



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105263498 B

(45)授权公告日 2019.04.26

(21)申请号 201480027717.3

(22)申请日 2014.05.15

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105263498 A

(43)申请公布日 2016.01.20

(30)优先权数据
61/823,766 2013.05.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/038211 2014.05.15

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/186581 EN 2014.11.20

(73)专利权人 妥必徕疗治公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 M·M·曼宁 S·M·达尔齐尔

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢

(51)Int.Cl.
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/194(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)

(56)对比文件
EP 1825866 A1,2007.08.29,
Klibanov O.M等.Cenicriviroc, an orally active CCR5 antagonist for the potential treatment of HIV infection.《Current Opinion Investigational Drugs》.2010,第11卷(第8期),第940-950页.

审查员 洪梦实

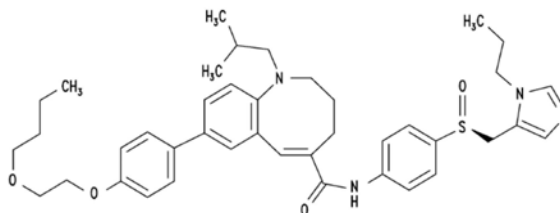
权利要求书18页 说明书35页 附图14页

(54)发明名称

赛尼克韦罗组合物及其制备和使用方法

(57)摘要

本公开涉及含有赛尼克韦罗或其盐以及任选一种或多种其它药学活性剂的药物组合物;其制备方法;以及它们治疗疾病或病状,特别是如人免疫缺陷病毒(HIV)的病毒的用途。



1. 一种组合物,其包含赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸,其通过干式粒化方法产生,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐与反丁烯二酸的重量比是7:10至10:7。
2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述赛尼克韦罗或其盐是赛尼克韦罗甲磺酸盐。
3. 如权利要求1或2所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐与反丁烯二酸的所述重量比是8:10至10:8。
4. 如权利要求1或2所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐与反丁烯二酸的所述重量比是9:10至10:9。
5. 如权利要求1或2所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐与反丁烯二酸的所述重量比是95:100至100:95。
6. 如权利要求1或2所述的组合物,其中所述反丁烯二酸以所述组合物的15%至40%重量的量存在。
7. 如权利要求1或2所述的组合物,其中所述反丁烯二酸以所述组合物的20%至30%重量的量存在。
8. 如权利要求1或2所述的组合物,其中所述反丁烯二酸以所述组合物的25%重量的量存在。
9. 如权利要求1或2所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述赛尼克韦罗或其盐以所述组合物的15%至40%重量的量存在。
10. 如权利要求1或2所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述赛尼克韦罗或其盐以所述组合物的20%至30%重量的量存在。
11. 如权利要求1或2所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述赛尼克韦罗或其盐以所述组合物的25%重量的量存在。
12. 如权利要求1或2所述的组合物,其进一步包含一种或多种填充剂。
13. 如权利要求12所述的组合物,其中所述一种或多种填充剂选自微晶纤维素、磷酸氢钙、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、淀粉和碳酸钙。
14. 如权利要求12所述的组合物,其中所述一种或多种填充剂是微晶纤维素。
15. 如权利要求12所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述一种或多种填充剂与所述赛尼克韦罗或其盐的重量比是25:10至10:8。
16. 如权利要求12所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述一种或多种填充剂与所述赛尼克韦罗或其盐的所述重量比是20:10至10:10。
17. 如权利要求12所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述一种或多种填充剂与所述赛尼克韦罗或其盐的所述重量比是15:10。
18. 如权利要求12所述的组合物,其中所述一种或多种填充剂以所述组合物的25%至55%重量的量存在。
19. 如权利要求12所述的组合物,其中所述一种或多种填充剂以所述组合物的30重量%至50重量%的量存在。
20. 如权利要求12所述的组合物,其中所述一种或多种填充剂以所述组合物的40%重量的量存在。
21. 如权利要求1或2所述的组合物,其进一步包含一种或多种崩解剂。
22. 如权利要求21所述的组合物,其中所述一种或多种崩解剂选自交联聚乙烯吡咯烷

酮、交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠。

23. 如权利要求21所述的组合物,其中所述一种或多种崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

24. 如权利要求21所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述一种或多种崩解剂与所述赛尼克韦罗或其盐的重量比是10:100至30:100。

25. 如权利要求21所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述一种或多种崩解剂与所述赛尼克韦罗或其盐的所述重量比是25:100。

26. 如权利要求21所述的组合物,其中所述一种或多种崩解剂以所述组合物的2%至10%重量的量存在。

27. 如权利要求21所述的组合物,其中所述一种或多种崩解剂以所述组合物的4%至8%重量的量存在。

28. 如权利要求21所述的组合物,其中所述一种或多种崩解剂以所述组合物的6%重量的量存在。

29. 如权利要求1或2所述的组合物,其进一步包含一种或多种润滑剂。

30. 如权利要求29所述的组合物,其中所述一种或多种润滑剂选自硬脂精、硬脂酸镁和硬脂酸。

31. 如权利要求29所述的组合物,其中所述一种或多种润滑剂是硬脂酸镁。

32. 如权利要求29所述的组合物,其中所述一种或多种润滑剂以所述组合物的0.25%至5%重量的量存在。

33. 如权利要求29所述的组合物,其中所述一种或多种润滑剂以所述组合物的0.75%至3%重量的量存在。

34. 如权利要求29所述的组合物,其中所述一种或多种润滑剂以所述组合物的1.25%重量的量存在。

35. 如权利要求1或2所述的组合物,其中所述组合物选自:

组分	单位配方 (mg/单位)			
	组合物 2a	组合物 2b	组合物 2c	组合物 2d
赛尼克韦罗甲磺酸盐	170.69 (等效于150 mg 赛尼克韦罗游离碱)	170.69 (等效于150 mg 赛尼克韦罗游离碱)	170.69 (等效于150 mg 赛尼克韦罗游离碱)	170.69 (等效于150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
反丁烯二酸	160.00	160.00	160.00 (添加在粉末掺合物的颗粒外部分中)	160.00
微晶纤维素	252.68	272.18	272.18	272.18
交联聚乙烯吡咯烷酮	-	-	-	19.50
交联羧甲基纤维素钠	58.50	39.00	39.00	19.50
硬脂酸镁	8.13	8.13	8.13	8.13
总计	650.0	650.0	650.0	650.0

36. 如权利要求1或2所述的组合物,其中所述组合物为:

组分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	26.26	170.69 (等效于 150 mg)

组分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
		赛尼克韦罗游离碱)
反丁烯二酸	24.62	160.00
微晶纤维素	41.87	272.18
交联羧甲基纤维素钠	6.00	39.00
硬脂酸镁	1.25	8.13
总计	100.0	650.0

37. 如权利要求1或2所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%相对湿度下暴露于40°C六周之后,所述组合物具有至多4重量%的水含量。

38. 如权利要求1或2所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%相对湿度下暴露于40°C六周之后,所述组合物具有至多2重量%的水含量。

39. 如权利要求1或2所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%下暴露于40°C12周之后,所述组合物具有至多2.5%的总杂质和降解物水平。

40. 如权利要求1或2所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%下暴露于40°C12周之后,所述组合物具有至多1.5%的总杂质和降解物水平。

41. 如权利要求1或2所述的组合物,其中所述赛尼克韦罗或其盐在口服施用之后具有10%至30%的平均绝对生物利用度。

42. 如权利要求1或2所述的组合物,在口服施用之后,其展现的赛尼克韦罗AUC是由参照固体制剂展现的赛尼克韦罗AUC的200%或高于200%。

43. 如权利要求1或2所述的组合物,在口服施用之后,其展现的赛尼克韦罗C_{max}比由参照固体制剂展现的赛尼克韦罗C_{max}高至少50%。

44. 如权利要求1或2所述的组合物,其进一步包含一种或多种其它药学活性剂。

45. 如权利要求44所述的组合物,其中所述一种或多种其它药学活性剂是一种或多种选自以下的其它抗逆转录病毒药物:CCR5受体拮抗剂、进入抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂、核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂和成熟抑制剂。

46. 如权利要求44所述的组合物,其中所述一种或多种其它药学活性剂选自马拉韦罗、拉米夫定、依法韦仑、雷特格韦、威维康、贝韦立马、 α 干扰素、齐多夫定、阿巴卡韦、洛匹那韦、利托那韦、替诺福韦、替诺福韦双特戊酯、恩曲他滨、埃替格韦、可比司他地瑞纳韦、阿扎那韦、利匹韦林和度鲁特韦。

47. 如权利要求46所述的组合物,其包含:赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸;以及拉米夫定。

48. 如权利要求47所述的组合物,其中所述赛尼克韦罗或其盐是赛尼克韦罗甲磺酸盐。

49. 如权利要求47或48所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐与拉米夫定的重量比是1:15至1:1。

50. 如权利要求47所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐与拉米夫定的所述重量比是1:12至2:3。

51. 如权利要求47所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐与拉米夫定的所述重量比是1:12;1:4;或1:2。

52. 如权利要求47所述的组合物,其中拉米夫定以所述组合物的25%至65%重量的量存在。

53. 如权利要求47所述的组合物,其中拉米夫定以所述组合物的30%至60%重量的量存在。

54. 如权利要求47所述的组合物,其中拉米夫定以所述组合物的31.6%;33.3%;37.5%;40.0%;46.2%;或60%重量的量存在。

55. 如权利要求47所述的组合物,其包含以所述组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,15.8%赛尼克韦罗或其盐和31.6%拉米夫定;

16.7%赛尼克韦罗或其盐和33.3%拉米夫定;

18.8%赛尼克韦罗或其盐和37.5%拉米夫定;

20%赛尼克韦罗或其盐和40.0%拉米夫定;

11.5%赛尼克韦罗或其盐和46.2%拉米夫定;或

5%赛尼克韦罗或其盐和60%拉米夫定。

56. 如权利要求47所述的组合物,其进一步包含一种或多种填充剂。

57. 如权利要求56所述的组合物,其中所述一种或多种填充剂选自微晶纤维素、磷酸氢钙、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、淀粉和碳酸钙。

58. 如权利要求56或57所述的组合物,其中所述一种或多种填充剂是微晶纤维素。

59. 如权利要求56所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述一种或多种填充剂与所述赛尼克韦罗或其盐的所述重量比是5:1至1:5。

60. 如权利要求56所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述一种或多种填充剂与所述赛尼克韦罗或其盐的所述重量比是1:4至1:5;或2:3至1:2;或2:1至4:3;或5:1至5:2。

61. 如权利要求56所述的组合物,其中所述一种或多种填充剂以所述组合物的5%至30%重量的量存在。

62. 如权利要求56所述的组合物,其中所述一种或多种填充剂以所述组合物的5.8%;6.6%;12%;20.5%;22.2%;23.4%;或24.8%重量的量存在。

63. 如权利要求56所述的组合物,其包含以所述组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,15.8%赛尼克韦罗或其盐、31.6%拉米夫定和24.8%一种或多种填充剂;

16.7%赛尼克韦罗或其盐、33.3%拉米夫定和23.4%一种或多种填充剂;

18.8%赛尼克韦罗或其盐、37.5%拉米夫定和12.0%一种或多种填充剂;

20%赛尼克韦罗或其盐、40.0%拉米夫定和5.8%一种或多种填充剂;

20%赛尼克韦罗或其盐、40.0%拉米夫定和6.6%一种或多种填充剂;

11.5%赛尼克韦罗或其盐、46.2%拉米夫定和20.5%一种或多种填充剂;或

5%赛尼克韦罗或其盐、60%拉米夫定和22.2%一种或多种填充剂。

64. 如权利要求47所述的组合物,其进一步包含一种或多种崩解剂。

65. 如权利要求64所述的组合物,其中所述一种或多种崩解剂选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠。

66. 如权利要求64或65所述的组合物,其中所述一种或多种崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

67. 如权利要求64所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述一种或多种崩解剂与所述赛尼克韦罗或其盐的所述重量比是1:4至3:2。

68. 如权利要求64所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,所述一种或多种崩解剂与所述赛尼克韦罗或其盐的所述重量比是1:3;2:5;1:2;或1:1。

69. 如权利要求64所述的组合物,其中所述一种或多种崩解剂以所述组合物的3%至9%重量的量存在。

70. 如权利要求47所述的组合物,其进一步包含一种或多种润滑剂。

71. 如权利要求70所述的组合物,其中所述一种或多种润滑剂选自硬脂精、硬脂酸镁和硬脂酸。

72. 如权利要求70或71所述的组合物,其中所述一种或多种润滑剂是硬脂酸镁。

73. 如权利要求70所述的组合物,其中所述一种或多种润滑剂以所述组合物的0.5%至4%重量的量存在。

74. 如权利要求47所述的组合物,其中所述组合物选自:

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	5.69	28.45 (等效于 25 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	60.00	300.00
反丁烯二酸	5.33	26.67
微晶纤维素	22.16	110.82
交联羧甲基纤维素钠	5.65	28.25
硬脂酸镁	1.16	5.81
总计	100.0	500.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	13.13	85.35 (等效于 75 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	46.15	300.00
反丁烯二酸	12.31	80.00
微晶纤维素	20.54	133.46
交联羧甲基纤维素钠	6.50	42.25
硬脂酸镁	1.38	8.94
总计	100.0	650.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	17.97	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	31.58	300.00
反丁烯二酸	16.84	160.00
微晶纤维素	24.78	235.43
交联羧甲基纤维素钠	7.31	69.50
硬脂酸镁	1.51	14.38
总计	100.0	950.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	21.34	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	37.50	300.00

反丁烯二酸	20.00	160.00
微晶纤维素	12.01	96.01
交联羧甲基纤维素钠	7.64	61.10
硬脂酸镁	1.53	12.20
总计	100.0	800.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	22.76	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	40.00	300.00
反丁烯二酸	21.33	160.00
微晶纤维素	5.82	43.66
交联羧甲基纤维素钠	8.55	64.15
硬脂酸镁	1.53	11.15
总计	100.0	750.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	22.76	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	40.00	300.00
反丁烯二酸	21.33	160.00
微晶纤维素	6.60	49.51
交联羧甲基纤维素钠	7.61	57.10
硬脂酸镁	1.69	12.70
总计	100.0	750.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
CVC 层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	18.96	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
反丁烯二酸	17.78	160.00
微晶纤维素	20.53	184.78
交联羧甲基纤维素钠	4.34	39.00
硬脂酸镁	1.17	10.53
3TC 层		
拉米夫定	33.33	300.00
微晶纤维素	2.85	25.62
交联羧甲基纤维素钠	0.74	6.70
硬脂酸镁	0.30	2.68
总计	100.0	900.0

75. 如权利要求47所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%相对湿度下暴露于40°C四周之后,所述组合物具有至多4.0重量%的水含量。

76. 如权利要求47所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%相对湿度下暴露于40°C四周之后,所述组合物具有至多2.0重量%的水含量。

77. 如权利要求47所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%下暴露于40°C9周之后,所述组合物具有至多4.0%的总杂质和降解物水平。

78. 如权利要求47所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%下暴露于40°C9周之后,所述组合物具有至多2.0%的总杂质和降解物水平。

79. 如权利要求47所述的组合物,其进一步包含依法韦仑。

80. 如权利要求79所述的组合物,其中基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐、拉米夫定和依法韦仑之间的重量比是1:2:4。

81. 如权利要求79所述的组合物,其包含

以所述组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,10.3%赛尼克韦罗或其盐、18.2%拉米夫定和36.4%依法韦仑;或

9.5%赛尼克韦罗或其盐、19.1%拉米夫定和38.1%依法韦仑。

82. 如权利要求79所述的组合物,其中所述组合物选自:

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
CVC/3TC 层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	10.34	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	18.18	300.00
反丁烯二酸	9.70	160.00
微晶纤维素	5.82	96.01
交联羧甲基纤维素钠	3.70	61.10
硬脂酸镁	0.74	12.2
EFV 层		
依法韦仑	36.36	600.00
微晶纤维素	7.97	131.50
交联羧甲基纤维素钠	3.64	60.00
月桂基硫酸钠	0.73	12.00
羟丙基纤维素	2.30	38.00
硬脂酸镁	0.52	8.50
总计	100.0	1650.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
CVC/3TC 层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	10.84	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	19.05	300.00
反丁烯二酸	10.16	160.00
微晶纤维素	6.10	96.01
交联羧甲基纤维素钠	3.88	61.10
硬脂酸镁	0.77	12.2
EFV 层		
依法韦仑	38.09	600.00
微晶纤维素	3.82	60.20
交联羧甲基纤维素钠	3.81	60.00
月桂基硫酸钠	0.76	12.00
羟丙基纤维素	2.22	35.00
硬脂酸镁	0.50	7.80
总计	100.0	1575.0

83. 如权利要求79所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%相对湿度下暴露于40℃四周之后,所述组合物具有至多4.0重量%的水含量。

84. 如权利要求79所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%相对湿度下暴露于40℃四周之后,所述组合物具有至多2.0重量%的水含量。

85. 如权利要求79所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%下暴露于40℃9周之后,所述组合物具有至多4.0%的总杂质和降解物水平。

86. 如权利要求79所述的组合物,其中当与干燥剂一起包装在容器中时,在75%下暴露于40°C 9周之后,所述组合物具有至多2.0%的总杂质和降解物水平。

87. 一种药物制剂,其包含如权利要求1至86中任一项所述的组合物。

88. 如权利要求87所述的制剂,其中所述制剂中的所述组合物呈粒化物形式。

89. 如权利要求87或88所述的制剂,其中所述制剂中的所述组合物呈胶囊形式。

90. 如权利要求87或88所述的制剂,其中所述制剂中的所述组合物呈药囊形式。

91. 如权利要求87或88所述的制剂,其中所述制剂中的所述组合物是片剂或片剂的组分。

92. 如权利要求87或88所述的制剂,其进一步包含一种或多种药学非活性成分。

93. 如权利要求87或88所述的制剂,其中所述组合物在多层片剂的一层或多层中。

94. 如权利要求87或88所述的制剂,其中所述组合物在单层片剂中。

95. 如权利要求93所述的制剂,其中所述组合物在包含单一核心和在所述单一核心的外部的层的双层片剂中。

96. 一种药物制剂,其包含如权利要求46至86中任一项所述的组合物,其中所述赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸存在于所述核心中;而拉米夫定存在于在所述单一核心的外部的所述层中。

97. 一种药物制剂,其包含如权利要求46至86中任一项所述的组合物,其中所述赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和拉米夫定存在于所述核心中,而依法韦仑存在于在所述单一核心的外部的所述层中。

98. 如权利要求87或88所述的制剂,其中所述制剂选自:

组分	单位配方 (mg/单位)			
	组合物 2a	组合物 2b	组合物 2c	组合物 2d
赛尼克韦罗甲磺酸盐	170.69 (等效于150 mg 赛尼克韦罗游离碱)	170.69 (等效于150 mg 赛尼克韦罗游离碱)	170.69 (等效于150 mg 赛尼克韦罗游离碱)	170.69 (等效于150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
反丁烯二酸	160.00	160.00	160.00 (添加在粉末掺合物的颗粒外部分中)	160.00
微晶纤维素	252.68	272.18	272.18	272.18
交联聚乙烯吡咯烷酮	-	-	-	19.50
交联羧甲基纤维素钠	58.50	39.00	39.00	19.50
硬脂酸镁	8.13	8.13	8.13	8.13
总计	650.0	650.0	650.0	650.0

或

组分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	26.26	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
反丁烯二酸	24.62	160.00
微晶纤维素	41.87	272.18
交联羧甲基纤维素钠	6.00	39.00
硬脂酸镁	1.25	8.13
总计	100.0	650.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	5.69	28.45 (等效于 25 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	60.00	300.00
反丁烯二酸	5.33	26.67
微晶纤维素	22.16	110.82
交联羧甲基纤维素钠	5.65	28.25
硬脂酸镁	1.16	5.81
总计	100.0	500.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	13.13	85.35 (等效于 75 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	46.15	300.00
反丁烯二酸	12.31	80.00
微晶纤维素	20.54	133.46
交联羧甲基纤维素钠	6.50	42.25
硬脂酸镁	1.38	8.94
总计	100.0	650.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	17.97	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	31.58	300.00
反丁烯二酸	16.84	160.00
微晶纤维素	24.78	235.43
交联羧甲基纤维素钠	7.31	69.50
硬脂酸镁	1.51	14.38
总计	100.0	950.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	21.34	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	37.50	300.00
反丁烯二酸	20.00	160.00
微晶纤维素	12.01	96.01
交联羧甲基纤维素钠	7.64	61.10
硬脂酸镁	1.53	12.20
总计	100.0	800.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	22.76	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	40.00	300.00
反丁烯二酸	21.33	160.00
微晶纤维素	5.82	43.66
交联羧甲基纤维素钠	8.55	64.15
硬脂酸镁	1.53	11.15
总计	100.0	750.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	22.76	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	40.00	300.00
反丁烯二酸	21.33	160.00
微晶纤维素	6.60	49.51
交联羧甲基纤维素钠	7.61	57.10
硬脂酸镁	1.69	12.70
总计	100.0	750.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
CVC 层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	18.96	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
反丁烯二酸	17.78	160.00
微晶纤维素	20.53	184.78
交联羧甲基纤维素钠	4.34	39.00
硬脂酸镁	1.17	10.53
3TC 层		
拉米夫定	33.33	300.00
微晶纤维素	2.85	25.62
交联羧甲基纤维素钠	0.74	6.70
硬脂酸镁	0.30	2.68
总计	100.0	900.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
CVC/3TC 层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	10.34	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	18.18	300.00
反丁烯二酸	9.70	160.00
微晶纤维素	5.82	96.01
交联羧甲基纤维素钠	3.70	61.10
硬脂酸镁	0.74	12.2
EFV 层		
依法韦仑	36.36	600.00
微晶纤维素	7.97	131.50
交联羧甲基纤维素钠	3.64	60.00
月桂基硫酸钠	0.73	12.00
羟丙基纤维素	2.30	38.00
硬脂酸镁	0.52	8.50
总计	100.0	1650.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
CVC/3TC 层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	10.84	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	19.05	300.00
反丁烯二酸	10.16	160.00

微晶纤维素	6.10	96.01
交联羧甲基纤维素钠	3.88	61.10
硬脂酸镁	0.77	12.2
EFV 层		
依法韦仑	38.09	600.00
微晶纤维素	3.82	60.20
交联羧甲基纤维素钠	3.81	60.00
月桂基硫酸钠	0.76	12.00
羟丙基纤维素	2.22	35.00
硬脂酸镁	0.50	7.80
总计	100.0	1575.0

99. 一种片剂, 其具有选自以下的组合物:

组分	单位配方 (mg/单位)			
	组合物 2a	组合物 2b	组合物 2c	组合物 2d
赛尼克韦罗甲磺酸盐	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
反丁烯二酸	160.00	160.00	160.00 (添加在粉末掺合物的颗粒外部分中)	160.00
微晶纤维素	252.68	272.18	272.18	272.18
交联聚乙烯吡咯烷酮	-	-	-	19.50
交联羧甲基纤维素钠	58.50	39.00	39.00	19.50
硬脂酸镁	8.13	8.13	8.13	8.13
总计	650.0	650.0	650.0	650.0

或

组分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	26.26	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
反丁烯二酸	24.62	160.00
微晶纤维素	41.87	272.18
交联羧甲基纤维素钠	6.00	39.00
硬脂酸镁	1.25	8.13
总计	100.0	650.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	5.69	28.45 (等效于 25 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	60.00	300.00
反丁烯二酸	5.33	26.67
微晶纤维素	22.16	110.82
交联羧甲基纤维素钠	5.65	28.25
硬脂酸镁	1.16	5.81
总计	100.0	500.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	13.13	85.35 (等效于 75 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	46.15	300.00
反丁烯二酸	12.31	80.00
微晶纤维素	20.54	133.46
交联羧甲基纤维素钠	6.50	42.25
硬脂酸镁	1.38	8.94
总计	100.0	650.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	17.97	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	31.58	300.00
反丁烯二酸	16.84	160.00
微晶纤维素	24.78	235.43
交联羧甲基纤维素钠	7.31	69.50
硬脂酸镁	1.51	14.38
总计	100.0	950.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	21.34	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	37.50	300.00
反丁烯二酸	20.00	160.00
微晶纤维素	12.01	96.01
交联羧甲基纤维素钠	7.64	61.10
硬脂酸镁	1.53	12.20
总计	100.0	800.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	22.76	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	40.00	300.00
反丁烯二酸	21.33	160.00
微晶纤维素	5.82	43.66
交联羧甲基纤维素钠	8.55	64.15
硬脂酸镁	1.53	11.15
总计	100.0	750.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	22.76	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	40.00	300.00
反丁烯二酸	21.33	160.00
微晶纤维素	6.60	49.51
交联羧甲基纤维素钠	7.61	57.10
硬脂酸镁	1.69	12.70
总计	100.0	750.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
CVC 层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	18.96	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
反丁烯二酸	17.78	160.00
微晶纤维素	20.53	184.78
交联羧甲基纤维素钠	4.34	39.00
硬脂酸镁	1.17	10.53
3TC 层		
拉米夫定	33.33	300.00
微晶纤维素	2.85	25.62
交联羧甲基纤维素钠	0.74	6.70
硬脂酸镁	0.30	2.68
总计	100.0	900.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
CVC/3TC 层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	10.34	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	18.18	300.00
反丁烯二酸	9.70	160.00
微晶纤维素	5.82	96.01
交联羧甲基纤维素钠	3.70	61.10
硬脂酸镁	0.74	12.2
EFV 层		
依法韦仑	36.36	600.00
微晶纤维素	7.97	131.50
交联羧甲基纤维素钠	3.64	60.00
月桂基硫酸钠	0.73	12.00
羟丙基纤维素	2.30	38.00
硬脂酸镁	0.52	8.50
总计	100.0	1650.0

或

成分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
CVC/3TC 层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	10.84	170.69 (等效于 150 mg 赛尼克韦罗游离碱)
拉米夫定	19.05	300.00
反丁烯二酸	10.16	160.00
微晶纤维素	6.10	96.01
交联羧甲基纤维素钠	3.88	61.10
硬脂酸镁	0.77	12.2
EFV 层		
依法韦仑	38.09	600.00
微晶纤维素	3.82	60.20
交联羧甲基纤维素钠	3.81	60.00
月桂基硫酸钠	0.76	12.00
羟丙基纤维素	2.22	35.00
硬脂酸镁	0.50	7.80
总计	100.0	1575.0

100. 如权利要求1至86中任一项所述的组合物、如权利要求87至98中任一项所述的制剂、或如权利要求99所述的片剂,其是包衣基质。

101. 一种制备如权利要求1至86中任一项所述的组合物、如权利要求87至98中任一项所述的制剂或如权利要求99所述的片剂的方法,所述方法包括:

掺合赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸以形成掺合物;以及
干式粒化所述掺合物。

102. 如权利要求101所述的方法,其中所述赛尼克韦罗或其盐是赛尼克韦罗甲磺酸盐。
103. 如权利要求101或102所述的方法,其进一步包括掺合一种或多种填充剂与所述赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸以形成掺合物。
104. 如权利要求101或102所述的方法,其中所述一种或多种填充剂选自微晶纤维素、磷酸氢钙、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、淀粉和碳酸钙。
105. 如权利要求101或102所述的方法,其中所述一种或多种填充剂是微晶纤维素。
106. 如权利要求101或102所述的方法,其进一步包括掺合一种或多种崩解剂与所述赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸以形成掺合物。
107. 如权利要求106所述的方法,其中所述一种或多种崩解剂选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠。
108. 如权利要求106所述的方法,其中所述一种或多种崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。
109. 如权利要求101或102所述的方法,其进一步包括掺合一种或多种润滑剂与所述赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸以形成掺合物。
110. 如权利要求109所述的方法,其中所述一种或多种润滑剂选自硬脂精、硬脂酸镁和硬脂酸。
111. 如权利要求109所述的方法,其中所述一种或多种润滑剂是硬脂酸镁。
112. 如权利要求101或102所述的方法,其进一步包括将干式粒化掺合物压制成片剂。
113. 如权利要求101或102所述的方法,其进一步包括用干式粒化掺合物填充胶囊。
114. 如权利要求101或102所述的方法,其进一步包括混合所述干式粒化掺合物与一种或多种颗粒外物质。
115. 如权利要求114所述的方法,其中所述一种或多种颗粒外物质是一种或多种其它药学活性剂。
116. 如权利要求115所述的方法,其中所述一种或多种其它药学活性剂是一种或多种其它抗逆转录病毒药物。
117. 如权利要求116所述的方法,其中所述一种或多种其它抗逆转录病毒药物选自CCR5受体拮抗剂、进入抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂、核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂和成熟抑制剂。
118. 如权利要求116或117所述的方法,其中所述一种或多种其它抗逆转录病毒药物选自马拉韦罗、拉米夫定、依法韦仑、雷特格韦、威维康、贝韦立马、 α 干扰素、齐多夫定、阿巴卡韦、洛匹那韦、利托那韦、替诺福韦、替诺福韦双特戊酯、恩曲他滨、埃替格韦、可比司他地瑞纳韦、阿扎那韦、利匹韦林和度鲁特韦。
119. 如权利要求116所述的方法,其中所述其它药学活性剂是拉米夫定。
120. 如权利要求116所述的方法,其中所述一种或多种其它药学活性剂是拉米夫定和依法韦仑。
121. 如权利要求115所述的方法,其中所述一种或多种其它药学活性剂是一种或多种免疫系统抑制剂。
122. 如权利要求115或121中任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它药学活性剂选自由以下组成的组:环孢霉素、他克莫司、泼尼松龙、氢化可的松、西罗莫司、依维莫司、硫唑嘌呤、霉酚酸、甲氨蝶呤、巴利昔单抗、达利珠单抗、利妥昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白和抗

淋巴细胞球蛋白。

123. 如权利要求115或121所述的方法,其中所述一种或多种其它药学活性剂选自自由他克莫司和甲氨蝶呤组成的组。

124. 如权利要求1至86中任一项所述的组合物、如权利要求87至98中任一项所述的制剂、如权利要求99所述的片剂、或通过如权利要求109至123中任一项所述的方法产生的组合物在制备用于治疗受试者的疾病、病状或病症的药物中的用途,其中所述疾病、病状或病症选自病毒性感染、肝炎、纤维化和移植物抗宿主疾病。

125. 如权利要求1至86中任一项所述的组合物、如权利要求87至98中任一项所述的制剂、如权利要求99所述的片剂、或通过如权利要求109至123中任一项所述的方法产生的组合物在制备用于治疗受试者的疾病、病状或病症的药物中的用途,其中所述疾病、病状或病症选自逆转录病毒性感染和肉瘤病毒。

126. 如权利要求1至86中任一项所述的组合物、如权利要求87至98中任一项所述的制剂、如权利要求99所述的片剂、或通过如权利要求109至123中任一项所述的方法产生的组合物在制备用于治疗受试者的疾病、病状或病症的药物中的用途,其中所述疾病、病状或病症是炎症。

127. 如权利要求124所述的用途,其中所述疾病、病状或病症是病毒性感染。

128. 如权利要求125所述的用途,其中所述疾病、病状或病症是逆转录病毒性感染。

129. 如权利要求124所述的用途,其中所述疾病、病状或病症是肝炎。

130. 如权利要求125所述的用途,其中所述疾病、病状或病症是人免疫缺陷病毒或肉瘤病毒。

131. 如权利要求125或130所述的用途,其中所述疾病、病状或病症是人免疫缺陷病毒。

132. 如权利要求124所述的用途,其中所述疾病、病症或病状是纤维化。

133. 如权利要求124所述的用途,其中所述疾病、病症或病状是移植物抗宿主疾病。

134. 如权利要求126所述的用途,其中所述疾病、病症或病状是糖尿病性炎症或心血管性炎症。

135. 如权利要求125所述的用途,其中所述疾病、病状或病症是人免疫缺陷病毒。

赛尼克韦罗组合物及其制备和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年5月15日提交的并且标题为“赛尼克韦罗组合物及其制备和使用方法 (CENICRIVIROC COMPOSITIONS AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME)”的美国临时申请号61/823,766的优先权权益,所述美国临时申请的内容据此出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0003] 背景

[0004] 领域

[0005] 本公开涉及含有赛尼克韦罗或其盐的药物组合物;其制备方法;以及它们治疗疾病或病状,特别是如人免疫缺陷病毒 (HIV) 的病毒的用途。

[0006] 背景

[0007] 赛尼克韦罗 (Cenicriviroc) 是 (S,E)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基) 苯基)-1-(2-甲基丙基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 亚磺酰基) 苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]吡啶-5-甲酰胺的通用名称,其化学结构显现于图1中。赛尼克韦罗是一种可有效对抗例如逆转录病毒(如人免疫缺陷病毒 (HIV)) 的病毒的弱碱性以及不良水溶性药物。然而,由于与已知赛尼克韦罗组合物相关的生物利用度和稳定性问题,赛尼克韦罗的临床使用可受限制。而且,当前赛尼克韦罗制剂不能在单一片剂中容纳每日剂量的赛尼克韦罗,因此受试者必须服用多片以获得足够治疗作用。因此,需要包含赛尼克韦罗的新型组合物和制剂以及制备和使用所述组合物和制剂的相关方法。本发明解决这些需要中的一些,并且提供其它相关优势。

[0008] 简要概述

[0009] 本公开尤其提供含有赛尼克韦罗作为单一活性剂或作为多种活性剂中的一个的药物组合物;其制备方法;以及它们治疗疾病或病状,特别是如人免疫缺陷病毒 (HIV) 的病毒的用途。在某些实施方案中,本发明组合物呈固体剂型。在某些实施方案中,本发明组合物是口服组合物。

[0010] 在一个实施方案中,提供赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸的组合物。在某些实施方案中,赛尼克韦罗或其盐是赛尼克韦罗甲磺酸盐。

[0011] 在其它实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐与反丁烯二酸的重量比是约7:10至约10:7,如约8:10至约10:8、约9:10至约10:9、或约95:100至约100:95。

[0012] 在其它实施方案中,反丁烯二酸以组合物的约15%至约40%,如约20%至约30%、或约25%重量的量存在。

[0013] 在其它实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐以组合物的约15%至约40%,如约20%至约30%、或约25%重量的量存在。

[0014] 在其它实施方案中,组合物包含一种或多种药学非活性成分,如药学上可接受的赋形剂,例如填充剂、崩解剂、润滑剂等。

[0015] 在其它实施方案中,组合物包含一种或多种填充剂。在更特定实施方案中,一种或

多种填充剂选自微晶纤维素、磷酸氢钙、纤维素、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、淀粉和碳酸钙。举例来说,在某些实施方案中,一种或多种填充剂是微晶纤维素。在特定实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,一种或多种填充剂与赛尼克韦罗或其盐的重量比是约25:10至约10:8,如约20:10至约10:10、或约15:10。在其它特定实施方案中,一种或多种填充剂以组合物的约25%至约55%,如约30%至约50%或约40%重量的量存在。

[0016] 在其它实施方案中,组合物进一步包含一种或多种崩解剂。在更特定实施方案中,一种或多种崩解剂选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠。举例来说,在某些实施方案中,一种或多种崩解剂是交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose sodium))。在特定实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,一种或多种崩解剂与赛尼克韦罗或其盐的重量比是约10:10至约30:100,如约25:100。在其它特定实施方案中,一种或多种崩解剂以组合物的约2%至约10%,如约4%至约8%、或约6%重量的量存在。

[0017] 在其它实施方案中,组合物进一步包含一种或多种润滑剂。在更特定实施方案中,一种或多种润滑剂选自硬脂精、硬脂酸镁和硬脂酸。举例来说,在某些实施方案中,一种或多种润滑剂是硬脂酸镁。在特定实施方案中,一种或多种润滑剂以组合物的约0.25%至约5%,如约0.75%至约3%、或约1.25%重量的量存在。

[0018] 在其它实施方案中,组合物进一步包含一种或多种抗粘剂,例如像滑石。在其它实施方案中,组合物进一步包含一种或多种流动助剂,例如像二氧化硅。

[0019] 在其它实施方案中,组合物大致上类似于表3a和表3b中所述的组合物。

[0020] 在其它实施方案中,组合物大致上类似于表3a的实施例2b的组合物。

[0021] 在其它实施方案中,通过涉及干式粒化的方法来产生任何以上提及的实施方案。举例来说,可通过涉及使赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸的掺合物干式粒化的方法来产生任何以上提及的实施方案。

[0022] 在其它实施方案中,当与干燥剂一起包装在容器,如密闭瓶构造,例如感应密封瓶中时,在约75%相对湿度下暴露于约40°C六周之后,任何以上提及的组合物具有至多约4重量%,如至多2重量%的水含量。

[0023] 在其它实施方案中,当与干燥剂一起包装在容器,如密闭瓶构造,例如感应密封瓶中时,在75%相对湿度下暴露于约40°C12周之后,任何以上提及的组合物具有至多约2.5%,如至多1.5%的总杂质和降解物水平。

[0024] 在其它实施方案中,任何以上提及的组合物赛尼克韦罗或其盐在口服施用之后具有与溶液中的赛尼克韦罗或其盐在口服施用之后的平均绝对生物利用度大致上类似的平均绝对生物利用度。在其它实施方案中,赛尼克韦罗或其盐具有约10%至约50%、约10%至约30%、约10%至约25%、约15%至约20%的平均绝对生物利用度,包括介于其之间的所有范围和子范围。在一特定实施方案中,赛尼克韦罗或其盐具有约15%至约20%的平均绝对生物利用度,包括介于其之间的所有范围和子范围。在一个实施方案中,赛尼克韦罗或其盐具有约13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%或27%的平均绝对生物利用度,包括介于其之间的所有范围和子范围。在一特定实施方案中,赛尼克韦罗或其盐具有约18%的平均绝对生物利用度。在一特定实施方案中,以上提及的生物利用度是针对任何以上提及的组合物赛尼克韦罗或其盐在哺乳动物中来说的。在

一特定实施方案中,哺乳动物是狗,如比格犬 (beagle dog)。

[0025] 在一个实施方案中,本发明提供一种包含约150mg赛尼克韦罗或其盐的药物组合物,其中在进食条件下向受试者施用所述组合物之后,所述组合物展现约7,000h*ng/ml至约11,000h*ng/ml,如约7,500h*ng/ml至约9,500h*ng/ml、或约8,000h*ng/ml至约9,000h*ng/ml的稳态AUC_{0-1ast}。在一个实施方案中,本发明提供一种包含约150mg赛尼克韦罗或其盐的药物组合物,其中在进食条件下向受试者施用所述组合物之后,所述组合物展现约500ng/ml至约750ng/ml,如约550ng/ml至约700ng/ml的稳态C_{max}。在一个实施方案中,本发明提供一种包含约150mg赛尼克韦罗或其盐的药物组合物,其中在进食条件下向受试者施用所述组合物之后,所述组合物展现约100ng/ml至约230ng/ml,如约130ng/ml至约200ng/ml的稳态C_{min}。

[0026] 在另一实施方案中,本发明提供一种包含约200mg赛尼克韦罗或其盐的药物组合物,其中在禁食条件下单剂施用所述组合物之后,所述组合物展现约13200h*ng/ml至约14200h*ng/ml的AUC_{0-1ast}以及约550ng/ml至约700ng/ml的C_{max}。

[0027] “禁食状态”或“禁食条件”包括例如人的受试者整夜尚未食用任何食物,如受试者从睡眠中醒来,但围绕就寝时间尚未进食或具有空腹。处于禁食状态的受试者(特别是人)也可为持续至少6小时,具体来说至少8小时,更具体来说至少10小时,并且甚至更具体来说至少12小时尚未食用除水以外的任何食物的受试者。“进食状态”或“进食条件”是指例如人的受试者食用标准餐食、高脂肪餐食、高卡路里餐食、稻米餐食、低卡路里餐食、低脂肪餐食、低碳水化合物餐食中的一种或多种,并且伴有或不伴有饮料或饮品,如咖啡、茶、水、果汁、苏打水等。进餐之前可为至少6、8或10小时禁食,例如10、11或12小时禁食,然而,除非另外规定,否则这个并非是要求的。

[0028] 在其它实施方案中,在口服施用之后,任何以上提及的组合物展现的赛尼克韦罗AUC_{0-1ast}是由参照固体制剂展现的赛尼克韦罗AUC_{0-1ast}的约175%或大于175%,如约200%或大于200%、或约225%或大于225%、或约250%或大于250%。在其它实施方案中,在口服施用之后,任何以上提及的组合物展现的赛尼克韦罗C_{max}比由参照固体制剂展现的赛尼克韦罗C_{max}高至少40%,如高至少50%或高至少55%。就参照固体制剂来说,其意指在制剂中包含赛尼克韦罗或其盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,但无酸增溶剂或pH调节剂的固体制剂。

[0029] 在其它实施方案中,任何以上提及的组合物进一步包含一种或多种其它药学活性剂。

[0030] 在更特定实施方案中,一种或多种其它药学活性剂是一种或多种选自以下的抗逆转录病毒药物:CCR5受体拮抗剂、进入抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂、核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂和成熟抑制剂。

[0031] 在其它更特定实施方案中,一种或多种其它药学活性剂选自马拉韦罗 (maraviroc)、拉米夫定 (lamivudine)、依法韦仑 (efavirenz)、雷特格韦 (raltegravir)、威维康 (vivecon)、贝韦立马 (bevirimat)、 α 干扰素、齐多夫定 (zidovudine)、阿巴卡韦 (abacavir)、洛匹那韦 (lopinavir)、利托那韦 (ritonavir)、替诺福韦 (tenofovir)、替诺福韦双特戊酯 (tenofovir disoproxil)、替诺福韦前药、恩曲他滨 (emtricitabine)、埃替格韦 (elvitegravir)、可比司他地瑞纳韦 (cobicistat darunavir)、阿扎那韦 (atazanavir)、

利匹韦林 (rilpivirine) 和度鲁特韦 (dolutegravir)。

[0032] 在其它更特定实施方案中,一种或多种其它药学活性剂包括一种或多种免疫系统抑制剂。在其它更特定实施方案中,一种或多种其它药学活性剂选自由以下组成的组:环孢霉素 (cyclosporine)、他克莫司 (tacrolimus)、泼尼松龙 (prednisolone)、氢化可的松 (hydrocortisone)、西罗莫司 (sirolimus)、依维莫司 (everolimus)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、霉酚酸 (mycophenolic acid)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、巴利昔单抗 (basiliximab)、达利珠单抗 (daclizumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、抗胸腺细胞球蛋白和抗淋巴细胞球蛋白。在其它特定实施方案中,一种或多种其它药学活性剂是他克莫司或甲氨蝶呤中的一种或多种。

[0033] 在一个实施方案中,提供一种包含赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和拉米夫定 (3TC) 的组合物。在某些实施方案中,赛尼克韦罗或其盐是赛尼克韦罗甲磺酸盐。在其它实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐与拉米夫定的重量比是约1:15至约1:1,如约1:12至约2:3;约1:12;约1:4;或约1:2。在其它实施方案中,拉米夫定以组合物的约25%至约65%,如约30%至约60%、约31.6%;约33.3%;约37.5%;约40.0%;约46.2%;或约60%重量的量存在。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约15.8%赛尼克韦罗或其盐和约31.6%拉米夫定。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约16.7%赛尼克韦罗或其盐和约33.3%拉米夫定。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约18.8%赛尼克韦罗或其盐和约37.5%拉米夫定。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约20%赛尼克韦罗或其盐和约40.0%拉米夫定。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约11.5%赛尼克韦罗或其盐和约46.2%拉米夫定。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约5%赛尼克韦罗或其盐和约60%拉米夫定。

[0034] 在其它实施方案中,含有赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和3TC的上述组合物可进一步包含一种或多种药学非活性成分,如药学上可接受的赋形剂,例如填充剂、崩解剂、润滑剂等。

[0035] 在其它实施方案中,含有赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和3TC的上述组合物可进一步包含一种或多种填充剂。在更特定实施方案中,一种或多种填充剂选自微晶纤维素、磷酸氢钙、纤维素、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、淀粉和碳酸钙。举例来说,在某些实施方案中,一种或多种填充剂是微晶纤维素。在特定实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,一种或多种填充剂与赛尼克韦罗或其盐的重量比是约5:1至约1:5,如约1:4至约1:5;或约2:3至约1:2;或约2:1至约4:3;或约5:1至约5:2。在其它特定实施方案中,一种或多种填充剂以组合物的约5%至约30%,如约5.8%;约6.6%;约12%;约20.5%;约22.2%;约23.4%;或约24.8%重量的量存在。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约15.8%赛尼克韦罗或其盐、约31.6%拉米夫定和24.8%一种或多种填充剂。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约16.7%赛尼克韦罗或其盐、约33.3%拉米夫定和23.4%一种或多种填充剂。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约

18.8%赛尼克韦罗或其盐、约37.5%拉米夫定和12.0%一种或多种填充剂。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约20%赛尼克韦罗或其盐、约40.0%拉米夫定和5.8%一种或多种填充剂。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约20%赛尼克韦罗或其盐、约40.0%拉米夫定和6.6%一种或多种填充剂。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约11.5%赛尼克韦罗或其盐、约46.2%拉米夫定和20.5%一种或多种填充剂。在另一实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,组合物包含约5%赛尼克韦罗或其盐、约60%拉米夫定和22.2%一种或多种填充剂。

[0036] 在其它实施方案中,含有赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和3TC的上述组合物可进一步包含一种或多种崩解剂。在更特定实施方案中,一种或多种崩解剂选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠。举例来说,在某些实施方案中,一种或多种崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在特定实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,一种或多种崩解剂与赛尼克韦罗或其盐的重量比是约1:4至约3:2,如约1:3;约2:5;约1:2;或约1:1。在其它特定实施方案中,一种或多种崩解剂以组合物的约3%至约9%重量的量存在。

[0037] 在其它实施方案中,含有赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和3TC的上述组合物可进一步包含一种或多种润滑剂。在更特定实施方案中,一种或多种润滑剂选自硬脂精、硬脂酸镁和硬脂酸。举例来说,在某些实施方案中,一种或多种润滑剂是硬脂酸镁。在特定实施方案中,一种或多种润滑剂以组合物的约0.5%至约4%,如约0.75%至约3%重量的量存在。在其它实施方案中,组合物进一步包含一种或多种抗粘剂,例如像滑石。在其它实施方案中,组合物进一步包含一种或多种流动助剂,例如像二氧化硅。

[0038] 在其它实施方案中,含有赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和3TC的上述组合物大致上类似于表18、19、20、21、22、23和24中所述的那些实施例。

[0039] 在其它实施方案中,当与干燥剂一起包装时,在约75%相对湿度下暴露于约40°C四周之后,任何含有赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和3TC的上述组合物具有至多约4重量%,如至多2重量%的水含量。

[0040] 在其它实施方案中,当与干燥剂一起包装时,在75%相对湿度下暴露于40°C9周之后,任何含有赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和3TC的上述组合物具有至多约4%,如至多2%的总杂质和降解物水平。

[0041] 在其它实施方案中,任何含有赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和3TC的上述组合物可进一步包含依法韦仑。在其它实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,赛尼克韦罗或其盐、拉米夫定和依法韦仑之间的重量比是约1:2:4。在其它实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,任何组合物包含约10.3%赛尼克韦罗或其盐、约18.2%拉米夫定和约36.4%依法韦仑。在其它实施方案中,以组合物的重量计并且基于游离赛尼克韦罗的重量,任何组合物包含约9.5%赛尼克韦罗或其盐、约19.1%拉米夫定和约38.1%依法韦仑。在其它实施方案中,任何组合物大致上类似于表28或29中所述的实施例。在其它实施方案中,当与干燥剂一起包装在容器,如密闭瓶,例如感应密封瓶中时,在约75%相对湿度下暴露于约40°C约四周之后,任何组合物具有至多约4.0重量%,如至多约2.0%的水含量。在其它实施方案中,当与干燥剂一起包装在容器,如密闭瓶,例如感应密封瓶中时,在约75%下暴露于约40°C9周之后,任何组合物具有至多约4.0%,如至多约2.0%的总杂质和

降解物水平。

[0042] 在一个实施方案中,本发明提供包含任一以上提及的组合物的药物制剂。在一个实施方案中,本发明提供包含赛尼克韦罗或其盐、拉米夫定(3TC)以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物制剂。在另一实施方案中,本发明提供包含赛尼克韦罗或其盐、依法韦仑(EFV)以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物制剂。在另一实施方案中,本发明提供包含赛尼克韦罗或其盐、3TC、EFV以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物制剂。在任何先前实施方案中,赛尼克韦罗或其盐是赛尼克韦罗甲磺酸盐。

[0043] 在药物制剂的一个实施方案中,组合物呈粒化物形式。在其它实施方案中,赛尼克韦罗或其盐存在于呈粒化物形式的药物组合物中。在一些实施方案中,粒化物可包含酸增溶剂,如反丁烯二酸。举例来说,在一个实施方案中,使赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸与适合赋形剂掺合并粒化以获得含有赛尼克韦罗或其盐的颗粒。可使含有赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸的颗粒与其它赋形剂组合以制备本发明的组合物。存在于赛尼克韦罗的颗粒内的组分被称为“颗粒内”组分,而在颗粒外部的组分被称为“颗粒外”组分。在一个实施方案中,“颗粒内”组分包括赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸;而“颗粒外”组分包括一种或多种药学活性剂,如3TC和/或EFV。在其它实施方案中,“颗粒内”组分包括赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和一种或多种药学活性剂,如3TC和/或EFV;而“颗粒外”组分包括一种或多种除赛尼克韦罗或其盐以外的药学活性剂,如3TC和/或EFV。在其它实施方案中,“颗粒内”组分包括赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和一种或多种药学活性剂,如3TC和/或EFV;而“颗粒外”组分不包括任何药学活性剂。

[0044] 在另一实施方案中,提供包含任何以上提及的实施方案的组合物的药物制剂。在其它实施方案中,制剂中的组合物被安置在胶囊中。在其它实施方案中,制剂的组合物被安置在药囊中。在其它实施方案中,制剂的组合物是片剂或片剂的组分。

[0045] 在其它实施方案中,制剂的组合物在多层片剂的一层或多层中。在其它实施方案中,制剂的组合物在单层片剂中。

[0046] 在多层片剂的一个实施方案中,组合物在包含单一核心和在所述单一核心的外部的层的双层片剂中。在双层片剂的一个实施方案中,赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸存在于核心中;而拉米夫定存在于在单一核心的外部的层中。在双层片剂的另一实施方案中,赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和拉米夫定存在于核心中,而依法韦仑存在于在单一核心的外部的层中。

[0047] 在其它实施方案中,以上提及的药物制剂中的任何组合物大致上类似于表3a、36、18、19、20、21、22、23、24、28或29中所述的实施例。在其它实施方案中,药物制剂呈含有大致上类似于表3a、36、18、19、20、21、22、23、24、28或29的组合物的组合物的口服剂型,如片剂。

[0048] 在其它实施方案中,任何以上提及的组合物、任何以上提及的药物制剂或任何以上提及的片剂是包衣基质。

[0049] 在另一实施方案中,提供用于制备任何以上提及的实施方案的方法。在其它实施方案中,所述方法包括掺合赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸以形成掺合物,以及干式粒化所述掺合物。在其它实施方案中,所述方法进一步包括掺合一种或多种填充剂与赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸以形成掺合物。在更特定实施方案中,一种或多种填充剂选自微晶纤维素、磷酸氢钙、纤维素、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、淀粉和碳酸钙。举例来说,在某

些实施方案中,一种或多种填充剂是微晶纤维素。在其它实施方案中,所述方法进一步包括掺合一种或多种崩解剂与赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸以形成掺合物。在更特定实施方案中,一种或多种崩解剂选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠。举例来说,在某些实施方案中,一种或多种崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在其它实施方案中,所述方法进一步包括掺合一种或多种润滑剂与赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸以形成掺合物。在更特定实施方案中,一种或多种润滑剂选自硬脂精、硬脂酸镁和硬脂酸。举例来说,在某些实施方案中,一种或多种润滑剂是硬脂酸镁。在其它实施方案中,所述方法进一步包括将干式粒化掺合物压制成片剂。在其它实施方案中,所述方法包括用干式粒化掺合物填充胶囊。

[0050] 在其它实施方案中,所述方法进一步包括混合干式粒化掺合物与一种或多种颗粒外物质。在更特定实施方案中,一种或多种颗粒外物质是一种或多种其它药学活性剂。在其它更特定实施方案中,一种或多种药学活性剂是一种或多种其它抗逆转录病毒药物。在其它更特定实施方案中,一种或多种其它抗逆转录病毒药物选自CCR5受体拮抗剂、进入抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂、核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂和成熟抑制剂。在其它更特定实施方案中,一种或多种其它抗逆转录病毒药物选自以下中的一种或多种:马拉韦罗、拉米夫定、依法韦仑、雷特格韦、威维康、贝韦立马、 α 干扰素、齐多夫定、阿巴卡韦、洛匹那韦、利托那韦、替诺福韦、替诺福韦双特戊酯、替诺福韦前药、恩曲他滨、埃替格韦、可比司他地瑞纳韦、阿扎那韦、利匹韦林和度鲁特韦。在其它更特定实施方案中,一种或多种其它药学活性剂包括一种或多种免疫系统抑制剂。在其它更特定实施方案中,一种或多种其它药学活性剂选自由以下组成的组:环孢霉素、他克莫司、泼尼松龙、氢化可的松、西罗莫司、依维莫司、硫唑嘌呤、霉酚酸、甲氨蝶呤、巴利昔单抗、达利珠单抗、利妥昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白和抗淋巴细胞球蛋白。在其它特定实施方案中,一种或多种其它药学活性剂是他克莫司或甲氨蝶呤中的一种或多种。

[0051] 在某些实施方案中,可连同赛尼克韦罗或其盐一起颗粒内添加一部分其它药学活性剂。

[0052] 在另一实施方案中,提供一种施用赛尼克韦罗或其盐的方法,其包括施用组合物、制剂、片剂或通过任何以上提及的实施方案的方法产生的组合物。在另一实施方案中,提供一种治疗疾病、病症或病状的方法,其包括施用治疗有效量的组合物、制剂、片剂或通过任何以上提及的实施方案产生的组合物。在其它实施方案中,疾病、病症或病状是病毒性感染。在其它实施方案中,病毒性感染是逆转录病毒性感染。在其它实施方案中,疾病、病状或病症是肝炎、人免疫缺陷病毒或肉瘤病毒。在某些实施方案中,疾病、病状或病症是人免疫缺陷病毒。在其它实施方案中,疾病、病症或病状是炎症。在其它实施方案中,疾病、病症或病状是移植物抗宿主疾病、糖尿病性炎症、心血管性炎症或纤维化。

[0053] 根据以下描述和实施例,本发明的其它实施方案将对本领域普通技术人员是明显的。

[0054] 附图简述

[0055] 图1是赛尼克韦罗的化学式。

[0056] 图2是比较混配成口服溶液的赛尼克韦罗甲磺酸盐在比格犬中的绝对生物利用度与通过湿式粒化制备,并且与各种酸增溶剂赋形剂混合的赛尼克韦罗甲磺酸盐的绝对生物

利用度的图。

[0057] 图3是当与干燥剂一起包装在感应密封瓶中时,在40℃和75%相对湿度下经受加速稳定性测试的不同赛尼克韦罗制剂的总杂质和降解物含量的图。

[0058] 图4显示在40℃和75%相对湿度下储存之后,赛尼克韦罗从片剂的溶出曲线。

[0059] 图5是不同赛尼克韦罗制剂的动态蒸汽吸附等温线。

[0060] 图6显示在比格犬中,在三种预处理状态下,赛尼克韦罗从不同制剂的吸收。

[0061] 图7和8分别显示实施例2a-2e的片剂的溶出曲线和崩解曲线。

[0062] 图9显示实施例2a-2e的片剂的比格犬绝对生物利用度。

[0063] 图10显示实施例14和15的研磨颗粒的可压性曲线。

[0064] 图11显示当使用不同辊压机压制时,实施例14的研磨颗粒的可压性曲线。

[0065] 图12显示实施例17、19和20的粉末掺合物的可压性曲线。

[0066] 图13显示在40℃/75%RH下储存4周之后,实施例28的片剂的溶出特征。图版A显示3TC的溶出曲线,图版B显示CVC的溶出曲线,并且图版C显示EFV的溶出曲线。

[0067] 图14显示在40℃/75%RH下储存4周之后,实施例29的片剂的溶出特征。图版A显示3TC的溶出曲线,图版B显示CVC的溶出曲线,并且图版C显示EFV的溶出曲线。

[0068] 详细描述

[0069] 除其中指示之外,所有术语都意图具有它们在本领域中的普通含义,并且在公开时如它们将已由普通技术人员所用加以使用。应了解在整篇本申请中,如“一(a/an)”和“所述(the)”的单数形式常为方便起见而加以使用,然而,除非另外规定,或除非上下文明确要求单独单数,否则这些单数形式意图涵盖复数。也应了解在本申请中提及的所有出版物、专利、书籍、期刊文章等都以引用的方式整体且出于所有目的在不与本公开不一致的程度上并入本文。

[0070] 定义:

[0071] “赛尼克韦罗”(也称为CVC)是指化合物(S,E)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-(2-甲基丙基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]吡啶-5-甲酰胺,其也具有化学名称8-[4-(2-丁氧基乙氧基)苯基]-1,2,3,4-四氢-1-(2-甲基丙基)-N-[4-[(S)-[(1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基]亚磺酰基]苯基]-1-苯并吡啶-5-甲酰胺。赛尼克韦罗也具有CAS登记号497223-25-3。在某些实施方案中,CVC形成酸加成盐,如甲烷磺酸的盐。在一个实施方案中,本发明组合物含有赛尼克韦罗甲磺酸盐。

[0072] “大致上类似”意指组合物或制剂在所述组合物或制剂的身份与量两方面均在极大程度上类似于参照组合物或制剂。

[0073] “约”意指具有足够接近于参照值以便与参照值具有相同或大致上相同性质的值。因此,视情形而定,“约”可意指例如±5%、±4%、±3%、±2%、±1%或±小于1%。

[0074] “药学上可接受”是指物质或方法可例如在向受试者施用方面用于医学或药理学中,包括出于兽医学目的。

[0075] “盐”和“药学上可接受的盐”包括酸加成盐与碱加成盐两者。“酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质,在生物学上或在其它方面并非不合需要,并且用无机酸和有机酸形成的那些盐。“碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质,在生物学上或在其它方面并非不合需要,并且由向游离酸添加无机碱或有机碱制备的那些盐。

[0076] “药物制剂”是指本公开的化合物和在本领域中被普遍接受用于向例如人的哺乳动物递送生物活性化合物的介质的制剂。所述介质包括其所有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。如本文所述的药物制剂可呈各种剂型，如口服剂型或固体剂型或两种剂型。在一些实施方案中，本发明药物制剂呈片剂或胶囊剂型。

[0077] “治疗”包括改善、缓和以及减轻疾病或病状的情况、或疾病或病状的症状的情况。因为许多疾病或病状的情况可在疾病或病状表现之前加以减轻，所以治疗也可包括防治。

[0078] “施用”包括任何施用模式，如口服、皮下、舌下、经粘膜、胃肠外、静脉内、动脉内、经颊、舌下、表面、经阴道、经直肠、经眼、经耳、经鼻、吸入和经皮。“施用”也可包括开具或填写用于包含特定化合物的剂型的处方。“施用”也可包括提供用以执行涉及特定化合物或包含所述化合物的剂型的方法的说明书。

[0079] “治疗有效量”意指活性物质的当向受试者施用以治疗疾病、病症或其它不合需要的医学病状时，足以具有关于那个疾病、病症或病状的有益作用的量。治疗有效量将视活性物质的化学身份和制剂形式、疾病或病状和它的严重性、以及待治疗的患者的年龄、重量和其它相关特征而变化。确定给定活性物质的治疗有效量属于本领域的普通技能，并且通常至多需要常规实验。

[0080] 如上所指示，本公开提供一种含有赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸的组合物，如固体组合物。赛尼克韦罗或其盐可为赛尼克韦罗甲磺酸盐。基于游离赛尼克韦罗的重量，赛尼克韦罗或其盐与反丁烯二酸之间的重量比可为约7:10至约10:7，如约8:10至约10:8、约9:10至约10:9、或约95:100至约100:95。反丁烯二酸可以组合物的约15%至约40%，如约20%至约30%、或约25%重量的量存在。基于游离赛尼克韦罗的重量，赛尼克韦罗或其盐可以组合物的约15%至约40%，如约20%至约30%、或约25%重量存在。

[0081] 组合物中的反丁烯二酸可充当增溶剂，并且向组合物赋予有益性质。举例来说，当相较于使用其它增溶剂（特别是柠檬酸、顺丁烯二酸和硫酸氢钠）的组合物时，反丁烯二酸可增加组合物的生物利用度。

[0082] 在一些情况下，包含赛尼克韦罗甲磺酸盐与反丁烯二酸的组合物的生物利用度可接近口服溶液的生物利用度。口服溶液的吸收不受药物溶出速率或程度损害。因此，药物从溶液的吸收仅受限于溶出的药物、身体和摄取的物质（如食物、饮料和其它药物）之间的相互作用。因此，接近或等于口服溶液的生物利用度的组合物可为特别合乎需要的。

[0083] 这个结果是惊人以及出乎意料的。如表1中所示，反丁烯二酸具有比其它酸慢得多的溶出时间。根据赋形剂应与活性药物成分同样快速溶出或比活性药物成分更快速溶出的理论，先前据信快速溶出性酸性赋形剂具有较高增溶力。若干期刊文章论证反丁烯二酸由于它的低溶出度和长久溶出时间而明确不应用于口服剂型中。因此，惊人的是反丁烯二酸的长久溶出时间与较高赛尼克韦罗生物利用度相关。

[0084] 通过使用保持在指定温度下的具有向上泵送四桨叶叶轮的Mettler Toledo混合室，在250rpm下向90mL纯化水中添加200mg酸来完成表1中所述的结果。通过聚焦光束反射测量(FBRM)来监测经受溶出的粒子的消失。通过审查个别2秒测量趋势以及历经10和30秒的平均趋势来分析数据。

[0085] 表1

酸	溶出时间 (秒)	
	25°C	37°C
己二酸	68	32
柠檬酸	6	< 2
[0086] 反丁烯二酸	312	152
顺丁烯二酸	4	< 2
硫酸氢钠	26	< 2
丁二酸	46	8
酒石酸	6	< 2

[0087] 在不受理论束缚下,反丁烯二酸的较长溶出时间可为有益的,因为在施用后,反丁烯二酸不与其它酸增溶剂同样快速溶出。因此,反丁烯二酸可比其它更可溶性酸增溶剂(如柠檬酸)持续更长时间在赛尼克韦罗或其盐周围提供酸性环境。

[0088] 除赛尼克韦罗和反丁烯二酸之外,组合物也可具有一种或多种其它成分,例如一种或多种填充剂、一种或多种崩解剂、或一种或多种润滑剂。其它成分也可存在,但应了解除非另外规定,否则不需要特定其它成分。

[0089] 当使用时,一种或多种填充剂可包括微晶纤维素、磷酸氢钙、纤维素、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、淀粉和碳酸钙中的至少一种。举例来说,一种或多种填充剂可为微晶纤维素。基于游离赛尼克韦罗的重量,一种或多种填充剂(如微晶纤维素)与赛尼克韦罗或其盐的重量比可为约25:10至约10:8,如约20:10至约10:10或约15:10。一种或多种填充剂(如微晶纤维素)可以组合物的约25%至约55%,如约30%至约50%、或约40%重量的量存在。

[0090] 当使用时,一种或多种崩解剂可包括交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠中的至少一种。举例来说,一种或多种崩解剂可为交联羧甲基纤维素钠。基于游离赛尼克韦罗的重量,一种或多种崩解剂(如交联羧甲基纤维素钠)与赛尼克韦罗或其盐的重量比可为约10:100至约30:100,如约25:100。一种或多种崩解剂可以组合物的约2%至约10%,如约4%至约8%、或约6%重量的量存在。

[0091] 当使用时,一种或多种润滑剂可包括滑石、二氧化硅、硬脂精、硬脂酸镁或硬脂酸中的至少一种。举例来说,一种或多种润滑剂可为硬脂酸镁。一种或多种润滑剂可以组合物的约0.25%至约5%,如约0.75%至约3%、或约1.25%重量的量存在。

[0092] 可使用的其它成分列于Remington:The Science and Practice of Pharmacy中,其据此出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0093] 组合物可呈各种形式。适于药物用途的形式的实例列于Remington:The Science and Practice of Pharmacy中,其据此出于所有目的以引用的方式整体并入本文。组合物可为例如粒化物、基质、片剂、或片剂的部分,如多层片剂的一层或多层。组合物可为粉末,其可被填充至胶囊、药囊、瓶、小瓶、安瓿等中。组合物可为一个或多个可向组合物施加的包衣层(如本领域中已知的药物包衣层)的基质。当组合物是粒化物时,平均粒径可为约75微米或大于75微米,如约300微米或大于300微米。

[0094] 可通过掺合赛尼克韦罗或其盐(如赛尼克韦罗甲磺酸盐)与反丁烯二酸以形成掺合物,以及干式粒化所述掺合物来制造组合物。示例性干式粒化方法包括辊压、预压和丸粒

化。必要时可通过如研磨的方法降低干式粒化组合物的尺寸。然而,应了解除非另外规定,否则不需要特定粒化、干式粒化或尺寸降低方法。以上讨论的填充剂、崩解剂、润滑剂和其它额外成分中的一种或多种也可被掺合在掺合物中。掺合物的各种组分的比率或量可与以上关于组合物讨论的那些相同。干式粒化掺合物可具有大于75微米,如大于300微米的平均粒径。

[0095] 干式粒化可产生不仅具有低水分水平,而且也不具有显著吸湿性,也就是说不从周围环境吸收大量额外水的组合物。举例来说,当与干燥剂一起包装时,在约75%相对湿度下暴露于约40℃约六周之后,组合物的水含量可为至多约4%、或至多约2%重量。

[0096] 在干式粒化之后,组合物可被配制成一种或多种制剂。举例来说,组合物可被填充至胶囊或药囊中。作为其它实例,干式粒化掺合物可例如通过压制被配制成基质、片剂、或单层或多层片剂的一层或多层,或通过本领域中已知的用于配制药物流合物的方法被进一步配制,所述方法如据此出于所有目的以引用的方式整体并入本文的Remington: The Science and Practice of Pharmacy中所述的那些。

[0097] 可使例如呈粒化物形式的组合物与其它粒化物或粉末混合,然而,例如出于计算各种组分的比率或相对量的目的,不与组合物的组分一起粒化的所述颗粒外物质不是组合物的一部分。然而,一种或多种包含呈粒化物形式的组合物以及其进一步包含颗粒外物质的制剂被涵盖为本文所述的实施方案的一部分。

[0098] 作为一实例,制剂可包括如本文所述的呈粒化物形式的组合物以及一种或多种颗粒外组分,如一种或多种其它药学活性剂。一种或多种其它药学活性剂可包括一种或多种抗逆转录病毒药物,如一种或多种CCR5受体拮抗剂、进入抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂、核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂和成熟抑制剂,例如马拉韦罗、拉米夫定、依法韦仑、雷特格韦、威维康、贝韦立马、 α 干扰素、齐多夫定、阿巴卡韦、洛匹那韦、利托那韦、替诺福韦、替诺福韦双特戊酯、替诺福韦前药、恩曲他滨、埃替格韦、可比司他地瑞纳韦、阿扎那韦、利匹韦林和度鲁特韦中的一种或多种。作为另一实例,一种或多种其它药学活性剂可包括一种或多种免疫系统抑制剂,如环孢霉素、他克莫司、泼尼松龙、氢化可的松、西罗莫司、依维莫司、硫唑嘌呤、霉酚酸、甲氨蝶呤、巴利昔单抗、达利珠单抗、利妥昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白和抗淋巴细胞球蛋白中的一种或多种,例如他克莫司或甲氨蝶呤。

[0099] 举例来说,可使如本文所述的组合物与一种或多种其它药学活性剂以及任选一种或多种赋形剂掺合,接着压制成整体固定剂量组合片剂。作为另一实例,可通过使用本领域中已知适于那个目的的制片设备使如本文所述的组合物和包含另一药学活性剂的第二组合物形成多层片剂。

[0100] 用于HIV的当前治疗指导方针优选固定剂量组合(FDC)单一片剂。FDC产品的主要优势是给药方便和简单,此导致患者顺应性增加以及临床结果改进。用于HIV治疗的FDC产品属于三个种类:(1)骨架制剂,其中2种药剂被共同配制成单一片剂,例如特鲁瓦达(Truvada)(恩曲他滨/替诺福韦双特戊酯反丁烯二酸盐)和依匹兹康(Epizcom)(阿巴卡韦/拉米夫定);(2)加强蛋白酶单一片剂产品,如克力芝(Kaletra)(洛匹那韦/利托那韦);(3)在单一片剂中含有完整治疗方案,每日服用一次的单一片剂方案(STR)产品,如阿曲普拉(Atripla)(依法韦仑/恩曲他滨/替诺福韦双特戊酯反丁烯二酸盐)、考普勒拉(Complera)

(恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦双特戊酯反丁烯二酸盐)和斯曲比德(Stribild)(埃替格韦/可比司他/恩曲他滨/替诺福韦双特戊酯反丁烯二酸盐)。

[0101] 在一个实施方案中,本发明提供一种包含与拉米夫定(3TC)组合的赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸的组合物。在另一实施方案中,本发明提供一种包含与依法韦仑(EFV)组合的赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸的组合物。在另一实施方案中,本发明提供一种包含与3TC和EFV组合的赛尼克韦罗或其盐和反丁烯二酸的组合物。在某些实施方案中,根据本发明制备的含有赛尼克韦罗、3TC和/或EFV的组合产品有效作为用于治疗病毒性感染,具体来说HIV感染的单一片剂方案。

[0102] 在一个实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,组合制剂中赛尼克韦罗与3TC的剂量强度比是约1:2至约1:12,如约1:2、1:4、1:10或1:12,包括介于其之间的所有范围和子范围。举例来说,包含赛尼克韦罗或它的盐以及3TC的单一片剂可包含25mg剂量强度的赛尼克韦罗游离碱和300mg 3TC,由此提供剂量强度比1:12。或者,包含赛尼克韦罗或它的盐以及3TC的单一片剂可包含150mg剂量强度的赛尼克韦罗游离碱和300mg 3TC,由此提供剂量强度比1:2。

[0103] 在一个实施方案中,基于游离赛尼克韦罗的重量,组合制剂中赛尼克韦罗与EFV的剂量强度比是约1:2至约1:12,如约1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:8、1:10或1:12,包括介于其之间的所有范围和子范围。举例来说,包含赛尼克韦罗或它的盐以及EFV的单一片剂可包含150mg剂量强度的赛尼克韦罗游离碱和600mg EFV,由此提供剂量强度比1:4。或者,包含赛尼克韦罗或它的盐以及EFV的单一片剂可包含120mg剂量强度的赛尼克韦罗游离碱和600mg EFV,由此提供剂量强度比1:2。

[0104] 本发明也提供制备包含赛尼克韦罗、3TC和/或EFV的组合制剂的方法。在一个实施方案中,制备组合制剂的方法包括掺合赛尼克韦罗或其盐、反丁烯二酸和其它药物赋形剂以形成掺合物,干式粒化所述掺合物以获得赛尼克韦罗颗粒,掺合所述赛尼克韦罗颗粒与3TC和/或EFV以及适合赋形剂,以及将所得混合物压制成片剂以获得组合产品。也就是说,在这个实施方案中,其它活性剂存在于颗粒外。在替代性实施方案中,一部分或整个量的其它活性剂可存在于颗粒内。在另一实施方案中,可以双层片剂形式制备包含赛尼克韦罗、3TC和EFV的组合产品,其中一个层包含赛尼克韦罗和3TC,而另一层包含EFV。在双层片剂的一个实施方案中,赛尼克韦罗存在于颗粒内,而3TC存在于颗粒外。

实施例

[0105] 实施例1

[0106] 通过以下方式来制备除酸增溶剂的身份之外是相同的一系列赛尼克韦罗甲磺酸盐组合物:在Key 1L滚筒粒化机中湿式粒化,随后盘式干燥,筛分,混合以及在Carver压片机上压制成片剂。制剂的组成显示于表2中。

[0107] 表2

组分	单位配方 (mg/单位)			
	实施例 1a 柠檬酸	实施例 1b 反丁烯二酸	实施例 1c 顺丁烯二酸	实施例 1d 硫酸氢钠
[0108] 赛尼克韦罗甲磺酸盐	28.45	28.45	28.45	28.45
甘露糖醇	7.88	7.88	7.88	7.88
羟丙基纤维素	2.62	2.62	2.62	2.62
交联羧甲基纤维素钠	1.75	1.75	1.75	1.75

柠檬酸	43.75	-	-	-
反丁烯二酸	-	43.75	-	-
顺丁烯二酸	-	-	43.75	-
[0109] 硫酸氢钠	-	-	-	43.75
二氧化硅	0.43	0.43	0.43	0.43
硬脂酸镁	0.88	0.88	0.88	0.88
总计	87.5	87.5	87.5	87.5

[0110] 向比格犬施用片剂。也施用口服溶液作为对照。确定制剂以及口服溶液的绝对生物利用度,并且显示于图2中。结果显示赛尼克韦罗甲磺酸盐连同反丁烯二酸一起比任何其它测试增溶剂都具有显著更高的生物利用度。

[0111] 实施例2a-2e

[0112] 掺合赛尼克韦罗甲磺酸盐、反丁烯二酸、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮(当使用时)和硬脂酸镁,干式粒化,研磨,与颗粒外微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合,并且压制成片剂。在实施例2c中,不使反丁烯二酸与赛尼克韦罗甲磺酸盐和其它赋形剂一起粒化;相反,使它与颗粒外微晶纤维素掺合,并且使该掺合物与干式粒化物掺合,随后压制成片剂。在实施例2a中,39.00mg交联羧甲基纤维素钠是干式粒化物的一部分;使其余部分与颗粒外微晶纤维素掺合,并且使该掺合物与干式粒化物掺合,随后压制成片剂。所有片剂都具有大于10kP的硬度以及小于0.8%w/w的脆碎度。片剂具有表3a中所示的组成。

[0113] 表3a

组分	单位配方 (mg/单位)				
	实施例 2a	实施例 2b	实施例 2c	实施例 2d	实施例 2e
[0114] 赛尼克韦罗甲磺酸盐	170.69 ^a	170.69 ^a	170.69 ^a	170.69 ^a	170.69 ^a
反丁烯二酸	160.00	160.00	160.00 ^b	160.00	80.00
微晶纤维素	252.68	272.18	272.18	272.18	66.35
交联聚乙烯吡咯烷酮	-	-	-	19.50	-

[0115]	交联羧甲基纤维素钠	58.50	39.00	39.00	19.50	20.70
	硬脂酸镁	8.13	8.13	8.13	8.13	2.55
	总计	650.0	650.0	650.0	650.0	340.0

[0116] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0117] b. 添加在粉末掺合物的颗粒外部分中。

[0118] 实施例2b的组分的浓度百分比 (w/w) 和每片质量显示于表3b中。

[0119] 表3b

[0120]

组分	浓度 (%w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	26.26	170.69 ^a
反丁烯二酸	24.62	160.00
微晶纤维素	41.87	272.18
交联羧甲基纤维素钠	6.00	39.00
硬脂酸镁	1.25	8.13
总计	100.0	650.0

[0121] ^a等效于150mg赛尼克韦罗游离碱

[0122] 实施例3

[0123] 掺合赛尼克韦罗甲磺酸盐、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁，干式粒化，干燥，研磨，与颗粒外微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、反丁烯二酸、胶体二氧化硅和硬脂酸镁掺合，并且压制成具有大于10kP的硬度和小于0.8%w/w的脆碎度的片剂。所得片剂具有表4中所示的组成。

[0124] 表4

[0125]

组分	浓度 (%w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	26.26	28.45 ^a
反丁烯二酸	24.62	26.67
微晶纤维素	41.87	45.36
交联羧甲基纤维素钠	6.00	39.00

[0126]

硬脂酸镁	1.25	1.35
总计	100.0	108.3

[0127] ^a等效于25mg赛尼克韦罗游离碱

[0128] 值得注意的是，表4的制剂与表3b的制剂具有相同组分比率，并且不同之处仅在于用于各片的组分的总量。因此，表3b显示具有150mg赛尼克韦罗(以游离碱计)的片剂，而表4显示具有25mg赛尼克韦罗(以游离碱计)的与表3b中所示的实施例2b的150mg片剂具有相同组分比率的片剂。

[0129] 实施例4-参照

[0130] 如下制备表5的基于柠檬酸的制剂。掺合赛尼克韦罗、羟丙基纤维素、甘露糖醇和

交联羧甲基纤维素钠,湿式粒化,干燥,研磨,并且与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、柠檬酸、胶体二氧化硅、滑石和硬脂酸镁掺合。将所得掺合物压制成具有大于10kP的硬度和小于0.8%w/w的脆碎度的片剂。用羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇8000、二氧化钛和氧化铁黄包衣片剂。由此产生的包衣片剂大致上与美国专利申请公布号2008/031942中公开的那些相同(参见例如表3)。

[0131] 表5

[0132]

组分	mg/片	%w/w
赛尼克韦罗甲磺酸盐	28.91	4.68
甘露糖醇	341.09	56.85
微晶纤维素	80.00	12.94
胶体二氧化硅	12.00	2.00
无水柠檬酸	75.00	12.14
羟丙基纤维素	12.00	1.94
交联羧甲基纤维素钠	30.00	4.85
滑石	12.00	1.94
硬脂酸镁	9.00	1.46
羟丙基甲基纤维素	11.71	1.89
聚乙二醇8000	2.69	0.44
二氧化钛	3.03	0.49
氧化铁黄	0.57	0.09

[0133] 实施例5-参照

[0134] 实施例5a:

[0135] 将赛尼克韦罗和乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素溶解于甲醇中,并且喷雾干燥成以重量计(基于赛尼克韦罗游离碱的重量)含有25%赛尼克韦罗的细粉。使粉末与胶体二氧化硅、微晶纤维素、甘露糖醇、月桂基硫酸钠、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合。将掺合物压制成具有大于10kP的硬度和小于0.8%w/w的脆碎度的片剂。片剂的最终组成显示于表6a中。

[0136] 表6a

组分	重量%	质量 (mg)
赛尼克韦罗 (呈甲磺酸盐形式)	8.33	50.00
乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素	25.00	150.00
月桂基硫酸钠	2.00	12.00
交联羧甲基纤维素钠	6.00	36.00
微晶纤维素	27.83	167.00
甘露糖醇	27.83	167.00
胶体二氧化硅	1.00	6.00
硬脂酸镁	2.00	12.00
总计	100.0	600.0

[0138] 实施例5b: 实施例5a的薄膜包衣组合物

[0139] 将赛尼克韦罗和乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素溶解于甲醇中, 并且喷雾干燥成含有25% CVC母体重量的细粉。使粉末与胶体二氧化硅、微晶纤维素、甘露糖醇、月桂基硫酸钠、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合。将掺合物压制成具有大于10kP的硬度和小于0.8%w/w的脆碎度的片剂。片剂接着用Opadry Yellow 21K120001 (Colorcon) 进行薄膜包衣以获得3.5%的理论重量增加。片剂的最终组成显示于表6b中。

[0140] 表6b

组分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗 (呈甲磺酸盐形式)	8.33	50.00
乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素	25.00	150.00
月桂基硫酸钠	2.00	12.00
交联羧甲基纤维素钠	6.00	36.00
微晶纤维素	27.83	167.00
甘露糖醇	27.83	167.00
胶体二氧化硅	1.00	6.00
硬脂酸镁	2.00	12.00
总计	100.0	600.0 ^a
Opadry Yellow 21K120001 ^b	3.5 ^c	21.0 ^c

[0142] a. 调整片剂重量以应用于调整纯度和甲磺酸盐校正因数的重量增加。

[0143] b. Opadry II Yellow 21K12001 (Colorcon) 含有乙基纤维素; 羟丙基甲基纤维素, USP; 三乙酸甘油酯; 二氧化钛, USP; 氧化铁黄。

[0144] c. 薄膜包衣重量是在片剂核心上理论重量增加3.5%w/w。

[0145] 实施例6

[0146] 将实施例3的片剂在比格犬中的绝对生物利用度与实施例4和5的片剂、以及赛尼克韦罗甲磺酸盐口服溶液与含有赛尼克韦罗甲磺酸盐粉末的明胶胶囊两者的绝对生物利

用度进行比较。结果显示于表7中。

[0147] 表7

[0148]

组分	绝对生物利用度(%)
口服溶液	25.8
含粉末的胶囊	6.4
实施例3	26.6
实施例4	21.1

[0149]

实施例5	12.4
------	------

[0150] 这个实施例证明具有反丁烯二酸的干式粒化片剂(实施例3)中的赛尼克韦罗的生物利用度大致上类似于口服溶液的生物利用度,并且显著高于具有柠檬酸的湿式粒化片剂(实施例4)中的赛尼克韦罗的生物利用度,并且超过具有含HPMC-AS的喷雾干燥分散体中的非晶形赛尼克韦罗的片剂(实施例5)中的赛尼克韦罗的生物利用度的两倍。这些结果是惊人的,因为没有理由怀疑结晶API的干式粒化提供超过湿式粒化和非晶形喷雾干燥分散体的显著生物利用度增加。这尤其是如此,因为非晶形喷雾干燥分散体常用于增加水溶性不良药物的生物利用度。这些结果也是惊人的,因为反丁烯二酸比柠檬酸具有更缓慢溶出时间,并且在酸相对于赛尼克韦罗API的较低质量比(3:1(针对柠檬酸:API)对1.06:1(反丁烯二酸:API))下使用。因此,反丁烯二酸是比柠檬酸更有效的赛尼克韦罗增溶剂的研究结果是惊人以及出乎意料的。

[0151] 实施例7

[0152] 通过在40℃下使实施例2b、1b、4和5各自的片剂暴露于75%相对湿度的环境来将实施例2b的片剂在加速稳定性测试下的稳定性与实施例1b、4和5的片剂的稳定性进行比较。在研究期间,所有片剂都与干燥剂一起包装在感应密封瓶中。如图3中所示,实施例2b的片剂比其它湿式粒化片剂惊人地稳定得多,并且具有与喷雾干燥分散体片剂的稳定性类似的稳定性。实施例2b的片剂与实施例4的片剂之间的这个稳定性差异是特别惊人的,因为两者之间的唯一显著差异是制备制剂的方法(干式粒化对湿式粒化)。这些结果也是惊人的,因为先前未知粒化方法可对赛尼克韦罗生物利用度与片剂稳定性两者具有影响。

[0153] 实施例8

[0154] 通过在40℃下使片剂暴露于75%相对湿度的环境六周来测试实施例2b的片剂在加速稳定性测试下的稳定性。在研究期间,所有片剂都与干燥剂一起包装在感应密封瓶中。测试片剂的水含量、强度和总杂质。结果显示于表8中,所述表8显示片剂在这些条件下极其稳定。

[0155] 表8

[0156]

时间(周)	水含量(%)	强度(%)	总杂质(%)
0	1.5	99.1	1.2
2	1.4	99.2	1.1
4	1.4	98.0	1.0

6	1.4	98.6	1.0
---	-----	------	-----

[0157] 也在上述条件下储存之后测试实施例3、4和5的片剂的赛尼克韦罗的溶出曲线。结果显现在图4中,所述图4显示实施例4的湿式粒化含柠檬酸片剂比实施例3的干式粒化含反丁烯二酸片剂和实施例5的喷雾干燥分散体片剂的稳定性低得多。

[0158] 实施例9

[0159] 在25℃下的动态蒸汽吸附等温线与实施例2b和4的片剂的稳定性以及赛尼克韦罗甲磺酸盐的稳定性相关联。在5%间隔下从0%相对湿度至90%相对湿度进行吸附。在各间隔下,使各样品平衡不少于10分钟并且不长于30分钟。当质量增加速率不超过每分钟0.03%w/w时或在30分钟之后(以更短暂的那一个为准),终止平衡。显现在图5中的结果显示实施例2b的片剂比实施例4的那些显著更稳定。这个结果与实施例2b的吸湿性显著小于实施例4一致。相较于实施例2b,实施例4的吸湿性增加可与可移动水含量较高相关,可移动水含量较高可转而导致实施例4的部分胶凝以及后续稳定性降低。

[0160] 实施例10

[0161] 将实施例3的片剂在比格犬(n=5)中不同胃状态下的生物利用度与实施例5和含赛尼克韦罗甲磺酸盐粉末的明胶胶囊的生物利用度进行比较。在其各自改变胃pH的不同预处理状态下测试生物利用度。具体来说,五肽胃泌素预处理提供最低pH,不处理提供中等pH,并且法莫替丁(famotidine)处理提供最高pH。五肽胃泌素是一种刺激胃酸产生,由此降低胃pH的合成多肽。

[0162] 显现在图6中的结果显示实施例3的片剂在所有测试条件下都具有较高生物利用度。实施例3的生物利用度在五肽胃泌素处理狗与未处理狗之间的变化较小,而实施例5显示相较于在五肽胃泌素处理狗(最低胃pH)中的生物利用度,在禁食非处理狗(中等胃pH)中的生物利用度显著损失。用法莫替丁(一种抑制胃酸性,并且升高胃pH的H₂受体激动剂)预处理使所有样品的生物利用度都降低,然而,实施例3的降低比实施例5的降低小得多。

[0163] 这些结果证明具有反丁烯二酸的干式粒化赛尼克韦罗组合物的另一出乎意料益处。具体来说,当跨越全范围潜在人胃pH条件施用,所述制剂的药物动力学不与实施例5的喷雾干燥分散体制剂同样变化那么多。这个结果是出乎意料以及惊人的,因为如阿扎那韦的其它弱碱性抗逆转录病毒药物的生物利用度受胃pH极大影响。对于所述药物,可由疾病或医学病状(如无盐酸患者)或因共同施用药物(如抗酸剂、质子泵抑制剂或H₂受体激动剂)引起的胃pH变化可使生物利用度降低至亚治疗水平。显示实施例3的干式粒化、基于反丁烯二酸的赛尼克韦罗甲磺酸盐制剂的生物利用度随胃pH变化而变化的倾向性较小的这些结果显示实施例3是可用于具有或可能具有变化胃pH水平的患者中的更稳固制剂。

[0164] 实施例11

[0165] 使用USP 2型器具在50rpm桨叶速度下在具有0.1% (w/w) CTAB的0.1N HCl中测量实施例2a-2e的制剂的溶出曲线。结果显示于图7中。使用FBRM测量实施例2a-2e的制剂的崩解曲线。这些结果显示于图8中。总之,图7和8显示可获得含有赛尼克韦罗甲磺酸盐和反丁烯二酸的具有不同溶出曲线的组合物和制剂。

[0166] 也获得样品2a-2e在比格犬(n=5)中的绝对生物利用度,并且结果显示于图9中。结果显示尽管绝对生物利用度可视制剂而变化,但获得所有样品的高生物利用度。

[0167] 实施例12

[0168] 在这个研究中,实施例2的片剂用可用商购获得的薄膜包衣制剂包衣,并且在加速条件(40°C/75%RH)下测试薄膜包衣片剂的稳定性。

[0169] 薄膜包衣步骤通常用于口味掩蔽或建立预期商业制剂的独特商业外观的目的。实施例2的片剂用三种薄膜包衣制剂包衣,各制剂含有不同基质聚合物系统。具体来说,含有羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙基甲基纤维素)的Opadry II White 57U18539、含有聚乙二醇(PEG)和部分水解的聚乙烯醇(PVA)的Opadry II White 85F18422(Colorcon)、以及含有甲基丙烯酸共聚物的Opadry II White200F280000用于包衣片剂。

[0170] 通过在穿孔包衣盘中将包衣制剂的水性混悬液喷雾于片剂表面上来包衣片剂。所述盘用温热加工空气连续循环,所述空气提供对流传热以使水从片剂表面蒸发,从而留下以薄膜层形式沉积在片剂表面上的包衣制剂。用以上提及的聚合物包衣的片剂组合物显示于下表9-11中。对薄膜包衣片剂的表面的分析概述于表12中。

[0171] 实施例12a-表9(HPMC包衣的CVC单剂)

[0172]

组分	浓度(%w/w)	每片质量(mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	26.26	170.69 ^a
反丁烯二酸	24.62	160.00
微晶纤维素	41.87	272.18
交联羧甲基纤维素钠	6.00	39.00
硬脂酸镁	1.25	8.13

[0173]

总计	100.0	650.0
Opadry II White 57U18539 ^b	4.0 ^c	26.0 ^c

[0174] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0175] b. Opadry II White 57U18539含有羟丙基甲基纤维素,USP;麦芽糖糊精,NF;中链甘油三酯,NF;聚糊精,NF;滑石,USP;二氧化钛,USP。

[0176] c. 薄膜包衣重量是在片剂核心上理论重量增加4.0%w/w。

[0177] 实施例12b-表10(PEG/PVA包衣的CVC单剂)

[0178]

组分	浓度(%w/w)	每片质量(mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	26.26	170.69 ^a
反丁烯二酸	24.62	160.00
微晶纤维素	41.87	272.18
交联羧甲基纤维素钠	6.00	39.00
硬脂酸镁	1.25	8.13
总计	100.0	650.0
Opadry II White 85F18422 ^b	4.0 ^c	26.0 ^c

[0179] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0180] b. Opadry II White 85F18422(Colorcon)含有聚乙二醇3350,NF;部分水解的聚乙烯醇,USP;滑石,USP;二氧化钛,USP。

[0181] c. 薄膜包衣重量是在片剂核心上理论重量增加4.0%w/w。

[0182] 实施例12c-表11 (甲基丙烯酸酯包衣的CVC单剂)

组分	浓度 (% w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	26.26	170.69 ^a
反丁烯二酸	24.62	160.00
微晶纤维素	41.87	272.18
交联羧甲基纤维素钠	6.00	39.00
硬脂酸镁	1.25	8.13
总计	100.0	650.0

[0184] Opadry II White 200F280000 ^b	4.0 ^c	26.0 ^c
--	------------------	-------------------

[0185] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0186] b. Opadry II White 200F280000 (Colorcon) 含有C型甲基丙烯酸共聚物, USP; 聚乙二醇3350, NF; 部分水解的聚乙烯醇, USP; 碳酸氢钠, USP; 滑石, USP; 二氧化钛, USP。

[0187] c. 薄膜包衣重量是在片剂核心上理论重量增加4.0%w/w。

[0188] 对薄膜包衣片剂的表面的分析概述于下表12中。因为用Opadry II White 200F28000包衣 (实施例12c的片剂, 表11) 未显示均一覆盖, 所以不测试实施例12c的片剂的稳定性。实施例12a和12b的包衣显示可接受的覆盖以及与片剂表面的良好粘附。

[0189] 表12-薄膜包衣的表面分析

样品	薄膜包衣分析
实施例 1	平滑、均一薄膜包衣; 完全覆盖
实施例 2	平滑、均一薄膜包衣; 完全覆盖
实施例 3	不完全薄膜包衣覆盖; 有薄膜包衣拉毛的迹象; 表面缺陷; 黄色片剂核心透视缺陷 (归因于 CVC 活性成分的黄色)

[0191] 在40℃下暴露于75%相对湿度的环境之后, 将实施例12a和12b的薄膜包衣片剂的稳定性与实施例2的未包衣片剂的稳定性进行比较。在研究期间, 所有片剂都与干燥剂一起包装在感应密封瓶中。稳定性测试的结果显示于表13中。

[0192] 表13

时间 (周)	实施例 2 (未包衣) 总 CVC 杂质 (%)	实施例 12a (包衣) 总 CVC 杂质 (%)	实施例 12b (包衣) 总 CVC 杂质 (%)
0	1.2	1.0	1.0
2	1.1	ND	ND
4	ND	1.0	1.3
6	1.0	ND	ND

[0194] N/D-未测出

[0195] 如表13中所示, 实施例12a和12b的片剂显示与实施例2的未包衣片剂的稳定性概况类似的可接受稳定性概况, 其中不实质性形成杂质或降解物。这些结果是有前途的, 因为

先前实验已显示在水性环境存在下加工赛尼克韦罗片剂对片剂的化学和物理稳定性具有有害影响。

[0196] **实施例13**

[0197] 在这个研究中,在人临床试验中评估实施例2b(显示于表3b中)、实施例3(显示于表4中)和实施例5b(显示于表6b中)的组合物的药物动力学(PK)概况。实施例5b的组合物用作参照。

[0198] 使用实施例5b的组合物进行2b期概念验证研究(“研究202”)以建立随早餐一起服用的200mg推荐赛尼克韦罗剂量的PK概况。在研究202中,每天一次持续连续10天向患者施用200mg剂量的实施例5b的组合物。因为实施例5b的制剂是50mg片剂,所以需要患者每次服用4片以施用200mg剂量。

[0199] 在研究110中,评估实施例2b的组合物的多次剂量方案。在这个研究中,每天一次持续连续10天随早餐一起向患者施用150mg剂量的实施例2b的组合物。每次,患者食用单片实施例2b的含有150mg剂量的组合物。

[0200] 在研究111中,评估恰好在就寝时间之前或在就寝时空腹施用的200mg单次剂量方案的PK概况。通过食用一片实施例2b(150mg剂量)和两片实施例3(25mg剂量/片)来施用200mg剂量。施用三片以提供200mg剂量仅基于实施例2b和3的片剂的可用度,而非由于关于根据本发明制备200mg赛尼克韦罗片剂的任何限制。

[0201] 在以上研究中获得的PK概况概述于下表14中。

[0202] 表14

参数	研究 202 实施例 5b 200 mg CVC (DP6) 多次 剂量 ^a (参照)	研究 110 实施例 2b 150 mg CVC (DP7) 多次 剂量	研究 111 实施例 2b 和 3 200 mg CVC (DP7) 单 次剂量
AUC _{0-last}	5274 (2369)	8568 (3491)	13732 (3418)
C _{max}	406 (181)	620 (220)	624 (159)
C _{min}	103 (59)	174 (77)	-

[0204] ^a基于2b期数据,随早餐一起在200mg下服用的DP6实现有效临床使用CVC治疗HIV-1感染的暴露量。

[0205] 以上数据显示在其中施用本发明组合物的研究110中获得的AUC值比在其中施用参照组合物的研究202中获得的AUC值高1.6倍。因此,在稳态条件(表征为历经10天的多次剂量暴露量)下,随早餐一起以本发明组合物形式施用150mg赛尼克韦罗比随早餐一起以参照组合物形式施用200mg赛尼克韦罗导致更高赛尼克韦罗生物利用度。这个数据证明其中微环境包含酸,并且因此pH被调节的本发明CVC组合物具有比喷雾干燥分散体制剂优越的生物利用度。因此,本发明组合物使得有可能每天每名患者使用较低量的CVC,由此降低药物成本。使用较低量的CVC也降低片剂尺寸,并且改进吞咽容易性。对较低量的CVC的需要也使得有可能在单一片剂中组合CVC与其它抗逆转录病毒剂。

[0206] 进行研究111以在就寝时间时或在就寝时间之前即刻施用本发明组合物后评估PK参数。对于HIV的治疗,两种或更多种活性剂的组合是优选超过单一活性剂的。举例来说,依

法韦仑 (EFV) 和拉米夫定 (3TC) 彼此组合或与用于治疗HIV的其它活性剂组合使用。推荐含EFV组合物优选在就寝时间时或围绕就寝时间空腹服用。这是因为EFV的PK概况受胃的食物含量的影响,并且施用EFV伴有主要在最高血浆浓度时间 (T_{max}) 周围而经受的副作用,如CNS毒性 (例如眩晕)。就寝时间给药优选用于管理EFV施用的这些方面。如果赛尼克韦罗将与EFV共同施用或共同配制,那么重要的是当在就寝时间时空腹服用时,施用赛尼克韦罗实现所需暴露水平。此外,EFV是P450 (具体来说CYP3A4酶) 的代谢诱导剂。CYP3A4的活性较高会导致CVC快速代谢,并且因此降低CVC的吸收。因此,如果赛尼克韦罗将与EFV组合围绕就寝时间空腹施用,那么据估计较高量的CVC将为提供较高暴露水平以补偿EFV对CVC的代谢影响所必需。

[0207] 已使用随早餐一起施用的呈喷雾干燥分散体形式的含有200mg赛尼克韦罗的参照制剂,在研究202中确定推荐用于治疗HIV的赛尼克韦罗暴露水平 (参见表14)。基于不同赛尼克韦罗制剂的各种其它临床试验已确定由于CVC的长久半衰期花费超过一个给药间隔来积累直至稳态水平,赛尼克韦罗的稳态暴露水平 (AUC) (表征为第10天暴露量) 比从单次剂量获得的暴露水平高约1.5倍。较高量的CVC将为它与EFV组合所需的预期与关于稳态和单次剂量暴露水平的以上数据一致。

[0208] 出乎意料地,研究111显示在就寝时间附近以本发明组合物形式空腹给药200mg赛尼克韦罗实现比参照稳态暴露水平高2.6倍的单次剂量暴露水平 (表14)。也就是说,在就寝时间附近的单次200mg剂量的本发明组合物具有高于随早餐一起施用的多次200mg剂量的参照组合物的生物利用度。使用200mg剂量的本发明组合物在研究111中实现的CVC暴露水平远远足以抵消EFV代谢影响或食物影响。因此,根据研究111推断低于200mg的CVC将最优用于它与EFV共同配制于如CVC/EFV/3TC的单一片剂方案 (STR) 产品中。因此,关于组合产品原型开发的进一步研究使用150mg CVC用于含有CVC/EFV/3TC的STR产品。

[0209] 实施例14

[0210] 使用具有平滑不锈钢反向旋转辊 (25mm直径,125mm宽度以及0.5至3mm空隙宽度) 的定制实验室规模辊压机制备干式粒化CVC组合物。纺粘烯烃 (Tyvek®) 套管用于含有辊压前和辊压后粉末,从而提供将少量粉末适当输送穿过压紧区。

[0211] 在尺寸适合的容器中掺合赛尼克韦罗甲磺酸盐、反丁烯二酸、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠,并且通过滚动作用历经2分钟持续总计40转加以掺合。添加硬脂酸镁,并且历经2分钟持续40转再次掺合混合物。对具有100mm×480mm尺寸的Tyvek薄片进行折叠以形成确定压紧区的宽度是50mm的套管,所述压紧区将在掺合粉末穿过实验室规模辊压机时含有所述掺合粉末。添加约10至15g粉末至套管中,并且加以均匀分布。在约2mm的空隙宽度下以及以45rpm的速度 (线速度=0.06m/s),将含粉末套管馈入辊压机中。将所得条带压成约1.0至1.5mm厚度 (使用数字测径规测量)。用更多掺合粉末重复这个过程直至整个批次已完全穿过辊压机。接着使用6英寸直径20目不锈钢旋转筛研磨机来研磨所得压紧条带以制备颗粒。颗粒具有表15中所示的组成。

[0212] 表15

[0213]

组分	浓度 (%w/w)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	32.2

反丁烯二酸	30.2
微晶纤维素	33.0
交联羧甲基纤维素钠	3.7
硬脂酸镁	0.9
总计	100.0

[0214] 使以上制备的颗粒进一步与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合以制备表16中所示的CVC单剂片剂制剂。单剂片剂的强度可通过仅相应地调整总片剂重量而易于变化。举例来说,可通过仅使用一半量的组分来制备具有325mg总质量的片剂,并且将具有75mg CVC游离碱等效强度(使用共同掺合物的线性缩放),同时维持与表16中的组分间比率相同的组分间比率。

[0215] 表16

[0216]

组分	浓度(%w/w)	每片质量(mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	26.26	170.69 ^a
反丁烯二酸	24.62	160.00
微晶纤维素	41.87	272.18
交联羧甲基纤维素钠	6.00	39.00
硬脂酸镁	1.25	8.13
总计	100.0	650.0

[0217] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0218] 实施例15

[0219] 使用实施例14中所述的方法制备含有较低赋形剂水平,以及由此较低总片剂质量的单剂CVC片剂制剂。片剂具有表17中所示的组成。出于与其它抗逆转录病毒剂组合的目的以及为避免组合产品的总片剂尺寸过大,这个制剂含有较高浓度的赛尼克韦罗。

[0220] 表17

[0221]

组分	浓度(%w/w)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	40.5
反丁烯二酸	37.9
微晶纤维素	15.6
交联羧甲基纤维素钠	5.0
硬脂酸镁	1.0
总计	100.0

[0222] 实施例16

[0223] 使用标准可压性测试测量在实施例14和15中通过实验室规模辊压机制备的研磨颗粒的可压性,并且显示于图10中。具体来说,使用具有1/4"平面B型工具的仪器化压紧装置(质构分析器)产生片剂掺合物的压制概况。在四种于100kg至700kg的范围内的力下压制100mg压紧物的三个重复品。将喷射的压紧物即刻在四位天平上称重,并且用精密测径规测量压紧物厚度。通过径向压缩测试来测试压紧物以诱导拉伸断裂。通过以下等式来确定压

紧物的拉伸强度 (TS) :

$$[0224] \quad TS = 2 \cdot F / (\pi \cdot D \cdot T)$$

[0225] 其中F是为在压紧物中产生拉伸断裂所需的力,D是压紧物的直径,并且T是压紧物厚度。通过以下等式来计算压紧物的固体分数 (SF) :

$$[0226] \quad SF = m / (V \cdot \rho_{\text{绝对}}) = m / [(\pi \cdot (D/2)^2 \cdot T) \cdot \rho_{\text{绝对}}]$$

[0227] 其中m是压紧物的质量,V是片剂体积,并且 $\rho_{\text{绝对}}$ 是如用氮比重计测量的片剂掺合物的绝对密度。

[0228] 将在实施例14中通过实验室规模辊压机制备的研磨颗粒的可压性与通过可从商业供应商获得的大规模加工设备制备的颗粒的可压性进行比较。结果显示于图11中。发现来自实施例14的颗粒的可压性与使用Vector-Freund TF-220在500psi辊子压力下(实施例16a)以及Gerteis Minipactor在4kN/cm辊子压力下(实施例16b)制造的颗粒类似。这些结果证明实验室规模辊压机在产生与大规模加工设备类似的压紧压力方面具有效用。

[0229] 实施例17

[0230] 使一部分来自实施例14的颗粒(赛尼克韦罗甲磺酸盐、反丁烯二酸、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁)与颗粒外拉米夫定(3TC)、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合,并且压制成具有大于6kP的硬度和小于0.8%w/w的脆碎度的片剂。所得粉末掺合物和片剂具有表18中所示的组成。

[0231] 表18 (25/300CVC/3TC)

[0232]

成分	浓度 (%w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	5.69	28.45 ^a
拉米夫定	60.00	300.00
反丁烯二酸	5.33	26.67

[0233]

微晶纤维素	22.16	110.82
交联羧甲基纤维素钠	5.65	28.25
硬脂酸镁	1.16	5.81
总计	100.0	500.0

[0234] a. 等效于25mg赛尼克韦罗游离碱。

[0235] 实施例18

[0236] 使一部分来自实施例14的颗粒(赛尼克韦罗甲磺酸盐、反丁烯二酸、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁)与颗粒外拉米夫定、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合,并且压制成片剂。所得粉末掺合物和片剂具有表19中所示的组成。

[0237] 表19 (75/300CVC/3TC)

[0238]

成分	浓度 (%w/w)	每片质量 (mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	13.13	85.35 ^a
拉米夫定	46.15	300.00
反丁烯二酸	12.31	80.00

微晶纤维素	20.54	133.46
交联羧甲基纤维素钠	6.50	42.25
硬脂酸镁	1.38	8.94
总计	100.0	650.0

[0239] a. 等效于75mg赛尼克韦罗游离碱。

[0240] 实施例19

[0241] 使一部分来自实施例14的颗粒(赛尼克韦罗甲磺酸盐、反丁烯二酸、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁)与颗粒外拉米夫定、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合,并且压制成具有大于10kP的硬度和小于0.8%w/w的脆碎度的片剂。所得片剂具有表20中所示的组成。

[0242] 表20 (150/300CVC/3TC)

[0243]

成分	浓度(%w/w)	每片质量(mg)
----	----------	----------

[0244]

赛尼克韦罗甲磺酸盐	17.97	170.69 ^a
拉米夫定	31.58	300.00
反丁烯二酸	16.84	160.00
微晶纤维素	24.78	235.43
交联羧甲基纤维素钠	7.31	69.50
硬脂酸镁	1.51	14.38
总计	100.0	950.0

[0245] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0246] 实施例20

[0247] 使一部分来自实施例15的颗粒(赛尼克韦罗甲磺酸盐、反丁烯二酸、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁)与颗粒外拉米夫定、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合,并且压制成具有大于10kP的硬度和小于0.8%w/w的脆碎度的片剂。所得片剂具有表21中所示的组成。

[0248] 表21 (150/300CVC(浓)/3TC)

[0249]

成分	浓度(%w/w)	每片质量(mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	21.34	170.69 ^a
拉米夫定	37.50	300.00
反丁烯二酸	20.00	160.00
微晶纤维素	12.01	96.01
交联羧甲基纤维素钠	7.64	61.10
硬脂酸镁	1.53	12.20
总计	100.0	800.0

[0250] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0251] 实施例21: 含有颗粒内(IG)赛尼克韦罗和一半IG/一半颗粒外(EG)拉米夫定的组

合物

[0252] 在这个实施例中,如实施例14中所述制备颗粒,例外之处是颗粒也含有所需量的一半的拉米夫定。使颗粒与剩余部分的拉米夫定、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合,并且将粉末掺合物压制成片剂。也就是说,一半量的拉米夫定存在于颗粒内部分中,并且剩余一半拉米夫定存在于颗粒外部分中。所得粉末掺合物和片剂具有表22中所示的组成。

[0253] 表22

[0254]

成分	浓度(%w/w)	每片质量(mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	22.76	170.69 ^a
拉米夫定	40.00	300.00
反丁烯二酸	21.33	160.00
微晶纤维素	5.82	43.66
交联羧甲基纤维素钠	8.55	64.15
硬脂酸镁	1.53	11.15
总计	100.0	750.0

[0255] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0256] 实施例22

[0257] 在这个实施例中,如实施例14中所述制备颗粒,例外之处是颗粒含有整个量的拉米夫定。也就是说,拉米夫定仅存在于IG部分中。使颗粒与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合,并且压制成片剂。所得粉末掺合物和片剂具有表23中所示的组成。

[0258] 表23

[0259]

成分	浓度(%w/w)	每片质量(mg)
赛尼克韦罗甲磺酸盐	22.76	170.69 ^a
拉米夫定	40.00	300.00
反丁烯二酸	21.33	160.00
微晶纤维素	6.60	49.51
交联羧甲基纤维素钠	7.61	57.10
硬脂酸镁	1.69	12.70
总计	100.0	750.0

[0260] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0261] 实施例23

[0262] 使一部分来自实施例14的颗粒(赛尼克韦罗甲磺酸盐、反丁烯二酸、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁)与颗粒外微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁掺合以获得包含赛尼克韦罗颗粒的粉末掺合物。使拉米夫定与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁单独掺合以获得包含拉米夫定的粉末掺合物。使用包含赛尼克韦罗颗粒的粉末掺合物和包含拉米夫定的粉末掺合物制备双层片剂。所得双层片剂具有表24中所示的组成。

[0263] 表24

[0264]

成分	浓度 (%w/w)	每片质量 (mg)
CVC层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	18.96	170.69 ^a
反丁烯二酸	17.78	160.00
微晶纤维素	20.53	184.78
交联羧甲基纤维素钠	4.34	39.00
硬脂酸镁	1.17	10.53
3TC层		
拉米夫定	33.33	300.00
微晶纤维素	2.85	25.62
交联羧甲基纤维素钠	0.74	6.70
硬脂酸镁	0.30	2.68
总计	100.0	900.0

[0265] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0266] 实施例24

[0267] 测试实施例18-23 (含有赛尼克韦罗和3TC的组合) 和实施例14 (含有赛尼克韦罗作为单一活性剂) 的片剂在禁食未处理比格犬中的绝对生物利用度。按比例缩小所有片剂以递送25mg恒定剂量的赛尼克韦罗, 其中拉米夫定相应按比例降低至100mg (针对实施例18) 或50mg (针对实施例19-23)。绝对生物利用度结果概述于表25中。也在诱导类似于人胃的pH条件的最低胃pH的五肽胃泌素预处理状态下测试实施例14 (赛尼克韦罗作为单剂) 和实施例19-20 (赛尼克韦罗和3TC的组合) 的片剂的生物利用度。

[0268] 表25

组分	CVC 绝对生物利用度 (%) n=5 只狗	3TC 绝对生物利用度 (%) n=5 只狗
禁食，无预处理（胃 pH 2.0–4.0），n=5		
实施例 14 CVC 片剂-实验室 辊压机	18.1	N/A
实施例 14 CVC 片剂-Vector TF-220 辊压机	20.6	N/A
实施例 14 CVC 片剂-Gerteis Minipactor 辊压机	16.6	N/A
[0269] 实施例 18	13.2	103
实施例 19	18.6	95.8
实施例 20	12.0	90.2
实施例 21	18.8	108
实施例 22	13.8	100
实施例 23	13.7	126
禁食，五肽胃泌素预处理（胃 pH 1.0–2.5），n=5		
实施例 14 CVC 片剂 -Vector TF-220 辊压机 ^a	17.7	N/A
实施例 19	18.5	107
实施例 20	22.1	96.3

[0270] a. 50mg剂量的赛尼克韦罗。

[0271] 绝对生物利用度数据显示使用实施例19和21的组合制剂获得的CVC暴露量与实施例14的CVC单剂制剂类似。实施例19的在进行以及不进行五肽胃泌素预处理下的生物利用度数据显示无论胃pH条件如何，CVC暴露水平都是类似的。更重要的是，数据也显示CVC制剂的酸性微环境功能性在这个组合产品制剂中得以维持。实施例21 (1/2IG1/2EG 3TC) 的数据显示即使当一半量的弱碱性3TC与CVC/反丁烯二酸颗粒(IG)直接接触时，获得的CVC和3TC暴露量也与实施例19的CVC和3TC暴露量类似，在实施例19中，3TC完全位于颗粒外(EG)，与CVC/反丁烯二酸具有较小密切接触。这个数据指示高度水溶性的3TC在快于在本发明中用作CVC的缓慢溶出增溶剂的反丁烯二酸的速率的速率下溶出，由此消除弱碱性3TC将中和反丁烯二酸的可能性。数据也确认尽管存在弱碱性药物3TC，但本发明的基于缓慢溶出反丁烯二酸赋形剂的酸性微环境特征提供所需CVC体内释放特征。其中使用利用浓CVC制剂制备的颗粒的实施例20显示在无预处理下仅12.0% CVC暴露量，以及在较低胃pH条件下22.1% CVC暴露量。实施例18、20、22和23的暴露值仍然是可接受的，并且如果向人受试者施用以比较相对生物利用度，那么可或可不需要剂量调整。拉米夫定的对于所有制剂都大于90%的绝对生物利用度是可接受的，并且似乎不依赖于制剂组成和制造方法。

[0272] 实施例25

[0273] 通过以下方式来表征CVC/3TC片剂的崩解特性：将制备用于狗药物动力学评估的各样品的单一片剂放置在约250mL水中，并且观察崩解模式和速度。

[0274] 表26概述实施例18以及20–22的崩解结果。在颗粒外含有整个量的拉米夫定的实

实施例18和20的片剂显示与压制成片剂的拉米夫定活性成分类似的快速崩解。其中一半量或整个量的拉米夫定存在于颗粒内的实施例21-22显示出出乎意料的崩解样式。具体来说,一半量的拉米夫定存在于颗粒内的实施例21历经数分钟时期缓慢崩解。整个量的拉米夫定存在于颗粒内的实施例22完全不崩解。鉴于拉米夫定处于70mg/mL下的高水溶出度,这些结果是出乎意料的。有可能的是颗粒内组分之间的相互作用可阻止片剂和颗粒的适当湿润和崩解。尽管在赛尼克韦罗粒化的颗粒内部分中添加拉米夫定是一种用以保持片剂质量的策略,但由于片剂崩解特性变化而必须给予关于生物药物性能的特别考虑。

[0275] 表26

样品	片剂重量 (mg)	工具	压制力 (lb)	崩解观察结果
[0276] 拉米夫定活性成分	150 mg	1/4 英寸圆形标准凹面	800	<30 秒快速即刻崩解
实施例 18	218 mg	3/8 英寸圆形标准凹面	800	<30 秒快速即刻崩解
实施例 20	133 mg	1/4 英寸圆形标准凹面	1000	<30 秒快速即刻崩解
[0277] 实施例 21	125 mg	1/4 英寸圆形标准凹面	1000	约 2-3 分钟缓慢侵蚀崩解
实施例 22	127 mg	1/4 英寸圆形标准凹面	1000	>30 分钟不崩解

[0278] 实施例26

[0279] 在加速稳定性条件下,通过在40°C下使片剂暴露于75%相对湿度的环境来测试实施例17、19和20的CVC/3TC片剂以及实施例14的CVC单剂片剂的总杂质。在研究期间,所有片剂都在感应密封和干燥剂下包装在HDPE瓶中。如表27a和27b中所概述,实施例17、19和20的CVC/3TC片剂与实施例14的CVC单剂片剂以及商业3TC单剂片剂益平维 (Epivir) 同样稳定,其中历经9周加速储存,杂质或降解物增加不超过0.1%。这指示活性成分在上述制剂和方法中是充分化学可相容以及稳定的。在如表27b中所示的任何实施例中均未观察到拉米夫定杂质或降解物。

[0280] 表27a

时间 (周)	实施例 14 总 CVC 杂质 (%)	实施例 17 总 CVC 杂质 (%)	实施例 19 总 CVC 杂质 (%)	实施例 20 总 CVC 杂质 (%)
[0281] 0	1.2	1.4	1.6	1.3
2	1.1	1.5	1.4	1.4
6	1.0	N/D	N/D	N/D
9	N/D	1.5	1.4	1.4
12	1.0	N/D	N/D	N/D

[0282] N/D-未测出

[0283] 表27b

[0284]	时 间 (周)	实施例 17 总 3TC 杂质 (%)	实施例 19 总 3TC 杂质 (%)	实施例 20 总 3TC 杂质 (%)
[0285]	0	BLQ	BLQ	BLQ
	2	BLQ	BLQ	BLQ
	9	BLQ	BLQ	BLQ

[0286] BLQ-低于定量限 (<0.05%)

[0287] 实施例27

[0288] 测量实施例17、19和20的CVC/3TC粉末掺合物的压制概况，并且显示于图12中。尽管添加3TC使图10中所示的CVC单剂粉末掺合物的可压性降低，但所有CVC/3TC粉末掺合物都仍然显示为商业产品目的所需的可接受的可压性特征。拉米夫定是一种高度结晶脆性物质，其具有会破坏经受压紧过程的粉末基质的大型离散粒子。具有较高浓度的拉米夫定的实施例17和20展现低于含有的赋形剂质量比实施例20多150mg的实施例19的可压性。

[0289] 实施例28

[0290] 制备用于HIV的单一片剂方案 (STR) 治疗研究的包含三种活性剂CVC、3TC和依法韦仑 (EFV) 的组的双层片剂。在双层片剂中，CVC/3TC组合以单层形式存在，而第三活性剂EFV以第二层形式存在。使用实施例20的浓组合物制备片剂的CVC/3TC层。然而，以上公开的任何CVC/3TC组合或相关变化形式都可类似地用于这个STR片剂构造中。

[0291] 使用5L不锈钢粒化机滚筒，通过常规高剪切湿式粒化方法制备EFV层。在2号速度设置下在高剪切混合器中掺合EFV、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、月桂基硫酸钠和羟丙基纤维素2分钟以制备300g批料。历经约6分钟向掺合物中添加238ml纯化水以获得适合粒化，并且必要时进一步掺合。用桨叶向前锤式研磨机研磨颗粒，并且在盘式干燥器中在80℃下干燥。进一步研磨干燥颗粒，并且与硬脂酸镁掺合。双层片剂的EFV层重量是850mg，对应于600mg EFV活性成分和250mg赋形剂。将单独CVC/3TC层和EFV层压制成具有大于15kP的硬度和小于0.8%w/w的脆碎度的双层片剂。双层片剂具有表28中所示的组成。

[0292] 表28 (CVC/EFV/3TC单一片剂方案-1)

[0293]

成分	浓度 (%w/w)	每片质量 (mg)
CVC/3TC层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	10.34	170.69 ^a
拉米夫定	18.18	300.00
反丁烯二酸	9.70	160.00
微晶纤维素	5.82	96.01
交联羧甲基纤维素钠	3.70	61.10
硬脂酸镁	0.74	12.2
EFV层		
依法韦仑	36.36	600.00
微晶纤维素	7.97	131.50
交联羧甲基纤维素钠	3.64	60.00

月桂基硫酸钠	0.73	12.00
羟丙基纤维素	2.30	38.00
硬脂酸镁	0.52	8.50
总计	100.0	1650.0

[0294] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0295] 实施例29

[0296] 如实施例28中所述制备包含CVC、3TC和EFV作为活性剂的双层片剂,例外之处是EFV层的重量是775mg。使用实施例20的浓组合物制备片剂的CVC/3TC层。然而,以上公开的任何CVC/3TC组合或相关变化形式都可类似地用于这个STR片剂构造中。片剂具有大于15kP的硬度以及小于0.8%w/w的脆碎度。双层片剂具有表29中所示的组成。

[0297] 表29 (CVC/EFV/3TC单一片剂方案-2)

[0298]

成分	浓度 (%w/w)	每片质量 (mg)
CVC/3TC层		
赛尼克韦罗甲磺酸盐	10.84	170.69 ^a
拉米夫定	19.05	300.00

[0299]

反丁烯二酸	10.16	160.00
微晶纤维素	6.10	96.01
交联羧甲基纤维素钠	3.88	61.10
硬脂酸镁	0.77	12.2
EFV层		
依法韦仑	38.09	600.00
微晶纤维素	3.82	60.20
交联羧甲基纤维素钠	3.81	60.00
月桂基硫酸钠	0.76	12.00
羟丙基纤维素	2.22	35.00
硬脂酸镁	0.50	7.80
总计	100.0	1575.0

[0300] a. 等效于150mg赛尼克韦罗游离碱。

[0301] 实施例30

[0302] 测量实施例28-29的CVC/3TC/EFV片剂在禁食、五肽胃泌素预处理的比格犬中的绝对生物利用度,并且与实施例14的CVC单剂片剂的绝对生物利用度进行比较。按比例缩小所有片剂以递送25mg恒定剂量的赛尼克韦罗游离碱,其中拉米夫定相应按比例降低以递送50mg剂量,并且依法韦仑相应按比例降低以递送100mg剂量。绝对生物利用度结果概述于表30中。

[0303] 表30

组分	CVC 绝对生物利用度 (%)	3TC 绝对生物利用度 (%)	EFV 绝对生物利用度 (%)
禁食, 五肽胃泌素预处理 (胃 pH 1.0-2.5), n=5			
[0304] 实施例 14 CVC 片剂-Vector TF-220 辊压机 ^a	17.7	N/A	N/A
实施例 28	5.9	81.3	16.5
实施例 29	3.9	107	16.5

[0305] a. 50mg剂量的赛尼克韦罗

[0306] 绝对生物利用度数据显示当在依法韦仑存在下施用, CVC的暴露量可观降低。依法韦仑是肝酶CYP3A4的一种已知诱导剂, 并且已显示依法韦仑使赛尼克韦罗在人的代谢增加, 由此使赛尼克韦罗血浆浓度降低约2倍。

[0307] 实施例31

[0308] 在加速稳定性条件下, 通过在40°C下使片剂暴露于75%相对湿度的环境来测试实施例28和29的片剂的总杂质。所有片剂都与干燥剂一起包装在感应密封HDPE瓶中。如表31中所概述, 历经4周加速储存条件, CVC总杂质未显示显著变化。在如表31中所示的任一实施例中均未测量到拉米夫定杂质。另外, 表17显示依法韦仑降解产物无显著变化。

[0309] 表31

时间 (周)	实施例 28 总 CVC 杂质 (%)	实施例 29 总 CVC 杂质 (%)	实施例 28 总 3TC 杂质 (%)	实施例 29 总 3TC 杂质 (%)	实施例 28 总 EFV 杂质 (%)	实施例 29 总 EFV 杂质 (%)
[0310] 0	1.3	1.2	BLQ	BLQ	0.1	0.1
4	1.3	1.3	BLQ	BLQ	0.2	0.2

[0311] BLQ- 低于定量限 (<0.05%)。

[0312] 实施例32

[0313] 在加速稳定性条件下, 通过在40°C下使包装片剂暴露于75%相对湿度的环境来测试实施例28-29的片剂以及实施例17、19和20的片剂的强度和水含量。如下表32-33中所概述, 未观察到实施例19和20的片剂以及实施例28-29的STR片剂中的CVC和3TC的强度有显著变化。在2周之后, 实施例17的片剂未显示任何显著变化, 但在4周之后显示CVC和3TC的强度有数值降低。额外测试确认这个降低不显著, 并且由于分析测试方法中的人为因素而出现。

[0314] 表32: 在加速条件 (40°C/75%RH) 下的强度

时间 (周)	实施例 17 n=5		实施例 19 n=5		实施例 20 n=5	
	3TC (%LC)	CVC	3TC (%LC)	CVC	3TC (%LC)	CVC (%LC)
[0315] 0	100.0 ± 0.9	100.3 ± 4.2	99.9 ± 1.9	99.1 ± 2.2	96.4 ± 1.8	102.7 ± 1.9
2	98.8 ± 1.4	97.6 ± 5.2	98.1 ± 1.6	98.6 ± 2.0	98.1 ± 1.1	98.0 ± 1.8
4	95.8 ± 9.0	92.3 ± 5.5	100.4 ± 2.6	99.9 ± 3.0	100.5 ± 2.7	99.8 ± 4.0

[0316] 表33: 在加速条件 (40°C/75%RH) 下的强度

时间 (周)	实施例 28			实施例 29		
	3TC (%LC)	EFV (%LC)	CVC	3TC (%LC)	EFV (%LC)	CVC
0	98.5±1.4	102.2±0.7	97.4±	97.0±1.9	101.7±0.9	98.8±1.7

4	98.9±1.2	101.2±0.4	101.9±	98.5±1.1	101.2±0.5	102.2±1.3
---	----------	-----------	--------	----------	-----------	-----------

[0319] 表34显示在40°C/75%RH下储存4周之后,未观察到实施例17、19和20的CVC/3TC片剂以及实施例28-29的STR片剂中的任一个的如通过Karl Fischer测定的水含量有显著变化。

[0320] 表34:在加速条件(40°C/75%RH)下的水含量

样品	T = 0		T = 2 周		T = 4 周	
	水%	平均值	水%	平均值	水%	平均值
实施例 17	0.4631	0.48	0.3745	0.43	0.3949	0.44
	0.4884		0.4796		0.4815	
实施例 19	0.8434	0.85	0.7978	0.84	0.8538	0.85
	0.8629		0.8889		0.8502	
实施例 20	0.4173	0.42	0.3975	0.42	0.3920	0.39
	0.4288		0.4350		0.3945	
实施例 28	0.4650	0.49			0.4323	0.47
	0.5124		0.5017			
实施例 29	0.3423	0.37			0.3763	0.38
	0.3991		0.3817			
	1.1898		1.1280		1.2239	

[0322] 在40°C/75%RH下储存9周之后,测试实施例17、19和20的片剂的溶出。在40°C/75%RH下储存9周期间,未观察到3TC和CVC的溶出曲线有显著变化。

[0323] 也在40°C/75%RH下储存4周之后测试实施例28-29的片剂的溶出。溶出数据概述于图13-14中。

[0324] 实施例33

[0325] 也在40°C/75%RH下储存9周之后测试实施例17、19和20的片剂的相关物质形成。对于这个测试,将实施例17的单一片剂放置在100ml烧瓶中,添加5ml MilliQ水,将烧瓶放置在振荡器上,在200rpm下持续30分钟,随后添加65ml甲醇。将烧瓶放回在振荡器上,在200rpm下再持续30分钟,并且用甲醇将内含物稀释至100ml。对于实施例19和20的片剂,通过以下方式来制备HPLC样品:将单一片剂放置在500ml烧瓶中,添加25ml MilliQ水,将烧瓶放置在振荡器上,在200rpm下持续30分钟,添加325ml甲醇,将烧瓶放置在振荡器上,在200rpm下再持续30分钟,并且使用甲醇将内含物稀释至500ml。使用HPLC分析样品的相关物质形成。在40°C/75%RH下储存9周之后,CVC相关物质从<LOQ(0.05%)增加至约0.2%。在40°C/75%RH下储存9周之后,未观察到3TC相关物质处于大于LOQ(0.05%)的水平下。

[0326] 相关物质HPLC方法参数列于下表中:

[0327] 表35

[0328]

仪器参数	描述		
柱	Waters XSelect HSS PFP, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm		
检测	CVC: 293nm 3TC: 270nm		
柱温	30 °C		
流速	0.8 mL/min		
注射体积	3TC: 10 μ L CVC: 20 μ L		
针洗涤	打开含有 ≥ 1.5 mL 90/10 ACN/ 水的 LC 小瓶		
操作时间	105 分钟		
流动相 (MP)	A 含 10mM 乙酸钠的 Milliq 水, pH 5.5 B 95/5 甲醇/乙腈		
流动相梯度	时间 (分钟)	% A	% B
	0	97	3
	5	97	65
	50	30	70
	65	30	70
	80	20	80
	100	20	80
	101	97	3
	105	97	3

[0329] 实施例34

[0330] 测试实施例28的片剂(含有赛尼克韦罗、3TC和EFV的组合)在禁食、五肽胃泌素处理比格犬中的药物动力学概况。按比例缩小所有片剂以递送恒定剂量25mg CVC、50mg 3TC和100mg EFV。结果概述于表36中。

[0331] 表36

[0332]

狗 ID	剂量 (mg/狗)	剂量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (小时)	AUC _{last} (ng/mL*h)	AUC _{inf} (ng/mL*h)	AUC _{extra} %	T _{1/2} (小时)	MRT _{last} (小时)
D101	25.0	2.68	83.8	2.00	563	599	6.07	5.91	7.17
D103	25.0	2.71	74.5	2.00	371	384	3.24	5.04	5.98
D104	25.0	2.27	4.88	2.00	19.5	23.3	16.1	2.35	3.85
D106	25.0	2.59	31.3	2.00	183	196	6.49	6.44	6.48
D108	25.0	2.58	32.9	2.00	193	197	1.97	4.28	5.76
平均值	25.0	2.57	45.5	2.00	266	280	6.77	4.80	5.85
SD	0.00	0.172	32.9	0.00	207	219	5.55	1.60	1.24
CV%	0.00	6.70	72.3	0.00	78.0	78.4	81.9	33.3	21.2

[0333] 应了解,尽管以上描述提供本领域普通技术人员足以进行、使用以及实施本公开的指导,但它不意图具有限制性。可在不脱离本公开的范围或精神下对这个描述进行各种修改。普通技术人员可在适当时采用所述变化形式,并且本公开可以除本文明确所述的方式以外的方式实施。举例来说,尽管一些实施方案已关于特定类型的非活性成分(如填充剂、崩解剂等)加以描述,但本领域普通技术人员将认识到其它非活性成分也可用于实现类似结果。因此,本公开包括随附于此的权利要求中叙述的主题的如由适用法律所允许的所

有修改和等效物。此外,除非在本文中另外指示或另外由上下文明确反驳,否则上述要素以其所有可能变化形式的任何组合都由本公开涵盖。

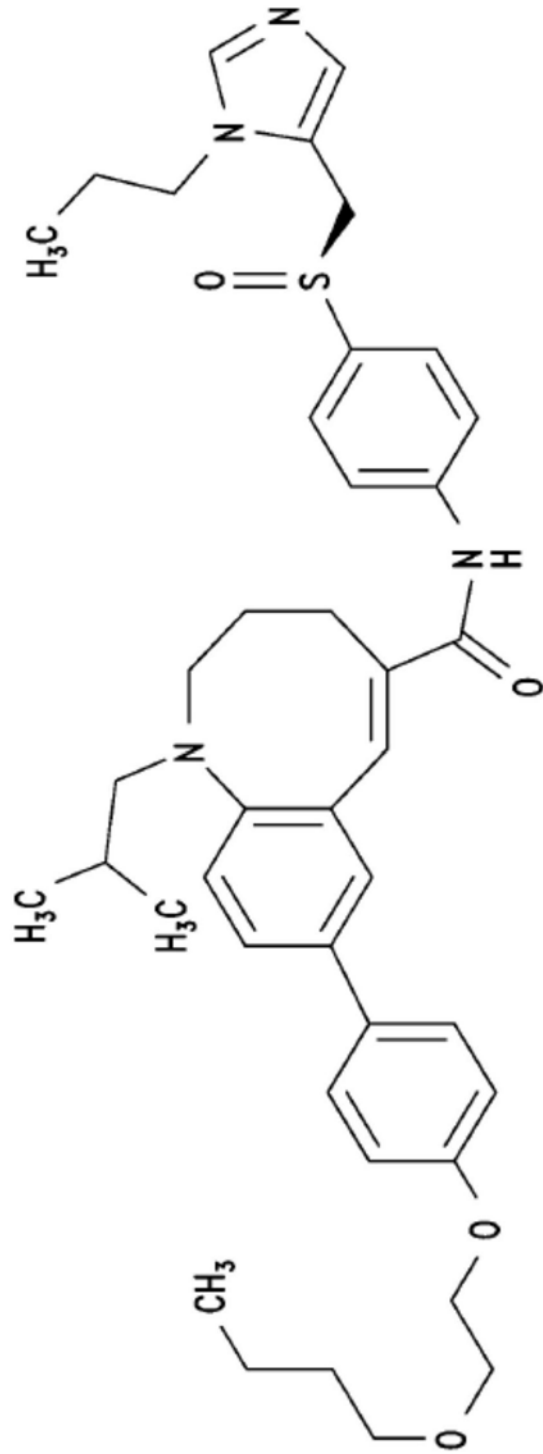


图1

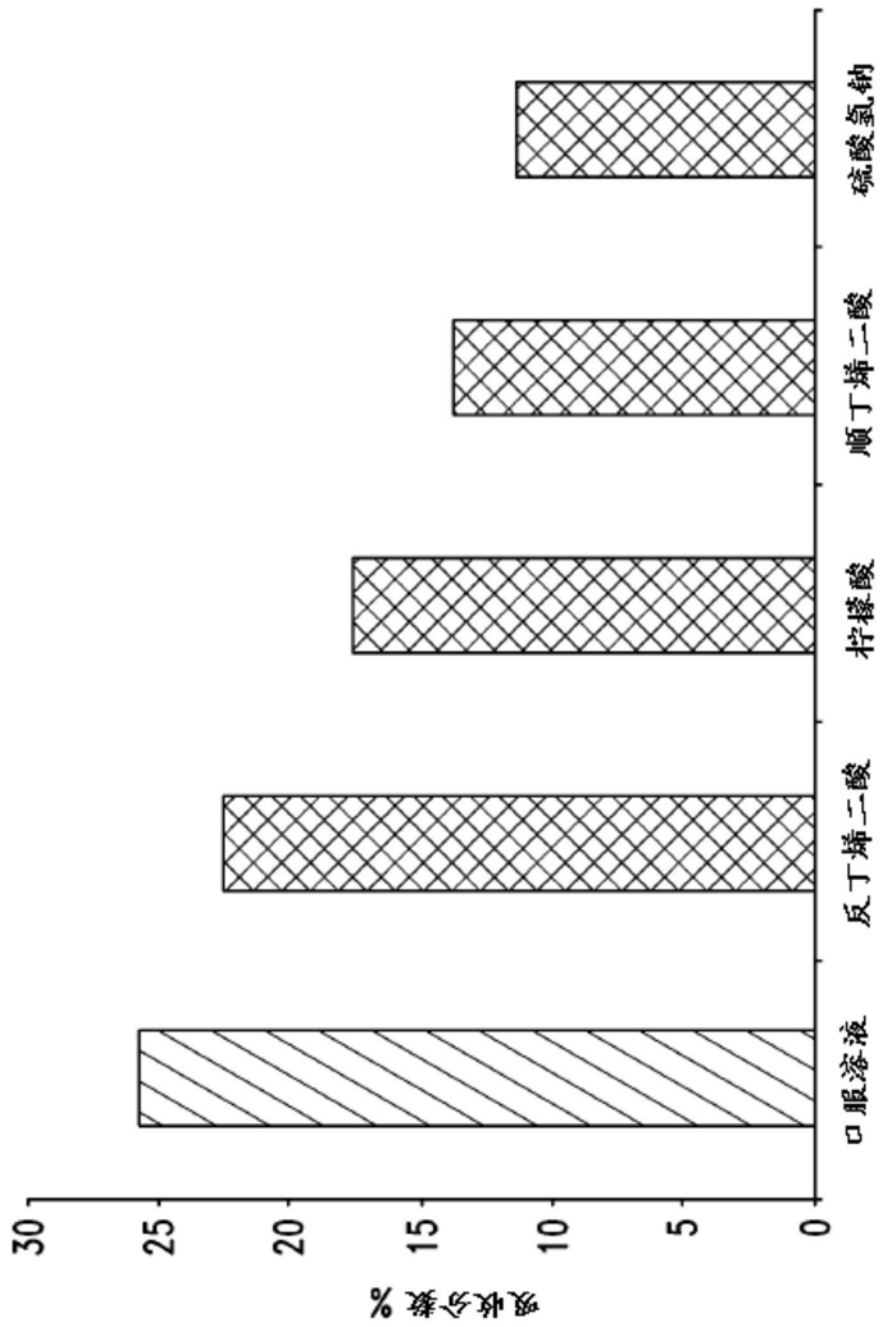


图2

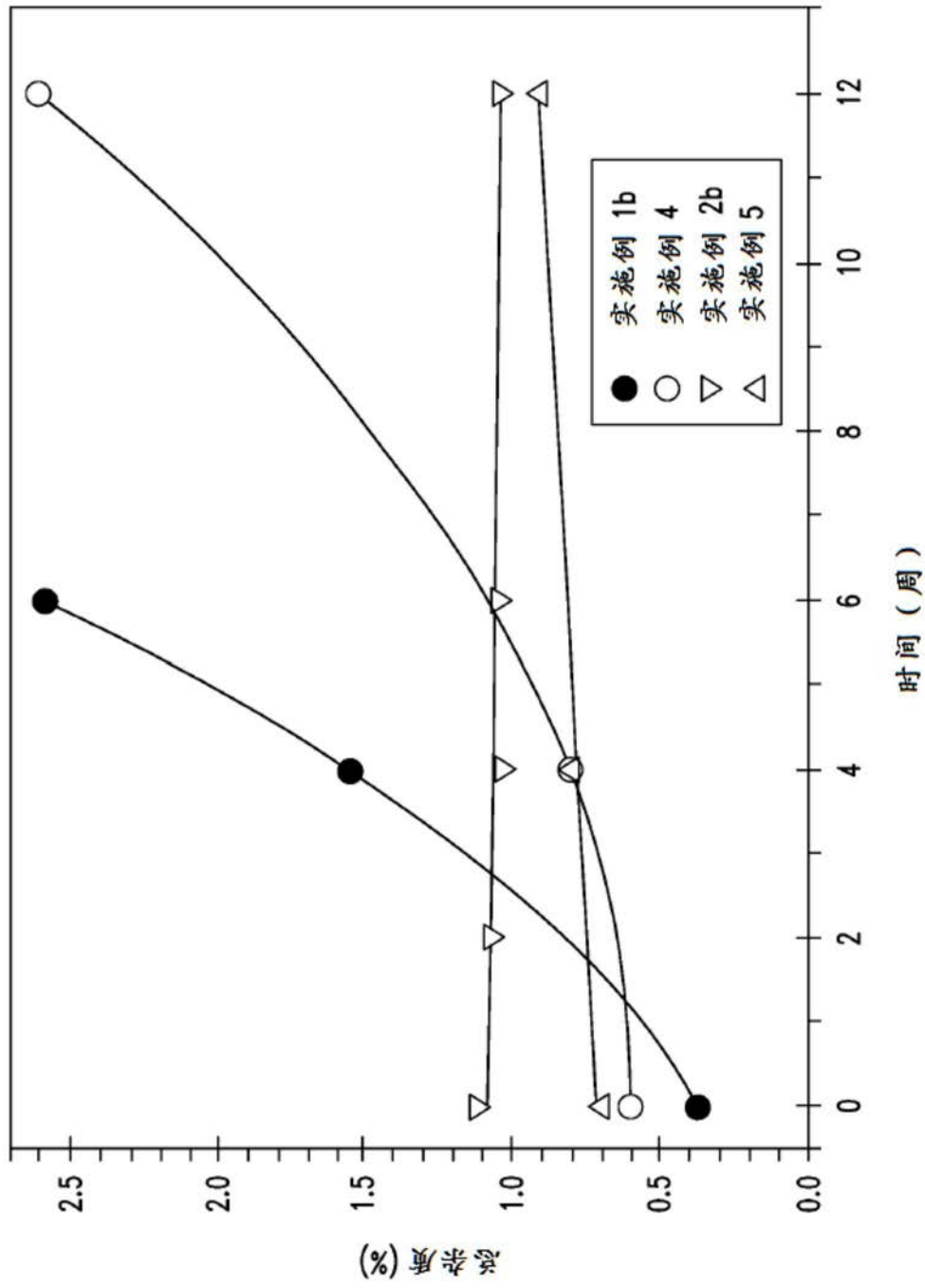


图3

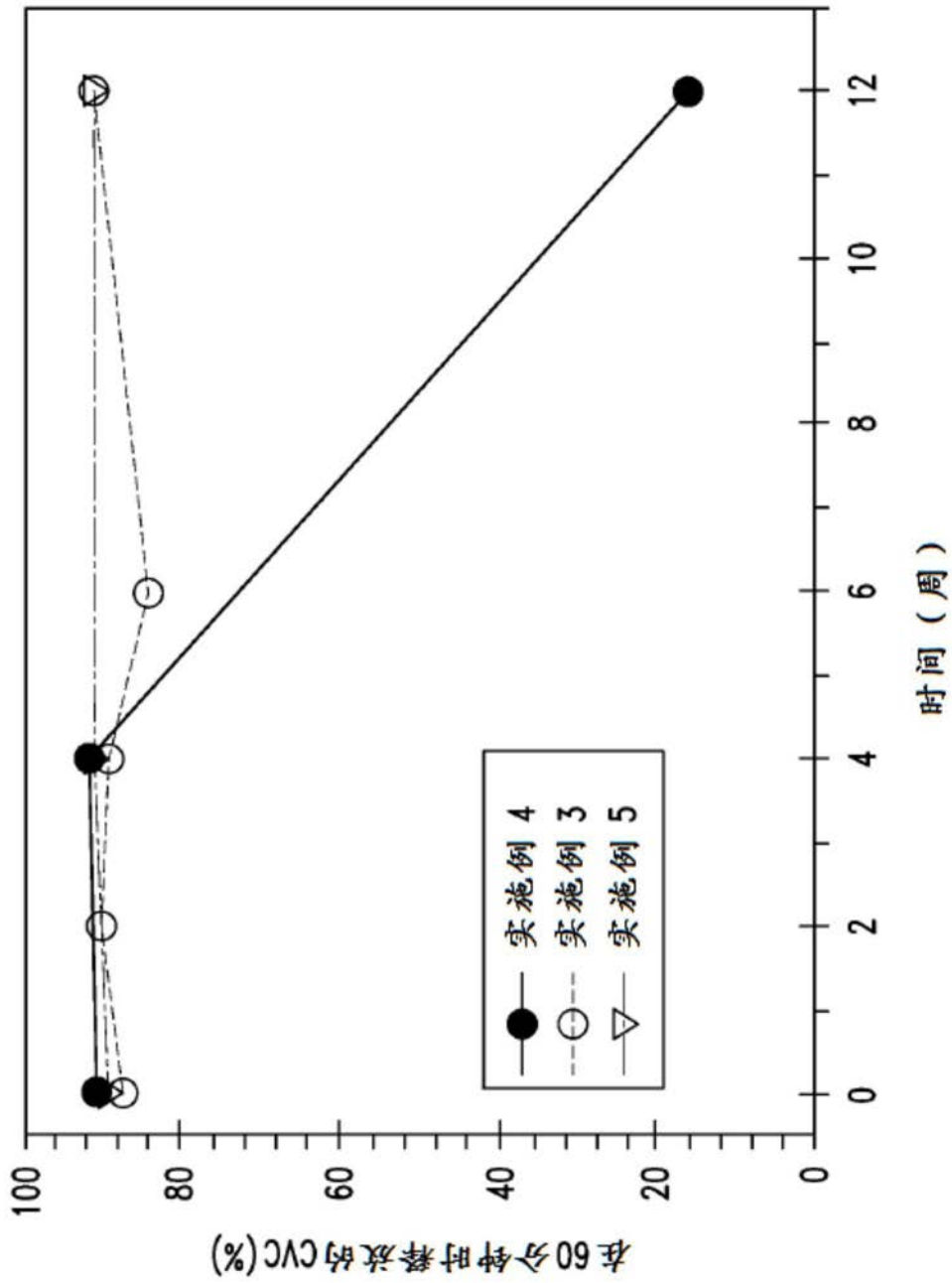


图4

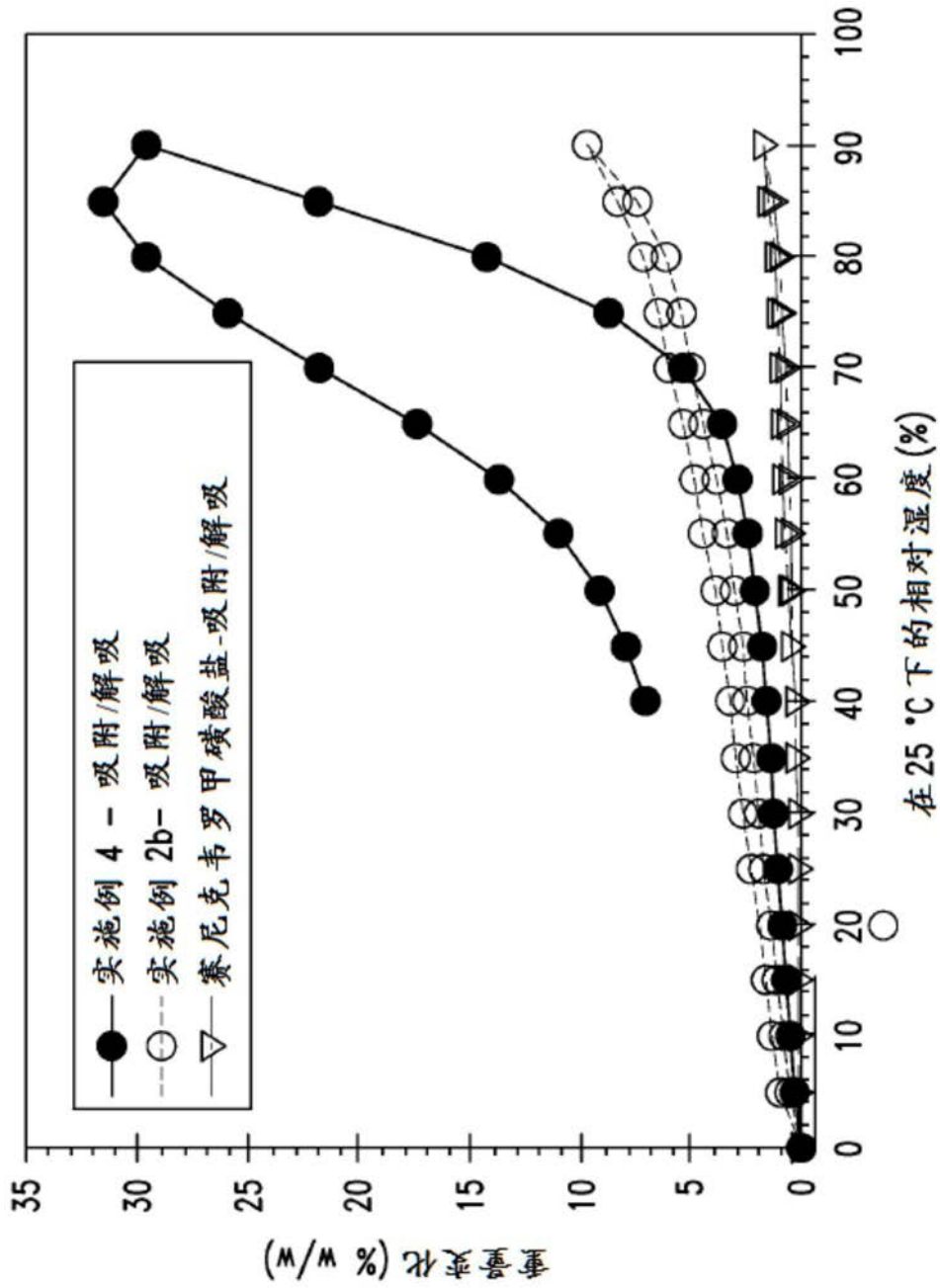


图5

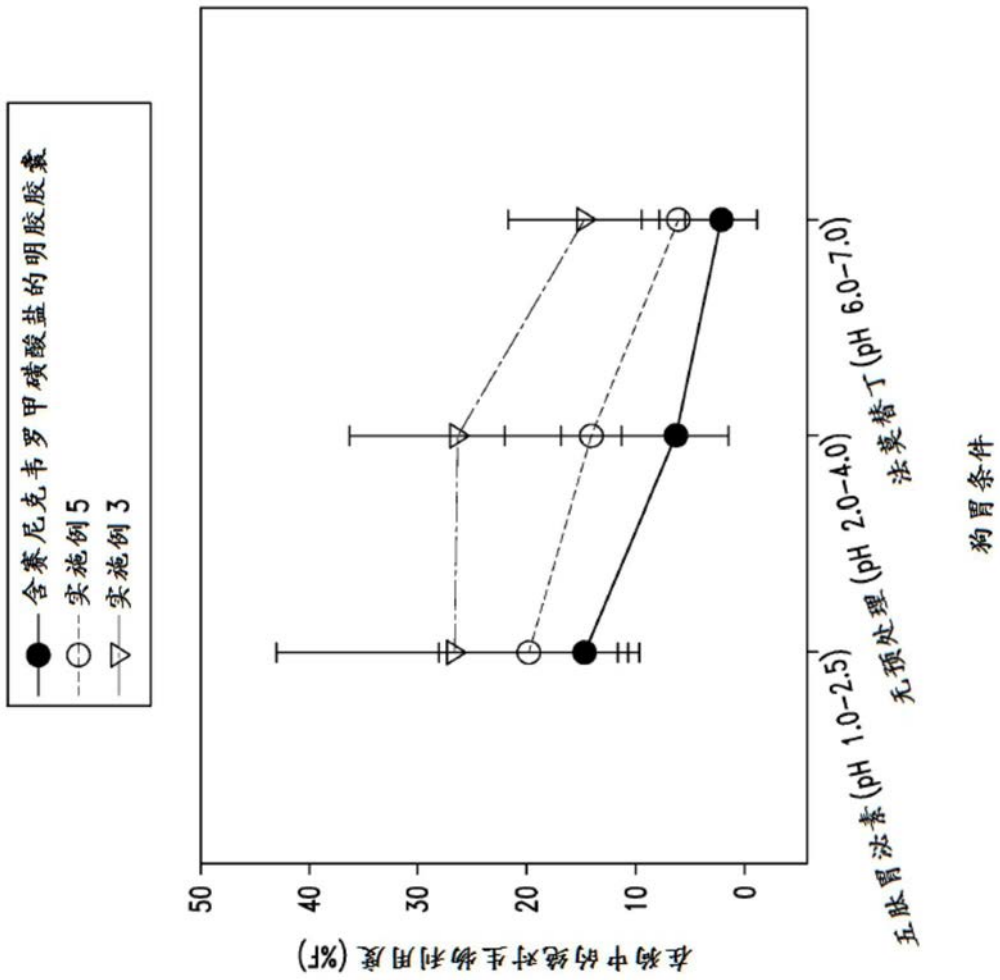


图6

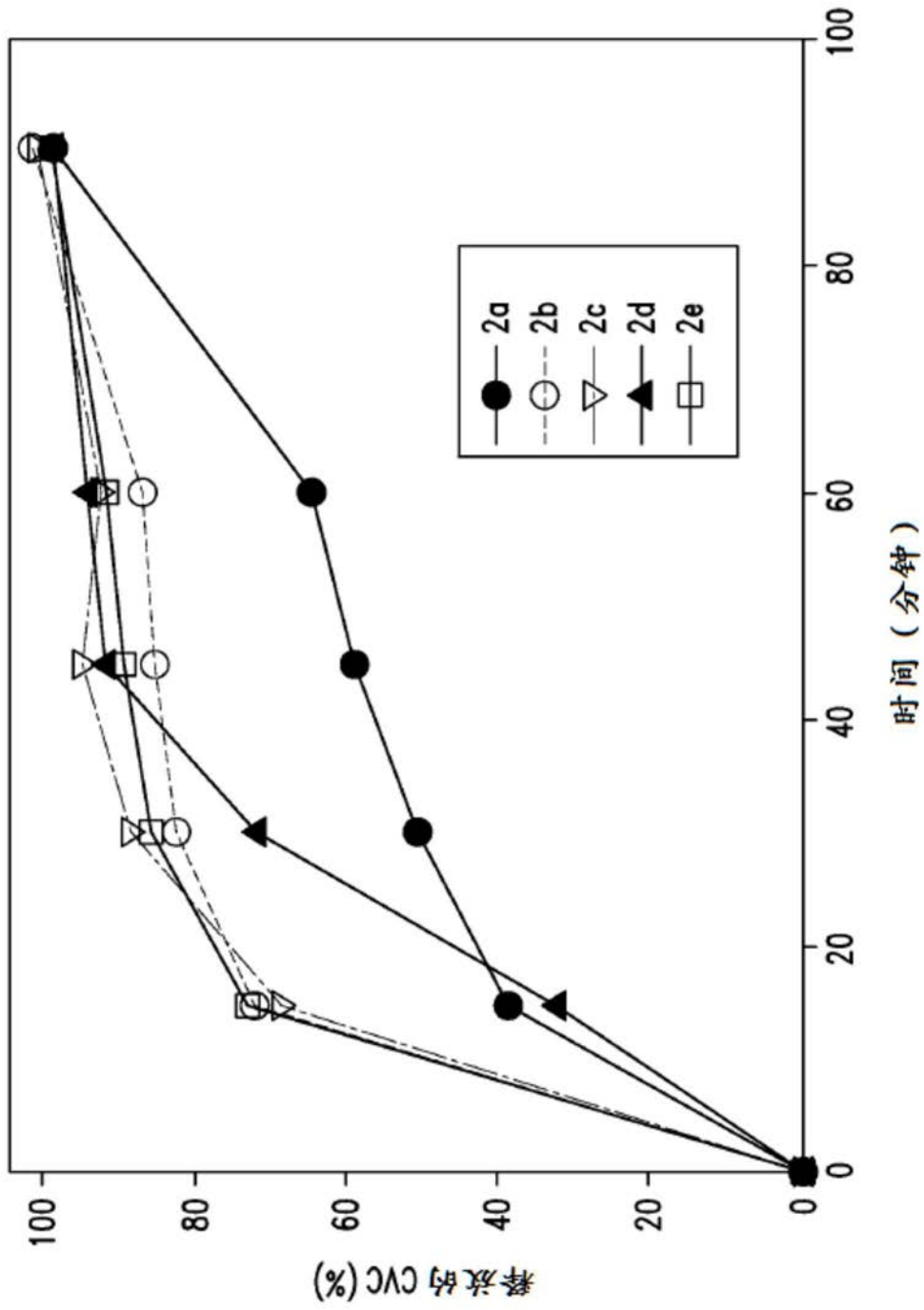


图7

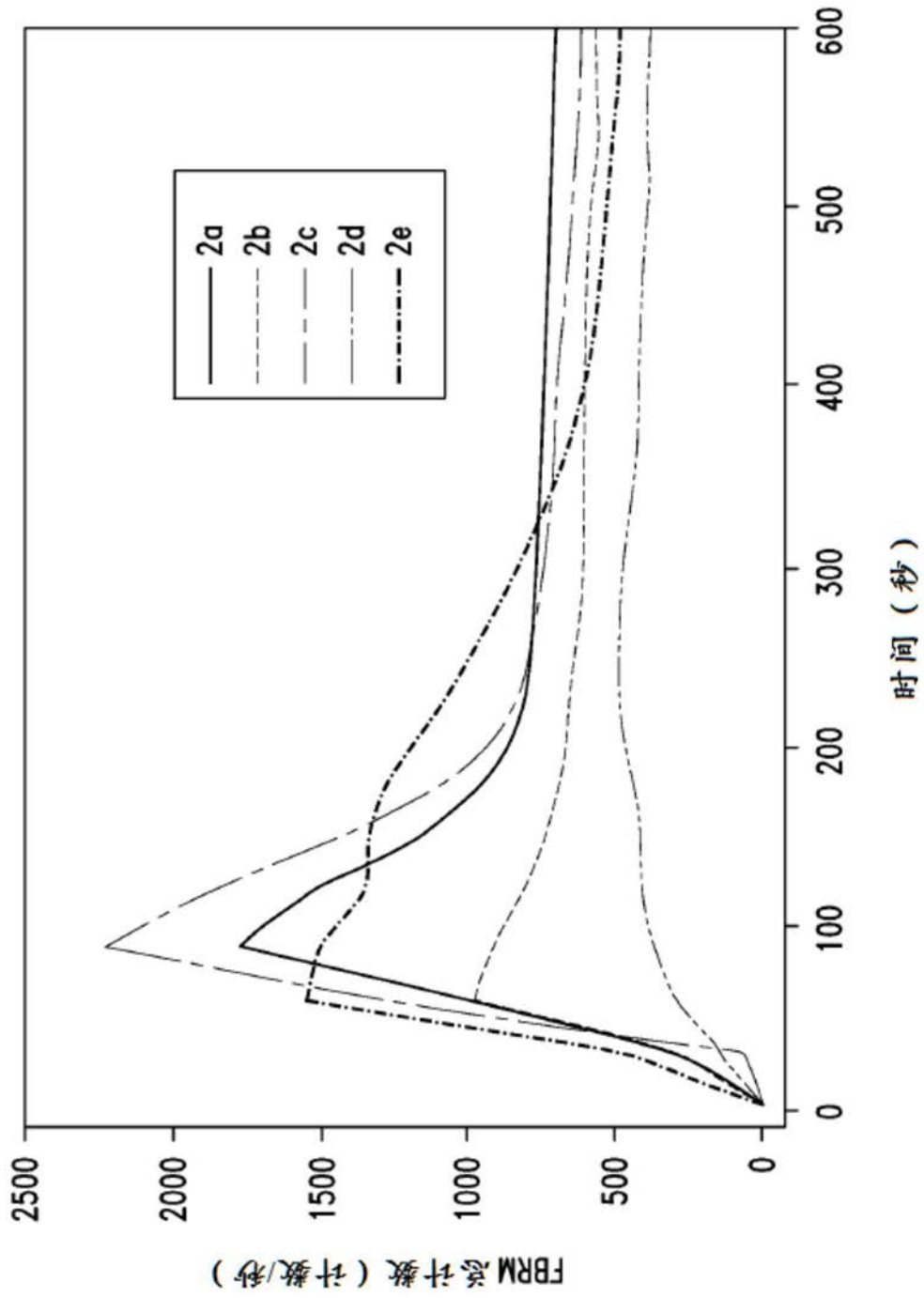


图8

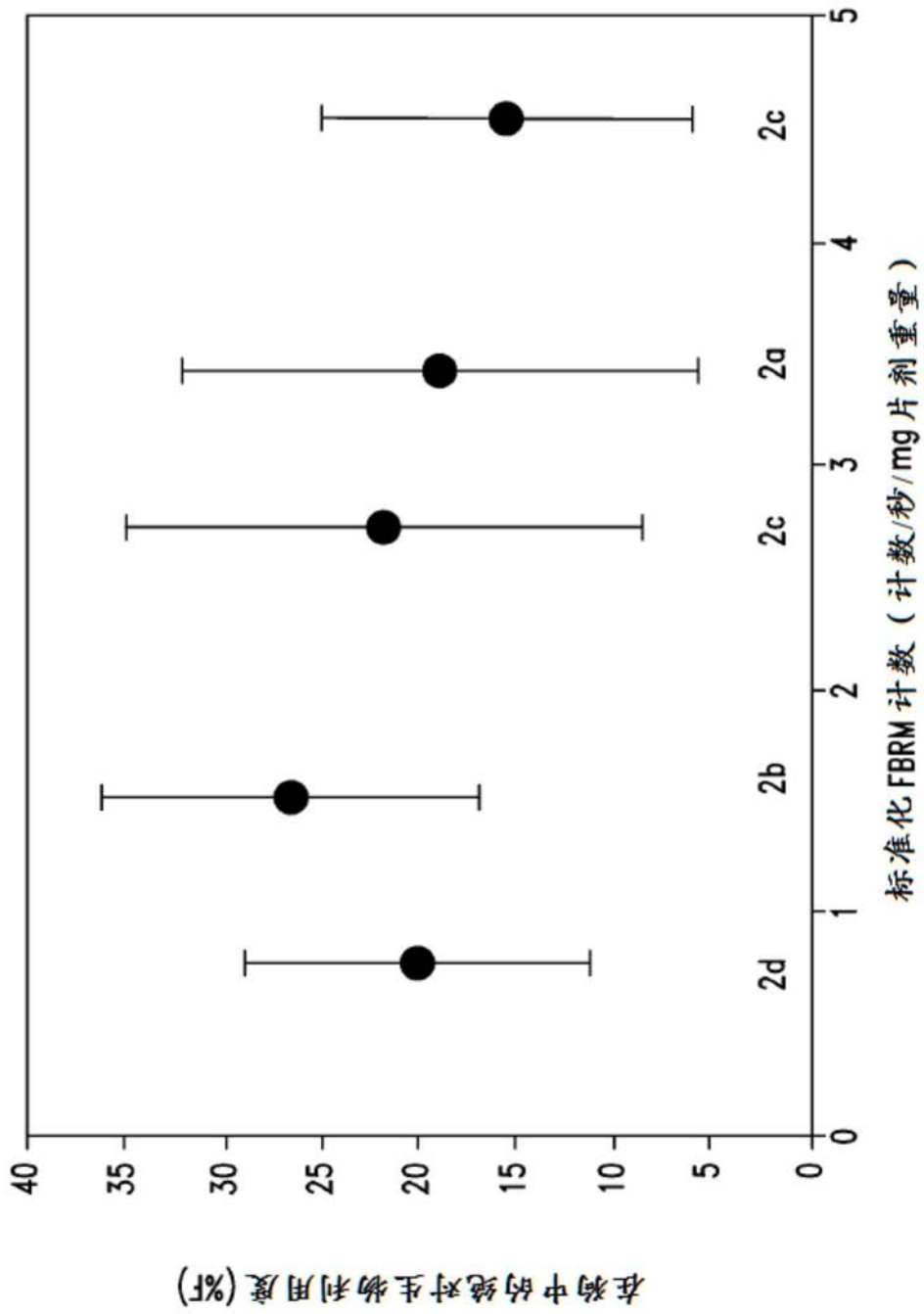


图9

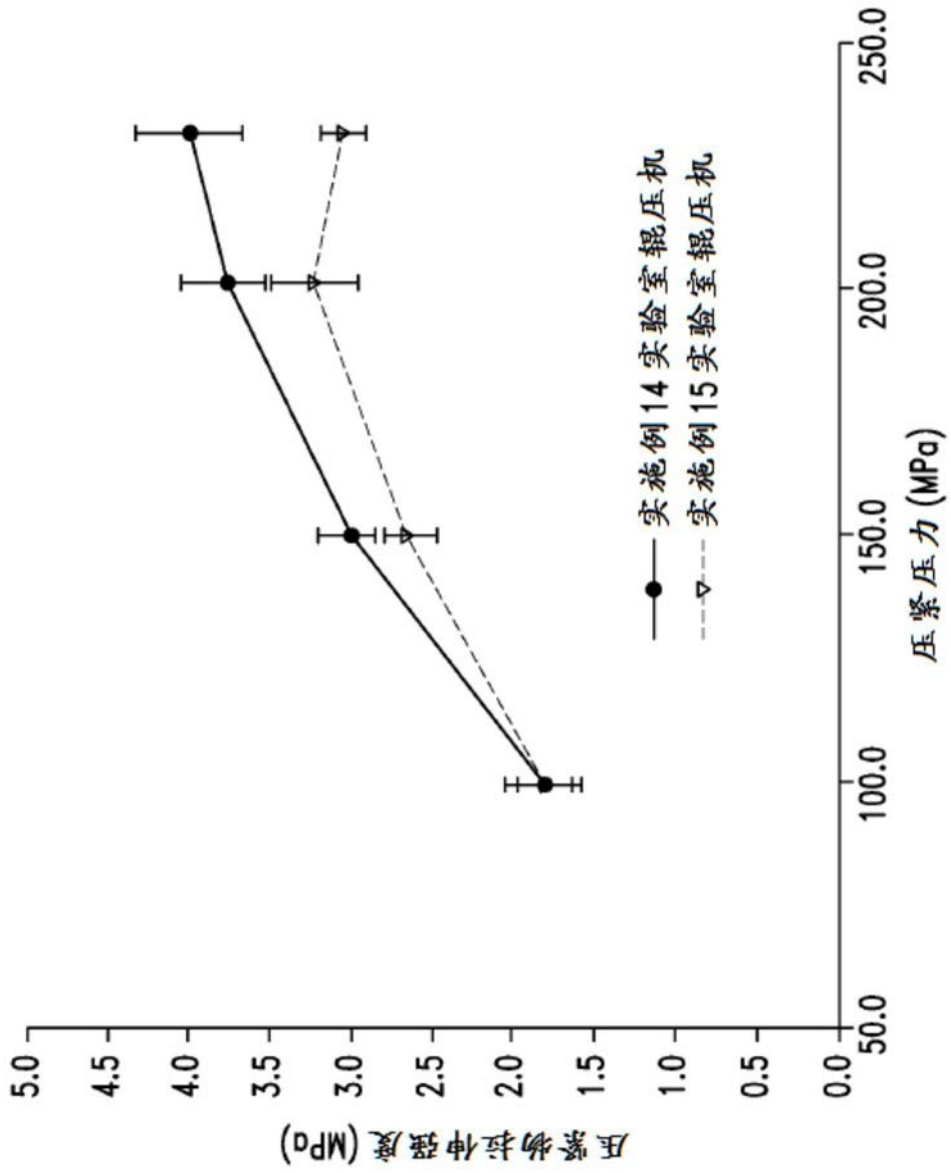


图10

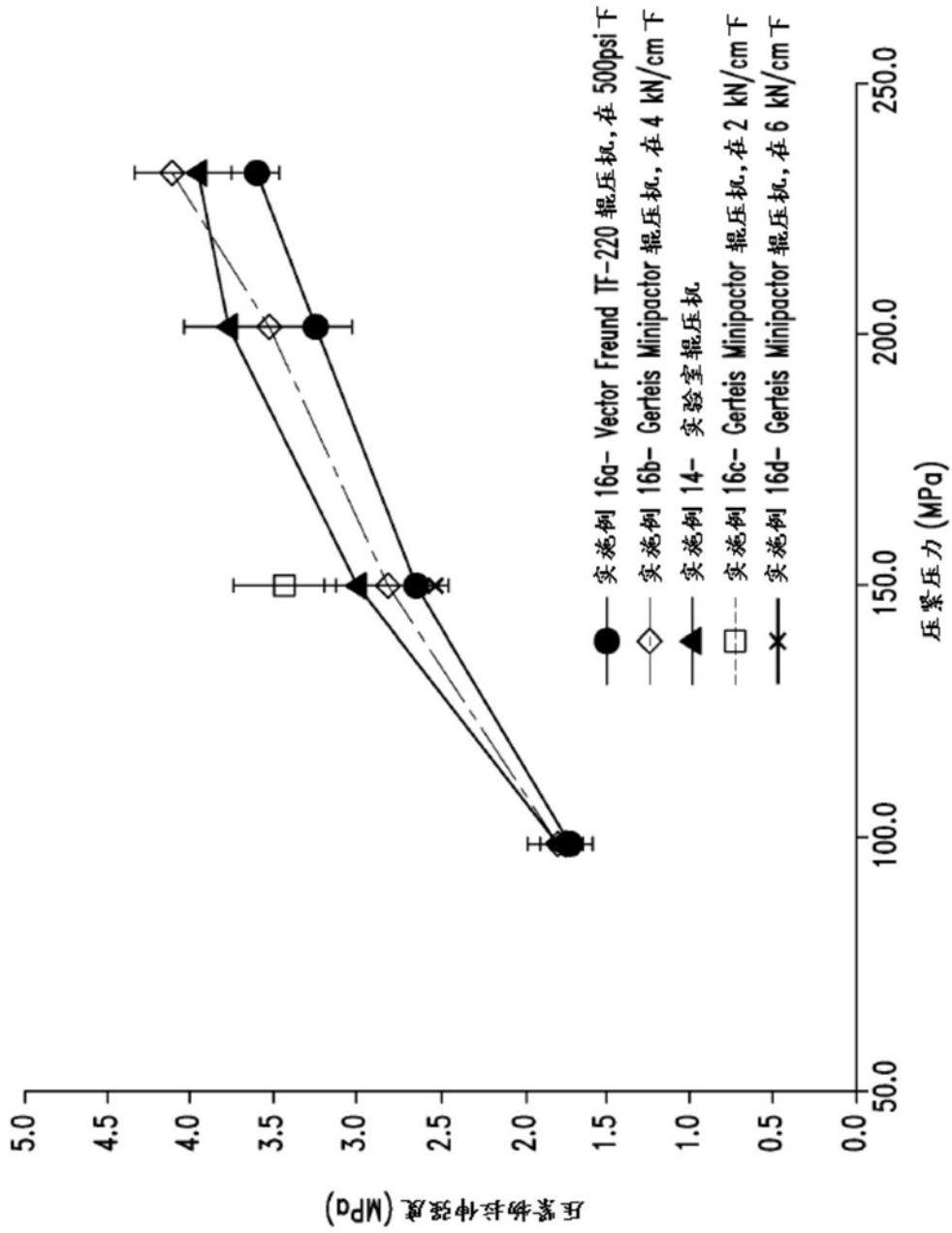


图11

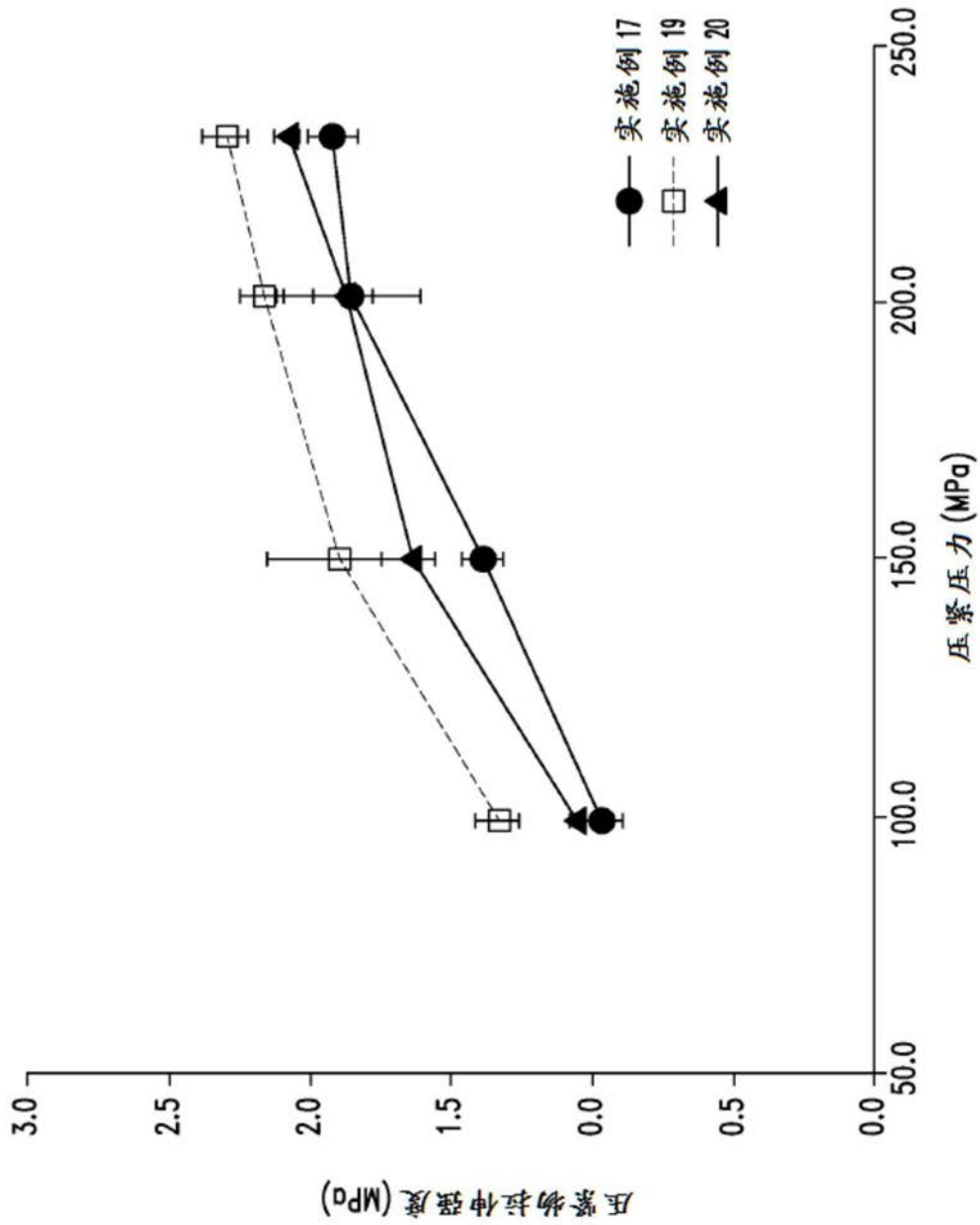


图12

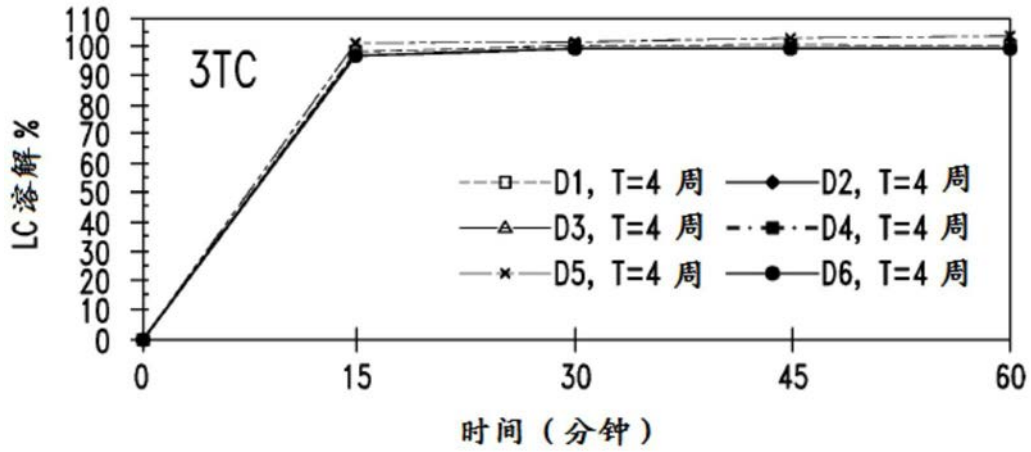


图13A

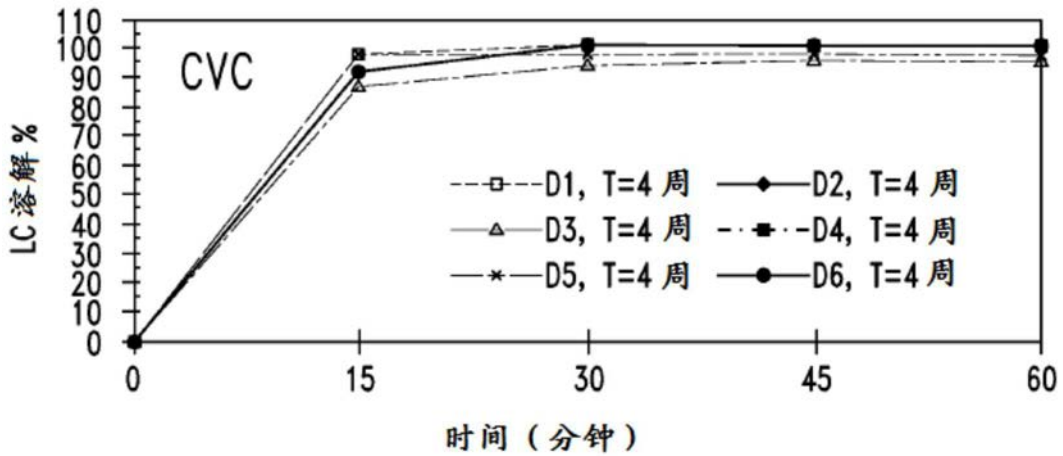


图13B

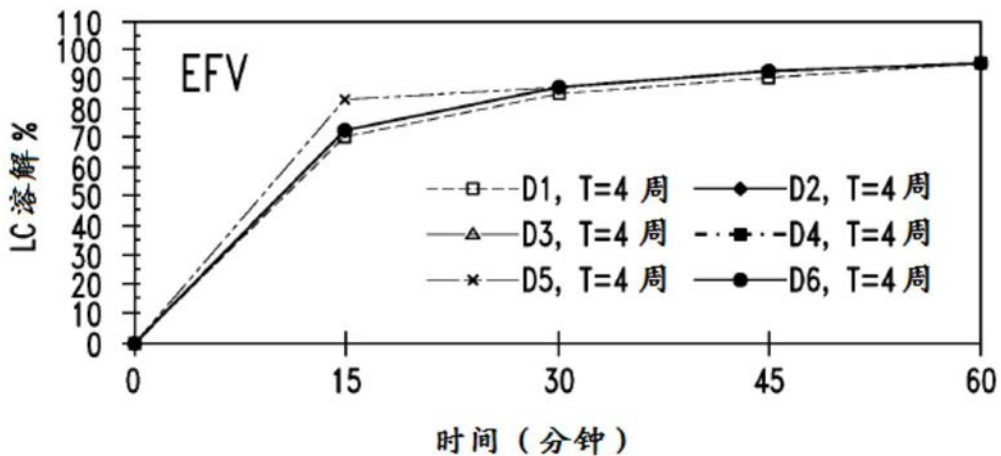


图13C

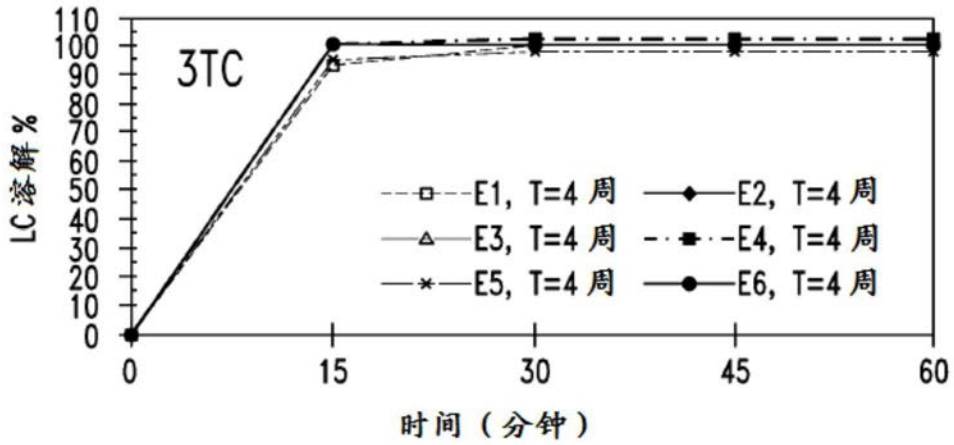


图14A

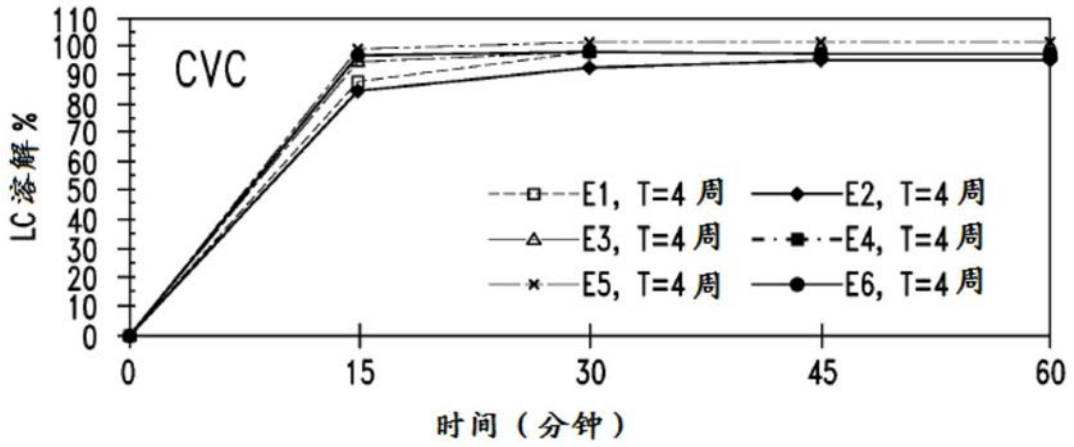


图14B

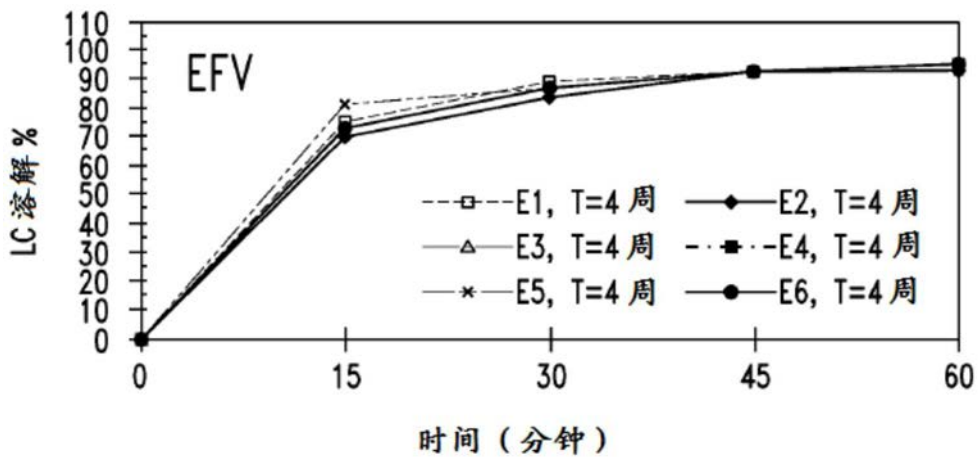


图14C