



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102655752 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 05

(21) 申请号 201080059374. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 10. 21

A01N 43/78 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/425 (2006. 01)

61/254869 2009. 10. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 06. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/053507 2010. 10. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02011/053504 EN 2011. 05. 05

(71) 申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 M. 马霍尔 李峰 马德成

S. 索特希维拉

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 周齐宏 林森

权利要求书 4 页 说明书 18 页 附图 1 页

(54) 发明名称

包含整合酶抑制剂的固体药物组合物

(57) 摘要

描述了包含药学可接受的盐的形式的雷特格韦的用于口服的压缩片。该片剂包括:(A) 颗粒内组分,其包括(i) 有效量的雷特格韦的碱金属盐,(ii) 任选地第一超崩解剂,及(iii) 粘结剂;及(B) 颗粒外组分,其包括(i) 第二超崩解剂,(ii) 填料,及(iii) 润滑剂。也描述了用于制备片剂的方法和片剂,任选地以与其它抗 HIV 剂的组合,用于抑制 HIV 整合酶,用于治疗或预防 HIV 感染,或用于 AIDS 的治疗,延迟发作,或预防的用途。

1. 用于口服的压缩片剂,其包括:

(A) 颗粒内组分,其包括:

(i) 有效量的雷特格韦的碱金属盐,

(ii) 任选地第一超崩解剂,及

(iii) 粘结剂;及

(B) 颗粒外组分,其包括:

(i) 第二超崩解剂,

(ii) 填料,及

(iii) 润滑剂;

前提是该片剂无阿扎那韦或其药用可接受的盐。

2. 根据权利要求1的压缩片剂,其中:

(A) (i) 基于游离酚使用至少约 30wt% 数量的雷特格韦的碱金属盐;

(A) (ii) 使用 0 至约 12wt% 数量的第一超崩解剂;

(A) (iii) 使用约 0.5wt% 至约 7wt% 数量的粘结剂;

(B) (i) 使用约 3wt% 至约 20wt% 数量的第二超崩解剂;

(B) (ii) 使用约 10wt% 至约 40wt% 数量的填料;及

(B) (iii) 使用约 0.5wt% 至约 2.5wt% 数量的润滑剂;

其中超崩解剂的总量是约 6wt% 至约 20wt%;及

其中压缩片剂中每一成分的重量百分数是基于压缩片剂的总重量。

3. 根据权利要求1的用于口服的压缩片剂,其中第一超崩解剂存在于颗粒内组分A。

4. 根据权利要求3的压缩片剂,其中:

(A) (i) 基于游离酚使用至少约 30wt% 数量的雷特格韦的碱金属盐;

(A) (ii) 使用约 3wt% 至约 12wt% 数量的第一超崩解剂;

(A) (iii) 使用约 0.5wt% 至约 7wt% 数量的粘结剂;

(B) (i) 使用约 3wt% 至约 15wt% 数量的第二超崩解剂;

(B) (ii) 使用约 10wt% 至约 40wt% 数量的填料;及

(B) (iii) 使用约 0.5wt% 至约 2.5wt% 数量的润滑剂;

其中超崩解剂的总量是约 6wt% 至约 20wt%;及

其中压缩片剂中每一成分的重量百分数是基于压缩片剂的总重量。

5. 根据权利要求1至4中任一项的压缩片剂,其中:

(A) (ii) 第一超崩解剂选自由交联羧甲基纤维素钠,淀粉羟基乙酸钠,交聚维酮,和其组合组成的组;

(A) (iii) 粘结剂具有在 20°C 约 2 至约 100 厘泊 (cp) 的粘度且选自由 HPMC, HPC, PVP 和其组合组成的组;

(B) (i) 第二超崩解剂选自由交联羧甲基纤维素钠,淀粉羟基乙酸钠,交聚维酮和其组合组成的组;

(B) (ii) 填料选自由微晶纤维素,甘露醇,乳糖,磷酸钙和其组合组成的组;及

(B) (iii) 润滑剂选自由硬脂酸镁,硬脂酸,十八烷基富马酸钠,和其组合组成的组。

6. 根据权利要求5的压缩片剂,其中:

(A) (i) 雷特格韦的碱金属盐是基于游离酚以约 50wt% 至约 65wt% 的数量使用的钠或钾盐；

(A) (ii) 使用约 5wt% 至约 10wt% 数量的第一超崩解剂；

(A) (iii) 使用约 2wt% 至约 6wt% 数量的粘结剂；

(B) (i) 使用约 6wt% 至约 12wt% 数量的第二超崩解剂；

(B) (ii) 使用约 6wt% 至约 25wt% 数量的填料；及

(B) (iii) 使用约 1wt% 至约 2.5wt% 数量的润滑剂；

其中超崩解剂的总量是约 10wt% 至约 18wt%。

7. 根据权利要求 6 的压缩片剂，其中：

(A) (ii) 第一超崩解剂是颗粒内交联羧甲基纤维素钠；

(A) (iii) 粘结剂是 HPMC；

(B) (i) 第二超崩解剂是颗粒外交联羧甲基纤维素钠；

(B) (ii) 填料是微晶纤维素或微晶纤维素和磷酸氢钙的组合；及

(B) (iii) 润滑剂是硬脂酸镁。

8. 根据权利要求 7 的压缩片剂，其中：

(A) (i) 基于游离酚使用约 55wt% 至约 60wt% 的数量的雷特格韦的钠或钾盐；

(A) (ii) 使用约 5wt% 至约 7wt% 数量的颗粒内交联羧甲基纤维素钠；

(A) (iii) 使用约 3wt% 至约 5wt% 数量的 HPMC；

(B) (i) 使用约 8wt% 至约 10wt% 数量的颗粒外交联羧甲基纤维素钠；

(B) (ii) 填料是以约 16wt% 至约 18wt% 数量使用的微晶纤维素；及

(B) (iii) 使用约 1wt% 至约 2wt% 数量的硬脂酸镁；

其中交联羧甲基纤维素钠的总量是约 13wt% 至约 17wt%。

9. 根据权利要求 7 的压缩片剂，其中：

(A) (i) 基于游离酚使用约 55wt% 至约 65wt% 的数量的雷特格韦的钠或钾盐；

(A) (ii) 使用约 5wt% 至约 8wt% 数量的颗粒内交联羧甲基纤维素钠；

(A) (iii) 使用约 3wt% 至约 5wt% 数量的 HPMC；

(B) (i) 使用约 8wt% 至约 10wt% 数量的颗粒外交联羧甲基纤维素钠；

(B) (ii) 填料是微晶纤维素和磷酸氢钙的组合，以约 7wt% 至约 10wt% 的数量使用；及

(B) (iii) 使用约 1wt% 至约 2wt% 数量的硬脂酸镁；

其中交联羧甲基纤维素钠的总量是约 13wt% 至约 17wt%。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项的压缩片剂，其中片剂无泊洛沙姆或还原糖。

11. 根据权利要求 1 至 9 中任一项的压缩片剂，其中片剂无泊洛沙姆和还原糖。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项的压缩片剂，其中每单位剂量基于游离酚使用约 200mg 至约 600mg 数量的雷特格韦的碱金属盐。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项的压缩片剂，其中雷特格韦的碱金属盐是雷特格韦的钾盐。

14. 根据权利要求 7 的压缩片剂，其具有下述组成：

成分	相对量 (wt%)
雷特格韦钾盐	62.1 (57.1 基于游离酚)
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒内)	6.2
HPMC2910 (Gcp)	4.1

微晶纤维素,具有约 100 μm 的标称粒径,约 3% 至约 5% 的水分含量,和约 0.26 至约 0.31g/cc 的松散堆积密度	17.1
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒内)	9.0
硬脂酸镁	1.5
总计	100

o

15. 根据权利要求 14 的压缩片剂,其具有下述组成:

成分	相对量 (wt%)	单位剂量数量 (mg)
雷特格韦钾盐	62.1 (57.1 基于游离酚)	434.4 (=400mg 游离酚)
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒内)	6.2	43.4
HPMC2910 (6cp)	4.1	29.0
微晶纤维素,具有约 100 μm 的标称粒径,约 3% 至约 5% 的水分含量,和约 0.26 至约 0.31g/cc 的松散堆积密度	17.1	119.7
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒外)	9.0	63.0
硬脂酸镁	1.5	10.5
总计	100	700

o

16. 根据权利要求 7 的压缩片剂,其具有下述组成:

成分	相对量 (wt%)
雷特格韦钾盐	70.0 (64.5 基于游离酚)
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒内)	7.0
HPMC2910 (6cp)	4.7
微晶纤维素和磷酸氢钙的组合,其是通过纤维素和磷酸盐的润湿分散和喷雾干燥制备的粉末形式的约 75% 微晶纤维素和约 25% 无水磷酸氢钙	7.8
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒外)	9.0
硬脂酸镁	1.5
总计	100

o

17. 根据权利要求 16 的压缩片剂,其具有下述组成:

成分	相对量 (wt%)	单位剂量数量 (mg)
雷特格韦钾盐	70.0 (64.5 基于游离酚)	434.4 (400mg 游离酚)
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒内)	7.0	43.4
HPMC2910 (6cp)	4.7	29.0
微晶纤维素和磷酸氢钙的组合,其是通过纤维素和磷酸盐的润湿分散和喷雾干燥制备的粉末形式的约 75% 微晶纤维素和约 25% 无水磷酸氢钙	7.8	48.4
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒外)	9.0	55.8
硬脂酸镁	1.5	9.3
总计	100	620.3

o

18. 根据权利要求 14 至 17 中任一项的压缩片剂,其中雷特格韦的钾盐是雷特格韦的形态 1 晶体钾盐。

19. 根据权利要求 1 至 18 中任一项的压缩片剂,其中压缩片剂的崩解时间小于约 15 分钟。

20. 用于口服的固体固定剂量组合,其包括含有有效量的雷特格韦碱金属盐的第一部分,其中第一部分包括用于权利要求 1 至 19 中任一项阐述的压缩片剂的颗粒内组分和颗粒外组分;和包括含有有效量的另外的抗 HIV 药剂的制剂的第二部分,条件是固定剂量组合无阿扎那韦或其药用可接受的盐。

21. 根据权利要求 20 的固定剂量组合,其中第二部分中的抗 HIV 药剂是 HIV 吸附抑制剂,CCR5 抑制剂,CXCR4 抑制剂,HIV 细胞融合抑制剂,HIV 整合酶抑制剂,HIV 核苷逆转录酶抑制剂,HIV 非核苷逆转录酶抑制剂,或 HIV 蛋白酶抑制剂。

22. 根据权利要求 20 或权利要求 21 的固定剂量组合,其中该组合是双层压缩片剂,其中第一部分在一层中且第二部分在第二层中。

23. 根据权利要求 20 或权利要求 21 的固定剂量组合,其中该组合是整体压缩片剂,其中第一部分和第二部分在相同层中。

24. 用于在需要这样的抑制的受试者中抑制 HIV 整合酶的方法,其包括给予受试者根

据权利要求 1 至 19 中任一项的压缩片剂或根据权利要求 20 至 23 中任一项的固定剂量组合。

25. 用于在需要其的受试者中的 HIV 感染的治疗或预防或者 AIDS 的治疗、预防或延迟发作的方法,其包括给予受试者根据权利要求 1 至 19 中任一项的压缩片剂或根据权利要求 20 至 23 中任一项的固定剂量组合。

26. 根据权利要求 1 至 19 中任一项的压缩片剂或根据权利要求 20 至 23 中任一项的固定剂量组合,用于 HIV 整合酶的抑制, HIV 感染的治疗或预防,或 AIDS 的治疗、预防或延迟发作。

27. 根据权利要求 1 至 19 中任一项的压缩片剂或根据权利要求 20 至 23 中任一项的固定剂量组合,用于制备用于 HIV 整合酶的抑制, HIV 感染的治疗或预防,或 AIDS 的治疗、预防或延迟发作的药物。

包含整合酶抑制剂的固体药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

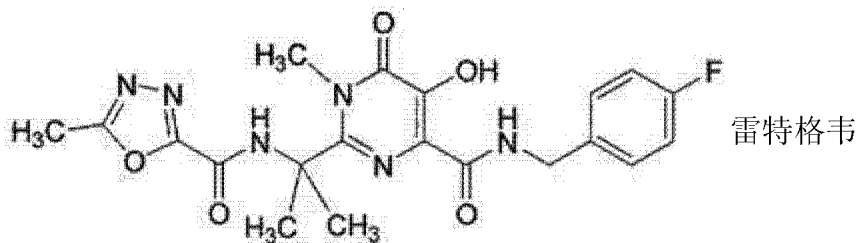
本申请要求申请日为 2009 年 10 月 26 日的美国临时申请 No. 61/254,869 的优先权,其内容全盘引入本文作为参考。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于口服的固体药物组合物,特别是片剂,其包括药用可接受的盐的形式雷特格韦。

背景技术

[0003] 化合物 N-(4-氟苄基)-5-羟基-1-甲基-2-(1-甲基-1-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)羰基]氨基)乙基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-甲酰胺(以下简称“雷特格韦”)是有效的 HIV 整合酶抑制剂。雷特格韦的结构如下:



公开在 US 7169780 的雷特格韦是 Isentress® 片剂中的活性药物成分 (API)。该片剂包含 400mg 的钾盐形式的雷特格韦并且经 FDA 批准与其它抗逆转录病毒的试剂联合用于治疗成年患者的人类免疫缺陷性病毒 (HIV-1) 感染。Isentress® 是一类药物产品且是治疗 HIV 感染有效的药物库中的重要武器。Isentress® 的有益补充将是包含雷特格韦的片剂,其具有更小的重量和体积并且特征在于提供改进的药代动力学曲线。

[0004] 以下参考文献作为背景是感兴趣的:

US 2006/0122205 A1 公开了雷特格韦的晶体钾盐。

[0005] US 2007/0292504 A1 公开了固体剂型的用于口服的药物制剂,其包含雷特格韦的碱盐和释放速率控制组分。实施例 3 描述了包含雷特格韦钾盐 (400mg 游离酚),微晶纤维素,喷雾干燥的含水的乳糖,无水磷酸氢钙,HPMC K4M,泊洛沙姆 407,十八烷基富马酸钠,和硬脂酸镁的压缩片剂的经由干法造粒过程的制备。

[0006] US 2008/0118559 A1 公开了固体剂型的用于口服的药物制剂,其包含雷特格韦的碱金属盐和抗成核剂。实施例 3 描述了包含雷特格韦钾盐 (100 mg 和 25wt%,基于游离酚),微晶纤维素,乳糖一水合物,交联羧甲基纤维素钠,HPMC 2910 (6 cp),和硬脂酸镁的压缩片剂的经由干法造粒过程的制备。实施例 6 描述了压缩片剂经由干法造粒的制备,该压缩片剂用 Opadry White 薄膜包衣且包含雷特格韦钾盐 (400 mg 和 50wt%,基于游离酚),微晶纤维素,乳糖一水合物,交联羧甲基纤维素钠,HPMC 2910 (6 cp),和硬脂酸镁。

[0007] WO 2009/002823 A2 公开了包括雷特格韦和包含硫酸阿扎那韦和颗粒内润滑剂的颗粒的压缩片剂,其中颗粒具有内部部分 (section) 和外表面且至少一部分颗粒内润滑剂

存在于颗粒的内部部分。该压缩片剂可用于治疗 HIV 感染。

发明内容

[0008] 本发明涉及用于口服的压缩片剂,其包含作为活性药物成分的药用可接受的盐的形式雷特格韦。更具体地,本发明包括压缩片剂,其包括:

- (A) 颗粒内组分,其包括:
 - (i) 有效量的雷特格韦的碱金属盐,
 - (ii) 任选地第一超崩解剂,和
 - (iii) 粘结剂;及
- (B) 颗粒外组分,其包括:
 - (i) 第二超崩解剂,
 - (ii) 填料,和
 - (iii) 润滑剂;

前提是该片剂无阿扎那韦或其药用可接受的盐。

[0009] 要理解的是,该压缩片剂可以包括除了上述 (A) 和 (B) 中具体列举的那些之外的一种或多种成分,除了该片剂无阿扎那韦或阿扎那韦的药用可接受的盐。如本文中使用的,术语“无”某一物质(例如阿扎那韦或其药用可接受的盐)是指本发明的压缩片剂不包含该物质。该压缩片剂可以在组分 A 或组分 B 或组分 A 和 B 的每一个中包括一种或多种另外的成分。该压缩片剂可以在一或多种另外的组分里包括一种或多种另外的成分。另外的成分可以选自 APIs(除阿扎那韦和其药用可接受的盐),赋形剂,载体,和类似物。

[0010] 本发明的一种实施方案(或者在本文中称为实施方案 E1)是如上述刚刚限定的压缩片剂,其中第一超崩解剂存在于颗粒内组分 A;即,第一超崩解剂的存在不是任选的。因此,实施方案 E1 是压缩片剂,其包括:

- (A) 颗粒内组分,其包括 (i) 有效量的雷特格韦的碱金属盐, (ii) 第一超崩解剂,和 (iii) 粘结剂;及
- (B) 颗粒外组分,其包括 (i) 第二超崩解剂, (ii) 填料,和 (iii) 润滑剂;

前提是该片剂无阿扎那韦或其药用可接受的盐。

[0011] 与包含泊洛沙姆的雷特格韦片剂例如在 US 2007/0292504(其涵盖 Isentress® 片剂)中描述的那些相比,本发明的压缩片剂可以提供改进的药物动力学曲线。更具体地说,已经发现相对于 Isentress® 片剂来说,本发明的包含雷特格韦的压缩片剂提供显著地提高的药物吸收(即,显著地较高的 AUC)与显著地降低的吸收变化性(见下述实施例 3)。用于本发明的片剂的制剂可以允许具有比实际用于 Isentress® 片剂更大的药物负荷和更小的图像尺寸(image size)的片剂的制备,这点因此使得该制剂在用于与其它 APIs 的固定-剂量组合中更加引人注目。

[0012] 本发明还包括用于制备该压缩片剂的方法。本发明进一步包括该压缩片剂用于 HIV 整合酶的抑制,用于 HIV 感染的治疗或预防,或用于 AIDS 的治疗,延迟发作或预防的用途。

[0013] 本发明的各种实施方案,方面和特征或者进一步描述于或者从接着发生的描述,实施例和附加要求中是明显的。

附图说明

[0014] 图 1 是显示实施例 3 中描述的药代动力学研究的剂量 A 和剂量 B 治疗组的雷特格韦的个体和平均 AUC 值的图表。

具体实施方式

[0015] 本发明的压缩片剂包括颗粒内组分和颗粒外组分,其中颗粒内组分包含有效量的药用可接受的盐的形式的雷特格韦。

[0016] 如下进一步所述,使用其中包括造粒的方法制备压缩片剂,以致某些成分在颗粒形成前被并入且其它成分在造粒后添加。术语“颗粒内组分”是指在造粒步骤之前并入的压缩片剂的成分,“颗粒外组分”是指在造粒后并入的成分。

[0017] 术语“药用可接受的盐”是指这样的盐,其具有母体化合物的有效性且其是非生物学或其它方面不希望的(例如是既没有毒性又对其接受者无其它害处的)。雷特格韦的适宜的盐包括碱盐;即,由药物化合物与碱的反应形成的盐。雷特格韦盐是碱金属盐例如钠或钾盐,并且更典型地是钾盐。通过用碱金属氢氧化物(例如 NaOH 或 KOH)的含水溶液处理溶于合适的溶剂中的化合物可以形成化合物的碱金属盐。

[0018] 如本文中使用的术语“有效量”是指在组织,系统,动物或人类中引起生物或医药响应的 API(例如雷特格韦)的数量,该响应正是研究人员,兽医,医生或其它临床医师寻求的。有效量可以是用于减轻被治疗的疾病或状况的症状的“治疗有效量”。有效量还可以是用于预防被防止的疾病或状况的症状的“预防有效量”。当药物化合物抑制酶(例如 HIV 整合酶)的作用时,该术语也指足够抑制酶和由此引起被寻求的响应的活性化合物的量(即,“抑制有效量”)。

[0019] 除雷特格韦盐之外,颗粒内组分包括粘结剂,和任选地超崩解剂。术语“超崩解剂”是指用于片剂以促进其给药后分解或崩解的物质或物质的混合物。颗粒内超崩解剂适当地是交联羧甲基纤维素钠,交聚维酮,或淀粉羟基乙酸钠,并且通常是交联羧甲基纤维素钠或淀粉羟基乙酸钠,并且更通常是交联羧甲基纤维素钠。用于压缩片剂的颗粒内组分的超崩解剂可以任选地是两个或更多个超崩解剂的组合,例如交联羧甲基纤维素钠和淀粉羟基乙酸钠的组合。组合中的超崩解剂可以分开地添加或作为混合物用于与颗粒内组分的其它成分混合来添加。

[0020] 术语“粘结剂”是指提供或改进颗粒的内聚力并且还可以有助于压缩片剂的内聚力的物质或物质的混合物。例如,粘结剂确保在压缩后片剂完整无损。适宜的粘结剂包括这样的物质如明胶,瓜尔胶,氢化植物油,和各种纤维素。在本发明的一方面,粘结剂是低粘度粘结剂。术语“低粘度”是指这样的粘结剂,其在 20°C 产生具有约 2 至约 100 厘泊(cps)(1cps=1mPa 秒)的粘度的 2wt% (即,聚合物的重量/水的重量)的含水溶液。适用于本发明的压缩片剂的低粘度粘结剂通常产生在 20°C 具有约 2 至约 50 cps (例如约 3 至约 20 cps) 的粘度的 2 wt% 溶液。适宜的粘结剂包括低粘度,水溶性聚合物例如羟烷基纤维素,烷基纤维素,和聚乙烯吡咯烷酮。低粘度粘结剂通常是羟丙基甲基纤维素(HPMC),羟乙基纤维素(HEC),羟丙基纤维素(HPC),聚乙烯吡咯烷酮(PVP),或甲基纤维素。低粘度粘结剂更通常是 HPMC, HPC, 或 PVP。在本发明的一方面,低粘度粘结剂是具有羟丙基含量约 7 至约

12wt%, 甲氧基含量约 28 至约 30wt%, 和对于 2%w/w 水溶液约 3 至约 20cps 粘度的 HPMC。另一方面, 粘结剂是 HPMC, 其是美国药典标准置换类型 2208, 2906 或 2910, 例如以 PHARMACOAT 从 Shin-Etsu Chemical Co. 获得的 HPMC 2910 (6 cps)。

[0021] 粘结剂可以是两个或更多个粘结剂的组合。例如, 粘结剂可以是低粘度, 水溶性聚合物 (例如两个或更多个 HPMC 聚合物) 的组合, 其中聚合物混合物产生具有低粘度范围的平均粘度的 2wt% 溶液。聚合物混合物的平均粘度通常不同于每一个组分聚合物的粘度。组合中的粘结剂可以分开地添加或作为混合物用于与颗粒内组分的其它成分混合来添加。

[0022] 颗粒外组分包括超崩解剂, 填料和润滑剂。颗粒外超崩解剂 (或者在本文中称为 “第二超崩解剂”) 可以是与颗粒内超崩解剂 (或者在本文中称为 “第一超崩解剂”) 相同的或不同的。颗粒外超崩解剂适当地是交联羧甲基纤维素钠, 交聚维酮, 或淀粉羟基乙酸钠, 通常是交联羧甲基纤维素钠或淀粉羟基乙酸钠, 并且更通常是交联羧甲基纤维素钠。在本发明的一方面, 压缩片剂的颗粒内组分不包含超崩解剂并且颗粒外组分包括超崩解剂例如交联羧甲基纤维素钠。压缩片剂优选包含颗粒内和颗粒外超崩解剂。据信, 包含颗粒内和颗粒外超崩解剂的压缩片剂是更坚固的; 即, 与类似的仅仅包含颗粒外超崩解剂的片剂相比, 该片剂具有在它们的压缩和溶解特性方面更好的重现性。因此, 在本发明的一方面, 片剂包含颗粒内和颗粒外超崩解剂, 且两个超崩解剂是交联羧甲基纤维素钠或两者是交联羧甲基纤维素钠和淀粉羟基乙酸钠的组合。在另一方面, 片剂包含颗粒内和颗粒外超崩解剂且两者是交联羧甲基纤维素钠。

[0023] 填料 (在本领域中也称为 “稀释剂”) 是用于赋予片剂体积的物质。适宜的填料包括无水磷酸氢钙, 磷酸氢钙二水合物, 磷酸三钙, 硫酸钙, 羧甲基纤维素钙, 微晶纤维素, 粉末纤维素, 葡萄糖 (glucose), 果糖, 乳糖, 甘露醇, 糊精, 葡萄糖 (dextrose), 葡萄糖结合剂, 高岭土, 克拉替醇 (lactitol), 碳酸镁, 氧化镁, 麦芽糖醇, 麦芽糖糊精, 麦芽糖, 淀粉, 蔗糖, 海藻糖, 滑石和其组合。在本发明的一方面, 填料是乳糖, 微晶纤维素, 甘露醇, 无水磷酸氢钙或磷酸氢钙二水合物。在本发明的另一方面, 填料不是还原糖; 即, 在这方面粘结剂不是葡萄糖, 果糖, 乳糖, 麦芽糖, 葡萄糖, 或类似物。在这方面的特征中, 填料是微晶纤维素, 甘露醇, 无水磷酸氢钙, 磷酸氢钙二水合物, 或其组合。在这方面的另一个特征中, 填料是微晶纤维素, 无水磷酸氢钙, 磷酸氢钙二水合物, 或其组合。

[0024] 在本发明的又一方面, 填料是微晶纤维素。合适的微晶纤维素的实例是可以表征为具有标称粒径 (nominal particle size) 约 100 μm , 水分含量 (moisture content) 约 3% 至约 5%, 和松散堆积密度约 0.28 至约 0.33g/cc 的微晶纤维素。具有上述特性的微晶纤维素是, 例如, AVICEL PH-102。其它适宜的微晶纤维素是具有以下特性的那些:

标称粒径 μm	水分含量 (%)	松散堆积密度 (g/cc)	实例
50	3.0 至 5.0	0.26-0.31	AVICELPH-101
50	<3	0.26-0.31	AVICELPH-103
20	<5.0	0.20-0.30	AVICELPH-105

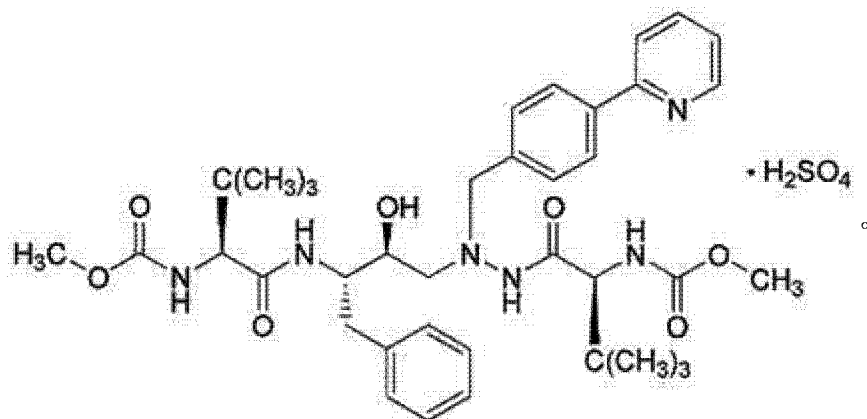
因此, 用于本发明压缩片剂的适宜形式的微晶纤维素包括但不限于, 作为 AVICEL PH-101, AVICEL PH-102, AVICEL PH-103, 和 AVICEL PH-105 (所有可获自 FMC 公司) 销售的材料, 和其组合。因而, 例如, 用于片剂的微晶纤维素可以是 AVICEL PH-102 或 AVICEL PH-105 或其组合。

[0025] 在本发明的又一方面, 填料是微晶纤维素和无水磷酸氢钙的组合。适宜的组合的

实例是包含约 75% 微晶纤维素和约 25% 无水磷酸氢钙的粉末, 其中该粉末通过纤维素和磷酸盐的润湿分散和喷雾干燥而制备。这样的产品可以以 AVICEL DG 从 FMC 公司商购得到。

[0026] 润滑剂的作用是改进源于在它们的压缩之前的造粒步骤的颗粒的流动和 / 或防止压缩片剂粘附到压缩设备。适宜的润滑剂包括硬脂酸钙, 单硬脂酸甘油酯, 棕榈酸硬脂酸甘油酯 (glyceryl palmitostearate), 氢化蓖麻油, 氢化植物油, 轻质矿物油, 硬脂酸镁, 矿物油, 聚乙二醇, 硬脂酸, 滑石, 硬脂酸锌, 和十八烷基富马酸钠。在本发明的一方面, 润滑剂是硬脂酸镁, 硬脂酸, 十八烷基富马酸钠 (sodium stearyl fumarate), 或其两个或更多的组合。在另一方面, 润滑剂是硬脂酸镁。当使用润滑剂的组合时, 润滑剂可以分开地或以混合物的形式添加至颗粒。

[0027] 本发明的压缩片剂不包含阿扎那韦或其药用可接受的盐例如硫酸阿扎那韦。硫酸阿扎那韦具有结构:



[0028] 阿扎那韦, 硫酸阿扎那韦, 及制备方法和用途的进一步描述可见于, 例如, US 6087383, US 2005/0256202 A1 和 WO 2009/002823 A2。阿扎那韦作为处方药物在 Reyataz® 的商品名下以 100, 150, 200 和 300mg 胶囊的形式是从 Bristol-Myers Squibb 公司商购可得。

[0029] 除非从上下文是清楚的或本文中另外特别说明, 雷特格韦在压缩片剂中的重量百分数按照游离酚来表达, 尽管它以盐的形式使用。片剂成分 (例如第一和第二超崩解剂, 粘结剂, 填料, 润滑剂等) 的重量百分数是基于片剂的总重量。

[0030] 本发明的第二种实施方案 (实施方案 E2) 是如上述最初限定的 (即, 如在发明内容中限定的) 压缩片剂, 其中:

- (A) (i) 基于游离酚使用至少约 30wt% 数量的雷特格韦的碱金属盐;
- (A) (ii) 使用 0 至约 12wt% 数量的第一超崩解剂;
- (A) (iii) 使用约 0.5wt% 至约 7wt% 数量的粘结剂;
- (B) (i) 使用约 3wt% 至约 20wt% 数量的第二超崩解剂;
- (B) (ii) 使用约 10wt% 至约 40wt% 数量的填料; 及
- (B) (iii) 使用约 0.5wt% 至约 2.5wt% 数量的润滑剂;

其中超崩解剂的总量是约 6wt% 至约 20wt%; 及

其中压缩片剂中每一成分的重量百分数是基于压缩片剂的总重量。

[0031] 本发明的第三实施方案 (实施方案 E3) 是如实施方案 E1 中限定的压缩片剂, 其中:

- (A) (i) 基于游离酚使用至少约 30wt% 数量的雷特格韦的碱金属盐；
 - (A) (ii) 使用约 3wt% 至约 12wt% 数量的第一超崩解剂；
 - (A) (iii) 使用约 0.5wt% 至约 7wt% 数量的粘结剂（例如低粘度粘结剂）；
 - (B) (i) 使用约 3wt% 至约 15wt% 数量的第二超崩解剂；
 - (B) (ii) 使用约 10wt% 至约 40wt% 数量的填料；及
 - (B) (iii) 使用约 0.5wt% 至约 2.5wt% 数量的润滑剂；
- 其中超崩解剂的总量是约 6wt% 至约 20wt%；及

其中压缩片剂中每一成分的重量百分数是基于压缩片剂的总重量。

[0032] 本发明的第四实施方案（实施方案 E4）是如上述最初限定的或如在实施方案 E1 至 E3 中任何一个所限定的压缩片剂，其中：

(A) (ii) 第一超崩解剂选自由交联羧甲基纤维素钠，淀粉羟基乙酸钠，交聚维酮和其组合组成的组；

(A) (iii) 粘结剂具有在 20°C 约 2 至约 100 厘泊 (cp) 的粘度且选自由 HPMC, HPC, PVP 和其组合组成的组；

(B) (i) 第二超崩解剂选自由交联羧甲基纤维素钠，淀粉羟基乙酸钠，交聚维酮和其组合组成的组；

(B) (ii) 填料选自由微晶纤维素，甘露醇，乳糖，磷酸钙和其组合组成的组；及

(B) (iii) 润滑剂选自由硬脂酸镁，硬脂酸，十八烷基富马酸钠，和其组合组成的组。

[0033] 在实施方案 E4 的第一方面：

(A) (ii) 第一超崩解剂选自由交联羧甲基纤维素钠，淀粉羟基乙酸钠和交聚维酮组成的组；

(A) (iii) 粘结剂具有在 20°C 约 2 至约 100 厘泊 (cp) 的粘度且选自由 HPMC, HPC, 和 PVP 组成的组；

(B) (i) 第二超崩解剂选自由交联羧甲基纤维素钠，淀粉羟基乙酸钠，和交聚维酮组成的组；

(B) (ii) 填料选自由微晶纤维素，甘露醇，乳糖，磷酸钙和其组合组成的组；及

(B) (iii) 滑剂选自由硬脂酸镁，硬脂酸，十八烷基富马酸钠，和其组合组成的组。在第一方面的特征中，填料选自由微晶纤维素，磷酸钙，和其组合组成的组。在实施方案 E4 的第一方面的另外的特征中，填料是微晶纤维素。在实施方案 E4 的第一方面的又一特征中，填料是微晶纤维素和磷酸氢钙（例如无水的磷酸氢钙）的组合。

[0034] 在实施方案 E4 的第二方面，填料选自由微晶纤维素，磷酸钙，和其组合组成的组。在实施方案 E4 的第三方面，填料是微晶纤维素。在实施方案 E4 的第四方面，填料是微晶纤维素和磷酸氢钙（例如无水的磷酸氢钙）的组合。

[0035] 本发明的另一实施方案（实施方案 E5）是如上述最初限定的或如上述实施方案中任一项限定的压缩片剂，其中：

(A) (i) 雷特格韦的碱金属盐是以约 50wt% 至约 65wt% 的数量使用的钠或钾盐；

(A) (ii) 使用约 5wt% 至约 10wt% 数量的第一超崩解剂；

(A) (iii) 使用约 2wt% 至约 6wt% 数量的粘结剂；

(B) (i) 使用约 6wt% 至约 12wt% 数量的第二超崩解剂；

- (B) (ii) 使用约 6wt% 至约 25wt% 数量的填料 ; 及
 - (B) (iii) 使用约 1wt% 至约 2.5wt% 数量的润滑剂 ;
- 其中超崩解剂的总量是约 10wt% 至约 18wt%。

[0036] 本发明的另一实施方案 (实施方案 E6) 与实施方案 E5 相同,除了使用约 10wt% 至约 25wt% 数量的填料 -- (B) (ii)。

[0037] 在实施方案 E5 和实施方案 E6 的一个方面,第一超崩解剂和第二超崩解剂是相同物质或物质的相同的组合。

[0038] 本发明的另一实施方案 (实施方案 E7) 是如上述最初限定的或如实施方案 E1 至 E6 中任一项限定的压缩片剂,其中 :

- (A) (ii) 第一超崩解剂是颗粒内交联羧甲基纤维素钠 ;
- (A) (iii) 粘结剂是 HPMC ;
- (B) (i) 第二超崩解剂是颗粒外交联羧甲基纤维素钠 ;
- (B) (ii) 填料是微晶纤维素或微晶纤维素和磷酸氢钙 (例如无水的磷酸氢钙) 的组合 ; 及
- (B) (iii) 润滑剂是硬脂酸镁。

[0039] 本发明的另一实施方案 (实施方案 E8) 与实施方案 E7 相同,除了填料是微晶纤维素 (即,填料不是微晶纤维素和磷酸氢钙的组合)。

[0040] 本发明的另一实施方案 (实施方案 E9) 是如实施方案 E8 中限定的压缩片剂,其中 :

- (A) (i) 雷特格韦的碱金属盐是以约 55wt% 至约 60wt% 的数量使用的钠或钾盐 ;
 - (A) (ii) 使用约 5wt% 至约 7wt% 数量的颗粒内交联羧甲基纤维素钠 ;
 - (A) (iii) 使用约 3wt% 至约 5wt% 数量的 HPMC ;
 - (B) (i) 使用约 8wt% 至约 10wt% 数量的颗粒外交联羧甲基纤维素钠 ;
 - (B) (ii) 使用约 16wt% 至约 18wt% 数量的微晶纤维素 ; 及
 - (B) (iii) 使用约 1wt% 至约 2wt% 数量的硬脂酸镁 ;
- 其中交联羧甲基纤维素钠的总量是约 13wt% 至约 17wt%。

[0041] 本发明的另一实施方案 (实施方案 E10) 是如实施方案 E7 中限定的压缩片剂,其中 :

- (A) (i) 基于游离酚使用约 55wt% 至约 65wt% 的数量的雷特格韦的钠或钾盐 ;
 - (A) (ii) 使用约 5wt% 至约 8wt% 数量的颗粒内交联羧甲基纤维素钠 ;
 - (A) (iii) 使用约 3wt% 至约 5wt% 数量的 HPMC ;
 - (B) (i) 使用约 8wt% 至约 10wt% 数量的颗粒外交联羧甲基纤维素钠 ;
 - (B) (ii) 填料是微晶纤维素和磷酸氢钙的组合,以约 7wt% 至约 10wt% 的数量使用 ; 及
 - (B) (iii) 使用约 1wt% 至约 2wt% 数量的硬脂酸镁 ;
- 其中交联羧甲基纤维素钠的总量是约 13wt% 至约 17wt%。

[0042] 本发明的另一实施方案 (实施方案 E11) 是如上述最初限定的或如实施方案 E1 到 E10 中任一项限定的压缩片剂,其中基于游离酚使用每一单位剂量约 200mg 至约 600mg 数量的雷特格韦的碱金属盐。

[0043] 本发明的另一实施方案 (实施方案 E12) 是如上述最初限定的或如实施方案 E1 至

E11 中任一项限定的压缩片剂,其中雷特格韦的碱金属盐是雷特格韦的钾盐。

[0044] 本发明的另一实施方案(实施方案 E13) 是如实施方案 E7 中限定的压缩片剂,其中片剂具有以下组成:

成分	相对量 (wt%)
雷特格韦钾盐	62.1 (57.1, 基于游离酚)
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒内)	6.2
HPMC2910 (6cp)	4.1
微晶纤维素, 具有标称粒径 100 μ m, 水分含量 3.0-5.0%, 及松散堆积密度 0.26-0.31g/cc ¹	17.1
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒外)	9.0
硬脂酸镁	1.5
总计	100

1. 适宜的微晶纤维素是 AVICEL PH-102.

在本实施方案的一方面,片剂中雷特格韦钾盐的单位剂量数量是 434.4 mg (以游离酚计 400mg)。

[0045] 本发明的另一实施方案(实施方案 E14) 是如实施方案 E7 中限定的压缩片剂,其中片剂具有以下组成:

成分	相对量 (wt%)
雷特格韦钾盐	70.0 (64.5, 基于游离酚)
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒内)	7.0
HPMC2910 (6cp)	4.7
微晶纤维素与磷酸氢钙的组合,其是通过纤维素和磷酸盐的润湿分散和喷雾干燥制备的粉末形式的约 75% 的微晶纤维素和约 25% 的磷酸氢钙 ¹	7.8
交联羧甲基纤维素钠 (颗粒外)	9.0
硬脂酸镁	1.5
总计	100

1. 适宜的填料是 AVICEL DG.

在本实施方案的一个方面,片剂中雷特格韦钾盐的单位剂量数量是 434.4 mg (以游离酚计 400mg)。

[0046] 本发明的另一实施方案(实施方案 E15) 是如上述最初限定的或如实施方案 E1 至 E14 中任一项限定的压缩片剂,其中雷特格韦的碱金属盐是雷特格韦的钾盐,其是雷特格韦的形态 1 晶体钾盐。形态 1 晶体盐是在 US 2006/0122205 A1 中的实施例 2 中描述和表征的晶体盐。雷特格韦的形态 1 盐由使用铜 k_{α} 辐射(即,辐射源是铜 k_{α_1} 和 k_{α_2} 辐射的组合)获得的 X 射线粉末衍射图案表征,其包括在 5.9, 20.0 和 20.6 度的 2θ 值(即,在 2θ 值的反射)。在本实施方案的一个方面,雷特格韦的形态 1 晶体钾盐是由使用铜 k_{α} 辐射获得的 X 射线粉末衍射图案表征,其包括在 5.9, 12.5, 20.0, 20.6 和 25.6 度的 2θ 值。形态 1 的代表性的 XRPD 图案呈现于 US 2006/0122205 A1 的图 1。

[0047] 本发明的另一实施方案(实施方案 E16) 是如上述最初限定的或如实施方案 E1 至 E15 中任一项限定的压缩片剂,其中片剂无还原糖;即,还原糖是不包含于片剂中的。还原糖是其作为还原剂并且容易地还原铜盐的碱性溶液的糖。当用本尼迪特试剂(Benedict's reagent) 或费林溶液(Fehling's solution) 测试时其产生砖红色颜色的糖是还原糖。测试溶液中的颜色是由于铜(II) 离子被糖还原为氧化铜(I)。还原糖包括葡萄糖,果糖,乳糖,阿拉伯糖和麦芽糖。

[0048] 包含还原糖和胺的组合物对梅拉德(Maillard) 缩合反应敏感,其可以导致棕色降解产物的形成。不含还原糖的本发明的片剂因此是与可能存在于片剂中的含胺物质更相容的。当片剂包括具有一种或多种胺基的第二活性药物成分时(例如包含雷特格韦和含胺 HIV 抗病毒的固定剂量组合的整体片剂),使用不含还原糖的片剂是特别有吸引力的。

[0049] 本发明的另一实施方案(实施方案 E17) 是如上述最初限定的或如实施方案 E1 至 E15 中任一项限定的压缩片剂,其中片剂无泊洛沙姆;即,泊洛沙姆是不包含于片剂中的。泊洛沙姆是氧化乙烯和氧化丙烯的嵌段共聚物。共聚物通常具有约 1000 至约 20,000 的平均分子量和约 40 至约 90 wt% 的氧乙烯含量。泊洛沙姆可被用于药物制剂作为,例如,增溶剂,乳化剂,或润湿剂。代表性的泊洛沙姆包括泊洛沙姆 188,泊洛沙姆 237,泊洛沙姆 338,和泊洛沙姆 407。在某些片剂制剂中,高水平的泊洛沙姆可以不利地影响压缩并且可以导致在片剂的压缩形成期间片剂材料粘于模具壁。高泊洛沙姆水平还可以抑制某些活性成分的吸收。Isentress® 包含较高水平的泊洛沙姆并且片剂以给药后雷特格韦的相对慢的释放为特征。据信将另外的 HIV 抗病毒剂引入到这样的制剂而得到的与雷特格韦的固定剂量组合可以不利地影响抗病毒剂的吸收。

[0050] 本发明的另一实施方案（实施方案 E18）是如上述最初限定的或如实施方案 E1 至 E15 中任一项限定的压缩片剂，其中片剂无泊洛沙姆和还原糖；即，泊洛沙姆和还原糖是不包含于片剂中的。

[0051] 本发明的另一实施方案（实施方案 E19）是如上述最初限定的或如实施方案 E1 至 E18 中任一项限定的压缩片剂，其中压缩片剂的崩解时间小于约 15 分钟。在本实施方案的一个方面，崩解时间是约 5 分钟至约 12 分钟。崩解时间以实施例 2 中描述的方式测定。

[0052] 如上述最初描述的且如在之前的方面和实施方案的每一个中描述的压缩片剂可以通过润湿造粒制备，其中合适的制剂的总粒径通过较小颗粒的永久性聚集而被增加。润湿造粒包括用足够的溶剂（例如水或水与醇助溶剂）润湿充分混合的干颗粒内成分（例如雷特格韦盐，第一超崩解剂，和粘结剂）的混合物以弄湿干混合物以致于混合物中的颗粒彼此相粘来形成较大的颗粒，然后筛分，粉碎，或者另外控制颗粒的尺寸。一旦形成，所得的湿颗粒然后可以被干燥并且研磨成适宜尺寸的粒子（即，颗粒），颗粒与润滑剂和任选的其它颗粒外成分（例如第二超崩解剂和填料）混合，并且将润滑的颗粒压缩成片剂。

[0053] 压缩片剂可以是包有糖衣的以掩盖任何使人不愉快的味道或薄膜包衣的（例如聚合物涂布的）以防止片剂的大气降解。包衣也必须没有不利地影响口服后药物的释放。适宜的薄膜包衣悬浮液是 Opadry II (39K)（可获自 Colorcon, West Point, PA），其是羟丙基甲基纤维素（HPMC）型聚合物，与三醋精（triacetin），乳糖，和二氧化钛。可以通过喷雾悬浮液在片剂上然后干燥来施加薄膜。适宜的薄膜包衣技术描述于 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，A. R. Gennaro 编辑，1990，Mack Publishing Co.，1665 - 1675 页，和 Remington-The Science and Practice of Pharmacy，第 21 版，2005，第 46 章。

[0054] 适用于制备本发明压缩片剂的技术和设备描述于 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，A. R. Gennaro 编辑，1990，第 89 章和 Remington-The Science and Practice of Pharmacy，第 21 版，2005，第 45 章。

[0055] 本发明包括用于制备包括有效量的雷特格韦的碱金属盐，任选地第一超崩解剂，粘结剂（例如低粘度粘结剂），第二超崩解剂，填料，和润滑剂的压缩片剂的方法（或者在本文中称为“方法 P1”或“P1 方法”）；其中该方法包括：

- (A) 干混雷特格韦盐，第一超崩解剂（任选的）和粘结剂以得到干混合物；
- (B) 润湿粒化干混合物，然后任选地研磨或筛分润湿粒化的混合物；
- (C) 干燥步骤 B 的润湿粒化的混合物以得到干燥的颗粒；
- (D) 研磨和筛分步骤 C 的干燥的颗粒；
- (E) 将源于步骤 D 的研磨，筛分的颗粒与第二超崩解剂，填料和润滑剂混合以获得润滑的粒状混合物；及
- (F) 压缩步骤 E 的润滑的粒状混合物以得到片剂；

前提是该方法没有使用且所得的片剂不包含阿扎那韦或其药用可接受的盐。

[0056] 在步骤 A 中进行足够时间的混合以得到成分的较均匀的混合物。混合可以在任何适宜的混合设备内进行，例如高剪切造粒机，V- 搅拌器（V-blender），或箱 - 搅拌器（bin-blender）。步骤 B 的润湿造粒可以通过添加粒化流体（通常水）至包含混合的成分的混合器并混合润湿成分而进行。润湿的颗粒然后可以以单独操作的方式被研磨或筛分（例

如通过强制润湿颗粒通过适宜尺寸的筛网)。备选地,一些混合器装备有独立于搅拌叶片操作的切断叶片(chopper blade),这消除了单独的研磨/筛分操作的必要。步骤C的干燥可以以任何方便的方式进行,例如在约40°C至约90°C经由盘式干燥或流化床干燥。颗粒通常被干燥至LOD约0.5-3%。步骤D的研磨和筛分旨在实现合适的颗粒尺寸;例如,具有约50至1200微米的平均直径的颗粒。在步骤E中进行足够时间的混合以得到颗粒与颗粒外成分的均匀的混合物。在方法P1的一个方面,步骤E包括(e-i)将源于步骤D的研磨,筛分的颗粒与第二超崩解剂和填料混合并且然后(e-ii)添加润滑剂至源于子步骤e(i)的混合物以得到润滑的粒状混合物。粒状混合物然后在步骤F中使用标准压片机例如旋转压机被压缩成片剂而得到具有例如圆形或椭圆形形状的片剂。除非另外特别地说明(如步骤C中),方法P1的步骤在环境条件下进行;即,在或近约25°C。

[0057] 根据方法P1制备的粒状混合物可以具有有益的流动和压缩性能。例如,与US 2007/0292504 A1(参见US'504中实施例3和下文参考实施例1)和US 2008/0118559 A1(参见US'559中实施例6)中描述的类似的干法造粒混合物相比,如下列实施例1中描述所制备的包含雷特格韦的钾盐的粒状混合物具有极好的流动性质和降低的粘于或附着于压缩工具的倾向。

[0058] P1方法的实施方案包括刚刚描述的方法,其结合了如下(i)至(xiv)的特征中的一种或多种:

- (i-a) 雷特格韦的碱金属盐是化合物I的钠盐或钾盐;
- (i-b) 雷特格韦的碱金属盐是雷特格韦的钾盐;或
- (i-c) 雷特格韦的碱金属盐是雷特格韦的形态1晶体钾盐;
- (ii-a) 基于游离酚使用至少约30 wt%的数量的雷特格韦的碱金属盐;
- (ii-b) 雷特格韦的碱金属盐是基于游离酚以约50wt%至约65wt%的数量使用的钠或钾盐;
- (ii-c) 基于游离酚以约55wt%至约60wt%的数量使用雷特格韦的碱金属盐(例如雷特格韦的钾盐);或
- (ii-d) 基于游离酚以约55wt%至约65wt%的数量使用雷特格韦的碱金属盐(例如雷特格韦的钾盐);
- (iii-a) 第一超崩解剂选自自由交联羧甲基纤维素钠,淀粉羟基乙酸钠,交聚维酮和其组合组成的组;
- (iii-b) 第一超崩解剂选自自由交联羧甲基纤维素钠,淀粉羟基乙酸钠,和交聚维酮组成的组;或
- (iii-c) 第一超崩解剂是交联羧甲基纤维素钠;
- (iv-a) 使用0至约12wt%数量的第一超崩解剂;
- (iv-b) 使用约3wt%至约12wt%数量的第一超崩解剂;
- (iv-c) 使用约5wt%至约10wt%数量的第一超崩解剂;或
- (iv-d) 使用约5wt%至约7wt%数量的第一超崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠);
- (v-a) 粘结剂具有在20°C约2至约100厘泊(cp)的粘度且选自自由HPMC, HPC, 和PVP组成的组;或
- (v-b) 粘结剂是HPMC;

- (vi-a) 使用约 0.5wt% 至约 7wt% 数量的粘结剂；
- (vi-b) 使用约 2wt% 至约 6wt% 数量的粘结剂；
- (vi-c) 使用约 3wt% 至约 5wt% 数量的粘结剂（例如 HPMC）；
- (vii-a) 第二超崩解剂任选地与第一超崩解剂相同并且选自由交联羧甲基纤维素钠，淀粉羟基乙酸钠，交聚维酮和其组合组成的组；
- (vii-b) 第二超崩解剂任选地与第一超崩解剂相同并且选自由交联羧甲基纤维素钠，淀粉羟基乙酸钠，和交聚维酮组成的组；或
- (vii-c) 第二超崩解剂任选地与第一超崩解剂相同并且是交联羧甲基纤维素钠；
- (viii-a) 使用约 3wt% 至约 20wt% 数量的第二超崩解剂；（在 viii-a 的子特征中，以特征 iv-a 特征中的数量使用第一超崩解剂，以本特征阐述的使用第二超崩解剂，且超崩解剂的总量是约 6wt% 至约 20wt%）
- (viii-b) 使用约 3wt% 至约 15wt% 数量的第二超崩解剂；（在 viii-b 的子特征中，以特征 iv-b 中的数量使用第一超崩解剂，以本特征阐述的使用第二超崩解剂，且超崩解剂的总量是约 6wt% 至约 20wt%）
- (viii-c) 使用约 6wt% 至约 12wt% 数量的第二超崩解剂；（在 viii-c 的子特征中，以特征 iv-c 中的数量使用第一超崩解剂，以本特征阐述的使用第二超崩解剂，且超崩解剂的总量是约 10wt% 至约 18wt%）或
- (viii-d) 使用约 8wt% 至约 10wt% 数量的第二超崩解剂（例如交联羧甲基纤维素钠）；（在 viii-d 的子特征中，以特征 iv-d 中的数量使用第一超崩解剂，以本特征阐述的使用第二超崩解剂，且超崩解剂的总量是约 13wt% 至约 17wt%）
- (ix-a) 填料选自由微晶纤维素，甘露醇，乳糖，磷酸钙和其组合组成的组；
- (ix-b) 填料是微晶纤维素（例如 AVICEL PH-102 或类似物）；或
- (ix-c) 填料是微晶纤维素和磷酸氢钙的组合（例如 AVICEL DG 或类似物）；
- (x-a) 使用约 10wt% 至约 40wt% 数量的填料；或
- (x-b) 使用约 10wt% 至约 25wt% 数量的填料；
- (x-c) 使用约 16wt% 至约 18wt% 数量的填料（例如微晶纤维素）；或
- (x-d) 使用约 7wt% 至约 10wt% 数量的填料（例如微晶纤维素和磷酸氢钙的组合）；
- (xi-a) 润滑剂选自由硬脂酸镁，硬脂酸，十八烷基富马酸钠，和其组合组成的组；或
- (xi-b) 润滑剂包括硬脂酸镁；
- (xii-a) 使用约 0.5wt% 至约 2.5wt% 数量的润滑剂；或
- (xii-b) 使用约 1wt% 至约 2.5wt% 数量的润滑剂；或
- (xii-c) 使用约 1wt% 至约 2wt% 数量的润滑剂（例如硬脂酸镁）；
- (xiii-a) 该方法进一步包括：(F) 包衣压缩片剂；或
- (xiii-b) 该方法进一步包括：(F) 用薄膜包衣悬浮液（例如 Opadry II HP）包衣压缩片剂得到包衣片剂，其中包衣是压缩片剂重量的约 2 至约 4%；及
- (xiv-a) 基于游离酚以每片剂约 200mg 至约 600mg 的量使用雷特格韦的碱金属盐（例如雷特格韦的钾盐）；或
- (xiv-b) 基于游离酚以每片剂约 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 或 600mg 的量使用雷特格韦的碱金属盐（例如雷特格韦的钾盐）。

[0059] 要理解的是,每次加入上述特征 (i) 至 (xiv) 的单独一种至如最初描述的方法 P1 构成了方法 P1 的实施方案。还要理解的是,每次加入特征 (i) 至 (xiv) 的两种或更多种至如最初描述的方法 P1 构成了方法 P1 的实施方案。特征 (i) 至 (xiv) 的任意组合在方法 P1 的范围之内,除非这样的组合是内部不一致的或以其它方式将导致不起作用的方法。

[0060] 方法 P1 的另外的实施方案是如上述最初描述的方法 P1,其中该方法中使用的每一个成分的特性和数量是如对于如上所述的实施方案 E13 中的压缩片剂所述的。

[0061] 方法 P1 的另外的实施方案是如上述最初描述的方法 P1,其中该方法中使用的每一个成分的特性和数量是如对于如上所述的实施方案 E14 中的压缩片剂所述的。

[0062] 本发明还包括通过如上述最初阐述的方法 P1 或如上述 P1 方法的实施方案中任一项阐述所制备的压缩片剂。

[0063] 本发明压缩片剂可用于 HIV 整合酶的抑制,HIV 感染的治疗或预防,及随之发生的病理性的状况例如 AIDS 的治疗、预防、或延迟发作。治疗 AIDS,预防 AIDS,延迟 AIDS 的发作,治疗 HIV 感染,或预防 HIV 感染被限定为包括但不限于,治疗或预防各种各样的 HIV 感染的状态 :AIDS,ARC,有症状的和无症状的,及实际的或潜在的暴露于 HIV。例如,本发明的片剂可用于在被怀疑以这样的方式如输血,体液交换,叮咬,意外针刺,或在手术期间暴露于患者血液而曾经暴露于 HIV 后,治疗或预防 HIV 感染。

[0064] 本发明包括用于在需要其的受试者中抑制 HIV 整合酶 (例如 HIV-1 整合酶) 的方法,其包括给予受试者如在发明内容中上述最初限定的压缩片剂。本发明还包括在需要其的受试者中用于 HIV 感染 (例如 HIV-1 感染) 的治疗或预防或用于 AIDS (例如由 HIV-1 所引起的 AIDS) 的治疗、预防、或延迟发作的方法,其包括给予受试者如上述最初限定的本发明的压缩片剂。在这些方法中,本发明的压缩片剂可以任选地用于与一种或多种选自 HIV 抗病毒药,抗感染药,和免疫调节剂的抗 HIV 药剂的组合。这些方法的实施方案包括刚刚描述的方法,其中压缩片剂是如上述其实施方案中任一项阐述的片剂 (例如如实施方案 E1 到 E19 描述的片剂和源于 P1 方法的压缩片剂)。

[0065] 术语 “受试者” (本文中可与 “患者” 互换使用) 是指动物,优选哺乳动物,最优选人类,他们已经是治疗,观察或实验的对象。

[0066] 当本发明的片剂以与另外的试剂 (例如抗 HIV 药剂) 组合的形式被使用或给予时,片剂和试剂可以分开地或一起给予,当分开地给予时,片剂和试剂可以同时或在不同的时期 (例如交替地) 给予。

[0067] 本发明还包括用于口服的压缩片剂,其是如发明内容中最初限定和描述的压缩片剂,其 (i) 用于, (ii) 作为药物用于,或 (iii) 用于制备或生产药物用于 : (a) 治疗 (例如人体的), (b) 药物, (c) 抑制 HIV 整合酶, (d) 治疗或预防通过 HIV 的感染,或 (e) AIDS 的治疗、预防、或延迟发作或进展。这些用途的实施方案包括刚刚描述的用途,其中如最初限定的本发明的压缩片剂替换为以上所述的其实施方案 (其包括,特别地,如实施方案 E1 到 E19 中阐述的压缩片剂和源于 P1 方法的压缩片剂)。在这些用途中,本发明的压缩片剂可以任选地用于与一种或多种选自 HIV 抗病毒药 (除了阿扎那韦和其药用可接受的盐),抗感染药,和免疫调节剂的抗 HIV 药剂的组合。

[0068] “抗 HIV 药剂” 是任何这样的试剂,其直接或间接有效于 HIV 整合酶或 HIV 复制或感染所需的另外的酶的抑制,HIV 感染的治疗或预防,和 / 或 AIDS 的治疗、预防或延迟发

作或进展。可以理解的是,抗 HIV 药剂在 HIV 感染或 AIDS 的治疗、预防或延迟发作或进展和 / 或由此而来或与此相关的疾病或状况方面是有效的。例如,无论在暴露前和 / 或暴露后的时期,本发明的压缩片剂可以被有效地以与有效量的一种或多种 HIV 抗病毒剂,免疫调节剂,抗感染药,或可用于治疗 HIV 感染或 AIDS 的疫苗,例如在 WO 01/38332 的表 1 或 WO 02/30930 的表中公开的那些,除了阿扎那韦和其药用可接受的盐,组合的形式给予。用于与本发明化合物组合的适宜的 HIV 抗病毒剂包括,例如,列于如下表 A 中的那些:

表 A

名称	类型
阿巴卡韦 (abacavir), ABC, Ziagen®	nRTI
阿巴卡韦 + 拉米夫定 (lamivudine), Epzicom®	nRTI
阿巴卡韦 + 拉米夫定 + 齐多夫定 (zidovudine), Trizivir®	nRTI
安普那韦 (amprenavir), Agenerase®	PI
AZT, 齐多夫定, 叠氮胸苷 (azidothymidine), Retrovir®	nRTI
地瑞那韦 (darunavir), Prezista®	PI
ddC, 扎西他滨 (zalcitabine), 双脱氧胞苷 (dideoxycytidine), Hivid®	nRTI
ddI, 地达诺新 (didanosine), 双脱氧肌苷 (dideoxyinosine), Videx®	nRTI
ddI (肠溶包衣), VidexEC®	nRTI
地拉韦啉 (delavirdine), DLV, Rescriptor®	nnRTI
依法韦仑 (efavirenz), EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
依法韦仑 + 恩曲他滨 (emtricitabine) + 延胡索酸泰诺福韦酯 (tenofovirDF), Atripla®	nnRTI+nRTI
恩曲他滨, FTC, Emtriva®	nRTI
恩曲他滨 + 延胡索酸泰诺福韦酯, Truvada®	nRTI
依米韦林 (emvirine), Coactinon®	nnRTI
恩夫韦地 (enfuvirtide), Fuzeon®	FI
肠溶包衣的地达诺新, VidexEC®	nRTI
依曲韦林 (etravirine), TMC-125	nnRTI
福沙那韦钙 (fosamprenavircalcium), Lexiva®	PI
茚地那韦 (indinavir), Crixivan®	PI
拉米夫定, 3TC, Epivir®	nRTI
拉米夫定 + 齐多夫定, Combivir®	nRTI
洛匹那韦 (lopinavir)	PI
洛匹那韦 + 利托那韦 (ritonavir), Kaletra®	PI
马拉维若 (maraviroc), Selzentry®	EI
奈非那韦 (nelfinavir), Viracept®	PI
奈韦拉平 (nevirapine), NVP, Viramune®	nnRTI
利匹韦林 (rilpivirine), TMC-278	nnRTI
利托那韦, Norvir®	PI
沙奎那韦 (saquinavir), Invirase®, Fortovase®	PI
司他夫定 (stavudine), d4T, 双脱氢脱氧胸苷 (didehydrodeoxythymidine), Zerit®	nRTI
延胡索酸泰诺福韦酯 (tenofovirDF (DF=disoproxilfumarate)), TDF, Viread®	nRTI
替拉那韦 (tipranavir), Aptivus®	PI

EI = 进入抑制剂; FI = 融合抑制剂; InI = 整合酶抑制剂; PI = 蛋白酶抑制剂; nRTI = 核苷逆转录酶抑制剂; nnRTI = 非核苷逆转录酶抑制剂。表中所列的一些药物以盐的形式使用;例如硫酸阿巴卡韦,硫酸茚地那韦,甲磺酸奈非那韦。

[0069] 要理解的是,本发明的压缩片剂与抗 HIV 药剂的组合的范围不局限于列于表 A 和 / 或列于 WO 01/38332 和 WO 02/30930 中上述引用的表中的 HIV 抗病毒剂,但原则上包括与任何可用于治疗或预防 HIV 感染或 AIDS 的药物组合物(除了包含阿扎那韦或其药用可

接受的盐的组合物)的组合。HIV 抗病毒剂及其它试剂将通常以现有技术中报道的它们的常规的剂量范围和方案用于这些组合,包括,例如,描述于 Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57 版 (2003), 58 版 (2004), 59 版 (2005), 和其随后版本中的剂量。

[0070] 进一步要理解的是,本文中阐述的治疗的用途和方法排除给予本发明的压缩片剂和固定剂量组合(如下所述)与阿扎那韦或其药用可接受的盐。

[0071] 本发明的压缩片剂可以适当地包含每片剂约 50mg 至约 800mg 的雷特格韦,和通常包含每片剂约 100mg 至约 700mg,和更通常包含每片剂约 200mg 至约 600mg。具体剂量水平和剂量频率可以因例如患者的年龄,体重,一般健康状态,性别,和饮食而不同。适用于特定患者的雷特格韦的合适的剂量水平可以由本领域普通技术人员不经过过度的实验而确定。据信,口服给予成年人每天一或两次的包含 200 至 600mg 的雷特格韦的本发明的压缩片剂可以有效治疗 HIV 感染。

[0072] 本发明还包括用于口服的固体固定剂量组合(或者在本文中称为组合“FDC”),其包括包含有效量的雷特格韦的碱金属盐的第一部分,其中第一部分包括如在本发明的发明内容中最初描述的或在其方面或实施方案(例如实施方案 E1 至 E19)中任一项描述的用于压缩片剂的颗粒内组分和颗粒外组分;和第二部分,其包括含有有效量的另外的抗 HIV 药剂的制剂,条件是固定剂量组合无阿扎那韦或其药用可接受的盐。第二部分中的抗 HIV 药剂可以是任何如上限定和所述的抗 HIV 药剂,除了阿扎那韦或其药用可接受的盐。在一种实施方案(实施方案 FDC-E1)中,第二部分中的抗 HIV 药剂是 HIV 吸附抑制剂,CCR5 抑制剂, CXCR4 抑制剂, HIV 细胞融合抑制剂, HIV 整合酶抑制剂, HIV 核苷逆转录酶抑制剂, HIV 非核苷逆转录酶抑制剂,或 HIV 蛋白酶抑制剂(除了阿扎那韦或其药用可接受的盐)。在另外的实施方案(实施方案 FDC-E2)中,第二部分中的抗 HIV 药剂选自由上述表 A 中所列的试剂组成的组。

[0073] 固定剂量组合的另外的实施方案(实施方案 FDC-E3)是如最初描述或在实施方案 FDC-E1 和 FDC-E2 中描述的组合,其中该组合是双层压缩片剂,其中第一部分在一层中且第二部分在第二层中。可以通过一起压缩第一部分和第二部分来制备双层片剂。双层片剂或者可以通过下述方法制备:将第一或第二部分引入压片机;压缩该部分来形成第一剂层;将其它的第一和第二部分引入压片机;及压缩第一和第二部分而得到双层片剂。

[0074] 固定剂量组合的另外的实施方案(实施方案 FDC-E4)是如最初描述或在实施方案 FDC-E1 和 FDC-E2 中描述的组合,其中该组合是整体压缩片剂,其中第一部分和第二部分在相同层中。可以通过一起混合第一和第二部分及在压片机中压缩混合物来制备整体片剂。

[0075] 固定剂量组合的另外的实施方案(实施方案 FDC-E5)是如最初描述或如上述实施方案 FDC-E1 至 FDC-E4 中任一项所述的组合,其中组合是以如上所述的方式包有糖衣的和/或薄膜包衣的。

[0076] 本文中使用的缩写包括以下:API=活性药物成分;APCI=大气压化学电离(质谱);cp=厘泊;CPCG-3=Glatt 粉末-包衣机-造粒机-3;EDTA=乙二胺四乙酸;EG=颗粒外;g=克;HEC=羟乙基纤维素;HPC=羟丙基纤维素;HPMC=羟丙基甲基纤维素;HPLC=高效液相层析;IG=颗粒内;LC/MS=液相色谱/质谱;LOD=干燥损失;MRM=多反应监控;PK=药代动力学;PVP=聚乙烯吡咯烷酮;SD=标准偏差。

[0077] 以下实施例仅用于举例说明本发明和它的实践。这些实施例不被认为是对本发明的范围或精神的限制。可以如 US 2006/0122205 A1 的实施例 1 所述制备雷特格韦。可以如 US 2006/0122205 A1 的实施例 2 所述制备雷特格韦的形态 1 晶体单钾盐。

[0078] 参考实施例 1

Isentress® 片剂

使用 US 2007/0292504 中实施例 3 所述的干法造粒程序来制备 Isentress® 片剂,其后芯片剂用 Opadry II 薄膜包衣,其中 Isentress® 片剂具有以下组成:

成分 ¹	每片的量 (mg)	每批次的量 (重量百分数)
雷特格韦钾盐 ² (基于游离酚)	434.4(400)	50.0(46.0)
微晶纤维素 IG(AVICELPH-102)	169.4	19.5
乳糖一水合物 IG	26.06	3.0
无水磷酸氢钙 IG	69.5	8.0
HPMCIG(Hypromellose2208)	43.44	5.0
泊洛沙姆 407IG(微米级) ³	104.3	12.0
十八烷基富马酸钠 IG	8.69	1.0
硬脂酸镁 IG	8.69	1.0
硬脂酸镁 EG	4.34	0.5
总计:	868.82	100
OpadryII 薄膜包衣	26.1	3.0

1. IG = 颗粒内;EG = 颗粒外.
2. 雷特格韦的形态 1 晶体单钾盐;换算因子 = 1.086.
3. 从 BASF 获得。中值粒径 = 50 μm 。

[0079] 实施例 1。

[0080] 制备含有雷特格韦钾和颗粒内及颗粒外交联羧甲基纤维素钠的压缩片剂(表 Ex1)

成分	每片的量 (mg)	每批次的量 (重量百分数)
雷特格韦钾盐 ¹ , IG(基于游离酚)	434.4(400)	62.1(57.1)
交联羧甲基纤维素钠, IG	43.4	6.2
HPMC2910(6cp), IG	29.0	4.1
微晶纤维素, EG(AVICELPH-102)	119.7	17.1
交联羧甲基纤维素钠, EG	63.0	9.0
硬脂酸镁, EG	10.5	1.5
总计	700	100

1. 雷特格韦的形态 1 晶体单钾盐;换算因子 = 1.086.

包含基于游离酚 400mg 雷特格韦的压缩片剂通过下述方法制备:首先将雷特格韦钾盐, HPMC 和颗粒内部分的交联羧甲基纤维素钠的混合物(约 4 kg)于 Fielder 10/25L 高剪切造粒机在叶轮速度 500rpm 和切碎机速度 1800rpm 下混合 0.5 分钟,然后添加 USP 水(40wt%;约 1.6kg)至造粒机并在 250rpm 在喷雾速率 320g/分钟下粒化 5 分钟。然后将粒化的原料在 GPG-3 流化床造粒机中在 80°C 的入口空气温度干燥 20-30 分钟,其中空气速率起初为 200 立方英尺/分钟(= 5.66m³/分钟)且在干燥周期期间逐渐降低至最终速率 100 立方英尺/分钟(= 1.42 m³/分钟),得到具有 LOD 约 1wt% 的干燥的颗粒。然后使用具有在 2000rpm 操作的方杆和配备有 1.27mm 开口(即, No. 50 筛)的格筛的 Quadro 197 Comil 来研磨和筛选干燥的颗粒以得到颗粒,将该颗粒与微晶纤维素和颗粒外部分的交联羧甲基纤维素钠在 8-quart V-壳搅拌器内在转速 25rpm 下混合 5 分钟。然后添加硬脂酸镁(使

用 40 号筛孔的筛子预筛选的)至搅拌器并将混合物在叶轮速度 25rpm 下再混合 5 分钟。然后使用具有平坦的椭圆形工具的旋转压片机在必需的压力下将润滑的颗粒压缩成 700mg 片剂以获得用 Key HT-300 型硬度测试仪测量的约 15 千克力(即 147 牛顿)的片剂硬度。然后将芯片剂在 Vector 薄膜包衣机(3.75L 锅)内用 Opadry II 包衣得到相对于芯片剂具有大约 3% 重量增加的薄膜包衣的片剂。

[0081] 实施例 2。

[0082] 制备含有雷特格韦钾和颗粒内及颗粒外交联羧甲基纤维素钠的压缩片剂(表 Ex2)

成分	每片的量 (mg)	每批次的量 (重量百分数)
雷特格韦钾盐 ¹ , IG (基于游离酚)	434.4 (400)	70.03 (64.5)
交联羧甲基纤维素钠, IG	43.4	7
HPMC2910 (6cp), IG	29.0	4.67
微晶纤维素 & 磷酸氢钙, EG (AVICELDG)	48.4	7.8
交联羧甲基纤维素钠, EG	55.8	9.0
硬脂酸镁, EG	9.3	1.5
总计	620.3	100

1. 雷特格韦的形态 1 晶体单钾盐;换算因子 = 1.086.

制备。 依照实施例 1 中描述的步骤制备含有 400mg 雷特格韦 (= 64.5% 药物负荷)且具有上表中所示成分的压缩片剂。这些片剂含有与实施例 1 中制备的片剂相同的成分,除了用 AVICEL DG (7.8 wt%) 替换 AVICEL PH-102 (17.1 wt%) 来作为颗粒外填料

崩解。 按照美国药典方法 <701> 使用 Vanke1 VK100 崩解系统 (Varian, Inc.) 获得了 Ex1 和 Ex2 片剂的崩解时间,其中将单个片剂置于篮内并将篮在 37°C 浸于 0.01 N HCl 水溶液(去离子水)。浸入后片剂消失的时间就是崩解时间。Ex1 和 Ex2 片剂的崩解时间(对每个类型的片剂为两次运行的均值)是约相同的;即, Ex1 片剂约 10 分钟及 Ex2 片剂约 9 分钟。

[0083] 实施例 3。

[0084] 在健康人类男性和女性中与阿扎那韦共同给予的雷特格韦的药代动力学研究

在健康人类男性和女性中进行了开放标记,5-期,随机化的,交叉研究来调查包含雷特格韦钾盐和硫酸阿扎那韦的单个口服剂量制剂的药代动力学,其中在便餐后定量给药。在五期的前两期中,每一个受试者连续地接收单剂量的:

(A) 基本上以参考实施例 1 中描述的方式制备的雷特格韦 400mg 片剂(即, Isentress®),与 Reyataz®(300mg) 联合给予,和

(B) 基本上以实施例 1 中所述的方式制备的雷特格韦 400mg 片剂(即,“片剂 Ex1”),与 Reyataz®(300mg) 联合给予。在给药前及给药后 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 和 48 小时取血样。在从上期定量给药开始的治疗组 A, B, C, D, 和 E 的每一给药之间存在至少 5 天的洗脱期。在每次定量给药之前和之后通过临床评价不利的经历和通过检查其它安全参数包括血液和尿实验室安全试验,生命特征,体格检查,和心电图来监控受试者的安全。

[0085] **样品制备和分析:**对于雷特格韦分析,使用 96-孔液-液萃取来萃取血浆样品。血浆萃取物被注射到 Ace C₁₈ (50 x 3.0 mm, 3 μm, titanium rits) HPLC 柱上,并且在等浓度的条件(isocratic condition)下分析,其中流动相由 42.5/57.5(v/v %) 0.1mM

EDTA/0.1% 甲酸和甲醇组成,流速为 0.5mL/ 分钟。使用 APCI 界面电离样品萃取物并在正电离模式下通过 MRM 监控。基于 200 μ L 等分试样的人血浆, LC/MS/MS 分析的动态范围是 2-1000ng/mL。

[0086] **PK 计算:**使用非房室模型 (non-compartmental model) 和 WinNonLin 版本 v5.0.1 中的 Linear Up/Log Down 计算方法计算血浆浓度相对最后可检测浓度的时间的坐标图的曲线下的面积。根据以下方程将 AUC 值外推到无穷 : $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-最后} + C_{最后} / \beta$, 其中 $C_{最后}$ 是最后可检测的浓度及 β 是最后阶段衰退的斜率。通过检查测定了观测的最大血浆浓度 (C_{max}), C_{max} 的时间 (T_{max}), 和定量给药后 12 小时的血浆浓度 (C_{12hr})。

[0087] 用于剂量 A 和 B 研究的雷特格韦的药代动力学结果如下：

治疗组	$AUC_{0-\infty}$ (μ M•hr)	AUC_{0-12} (μ M•hr)	C_{max} (μ M)	C_{12} (μ M)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
A. Isentress® (400mg)+Reyataz® (300mg)	15.5±16.3	13.7±14.7	4.24±5.40	0.305±0.657	2.0 (1.0-8.0)	7.7±6.6
B. Ex1 片 (400mg)+Reyataz® (300mg)	32.9±9.39	31.6±9.11	10.6±3.86	0.177±0.0899	2.0 (1.0-4.0)	8.1±4.9

1. 雷特格韦的药代动力学值。 T_{max} 值是中位值 (最小 - 最大); $T_{1/2}$ 值是调和平均值 ± 伪标准偏差 (SD); 和所有其它参数的值是算术平均值 ± SD.

2. 每一个治疗方案中受试者的数目 n 是 20。

[0088] 图 1 是显示剂量 A 和 B 治疗组的个体和平均 AUC 值的图表。

[0089] 相比于 Isentress® 片剂 (剂量 A), Ex1 片剂 (剂量 B) 导致增加的暴露 (即, 较高的 AUC 值) 和显著降低的 AUC, C_{max} , 和 C_{12hr} 的变化。较高的 AUC 值表明 Ex1 片剂效力的潜在的优点, 并且可以允许在使用实施例 1 制剂的片剂中较低的剂量的雷特格韦来达到类似的效力。降低的变化同样可以是优点, 导致更一致的雷特格韦的血浆水平。

[0090] 虽然上述说明书用为示例目的而设的实施例来教导本发明的原理, 本发明的实践包括所有归入以下权利要求范围之内的通常的变动, 修改和 / 或修饰。本文中引用的所有出版物, 专利, 和专利申请以其全部内容引入本文作为参考。

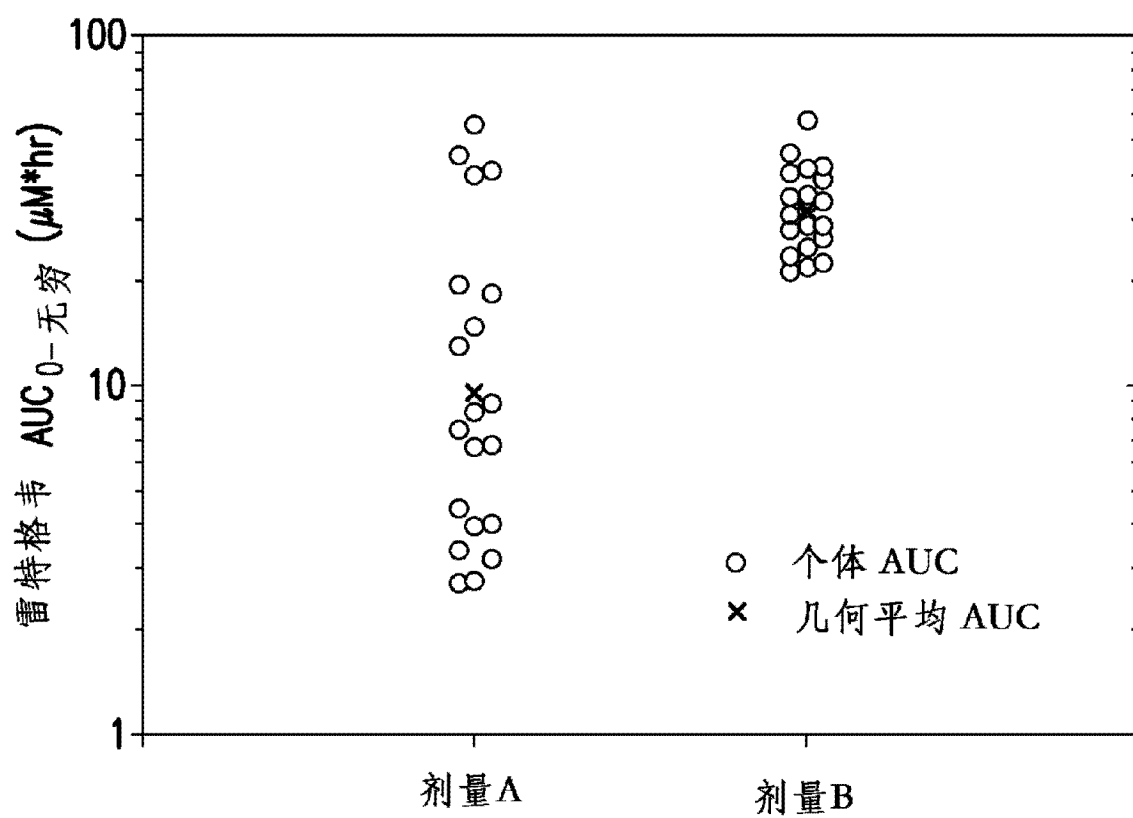


图 1