



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104363898 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 18

(21) 申请号 201380023730. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 05. 03

A61K 9/20 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4709 (2006. 01)

61/643, 486 2012. 05. 07 US

A61P 31/14 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/039378 2013. 05. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/169577 EN 2013. 11. 14

(71) 申请人 百时美施贵宝爱尔兰控股公司

地址 瑞士施泰因豪森

(72) 发明人 R·哈米 P·潘迪 D·S·宾德拉

C·维玛瓦拉普 R·K·佩龙

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

权利要求书3页 说明书12页

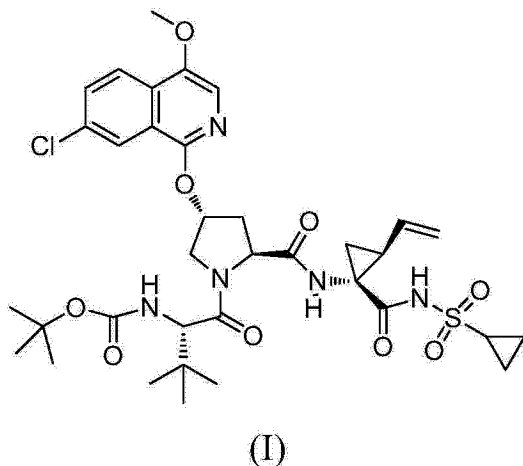
(54) 发明名称

[(1S)-1-{[(2S, 4R)-4-(7-氯-4-甲氧基异喹啉-1-基氧基)-2-({(1R, 2S)-1-[(环丙基磺酰基)氨甲酰基]-2-乙烯基环丙基}氨甲酰基)吡咯烷-1-基]羰基}-2, 2-二甲基丙基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯的口服固体给药制剂

(57) 摘要

本申请涉及阿舒瑞韦即[(1S)-1-{[(2S, 4R)-4-(7-氯-4-甲氧基异喹啉-1-基氧基)-2-({(1R, 2S)-1-[(环丙基磺酰基)氨甲酰基]-2-乙烯基环丙基}氨甲酰基)吡咯烷-1-基]羰基}-2, 2-二甲基丙基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯的口服固体给药制剂和使用所述制剂用于治疗 and / 或抑制丙型肝炎病毒及其所引起的感染的方法。

1. 口服固体给药制剂,所述制剂包含至少一种药物,所述药物包括范围为 30-80% 重量 / 重量的下式化合物 I:



且包含范围为所述总制剂重量的 2-20% 重量的生物利用度提高剂。

2. 权利要求 1 的制剂,其中包含范围为 2-10% 的表面活性剂。

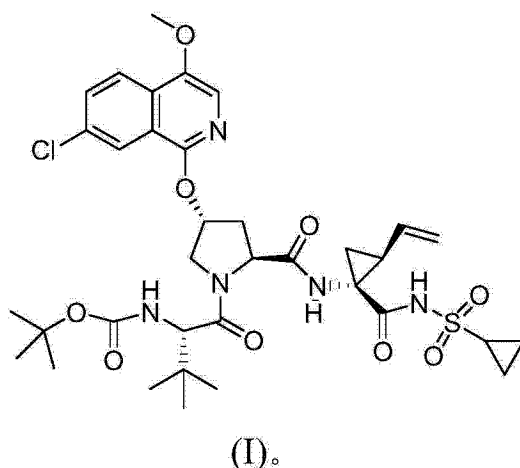
3. 权利要求 1 的制剂,其中所述活性药物以至少约 40% 重量 / 重量的量包含在所述制剂中。

4. 权利要求 1 的制剂,其中所述活性药物以至少约 50% 重量 / 重量的量包含在所述制剂中。

5. 权利要求 1 的制剂,其中所述活性药物以至少约 60% 重量 / 重量的量包含在所述制剂中。

6. 给药口服固体给药制剂的方法,所述方法包括向禁食的哺乳动物受试者口服给药包含化合物 I 的制剂,从而提供初始剂量的所述制剂后化合物 I 的 24 小时 AUC 所测量的总血浆浓度分布,其比口服给药初始剂量的包含化合物 I 的溶液剂所实现的 24 小时 AUC 所测量的总血浆浓度至少大约 15%,

所述化合物 I 具有下式:



7. 权利要求 6 的方法,其中所述 AUC 至少大于所述溶液剂在口服给药情况下的 24 小时 AUC 的约 20% 而不论所述受试者是禁食还是进食的。

8. 权利要求 6 的方法,其中所述 AUC 至少大于所述溶液剂在口服给药情况下的 24 小时

AUC 的约 25% 而不论所述受试者是禁食还是进食的。

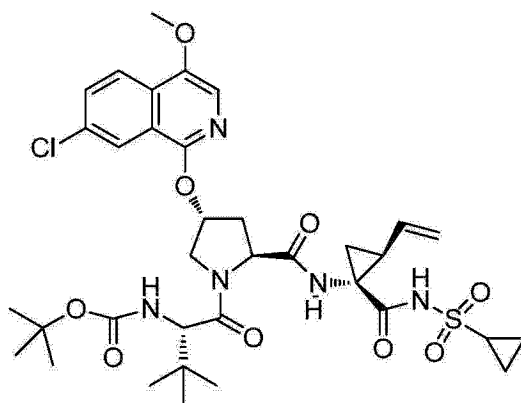
9. 权利要求 6 的方法, 其中所述制剂包含维生素 E TPGS。

10. 权利要求 9 的方法, 其中所述制剂包含按重量计至少 4% 的维生素 E TPGS。

11. 权利要求 10 的方法, 其中所述制剂包含维生素 E TPGS 和至少一种表面活性剂。

12. 权利要求 11 的方法, 其中所述制剂包含维生素 E TPGS 和至少一种表面活性剂, 所述表面活性剂选自泊洛沙姆、月桂基硫酸钠和聚山梨酯 80。

13. 湿法制粒的片剂, 所述片剂包含至少一种药物, 所述药物包括范围为 30-80% 重量 / 重量的下式化合物 I:



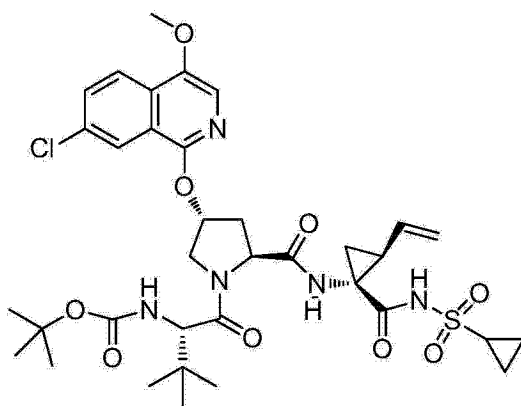
(I)

且包含范围为所述总制剂重量的 2-20% 重量的生物利用度提高剂。

14. 权利要求 13 的制剂, 其中包含范围为 2-10% 的表面活性剂。

15. 权利要求 13 的制剂, 其中所述活性药物以至少约 50% 重量 / 重量的量包含在所述制剂中。

16. 给药制剂的方法, 所述方法包括向禁食的哺乳动物受试者口服给药包含化合物 (I) 的制剂且具有小于至少约 2.0 的进食与禁食的比例, 所述化合物 (I) 具有以下结构:



(I)。

17. 权利要求 16 的方法, 其中所述进食与禁食的比例小于约 1.75。

18. 权利要求 16 的方法, 其中所述进食与禁食的比例小于约 1.50。

19. 权利要求 16 的方法, 其中所述进食与禁食的比例小于约 1.20。

20. 治疗 HCV 感染由此减轻所述制剂的任何食物作用的方法, 所述方法包括以下步骤: 向有此需要的受试者给药治疗有效量的权利要求 1 的制剂。

21. 治疗 HCV 感染由此减轻所述制剂的任何食物作用的方法,所述方法包括以下步骤:
向有此需要的受试者给药治疗有效量的权利要求 13 的制剂。

[(1S)-1-{[(2S, 4R)-4-(7-氯-4-甲氧基异喹啉-1-基氧基)-2-({(1R, 2S)-1-[(环丙基磺酰基)氨基酰基]-2-乙烯基环丙基}氨基酰基)吡咯烷-1-基]羰基}-2, 2-二甲基丙基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯的口服固体给药制剂

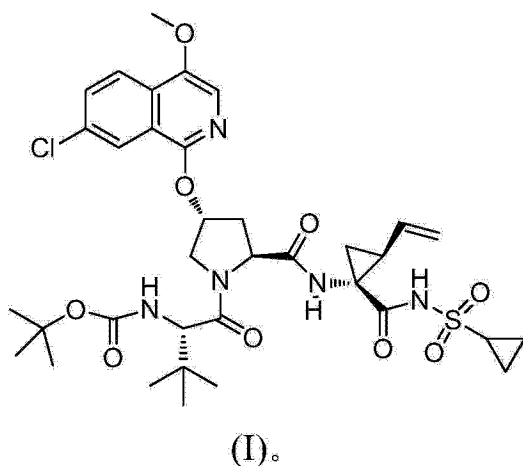
技术领域

[0001] 本申请大体上涉及水溶性差的药物化合物的口服固体给药制剂 (oral solid dosage formulation), 所述药物化合物显示出食物对口服生物利用度的显著作用。具体地, 本申请涉及阿舒瑞韦 (asunaprevir) 即 [(1S)-1-{[(2S, 4R)-4-(7-氯-4-甲氧基异喹啉-1-基氧基)-2-({(1R, 2S)-1-[(环丙基磺酰基)氨基酰基]-2-乙烯基环丙基}氨基酰基)吡咯烷-1-基]羰基}-2, 2-二甲基丙基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯的新口服固体给药制剂、给药包含所述化合物的制剂以提供比口服给药包含所述化合物的溶液剂所实现的总血浆浓度大的总血浆浓度分布的方法和使用所述制剂以治疗 and / 或抑制丙型肝炎病毒及其所引起的感染的方法。

背景技术

[0002] 式 (I) 化合物即阿舒瑞韦即 [(1S)-1-{[(2S, 4R)-4-(7-氯-4-甲氧基异喹啉-1-基氧基)-2-({(1R, 2S)-1-[(环丙基磺酰基)氨基酰基]-2-乙烯基环丙基}氨基酰基)吡咯烷-1-基]羰基}-2, 2-二甲基丙基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯是一种选择性 NS3 蛋白酶抑制剂且可用于治疗丙型肝炎病毒 (HCV) :

[0003]



(I)。

[0004] 式 (I) 化合物及其制备先前已经描述在 2006 年 2 月 7 日授权的美国专利 6, 995, 174、1988 年 11 月 11 日授权的美国专利 7, 449, 479 和 2011 年 3 月 29 日授权的美国专利 7, 915, 291 中。

[0005] 阿舒瑞韦是一种水溶性差的化合物, 其在各种制剂中已经显示出显著的食物作用 (food effect)。本申请所提供的口服固体给药制剂可通过常规湿法制粒技术来制备、适于固定的剂量组合、减轻食物作用和增加所述化合物在禁食状态下的生物利用度。

[0006] 对阿舒瑞韦的临床研究已经显示当前制剂由于在试验中观察到的低生物利用度

和食物作用而需要改善。已经令人惊讶地发现使用聚乙二醇 1000 琥珀酸 d- α 生育酚 (d- α tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate) (维生素 E TPGS) 的口服固体给药制剂使生物利用度得以提高并且使在当前临床制剂及所提出的其它制剂中观察到的食物作用得以减轻。

[0007] 维生素 E TPGS 是一种公知的生物利用度提高剂 (bioavailability enhancer)。由于其熔点是低的, 因此少有报道其用于固体给药制剂。对于该制剂, 维生素 E TPGS 用作粘合剂、表面活性剂、增溶剂、润滑剂和生物利用度提高剂。尽管没有对所涉及的机制进行总结, 但是令人惊讶和预料不到地发现当维生素 E TPGS 与制剂中所使用的一种或多种其它表面活性剂例如泊洛沙姆和月桂基硫酸钠组合时, 所述制剂能够减轻就其它制剂所观察到的食物作用。尚未知晓单独或与其它表面活性剂组合给药的维生素 E TPGS 能够减轻食物作用。

[0008] 因此, 所观察到的是, 使用仅约 4-5% 维生素 E TPGS 就使生物利用度提高三倍并且使食物作用得以显著减轻。

[0009] 因此, 本申请目的是制备口服固体给药制剂, 其将提高低溶解性 API 例如阿舒瑞韦的生物利用度且减轻所观察到的任何食物作用。

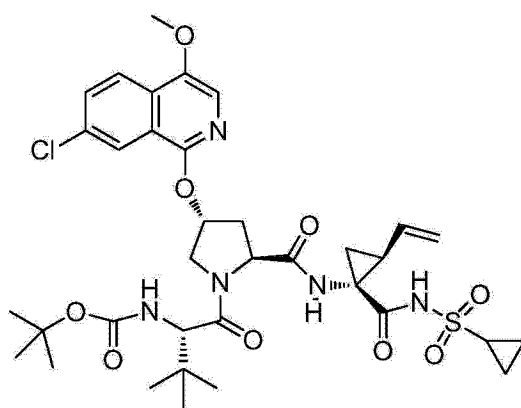
发明内容

[0010] 本申请涉及式 (I) 化合物的口服固体给药制剂、给药包含所述化合物的制剂以提供比口服给药包含所述化合物的溶液剂所实现的总血浆浓度大的总血浆浓度分布的方法和使用所述制剂来治疗和 / 或抑制丙型肝炎病毒的方法。

具体实施方式

[0011] 在第一个方面, 本申请涉及下式化合物 I 的口服固体给药制剂:

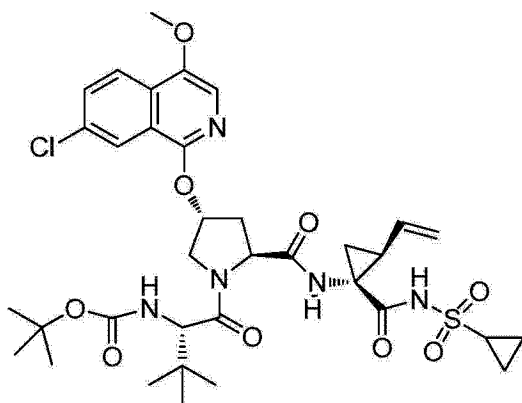
[0012]



(I)。

[0013] 在第二个方面, 本申请公开了口服固体给药制剂, 所述制剂包含至少一种药物 (pharmaceutical agent), 所述药物包括范围为 30-80% 重量 / 重量的下式化合物 I:

[0014]



(I)

[0015] 且包含范围为所述总制剂重量的 2-20% 重量的生物利用度提高剂。

[0016] 在第二个方面的一个实施方案中, 本申请公开了所述口服固体给药制剂, 其中包含范围为 2-10% 的表面活性剂。

[0017] 在第二个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述口服固体给药制剂, 其中所述活性药物以至少约 40% 重量 / 重量的量包含在所述制剂中。

[0018] 在第二个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述口服固体给药制剂, 其中所述活性药物以至少约 50% 重量 / 重量的量包含在所述制剂中。

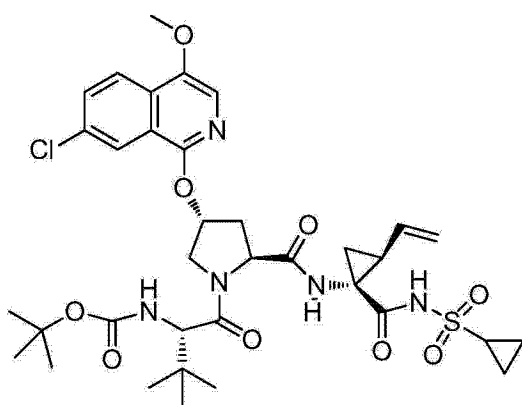
[0019] 在第二个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述口服固体给药制剂, 其中所述活性药物以至少约 60% 重量 / 重量的量包含在所述制剂中。

[0020] 在第二个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述口服固体给药制剂, 其中所述制剂为片剂。

[0021] 在第二个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述口服固体给药制剂, 其中所述制剂为湿法制粒的片剂。

[0022] 在第三个方面, 本申请公开了给药口服固体给药制剂的方法, 所述方法包括向禁食的哺乳动物受试者口服给药包含化合物 I 的制剂, 所述化合物 I 具有下式:

[0023]



(I)

[0024] 从而提供在初始剂量的所述制剂后的血浆浓度分布, 其中在初始剂量的所述制剂后化合物 I 的 $C_{\max}$ 比口服给药包含化合物 I 的溶液剂所实现的 $C_{\max}$ 至少大约 25%。

[0025] 在第三个方面的一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂的 $C_{\max}$ 为

至少或大于口服给药溶液剂所实现的 $C_{\max}$ 的约 30%。

[0026] 在第三个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂的 $C_{\max}$ 为至少或大于口服给药溶液剂所实现的 $C_{\max}$ 的约 35%。

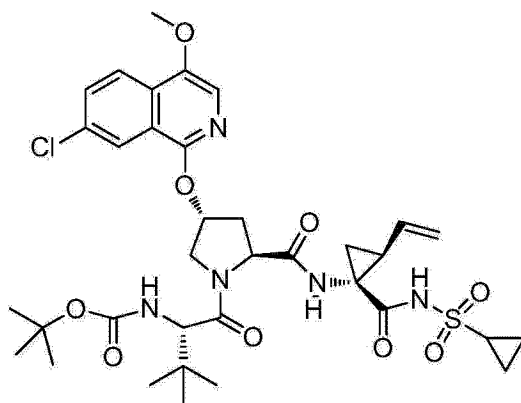
[0027] 在第三个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中 $T_{\max}$ 为至少约 3 小时。

[0028] 在第三个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂为片剂。

[0029] 在第三个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂为湿法制粒的片剂。

[0030] 在第四个方面, 本申请公开了下式化合物 I 的口服固体给药制剂:

[0031]



[0032]

(I)

[0033] 所述制剂包含所述活性药物成分和任选的一种或多种生物利用度提高剂 / 增溶剂、填充剂、粘合剂、表面活性剂、崩解剂、助流剂和 / 或润滑剂。

[0034] 在第四个方面, 本申请公开了所述制剂, 其中包含范围为 30-80% 重量 / 重量的所述活性药物成分 (API) (化合物 I), 包含范围为 15-65% 重量 / 重量的所述填充剂, 包含范围为 0-10% 重量 / 重量的所述粘合剂, 包含范围为 1-20% 重量 / 重量的所述崩解剂, 包含范围为 2-10% 的所述表面活性剂, 包含范围为 0-10% 的所述助流剂, 包含范围为 2-20% 的所述生物利用度提高剂且包含范围为 0.25-2.0% 重量 / 重量的所述润滑剂。

[0035] 在第四方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述制剂, 其中包含范围为 40-70% 重量 / 重量的所述 API, 包含范围为 20-50% 重量 / 重量的所述填充剂, 包含范围为 0-5% 重量 / 重量的所述粘合剂, 包含范围为 5-15% 重量 / 重量的所述崩解剂, 包含范围为 3-6% 的所述表面活性剂, 包含范围为 0-5% 的所述助流剂, 包含范围为 4-6% 的所述生物利用度提高剂且包含范围为 0.35-1.0% 重量 / 重量的所述润滑剂。

[0036] 在第四方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述制剂, 其中包含约 50% 重量 / 重量的所述 API, 包含约 25-35% 重量 / 重量的所述填充剂, 包含范围为 0-2% 重量 / 重量的所述粘合剂, 包含范围为 10-12% 重量 / 重量的所述崩解剂, 包含约 4% 的所述表面活性剂, 包含范围为 0-3% 的所述助流剂, 包含约 4.67% 的所述生物利用度提高剂且包含约

0.5%重量/重量的所述润滑剂。

[0037] 在第四个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述制剂,其中所述填充剂和崩解剂是颗粒内和颗粒外的。

[0038] 在第四个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述制剂,其中所述填充剂选自乳糖一水合物和微晶纤维素。

[0039] 在第四个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述制剂,其中所述粘合剂为羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、淀粉或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0040] 在第四个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述制剂,其中所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、淀粉和淀粉羟乙酸钠。

[0041] 在第四个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述制剂,其中所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂酰醇富马酸钠。

[0042] 在第四个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述制剂,其中所述助流剂为胶体二氧化硅或二氧化硅。

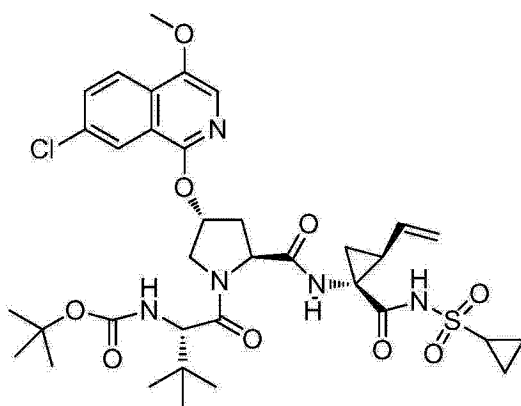
[0043] 在第四个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述制剂,其中所述表面活性剂为泊洛沙姆、聚山梨酯 80 或月桂基硫酸钠。

[0044] 在第四个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述制剂,其中所述生物利用度提高剂/增溶剂为维生素 E TPGS。

[0045] 在第四个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述制剂,其中所述 API 为阿舒瑞韦,所述填充剂为微晶纤维素和/或乳糖一水合物,所述粘合剂为羟丙基纤维素和/或 PVP,所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠,所述表面活性剂为泊洛沙姆和/或月桂基硫酸钠,所述生物利用度提高剂/增溶剂为维生素 E TPGS,所述助流剂为胶体二氧化硅且所述润滑剂为硬脂酸镁。

[0046] 在第五个方面,本申请公开了下式化合物 I 的通过湿法制粒法来制备的口服固体给药制剂:

[0047]



(I)

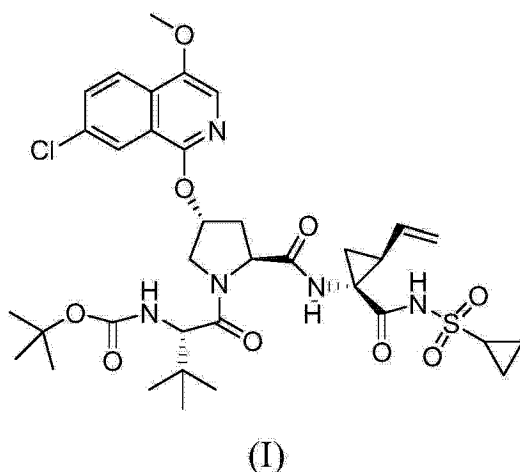
[0048] 所述制剂包含所述 API 和任选的一种或多种生物利用度提高剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、助流剂和/或润滑剂。

[0049] 在第五个方面的一个实施方案中,本申请公开了通过湿法制粒法来制备的口服固体给药制剂,其中包含约 50%重量/重量的所述 API,包含约 25-35%重量/重量的所述填

充剂, 包含范围为 0-2% 重量 / 重量的所述粘合剂, 包含范围为 10-12% 重量 / 重量的所述崩解剂, 包含约 4% 的所述表面活性剂, 包含范围为 0-3% 的所述助流剂, 包含约 4.67% 的所述生物利用度提高剂且包含约 0.5% 重量 / 重量的所述润滑剂。

[0050] 在第六个方面, 本申请公开了给药口服固体给药制剂的方法, 所述方法包括向禁食的哺乳动物受试者口服给药包含下式化合物 I 的制剂:

[0051]



[0052] 从而提供初始剂量的所述制剂后化合物 I 的 24 小时 AUC 所测量的总血浆浓度分布, 其比口服给药初始剂量的包含化合物 I 的溶液剂所实现的 24 小时 AUC 所测量的总血浆浓度至少大约 15%。

[0053] 在第六个方面的一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述 AUC 至少大于所述溶液剂在口服给药情况下的 24 小时 AUC 的约 20% 而不论所述受试者是禁食还是进食的。

[0054] 在第六个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述 AUC 至少大于所述溶液剂在口服给药情况下的 24 小时 AUC 的约 25% 而不论所述受试者是禁食还是进食的。

[0055] 在第六个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂为片剂。

[0056] 在第六个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂为湿法制粒的片剂。

[0057] 在第六个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂包含维生素 E TPGS。

[0058] 在第六个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂包含按重量计至少 3% 的维生素 E TPGS。

[0059] 在第六个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂包含按重量计至少 4% 的维生素 E TPGS。

[0060] 在第六个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂包含按重量计至少 5% 的维生素 E TPGS。

[0061] 在第六个方面的另一个实施方案中, 本申请公开了所述方法, 其中所述制剂包含维生素 E TPGS 和至少一种表面活性剂。

[0062] 在第六个方面的另一个实施方案中,本申请公开了所述方法,其中所述制剂包含维生素 E TPGS 和至少一种表面活性剂,所述表面活性剂选自泊洛沙姆和月桂基硫酸钠。

[0063] 在第七个方面,本申请公开了给药口服固体给药制剂的方法,所述方法包括向禁食的哺乳动物受试者口服给药包含至少一种溶解性差的活性药物的制剂,从而提供在初始剂量的所述制剂后通过 24 小时 AUC 所测量的总血浆浓度分布,其比口服给药初始剂量的包含所述至少一种活性药物的溶液剂所实现的通过 24 小时 AUC 所测量的总血浆浓度至少大约 15%。

[0064] 在第七个方面的一个实施方案中,本申请公开了方法,其中所述活性药物显示出显著的食物作用。

[0065] 在第七个方面的另一个实施方案中,本申请公开了方法,其中包含范围为约 30% 重量 / 重量至约 80% 重量 / 重量的所述至少一种活性药物。

[0066] 在第七个方面的另一个实施方案中,本申请公开了方法,其中所述制剂还包含范围为约 2 至约 20% 的生物利用度提高剂且任选包含范围为约 2 至约 10% 的表面活性剂。

[0067] 在另一个方面,本申请公开了治疗 HCV 感染的方法,所述方法包括以下步骤:向有此需要的受试者给药有效量的本申请口服固体给药制剂。

[0068] 在另一个方面,本申请公开了抑制 HCV 病毒的方法,所述方法包括以下步骤:向有此需要的受试者给药有效量的本申请口服固体给药制剂。

[0069] 在另一个方面,本申请公开了治疗 HCV 感染的方法,所述方法包括以下步骤:向有此需要的受试者给药有效量的通过湿法制粒法来制备的口服固体给药制剂。

[0070] 另一个方面提供了用于治疗 HCV 感染的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的本申请制剂。

[0071] 另一个方面提供了使用湿法制粒法来制备本申请制剂的方法。

[0072] 另一个方面提供了本申请制剂在治疗中的用途。

[0073] 另一个方面提供了本申请制剂在制备用于治疗丙型肝炎病毒的药物中的用途。

[0074] 另一个方面提供了化合物 I 的高药物载量制剂,其减轻在包含化合物 I 的其它制剂中显示出的食物作用。

[0075] 本申请可按其它具体形式来实施而不偏离其主旨或要义。本申请还涵盖在此所述本申请优选方面和实施例的所有实施方案。应该理解的是,本申请任何和所有方面可与任何其它实施方案组合以描述本申请其它甚至更优选的实施方案。另外,一个实施方案的任何要素可与任何实施方案的任何和所有其它要素组合以描述其它实施方案。

[0076] 定义

[0077] “治疗有效量”意在包括本申请化合物的单独量或所要求保护的化合物的组合量或本申请化合物与可有效抑制或可有效治疗或预防 HCV 感染的其它活性成分的组合量。

[0078] 本申请使用的术语“治疗”是指在哺乳动物尤其是人类中治疗病症且包括:(a) 预防所述病症在哺乳动物中发生,尤其是当所述哺乳动物易患所述病症但尚未确诊患有所述病症时;(b) 抑制所述病症即阻止其发展;和/或(c) 缓解所述病症即令所述病症消退。

[0079] 本申请使用的术语“活性药物成分(API)”或“药物”是指阿舒瑞韦(化合物 I)。

[0080] 本申请使用的术语“填充剂”是指加到制剂中以增加体积的任何药用惰性物质或组分。合适的填充剂包括例如乳糖一水合物和微晶纤维素。

[0081] 本申请使用的术语“崩解剂”是指加到组合物中以有助于其破裂和释放药物的物质。崩解剂的实例包括但不限于水溶性非糖类聚合物例如交联聚维酮。可使用的其它崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠、淀粉和淀粉羟乙酸钠。

[0082] 本申请使用的术语“润滑剂”是指降低表面摩擦力、润滑颗粒表面且减小静电积累趋势的任何药用剂。润滑剂也可通过使物料与压制工具的表面发生粘附的趋势得以减小而在改善压制过程中发挥相关作用。因此，润滑剂可作为抗粘附剂。润滑剂的合适实例为硬脂酸镁、硬脂酸或其它氢化植物油或甘油三酯。

[0083] 本申请使用的术语“粘合剂”是指可有助于使初级粉末粒子粘合成附聚体的任何药用化合物或组分。粘合剂的合适实例包括但不限于羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、淀粉或羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。

[0084] 本申请使用的术语“表面活性剂”作为“作用于表面的物质”的缩写是指以下任何药用剂，其用于改变一种或多种物质的物理或化学性质例如润湿性、溶解性、稳定性和溶混性。

[0085] 本申请使用的术语“生物利用度提高剂”是指用于增加药物的吸收度或溶解度以增加生物利用度的任何药用剂。

[0086] 本申请使用的术语“增溶剂”是指增加药物在具体溶剂或溶液中的溶解度的任何药用剂。

[0087] 实施例

[0088] 还通过参考以下实施例来理解本申请，所述实施例意在仅作为本申请示例性说明。本申请范围不限于示例性实施方案，所述示例性实施方案仅意在对本申请单个方面进行说明。功能上等同的任何方法都在本申请范围内。除在此描述的那些情况外对本申请的各种改变对于本领域技术人员将是显而易见的。这些改变在所附权利要求书的范围内。

[0089] 阿舒瑞韦可按照在 2006 年 2 月 7 日授权的美国专利 6,995,174 中描述的操作来制备。

[0090] 该制剂的制备方法通常涉及对所述药物与干燥粉末赋形剂例如与一种或多种粘合剂、崩解剂和填充剂进行混合。然后向该预混物中加入水，同时将其在混合器例如高剪切制粒机、流化床制粒机或其中使用溶液对产品进行制粒的其它制备方法中连续混合。可选择地，粘合剂可不以干燥粉末的形式加到预混物中，但是溶解在水中。在连续混合的条件下加入水使颗粒得以形成或实现制粒。然后在干热空气中使用设备和方法例如流化床干燥或托盘干燥对颗粒进行干燥。干燥后，可使用设备例如 Comill 或 Fitzmill 来研磨颗粒以减小和 / 或降低颗粒粒度的分布宽度。然后将颗粒与颗粒外成分混合，所述颗粒外成分可任选包括崩解剂、填充剂、助流剂和润滑剂中的一种或多种。然后用压片机将最终共混物压制成片芯。可任选用非功能性膜包衣对片芯进行包衣。

[0091] 制剂技术的其它实例可参见 Pandey 等人, Pharmaceutical Development and Technology, 2013 ;18(1):296-304。

[0092] 实施例 1

[0093] 湿法制粒

[0094] 以下为制备本申请湿法制粒的固体制剂的典型操作。

[0095] 通过在搅拌下将多达 20% 重量 / 重量的维生素 E TPGS 加到水中，从而将维生素 E

TPGS 溶解在水中。将 API (其制备参见美国专利 6,995,174)、填充剂、表面活性剂 / 增溶剂 (例如泊洛沙姆)、崩解剂 (例如交联羧甲基纤维素钠) 和粘合剂 (例如聚乙烯吡咯烷酮) (若存在) 共混在一起。如下进行制粒: 将维生素 E TPGS 溶液加到干燥共混物中, 同时在高剪切制粒机中混合。

[0096] 将湿颗粒从制粒机中取出且按需进行筛分。将颗粒在流化床、烘箱或其它类型的干燥器中干燥。按需对经干燥的颗粒进行研磨或筛分。可将经干燥的颗粒与以下物质中的一种或多种混合以完成配制: 助流剂 (一种或多种) (例如胶体二氧化硅)、崩解剂 (一种或多种) (例如交联羧甲基纤维素钠)、润滑剂 (一种或多种) (例如硬脂酸镁) 和 / 或填充剂 (一种或多种) (例如微晶纤维素)。

[0097] 以下 5 个表格公开了使用以上方法制备的典型制剂。

[0098] 表 1

[0099]

成分	mg/ 片	% (重量 / 重量)
化合物 I	200	50
乳糖一水合物	60	16
微晶纤维素	58	14.5
交联羧甲基纤维素钠	46	11.5
维生素 E TPGS	18	4.5
泊洛沙姆	16	4
硬脂酸镁	2	0.5
总计	400	100

[0100] 表 2

[0101]

成分	mg/ 片	% (重量 / 重量)
化合物 I	200	50
乳糖一水合物	56.76	14.19
微晶纤维素	60.56	15.14
交联羧甲基纤维素钠	46	11.5

维生素 E TPGS	18.68	4.67
月桂基硫酸钠	16	4
硬脂酸镁	2	0.5
总计	400	100

[0102] 表 3
[0103]

成分	mg/ 片	% (重量 / 重量)
化合物 I	200	50
乳糖一水合物	52.76	13.19
微晶纤维素	56.56	14.14
交联羧甲基纤维素钠	46	11.5
维生素 E TPGS	18.68	4.67
月桂基硫酸钠	16	4
聚乙烯吡咯烷酮	8	2
硬脂酸镁	2	0.5
总计	400	100

[0104]
[0105] 表 4
[0106]

成分	mg/ 片	% (重量 / 重量)
化合物 I	200	50
乳糖一水合物	52.76	13.19
微晶纤维素	56.56	14.14
交联羧甲基纤维素钠	46	11.5

维生素 E TPGS	18.68	4.67
月桂基硫酸钠	16	4
羟丙基纤维素	8	2
硬脂酸镁	2	0.5
总计	400	100

[0107] 表 5

[0108]

成分	mg/片	%(重量/重量)
化合物 I	200	50
乳糖一水合物	64	16
微晶纤维素	64	16
交联羧甲基纤维素钠	46	11.5
泊洛沙姆	16	4
聚乙烯吡咯烷酮	8	2
硬脂酸镁	2	0.5
总计	400	100

[0109] 实施例 2

[0110] 生物等效性研究

[0111] 进行研究以比较常规片剂形式。所述研究的目的是评价常规片剂形式（湿法制粒的片剂和干法制粒的片剂）的各种原型（prototype）在狗模型中的体内性能。

[0112] 测试了以下五种制剂：

[0113] 1. 2 期临床（干法制粒的（DG））片剂；2×200mg。

[0114] 2. 湿法制粒的（WG）维生素 E TPGS/ 泊洛沙姆片剂：50 % 重量 / 重量化合物 I+4.67 % 重量 / 重量维生素 E TPGS+4 % 重量 / 重量泊洛沙姆 +14.33 % 重量 / 重量微晶纤维素 +15 % 乳糖一水合物 +11.5 % 重量 / 重量交联羧甲基纤维素钠 +0.5 % 重量 / 重量硬脂酸镁；2×200mg（对应于上表 1 所示的制剂）。

[0115] 3. WG 泊洛沙姆片剂：50 % 重量 / 重量化合物 I+2 % 重量 / 重量聚乙烯吡咯烷酮 +4 % 重量 / 重量泊洛沙姆 +16 % 微晶纤维素 +16 % 重量 / 重量乳糖一水合物 +11.5 % 重量 / 重量交联羧甲基纤维素钠 +0.5 % 重量 / 重量硬脂酸镁；2×200mg（对应于上表 5 所示的制剂）。

[0116] 4. 无定形 API 片剂：50 % 重量 / 重量化合物 I+41.25 % 重量 / 重量微晶纤维素 +5 % 重量 / 重量交联羧甲基纤维素钠 +2 % 重量 / 重量二氧化硅 +1 % 重量 / 重量月桂基硫酸钠 +0.75 % 重量 / 重量硬脂酸镁；2×200mg。

[0117] 5. 溶液剂:聚乙二醇 400:EtOH: 聚山梨酯 80 (50:35:15) ;20mg/mL。

[0118] 所使用的方案如下所述:

[0119] 在 4 只禁食的用五肽胃泌素处置的雄性狗 (~ 10kg) 中进行交叉且 400mg 剂量用 50ml 水冲洗。对于进食状态下的食物作用研究,向狗给予 50ml 高脂肪餐代替物而非水。

[0120] 观察到以下结果(如下表 6 所示):

[0121]

[0122] 狗模型表明化合物 I 具有显著的积极食物作用 (positive food effect)。所述作用与低 API 溶出度 / 脂质环境中的高溶解度和较慢的 GI 运动性 (较高的 T_{max}) 是相关的。观察到与不含有维生素 E TPGS 的湿法制粒的制剂相比,维生素 E TPGS 在片剂中的存在似乎改善了其体内性能且降低了可变性。

[0123] 进行人类临床研究以评价禁食的受试者与进食的受试者的药物代谢动力学和对化合物 I 的各种制剂的口服吸收度的作用。使用相对生物利用度且对含有维生素 E TPGS 的湿法制粒 (WG) 的片剂与先前已经使用的干法制粒的 (DG) 片剂进行比较且观察到以下结果:

[0124]

	进食的	禁食的	比例
DG 片剂	43%	~ 10%	4.3
WG 片剂	34%	26%	1.31

[0125] 因此,发现本申请的湿法制粒的制剂提供了化合物 I 的一致的口服生物利用度而不论患者的饮食状态。

[0126] 尽管已经详细描述了以上发明以有助于理解,但是将显而易见的是,可在所附权利要求书的范围内进行一些变化和调整。因此,所描述的实施方案应该被理解为是说明性而非限制性的且本申请不限于在此给出的细节,但是可在所附权利要求书的范围和等价情况下进行调整。

表 6. 湿法制粒的制剂(WG)和干法制粒的制剂(DG)在狗模型中的 PK 参数

		C_{max}		相对 C_{max}	%CV %标准偏差	T_{max} 中值	AUC		相对 BA		
		均值	SD				均值	SD	均值	SD	%CV
DG 片剂	禁食的	8693.61	585.82	20.16		2.50	40519.42	8795.62	8.04	1.75	21.71
WG TPGS/泊洛沙姆	禁食的	14381.70	3776.03	33.35	26.26	3.00	104507.16	28685.28	20.73	5.69	27.45
WG 泊洛沙姆	禁食的	8944.45	6743.93	20.74	75.40	3.00	45711.73	38370.23	9.07	7.61	83.94

- 片剂在禁食状态下具有 8-21%的生物利用度。
- 维生素 E TPGS/泊洛沙姆(Pluronic)湿法制粒片剂为具有最佳性能的片剂,其与其它原型相比具有最高 C_{max} 和 AUC。
- 单独存在的泊洛沙姆不能改善性能。
- 作为增溶剂而存在的维生素 E TPGS 改善了性能且与在没有维生素 E TPGS 的情况下湿法制粒的片剂相比还显著降低了可变性 (variability)。