(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113557016 A
(43)申请公布日 2021.10.26

(21)申请号 202080020501.X

(22)申请日 2020.03.13

(30)优先权数据
PCT/EP2019/056348 2019.03.13 EP
19197566.3 2019.09.16 EP
PCT/IB2019/000231 2019.03.13 IB
16/352754 2019.03.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.09.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/056991 2020.03.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/183020 EN 2020.09.17

(71)申请人 爱尔兰詹森科学公司
地址 爱尔兰科克郡

(72)发明人 M·B·S·安内 C·E·巴尔迈因 M·延森斯 O·伦茨 A·辛格 J·斯诺伊斯 J·J·范登博舍 F·A·R·范迪克 D·J·W·弗斯特雷特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 李志强 初明明

(51)Int.Cl.
A61K 31/40(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)

权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

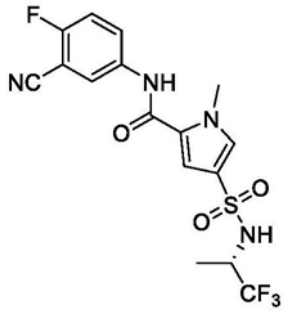
衣壳组装调节剂固体配制品

(57)摘要

本披露涉及用于治疗乙型肝炎病毒感染的衣壳组装抑制剂的固体口服剂型。

CN 113557016 A

1.一种固体分散体,其含有以按重量计1:1至小于1:3的比率的化合物A:



(A),

或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的稳定剂,但条件是按重量计该比率不是1:2。

2.如权利要求1所述的固体分散体,其中化合物A与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的该稳定剂以按重量计1:1至小于1:2的比率存在。

3.如权利要求1或2所述的固体分散体,其中化合物A与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的该稳定剂以按重量计1:1至1:1.5的比率存在。

4.如权利要求1至3中任一项所述的固体分散体,其中化合物A是无定形形式。

5.如权利要求1至4中任一项所述的固体分散体,其中化合物A是无定形碱形式。

6.如权利要求1至5中任一项所述的固体分散体,其中该稳定剂是HPMC。

7.如权利要求1至5中任一项所述的固体分散体,其中该稳定剂是HPMC-AS。

8.如权利要求1至7中任一项所述的固体分散体,其中该固体分散体是固溶体。

9.一种固体口服剂型,其包含如权利要求1至8中任一项所述的固体分散体。

10.如权利要求9所述的固体口服剂型,其中该固体口服剂型是片剂。

11.一种用于制备如权利要求10所述的口服剂型的方法,该方法包括以下步骤:

-通过制备该化合物与该稳定剂的溶液并将该溶液喷雾干燥以形成喷雾干燥粉末,从而提供喷雾干燥粉末;

-将该喷雾干燥粉末与部分片剂赋形剂混合;

-对该混合物进行干法制粒;

-将部分片剂赋形剂加入该颗粒中并混合至均匀;

-将该混合物进行压缩以提供该口服剂型,然后任选地将所述口服剂型进行薄膜包衣;

或可替代地,该方法包括以下步骤:

-通过制备该化合物与该稳定剂的溶液并将该溶液喷雾干燥以形成喷雾干燥粉末,从而提供喷雾干燥粉末;

-将该喷雾干燥粉末与片剂赋形剂混合;以及

-将该混合物进行压缩以提供该口服剂型,然后任选地将所述口服剂型进行薄膜包衣。

12.如权利要求9或10所述的口服剂型,用作药剂。

13.如权利要求9或10中任一项所述的口服剂型,用于在HBV感染的治疗中使用。

14.一种产品,其含有(a)如权利要求9或10所述的口服剂型,以及(b)另一种HBV抑制

剂、特别是核苷类似物，作为用于在HBV感染的治疗中同时、分开或顺序使用的组合制剂。

15.一种用于在受试者中治疗HBV感染的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如权利要求9或10所述的口服剂型。

衣壳组装调节剂固体配制品

技术领域

[0001] 本披露涉及用于治疗乙型肝炎病毒感染的衣壳组装抑制剂的固体口服剂型。

背景技术

[0002] 慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是与慢性HBV感染相关的持续的、潜在进行性坏死性炎性(necroinflammatory)肝病。世界范围内,约2.4-4亿人慢性感染HBV,并且慢性HBV感染是全球严重肝脏发病和肝脏相关死亡的主要原因(Hepatitis B Factsheet[乙型肝炎实况报道],World Health Organization[世界卫生组织],2013;Hoofnagle JH等人,Management of Hepatitis B:Summary of a Clinical Research Workshop[乙型肝炎的管理:临床研究研讨会的总结],Hepatology[肝脏病学],2007,45(4):1056-1075;EASL Clinical Practice Guidelines:Management of chronic hepatitis B virus infection[EASL临床实践指南:慢性乙型肝炎病毒感染的管理],J.Hepatology[肝脏病学杂志],2012,57:167-185(EASL 2012);Lesmana LA等人,Hepatitis B:overview of the burden of disease in the Asia-Pacific region[乙型肝炎:亚太地区疾病负担的综述],Liver International[国际肝脏杂志],2006,26:3-10;Lok ASF和McMahon BJ,Chronic Hepatitis B:Update 2009[慢性乙型肝炎:2009年更新],Hepatology[肝脏病学],2009年9月:1-36(Lok 2009))。

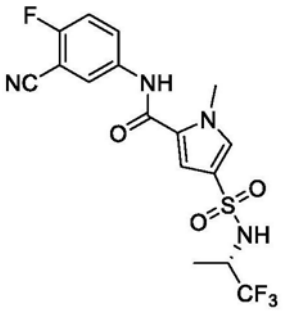
[0003] 在HBV相关死亡和严重发病的持续世界范围流行的情况下,仍然需要在治疗期间和之后,可以实现持续的病毒应答的改善的HBV抗病毒疗法。

[0004] 因为它们的药物代谢动力学特性和需要保持血浆水平高于最低水平,所以一些抗病毒药物需要相对高剂量的频繁施用。需要施用的剂型的数量和/或体积通常称为“药丸负担(pill burden)”。出于很多原因,如要摄入的剂型数量,高药丸负担是不希望的,高药丸负担通常具有以下不便:必须吞咽大剂型,连同需要储存或运输大量的或大体积的药丸。

[0005] 高药丸负担增加了患者不服用他们的完整剂量的风险,由此不能遵守规定的剂量方案。同样地,减小了治疗的有效性,这还导致出现病毒抗性。与该药丸负担相关的问题增加,其中患者必须服用不同抗病毒药剂的组合或者组合药剂。

[0006] 具有相对小尺寸的高水平剂型的提供有助于摄入便利性并且也因此有助于克服药丸负担的问题。

[0007] WO 2014/184350披露了作为具有HBV抑制活性的化合物A及其合成:

[0008] 

(A)。

[0009] 每片剂含有100mg的化合物A作为活性成分以及具有1200mg的总重量的片剂披露于PCT/IB2019/000231中。口服剂型通过化合物与稳定剂的喷雾干燥、干法制粒和成分的压缩而形成。为了实现250-300mg化合物A的总剂量，当使用该片剂组合物时需要摄入至少三种可接受尺寸的剂型。

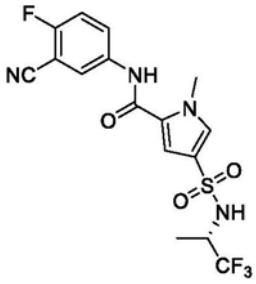
[0010] 因此，提供涉及实用尺寸剂型的施用同时减少剂型数量的HBV抑制疗法将是希望的。

[0011] 本发明基于出乎意料的发现，即在保持产品在储存时可接受的稳定性和可接受的生物利用度的同时，每种剂型的化合物A的更高重量%负载是可行的。

[0012] 因此，本发明提供了一种抗HBV疗法，涉及施用具有可接受的剂型尺寸和/或剂型数量的化合物A的剂型。因此，就药丸负担和患者的药物顺应性方面而言，本发明的剂型是有益的。

发明内容

[0013] 在一个方面，本发明涉及固体分散体，其包含以按重量计1:1至小于1:3的比率的化合物A：

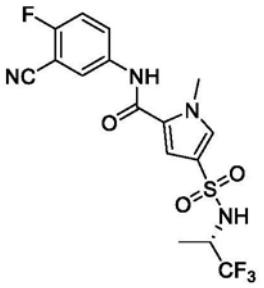
[0014] 

(A)，

[0015] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的稳定剂，但条件是按重量计该比率不是1:2。羟丙甲纤维素(HPMC)可以是例如羟丙甲纤维素E5(HPMC E5)(即，具有粘度为5mPa.s的HPMC)。

[0016] 所述固体分散体可以进一步掺入口服剂型，特别是固体口服剂型，更特别是片剂。

[0017] 因此，本发明还涉及包含固体分散体的固体口服剂型、特别是片剂，所述固体分散体包含以按重量计1:1至小于1:3的比率的化合物A

[0018] 

(A),

[0019] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的稳定剂,以及另外的药物赋形剂,但条件是按重量计化合物A:稳定剂的比率不是1:2。

[0020] 在又另外的方面中,本发明涉及一种用于制备根据本发明的口服剂型的方法,该方法包括以下步骤:

[0021] -通过制备该化合物与该稳定剂的溶液并将该溶液喷雾干燥以形成喷雾干燥粉末,从而提供喷雾干燥粉末;

[0022] -将该喷雾干燥粉末与部分片剂赋形剂混合;

[0023] -对该混合物进行干法制粒;

[0024] -将部分片剂赋形剂加入该颗粒中并混合至均匀;

[0025] -将该混合物进行压缩以提供该口服剂型,然后任选地将所述口服剂型进行薄膜包衣。

[0026] 在进一步的方面中,本发明涉及一种用于制备根据本发明的口服剂型的方法,该方法包括以下步骤:

[0027] -通过制备该化合物与该稳定剂的溶液并将该溶液喷雾干燥以形成喷雾干燥粉末,从而提供喷雾干燥粉末;

[0028] -将该喷雾干燥粉末与片剂赋形剂混合;以及

[0029] -将该混合物进行压缩以提供该口服剂型,然后任选地将所述口服剂型进行薄膜包衣。

[0030] 在又另一个方面,本发明涉及根据本发明的口服剂型用于在医学中的使用,更具体地用于在治疗HBV感染中的使用。

[0031] 在又另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者中治疗HBV感染的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的根据本发明的口服剂型。

附图说明

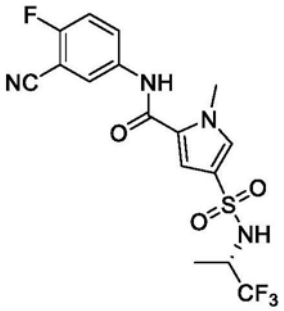
[0032] 图1描绘了在两项评估不同配制品的健康志愿者中的药物代谢动力学研究中,几何平均浓度(conc)(ng/mL)作为时间(小时)(初始24小时)的函数。

具体实施方式

[0033] 本发明提供了一种固体分散体,其包含以按重量计1:1至小于1:3的比率的化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥

珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的稳定剂,但条件是按重量计该比率不是1:2。在特别的实施例中,化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的稳定剂以按重量计1:1至小于1:2的比率存在。

[0034] 在特别的实施例中,本发明涉及如本文所述的固体分散体,其包含以按重量计1:1.5的比率的化合物A

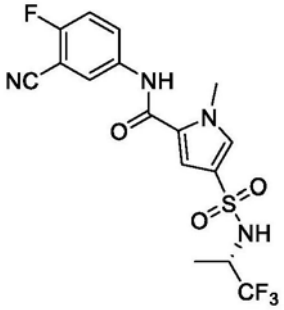
[0035] 
(A),

[0036] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的稳定剂。羟丙甲纤维素(HPMC)可以是例如羟丙甲纤维素E5(HPMC E5)(即,具有粘度为5mPa.s的HPMC)。

[0037] 在进一步特别的实施例中,化合物A以无定形形式存在于固体分散体中,更特别地,作为无定形碱形式存在。在又一个进一步的实施例中,如本文所述的化合物A和稳定剂的固体分散体是固溶体。

[0038] 本发明还提供了一种化合物A的固体口服剂型、特别是片剂,其通过首先提供本发明所述的固体分散体生产,所述固体分散体包含以按重量计1:1至小于1:3的比率的化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的稳定剂,但条件是按重量计该比率不是1:2,更特别地,以1:1至小于1:2的比率。

[0039] 在特别的实施例中,本发明还涉及包含固体分散体的固体口服剂型、特别是片剂,所述固体分散体包含以按重量计1:1.5的比率的化合物A

[0040] 
(A),

[0041] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的稳定剂,以及另外的药物赋形剂。羟丙甲纤维素(HPMC)可以是例如羟丙甲纤维素E5(HPMC E5)(即,具有粘度为5mPa.s的HPMC)。

[0042] 在进一步特别的实施例中,化合物A以无定形形式存在于固体分散体中,更特别地,作为无定形碱形式存在。在又一个进一步的实施例中,如本文所述的化合物A和稳定剂

的固体分散体是固溶体。

[0043] 根据本发明的固体剂型、特别是片剂可以进一步包含选自以下的一种或几种药剂:填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂。例如,本发明的片剂可以进一步包含选自以下的至少一种填充剂:微晶纤维素、硅化的微晶纤维素、乳糖一水合物和预明胶化玉米淀粉,至少一种崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠),至少一种助流剂(例如胶态无水二氧化硅、疏水胶态二氧化硅),和至少一种润滑剂(例如硬脂酸镁)。

[0044] 在另一个实施例中,该片剂包含50mg-300mg的化合物A、特别地50mg-250mg的化合物A(更特别地,以上述剂量或每日剂量)和75mg-450mg的稳定剂,特别地,75mg-375mg的稳定剂。在一个进一步的实施例中,该片剂包含250mg的化合物A。

[0045] 通过使用该组合物,与PCT/IB2019/000231中所述的100mg片剂相比,化合物A的重量百分比每剂型可增加约60%,从而产生具有更高化合物A载药量的口服剂型(例如每片具有160mg化合物A且总重量为1200mg的片剂)。可替代地,现有剂型(例如每片具有100mg化合物A且总重量为750mg的片剂)的大小和重量可减少约38%。

[0046] 本发明剂型、特别是片剂的尺寸(即剂型的总重量)应当在便利性的极限之下,该便利性的极限是在多数患者开始服用该剂型有困难的尺寸之下。

[0047] 定义

[0048] 如本说明书和权利要求书中所用,术语“包含(comprising)”可以包括实施例“由……组成”和“基本上由……组成”。如本文所用,术语“包含(comprise(s))”、“包括(include(s))”、“具有(having和has)”、“可以(can)”、“含有(contain(s))”及其变体意指要求命名的成分/步骤的存在并且允许其他成分/步骤的存在的开放性的过渡短语、术语、或词语。然而,此类描述应被理解为,也将组合物或方法描述为“由以下组成”和“基本上由以下组成”:列举的组分,这允许仅存在命名的组分、伴随任何药学上可接受的载体、以及排除其他组分。

[0049] 本文披露的所有范围都是包括列举的端点,并且独立地可组合(例如,“从50mg至250mg”的范围包括端点50mg和250mg,以及所有中间值)。本文披露的范围的端点和任何值都不限于精确范围或值;它们不是足够精确的,从而包括接近这些范围和/或值的值。

[0050] 如本文所用,可以将近似的语言应用于修饰可以变化而不导致其相关基本功能的改变的任何定量表示。因此,在一些情况下,由一个或多个术语例如“约”和“基本上”修饰的值可以不限于所指定的精确值。在至少一些实例中,近似的语言可以对应于用于测量该值的仪器的精确度。修饰词“约”应还视为披露了由两个端点的绝对值限定的范围。例如,表述“从约50至约250”也披露了范围“从50至250”。术语“约”可以指表示数字的加或减10%。例如,“约10%”可以表示9%至11%的范围,并且“约1”可以意指从0.9至1.1。从上下文,“约”的其他含义可以变得明显,例如四舍五入,所以,例如“约1”还可以意指从0.5至1.4。

[0051] 如本文所用,术语“治疗(treatment或treating)”被定义为向患者应用或施用治疗剂,即本发明的化合物(单独地或与另一种药剂组合),或向来自患者的分离的组织或细胞系应用或施用治疗剂(例如,用于诊断或离体应用),所述患者患有HBV感染、慢性HBV感染、有HBV感染的症状或具有发展HBV感染的可能性,目的是治愈、痊愈、减轻、缓解、改变、补救、改善、改进或影响HBV感染、HBV感染的症状或发展HBV感染的可能性。基于从药物基因组学领域获得的知识,此类治疗可以特别定制或修改。

[0052] 如本文所用，术语“预防(prevent、preventing或prevention)”包括与正预防的状态、疾病或障碍相关的或由其引起的至少一种症状的预防。

[0053] 如本文所用，术语“患者”、“个体”或“受试者”是指人或非人类哺乳动物。非人类哺乳动物包括例如家畜以及宠物，如绵羊、牛、猪、犬科动物、猫科动物和鼠科哺乳动物。优选地，该患者、受试者或个体是人。

[0054] 如本文所用，术语“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物活性或特性且相对无毒的材料(如载体或稀释剂)，即该材料可以向个体施用而不会引起不希望的生物效应或以有害的方式与包含该材料的组合物的任何组分相互作用。

[0055] 如在此使用的，术语“化合物A”意为包括碱形式、其任何药学上可接受的酸加成盐，连同其任何药学上可接受的溶剂化物。如以上提及的药学上可接受的加成盐是化合物A能够形成的治疗上有活性、无毒酸加成盐形式。在一个实施例中，术语“化合物A”意为包括碱形式，连同其任何药学上可接受的溶剂化物。

[0056] 术语“药学上可接受的溶剂化物”包括化合物A可以形成的水合物以及溶剂加成形式。这类形式的实例是例如水合物等。

[0057] 如本文所用，术语“组合物”或“药物组合物”是指可用于本发明的至少一种化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物有助于将化合物向患者或受试者施用。本领域存在多种施用化合物的技术，这些技术包括但不限于静脉内、口服、气雾剂、肠胃外、眼部、肺部和局部施用。

[0058] 根据本发明的口服剂型将优选地包括药学上可接受的载体和赋形剂。添加此类非活性成分以帮助将该片剂保持在一起并赋予其强度，并且此类非活性成分在粘合剂、填充物、崩解剂、助流剂和润滑剂中选择。

[0059] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或载体，如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或囊封材料，这些材料涉及将可用于本发明的化合物在患者体内载运或输送或载运或输送到患者体内，使得它可以发挥预期功能。典型地，此类构建体从身体的一个器官或部分载运或输送到身体的另一个器官或部分。每种载体在与配制品的其他成分(包括可用于本发明的化合物)相容且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。如本文所用，“药学上可接受的载体”还包括与可用于本发明的化合物的活性相容并对于患者来说在生理上是可接受的任何和所有的涂层剂、抗细菌剂和抗真菌剂以及吸收延迟剂等。

[0060] 如本文所用，术语“润滑剂”意指药学上可接受的材料，其在该药物产品共混物压缩成为片剂时避免了生产问题例如片剂黏着。片剂配制品还可含有一种崩解剂以辅助在施用至患者后该配制品的崩解和溶解。

[0061] 可以包括在用于实践本发明的药物组合物中的其他另外成分在本领域是已知的，并例如描述于Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学](Genaro编辑，Mack Publishing Co.[马克出版公司],1985,伊斯顿,宾夕法尼亚州)，将其通过引用并入本文。

[0062] 如本文所用，术语“稳定剂”是指能够化学抑制或防止化合物A降解或转化为结晶状态的聚合物。添加稳定剂到化合物的配制品中以改善化合物的化学和物理稳定性。可以使用片剂配制品以传统方式制造片剂核心，例如最初通过将这些成分干混、这些成分优选

地已经被筛分，或者通过干法制粒，以提高共混物流动性。随后，向该干混的混合物中添加润滑剂，用于总片剂核心共混物的最终干混，然后将其压缩成具有所希望尺寸和重量的片剂。出于掩味和装饰的原因，根据本发明的片剂核心通常具有薄膜包衣。可以在薄膜包衣中使用不同的着色剂以区别片剂强度。可以在包衣悬浮液中(例如在净化水中)向核心施用包衣，随后干燥这些已经包衣的核心。

[0063] 如本文所用，“组合”、“治疗组合”、“药物组合”、或“组合产物”是指组合施用的非固定的组合或成套试剂盒，其中在时间间隔内，可以同时或分开地独立施用两种或更多种治疗剂，尤其是其中这些时间间隔允许组合伙伴物显示协作的，例如协同的效应。

[0064] 如本文所用，“初治的”是指患者先前并未接受使用对于HBV感染而言，研究或批准的药物(特别是核苷(核苷酸)药物)的治疗。“初治的”还指在进入临床研究的六个月内，并未用HBV抗病毒药物对患者进行治疗。

[0065] 可替代地，根据本披露的方法治疗的患者可以是“经历治疗的”。如本文所用，“经历治疗的”是指患者已经接受了HBV抗病毒疗法(特别是核苷(核苷酸)药物)的至少一个先前疗程。在一些实施例中，在此先前疗程中的最后一次给药发生在实施根据本披露的方法的至少三个月之前。

[0066] 可以根据披露的方法进行治疗的HBV感染包括HBV基因型A、B、C、和/或D感染。然而，在实施例中，披露的方法可以治疗任何HBV基因型(“泛基因型(pan-genotypic)治疗”)。可以使用本领域已知的方法进行HBV基因分型，例如INNO-LIPA® HBV基因分型(Innogenetics N.V.公司，根特，比利时)。

[0067] 术语“协同效应”是指两种药剂(例如像衣壳组装调节剂和核苷(核苷酸)类似物)产生的效果例如，减缓HBV感染或其症状的症状进展的效果，该效果大于单独施用每种药物的效果的简单相加。例如，可以使用合适的方法计算协同效应，例如Sigmoid-Emax方程(Holford,N.H.G.和Scheiner,L.B.,Clin.Pharmacokinet.[临床药物代谢动力学]6:429-453(1981))、Loewe加和性方程(equation of Loewe additivity)(Loewe,S.和Muischnek,H.,Arch.Exp.Pathol Pharmacol.[实验病理学和药理学档案]114:313-326(1926))和中值效应方程(Chou,T.C.和Talalay,P.,Adv.Enzyme Regul.[酶调控研究进展]22:27-55(1984)和Chou,Pharmacol.Rev.[药理学评论]58:621-681(2006))。上面提到的每个方程均可以应用于实验数据，以生成相应的图表以帮助评估药物组合的作用。与上述方程相关的对应图表分别是浓度-效应曲线、等效线图曲线和联合指数曲线。在一些实施例中，在HBV感染的治疗中，化合物的组合表现出协同效应(即，大于累加效应)。

[0068] <-100、-100至-50、-50至-25、-25至25、25至50、50至100、和>100的协同作用体积分别表示强的拮抗作用、中等拮抗作用、轻微的拮抗作用、不显著的协同作用/拮抗作用(加和性)、轻微的协同作用、中等协同作用、和强的协同作用。

[0069] 协同作用可以被定义化合物A或核苷(核苷酸)类似物(单独地或组合地)的任何有益效果的改善。该改善可以超过该组合的累加效应或可以仅作为该组合的结果而发生。例如，在实施例中，该效应是在治疗期间和/或治疗之后，病毒负荷、HBsAg和/或抗HBsAb的完全的或持续的降低。例如，在实施例中，该效应是持续病毒学应答(SVR)和/或持续病毒清除。

[0070] 对于成人应用，化合物A的估计每日剂量为250mg化合物A，每日一次。在现有片剂

配制品的基础上,片剂配制品通过首先提供喷雾干燥粉末组合物生产,喷雾干燥粉末组合物由以下组成:以喷雾干燥粉末组合物形式的、以按重量计1:3的比率的化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的稳定剂,需要摄入两片标称重量为1200mg、含有100mg化合物A的片剂和一或两片分别含有50mg或25mg化合物A的较小片剂。此类片剂的载药量为每mg片剂0.083mg化合物A。

[0071] 为了减少达到特定剂量所需的片剂尺寸和/或片剂数量,一种选择可以是增加载药量和/或减少赋形剂的量。然而,减少给定配制品中稳定剂的量可能对活性药物成分(API)的物理稳定性产生不利影响,并降低溶解在胃肠道中的API量,并且因此降低活性药物成分的生物利用度。通过提供由化合物A与稳定剂进行喷雾干燥而获得的固体分散体,化合物A以无定形形式存在,这反过来提高了化合物A的溶解度和生物利用度。稳定剂必须以足够的量存在以防止化合物A转化为结晶形式,稳定剂必须以足够的量存在以防止化合物A转化为结晶形式,还防止它在胃肠道中沉淀,这反过来可能会影响化合物A的生物利用度。现在出乎意料地发现,可以减少稳定剂的量,并且通过使用本发明的组合物,可以提供载药量为每mg片剂0.133mg化合物A的片剂。因此,为了确保适当的暴露水平,可能需要调整剂量。

[0072] 本发明提供了根据本发明的固体口服剂型用于在医学中的使用,更具体地用于在治疗HBV感染中的使用。在又另一个方面,本发明涉及一种用于在受试者中治疗HBV感染的方法,该方法包括向该受试者施用有效量的根据本发明的口服剂型。特别地,本发明涉及一种在受试者中预防或治疗HBV感染的方法,所述方法包括以每日剂量为50mg-300mg、特别是50mg-250mg向所述受试者施用化合物A,其中化合物A以包含固体分散体的至少一种剂型施用,所述固体分散体包含以按重量计1:1至小于1:3的比率的化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、与选自羟丙甲纤维素(HPMC)和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)中的至少一种的稳定剂,但条件是按重量计该比率不是1:2;更特别地,以按重量计1:1至小于1:2的比率,再更特别地,以按重量计1:1.5的比率。

[0073] 在本文提供的治疗HBV感染的使用或方法的某些实施例中,治疗是有疗效的,并且在指定的治疗时间后,患者并不必须继续治疗。在本文提供的治疗HBV的使用或方法的特别的实施例中,该治疗是有限的。

[0074] 在该使用或方法的实施例中,该使用或方法进一步包括向受试者施用、特别是联合施用转录抑制剂。在特别的实施例中,转录抑制剂是核苷类似物。在特别的实施例中,核苷类似物以批准的核苷类似物的每日给药方案施用。在更特别的实施例中,核苷类似物是泰诺福韦或其药学上可接受的盐或前药(例如富马酸泰诺福韦双索酯或泰诺福韦艾拉酚胺),或恩替卡韦或其药学上可接受的盐或前药(例如恩替卡韦一水合物)。在特别的实施例中,该核苷类似物是富马酸泰诺福韦双索酯。在特别的实施例中,该核苷类似物是泰诺福韦艾拉酚胺。在特别的实施例中,该核苷类似物是恩替卡韦一水合物。在进一步特别的实施例中,富马酸泰诺福韦双索酯以60mg-600mg的量施用。在另一个进一步的实施例中,富马酸泰诺福韦双索酯以300mg的量施用。在又另一个进一步的实施例中,恩替卡韦一水合物以0.1mg-1mg的量施用。在仍另一个实施例中,恩替卡韦一水合物以0.5mg的量施用。

[0075] 在该使用或方法的实施例中,该使用或方法进一步包括施用免疫调节剂。在特别

的实施例中，该免疫调节剂是干扰素，例如干扰素α或聚乙二醇化干扰素α。

[0076] 在该使用或方法的进一步的实施例中，该受试者是初治的。

[0077] 在一些实施例中，该使用或方法进一步包括施用至少一种核酸聚合物(NAP)，更特别地，抑制亚病毒颗粒从肝细胞释放的至少一种NAP。

[0078] 在一些实施例中，该使用或方法进一步包括施用至少一种短干扰RNA(siRNA)、或反义寡核苷酸(ASO)，更特别地，选自下组的至少一种siRNA或ASO，该siRNA和ASO抑制对于HBV的复制或发病所必需的一种或多种基因的表达。

[0079] 在一些实施例中，化合物A的施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中，化合物A的施用进行长于24周的施用期。在又另一个实施例中，化合物A的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20或22周)。在实施例中，施用化合物A，持续28天的持续时间。在实施例中，施用化合物A，持续约48周的持续时间。在实施例中，施用化合物A，持续长于48周的持续时间。

[0080] 在一些实施例中，化合物A和转录抑制剂的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中，化合物A和转录抑制剂的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中，化合物A和转录抑制剂的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20或22周)。在实施例中，施用化合物A和转录抑制剂，持续28天的持续时间。在实施例中，施用化合物A和转录抑制剂，持续约48周的持续时间。在实施例中，施用化合物A和转录抑制剂，持续长于48周的持续时间。

[0081] 在本文提供的方法的实施例中，施用化合物A，从而达到在患者的血浆中至少3,000ng/mL的最大浓度(Cmax)(例如，在稳态下)，和/或在患者的血浆中至少50,000ng.h/mL的AUC(例如在稳态下)。

[0082] 在本文提供的方法的实施例中，施用化合物A，从而达到在患者的血浆中至少3,000ng/mL的最大浓度(Cmax)，和/或在患者的血浆中至少50,000ng.h/mL的AUC。

[0083] 针对约60kg至约70kg的平均体重计算本文描述的每日剂量，并且在儿科应用的情况下，或当用于具有基本上偏离的体重的患者时，应重新计算。

[0084] 在另一方面，本披露提供了用于治疗HBV感染的成套试剂盒，其包含如本文所述的包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。在一些实施例中，该成套试剂盒进一步包含包装和说明书。

[0085] 在一些实施例中，成套试剂盒包含如本文所述的包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物；另外的HBV抗病毒剂；和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0086] 例如，另外的HBV抗病毒剂可以是核苷(核苷酸)类似物(例如泰诺福韦或其药学上可接受的盐或前药、或恩替卡韦或其药学上可接受的盐或前药；免疫调节剂(例如干扰素)，至少一种核酸聚合物(更特别地，至少一种NAP，其抑制亚病毒颗粒从肝细胞释放)，或至少一种小干扰RNA(siRNA)或反义寡核苷酸(更特别地，选自下组的至少一种siRNA或ASO：抑制对于HBV的复制或发病所必需的一种或多种基因的表达的siRNA和ASO)。

[0087] 在另外的实施例中，提供了药物试剂盒。该试剂盒包括批准用于储存药物组合物的密封容器，该容器含有上述药物组合物中的一种。在一些实施例中，该密封容器将空气与成分的接触最小化，例如真空瓶。在其他实施例中，该密封容器是密封管。用于使用该组合物的说明书和关于该组合物的信息也包括在该试剂盒内。

[0088] 以下实例仅仅是说明性的，并且不旨在将披露内容限制为本文阐述的材料、条件、或工艺参数。

[0089] 实例

[0090] 参考实例1：化合物A的现有配制品

[0091] 在下表1中提供了化合物A 250mg/g喷雾干燥粉末(G001)的定量和定性组成。

[0092]

表 1：化合物 A 250 mg/g 喷雾干燥粉末（G001）的定量和定性组成

组分	质量参考	功能	量（mg）
化合物 A	公司规范	活性	250
羟丙基甲基纤维素 E5 [b]	欧洲药典，NF	稳定剂	750
甲醇 [a]	欧洲药典，NF	溶剂	--
二氯甲烷 [a]	欧洲药典，NF	溶剂	--
总计			1,000

[a] 在加工期间去除

[b] 羟丙基甲基纤维素（HPMC）也称为羟丙甲纤维素

[0093] 在下表2中提供了化合物A 100-mg(G009)25-mg(G008)和5-mg(G007)口服片剂的定性和定量组成。该片剂含有以按重量计1:3的比率的化合物A与稳定剂。

[0094]

表 2：化合物 A 100-mg 口服片剂（G009）、25-mg 片剂（G008）和 5-mg 片剂（G007）的定性和定量组成

组分	质量参考	功能	量/片剂（mg）	量/片剂（mg）	量/片剂（mg）
			G009	G008	G007
250 mg/g 喷雾干燥粉末（G001）	公司规范	活性	400.00	100.00	20.00
微晶纤维素	欧洲药典，NF	填充剂	477.70	119.42	177.66
甘露醇	欧洲药典，NF	填充剂	178.30	44.58	66.34
交联羧甲基纤维素钠	欧洲药典，NF	崩解剂	120.00	30.00	30.00
胶态无水二氧化硅	欧洲药典，NF	助流剂	12.00	3.00	3.00
硬脂酸镁 [a]	欧洲药典，NF	润滑剂	12.00	3.00	3.00

[0095]

标称重量		1,200.00	300.00	300.00
[a]源自植物来源。				

[0096] 在下表3中提供了化合物A 250mg/g喷雾干燥粉末(G021)的定量和定性组成。

[0097]

表 3：化合物 A 250 mg/g 喷雾干燥粉末（G021）的定量和定性组成			
组分	质量参考	功能	量（mg）
化合物 A	公司规范	活性	250
乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMC-AS）[a]	NF	稳定剂	750
甲醇[b]	欧洲药典	溶剂	--
二氯甲烷[b]	欧洲药典	溶剂	--
总计			1,000
[a]乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMC-AS）也称为羟丙基甲基纤维素乙酸丁二酸酯 [b]在加工期间去除			

[0098] 在下表4中提供了化合物A 100-mg(G022)口服片剂、化合物A 100-mg(G024)口服片剂和化合物A 25-mg(G-25)口服片剂的定性和定量组成。该片剂含有以按重量计1:3的比率的化合物A与稳定剂。

[0099] 表4:化合物A 100-mg口服片剂(G022)、100-mg口服片剂(G024)和25-mg口服片剂(G025)的定性和定量组成

[0100]

组分	质量参考	功能	量/片剂（mg）G022	量/片剂（mg）G024	量/片剂（mg）G025
颗粒内相					

250 mg/g 喷雾干燥粉末（G021）	公司规范	活性	400.00	400.00	100.00
微晶纤维素	欧洲药典	填充剂	400.00	256.00	64.00
交联羧甲基纤维素钠	欧洲药典	崩解剂	30.00	30.00	7.50
胶态无水二氧化硅	欧洲药典	助流剂	6.00	6.00	1.50
硬脂酸镁，NF[a]	欧洲药典	润滑剂	3.00	3.00	0.75
颗粒外相					
硅化微晶纤维素	NF	填充剂	316.00	394.00	98.50
交联羧甲基纤维素钠	欧洲药典	崩解剂	30.00	30.00	7.50
胶态无水二氧化硅	欧洲药典	助流剂	6.00	6.00	1.50
硬脂酸镁，NF[a]	欧洲药典	润滑剂	9.00	9.00	2.25
预明胶化玉米淀粉	欧洲药典	填充剂	-	66.00	16.50
标称重量			1,200.00	1,200.00	300.00

[0101]

[0102] [a]植物级

[0103] 实例1:根据本发明的新配制品

[0104] 在下表5中提供了化合物A 400mg/g喷雾干燥粉末(G028)的定量和定性组成。

表 5：化合物 A 400 mg/g 喷雾干燥粉末（G028）的定量和定性组成

组分	质量参考	功能	量（mg）
化合物 A	公司规范	活性	400
乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMC-AS）[a]	NF	稳定剂	600
甲醇[b]	欧洲药典	溶剂	--
二氯甲烷[b]	欧洲药典	溶剂	--
总计			1,000

[a]乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMC-AS）也称为羟丙基甲基纤维素乙酸丁二酸酯

[b]在加工期间去除

[0105]

[0106] 在下表6中提供了化合物A 400mg/g喷雾干燥粉末(G028)的定量和定性组成。

[0107]

表 6：化合物 A 400 mg/g 喷雾干燥粉末（G029）的定量和定性组成			
组分	质量参考	功能	量（mg）
化合物 A	公司规范	活性	400
羟丙甲纤维素（HPMC）[a]	NF	稳定剂	600
甲醇 [b]	欧洲药典	溶剂	--
二氯甲烷 [b]	欧洲药典	溶剂	--
总计			1,000
[a]羟丙甲纤维素（HPMC）也称为丙基甲基纤维素 [b]在加工期间去除			

[0108] 在下表7中提供了化合物A 100-mg(G030)口服片剂和100-mg(G031)口服片剂的定性和定量组成。该片剂含有重量比为1:1.5的化合物A与稳定剂。

[0109] 表7:化合物A 100-mg口服片剂(G030)和(G031)的定性和定量组成

[0110]

组分	质量参考	功能	量/片剂（mg）G030	量/片剂（mg）G031
颗粒内相				
400 mg/g 喷雾干燥粉末（G028）	公司规范	活性	250.00	-
400 mg/g 喷雾干燥粉末（G029）	公司规范	活性	-	250.00
微晶纤维素	欧洲药典	填充剂	370.00	310.00
交联羧甲基纤维素钠	欧洲药典	崩解剂	25.00	25.00
疏水胶态二氧化硅	欧洲药典	助流剂	5.00	5.00
乳糖一水合物	欧洲药典	填充剂	-	90.00
硬脂酸镁 [a]	欧洲药典	润滑剂	2.50	2.50
颗粒外相				
硅化微晶纤维素	NF	填充剂	255.00	280.00
交联羧甲基纤维素钠	欧洲药典	崩解剂	25.00	25.00
胶态无水二氧化硅	欧洲药典	助流剂	5.00	5.00
硬脂酸镁，NF[a]	欧洲药典	润滑剂	7.50	7.50
预明胶化玉米淀粉	欧洲药典	填充剂	55.00	-
标称重量			1,000.00	1,000.00

[0111]

[0112] [a]植物级

[0113] 实例2:阶段1,在健康成人受试者中进行的开放标签研究,以评估化合物A的生物利用度

[0114] 在禁食状态或进食状态下单剂量口服施用后,进行了阶段1开放标签研究,以评估

化合物A的安全性、耐受性和药物代谢动力学(PK)。测定了全血浆PK曲线。

[0115] 研究1评估了G020(一种结晶形式的化合物A的10mg/mL水悬浮液)的暴露,以及G009(一种100-mg片剂,其含有以按重量计1:3的比率的化合物A与作为稳定剂的HPMC的无定形固体分散体)的暴露。研究2评估了G024(一种100-mg片剂,其含有以按重量计1:3的比率的化合物A与作为稳定剂的HPMC-AS的无定形固体分散体)的暴露,在2个独立的群组(n=13,n=10)中处于禁食状态,并且在1个群组中处于进食状态。研究2还评估了G030(一种100-mg片剂,其含有以按重量计1:1.5的比率的化合物A与作为稳定剂的HPMC-AS的无定形固体分散体)和G031(一种100-mg片剂,其含有以按重量计1:1.5的比率的化合物A与作为稳定剂的HPMC的无定形固体分散体)的暴露。

[0116] 在图1和表8中总结了PK数据。

[0117] 表8:健康志愿者中的药物代谢动力学结果

[0118]

配制品	G020	G009	G024	G024	G024	G030	G031
研究	1	1	2 (群组1)	2	2 (群组2)	2	2
饮食状态	进食	禁食	禁食	进食	禁食	禁食	禁食
剂量(mg)	300	300	300	300	300	300	300
n	14	7	13	12	10	10	9

[0119]

C_{max}, ng/mL	146	2773	3753	2594	3812	2542	1996
AUC_{72}, ng.h/mL	6969	106126	125500	112614	130452	97597	84620

[0120] 含有以按重量计1:3的比率的化合物A、与作为稳定剂的HPMC或HPMC-AS的无定形固体分散体的片剂配制品(G009、G024)导致在健康受试者中的暴露,这可能导致cHBV患者具有可接受药丸负担的治疗方案。

[0121] 含有以按重量计1:1.5的比率的化合物A、与作为稳定剂的HPMC或HPMC-AS的无定形固体分散体的片剂配制品(G030、G031)导致这样的暴露,其可以导致cHBV患者的治疗方案具有与稳定剂的量更高的配制品相当的暴露,并允许配制化合物A的浓度更高的片剂,从而减少药丸负担。

[0122] 与化合物A的结晶水悬浮液的暴露相比含有以按重量计1:1.5或1:3的比率的化合物A、与作为稳定剂的HPMC或HPMC-AS的无定形固体分散体的片剂配制品的暴露显著更高。在进食状态给药后,该结晶悬浮液配制品的暴露与该片剂配制品G024相比低约16倍。该结晶悬浮液的剂量需要高出约16倍才能达到与该口服片剂G024相同的暴露;因此,基于此,并且不希望受理论束缚,具有结晶形式的该化合物的片剂配制品可以导致具有高药丸负担的cHBV患者的治疗方案。高药丸负担会影响患者的依从性,因为这对患者不方便,对于必须长时间施用的治疗方案当然也不方便。

[0123] 本文引用的每一个专利、专利申请和出版物的披露内容通过引用以其全文特此并入本文。

[0124] 虽然已经参考具体实施例披露了本发明，但显然可以由其他本领域技术人员设计本发明的其他实施例和变化，而不偏离本发明的真实精神和范围。所附权利要求旨在理解为包括所有此类实施例以及等同变化。

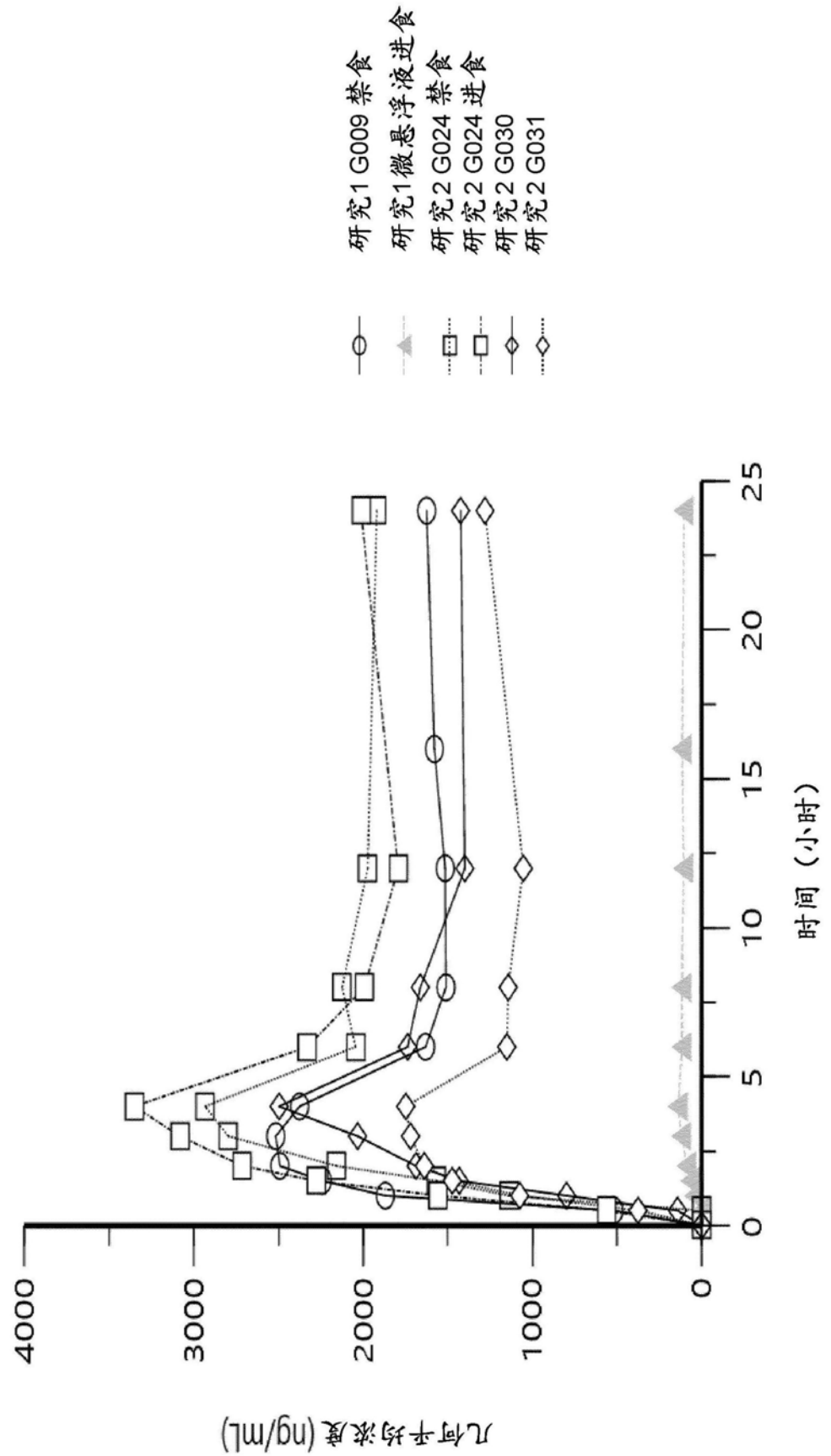

研究1 G009 禁食
研究1微悬浮液进食
研究2 G024 禁食
研究2 G024 进食
研究2 G030
研究2 G031
几何平均浓度 (ng/mL)
4000
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
25
时间（小时）

图1