, принаймні приблизно 85%, принаймні приблизно 90%, принаймні приблизно 95%, принаймні приблизно 98% або принаймні приблизно 99%). У переважних варіантах здійснення, тверда дисперсія в основному або значною мірою не містить кристалічного лікарського засобу (наприклад, VX-950).

У переважному варіанті здійснення, тверда дисперсія, одержана на основі описаного тут процесу, включає від приблизно 45% до приблизно 85% VX-950, приблизно від 5% до приблизно 25% HPMC полімеру, такого як HPMC60SH50, від приблизно 5% до приблизно 30% HPMCAS полімеру, такого як HPMCAS-HG і від приблизно 0,1% до приблизно 10% поверхнево-активної речовини, такої як SLS або вітамін Е або його похідні (наприклад Е TPGS), де HPMC і HPMCAS разом становлять приблизно 90%, приблизно 95%, приблизно 98%, приблизно 99% або приблизно 100% всього присутнього полімеру.

У переважному варіанті здійснення, тверда дисперсія, одержана за описаним тут способом, має попередньо визначену фізичну і/або хімічну стабільність. Наприклад, тверда дисперсія зберігає приблизно 90%, приблизно 95%, приблизно 98%, приблизно 99%, приблизно 99% або приблизно 99% аморфного VX-950 при зберіганні при 25°C в міцно закритому від води контейнері, наприклад в посудині із жовтого скла або контейнері з поліетилену високої щільності (HDPE).

Як буде зрозуміло, розпилювальне сушіння може проводитися в присутності інертного газу. У певних варіантах здійснення, способи які включають розпилювальне сушіння, можуть здійснюватися в присутності надкритичної рідини, яка включає діоксид вуглецю або суміш діоксиду вуглецю.

«Погано розчинний лікарський засіб» як використовується тут, означає лікарські засоби, які в основному повністю не розчинні у воді або малорозчинні у воді. Термін застосовний до будь-якого лікувального терапевтичного агента, що має співвідношення дози (мг) до розчинності у воді (мг/мл) більше ніж 100 мл, де розчинність лікарського засобу являє собою розчинність нейтральної (наприклад, вільна основа або вільна кислота) форми в небуферизованій воді. Це визначення включає, але не обмежується, лікарські засоби, які значною мірою не розчинні у воді (менше ніж 1,0 мг/мл).

Деталі одного або більше варіантів здійснення винаходу викладені в описі нижче. Інші характеристики, об'єкти і переваги винаходу будуть зрозумілі з опису і формули винаходу.

Фіг. 1 являє собою схематичне графічне представлення способу виробництва розпилювальним сушінням, контролю, відбору проб і випробувань.

Фіг. 2 являє собою схематичне зображення процесу розпилювального сушіння.

Фіг. 3 являє собою таблицю, що містить властивості твердих дисперсій VX-950, які були піддані розпилювальному сушінню в системі розчинника, яка містила воду.

Фіг. 4 являє собою графічне представлення способу виробництва, контролю, відбору проб і випробувань.

Способи розпилювального сушіння

Розпилювальне сушіння. Переважний варіант здійснення даного винаходу включає аморфну тверду дисперсію, одержану розпилювальним сушінням, де суміш розчинника вихідного матеріалу включає принаймні один нелеткий розчинник (наприклад, оцтову кислоту або воду). Таким чином, в іншому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує сушіння продукту, одержаного шляхом розпилювального сушіння, для видалення розчинника.

Фармацевтична композиція, може бути одержана шляхом розпилювального сушіння суміші, що містить лікарський засіб (наприклад, VX-950), придатний(і) полімер(и) і відповідну систему розчинника. Розпилювальне сушіння являє собою спосіб, який включає розпилення рідкої суміші, що містить, наприклад, тверду речовину і розчинник, і видалення розчинника. Розпилення можна здійснювати, наприклад, через сопло або на обертовому диску.

Розпилювальне сушіння являє собою спосіб, який перетворює рідке завантаження у форму сухих частинок. Необов'язково, може використовуватися додатковий спосіб сушіння, такий як сушіння у псевдозрідженому шарі або вакуумне сушіння, для видалення залишкових розчинників до фармацевтично прийнятного рівня. Звичайно розпилювальне сушіння включає контакт високодиспергованої рідкої суспензії або розчину з достатнім об'ємом гарячого, повітря або газу, що приводить до упарювання або висихання рідких крапель. Склад, що підлягає розпилювальному сушінню, може являти собою будь-який розчин, суспензію, грубу суспензію, завись, колоїдну суспензію або пасту, яка може бути розпилена при використанні вибраного апарату для розпилювального сушіння. У стандартній процедурі склад розпилюють в потік тепло, фільтрованого повітря або газу, який випаровує розчинник і переміщує висушений продукт в колектор (наприклад, циклон або безпосередньо в рукав мембранного фільтра). З відпрацьованого повітря потім викачують розчинник або, як альтернатива, відпрацьоване повітря відправляють в конденсатор для захоплення і потенційної рециркуляції розчинника. Для проведення розпилювального сушіння можуть бути використані комерційно доступні типи приладів, наприклад, комерційно доступні розпилювальні сушарки, що виробляються Buchi Ltd. і Niro (наприклад, PSD лінія розпилювальних сушарок, що виробляються Niro) (дивись патенти США 2004/0105820; 2003/0144257). Наприклад, може використовуватися сопло високого тиску, електроакустичний пневморозпилювач, пневморозпилювач, відцентровий розпилювач.

При розпилювальному сушінні звичайно застосовують завантаження матеріалів твердих речовин від приблизно 0,5% до приблизно 30% (тоб-

то лікарський засіб плюс ексципієнти), переважно принаймні приблизно 10%. У деяких варіантах здійснення завантаження менше ніж 10% можуть привести до тонкої або пористої дисперсії або до низької об'ємної густини або неприйнятно тривалих циклів обробки. Загалом, верхня межа твердих завантажень визначається в'язкістю (наприклад, здатність до закачування) одержаного розчину і розчинністю компонентів розчину. Загалом, в'язкість розчину може визначити розмір частинок в одержаному порошкоподібному продукті.

Технологічні способи і способи розпилювального сушіння можна знайти в Perry's Chemical Engineerin Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds, McGraw-Hill book co. (1984); і Marshall «Atomization and Spray-Drying» 50, Chem. Ing. Prog. Monogr. Series 2 (1954). Загалом, розпилювальне сушіння проводять при температурі впускання від приблизно 40°C до приблизно 200°C, наприклад, від приблизно 45°C до приблизно 150°C, переважно від приблизно 50°C до приблизно 100°C, наприклад, при приблизно 50°C. Загалом, розпилювальне сушіння проводять при температурі на виході від приблизно 15 °C до приблизно 100°C, наприклад, від приблизно 20°C до приблизно 75°C, наприклад, при приблизно 27°C.

Видалення розчинника може вимагати подальшої стадії сушіння, такої як сушіння на листі, сушіння у псевдозрідженому шарі (наприклад, при від приблизно кімнатної температури до приблизно 100°C, наприклад, при приблизно 60°C), вакуумне сушіння, індукційне сушіння, сушіння в обертовому барабані або біконічне вакуумне сушіння (наприклад, при від приблизно кімнатної температури до приблизно 100°C, наприклад, при приблизно 60°C або нижче).

Сушіння розпиленням в псевдозрідженому шарі. Інший переважний варіант здійснення даного винаходу включає аморфну тверду дисперсію, одержану розпилювальним сушінням в псевдозрідженому шарі, при якій суміш розчинників вихідного матеріалу включає принаймні один нелеткий розчинник (наприклад, льодяну оцтову кислоту або воду). Відповідно, в іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує сушіння продукту, одержаного розпилювальним сушінням в псевдозрідженому шарі, для видалення розчинника.

За способом розпилювального сушіння в псевдозрідженому шарі комбінують технологічні способи розпилювального сушіння і сушіння в псевдозрідженому шарі. Агломеровані порошки одержують на основі об'єднаного псевдозрідженого шару або стрічки і багатородового способу, в якому сирий порошок, одержаний в ході першої стадії осушування, утворює агломерати, які потім сушать і охолоджують в наступних стадіях. Стисло, сопло високого тиску, електроакустичний пневморозпилювач, пневморозпилювач або відцентровий розпилювач розпилює завантаження всередину розпилювальної сушарки в напрямку псевдозрідженого шару. Агломерація, що включає більш тонкий вторинно використовуваний матеріал, проходить в розпилювальній сушарці і агломеровані частинки падають в шар. Вихід використа-

ного повітря здійснюється через склепіння, що викликає додаткову агломерацію в зоні розпилення. Вологий матеріал може бути успішно висушений і спосіб являє собою ідеальний для сушіння термочутливих продуктів і досягається поліпшене збереження аромату. Спосіб приводить до агломерованих вільнотекучих порошків з мінімальним розміром частинок.

Як приклад, в розпилювальній сушарці завантаження розпилюють з відцентрового розпилювача, розташованого у верхній частині сушильної камери в осушувальне повітря і в нижню частину сушильної камери. Інтенсивне утворення псевдозрідженого шару вологого порошку в псевдозрідженому шарі, розташованому в основі камери, плюс рециркулювання дрібних частинок з циклонного пристосування приводить до розпилювального сушіння, що проходить в насичений порошок атмосфери, з частинками з більш високим вмістом вологи можна оперувати в сушильній камері в зв'язку з ефектом одержання порошку, що досягається, який дозволяє обійти проблеми злипання порошку. Сушіння можна проводити при більш низьких температурах порошку і використаного повітря, таким чином, поліпшуючи якість продукту, при цьому досягаючи більш високої термічної ефективності. На ступінь агломерації і, таким чином, розподіл частинок за розміром можна впливати шляхом зміни умов обробки і місця в сушильній камері через яке рециркулюють частинки. Шляхом оптимізації умов обробки може бути одержана дисперсія з характеристиками, сприятливими для подальшої обробки (наприклад, прямого пресування). Як і у разі звичайного розпилювального сушіння, в способі FSD може використовуватися нелеткий розчинник (наприклад, льодяна оцтова кислота, ДМСО, ДМФА або вода).

Не зважаючи на те, що варіанти здійснення даного опису стосуються використання нелетких розчинників в розпилювальній сушарці, необхідно розуміти, що способи розпилювального сушіння в псевдозрідженому шарі також застосовні і можуть використовуватися у варіантах здійснення, описаних тут.

Докладний опис розпилювального сушіння в псевдозрідженому шарі VX-950 приведений в попередній заявці, поданій 22 грудня 2006, під заголовком Розпилювальне сушіння в псевдозрідженому шарі, Attorney-Docket № 19079-016P01.

Розчинники

У загальному випадку, існує безпосередній взаємозв'язок між об'ємною густиною/потокм і залишковим розчинником; чим вища об'ємна густина/кращий потік, тим більше залишкового розчинника. У деяких випадках, розміром частинок і щільністю можна керувати шляхом зміни кількості часу, що затрачується на твердіння і/або висушування частинки. Таким чином, включення нелеткого (або висококиплячого) розчинника в суміш може забезпечити продукт у формі частинок, який має поліпшені властивості. Наприклад, додавання льодяної оцтової кислоти або води в систему розчинників, що включає леткі органічні розчинники, може забезпечити більш великі або більш щільні частинки, в порівнянні з продуктом у формі части-

нок без оцтової кислоти або води. Більш великі і/або більш щільні частинки можуть мати поліпшені реологічні властивості, які бажані для подальшого складання частинок, наприклад в пероральну форму дозування, таку як таблетка або капсула. У деяких варіантах здійснення система розчинників забезпечує частинки, які тверднуть через принаймні 5 секунд, принаймні 7 секунд, принаймні 10 секунд, принаймні 12 секунд, принаймні 15 секунд, принаймні 20 секунд або більше.

Додатково, може бути вигідним оптимізувати потік порошку і об'ємну густину і/або використовувати вторинне сушіння для видалення залишкового розчинника. В одному з варіантів здійснення даного винаходу тверда дисперсія являє собою висушену в псевдозріженому шарі. Для певних варіантів здійснення для забезпечення оптимальних ефектів в певній твердій дисперсії VX-950 було показане ефективним сушіння в псевдозріженому шарі при від приблизно 40°C до приблизно 80°C, наприклад, від приблизно 40°C до приблизно 60°C, наприклад при приблизно 45°C протягом приблизно 8 годин. В інших варіантах здійснення, для забезпечення прийнятних концентрацій залишкового розчинника в кінцевому продукті було ефективним, наприклад, використання HPMCAS як полімеру в твердій дисперсії, сушіння в псевдозріженому шарі при 45°C протягом приблизно 4 годин.

У переважних способах розчинник включає леткий розчинник і нелеткий розчинник. У деяких варіантах здійснення розчинник включає суміш летких розчинників. Переважні розчинники включають такі розчинники, які можуть розчиняти одночасно VX-950 і полімер (якщо присутній) і/або поверхнево-активну речовину (якщо присутня). Відповідні розчинники включають розчинники, описані вище, наприклад, хлористий метилен, ацетон і т. д.

У варіанті здійснення, в якому VX-950 піддають розпилювальному сушінню або розпилювальному сушінню в псевдозріженому шарі, переважні розчинники включають суміш хлористого метилену, ацетону і льодяної оцтової кислоти.

В іншому варіанті здійснення, в якому VX-950 піддають розпилювальному сушінню або розпилювальному сушінню в псевдозріженому шарі, переважні розчинники включають суміш хлористого метилену, ацетону і води.

У деяких випадках розчинник може реагувати з матеріалом (наприклад, компонентами, які представляють інтерес наприклад, лікарським засобом або; терапевтичним агентом), що піддається розпилювальному сушінню. Таким чином, в деяких варіантах здійснення переважним є розчинник, який не реагує зі сполукою, що представляє інтерес, при підготовці розчину для завантаження, який містить вказану сполуку. Наприклад, спирт може реагувати зі сполукою, яка представляє інтерес (наприклад, лікарським засобом, наприклад, погано розчинним лікарським засобом, наприклад, VX-950) з утворенням кеталів. Таким чином, переважний розчинник, який не реагує зі сполукою, яка представляє інтерес (наприклад, лікарським засобом, наприклад, погано розчинним лікарським за-

собом, наприклад, VX-950) (особливо, з утворенням кеталів) при одержанні завантажувального розчину, що містить вказану сполуку. Такий розчинник не повинен містити ОН групу або подібний реакційно активний фрагмент. У зв'язку з реакційною активністю певних сполук (наприклад, VX-950) переважний розчинник для використання в системі розчинника в поєднанні з описом з одержання завантажувального розчину, що містить таку сполуку, не є поліетиленгліколем (наприклад, PEG 8000) (тобто не є полімером, що має гідроксильні фрагменти).

В іншому переважному варіанті здійснення нелеткий розчинник являє собою воду. Прикладом процентно-масового співвідношення хлористого метилену до ацетону до води є співвідношення 75:24:1.

У деяких випадках нелеткий розчинник (наприклад, вода) може додавати внесок в розчинення компоненту, наприклад, поверхнево-активної речовини (наприклад, SLS), який присутній в суміші, що піддається розпилювальному сушінню.

В іншому переважному варіанті здійснення нелеткий розчинник (наприклад, вода) має більш високу об'ємну густину.

У деяких варіантах здійснення нелеткий розчинник являє собою компонент в суміші розчинників. Наприклад, нелеткий розчинник присутній як компонент в розчиннику в кількості від приблизно 1% до приблизно 20% по масі (наприклад, від приблизно 1% до приблизно 5%, від приблизно 3% до приблизно 15%, від приблизно 4% до приблизно 12% або від приблизно 5% до приблизно 10%). В іншому варіанті здійснення, нелеткий розчинник (наприклад, вода) присутній в кількості від приблизно 0% до приблизно 5%, наприклад, приблизно 1%.

У деяких переважних варіантах здійснення суміш розчинників являє собою комбінацію леткого розчинника або комбінацію розчинників, таких як хлористий метилен і ацетон, з нелеткими розчинниками, такими як вода і льодяна оцтова кислота. Наприклад, суміш розчинників включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 1% до приблизно 15% льодяної оцтової кислоти (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 3% до приблизно 12% льодяної оцтової кислоти). Як ще один приклад суміш розчинників включає від приблизно 40% до приблизно 80% хлористого метилену, від приблизно 20% до приблизно 35% ацетону і від приблизно 1% до приблизно 15% води (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 70% хлористого метилену, від приблизно 25% до приблизно 30% ацетону і від приблизно 1% до приблизно 5% води). Прикладом процентно-масового співвідношення хлористого метилену до ацетону до нелеткого розчинника (наприклад, вода) є співвідношення 75:24:1.

Через реакційну активність VX-950, переважний полімер у варіантах здійснення, що включають VX-950, відрізняється від поліетиленгліколю (наприклад, PEG 8000) (тобто інший, ніж полімер, що

має вільні гідроксильні фрагменти).

Розчинник, розмір частинок і діапазон температури сушіння можуть бути модифіковані для одержання оптимальних твердих дисперсій. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що маленький розмір частинок буде приводити до більш швидкого видалення розчинника. Заявники, однак, виявили, що менший розмір частинок може приводити до дрібнокристалічних частинок, які не приводять до оптимальних твердих дисперсій для подальшої обробки, такої як таблетування. За високих температур може відбуватися кристалізація або хімічне розкладання VX-950. За більш низьких температур може бути видалена недостатня кількість розчинника.

Розподіл частинок за розмірами і щільністю (наприклад, об'ємна маса і/або щільність утрушування) можуть бути оптимізовані, наприклад, за рахунок варіювання одного або декількох з наступних параметрів: температура на виході і тиск подачі. Придатність вартуваного параметра може бути оцінена. Наприклад, для оцінки придатності температури на вході, температура може бути підвищена (наприклад, до 30°C), при цьому залишаючи інші параметри незмінними. Властивості (наприклад, щільності) дисперсії, одержаної розпилювальним сушінням при використанні такої підвищеної температури, порівнюють з властивостями дисперсії, одержаної використовуючи даний опис (наприклад, температура на виході 25°C), і може бути зроблена оцінка, чи сприятливе таке підвищення температури (наприклад, якщо зміна приводить до посилення бажаної властивості (наприклад, збільшенню об'ємної маси), в такому випадку зміна може розглядатися як сприятлива).

Інші параметри, які можуть бути оптимізовані (наприклад, аналогічним чином) для способу розпилювального сушіння включають: вибір нелеткого розчинника, використовуваний процентний вміст нелеткого розчинника, вибір леткого розчинника(ів), використовуваний процентний вміст леткого розчинника(ів) (наприклад, загальний процентний вміст і/або відношення кожного з летких розчинників до іншого, якщо використаний більше ніж один леткий розчинник), вибір поверхнево-активної речовини, процентний вміст поверхнево-активної речовини, вибір полімеру, процентний вміст використовуваного полімеру, вибір розпилювача, швидкість подачі розчину, диференціал тиску циклону, інші тверді добавки, процентний вміст завантаження твердих речовин, і/або температуру на вході. Якщо здійснюють сушіння після розпилення, то можна оптимізувати наступне: вибір способу сушіння, тривалість способу сушіння, швидкість обертання сушарки, температуру сушіння, тиск сушіння і/або час сушіння.

Можна модифікувати природу розчинника для оптимізації розміру частинок і щільності. Наприклад, збільшення кількості висококиплячого (або нелеткого) компонента в розчиннику може збільшувати тривалість часу, необхідного для отвердження і/або сушіння частинок, одержаних розпилювальним сушінням. Таким чином, в тому випадку, якщо необхідно мати більші і/або щільніші частинки, бажана більша кількість висококипля-

чого (або нелеткого) розчинника. Природа висококиплячого або нелеткого розчинника також може варіювати, залежно від бажаних властивостей диспергованих частинок і/або властивостей лікарського засобу. Наприклад, бажані висококиплячі або нелеткі розчинники поліпшують розчинність лікарського засобу або інших компонентів (наприклад, поверхнево-активної речовини, наприклад SLS; або полімеру) в розчині і не вступають в хімічну реакцію або не додають внесок в хімічне руйнування лікарського засобу (або поверхнево-активної речовини, або полімеру, якщо присутній). Наприклад, розчинник органічна кислота не буде придатний для лікарського засобу, який є чутливим до кислот, або який містить функціональну групу, схильну до дії кислот. Способи, описані тут, забезпечують оптимальний розмір частинок і оптимальний час сушіння.

Приклади летких розчинників включають кетони, спирти, ацетонітрил, хлористий метилен, хлороформ і ТГФ. Як буде зрозуміло фахівцям в даній галузі, вибір розчинника залежить, принаймні частково, від розчинності композиції (наприклад, лікарського засобу або іншого терапевтичного агента) в розчиннику і/або від реакційної здатності композиції (наприклад, функціональної групи) і конкретного розчинника.

Приклади нелетких розчинників включають органічні кислоти, такі як толуол, льодяна оцтова кислота, ДМСО, ДМФ і воду. Вибір розчинника може залежати, принаймні частково, від розчинності композиції (наприклад, лікарського засобу або іншого терапевтичного агента) в розчиннику і/або від реакційної здатності композиції (наприклад, функціональних груп) з конкретним розчинником. Як використовується тут, термін «нелеткий розчинник» стосується рідини, яка має точку кипіння вище 80°C при 1 атм.

Для оцінки придатності розчинника, можна міняти розчинник, за умови збереження інших параметрів незмінними. Властивості (наприклад, щільність) дисперсії, одержаної розпилювальним сушінням при використанні такого заміненого розчинника порівнюють з властивостями дисперсії, одержаної згідно з даним описом при використанні описаного тут розчинника (наприклад, води як нелеткого розчинника), і може бути зроблена оцінка, чи є вигідною подібна заміна розчинника (наприклад, якщо зміна приводить до посилення бажаної властивості (наприклад, підвищенню об'ємної густини), тоді зміна може бути вигідною). Подібним чином, можна оцінити використовувану кількість заданого розчинника (наприклад, води як нелеткого розчинника), наприклад, шляхом порівняння одержаного продукту з продуктом, одержаним при використанні розчинника, описаного тут, в описаній тут кількості, наприклад, 1% води як нелеткого розчинника.

Полімери

Продукти (наприклад, агломеровані продукти, такі як порошки або гранули), які піддаються розпилювальному сушінню або піддаються розпилювальному сушінню в псевдозрідженому шарі, такі як тверді дисперсії (наприклад, аморфні тверді дисперсії), що включають сполуку, яка представ-

ляє інтерес (наприклад, лікарський засіб, наприклад, погано розчинний лікарський засіб, наприклад, VX-950), можуть включати полімер або декілька полімерів (або твердофазний носій(и)).

Способи розпилювального сушіння і FSD, які використовують описаний тут нелеткий розчинник, можна використовувати для одержання твердої дисперсії (наприклад, аморфної твердої дисперсії), що включає сполуку, яка представляє інтерес (наприклад, лікарський засіб, наприклад, погано розчинний лікарський засіб, наприклад, VX-950).

Додатково, суміш, яка містить розчинники (наприклад, леткі і нелеткі розчинники) і сполуку, що представляє інтерес (наприклад, лікарський засіб), яка підлягає сушінню, може включати полімер або декілька полімерів (або твердофазний носій(и)).

Полімер або декілька полімерів можна використовувати як частину системи аморфної твердої дисперсії разом зі сполукою, яка представляє інтерес. Наприклад, полімер(и) може бути присутній в розчині (наприклад, які будуть сушити при використанні FSD), що завантажуються разом зі сполукою, яка представляє інтерес (наприклад, лікарським засобом). Без обмеження будь-якою теорією, наявність полімеру може допомогти запобігти, зменшити або сповільнити ступінь або швидкість кристалізації сполуки, що представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу), в порівнянні зі ступенем або швидкістю кристалізації, які відбуваються за відсутності полімеру. Наприклад, при використанні полімеру, ступінь кристалізації може зменшуватись на принаймні приблизно 10%, на принаймні приблизно 20%, на принаймні приблизно 30%, на принаймні приблизно 40%, на принаймні приблизно 50%, на принаймні приблизно 60%, на принаймні приблизно 70%, на принаймні приблизно 80%, на принаймні приблизно 90%, на принаймні приблизно 95% або на принаймні приблизно 99%, в порівнянні зі ступенем кристалізації за відсутності полімеру. Наприклад, полімер або декілька полімерів можуть захистити лікарський засіб від кристалізації у водному середовищі, такому як шлункові соки і/або кишкові соки. Наприклад, HPMC може допомогти зменшенню ступеня кристалізації (наприклад, в сполуці, яка представляє інтерес, наприклад, слаботорозчинному лікарському препараті, наприклад, VX-950) при низькому pH, такому як наприклад в шлункових соках. HPMC може забезпечити захист в шлункових соках (наприклад, шлункових соках голодного або ситого), і штучних шлункових соках («SGF»). Як ще один приклад HPMCAS може забезпечувати поліпшену фізичну стабільність і допомогти зменшенню ступеня кристалізації (наприклад, сполуки, яка представляє інтерес, наприклад, слаботорозчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950) в кишкових соках (наприклад, кишкових соках голодного або ситого) і штучних кишкових соках («SIF») (наприклад, SIF голодного або ситого). Як результат, можна поліпшити один або декілька параметрів з біодоступності, розчинності і абсорбції сполуки, що представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу, наприклад, слаботорозчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950).

Додатково, за рахунок зменшення ступеня

кристалізації, полімер може збільшувати стабільність при зберіганні композиції, наприклад, дисперсії, одержаної розпилювальним сушінням, або FSD, або твердої форми (наприклад, безпосередньо пресованої форми, наприклад, таблетки), що містить сполуку, яка представляє інтерес (наприклад, лікарський засіб, наприклад, слаботорозчинний лікарський засіб, наприклад, VX-950) в порівнянні зі стабільністю композиції, в якій не використовувався полімер, на принаймні приблизно 10% (наприклад, на принаймні приблизно 20%, на принаймні приблизно 30%, на принаймні приблизно 40%, на принаймні приблизно 50%, на принаймні приблизно 60%, на принаймні приблизно 70%, на принаймні приблизно 80% або на принаймні приблизно 90%). Полімер може поліпшувати стабільність твердої дисперсії (наприклад, при зберіганні при 4°C або при кімнатній температурі) принаймні на принаймні приблизно 10% (наприклад, на принаймні приблизно 20%, на принаймні приблизно 30%, на принаймні приблизно 40%, на принаймні приблизно 50%, на принаймні приблизно 60%, на принаймні приблизно 70%, на принаймні приблизно 80% або на принаймні приблизно 90%) в порівнянні з твердою дисперсією, що зберігається за однакових умов і не містить полімеру.

Додатково, без обмеження будь-якою теорією, присутність декількох полімерів може допомогти запобігти, зменшити або сповільнити ступінь або швидкість кристалізації сполуки, яка представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу, наприклад, слаботорозчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950) в порівнянні зі ступенем або швидкістю кристалізації, яка має місце за присутності одного полімеру. Наприклад, при використанні декількох полімерів, ступінь кристалізації може бути зменшений на принаймні приблизно 10%, на принаймні приблизно 20%, на принаймні приблизно 30%, на принаймні приблизно 40%, на принаймні приблизно 50%, на принаймні приблизно 60%, на принаймні приблизно 70%, на принаймні приблизно 80%, на принаймні приблизно 90%, на принаймні приблизно 95% або на принаймні приблизно 99%, в порівнянні зі ступенем кристалізації за присутності одного полімеру. Наприклад, декілька полімерів можуть захистити лікарський засіб від кристалізації у водному середовищі, такому як шлункові соки або кишкові соки. Наприклад, HPMC або HPMCAS, або декілька полімерів, наприклад суміш, що містить HPMC і HPMCAS, може забезпечити збільшення захисту заданої дисперсії VX-950: наприклад, HPMC може захистити VX-950 від кристалізації в шлункових соках або SGF, тоді як HPMCAS може захистити VX-950 від кристалізації в кишкових соках або SIF. В результаті, використання суміші може забезпечити поліпшену біодоступність, розчинність і/або абсорбцію сполуки, яка представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу, наприклад, слаботорозчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950). Додатково, декілька полімерів можуть збільшувати стабільність при зберіганні композиції, наприклад, твердої форми (наприклад, дисперсії, одержаної розпилювальним сушінням, безпосередньо пресованої форми, наприклад, таблетки), що містить сполуку, яка пред-

ставляє інтерес (наприклад, лікарський засіб, наприклад, слаботорозчинний лікарський засіб, наприклад, VX-950) в порівнянні зі стабільністю композиції, в якій не використовувався полімер, на принаймні приблизно 10% (наприклад, на принаймні приблизно 20%, на принаймні приблизно 30%, на принаймні приблизно 40%, на принаймні приблизно 50%, на принаймні приблизно 60%, на принаймні приблизно 70%, на принаймні приблизно 80% або на принаймні приблизно 90%). Декілька полімерів можуть збільшити стабільність твердої дисперсії (наприклад, при зберіганні при 4°C або при кімнатній температурі) принаймні на принаймні приблизно 10% (наприклад, на принаймні приблизно 20%, на принаймні приблизно 30%, на принаймні приблизно 40%, на принаймні приблизно 50%, на принаймні приблизно 60%, на принаймні приблизно 70%, на принаймні приблизно 80% або на принаймні приблизно 90%) в порівнянні з твердою дисперсією, що зберігається при однакових умовах і не містить полімеру.

Полімер або декілька полімерів (наприклад, що включають один або декілька целюлозних полімерів) можна також використовувати для забезпечення форми сполуки, яка представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу, наприклад, слаботорозчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950), такої, що при її введенні площа під кривою (AUC) сполуки, яка представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу, наприклад, слаботорозчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950), буде значною мірою однаковою у голодних і ситих суб'єктів, наприклад, зменшуючи або в значній мірі усуваючи вплив їжі на суб'єкта.

В одному з варіантів здійснення полімер або декілька полімерів, або один або більша кількість полімерів з декількох полімерів згідно з даним описом здатні розчинятися у водному середовищі. Розчинність полімеру(ів) може бути рН-незалежною або рН-залежною. Останній випадок включає один або декілька ентросолюбільних полімерів. Термін «ентросолюбільний полімер» стосується полімеру, який переважно розчиняється в менш кислому середовищі кишечника в порівнянні з більш кислим середовищем шлунка, наприклад, полімер, який нерозчинний в кислому водному середовищі, але розчинний, коли рН вище 5-6. Придатний полімер повинен бути хімічно і біологічно інертний. Для того, щоб поліпшити біологічну стабільність твердих дисперсій, температура склування (T_g) полімеру або полімерів (наприклад, декількох полімерів або одного або більшої кількості полімерів з декількох полімерів) повинна бути настільки можливо високою. Наприклад, переважні полімери мають температуру склування, яка принаймні вища або дорівнює температурі склування сполуки, що представляє інтерес (наприклад, лікарського препарату, наприклад, погано розчинного лікарського препарату, наприклад, VX-950). Інші переважні полімери мають температуру склування, яка знаходиться в інтервалі від приблизно 10° до приблизно 15° від температури склування сполуки, яка представляє інтерес (наприклад, лікарського препарату, наприклад, погано розчинного лікарського препарату, напри-

клад, VX-950). Приклади придатних температур склування полімерів включають принаймні 55°C, принаймні 60°C, принаймні 65°C, принаймні 70°C, принаймні 75°C, принаймні 80°C, принаймні 85°C, принаймні 90°C, принаймні 95°C, принаймні 100°C, принаймні 105°C, принаймні 110°C, принаймні 115°C, принаймні 120°C, принаймні 125°C, принаймні 130°C, принаймні 135°C, принаймні 140°C, принаймні 145°C, принаймні 150°C, принаймні 155°C, принаймні 160°C, принаймні 165°C, принаймні 170°C або принаймні 175°C (вимірюючи за сухих умов). Без обмеження будь-якою теорією, вважають, що механізм, який лежить в основі цього, полягає в тому, що полімер з більш високою T_g звичайно має більш низьку молекулярну рухомість при кімнатній температурі, що може виявитися критичним чинником в стабілізації фізичної стабільності аморфної твердої дисперсії.

Додатково, гігроскопічність полімеру (або декількох полімерів, або одного або більшої кількості з декількох полімерів) повинна бути максимально низькою. З точки зору порівняння в даному застосуванні, гігроскопічність полімеру, комбінації полімерів або ісомпозиції характеризують при відносній вологості 60%. У деяких переважних варіантах здійснення полімер(и) адсорбує менше ніж 10% води, наприклад, менше ніж приблизно 9%, менше ніж приблизно 8%, менше ніж приблизно 7%, менше ніж приблизно 6%, менше ніж приблизно 5%, менше ніж приблизно 4%, менше ніж приблизно 3% або менше ніж приблизно 2% води. Целюлозні полімери звичайно адсорбують приблизно 3% води, тоді як PVP звичайно адсорбують приблизно 9% води. Гігроскопічність може також впливати на фізичну стабільність твердих дисперсій. Звичайно волога, адсорбована в полімері, може значно знижувати T_g полімерів, а також одержуваних твердих дисперсій, що буде додатково знижувати фізичну стабільність твердих дисперсій, як описано вище.

В одному з варіантів здійснення, полімер або декілька полімерів, або один або більша кількість полімерів з декількох полімерів являє собою один або більшу кількість водорозчинних полімерів або частково водорозчинних полімерів. Водорозчинні або частково водорозчинні полімери включають, але не обмежуються перерахованим: похідні целюлози (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), також відому як гіпромелоза), гідроксипропілцелюлозу (HPC) або етилцелюлозу; полівінілпіролідони (PVP); поліетиленгліколи (PEG), полівінілові спирти (PVA); акрилати, такі як поліметакрилати (наприклад, EUDRAGIT® E); циклодекстрини (наприклад, β -циклодекстрин) і співполімери і їх похідні, включаючи, наприклад, PVP-VA (полівінілпіролідон-вінілацетат). У деяких переважних варіантах здійснення полімер або один з декількох полімерів являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), таку як HPMCE50 (наприклад, від Dow), HPMCE 5, або HPMC 60SH 50CP (наприклад, Shin-Etsu Metolose, HPMC60SH50). HPMC доступна в різних типах від Shin-Etsu, включаючи SM, 60SH, 65SH, 90SH. Кожний з вказаних типів відрізняється за коефіцієнтом в'язкості і вмістом метоксилу і гідроксипропоксилу. Найбільш переважний тип для використання в розпилюваль-

ній дисперсії являє собою HMPС60SH.

У деяких варіантах здійснення полімер або декілька полімерів, або один або більша кількість полімерів з декількох полімерів являють собою рН-залежні ентросолубільні полімери. Такі рН-залежні ентросолубільні полімери включають, але не обмежуються перерахованим, похідні целюлози (наприклад, фталат ацетату целюлози (САР)), фталати гідроксипропілметилцелюлози (НРМСР), сукцинати ацетату гідроксипропілметилцелюлози (НРМСАС), ацетат гідроксипропілметилцелюлози (НРМСА), карбоксиметилцелюлозу (СМС) або її сіль (наприклад, натрієва сіль, така як (СМС-Na)), тримелітат ацетату целюлози (САР), фталат ацетату гідроксипропілцелюлози (НРСАР), фталат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (НРМСАР) і фталат ацетату метилцелюлози (МСАР) або поліметакрилати (наприклад, Eudragit® S). У деяких переважних варіантах здійснення полімер або один з декількох полімерів являє собою сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (НРМСАС). НРМСАС доступний у вигляді різних марок від Shin-Etsu, включаючи AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG, AS-HG. Кожна з вказаних марок відрізняється за процентним вмістом заміщеного ацетату і сукцинату. Найбільш переважна марка для використання в розпилювальній дисперсії являє собою AS-HG від Shin-Etsu.

Інші полімери НРМСАС і НРМСА з різним ступенем і комбінаціями заміщених гідроксипропоксидних, метоксидних і сукциноїльних груп також відомі в даній галузі техніки (дивись, наприклад, WO 2005/115330) і можуть бути використані у винаходах, описаних тут. Наприклад, можуть бути використані НРМСАС полімери, в яких ступінь заміщення сукциноїльних груп (DOS_S) і ступінь заміщення ацетильних груп (DOS_{AC}) в НРМСАС складає $DOS_S \geq$ приблизно 0,02, $DOS_{AC} \geq$ приблизно 0,65 і $DOS_S + DOS_{AC} \geq$ приблизно 0,85. Як інший приклад можуть бути використані полімери НРМСА, в яких ступінь заміщення ацетильних груп (DOS_{AC}) в полімері становить приблизно 0,6 або менше або ступінь заміщення ацетильних груп (DOS_{AC}) в полімері становить приблизно 0,15. В інших варіантах здійснення можуть бути використані полімери НРМСА, що мають параметр розчинності приблизно 24,0 (Дж/см) або менше.

Ще в одному варіанті здійснення полімер або один або більша кількість полімерів з декількох полімерів являє собою нерозчинний зшитий полімер, наприклад, полівінілпіролідон (наприклад, Crospovidon).

У деяких випадках полімер може вступати в реакцію зі сполукою, яка представляє інтерес. Таким чином, в деяких варіантах здійснення переважним є полімер, який не вступає в реакцію зі сполукою, яка представляє інтерес при приготуванні розчину, який завантажується, що містить таку сполуку. Наприклад, спирти можуть вступати в реакцію зі сполукою, яка представляє інтерес (наприклад, лікарським засобом, наприклад, погано розчинним лікарським засобом, наприклад, VX-950), з утворенням кеталів. Таким чином, полімер, який не вступає в реакцію зі сполукою, яка представляє інтерес (наприклад, лікарським засобом,

наприклад, погано розчинним лікарським засобом, наприклад, VX-950) (особливо з утворенням кеталів), являє собою переважний при сполученні при приготуванні розчину, який завантажується, що містить таку сполуку. Такий полімер не повинен містити ОН групи або подібної реакційної функціональної групи. У зв'язку з реакційною здатністю певних сполук (наприклад, VX-950), переважний полімер для використання у великій кількості полімерів або як полімер в зв'язку з даним описом для приготування розчину, який завантажується, що містить таку сполуку, відрізняється від поліетиленгліколю (наприклад, PEG 8000) (тобто відрізняється від полімеру, що має вільні гідроксильні функціональні групи).

У варіантах здійснення, в яких сполука, яка представляє інтерес (наприклад, лікарський засіб, наприклад, погано розчинний лікарський засіб, наприклад, VX-950), утворює тверду дисперсію (наприклад, агломерований продукт) з полімером або декількома полімерами, наприклад, VX-950 з НРМС і/або НРМСАС полімером, загальна кількість полімеру(ів) відносно загальної маси твердої дисперсії становить звичайно приблизно 5% (наприклад, приблизно 4% або 6%), принаймні приблизно 10% (наприклад, 9% або 11%), принаймні приблизно 15% (наприклад, 14% або 16%), принаймні приблизно 20% (наприклад, 19% або 21%) і переважно принаймні приблизно 30% (наприклад, 29% або 31%), наприклад, принаймні приблизно 35% (наприклад, 34% або 36%), принаймні приблизно 40% (наприклад, 39% або 41%), принаймні приблизно 45% (наприклад, 44% або 46%) або принаймні приблизно 50% (наприклад, 49% або 51%). Кількість звичайно становить приблизно 99% або менше і переважно приблизно 80% або менше, наприклад, приблизно 75% або менше, приблизно 70% або менше, приблизно 65% або менше, приблизно 60% або менше або приблизно 55% або менше. В одному з варіантів здійснення полімер(и) складає кількість до приблизно 30% від загальної маси дисперсії (і навіть більш визначено, в діапазоні від приблизно 28% і 32%, як приблизно 29%). В одному з варіантів здійснення полімер(и) складає кількість до приблизно 35% від загальної маси дисперсії (і навіть більш визначено, в діапазоні від приблизно 33% і 37%, як приблизно 34%). В одному з варіантів здійснення полімер(и) складає кількість до приблизно 40% від загальної маси дисперсії (і навіть більш визначено, в діапазоні від приблизно 38% і 42%, як приблизно 39%). В одному з варіантів здійснення полімер(и) складає кількість до приблизно 45% від загальної маси дисперсії (і навіть більш визначено, в діапазоні від приблизно 43% і 47%, як приблизно 44%).

Тверді дисперсії (наприклад, агломеровані продукти), що містять сполуку, яка представляє інтерес (наприклад, лікарський засіб, наприклад, погано розчинний лікарський засіб, наприклад, VX-950), можуть включати декілька полімерів. Наприклад, в дисперсії можуть бути використані два полімери. У деяких варіантах здійснення декілька полімерів можуть включати один або більшу кількість целюлозних полімерів. Наприклад, дисперсія, що піддається розпилювальному сушінню, може

включати два целюлозних полімери, наприклад, HPMC і HPMCAS. У деяких варіантах здійснення твердої дисперсії включає суміш HPMC і HPMCAS. Кількість кожного полімеру, використовуваного в дисперсії, може варіювати і співвідношення полімерів один до одного також може варіювати. Наприклад, дисперсія може включати від приблизно 0% до приблизно 100% по масі першого полімеру (наприклад, HPMC) і від приблизно 0% до приблизно 100% по масі другого полімеру (наприклад, HPMCAS) (де проценти по масі двох полімерів становлять 100% всього полімеру, присутнього в дисперсії). Наприклад, в твердій дисперсії VX-950, що містить полімери, перший полімер представлений в кількості приблизно 33% і другий полімер представлений в кількості приблизно 67% від загальної кількості полімеру, що додається. В іншому прикладі, перший полімер представлений в кількості приблизно 55,5% і другий полімер представлений в кількості приблизно 44,5% від загальної кількості полімеру, що додається. В іншому прикладі, перший полімер представлений в кількості приблизно 63% і другий полімер представлений в кількості приблизно 37% від загальної кількості полімеру, що додається. В іншому прикладі, перший полімер представлений в кількості приблизно 50% і другий полімер представлений в кількості приблизно 50% від загальної кількості полімеру, що додається. В іншому прикладі, перший полімер представлений в кількості приблизно 100% і другий полімер представлений в кількості приблизно 0% від загальної кількості полімеру, що додається.

В одному з більш специфічних варіантів здійснення даного опису, один з полімерів являє собою полівінілпіролідон (PVP) (наприклад, PVP29/32). PVP може бути представлений в кількості до приблизно 35%, до приблизно 40%, до приблизно 45% або до приблизно 50%. Дисперсія, що включає приблизно 50% (наприклад, приблизно 49,5%) PVP29/32, включена до даного опису.

В іншому варіанті здійснення опису включає тверду дисперсію (наприклад, агломерований продукт) сполуки, яка представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу, наприклад, погано розчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950), і целюлозного полімеру, наприклад, HPCM або HPCMAS полімеру. У деяких переважних варіантах здійснення сполука (наприклад, VX-950) присутня в кількості принаймні приблизно 50% від дисперсії, наприклад, принаймні 55%, принаймні 60%, принаймні 65%, принаймні 70%, принаймні 75%, принаймні 80%, принаймні 85%, принаймні 90% або навіть більший. У деяких переважних варіантах здійснення лікарський засіб присутній в кількості в діапазоні від приблизно 55% до приблизно 90%, такому як приблизно 55%, приблизно 60%, приблизно 65%, приблизно 70%, приблизно 75%, приблизно 80% або приблизно 85%. Кількість полімеру присутня в кількості принаймні 5%, принаймні 10%, принаймні 15%, принаймні 20%, принаймні 25%, принаймні 30%, принаймні 35%, принаймні 40% або принаймні 45%. У деяких варіантах здійснення кількість звичайно становить приблизно 55% або менше і переважно 50% або менше, наприклад, приблизно 45% або менше,

приблизно 40% або менше, приблизно 35% або менше, приблизно 30% або менше, приблизно 25% або менше, приблизно 20% або менше, приблизно 15% або менше або приблизно 10% або менше.

В іншому варіанті здійснення опису включає тверду дисперсію (наприклад, агломерований продукт) сполуки, яка представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу, наприклад, погано розчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950), і принаймні двох целюлозних полімерів, наприклад, HPCM і/або HPCMAS полімеру. У деяких переважних варіантах здійснення сполука (наприклад, VX-950) присутня в кількості принаймні приблизно 50% від дисперсії, наприклад, принаймні 55%, принаймні 60%, принаймні 65%, принаймні 70%, принаймні 75%, принаймні 80%, принаймні 85%, принаймні 90% або навіть більший. У деяких переважних варіантах здійснення лікарський засіб присутній в кількості в діапазоні від приблизно 55% до приблизно 70%, такому як приблизно 55%, приблизно 60%, приблизно 65% або приблизно 70%. Як описано вище, загальна кількість полімерів присутня в кількості принаймні 15% і переважно принаймні 20%, наприклад, принаймні 25%, принаймні 30%, принаймні 35%, принаймні 40% або принаймні 45%. У деяких варіантах здійснення кількість звичайно становить 55% або менше і переважно 50% або менше, наприклад, приблизно 45% або менше, приблизно 40% або менше, приблизно 35% або менше, приблизно 30% або менше, приблизно 25% або менше, приблизно 20% або менше, приблизно 15% або менше або приблизно 10% або менше.

У деяких переважних варіантах здійснення дисперсія додатково включає інші інгредієнти, що вводяться в малих дозах, такі як сурфактант (наприклад, SLS або Вітамін Е TPGS). У деяких переважних варіантах здійснення поверхнево-активна речовина представлена в кількості менше ніж приблизно 10% від маси дисперсії, наприклад, менше ніж приблизно 9% по масі, менше ніж приблизно 8% по масі, менше ніж приблизно 7% по масі, менше ніж приблизно 6% по масі, менше ніж приблизно 5% по масі, менше ніж приблизно 4% по масі, менше ніж приблизно 3% по масі, менше ніж приблизно 2% по масі або приблизно 1% по масі.

У найбільш переважному варіанті здійснення дисперсія включає приблизно 49,5% VX-950, приблизно 49,5% HPCMAS і приблизно 1% SLS.

Полімер або декілька полімерів повинні бути присутніми в кількості, ефективній для стабілізації твердої дисперсії. Стабілізація включає інгібування або зменшення кристалізації сполуки, яка представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу, наприклад, погано розчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950). Така стабілізація буде інгібувати перетворення сполуки з аморфної форми в кристалічну. Наприклад, полімер(и) буде запобігати принаймні частину (наприклад, приблизно 5%, приблизно 10%, приблизно 15%, приблизно 20%, приблизно 25%, приблизно 30%, приблизно 35%, приблизно 40%, приблизно 45%, приблизно 50%), приблизно 55%, приблизно 60%, приблизно 65%, приблизно 70%, приблизно 55% або більше) спо-

луки від переходу з аморфної в кристалічну форму.

Наприклад, при низькому рН (наприклад, в шлунковому соку (наприклад, шлунковому соку голодного)) або SGF (наприклад, SGF голодного), сполука, що представляє інтерес (наприклад, лікарський засіб, наприклад, погано розчинний лікарський засіб, наприклад, VX-950), може розчинятися, ставати наднасиченою і потім кристалізуватися. Полімер або декілька полімерів можуть запобігти або зменшити кристалізацію сполуки в таких або подібних умовах, або в ході зберігання композиції, що містить сполуку. Стабілізація може бути виміряна, наприклад, вимірюванням температури склування твердої дисперсії, вимірюванням швидкості релаксації аморфного матеріалу або вимірюванням розчинності або біодоступності сполуки.

Полімер або декілька полімерів можна використовувати в складі зі сполукою, яка представляє інтерес (наприклад, лікарським засобом, наприклад, погано розчинним лікарським засобом, наприклад, VX-950). Один, більше ніж один або всі полімери, придатні для використання в комбінації зі сполукою, наприклад з утворенням твердої дисперсії (наприклад, агломерованого продукту), такої як аморфна тверда дисперсія, повинні мати одну або декілька з наступних властивостей:

1. Температура склування полімеру або полімерів в комбінації повинна мати температуру не менше ніж приблизно на 10-15°C нижчу за температуру склування сполуки. Переважно, температура склування полімеру або полімерів в комбінації загалом вища ніж температура склування сполуки і загалом принаймні на 50°C вища ніж бажана температура зберігання продукту лікарського засобу. Наприклад, принаймні 100°C, принаймні 105°C, принаймні 105°C, принаймні 110°C, принаймні 120°C, принаймні 130°C, принаймні 140°C, принаймні 150°C, принаймні 160°C, принаймні 160°C або більше.

2. Полімер або полімери в комбінації повинні бути відносно негігроскопічними. Наприклад, полімери повинні, при зберіганні за стандартних умов, абсорбувати менше ніж приблизно 10% води, наприклад, менше ніж приблизно 9% води, менше ніж приблизно 8% води, менше ніж приблизно 7% води, менше ніж приблизно 6% води, менше ніж приблизно 5% води, менше ніж приблизно 4% води або менше ніж приблизно 3% води. Переважно полімер або полімери при зберіганні за стандартних умов будуть значною мірою не містити абсорбованої води.

3. Полімер або полімери в комбінації повинні мати подібну або кращу розчинність в розчинниках, придатних для методів розпилювального сушіння, в порівнянні з розчинністю сполуки. У переважних варіантах здійснення полімер або полімери будуть розчинятися в одному або декількох тих же самих розчинниках або розчинних системах, що і сполука. Переважно, якщо полімер або полімери являють собою розчинні в принаймні одному розчиннику, що не містить гідроксигрупи, такому як хлористий метилен, ацетон або їх комбінація.

4. Полімер або полімери в комбінації, при комбінуванні зі сполукою, наприклад, в твердій дисперсії, повинні збільшувати розчинність сполуки у водному або фізіологічному середовищі або в порівнянні з розчинністю сполуки за відсутності полімерів, або в порівнянні з розчинністю сполуки при комбінуванні з полімером порівняння. Наприклад, полімер або полімери можуть збільшувати розчинність аморфної сполуки шляхом зменшення кількості аморфної сполуки, яка переходить в кристалічну сполуку з твердої аморфної дисперсії.

5. Полімер або полімери в комбінації повинні зменшувати швидкість релаксації аморфної речовини.

6. Полімер або полімери в комбінації повинні збільшувати фізичну і/або хімічну стабільність сполуки.

7. Полімер або полімери в комбінації повинні поліпшувати технологічність сполуки.

8. Полімер або полімери в комбінації повинні поліпшувати одну або декілька властивостей сполуки з маніпулювання, введення або зберігання.

9. Полімер або полімери в комбінації не повинні небажаним чином взаємодіяти з іншими фармацевтичними компонентами, наприклад, ексципієнтами.

Придатність потенційного полімеру(ів) (або іншого компонента) можна оцінювати при використанні описаних тут FSD способів для одержання композиції, що містить аморфну сполуку. Потенційну композицію можна порівнювати з точки зору стабільності, стійкості відносно утворення кристалів або інших властивостей і можна порівнювати зі складом порівняння, наприклад, складом, описаним тут, наприклад, що містить сполуку, яка представляє інтерес (наприклад, лікарський засіб, наприклад, погано розчинний лікарський засіб, наприклад, VX-950). Наприклад, склад, що містить приблизно 83% аморфного VX-950, приблизно 17% HPMCAS або кристалічний VX-950. Наприклад, потенційна композиція може бути перевірена для визначення, чи інгібує вона за часом початок кристалізації, викликаной розчинником, чи процент конверсії при заданому часі при контрольованих умовах, на принаймні 50%, 75%, 100% або 110%, а також склад порівняння і потенційну композицію можна випробовувати для визначення, чи має вона поліпшену біодоступність або розчинність VX-950 в порівнянні з кристалічним VX-950.

Поверхнево-активні речовини

Продукти (наприклад, агломеровані продукти, такі як порошки або гранули), що піддаються розпилювальному сушінню або розпилювальному сушінню в псевдозрідженому шарі, такі як тверді дисперсії (наприклад аморфні тверді дисперсії), що включають сполуку, яка представляє інтерес (наприклад, лікарський засіб, наприклад, погано розчинний лікарський засіб, наприклад, VX-950), і необов'язково полімер або декілька полімерів (або твердофазний носій(і)) можуть включати поверхнево-активну речовину. Поверхнево-активна речовина або суміш поверхнево-активних речовин буде в загальному випадку зменшувати поверхневе натягнення на межі поділу фаз між твердою дисперсією і водним середовищем. Прийнятна повер-

хнево-активна речовина або суміш поверхнево-активних речовин може також поліпшувати водорозчинність і біодоступність сполуки, яка представляє інтерес (наприклад, лікарського засобу, наприклад, погано розчинного лікарського засобу, наприклад, VX-950), з твердої дисперсії. Поверхнево-активні речовини для використання в контексті даного опису включають, але не обмежуються перерахованим, ефір сорбіту і жирної кислоти (наприклад, SPANS®), поліоксіетиленові ефіри сорбіту і жирної кислоти (наприклад, TWEENS®), полісорбати, лаурилсульфат натрію (SLS, відомий також як SDS або додецилсульфат натрію), додецилбензол сульфат натрію (SDBS), діоктилсульфосукцинат натрію (Docusate), натрієву сіль діоксихолієвої кислоти (DOSS), моностеарат сорбіту, тристеарат сорбіту, гексадецил триметиламоній бромід (HTAB), N-лауроїлсаркозин натрію, олеат натрію, міристанат натрію, стеарат натрію, пальмітанат натрію, Gelucire 44/14, етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA), вітамін Е або похідні токолу, такі як альфатокоферол (наприклад, d-альфа токоферол, d1-альфа токоферол, складний ефір сукцинату і токоферолу) і токоферильні складні ефіри, такі як складні ефіри оцтової кислоти і токоферилу, складні ефіри токоферилу і янтарної кислоти, наприклад, Вітамін Е d-альфа токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат (TPGS; наприклад, вітамін Е TPGS від Eastman), лецитин, MW 677-692, моногідрат мононатрієвої солі глутамінової кислоти, Labrasol, PEG 8 каприлові/капринові гліцериди, Transcutol, моноетиловий простий ефір діетиленгліколю, Solutol HS-15, поліетиленгліколь/гідроксистеарат, таурохолиєва кислота, Pluronic F68, Pluronic F108 і Pluronic F127 (і будь-які інші співполімери поліоксіетилену і поліоксипропілену (PLURONIC®) або насичені поліколізовані гліцериди (GELUCIRS®)). Конкретні приклади таких поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані в контексті даного винаходу, включають, але не обмежуються перерахованим, Span 65, Span 25, Tween 20, Carpyol 90, Pluronic F108, лаурилсульфат натрію (SLS), вітамін Е TPGS, блокспівполімери поліоксіетилену і поліоксипропілену і співполімери, фосфоліпіди, такі як PC (фосфатидилхолін) (наприклад, з яєць або сої), PI (фосфатидилгліцерол), PA (фосфатидилова кислота), PE (фосфатидилетаноламін), PG (фосфатидилгліцерин). Поверхнево-активна речовина може також являти собою ліпід або жирну кислоту, такі як дипальмітоїлфосфохолін (DPPC) або подібні ліпіди (DAPC, DSPC, DPPG і т. д.). Такі ліпіди можуть бути одержані синтетично, наприклад від Genzyme або Avanti Polar Lipids. Переважними є SLS (наприклад, від Sigma або Fischer) і вітамін Е TPGS.

Кількість поверхнево-активної речовини (наприклад, SLS або вітаміну Е TPGS) відносно загальної маси твердої дисперсії може бути приблизно від 0,1 до 20%. Переважно кількість складає від приблизно 1% до приблизно 20%, від приблизно 1% до приблизно 15%, від приблизно 1% до приблизно 10%, більш переважно від приблизно 1% до приблизно 5%, наприклад, приблизно 1%, приблизно 2%, приблизно 3%, приблизно 4% або прибли-

зно 5%.

У деяких варіантах здійснення кількість поверхнево-активної речовини відносно загальної маси твердої дисперсії складає принаймні приблизно 0,1%, переважно принаймні приблизно 0,5% і більш переважно принаймні приблизно 1% (наприклад, приблизно 1%). У вказаних варіантах здійснення поверхнево-активна речовина буде присутня в кількості, яка не перевищує приблизно 20% і переважно не перевищує приблизно 15%, приблизно 12%, приблизно 11%, приблизно 10%), приблизно 9%, приблизно 8%, приблизно 7%, приблизно 6%, приблизно 5%, приблизно 4%, приблизно 3%, приблизно 2% або приблизно 1%.

Потенційні поверхнево-активні речовини (або інші компоненти) і можливі кількості можна випробовувати на придатність для використання в описі подібним чином з тим, як було описано для оцінки розчинників.

Композиції/упаковка/використання

В одному з варіантів здійснення, тверда дисперсія може бути складена у вигляді фармацевтичної композиції, наприклад, таблетки. Згідно з переважним варіантом здійснення, тверда дисперсія присутня в кількості ефективній, щоб мати терапевтичний ефект у пацієнта. Як альтернатива, композиція за даним винаходом включає інший додатковий агент, як описано тут (наприклад, для забезпечення комбінованої терапії). Кожний компонент може бути присутнім в індивідуальних композиціях, комбінаціях композицій або в одній композиції.

Фармацевтичні композиції, наприклад, таблетки, які включають тверду дисперсію, звичайно містять фармацевтично прийнятний носій, зв'язувач/розріджувач, поверхнево-активну речовину, розпушувач, добавку, що підвищує текучість, масильний агент або основу (або носій).

Наприклад, тверда дисперсія, одержана як описано тут, може бути безпосередньо пресована у форму дозування. У деяких варіантах здійснення перед пресуванням дисперсію змішують з одним або декількома ексципієнтами. Як один з прикладів служить детальний опис прямого пресування VX-950, представлений в попередній заявці, поданій 22 грудня 2006, під назвою «Форми дозування, одержані прямим пресуванням», Attorney-Docket № 19079-017P01.

Композиції і способи даного винаходу можуть необов'язково включати один або декілька ексципієнти (дивись, патент США №6720003, Публікація заявки на патент США №2004/0030151 і/або Міжнародна заявка WO99/02542). Ексципієнт являє собою речовину, яка використовується як носій або наповнювач у формі дозування, або яка додається в фармацевтичну композицію для поліпшення маніпулювання, зберігання або одержання форми дозування. Ексципієнти включають, але не обмежуються перерахованим, розріджувачі, розпушувачі, адгезиви, змочувальні агенти, масильні агенти, речовини, сприяючі ковзанню, інгібітори кристалізації, агенти, модифікуючі поверхню, агенти для маскування або усунення неприйнятного смаку або запаху, віддушки, барвники, ароматизатори, наповнювачі, зв'язуючі, стабілізатори і речо-

вини для поліпшення зовнішнього вигляду композиції.

Використовуваний тут термін «включення» мається на увазі як такий, що допускає доповнення, таким чином, означаючи потенційне включення інших агентів додатково до конкретних агентів.

Фармацевтично прийнятні носії, які можуть бути використані у вказаних композиціях, включають, але не обмежуються перерахованим, іонообмінні речовини, діоксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як людські сироваткові білки, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, частково гліцеровані суміші насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протамісульфат, гідрофосфат натрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний кремнезем, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, сполуки на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрійкарбоксиметилцелюлозу, поліакрилати, віск, поліетилен-поліоксипропілен блокспівполімери, поліетиленгліколь і ланолін.

Фармацевтичні композиції, наприклад, тверда дисперсія, наприклад, лікарський засіб, підданий розпилювальному сушінню, можуть бути складені у вигляді таблеток. Наприклад, розпилювальну дисперсію лікарського засобу можна комбінувати з розплавленим гранулятом, одним або декількома розріджувачами і/або декількома розпушувачами і одним або декількома мастильними агентами, одним або декількома іншими ексципієнтами, основами, носіями і/або наповнювачами і пресовані в таблетовану форму. Одержана таблетка потім може бути додатково оброблена, наприклад, таблетка може бути покрита речовиною, такою як плівка або шелак, для полегшення підтримання стабільності або цілісності таблетки, для полегшення перорального введення таблетки, для маскуванню смаку таблетки, для додавання віддушки, для забарвлення таблетки, для регуляції вивільнення лікарського засобу, що міститься в таблетці, при ковтанні і/або для маскуванню смаку таблетованої композиції. Покриття, придатні для цих цілей (наприклад, шелак, ентоеросолубільні покриття для регуляції вивільнення), відомі в даній галузі техніки. При бажанні, до таблеток або покриття можуть бути додані певні підсолджувачі, віддушки або фарбувальні агенти. Технологічні способи і композиції для одержання таблеток описані, наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences. Artur Osol, editor, pp. 1553-1593 (1980).

Згідно з переважним варіантом здійснення, композиції за даним винаходом складені для фармацевтичного введення ссавцеві, переважно людській істоті. Хоча форма таблеток визначена тут являє собою переважно складену для перорального введення, можуть бути одержані інші склади.

Винахід також забезпечує фармацевтичні упаковки і набори, що включають таблетовані склади аморфного VX-950, або фармацевтичну композицію за будь-яким з вказаних тут варіантів здійснення.

Фармацевтичні композиції, які наприклад містять тверду (наприклад, що піддається розпилювальному сушінню) описану тут дисперсію, можуть

бути також прописані пацієнту у вигляді «упаковок для пацієнта», що містять більше ніж одну дозу і переважно повний курс лікування, в одній упаковці (наприклад, блістерній упаковці). Упаковка для пацієнта в порівнянні з традиційними призначеннями, за якими фармацевт відділяє партію фармацевтичного засобу для пацієнта від партії без упаковки, в тому, що пацієнт завжди має доступ до листівки, прикладеної до упаковки для пацієнта, яка відсутня при традиційних призначеннях. Показано, що включення листівки поліпшує додержання пацієнтом інструкцій терапевта. Переважно лікарський засіб представлений в пероральному дозуванні, наприклад, в формі таблетки.

Буде зрозуміло, що призначення комбінації за винаходом у вигляді однієї упаковки для пацієнта або упаковок для пацієнта кожного складу, що містить листівку, яка інструктує пацієнта про коректне використання опису, представляє бажану додаткову ознаку даного опису.

У альтернативному варіанті здійснення, фармацевтична упаковка додатково включає один або декілька додаткових описаних тут агентів. Додатковий агент або агенти можуть бути присутніми в тій же упаковці або в окремих упаковках.

Згідно з додатковим аспектом опису існує упаковка, що включає будь-яку таблетовану форму твердої (наприклад, підданої розпилювальному сушінню) дисперсії або будь-якої композиції згідно з даним описом, і листівку, що містить інструкції з використання композиції за описом (або використання комбінації композицій за даним описом) і додаткового агента або агентів, описаних тут. Таким чином, даний опис забезпечує набір для одночасного або послідовного введення твердої (наприклад, підданої розпилювальному сушінню) дисперсії або будь-якої композиції згідно з даним описом (і необов'язково додатково агента) або їх похідних, які одержані звичайним способом. Звичайно такий набір буде включати, наприклад, композицію кожного інгібітору і необов'язково додаткового агента(ів) в фармацевтично прийнятній основі (і в одному або декількох фармацевтичних складах) і написані інструкції для одночасного або послідовного введення. Переважно лікарський засіб являє собою пероральну форму дозування, наприклад, форму таблетки.

В іншому варіанті здійснення забезпечують упакований набір, який містить одну або декілька форм дозування (переважно пероральну форму дозування) для самостійного введення; контейнерний пристрій, переважно запаяний, для вміщування форм дозування в ході зберігання і перед використанням і інструкції для пацієнта для прийому лікарського засобу. Інструкції будуть звичайно являти собою інструкції, написані на листівці, етикетці і/або на інших компонентах набору і форми дозування або формах як описано тут. Кожна форма дозування може бути індивідуально вміщена як, наприклад, в листі ламінату металевої фольги-пластику, з кожною формою дозування, ізолюваною від іншої в індивідуальній комірці або пляшечці, або форми дозування можуть бути вміщені в один контейнер, такий як пластиковий флакон або пляшечка. Представлені набори також

будуть звичайно включати упаковку індивідуальних компонентів набору, тобто форм дозування, контейнерів і написаних інструкцій для використання. Така упаковка може мати форму картонної коробки або паперової коробки або пакета з пластику або фольги, і т. д.

Варіанти здійснення даного опису можуть також включати додаткові агенти. Таким чином, спосіб даного опису може включати стадії, такі як введення таких додаткових агентів.

Форма дозування

Рівні дозування від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг ваги тіла на день, переважно від приблизно 10 до приблизно 100 мг/кг ваги тіла на день твердої (наприклад, що піддається розпилювальному сушінню) дисперсії придатні для запобігання і лікування захворювання, яке піддають лікуванню у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення включені рівні дозування, що складають від приблизно 0,4 до приблизно 10 г/день, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 4 г/день, переважно від приблизно 2 до приблизно 3,5 г/день на один індивід (базуючись на середньому розмірі індивідуума, розрахованому як приблизно 70 кг). Звичайно, фармацевтичні композиції за і згідно з даним описом вводять від приблизно 1 до приблизно 5 разів на день, переважно від приблизно 1 до приблизно 3 разів на день або, як альтернатива, у вигляді безперервної інфузії. У деяких варіантах здійснення, тверду (наприклад, що піддається розпилювальному сушінню) дисперсію або фармацевтичну композицію, що її включає, вводять при використанні складу з контрольованим вивільненням. У деяких варіантах здійснення, таке введення може допомогти забезпечити відносно стабільний вміст в крові твердої (наприклад, що піддається розпилювальному сушінню) дисперсії.

У деяких варіантах здійснення дозування твердої (наприклад, що піддається розпилювальному сушінню) дисперсії може бути стандартною дозою, наприклад, від приблизно 1 г до приблизно 5 г на день, більш переважно від приблизно 2 г до приблизно 3 г на день, більш переважно від приблизно 2 г до приблизно 3 г на день, наприклад, приблизно 2,25 г або приблизно 2,5 г на день. Дозу можна вводити, наприклад, у вигляді дисперсії, що піддається розпилювальному сушінню, або у вигляді таблетки.

Таке введення може використовуватися як тривала або невідкладна терапія. Кількість активного інгредієнта, яку можна комбінувати з матеріалами носія для одержання однієї форми дозування, буде змінюватися залежно від суб'єкта, який піддається лікуванню, і конкретної форми введення. Звичайний склад буде містити від приблизно 5% до приблизно 95% активної сполуки (мас/мас). Переважно, такі склади містять від приблизно 20% до приблизно 80%, від приблизно 25% до приблизно 70%, від приблизно 30% до приблизно 60% активної сполуки.

Якщо композиції або способи даного опису включають комбінацію твердої (наприклад, що піддається розпилювальному сушінню) дисперсії і одного або декількох додаткових терапевтичних або профілактичних агентів, обидва компоненти,

тверда (наприклад, що піддається розпилювальному сушінню) дисперсія і додатковий агент повинні бути присутніми в рівні дозування, що вводиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 100% і більш переважно, від приблизно 10 до 80% дозування, звичайно в монотерапевтичному режимі.

При поліпшенні стану пацієнта, якщо необхідно, можна вводити підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінацій за даним описом. Потім дозу або частоту введення або і те і інше можна зменшувати, наприклад до приблизно $\frac{1}{2}$ або $\frac{1}{4}$, або менше дозування або частоти введення, залежно від симптомів, до рівня, при якому поліпшений стан зберігається, в тому випадку, якщо симптоми полегшуються до бажаного рівня, лікування необхідно припинити. Однак пацієнт може вимагати періодичного лікування на довготривалій основі при будь-якому рецидиві симптомів захворювання.

Необхідно розуміти, що конкретна доза і режим лікування для будь-якого визначеного пацієнта будуть залежати від множини чинників, що включають активність конкретної застосовуваної сполуки, вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, статі, дієту, час введення, швидкості виведення, комбінації лікарських засобів, думки лікаря, який лікує, і ступінь тяжкості визначеного захворювання, що піддається лікуванню. Кількість активного інгредієнта також буде залежати від визначеної описаної сполуки і присутності або відсутності, а також природи додаткового протівірусного агента в композиції.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Суміш наступних компонентів піддавали розпилювальному сушінню для одержання твердої дисперсії VX-950. VX-950/HPMCAS-HG/SLS комбінували у співвідношенні 49,5/49,5/1 мас/мас. і комбінували в системі розчинника при концентрації твердих речовин 10, де система розчинника включала хлористий метилен/ацетон/льодяну оцтову кислоту в співвідношенні 66,6/28,5/5 з одержанням продукту, що має d50 43,03 і об'ємну густину 0,37.

Приклад 2

Суміш наступних компонентів піддавали розпилювальному сушінню для одержання твердої дисперсії VX-950. VX-950/HPMCAS-HG/SLS комбінували у співвідношенні 49,5/49,5/1 мас/мас. і комбінували в системі розчинника при концентрації твердих речовин 10, де система розчинника включала хлористий метилен/ацетон/льодяну оцтову кислоту у співвідношенні 63/27/10 з одержанням продукту, що має d50 47,02 і об'ємну густину 0,41.

Приклад 3

Піддані розпилювальному сушінню дисперсії VX-950 одержували при використанні партій VX-950, HPMCAS-HG (сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози, ступеня HG, Shin-Etsu Chemical Co) полімеру і SLS (лаурилсульфат натрію, Fisher) поверхнево-активної речовини. Здійснювали розпилювальне сушіння і подальше сушіння в біконічній сушарці. Одержували суху дисперсію з низьким вмістом залишкового розчинника і заданими властивостями порошку. Критерії успіху включали прийнятний вихід способу (більше

80%) і відповідність заданим специфікаціям цільового лікарського засобу за чистотою і відповідністю цільових характеристик діапазону, вказаному для фізичних характеристик (розмір частинок і

об'ємна густина).

Композиція складу і опис процесу

Склад композиції для кожної з двох одержаних активних дисперсій описаний в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад композиції для кожної з двох одержаних активних дисперсій на основі 116,25 кг УХ-950 при 13% мас.

Функція компонента	Компонент	кг
API	VX-950	116,25
Полімер/диспергуюча речовина	сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози, NF/JPE (HPMCAS-HG)	1116,25
Поверхнево-активна речовина	лаурилсульфат натрію, NF (SLS)	2,348
Розчинник в способі	Хлористий метилен, NF (для дисперсії)	1178,8
Розчинник в способі	ацетон, NF (для дисперсії)	377,2
Розчинник в способі	DI вода	15,7

Схематичне графічне представлення способу виробництва подане на фіг. 1.

Пояснення протікання способу представлено нижче:

А) Одержання розчину і розпилювальне сушіння

1) Хлористий метилен одержували в рівноважному баці розчинника.

2) 100 кг заданої кількості ацетону додавали в змішувальний реактор (дивись таблицю 1).

3) Прийнятну кількість хлористого метилена (дивись таблицю 1) одержували в основному розчинному реакторі. Датчики перепаду тиску служили підтвердженням правильних кількостей завантажувальних розчинників.

4) У розчиновий реактор завантажували речовину лікарського засобу VX-950 (дивись таблицю 1). Загальна кількість завантажених твердих речовин становила 13% мас. Відбирали зразок для візуального підтвердження того, що речовина лікарського засобу розчинялася.

5) HPMCAS-HG завантажували в основний розчиновий реактор (дивись таблицю 1). Загальна кількість завантажених твердих речовин становила 13% мас.

6) Задану кількість ацетону, що залишилася, додавали в змішувальний реактор (дивись таблицю 1).

7) Ацетон, SLS і деіонізовану воду завантажували в основний розчиновий реактор.

8) Одержану партію тестували на зовнішній вигляд і в'язкість після розчинення.

9) Встановлювали сопло високого тиску Spraying Systems SK-MFP і тестували на коректне розпилення з рівноважним розчинником (також могли бути використані сопла 48/21, 50/21 або 52/21).

В) Пуск розпилювальної сушарки

1) Розпилювальну сушарку нагрівали до прийнятної температури на виході.

2) Розпилювали рівноважні розчинники доти, поки всі параметри не вирівнювалися і не ставали постійними.

3) Починали розпилювальне сушіння завантажувального розчину в той момент, коли розпилювальна сушарка знаходилася в рівновазі.

4) Сухі частинки пасивно відділяли від технологічного газу при використанні циклону і збирали в поліетиленові мішки. Потім технологічний газ фільтрували від дрібних частинок і конденсували для видалення розчинників способу.

5) Відбирали вихідний зразок і тестували його на розподіл розміру частинок і об'ємну густина і щільність утворювання:

а) Якщо розподіли розмірів частинок і щільності знаходилися в межах прийнятних критеріїв і були близькі до цільових (дивись таблицю 6), спосіб продовжували і зразки відбирали згідно з планом відбору.

б) Якщо розподіли розмірів частинок і щільності не знаходилися в межах прийнятних критеріїв і не були близькі до цільових (дивись таблицю 6), якщо необхідно спосіб оптимізували (наприклад, шляхом зміни одного або більше з наступного: сопло, вихідна температура, тиск подачі). Мішки для збору заміняли і порошок, що не задовольняє критеріям прийнятності, піддавали карантину. Як тільки зразок був в межах специфікації, починали спосіб з поточними параметрами.

С) Продовження розпилювального сушіння

1) Брали зразки згідно з планом відбору.

2) Відмічали будь-які зміни параметрів обробки.

3) Відмічали будь-які неполадки, що спостерігалися, або зупинення безперервної роботи.

4) Після завершення розпилювального сушіння розчину, що подається, перемикали на рівноважний розчинник і додержувалися нормальної процедури припинення роботи.

Д) Спосіб подальшого сушіння

1) Дисперсію, піддану розпилювальному сушінню, завантажували на вторинне сушіння і сушили, поки всі залишкові розчинники (хлористий метилен, ацетон, етилацетат і толуол) не були нижчими ніж встановлені специфікації.

Обладнання

Для змішування вихідного розчину використовували 8000 л виробничий реактор, оснащений механічною мішалкою і термічним контуром. Промислову розпилювальну сушарку (Niro Pharmaceutical Spray Dryer FSD 12.5CC) використовували в нормальному прямоточному режимі

розпилювального сушіння. Використовували систему сопел високого тиску (модифікація Spraying Systems Free passage SK-MFP Series, отвір 48-54, осердя 21). Високоєфективним гідравлічним насосом з сумісними з розчинником стійкими прокладками закачували завантажувальний розчин через розпилювач в посудину розпилювальної сушарки. Пасивним циклоном відділяли продукт від відпрацьованого газу і парів розчинника. Потім збирали тонкі частинки не відділені циклоном в фільтрувальний мішок. Одержаний газ конденсували для видалення розчинників способом і рециркулювали назад в нагрівник і розпилювальну сушарку (замкнений цикл).

Фіг. 2 являє собою схему способу розпилювального сушіння.

Одержаний продукт потім переносили в біконічну вакуумну сушарку для висушування залишків розчинників.

Ключові параметри і контроль способу

Ключові параметри і контроль способу були необхідні як для розпилювального сушіння, так і

для способу біконічного сушіння. Первинні контрольні параметри способу були визначені за допомогою попередніх експериментальних партій.

Ключові параметри і контроль для способу розпилювального сушіння, які спостерігали і реєстрували в ході всього часу обробки, були:

Установлювання розпилювача/сопла

Тиск подачі

Температура на вході

Задане значення температури конденсора (при приблизно від -10 до -15°C)

Ключові вимірювальні параметри для способу розпилювального сушіння, які спостерігали і реєстрували в ході всього часу обробки, були:

Швидкість подачі розчину

Температура на виході

Гradient тиску циклону і швидкість потоку сушального газу

У таблиці 2 визначені параметри способу розпилювального сушіння/вимірювальні параметри, установки/діапазон і цільові інструкції

Таблиця 2

Змінні, установки і цільові значення розпилювального сушіння

Змінна	Установки/діапазон
Встановлений розпилювач	Spray Systems SK-MFP
Швидкість розчину, що подається	120-200 кг/год
Тиск подачі	20-50 бар
Температура на вході	50-80°C
Температура на виході	25-31°C
Gradient тиску циклону	10,5-13,5 см H ₂ O

Матеріали

Як указано в таблицях 1 і 3, всі використані ексципієнти і розчинники способу відповідали сучасним монографіям Європейської Фармакопеї, Японської Фармакопеї або USP/NF. Всі екс-

ципієнти і розчинники способу придбавали від затверджених постачальників. Були прийняті сертифікати аналізу виробника і всі одержані матеріали будуть піддаватися дослідженню.

Таблиця 3

Матеріали

Матеріал	Джерело
VX-950	Shin-Etsu Chemical Co
сукцинат ацетату гіпромелози, NFVJPE (HPMCAS) (Aqoat AS-HG)	Sigma/Fisher
лаурилсульфат натрію (SLS), NF	
хлористий метилен, NF	
ацетон, NF	
D1 вода	

Варіації у виробництві

У виробництві 2 використовували спосіб, оптимізований для дисперсії. Відмітна особливість вказаної дисперсії полягала в тому, що вона мала більший розмір частинок і об'ємну густину, в порівнянні з виробництвом 1, що необхідно для текучості порошку і безпосереднього пресування на високошвидкісному таблетувальному пресі. Для одержання такого порошку змінювали параметри розпилювального сушіння. Також про-

дили зміни для стабілізації способу і для того, щоб уникнути можливих відхилень.

Приклад 4

Дисперсії VX-950, що піддаються розпилювальному сушінню, одержували при використанні системи розчинників, яка містила воду, як описано. Система розчинника містила 75% хлористого метилена; 24% ацетону і 1% води (мас/мас/мас). Дисперсія 49,5% VX-950; 49,5% HPMCAS-HG і 1% SLS (мас/мас./мас). Як указано на Фіг. 3, випро-

бовували різні комбінації температури на виході, тиски подачі, тиски циклону, встановлену температуру конденсатора, типи сопла, завантаження твердих речовин і швидкості подачі розчину в способі розпилювального сушіння. Як показано на Фіг. 4, зміна цих параметрів змінювала властивості (діапазон розміру частинок (PS), об'ємну густину, щільність утрушування і вміст залишкових розчинників) одержаних дисперсій.

Приклад 5

Цілі і критерії успіху

Були одержані сухі дисперсії з низьким вміс-

том залишкових розчинників і цільовими характеристиками порошку. Критерії успіху включали прийнятний вихід способу (> 80%) і відповідність заданим специфікаціям цільового продукту лікарського засобу по чистоті і відповідність цільових характеристик діапазону, вказаному для фізичних характеристик (розмір частинок і об'ємна густина).

Композиція складу і опис процесу

Склад композиції для кожної з двох одержаних активних дисперсій описаний в таблиці 4.

Таблиця 4

Склад композиції для кожної з двох одержаних активних дисперсій на основі 116,25 кг VX-950 при 15% мас.

Функція компонента	Компонент	Кг
API	VX-950	200,0
Полімер/диспергуюча речовина	сукцинат ацетату гіпромелози, NF/JPE (HPMCAS-HG)	100,0
Поверхнево-активна речовина	лаурилсульфат натрію, NF (SLS)	2,02
Розчинник в способі	хлористий метилен, NF (для дисперсії)	858,6
Розчинник в способі	ацетон, NF (для дисперсії)	274,7
Розчинник в способі	DI вода	11,4

Схематичне графічне представлення способу виробництва подане на фіг. 4.

Пояснення протікання способу представлене нижче:

А) Одержання розчину і розпилювальне сушіння

1) Хлористий метилен одержували в рівновážному баці розчинника.

2) Деіонізовану воду завантажували у другу змішувальну посудину (дивись таблицю 4).

3) Прийнятну кількість хлористого метилена (дивись таблицю 1) одержували в основному розчиновому реакторі. Датчики перепаду тиску служили підтвердженням правильних кількостей завантажувальних розчинників.

4) В основний розчиновий реактор завантажували речовину лікарського засобу VX-950 (дивись таблицю 7). Загальна кількість завантажених твердих речовин становила 15% мас. Відбирали зразок для візуального підтвердження того, що речовина лікарського засобу розчинялася.

5) HPMCAS-HG завантажували в основний розчиновий реактор (дивись таблицю 4). Загальна кількість завантажених твердих речовин становила 15% мас.

6) Додавали кількість ацетону (дивись таблицю 4). Відбирали зразок для визначення чи розчинилися всі тверді речовини.

7) SLS і воду завантажували в основний змішувальний реактор.

8) Встановлювали сопло високого тиску Spraying Systems SK-MFP і тестували на коректне розпилення з рівноважним розчинником.

В) Пуск розпилювальної сушарки

1) Розпилювальну сушарку нагрівали до відповідної температури на виході.

2) Розпилювали рівноважні розчинники доти,

поки всі параметри не вирівнювалися і не ставали постійними.

3) Починали розпилювальне сушіння завантажувального розчину в той момент, коли розпилювальна сушарка знаходилася в рівновазі.

4) Сухі частинки пасивно відділяли від технологічного газу при використанні циклону і збирали в поліетиленові мішки. Потім технологічний газ фільтрували від дрібних частинок і конденсували для видалення розчинників способу.

5) Відбирали вихідний зразок і тестували його на розподіл розміру частинок і об'ємну густину і щільність утрушування.

а) Якщо розподіл розмірів частинок і щільності не знаходилися в межах прийнятних критеріїв і були близькі до цільових (дивись таблицю 11), спосіб продовжували і зразки відбирали згідно з планом відбору.

б) Якщо розподіли розмірів частинок і щільності не знаходилися в межах прийнятних критеріїв і не були близькі до цільових (дивись таблицю 11), якщо необхідно спосіб оптимізували (наприклад, шляхом зміни одного або більше з наступного: вихідна температура, тиск подачі або температура конденсатора). Мішки для збирання замінювали і порошок, що не задовольняє критеріям прийнятності, піддавали карантину. Як тільки зразок був в межах специфікації, починали спосіб з поточними параметрами.

С) Спосіб подальшого сушіння

1) Піддану розпилювальному сушінню композицію завантажували у другу сушарку.

2) Продовжували сушіння поки всі залишкові розчинники (хлористий метилен, ацетон, етилацетат і толуол) не були нижчими ніж встановлені специфікації.

D) Тестування, перевезення

1) Для зразків вказаної дисперсії проводили

промислові випробування.

Обладнання

Для змішування вихідного розчину використовували 8000 л виробничий реактор (R240), оснащений механічною мішалкою і термічним контуром. Для суміші SLS і води використовували реактор (R32). Промислову розпилювальну сушарку (Niro Pharmaceutical Spray Dryer FSD 12.5CC) використовували в нормальному прямоточному режимі розпилювального сушіння. Використовували систему сопел високого тиску (модифікація Spraying Systems Free passage SK-MFP Series, отвір 48-54, осердя 21). Високоєфективним гідравлічним насосом з сумісними з розчинником стійкими прокладками закачували завантажувальний розчин через розпилювач в посудину розпилювальної сушарки. Пасивним циклоном відділяли продукт від відпрацьованого газу і парів розчинника. Потім збирали тонкі частинки не відділені циклоном у фільтрувальний мішок. Одержаний газ конденсували для видалення розчинників способом і рециркулювали назад в нагрівник і розпилювальну сушарку (замкнений цикл).

Фіг. 2 являє собою схему способу розпилювального сушіння.

Одержаний продукт потім переносили в біконічну вакуумну сушарку (S901) для висушування

залишкових розчинників. Висушений продукт просівали в рукавичному боксі з азотною атмосферою і упаковували.

Ключові параметри і контроль способу

Ключові параметри і контроль способу були необхідні як для розпилювального сушіння, так і для способу біконічного сушіння. Первинні контрольні параметри способу були визначені за допомогою попередніх експериментальних партій.

Ключові параметри і контроль для способу розпилювального сушіння, які спостерігали і реєстрували в ході всього часу обробки, були:

Установлювання розпилювача/сопла

Тиск подачі

Температура на вході

Задане значення температури конденсора (при приблизно від -10 до -15°C).

Ключові вимірювальні параметри для способу розпилювального сушіння, які спостерігали і реєстрували в ході всього часу обробки, були:

Швидкість подачі розчину

Температура на виході

Градiєнт тиску циклону і швидкість потоку сушильного газу.

У таблиці 5 визначені параметри способу розпилювального сушіння/вимірювальні параметри, установки/діапазони і цільові інструкції

Таблица 5

Змінні, установки і цільові значення розпилювального сушіння

Змінна	Установки/діапазон
Встановлений розпилювач	Spray Systems SK-MFP
Швидкість розчину, що подається	130-180 кг/год
Тиск подачі	40-60 бар
Температура на виході	22-29°C
Градiєнт тиску циклону	10,0-12,5 см H ₂ O

Матеріали

Як указано в таблицях 4 і 6, всі використані експієнти і розчинники способу відповідали сучасним монографіям Європейської Фармакопеї, Японської Фармакопеї або USP/NF. Всі експієнти і розчинники способу придбавали від затверджених постачальників. Були прийняті сертифікати аналізу виробника і всі одержані матеріали будуть досліджуватись.

Таблица 6

Матеріали

Матеріал
VX-950
сукцинат ацетату гіпромелози, NF/JPE (HPMCAS) (Aqoat AS-HG)
лаурилсульфат натрію (SLS), NF
хлористий метилен, NF
ацетон, NF
DI вода

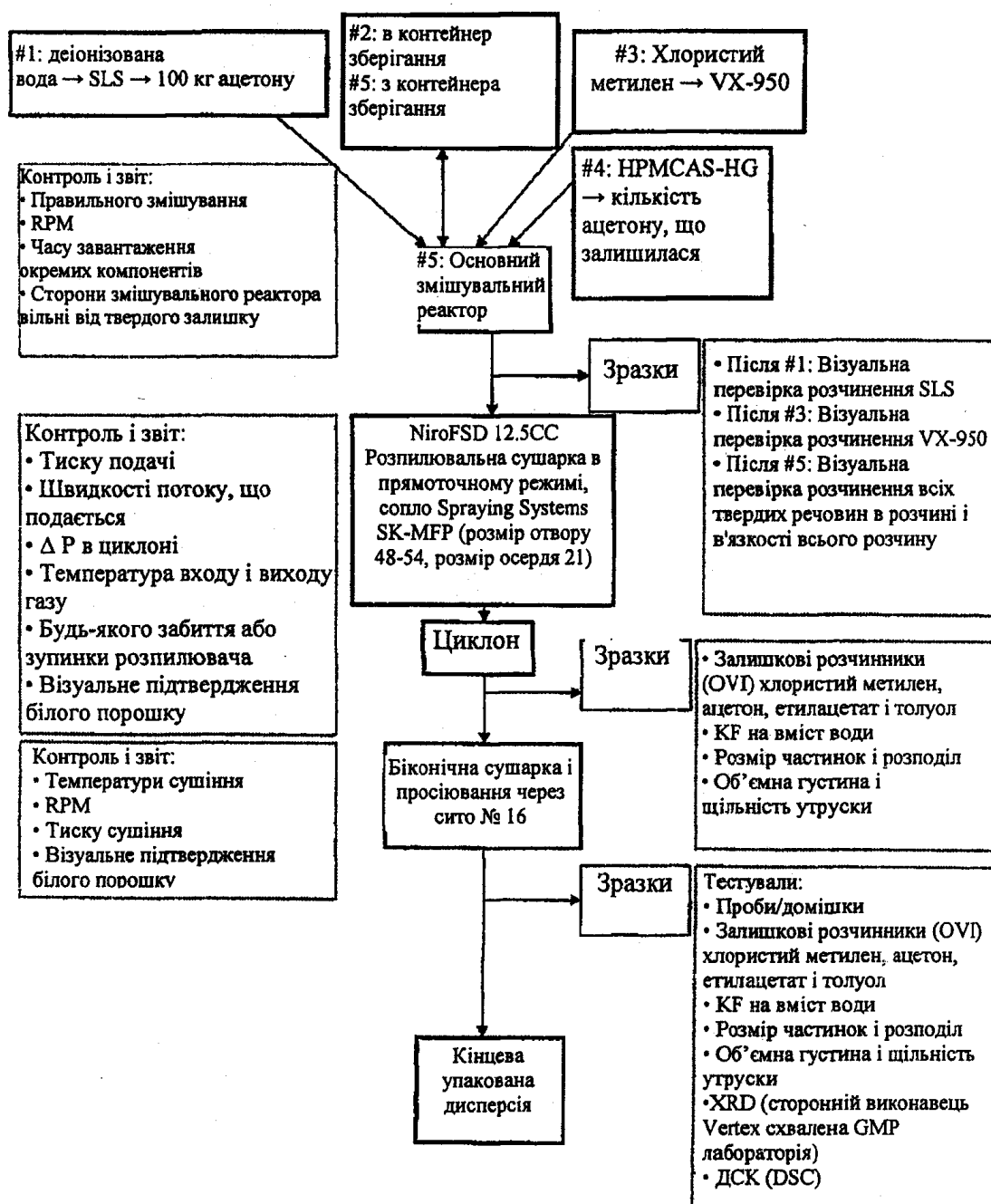
Варіації у виробництві

У виробництві використовували 10% або 30% мас. розчину. Також може змінюватися виробництво розчину. У деяких партіях, в кінці додають суміш SLS/деіонізованої води в основний змішувальний реактор. Відстежували вихідну температура розпилювального сушіння, але в деяких виробництвах діапазон або цільове значення не було визначене. Рекомендований зменшений відбір проб в ході процесу. Можна проводити KF тестування полімеру перед завантаженням.

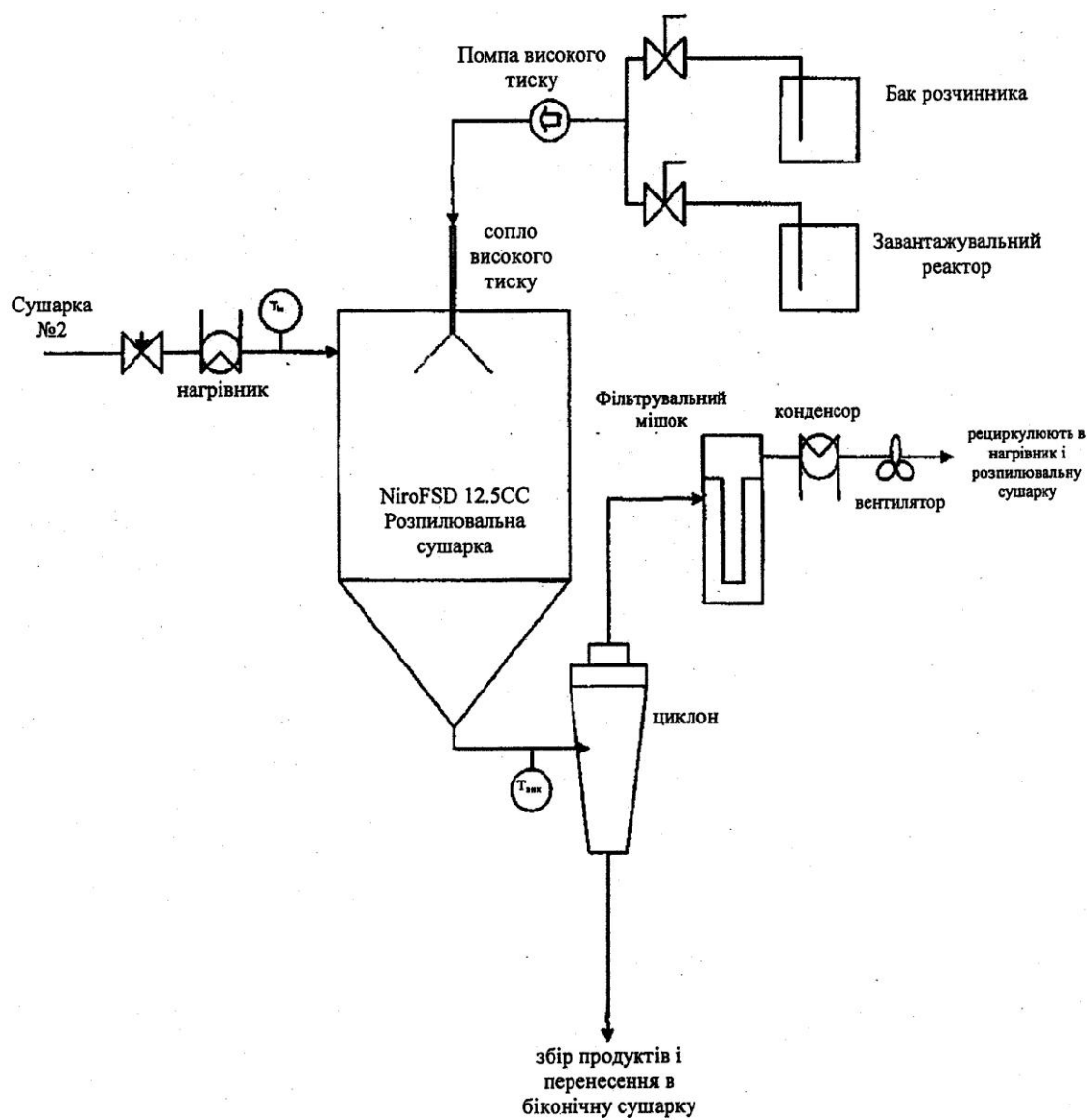
Описаний ряд варіантів здійснення винаходу.

Незважаючи на це буде зрозуміло, що можна проводити ряд змін без відхилень від об'єму і суті

винаходу. Таким чином, інші варіанти здійснення входять в об'єм наступної формули винаходу.



Фіг. 1

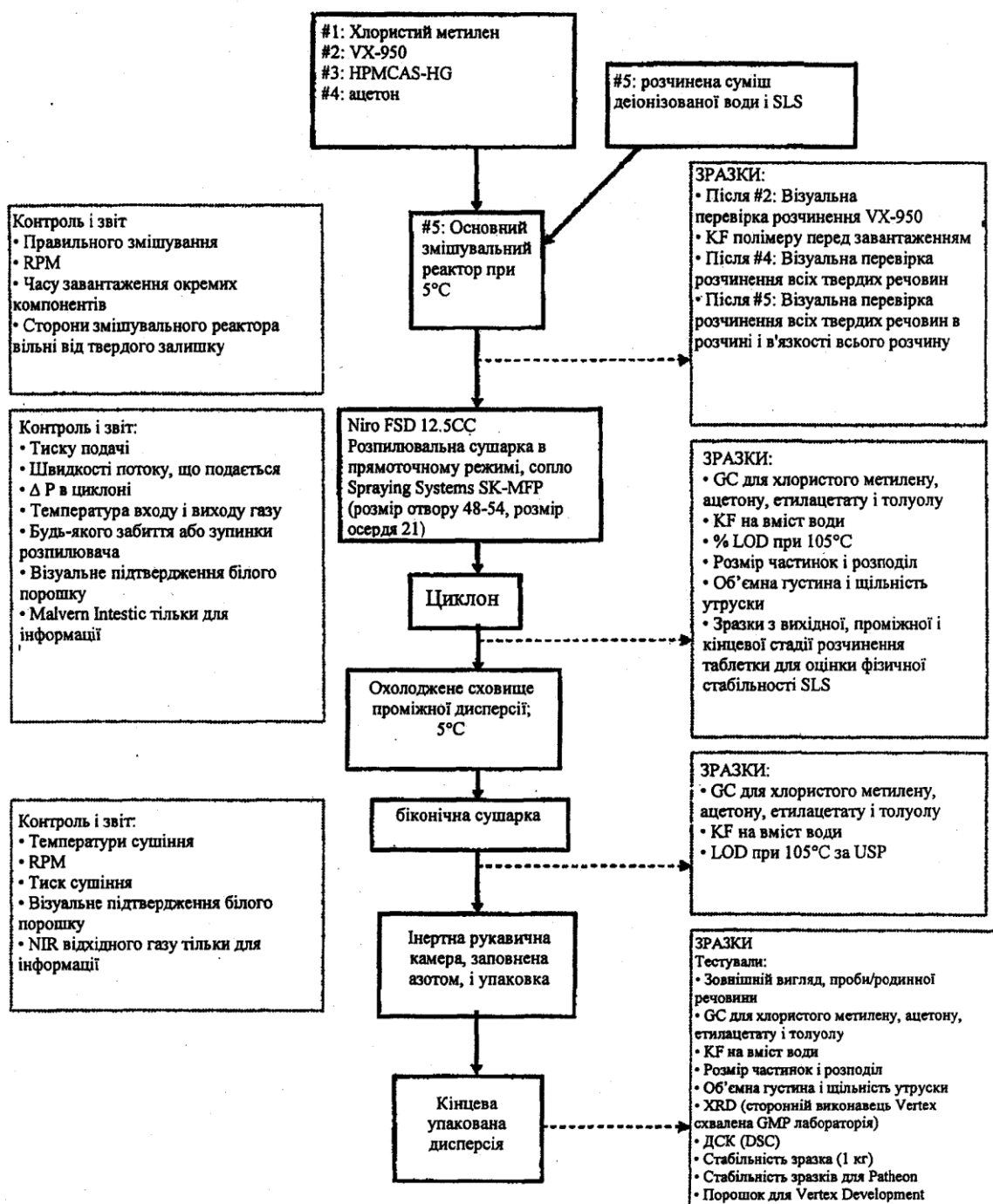


Фіг. 2

°C	бар	см H ₂ O	°C	SS SK-MFP	% мас.	мікрометри		г/см ³	г/см ³	%	кг/ч	% мас./мас.	ч/млн	ч/млн
Температура на виході	Тиск подачі	тиск циклону	встановлена температура конденсора	сопло	завантаження твердих речовин	PS	інтервал	об'ємна щільність	щільність утруски	LOD	швидкість подачі розчину	KF	Хлористий метилен (DCM)	Ацетон
30	40	12	-3	50/21	17	106.2	1.52	0.4	0.5	10.03	183	0.63	108628	29701
50	20	12	-3	50/21	17	80.88	1.98	0.23	0.27	7.02	130	1.36	59090	21140
50	40	12	-3	54/21	17	58.96	1.96	0.22	0.28	6.28	142	0.83	49452	14499
30	20	12	-3	54/21	17	93.84	1.87	0.35	0.45	10.27	103	1.04	45628	11640
40	30	12	-3	54/21	17	75.5	1.86	0.31	0.38	8.1	124	0.67	60395	16483
40	30	12	-3	54/21	17	78.75	1.72	0.3	0.38	8.68	124	0.63	68464	21373
40	30	12	-3	54/21	12	86.71	1.74	0.39	0.43	7.26	124	0.74	55802	127
40	30	12	-3	54/21	12	63.09	1.8	0.34	0.44	8.09	124	0.74	54704	14323
50	20	12	-3	54/21	12	84.98	1.84	0.25	0.32	6.59	99	0.55	23645	7310
30	40	12	-3	54/21	12	86.51	1.71	0.39	0.51	9.89	142	0.85	42078	9485
30	20	12	-3	50/21	12	86.71	2.06	0.4	0.53	11.3	183	0.63	80579	19275
50	40	12	-3	50/21	12	52.8	2.11	0.25	0.32	6.42	185	0.63	20805	6340
30	30	12	-3	54/21	17	95.53	1.59	0.35	0.46	10.41	103	.	99084	28431
30	40	12	-10	52/21	15	95.26	1.46	0.34	0.45	8.96	160	0.71	52975	24399
40	30	12	-10	52/21	15	86.89	1.71	0.28	0.36	7.01	137	0.6	41192	21435
30	30	12	-10	52/21	13	114.29	1.5	0.33	0.41	10.51	136	0.57	55576	31638
40	40	12	-10	52/21	13	94.09	1.68	0.27	0.34	8.2	155	0.43	41051	26826
30	50	12	-10	54/21	15	71.81	1.56	0.34	0.47	8.32	155	.	43413	13948
30	30	12	-10	54/21	15	83.31	1.55	0.34	0.44	6.98	123	.	60819	21951
28	50	12	-10	54/21	15	88.75	1.63	0.37	.	10.02	155	.	53482	16956
26	30	12	-10	54/21	15	86.91	1.52	0.4	0.54	10.78	122	.	79148	27092
28	40	12	-10	54/21	15	75.17	1.65	0.37	0.48	8.67	141	.	69673	21067
40	25	10	-10	52/21	20	110.61	1.87	0.27	0.33	8.7	132	.	.	.
40	50	10	-10	52/21	20	93.05	1.91	0.25	0.31	7.96	180	.	.	.

Фиг. 3

50	10	-10	52/21	20	102.8	1.74	0.33	0.42	7.43	184	.	.	.
30	25	10	-10	52/21	20	146.58	1.86	0.33	0.41	9.8	133	.	.
27	70	10	-10	56/21	20	78.18	1.69	0.35	0.46	8.6	150	.	80368 10511
40	25	10	-10	52/21	17	102.27	1.71	0.26	0.31	8.93	130	.	.
40	50	10	-10	52/21	17	85.48	1.75	0.27	0.35	9.22	184	.	.
30	50	10	-10	52/21	17	104.96	1.51	0.31	0.41	11.4	185	.	.
30	25	10	-10	52/21	17	111.22	1.71	0.31	0.4	10.38	131	.	.
27	60	10	-10	54/21	17	86.14	1.88	0.33	0.47	10.63	170	.	75835 31366
40	25	10	-10	52/21	15	79.57	1.77	0.28	0.33	9.41	130	.	.
40	50	10	-10	52/21	15	67.06	1.79	0.28	0.34	5.94	183	.	.
30	50	10	-10	52/21	15	84.18	1.56	0.31	0.43	10.36	183	.	.
30	25	10	-10	52/21	15	96.86	1.62	0.31	0.4	10.96	130	.	.
23	80	10	-10	54/21	15	110.61	1.87	0.27	0.48	8.7	132	.	69444 27689
23	65	10	-10	54/21	17	93.62	1.34	0.34	0.45	8.5	178	.	.
23	65	10	-3	54/21	17	93.42	1.4	0.4	0.5	10.38	178	.	.
22	65	10	-10	56/21	17	63.52	1.56	0.38	0.49	6.96	146	.	.
22	65	10	-3	56/21	17	50.81	1.65	0.39	0.54	8.81	146	.	.



Фіг. 4