[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[6]
A61K 31/635

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97193229.8

[43]公开日 1999年8月11日

[11]公开号 CN 1225587A

[22]申请日 97.3.21 [21]申请号 97193229.8
[30]优先权
[32]96.3.22 [33]US [31]60/013,893
[32]96.3.26 [33]GB [31]9606372.2
[32]97.3.20 [33]US [31]08/820,848
[86]国际申请 PCT/EP97/01438 97.3.21
[87]国际公布 WO97/35587 英 97.10.2
[85]进入国家阶段日期 98.9.22
[71]申请人 葛兰素集团有限公司
地址 英国英格兰伦敦
[72]发明人 A·K·罗伊 L·G·蒂尔曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 孟八一 罗才希

权利要求书1页 说明书13页 附图页数1页

[54]发明名称 含有VX478之类的HIV蛋白酶抑制剂并含维生素E-TPGS之类的水溶性维生素E化合物的组合物

[57]摘要

介绍含有HIV蛋白酶抑制剂的药物制剂,具体包含3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[(4-氨苯基)磺酰基](2-甲丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-呋喃基酯(也称之为VX478或141W94)和维生素E,及它们在医药治疗方面的应用。

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1. 一种口服药物制剂，含有 a) HIV 蛋白酶抑制剂，和 b)水溶性维生素 E 衍生物，二者之比为约 1:0.5 至约 1:10 w/w。

2. 一种口服药物制剂，含有 a) HIV 蛋白酶抑制剂，和 b)不存在亲脂相的情况下含至少 20 % 水溶性维生素 E 衍生物。

3. 一种口服药物制剂，含有 a) HIV 蛋白酶抑制剂，和 b)至少 20% 水溶性维生素 E 衍生物，其中 a)与 b)之比是约 1:0.5 至约 1:10 w/w。

4. 一种口服药物制剂，含有 a) HIV 蛋白酶抑制剂， b)水溶性维生素 E 衍生物，和 c)能与所述水溶性维生素 E 衍生物相混溶的亲水性非水溶剂，其中 a)与 b)之比是约 1:0.5 至约 1:10 w/w。

5. 权利要求 4 所述药物制剂，含有至少 20 % 水溶性维生素 E 衍生物。

6. 前述任一项权利要求所述药物制剂，其中 a)与 b)之比是约 1:0.5 至约 1:1.3 w/w。

7. 前述任一项权利要求所述药物制剂，其中所述水溶性维生素 E 衍生物是维生素 E-TPGS。

8. 权利要求 4 - 7 任一项的药物制剂，其中所述亲水性非水溶剂是聚乙二醇、丙二醇或聚乙烯吡咯烷酮。

9. 一种口服药物制剂，主要由 a) HIV 蛋白酶抑制剂， b)维生素 E-TPGS、 c)聚乙二醇、和 d)丙二醇组成。

10. 前述权利要求任一项的药物制剂，其中所述 HIV 蛋白酶抑制剂是 3S - [3R*(1R*, 2S*)] - [3 - [[（ 4 - 氨苯基）磺酰基]（ 2 - 甲丙基）- 氨基] - 2 - 羟基 - 1 - 苯甲基）丙基]氨基甲酸四氢 - 3 - 呋喃基酯。

11. 前述权利要求任一项的制剂，制成胶囊形式。

12. 前述权利要求任一项之制剂的制备方法，该方法包括将 HIV 蛋白酶抑制剂溶解在水溶性维生素 E 衍生物中。

说　明　书

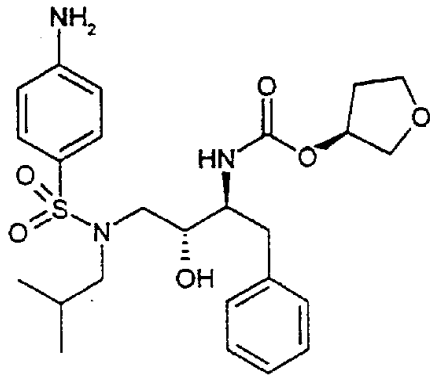
含有 VX 478 之类的 HIV 蛋白酶抑制剂并含维生素 E-TPGS 之类的水溶性维生素 E 化合物的组合物

本发明涉及含有 HIV 蛋白酶抑制的新型药物制剂及其在医药治疗方面的应用，该制剂具体包括 3S－[3R*(1R*, 2S*)]－[3－[[（4－氨苯基）磺酰基]（2－甲丙基）－氨基]－2－羟基－1－苯甲基）丙基]氨基甲酸四氢－3－呋喃基酯（也称之为 VX 478 或 141W94）和维生素 E。

本发明属于药物科学领域，特别是药物输送领域，具体涉及 HIV 蛋白酶抑制剂的输送。

HIV 蛋白酶的抑制剂具有对抗人免疫缺损病毒（HIV），即获得性免疫缺损综合症（艾滋病）及相关病症（如艾滋病相关复合症（ARC））的发病因子的很强活性。抑制蛋白酶的化合物之例子包括公开于下述专利文献中的化合物：WO94/05639, WO95/24385, WO94/13629, WO92/16501, WO95/16688, WO/US94/13085, WO/US94/12562, US93/59038, EP541168, WO94/14436, WO95/09843, WO95/32185, WO94/15906, WO94/15608, WO94/04492, WO92/08701, WO95/32185, 和 US Patent No. 5,256,783，特别是（S）－N（αS）－((1R）－2（(3S, 4aS, 8aS)－3－（叔丁基氨基甲酰基）八氢－2－（1H）－异喹啉基）－1－羟乙基）苯乙基）－2－喹那啶氨基琥珀酰胺单甲磺酸酯（saquinavir）、N－（2(R)－羟基－1(S)－2,3－二氢化茚基）－2（R）－（苯甲基）－4(S)－羟基－5－[1－[4－（3－吡啶甲基）－2(S)－（N－叔丁基氨基甲酰基）哌嗪基]]戊酰胺（indinavir）、10－羟基－2－甲基－5－（1－甲乙基）－1－[2－（1－甲乙基）－4－噻唑基]－3,6－二氧－8,11－二(苯甲基）－2,4,7,12－四氮杂十三烷－13－酸、5－噻唑甲基酯（ritonavir）、（N－（1,1－二甲基)十氢－2－[2－羟基－3－[(3－羟基－2－甲基苯甲酰基）氨基]－4－（苯硫基）丁基]－3－异喹啉甲酰胺单甲磺酸酯（nelfinavir）及相关化合物。

尤其是下式（Ⅰ）结构所示的 3S－[3R*(1R*, 2S*)]－[3－[[（4－氨苯基）磺酰基]（2－甲丙基）－氨基]－2－羟基－1－苯甲基）丙基]氨基甲酸四氢－3－呋喃基酯，[(3－（S）－N－（3－四氢呋喃氧羰基）氨基－1－（N,N,－异丁基－4－氨基苯磺酰）氨基－2－（S）－羟基－4－苯基丁烷，4－氨基－N－（2（R）－羟基－4－苯基－3－（S）－（四氢呋喃－3－（S）－基氧羰基氨基）丁基）－N－异丁基苯磺酰胺（也称之为 VX 478 或 141W94）。



(I)

公开于 WO94/05639（列入本文作为参考）的式（Ⅰ）化合物，是一种特别有效的 HIV-1 和 HIV-2 抑制剂，因此特别优选该式（Ⅰ）化合物。

一种 HIV 蛋白酶抑制剂可能有很强抗 HIV 作用，但当然一个基本条件是，在施用于患者时，该 HIV 蛋白酶抑制剂以足以产生治疗效果之量和持续时间到达作用部位，而又不致于引起过强的、不可避免的毒性。因此和其它药品一样，所述 HIV 蛋白酶抑制剂的生物药效率需加以测定，以便推断出为其安全性符合上述标准需给患者之药量。

有关“生物药效率”的定义可在“药物学”（Remington, 17th Ed., P1424）一书中找到，现摘引如下，

“生物药效率是表示从施药剂型到达总循环的药物输送时间（速度）和总量（程度）之度量的绝对术语”

影响药品生物药效率的因素很多。药品在被吸收之前必需首先进入溶液，因此关键因素是药品的溶解速度。一般类型的药品中 HIV 蛋白酶抑制剂物理性能差，溶解性和润湿性均低，因而溶解速度很慢。因此此种药物的单纯片剂或胶囊生物药效率很低，为达到治疗效果所需用药量很高。

现有口服 HIV 蛋白酶抑制剂制剂是粉末形式或片剂。但由于上述原因，这些口服制剂中的 HIV 蛋白酶抑制剂一般溶解性较差，因此生物药效率差。例如式（Ⅰ）化合物在室温下水溶解性只有 0.095mg/ml，并且随 pH 值的变化也不明显（图 1），此外，式（Ⅰ）化合物润湿性也差。因此用标准配制技术来配制该化合物很困难，而且无论什么情况下其生物药效率均很低。

因此为了赋予很多优点，例如低量施药而能达到同样治疗效果，用较少给药次数而所需剂量较小，以改善患者的顺应性等，对 HIV 蛋白酶抑制剂的生物药效率加以改进是本领域一个重要目标。

为避免制剂溶解速度受限，并促进生物药效率，我们将式（Ⅰ）化合物配成适宜于口服的溶液。我们发现，式（Ⅰ）化合物在聚乙二醇 400（PEG400）中的溶液浓度为 10mg/ml 时，口服生物药效率为 25 - 30 %（表 1），但是如果式（Ⅰ）化合物在 PGE400 中浓度较高（每克溶液 250mg 式（Ⅰ）化合物），则生物药效率降至 10mg/ml 浓度溶液所能达到的一半，所能达到的最大浓度（Cmax）也急剧下降（表 1）。

我们出人意料地发现，如果将式（Ⅰ）化合物配成含 d-Alpha 维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯（维生素 E-TPGS）的溶液给药，则该式（Ⅰ）化合物的生物药效率会极大改善。

维生素 E-TPGS 是维生素 E 的水溶性形式，已被用作促进亲脂物质乳化的赋形剂，有非离子型表面活性剂的作用，并能用于改善某些药物的生物药效率。

在 The Lancet, 1991. 338, 212-214 中，Sokol R. J. 等人指出，维生素 E-TPGS 与环胞霉素一起给药能改善环胞霉素的生物药效率。

WO95/31217（Dumex Ltd）指出维生素 E 可用作基本上不溶于水的药品的溶剂和/或乳化剂，尤其是配制局部用制剂。在第 7 - 8 页和 12 页上具体提到维生素 E-TPGS 用作乳化剂，以配制含高浓度α - 维生素 E 作为脂质层的制剂。局部给药制剂的例子已披露过含维生素 E-TPGS，例如其实施例 1 - 5，一般含脂质层（α - 维生素 E）及药物，而用量低于制剂总量 25 % w/w 的维生素 E-TPGS 用作乳化剂。该文献未涉及 HIV 蛋白酶抑制剂的配制。

在本申请优先权日以后，而申请日以前公开的 WO96/36316（Abbott Laboratories）中，指出维生素 E-TPGS 可用作自乳化预浓缩

制剂，以提高亲脂化合物的输送能力，所述自乳化预浓缩制剂含有 a) 亲脂药物（环胞霉素是具体例）， b) 维生素 E-TPGS，和 c) 亲脂相。所公开的制剂典型例，例如实施例 2 和 4，含不到 14 % w/w 维生素 E-TPGS 作为乳化剂，含脂质层和药物。这些例子未涉及 HIV 蛋白酶抑制剂的制剂。

我们现已发现，通过将其配制成含水溶性维生素 E 衍生物，尤其是维生素 E-TPGS 的液体制剂，能明显提高 HIV 蛋白酶抑制剂的生物药效率。

我们意想不到的发现，含有 a) HIV 蛋白酶抑制剂，和 b)水溶性维生素 E 衍生物，其比例为约 1:0.5 至约 1:10 w/w 的制剂，就其生物药效率来说，性能非常优良。

这样，本发明第一个方面，提供一种含 a) HIV 蛋白酶抑制剂，和 b)水溶性维生素 E 衍生物，其比例为约 1:0.5 至约 1:10 w/w 的口服药物制剂。

我们还进一步发现，含 a) HIV 蛋白酶抑制剂， b)至少 20%w/w 维生素 E-TPGS 之类的水溶性维生素 E 衍生物的制剂，即使其 HIV 蛋白酶抑制剂浓度很高时，仍有良好的生物药效率。

我们发现 HIV 蛋白酶抑制剂和水溶性维生素 E 衍生物的制剂，不需要亲脂相，这样降低了成本，且配制更为方便。无亲脂相，并有以高得多的浓度溶解 HIV 蛋白酶抑制剂的能力，而对生物药效率又无不良影响，意味着可以使制剂体积更小、更方便、更廉价、且更容易地制造之。

因此本发明更进一步（或另一方面）提供含 a) HIV 蛋白酶抑制剂，和含 b) 至少 20 % 水溶性维生素 E 衍生物，而不含亲脂相的口服药物制剂。

还有一个方面，本发明提供含 a) HIV 蛋白酶抑制剂， b)至少 20 % 水溶性维生素 E 衍生物，其中 a)与 b)之比是约 1:0.5 至约 1:10 w/w 的口服药物制剂。

优选的水溶性维生素 E 衍生物是维生素 E-TPGS 。

本发明优选制剂含约 10 % 至约 60 % w/w 水溶性维生素 E 衍生物，优选维生素 E-TPGS ， 更优选含约 20 % 至约 50 %， 比如约 30 % 至约 50 % w/w， 例如约 30 %。

优选的 HIV 蛋白酶抑制剂是式（ I ）化合物。

本发明制剂中 HIV 蛋白酶抑制剂与水溶性维生素 E 衍生物之比优选约 1:0.5 至约 1:3，例如 1:0.67 至约 1:2.6 w/w，更优选约 1:1.3 至约 1:3 。

水溶性维生素 E 衍生物，尤其是维生素 E-TPGS，在室温下是腊状固体。虽然 HIV 蛋白酶抑制剂化合物可以只与水溶性维生素 E 衍生物相混给患者施药，但优选还加入其它药物赋形剂，以改善制剂的物理性质，例如加入能与所述水溶性维生素 E 衍生物相混溶的亲水性非水溶剂，以配成更适宜于丸粒制剂，例如填入明胶软胶囊中的可流动液体。而且，我们还发现，加入与水溶性维生素 E 衍生物相混溶的亲水性非水溶剂，能提高 HIV 蛋白酶抑制剂的溶解性，使之能进一步降低输送有效剂量所需的制剂体积。优选的可药用溶剂是聚乙二醇和丙二醇，也可用聚乙烯吡咯烷酮。加入聚乙二醇和丙二醇到 HIV 蛋白酶抑制剂和维生素 E-TPGS 的制剂中，得到可流动液体物，适宜于填入明胶软胶囊，这代表本发明一个优选特征。

当式（ I ）化合物与维生素 E-TPGS, PEG400 和丙二醇混合制剂时，与只与维生素 E-TPGS 混合制剂相比，式（ I ）化合物的生物药效率并未受到不良影响。

按照优选实施方案，本发明提供含（a）HIV 蛋白酶抑制剂，（ b ）水溶性维生素 E 衍生物，和（ c ）与所述水溶性维生素 E 衍生物相混溶的亲水性非水溶剂，其中（ a ）与（ b ）之比是约 1:0.5 至约 1:10 w/w 的口服药物制剂。

优选亲水性非水溶剂选自聚乙二醇、丙二醇、和聚乙烯吡咯烷酮。更优选所述溶剂是聚乙二醇，例如聚乙二醇 400 与丙二醇的混合物。所述溶剂在本发明制剂中的量可以是约 15 % 至约 95 % 范围，例如约 25 % 至约 60 % w/w 。

按照优选方式，本发明提供主要由（ a ） HIV 蛋白酶抑制剂、（ b ）维生素 E-TPGS，（ c ）聚乙二醇，和（ d ）丙二醇组成的口服药物制剂。

以更为优选的方式，本发明提供主要由（ a ） 3S - [3R*(1R*, 2S*)] - [3 - [[（ 4 - 氨苯基）磺酰基]（ 2 - 甲丙基）- 氨基]- 2 - 羟基 - 1 - 苯甲基）丙基]氨基甲酸四氢 - 3 - 呋喃基酯，[3 - （ S ） - N -

（3－四氢呋喃氧羰基）氨基－1－（N,N,－异丁基－4－氨基苯磺酰）氨基－2－（S）－羟基－4－苯基丁烷，（b）维生素 E-TPGS，（c）聚乙二醇，和（d）丙二醇组成的药物制剂。

本发明的制剂优选制成胶囊形式，更优选明胶软胶囊。

本发明包括抑制 HIV 蛋白酶的化合物，具体如式（I）化合物的药物学中可接受的盐、酯、或其酯的盐，或当以安全和治疗有效量对人类受治者给药后，能提供（直接或间接）有抗病毒活性的代谢物或其残留物的任何其它化合物的药物学上可接受的盐、酯、或其酯的盐。

所述抑制 HIV 蛋白酶的化合物可由下述专利公开的方法制备：WO95/24385, WO94/13629, WO92/16501, WO95/16688, WO94/13085, WO/US94/12562, US93/59038, EP541168, WO94/14436, WO95/09843, WO95/32185, WO94/15906, WO94/15608, WO94/04492, WO92/08701, WO95/32185, 美国专利 No. 5,256,783; 5,475,136; 5,461,067; 5,484,926; 5,476,874; 5,475,027; 5,482,947; 和 5,475,013 这些文献列入本文作为参考。

式（I）化合物可按 WO94/05639 公开的方法制备，该文列入本文作为参考。

水溶性维生素 E 衍生物可由适当的酯化法制备。适宜的方法对本领域技术人员而言是显而易见的。例如可按美国专利 No. 2680649 和 5234695 所述，将聚乙二醇 1000 与结晶 d-Alpha 维生素 E 琥珀酸的酸基进行酯化反应，而制得维生素 E-TPGS。

本文所谓“溶剂”指能溶解 HIV 蛋白酶抑制剂化合物，使之形成溶液，而又基本上不破坏胶囊壳的药物学上或医学上可接受的溶剂或共溶剂。

含 300 至 1000 个聚乙二醇单体单元（CH_2CH_2O）的聚乙二醇可优选用作溶剂，平均分子量在 300 － 1000 之间，含约 300 至 400 乙二醇单体单元的聚乙二醇亦可优选用作溶剂。

其它适宜溶剂或共溶剂包括（但不限于）丙二醇、乙醇、甘油、和山梨醇。溶剂和共溶剂的适宜浓度范围是 0.1%至 10 %，加入 0 － 10 % 水可作为共溶剂。

本文中所谓“亲脂相”指一种或多种疏水成分，例如甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯，以及植物油等。

若本发明制剂为胶囊，则适宜的胶囊壳可由明胶制成，并可以含有增塑剂，例如 anidrisorb，甘油或山梨醇、可含水，防腐剂，着色剂（一种或多种），及遮光剂（一种或多种）。可参考“药制学的 Remington 实践”一书（作者 Martin 和 Cook，第 12 版），见该书第 467 - 469 页，标题“弹性胶囊”下有关可很快溶于胃肠道的明胶胶囊及此种胶囊的制造的叙述，这些资料列入本文作为参考。还可参考美国专利 No. 2899361 和 2928128 所述明胶软胶囊及其制造，两专利亦列入本文作为参考。其它参考文献有“工业药剂学的理论与实践”一书（作者 Lackman, Lieberman 和 Kanig, 1970 年，由 Lea 和 Febiger, Philadelphia, Pennsylvania 出版），见该书第 359 - 389 页（列入本文作为参考）有关明胶软胶囊技术的讨论。

本发明的胶囊可以是任何形状，适宜的形状可以是细长状，例如椭圆形、卵形、或两端圆形的圆柱形。适宜含约 10 至 1500mg 式（Ⅰ）化合物使用，优选胶囊含 25mg, 50mg, 150mg, 或 200mg 式（Ⅰ）化合物。具体来说，各胶囊所含式（Ⅰ）化合物溶液的浓度为 10 - 1000mg/ml，最优选浓度 25 - 500mg/ml。本文所谓浓度意指每 ml 溶液中式（Ⅰ）化合物的 mg 数。所述明胶软胶囊可从各供货厂商中挑选，使之能容纳下述实施例的体积，提供本文所述浓度。优选胶囊为北美， RP Scherer 生产的 12 号大小的长椭圆形，或 3 号大小的卵形白色不透明明胶软胶囊。

本发明的优选制剂含溶液总重的约 1 % 至约 50 % 抑制 HIV 蛋白酶的化合物（优选式（Ⅰ）化合物），和溶液总重约 5 % 至约 100 % 的维生素 E-TPGS、溶液总重 15 % 至 95 % 的聚乙二醇，以及溶液总重约 0.1% 至约 10 % 的丙二醇。该制剂还可供含约 0 % 至 10 % 的水。

本文所谓式（Ⅰ）化合物的“药物学有效量”意指本文所公开的这类胶囊的一粒或多粒，每粒胶囊优选含 25mg， 50mg， 150mg，或 300mg 式（Ⅰ）化合物，初诊患者剂量为式（Ⅰ）化合物约 100mg 至 3000mg，接着用 100mg 至 5000mg。此后根据患者的不同情况，维持给药剂量 100mg 至 5000mg 式（Ⅰ）化合物。适宜的剂量制例如以每日二次服 1200mg 式（Ⅰ）化合物。

本发明制剂还可配成适宜于直接口服的各种形式，包括液体形式，例如糖浆，悬浮液，或溶液。本发明制剂还可包括此种制剂作为常规赋

形剂使用的药物学上可接受的其它载体。因此，例如糖浆可以包含糖类糖浆、山梨醇、氢化葡萄糖浆，或人造甜味剂，例如天冬酰胺、糖精钠、醋磺胺（ acesulfame ） K 等等。悬浮液可以包含甲基纤维素、微晶纤维素、羟甲基纤维素钠，或分散性纤维素。溶液可以包括液体葡萄糖、果糖或木糖醇。

本发明的制剂可以使用药物工业中制备制剂共同使用的方法和技术来制备。

本发明的制剂可采用常规方法制备，例如将各成分在一个或多个容器中适当混合，使用确定的药物学技术将各成分溶解或配成悬浮液。抑制 HIV 蛋白酶的化合物可溶于液化乳化剂－溶剂混合物中，该混合物加热至约 65 ℃以促使其溶解。化合物完全溶解后，可加入丙二醇到所得溶液中。清澈流动性的温度 28 － 35 ℃之间的最终溶液适宜于填充进明胶软胶囊中。当溶于水中时，这样的制剂形成生物药效率得到改善的清澈溶液。

本发明的制剂中，式（ I ）化合物的所需量取决于很多因素，包括被治疗病症的严重程度，受治者的年龄等条件，最终要由主治医生自行决定。但总的来说，适宜的有效剂量可以是每天每公斤受治者体重在 5 － 100mg 范围内，以 8 － 70mg/kg 较有利，而优选 8 － 50mg/kg 。优选将所需剂量以单位剂量形式分成一剂、二剂、三剂、四剂或更多再分剂量服用，例如每个单位剂量型含 25 － 500mg 活性成分。

本发明的制剂可用来治疗或预防人类反转录病毒感染，包括 HIV 感染，以及由此种感染引起的临床病症，例如艾滋病、 ARC 、进行性全身化淋巴节病（ PGL ），以及 HIV 血清阳性和艾滋病抗体阳性症状。

本发明制剂可用于与适宜治疗 HIV 感染的其它治疗剂相结合进行治疗，例如叠氮胸苷、 zalcitabine 、 lamivudine 、 didanosine 、 stavudine 、 5 －氟－ 2′， 3′－二脱氧－ 3′－氟尿苷和（ 2R, 5S ）－ 5 －氟－ 1 －[2 －（羟甲基） 1, 3 －氧杂硫醇－ 5 －基]胞嘧啶之类的核苷逆转录酶抑制剂； nevirapine 、 TIBO 和α-APA 之类的非核苷逆转录酶抑制剂； saquinavir, indinavir 和 ritonavir 之类的 HIV 蛋白酶抑制剂；可溶性 CD4 之类的其它抗 HIV 剂；白细胞介素 II 、红细胞生成素、 tucaresol 之类的免疫调节剂；以及α－干扰素之类的干扰素。

这些结合治疗成分可以分开同时给药，或制成合剂，或者可以不同

时间给药，例如依次给药，使之达到结合效果。

图 1 表示式（ I ）化合物随 pH 变化的溶解性。

下面的例子用于说明本发明，但并不试图限制其合理范围。

实施例 1

按如下所述制备液体制剂:

1) 组成

成分	含量(mg/囊)
式（ I ）化合物	150.0
维生素 E-TPGS	400.0
聚乙二醇 400NF	200.5
丙二醇 USP	39.5

2) 制备方法

将 4kg 维生素 E-TPGS （购自 Eastman 化学公司）加热 50 ℃直至液化。在该液化维生素 E-TPGS 中加入热至 50 ℃的 2.005kg 聚乙二醇 400 （ PEG400 ）（低含醛量，即小于 10ppm，购自 Union Carbide 或 Dow 化学公司），并使其充分混合形成均一溶液。将所得溶液加热至 65 ℃，将 1.5kg 式（ I ）化合物溶于上述溶液中。加入室温的 0.395kg 丙二醇，混合至形成均一溶液。将该溶液冷至 28 - 35 ℃，然后将其脱气。该混合物优选在 28 - 35 ℃，用胶囊填充机，将其以相当于 150mg 无挥发化合物之量填入 12 号大小长椭圆形白色不透明明胶软胶囊中。所述胶囊壳干燥至恒定湿度 3 - 6 %，壳体硬度 7 - 10 牛顿，并放置于适宜容器中。

实施例 2

在大鼠和比哥猎犬体内试验式（ I ）化合物的药物动力学

经静脉或口服，以 10mg/kg, 24.1mg/kg, 和 50mg/kg 之剂量，给 Hsd： Sprague Dawley SD 大鼠施用溶于 PEG400 的式（ I ）化合物后，测试其药物动力学。也就其与 D - alpha 维生素 E PEG1000 琥珀酸酯（ TPGS ），和维生素 E-TPGS、 PEG400 和丙二醇的混合物在 Hsd 大鼠和比哥猎犬体内的药物动力学进行测试。

大鼠药物动力学

将溶于 PEG400 的式（ I ）化合物分别以 10mg/kg 和 50mg/kg 之剂量经套管静脉注射给四只 Hsd 大鼠一组的各受试组给药，或分别以 10mg/kg， 24.1mg/kg 和 50mg/kg 之剂量以强饲法给药。四只其它鼠以 11mg/kg 的平均剂量各自饲以含式（ I ）化合物与 PEG400 和维生素 E-TPGS 溶液的胶囊。给药后 2 分钟至 7 小时，于不同时间抽取血样。其式（ I ）化合物的主要药物动力学参数归纳入表 1 中。

比哥猎犬药物动力学

比哥猎犬体内式（ I ）化合物的主要药物动力学参数归纳入表 2 中。

表 1

大鼠体内不同制剂的式（ I ）化合物药物动力学

制剂 % w/w	剂量/给药途径 (mg/kg)	Cmax (μM)	Tmax (hr)	AUC (μM.Hr)	F
10mg/mL(1)的 PEG400 溶液	10mg/kg 静脉 口服	42.6±12.2 2.6±1.3	2min[a] 0.4±0.2	9.0±1.0 2.6±0.3	29%
10mg/mL(1)的 PEG400 溶液	50mg/kg 静脉 口服	107±11 7.9±3.4	2min[a] 0.9±0.2	71.5±43 18.2±8.6	25%
250mg/gm(1)的 PEG400 溶液	24.1mg/kg 口服	0.8±0.3	2.5±2.2	2.5±0.8	11.6%[b]
21.8%(1) 63.3% Vit E-TPGS 14.9%其它缓冲成分	11mg/kg 口服	1.4±0.7	2.3±2.3	2.6±1.2	26.3%[b]
25%(I) 60.75%Vit E-TPGS 14.25%其它缓冲成分	21mg/kg 口服	2.7±1.4	2.7±2.0	5.2±2.5	27.5%[b]
23.2%(I) 27.2% PEG400 44.8% Vit E-TPGS 4.8% 丙二醇	11mg/kg 口服	2.8±1.1	1.1±0.6	4.2±1.6	42.4%[b]

各组数据均为平均值±标准误差；

[a]: 抽取的最早时间，浓度不外推至起始值；

[b]: 以静脉注射 10mg/kg 数据标准化处理的 F 值；

Cmax: 观察到的最大浓度，从各个体观察值计算出；

Tmax: 观察到最大浓度的时间，从各个体观测值计算出；

AUC: 浓度时间曲线以下的面积，分别测定各动物个体；

F: 由口服 AUC/静脉 AUC 测定的生物药效率；所有百分比均为 w/w。

表 2

以每胶囊含 150mg 式（ I ）化合物的不同制剂给药

在比哥猎犬体内式（ I ）化合物的药物动力学

制剂 % w/w	Cmax (μM)	Tmax (hr)	AUC (μM. hr)	剂量 (mg/kg)
21.8%(I) 63.3% Vit E-TPGS 14.9%其它缓冲成分	11.1±1 8	1.6±0.9	29.3±5.3	15.3
23.2%(I) 27.2% PEG400 44.8% Vit E-TPGS 4.8%丙二醇	13.6±2 3	1.1±0.6	32.9±7.4	15.3
20.0%(I) 39.0% PEG400 39.0% Vit E-TPGS 2% 丙二醇	13.1±4 4	0.6±0.4	30.5±11.2	15.3

各组数据是平均值±标准误差；

Cmax: 观察到的最大浓度，从各个体观测值计算出；

Tmax: 观察到最大浓度的时间，从各个体观测值计算出；

AUC: 浓度时间曲线以下的面积，分别对各动物个体进行测定；

所有百分比均以 w/w 计.

表 3

给犬口服式（ I ）化合物（ 300mg ）后所测得的药物动力学参数（平均值± SD， n = 3 ）

制剂	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (0 至 24h) (h ×μg/mL)
干填充	0	0	0	0
PVP 悬浮液[a]	0.03±0.01[b]	3.0±0	1.2±0.1	0.12±0.04[b]
PEG400	3.85±1.25	1.1±0.9	4.2±1.7	12.2±1.46
20% Vit E-TPGS	5.41±0.69	1.7±0.6	3.6±0.8	22.1±4.52
25% Vit E-TPGS	5.03±0.44	1.7±0.6	2.0±0.8	20.6±4.85
30% Vit E-TPGS	8.24±0.12	1.3±0.6	2.0±0.7	23.5±4.97
40% Vit E-TPGS	6.92±0.94	1.7±0.6	1.9±0.6	24.4±4.55
50% Vit E-TPGS (CTM)	7.63±1.46	1.7±0.6	2.5±1.3	26.8±8.27

a: n = 1

b: 对 300mg 剂量进行标准化处理。

说 明 书 附 图

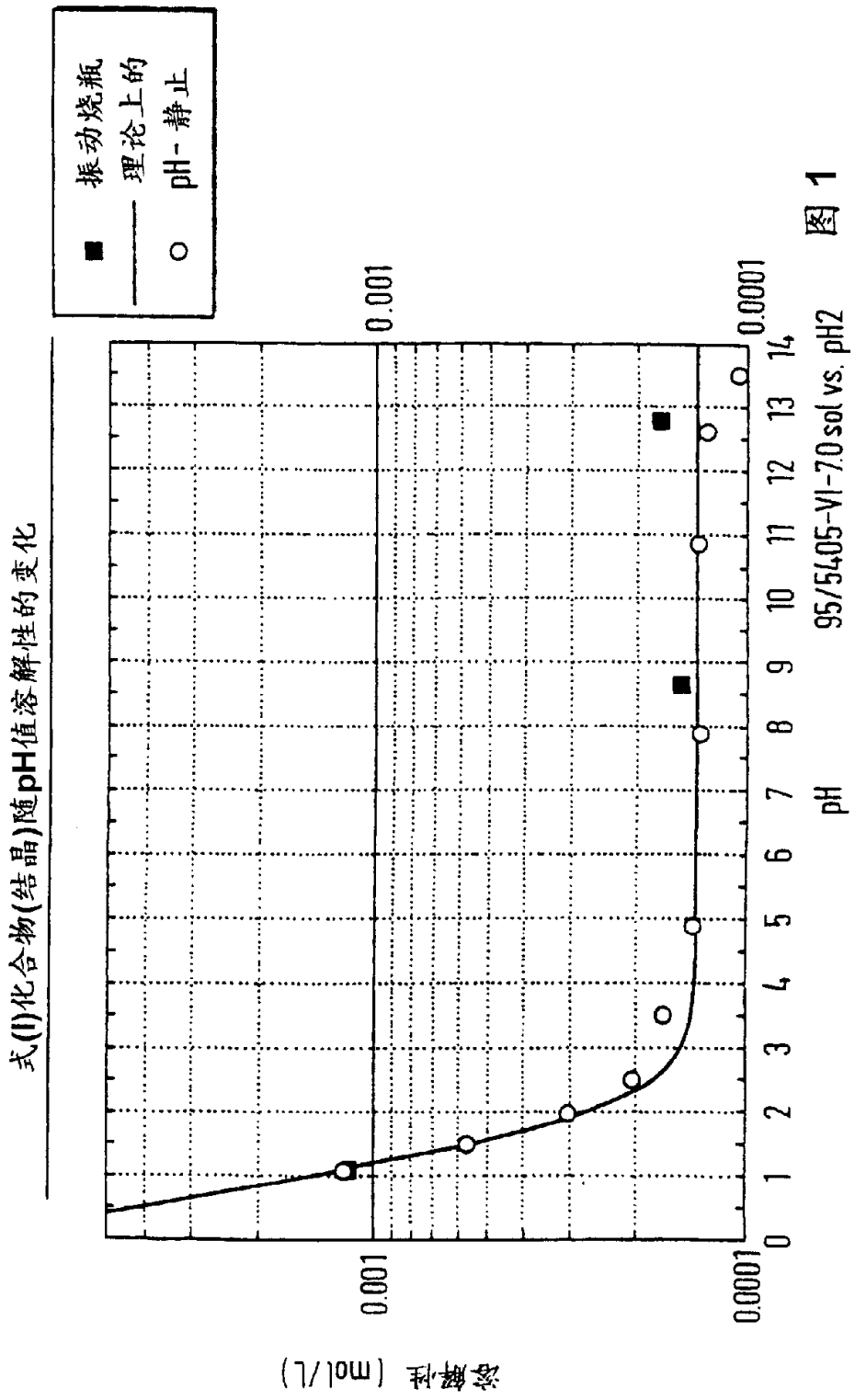

式(I)化合物(结晶)随pH值溶解性的变化
振动烧瓶
理论上的
pH-静止
溶解性 (mol/L)
0.001
0.0001
0.001
0.0001
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
pH
95/5405-VI-7.0 sol vs. pH2

图 1