



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104586850 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 06

(21) 申请号 201510012919. 7

C07D 239/48(2006. 01)

(22) 申请日 2005. 09. 02

(30) 优先权数据

PCT/EP2004/052028 2004. 09. 03 EP

05101467. 8 2005. 02. 25 EP

PI20043578 2004. 09. 02 MY

(62) 分案原申请数据

200580038025. X 2005. 09. 02

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路 30 号

(72) 发明人 P. T. A. 斯蒂芬斯 J. 皮特斯

R. P. G. 范德克鲁斯 A. E. 斯塔佩斯

A. H. 科普曼斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 赵胜宝 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 31/505(2006. 01)

A61P 31/18(2006. 01)

权利要求书2页 说明书30页 附图8页

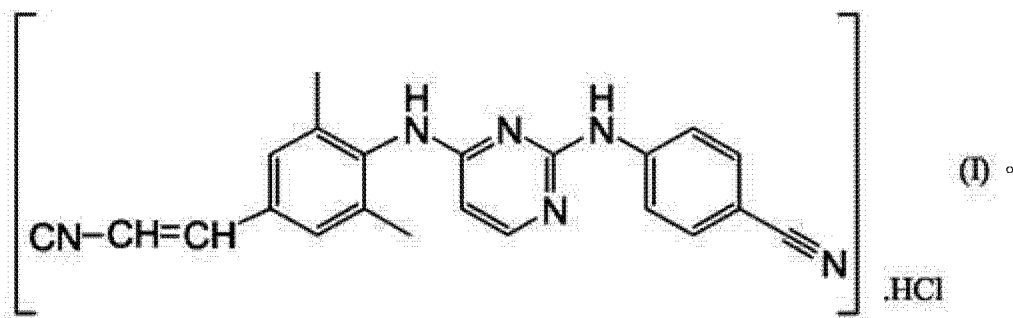
(54) 发明名称

4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈的盐酸盐

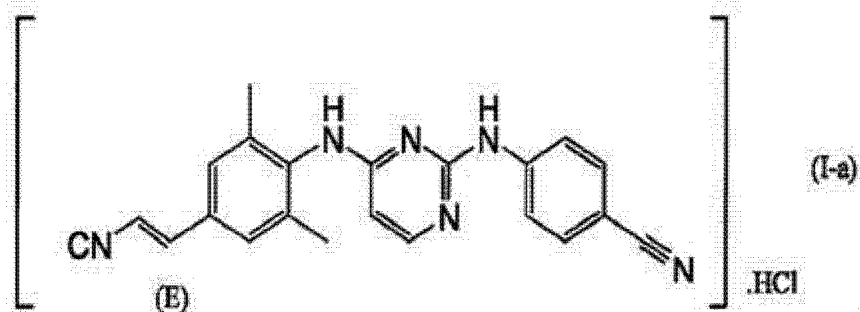
(57) 摘要

本发明涉及包含 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈的盐酸盐作为活性成分的药用组合物及其制备方法。

1. 一种药用组合物,所述组合物包含药学上可接受的载体和治疗有效量的式(I)化合物、其 N-氧化物或立体异构体作为活性成分



2. 权利要求 1 的药用组合物,其中式 (I) 化合物为式 (I-a) 化合物



3. 权利要求 2 的药用组合物,其中式 (I-a) 化合物为多晶型 A,其特征在于 $2-\theta$ 位置 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 的 X-射线粉末衍射峰。

4. 权利要求 3 的药用组合物,其中所述多晶型 A 的特征还在于 $2-\theta$ 位置 $9.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $26.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 的 X-射线粉末衍射峰。

5. 前述权利要求中任一项的药用组合物,所述组合物适用于口服给药。

6. 前述权利要求中任一项的药用组合物,所述组合物为固体组合物。

7. 前述权利要求中任一项的药用组合物,所述组合物还包含润湿剂。

8. 权利要求 7 的药用组合物,其中所述润湿剂为吐温。

9. 前述权利要求中任一项的药用组合物,所述组合物为片剂形式。

10. 权利要求 9 的药用组合物,所述组合物包薄膜衣。

11. 前述权利要求中任一项的药用组合物,所述组合物具有以下组成:

- (a) 5-50% 的活性成分;
- (b) 0.01-5% 的润湿剂;
- (c) 40-92% 的稀释剂;
- (d) 0-10% 的聚合物;
- (e) 2-10% 的崩解剂;
- (f) 0.1-5% 的助流剂;
- (g) 0.1-1.5% 的润滑剂。

12. 前述权利要求中任一项的药用组合物,条件是所述组合物不含恩曲他滨和富马酸

替诺福韦酯两者。

13. 权利要求 1-11 中任一项的药用组合物,条件是所述组合物不含一种或多种核苷逆转录酶抑制剂和 / 或一种或多种核苷酸逆转录酶抑制剂。

14. 一种制备前述权利要求中任一项的药用组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

- (i) 将活性成分和部分稀释剂干混;
- (ii) 将粘合剂和润湿剂溶于粘合剂溶液溶剂中,制备粘合剂溶液;
- (iii) 将步骤 (ii) 中所得粘合剂溶液喷在步骤 (i) 中所得混合物上;
- (iv) 干燥步骤 (iii) 中所得湿粉末,然后过筛并任选混合;
- (v) 将其余的稀释剂部分、崩解剂和任选的助流剂混入步骤 (iv) 中所得混合物中;
- (vi) 向步骤 (v) 所得混合物中任选加入润滑剂;
- (vii) 将步骤 (vi) 所得混合物压缩成片剂;
- (viii) 任选将步骤 (vii) 所得片剂包薄膜衣。

15. 权利要求 1 中定义的式 (I) 化合物或权利要求 2 定义的式 (I-a) 化合物在制备权利要求 1-13 中任一项的组合物中的用途,其中所述组合物用于治疗或预防 HIV 感染。

16. 制备权利要求 1 中定义的式 (I) 化合物的方法,其特征在于在合适的酸存在下,使相应的游离碱与盐酸反应。

17. 权利要求 16 的方法,其中所述合适的酸为乙酸。

4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基]氨基]-2- 嘧啶基]氨基]苄腈的盐酸盐

[0001] 本申请是 2005 年 9 月 2 日申请的中国国家申请号为 200580038025. X, 国际申请号为 PCT/EP2005/054342, 发明名称为“4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基]氨基]-2- 嘧啶基]氨基]苄腈的盐酸盐”的发明申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及包含 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基]氨基]-2- 嘧啶基]氨基]苄腈盐酸盐的药用组合物及其制备。

[0003] 发明背景

[0004] WO 03/16306 公开抑制 HIV 复制的嘧啶衍生物, 其中包括 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基]氨基]-2- 嘧啶基]氨基]苄腈及其药学上可接受的盐。WO 04/0162581 公开 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基]氨基]-2- 嘧啶基]氨基]苄腈的制备方法。

[0005] 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基]氨基]-2- 嘧啶基]氨基]苄腈, 尤其是 E- 异构体, 对野生型 HIV 及 HIV 的耐药毒株和多重耐药毒株 (即已对本领域已知药物产生抗性的毒株), 具有优良的抑制 HIV 复制的活性。因此该化合物有可能成为开发 HIV 感染治疗药物的良好候选化合物。

[0006] 然而, 高药理活性、良好的药理学曲线不是决定化合物可以成为药物的唯一要素。良好的候选药物优选也应该具有稳定的化学及物理性质; 应该具有可接受的毒性曲线; 应该具有可接受的生物利用度。

[0007] 化合物的生物利用度影响给药所需化合物的剂量, 以便达到该化合物在患者体内的治疗有效浓度。相对于生物利用度较高的化合物, 生物利用度低的化合物需要给予较高的剂量。需要较高剂量的可能后果可包括: 不良反应的风险增加; 剂型尺寸增加; 给药频率增加。这些因素可影响抗逆转录病毒治疗的依从性。治疗依从性为影响 HIV 治疗效果的最重要因素之一。给药频率增加和药丸尺寸增加可导致治疗依从性降低, 从而降低治疗效果。

[0008] 因此, 在设计 HIV 治疗的药物时, 优选具有可接受的生物利用度的活性化合物。

[0009] 预定口服给药化合物的生物利用度取决于化合物在水中的溶解性, 以及化合物的渗透性 (其通过肠膜被吸收的能力)。

[0010] 基于药物水溶性和肠渗透性对药物分类的科学准则为生物药剂学分类系统 (Biopharmaceutics Classification System 或 BCS)。根据 BCS, 药物分类如下:

[0011] 第 1 类: 高溶解性 - 高渗透性

[0012] 第 2 类: 低溶解性 - 高渗透性

[0013] 第 3 类: 高溶解性 - 低渗透性

[0014] 第 4 类: 低溶解性 - 低渗透性

[0015] 具有低溶解性或低渗透性 (第 2 至 4 类) 的化合物经口给予时, 其生物利用度低。

[0016] 游离碱 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基]氨基]-2- 嘧啶基]-氨

基] 苄腈可归为 BCS 第 2 类化合物, 因此在水中溶解度低。4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈不仅显示在水中溶解度低, 而且在酸性环境中溶解度也低。所以, 以常规固体剂型口服给药时, 可预期生物利用度低。

[0017] 当遇到预定经口给予的 BCS 第 2 类化合物时, 制药技术人员会转向寻求改善化合物溶解性的可能性, 例如通过制备适当的盐。4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈也遵循这条途径。所制备的盐显示出水中溶解性和 HCl 中溶解性仅有稍许改善。所制备的盐仍然属于 BCS 第 2 类。因此, 也可预期所制备盐的生物利用度低。

发明内容

[0018] 意外的是, 已经发现 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈的盐酸盐, 尤其是它的 E- 异构体与其游离碱相比具有显著改善的体内生物利用度。事实上, 以固体剂型给予本发明的盐具有与以口服 PEG 400 溶液给予游离碱的生物利用度相当的体内生物利用度。由于体内生物利用度增加, 无需复杂的制剂技术便可配制该盐酸盐。

[0019] 也发现本发明的盐酸盐无吸湿性, 并且在不同的湿度和温度条件下化学和物理稳定。

附图说明

[0020] 图 1 为 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈·HCl 的多晶型 A 的 IR 光谱。

[0021] 图 2 为 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈·HCl 的多晶型 A 的 X- 射线粉末衍射图谱。

[0022] 图 3 为 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈·HCl 的多晶型 B 干燥状态的 IR 光谱。

[0023] 图 4 为 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈·HCl 的多晶型 B 干燥状态的 X- 射线粉末衍射图谱。

[0024] 图 5 为 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈·HCl 的多晶型 C 的 IR 光谱。

[0025] 图 6 为 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈·HCl 的多晶型 C 的 X- 射线粉末衍射图谱。

[0026] 图 7 为 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈·HCl 的假多晶型 D 的 IR 光谱。

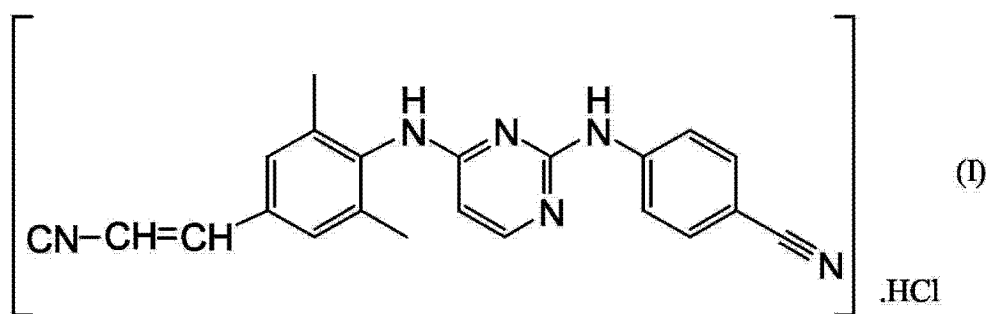
[0027] 图 8 为 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈·HCl 的假多晶型 D 的 X- 射线粉末衍射图谱。

具体实施方式

[0028] 本发明涉及 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈的盐酸 (HCl) 盐、其 N- 氧化物或立体异构体。

[0029] 因此,本发明尤其涉及式 (I) 化合物、其 N-氧化物或立体异构体

[0030]



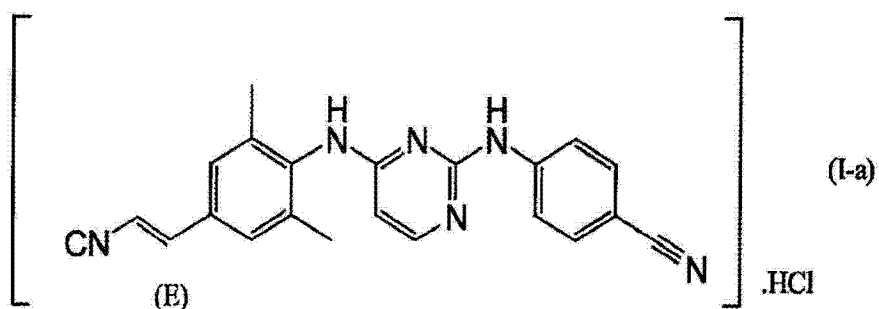
[0031] 本发明式 (I) 化合物的 N-氧化物形式将包含其中一个或几个叔氮原子被氧化成所谓 N-氧化物的式 (I) 化合物。

[0032] 上文中使用的术语“立体异构体”定义为式 (I) 化合物和 N-氧化物可能具有的所有可能的立体异构体。除非另外提及或说明,化合物的化学命名表示式 (I) 化合物及其 N-氧化物所有可能的立体异构体混合物,以及基本上无其它异构体的各单一异构体。式 (I) 化合物的立体异构体显然包含在本发明范围内。

[0033] 式 (I) 化合物可存在氰基乙烯基链双键的 2 种立体构型,即 E(Entgegen) 构型 (E-异构体) 和 Z(Zusammen) 构型 (Z-异构体)。本领域技术人员熟知术语 E 和 Z。

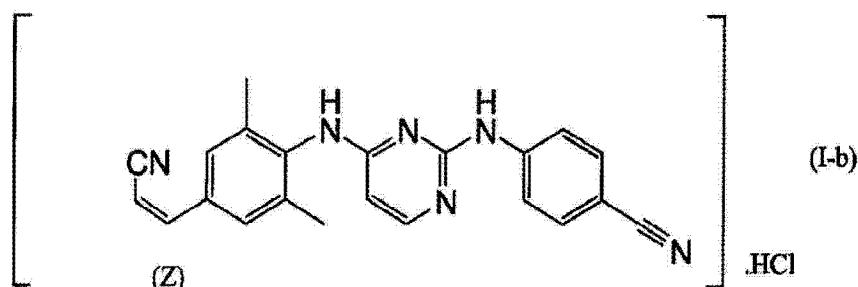
[0034] 式 (I) 化合物的特定实施方案为 E-异构体,即式 (I-a) 化合物:

[0035]



[0036] 式 (I) 化合物的另一个特定实施方案为 Z-异构体,即式 (I-b) 化合物:

[0037]



[0038] 本文中无论何时提及 E-异构体,指纯 E-异构体或其中 E-异构体优势存在的 E-异构体与 Z-异构体的任何异构体混合物,即含有超过 50% 或尤其超过 80% E-异构体,或更

尤其超过 90% E- 异构体的异构体混合物。尤其有意义的是基本上无 Z- 异构体的 E- 异构体。该上下文中基本上无指无或几乎无 Z- 异构体的 E-Z- 混合物,如含高达 90%,尤其 95% 或甚至 98% 或 99% E- 异构体的异构体混合物。

[0039] 本文中无论何时提及 Z- 异构体,指纯 Z- 异构体或其中 Z- 异构体优势存在的 Z- 异构体与 E- 异构体的任何异构体混合物,即含有超过 50% 或尤其超过 80% Z- 异构体,或更尤其超过 90% Z- 异构体的异构体混合物。尤其有意义的是基本上无 E- 异构体的 Z- 异构体。该上下文中基本上无指无或几乎无 E- 异构体的 E-Z- 混合物,如含多达 90%,尤其 95% 或甚至 98% 或 99% Z- 异构体的异构体混合物。

[0040] 本发明盐的多晶型物也在本发明范围内。

[0041] 药用化合物的多晶型物对那些涉及合适剂型开发中的化合物可能是重要的,因为如果该多晶型物在临床和稳定性研究期间不能保持稳定,则所用或测量的准确剂量在一批与下一批之间可能不一致。一旦药用化合物制备使用,确定各剂型释放的多晶型物,以确保制备过程使用相同的多晶型物且包含在各剂量中的药物量相同是重要的。因此,必须确保提供单一的多晶型物或者多晶型物的一些已知组合。另外,某些多晶型物可显示增加的热力学稳定性,可能比其它多晶型物更适合包含在药物制剂中。如本文使用,本发明化合物的多晶型物为相同的化学实体,但晶体排列不同。

[0042] 本发明的盐能够形成的溶剂加成形式(溶剂化物)也在本发明范围内。此类形式的实例为如水合物、醇化物等。本文中溶剂化物也称为假多晶型物。优选为无水盐。

[0043] 本发明的特定实施方案为式 (I-a) 化合物即 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2, 6- 二甲基苯基]氨基]-2- 嘧啶基]氨基]苄腈·HCl 的特定多晶型物或假多晶型物。

[0044] 式 (I-a) 化合物的第一种特定多晶型物在本文中称为晶型 A(见图 1 和 2)。

[0045] 式 (I-a) 化合物的第二种特定晶型在本文中称为晶型 B。晶型 B 可以两种状态存在:干态(多晶型)和湿态(假多晶型)。仅给出干态晶型 B 的特征(见图 3 和 4)。

[0046] 式 (I-a) 化合物的第三种特定多晶型物在本文中称为晶型 C(见图 5 和 6)。

[0047] 式 (I-a) 化合物的第四种特定假多晶型物在本文中称为形式 D(见图 7 和 8)。

[0048] 式 (I-a) 化合物的优选多晶型物为晶型 A。

[0049] 下文无论何时使用,术语“式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物”将也包括 N- 氧化物、立体异构体和多晶型物或假多晶型物。特别重要的为式 (I) 化合物的立体化学纯形式。优选的式 (I) 化合物为式 (I-a) 化合物。

[0050] 式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物可通过在合适的溶剂如合适的酸如乙酸的存在下,使相应的游离碱与盐酸(HCl)反应而制备。

[0051] 式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物具有抗逆转录病毒活性。它们能抑制 HIV,尤其是 HIV-1 的复制。HIV(人类免疫缺陷病毒) 为人类获得性免疫缺陷综合征(AIDS) 的发病原因。HIV 病毒优先感染人 T-4 细胞,并破坏它们或改变它们的正常功能,尤其是免疫系统的协调功能。结果,感染的患者出现 T-4 细胞数目永久性减少,而且其行为反常。因此,免疫防御系统不能抗击感染和肿瘤,HIV 感染患者通常因机会感染如肺炎或因癌症死亡。与 HIV 感染有关的其它病症包括血小板减少症(thrombocytopaenia)、卡波西肉瘤(Kaposi' s sarcoma) 和特征为进行性脱髓鞘,导致痴呆和症状如进行性发音困难、共济失调和定向障碍的中枢神经系统感染。此外,HIV 感染也与周围神经病、进行性全身淋巴结病(PGL) 和

AIDS 相关综合征 (ARC) 有关。

[0052] 本发明化合物也显示对耐药和多重耐药 HIV 毒株,尤其是耐药和多重耐药 HIV-1 毒株具有活性,更特别是,本发明化合物显示出对于对一种或多种本领域已知非核苷类逆转录酶抑制剂获得抗药性的 HIV 毒株,尤其是 HIV-1 毒株具有活性。本领域已知非核苷类逆转录酶抑制剂为那些除本发明化合物外的非核苷类逆转录酶抑制剂,尤其为已上市的非核苷类逆转录酶抑制剂。

[0053] WO 03/16306 中描述了 4-[[4-[[4-(2- 氰基 乙烯基)-2,6- 二甲基 苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈的抑制 HIV 复制的活性,其通过引用整体结合到本文中。

[0054] 由于本发明化合物的抗逆转录病毒性质,尤其是它们的抗 HIV 性质,特别是它们的抑制 HIV-1 复制的活性,本发明化合物可用于治疗 HIV 感染个体并预防这些感染。通常,本发明化合物可用于治疗感染病毒的温血哺乳动物,病毒的存在由或取决于逆转录酶介导。可用本发明化合物预防或治疗的病症,尤其是与 HIV 和其他病原性逆转录病毒相关的病症包括 AIDS、AIDS 相关综合征 (ARC)、进行性全身淋巴结病 (PGL) 以及由逆转录病毒引发的慢性中枢神经系统疾病,如 HIV 介导的痴呆和多发性硬化。因此,式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物可用作药物。

[0055] 因此,本发明化合物可用作抗上述病症的药物。作为药物的所述用途或治疗方法包括给予感染 HIV 的患者抗与 HIV 和其他病原性逆转录病毒,尤其是 HIV-1 相关病症有效的量。特别是,本发明化合物可用于制备药物,该药物用于治疗或预防 HIV 感染,优选治疗 HIV 感染。

[0056] 鉴于本发明化合物的效用,也提供治疗遭受病毒感染、特别是 HIV 感染的哺乳动物,包括人类的方法;或者提供预防温血哺乳动物包括人类遭受病毒感染、特别是 HIV 感染的方法。所述方法包括给予,优选经口给予包括人类的哺乳动物有效量的本发明的盐。

[0057] 由于与相应的游离碱比较,本发明化合物具有较高的生物利用度,因此经药用组合物给药后也可获得治疗有效的血浆水平,所述药用组合物包含盐的量比相应游离碱所需的少。所以,可减小药用组合物的大小或者可降低给药频率。

[0058] 因此,本发明也涉及药用组合物,该药用组合物含药学上可接受的载体和治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分。

[0059] 本发明也涉及包含药学上可接受的载体和治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分的药用组合物,条件是该组合物不含恩曲他滨 (emtricitabine) 和富马酸替诺福韦酯 (tenofovir diisoproxyl fumarate)。

[0060] 特别是,本发明也涉及药用组合物,该组合物含药学上可接受的载体和治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分,条件是该组合物不含有一种或多种核苷类逆转录酶抑制剂和 / 或一种或多种核苷酸类逆转录酶抑制剂。

[0061] 为给药目的,可将本发明式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物配制成各种药用组合物。作为可引用的合适组合物,所有组合物通常用于全身给药。为了制备本发明的药用组合物,作为活性成分的有效量式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物与药学上可接受的载体充分混合,根据给药所需制剂的形式,载体可采用多种形式。这些药用组合物理想的为尤其适用于经口给予的单位剂型。例如,在制备口服剂型的组合物时,可采用任何常用的药物介质,如在口服液体制剂如混悬剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和溶液剂的情况,可采用如水、二醇类、油类、醇类

等；或者在散剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况，可采用固体载体如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于给药方便，片剂和胶囊剂代表最有利的口服单位剂型，在这种情况下显然可采用固体药用载体。对于肠胃外用组合物，尽管载体可包括其他成分如助溶剂，但是通常包含无菌水，至少大部分无菌水。例如，可制备注射用溶液，其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖溶液的混合物。也可制备注射用混悬剂，在该情形中可采用合适的液体载体、悬浮剂等。也包括用于临用前转变成液体形式制剂的固体形式制剂。在适用于经皮给药的组合物中，载体任选包含促渗剂和 / 或适当的润湿剂，任选与较小比例的任何性质的适当添加剂组合，该添加剂不会对皮肤带来重大的有害作用。所述添加剂可促进皮肤给药，和 / 或可有助于制备所需组合物。这些组合物可以各种方式给予，如以透皮贴剂、以定点方式 (spot-on)、以软膏剂给予。本发明的盐也可通过本领域为经该方式给药采用的方法和制剂，经吸入或吹入给予。因此，通常本发明的盐可以溶液、混悬液或干粉的形式给予肺。为了经口或鼻吸入或吹入来释放溶液、混悬液或干粉而开发的任何系统，均适用于本发明化合物的给药。

[0062] 本发明化合物也可以滴剂形式局部给药，尤其是滴眼剂。所述滴眼剂可为溶液剂或混悬剂形式。为了释放作为滴眼剂的溶液或混悬液而开发的任何系统均适用于本发明化合物的给药。

[0063] WO 2004/069812 通过引用结合到本文中，其中描述了嘧啶衍生物 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈及其药学上可接受的盐，预防经伴侣间性交或相关亲密接触而感染 HIV 的能力。因此，本发明也涉及药用组合物，该组合物为适合施用于性交部位或可发生相关密切接触的部位的形式，所述部位有如生殖器、直肠、口、手、下腹、大腿，尤其是阴道和口，且包含药学上可接受的载体和有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分。特别是，本发明涉及药用组合物，该组合物为适合施用于性交部位或可发生相关密切接触的部位的形式，所述部位有如生殖器、直肠、口、手、下腹、大腿，尤其是阴道和口，且包含药学上可接受的载体和有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分，条件是该组合物不含恩曲他滨和富马酸替诺福韦酯两者。更特别是，本发明也涉及药用组合物，该组合物为适合施用于性交部位或可发生相关密切接触的部位的形式，所述部位有如生殖器、直肠、口、手、下腹、大腿，尤其是阴道和口，且包含药学上可接受的载体和有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分，条件是该组合物不含一种或多种核苷逆转录酶抑制剂和 / 或一种或多种核苷酸逆转录酶抑制剂。酌情可引用特别合适的组合物，所有的组合物通常用于施用至阴道、直肠、口和皮肤，如凝胶剂、胶冻剂、乳膏剂、软膏剂、膜剂、海绵、泡沫剂、阴道内环、宫颈帽、直肠或阴道用栓剂、阴道或直肠或口颊片剂、漱口剂。为了制备这些药用组合物，将有效量的活性成分与药学上可接受的载体充分混合，所述载体根据给药的形式可采用多种形式。为了增加这些药用组合物在给药部位的停留时间，在组合物中可最好包含生物粘附剂，尤其是生物粘附聚合物。生物粘附剂可定义为粘附至活生物表面如粘膜或皮肤组织上的材料。

[0064] 因此，本发明也涉及含药学上可接受的载体和有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分的药用组合物，其特征在于药用组合物生物粘附至施用部位。施用部位优选为阴道、直肠、口或皮肤，最优选为阴道。特别是，本发明也涉及含药学上可接受的载体和有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分的药用组合物，其特征在于该药用

组合物生物粘附至施用部位,条件是该组合物不含恩曲他滨和富马酸替诺福韦酯两者。更特别是,本发明也涉及含药学上可接受的载体和有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分的药用组合物,其特征在于该药用组合物生物粘附至施用部位,条件是该组合物不含有一种或多种核苷逆转录酶抑制剂和 / 或一种或多种核苷酸逆转录酶抑制剂。

[0065] 为了给药容易且剂量均匀,将上述药用组合物配制成单位剂型尤其有利。本文使用的单位剂型指适合作为单位剂量的物理离散单位,各单位包含计算产生所需治疗效果的预定量的活性成分,以及所需药物载体。这些单位剂型的实例为片剂(包括刻痕片或包衣片)、胶囊剂、丸剂、散剂袋(powder packets)、糯米纸囊剂、栓剂、注射用溶液剂或混悬剂等,及其分离的多剂量形式(multiples)。

[0066] 本领域技术人员熟知,精确的剂量和给药频率取决于所治疗的具体病症;所治疗病症的严重程度;具体患者的年龄、体重、性别、病症程度和一般身体状况以及个体可能服用的其他药物。此外,根据所治疗患者的响应和 / 或根据医师处方本发明化合物的评估,显然所述有效日剂量可减少或增加。

[0067] 本发明药用组合物可在独立于患者进食的一天内任何时间给予。优选,于患者进食后给予本发明组合物。

[0068] 本发明目的实施方案涉及口服药用组合物,即适用于口服给药的药用组合物,所述组合物包含药学上可接受的载体和治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分;特别是,本发明涉及口服药用组合物,即适用于口服给药的药用组合物,所述组合物包含药学上可接受的载体和治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分,条件是该组合物不含恩曲他滨和富马酸替诺福韦酯两者,更特别是涉及适用于口服给药的药用组合物,所述组合物包含药学上可接受的载体和治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物作为活性成分,条件是该组合物不含一种或多种核苷逆转录酶抑制剂和 / 或一种或多种核苷酸逆转录酶抑制剂。

[0069] 特别是口服药用组合物为固体口服药用组合物,更特别是为片剂或胶囊剂,甚至更特别是为片剂。本发明片剂可配制成每天一次的片剂。

[0070] 本发明药用组合物优选包含式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物的那些量相当于约 5 至约 500mg 相应游离碱 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈、其 E 或 Z 异构体,更优选相当于约 10mg 至约 250mg 相应游离碱,还更优选相当于约 20mg 至约 200mg 相应游离碱。优选本发明药用组合物包含式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物的那些量相当于 25mg、50mg、75mg、100mg 或 150mg 相应游离碱(碱当量)。

[0071] 上文或下文中使用的术语“约”涉及数值 x 的含义,如 $x \pm 10\%$ 。

[0072] 式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物的粒度优选小于 $50 \mu\text{m}$,更优选小于 $25 \mu\text{m}$,还更优选小于 $20 \mu\text{m}$ 。粒度进一步优选约 $15 \mu\text{m}$ 或更小,或约 $12 \mu\text{m}$ 或更小,或约 $10 \mu\text{m}$ 或更小,或约 $5 \mu\text{m}$ 或更小。最优选粒度范围在约 0.2 至约 $15 \mu\text{m}$ 之间,或在约 0.2 至约 $10 \mu\text{m}$ 之间。

[0073] 本发明药用组合物优选包含润湿剂。至于本发明组合物中的润湿剂,可使用适合在药用组合物中使用的生理上耐受的任何润湿剂。

[0074] 本领域熟知润湿剂为两亲性化合物;它包含极性亲水性部分以及非极性疏水性部分。

[0075] 术语“亲水性”或“疏水性”为相对术语。

[0076] 润湿剂的相对亲水性或疏水性可由其亲水-亲油平衡值(HLB值)表示。低HLB值的润湿剂归为“疏水性”润湿剂,而高HLB值的润湿剂归为“亲水性”润湿剂。作为经验法则,一般认为HLB值大于约10的润湿剂是亲水性润湿剂;一般认为HLB值小于约10的润湿剂是疏水性润湿剂。

[0077] 本发明组合物优选包含亲水性润湿剂。应理解润湿剂的HLB值仅大概指示润湿剂的亲水性/疏水性。具体润湿剂的HLB值可根据测定HLB值所用的方法而变化;可根据其商业来源而变化;批次与批次间也有变化。本领域技术人员可容易地辨别适用于本发明药用组合物的亲水性润湿剂。

[0078] 本发明润湿剂可为阴离子、阳离子、两性离子或非离子润湿剂,优选后者。本发明润湿剂也可分为两种或多种润湿剂的混合物。

[0079] 在本发明组合物中使用的合适润湿剂在下面列出。应强调所列润湿剂仅为举例说明、代表性的,并非穷尽性的。因此本发明不限于以下列举的润湿剂。在本发明组合物中也可使用润湿剂的混合物。

[0080] 可用于本发明的合适润湿剂包含:

[0081] a) 聚乙二醇脂肪酸单酯,包括月桂酸、油酸、硬脂酸、蓖麻油酸(ricinoic acid)等与PEG-6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、32、40、45、50、55、100、200、300、400、600等的酯,例如PEG-6月桂酸酯或硬脂酸酯、PEG-7油酸酯或月桂酸酯、PEG-8月桂酸酯或油酸酯或硬脂酸酯、PEG-9油酸酯或硬脂酸酯、PEG-10月桂酸酯或油酸酯或硬脂酸酯、PEG-12月桂酸酯或油酸酯或硬脂酸酯或蓖麻油酸酯、PEG-15硬脂酸酯或油酸酯、PEG-20月桂酸酯或油酸酯或硬脂酸酯、PEG-25硬脂酸酯、PEG-32月桂酸酯或油酸酯或硬脂酸酯、PEG-30硬脂酸酯、PEG-40月桂酸酯或油酸酯或硬脂酸酯、PEG-45硬脂酸酯、PEG-50硬脂酸酯、PEG-55硬脂酸酯、PEG-100油酸酯或硬脂酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-600油酸酯;(属于该类的润湿剂如称为Cithrol、Algon、Kessco、Lauridac、Mapeg、Cremophor、Emulgante、Nikkol、Myrj、Crodet、Albunol、Lactomul);

[0082] b) 聚乙二醇脂肪酸二酯,包含月桂酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸等与PEG-8、10、12、20、32、400等的二酯,例如PEG-8二月桂酸酯或二硬脂酸酯、PEG-10二棕榈酸酯、PEG-12二月桂酸酯或二硬脂酸酯或二油酸酯、PEG-20二月桂酸酯或二硬脂酸酯或二油酸酯、PEG-32二月桂酸酯或二硬脂酸酯或二油酸酯、PEG-400二油酸酯或二硬脂酸酯;(属于该类的润湿剂如称为Mapeg、Polyalso、Kessco、Cithrol);

[0083] c) 聚乙二醇脂肪酸单酯和二酯混合物,如PEG 4-150单月桂酸酯和二月桂酸酯、PEG 4-150单油酸酯和二油酸酯、PEG 4-150单硬脂酸酯和二硬脂酸酯等;(属于该类的润湿剂如称为Kessco);

[0084] d) 聚乙二醇甘油脂肪酸酯,如PEG-20甘油月桂酸酯或甘油硬脂酸酯或甘油油酸酯、PEG-30甘油月桂酸酯或甘油油酸酯、PEG-15甘油月桂酸酯、PEG-40甘油月桂酸酯等;(属于该类的润湿剂如称为Tagat、Glycerol L、Capmul);

[0085] e) 醇-油酯交换产物,包含醇或多元醇如甘油、丙二醇、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、季戊四醇等与天然油和/或氢化油或油溶性维生素如蓖麻油、氢化蓖麻油、维生素A、维生素D、维生素E、维生素K;食用植物油如玉米油、橄榄油、花生油、棕榈仁油、杏仁油、扁桃仁油等的酯,例如PEG-20蓖麻油或氢化蓖麻油或玉米油甘油酯或扁桃仁油甘油酯、PEG-23

蓖麻油、PEG-25 氢化蓖麻油或三油酸酯、PEG-35 蓖麻油、PEG-30 蓖麻油或氢化蓖麻油、PEG-38 蓖麻油、PEG-40 蓖麻油或氢化蓖麻油或棕榈仁油、PEG-45 氢化蓖麻油、PEG-50 蓖麻油或氢化蓖麻油、PEG-56 蓖麻油、PEG-60 蓖麻油或氢化蓖麻油或玉米油甘油酯或扁桃仁油甘油酯、PEG-80 氢化蓖麻油、PEG-100 蓖麻油或氢化蓖麻油、PEG-200 蓖麻油、PEG-8 辛酸 / 癸酸甘油酯、PEG-6 辛酸 / 癸酸甘油酯、月桂酰聚乙二醇-32 甘油酯、硬脂酰 PEG 甘油酯、生育酚 PEG-1000 琥珀酸酯 (TPGS) ; (属于该类的润湿剂如称为 Emalex、Cremophor、Emulgante、Eumulgin、Nikkol、Thornley、Simulsol、Cerex、Crovol、Labrasol、Softigen、Gelucire、维生素 E TPGS) ;

[0086] f) 聚甘油脂肪酸酯, 包含聚甘油脂肪酸酯如聚甘油-10 月桂酸酯或油酸酯或硬脂酸酯、聚甘油-10 单油酸酯和二油酸酯、聚甘油多聚蓖酸酯等 ; (属于该类的润湿剂如称为 Nikkol Decaglyn、Caprol 或 Polymuls) ;

[0087] g) 甾醇衍生物, 包含甾醇的聚乙二醇衍生物, 如 PEG-24 胆固醇醚、PEG-30 胆甾烷醇、PEG-25 植物甾醇、PEG-30 大豆甾醇等 ; (属于该类的润湿剂如称为 SolulanTM或 Nikkol BPSH) ;

[0088] h) 聚乙二醇脱水山梨醇脂肪酸酯, 如 PEG-10 脱水山梨醇月桂酸酯、PEG-20 脱水山梨醇单月桂酸酯或脱水山梨醇三硬脂酸酯或脱水山梨醇单油酸酯或脱水山梨醇三油酸酯或脱水山梨醇单异硬脂酸酯或脱水山梨醇单棕榈酸酯或脱水山梨醇单硬脂酸酯、PEG-4 脱水山梨醇单月桂酸酯、PEG-5 脱水山梨醇单油酸酯、PEG-6 脱水山梨醇单油酸酯或脱水山梨醇单月桂酸酯或脱水山梨醇单硬脂酸酯、PEG-8 脱水山梨醇单硬脂酸酯、PEG-30 脱水山梨醇四油酸酯、PEG-40 脱水山梨醇油酸酯或脱水山梨醇四油酸酯、PEG-60 脱水山梨醇四硬脂酸酯、PEG-80 脱水山梨醇单月桂酸酯、PEG 山梨醇六油酸酯 (Atlas G-1086) 等 ; (属于该类的润湿剂如称为 Liposorb、Tween、Dacol MSS、Nikkol、Emalex、Atlas) ;

[0089] i) 聚乙二醇烷基醚, 如 PEG-10 油基醚或十六烷基醚或硬脂基醚、PEG-20 油基醚或十六烷基醚或硬脂基醚、PEG-9 月桂基醚、PEG-23 月桂基醚 (laureth-23)、PEG-100 硬脂基醚等 ; (属于该类的润湿剂如称为 Volpo、Brij) ;

[0090] i) 糖酯, 如蔗糖二硬脂酸酯 / 单硬脂酸酯、蔗糖单硬脂酸酯或单棕榈酸酯或单月桂酸酯等 ; (属于该类的润湿剂如称为 Sucro 酯、Crodesta、蔗糖单月桂酸酯) ;

[0091] k) 聚乙二醇烷基苯酚, 如 PEG-10-100 壬基苯酚 (Triton X 系列)、PEG-15-100 辛基苯酚醚 (Triton N 系列) 等 ;

[0092] l) 聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物 (泊洛沙姆), 如泊洛沙姆 108、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 237、泊洛沙姆 288 等 ; (属于该类的润湿剂如称为 Synperonic PE、Pluronic、Emkalvx、LutrolTM、Supronic、Monolan、Pluracare、Plurodac) ;

[0093] m) 离子润湿剂, 包括阳离子、阴离子和两性离子表面活性剂, 例如脂肪酸盐, 如油酸钠、十二烷基硫酸钠、十二烷基肌氨酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、肉豆蔻酸钠、棕榈酸钠、sodium state、蓖麻油酸钠等 ; 例如胆汁盐, 如胆酸钠、牛磺胆酸钠、甘氨酸胆酸钠等 ; 例如磷脂, 如蛋黄卵磷脂 / 大豆卵磷脂、羟基化卵磷脂、溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸等 ; 例如磷酸酯, 如聚氧乙烯-10 油基醚磷酸二乙醇铵、脂肪醇或乙氧基化脂肪醇与磷酸或酸酐的酯化产物 ; 例如羧酸酯 (盐), 如琥珀酰基化单甘油酯、硬脂基 (stearyl) 富马酸钠、硬脂酰基丙二醇琥珀酸单酯 (stearoyl propylene glycol

hydrogen succinate)、单 / 二乙酰基化酒石酸的单 - 和二甘油酯、柠檬酸的单 - 和二甘油酯、脂肪酸甘油乳酸酯、脂肪酸乳酸酯、硬脂酰基 -2- 乳酸钙 / 钠、硬脂酰基乳酸钙 / 钠、藻酸盐、丙二醇藻酸酯、醚羧酸酯 (盐) 等 ; 例如硫酸酯 (盐) 和磺酸酯 (盐), 如乙氧基化烷基硫酸酯 (盐)、烷基苯硫酸酯 (盐)、 α - 烯烴磺酸酯 (盐)、酰基羟乙基磺酸酯 (盐)、酰基牛磺酸酯 (盐)、烷基甘油醚磺酸酯 (盐)、辛基磺基琥珀酸二钠、十一碳烯酰胺基 -MEA- 磺基琥珀酸二钠等 ; 例如阳离子润湿剂, 如溴化十六烷基三铵、溴化癸基三甲铵、溴化十六烷基三甲铵、氯化十二烷基铵、烷基苄基二甲基铵盐、二异丁基苯氧乙氧基二甲基苄基铵盐、烷基吡啶鎓盐、甜菜碱 (十二烷基甜菜碱)、乙氧基化胺 (聚氧乙烯 -15 椰子胺) 等。

[0094] 在上述合适的润湿剂名单中, 列出了不同的可能性, 例如 PEG-20 油基醚或十六烷基醚或硬脂基醚, 这将表示 PEG-20 油基醚和 PEG-20 十六烷基醚和 PEG-20 硬脂基醚。因此, 例如 PEG-20 蓖麻油或氢化蓖麻油或玉米油甘油酯或扁桃仁甘油酯必须读成 PEG-20 蓖麻油和 PEG-20 氢化蓖麻油和 PEG-20 玉米甘油酯和 PEG-20 扁桃仁甘油酯。

[0095] 在本发明组合物中优选的润湿剂为十二烷基硫酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠, 或属于聚乙二醇脱水山梨醇脂肪酸酯类的润湿剂, 例如称为吐温的润湿剂, 如吐温 20、60、80。润湿剂最优选为吐温 20。

[0096] 在本发明组合物中, 润湿剂存在的浓度优选相对于组合物总重量为约 0.01% 至约 5% 重量, 优选为约 0.1% 至约 3% 重量, 更优选为约 0.1% 至约 1% 重量。在本发明组合物中润湿剂使用的量可取决于组合物中式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物的存在量或式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物的粒度。量越多或粒度越小, 可能需要越多润湿剂。

[0097] 在本发明固体口服药用组合物的情况, 如片剂或胶囊剂, 组合物还可进一步包含有机聚合物。

[0098] 有机聚合物在组合物的制备期间可用作粘合剂。

[0099] 本发明组合物中使用的有机聚合物可为生理上可耐受的任何水溶性合成、半合成或非合成有机聚合物。

[0100] 因此, 例如聚合物可以为天然聚合物如多糖或多肽或其衍生物, 或为合成聚合物如聚环氧烷 (如 PEG)、聚丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮等。当然也可使用混合的聚合物, 如嵌段共聚物和糖肽。

[0101] 聚合物适宜的分子量在 500D-2MD 之间, 于 20°C 2% 水溶液时, 适宜的表观粘度为 1-15,000mPa.s。例如水溶性聚合物可选自:

[0102] - 烷基纤维素, 如甲基纤维素;

[0103] - 羟烷基纤维素, 如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丁基纤维素;

[0104] - 羟烷基烷基纤维素, 如羟乙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素 (如 HPMC 2910 15 mPa.s; HPMC 2910 5mPa.s);

[0105] - 羧烷基纤维素, 如羧甲基纤维素;

[0106] - 羧烷基纤维素碱金属盐, 如羧甲基纤维素钠;

[0107] - 羧烷基烷基纤维素, 如羧甲基乙基纤维素;

[0108] - 羧烷基纤维素酯;

[0109] - 淀粉, 如淀粉 1551;

- [0110] - 果胶,如羧甲基支链淀粉钠;
- [0111] - 甲壳质衍生物,如脱乙酰壳多糖;
- [0112] - 肝素和类肝素;
- [0113] - 多糖,如藻酸、其碱金属及铵盐、角叉菜胶、半乳甘露聚糖、黄芪胶、琼脂、阿拉伯胶、瓜尔胶和黄原胶;
- [0114] - 聚丙烯酸及其盐;
- [0115] - 聚异丁烯酸及其盐、异丁烯酸酯共聚物;
- [0116] - 聚乙烯醇;
- [0117] - 聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚物;
- [0118] - 聚环氧烷,如聚环氧乙烷和聚环氧丙烷以及环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物,例如泊洛沙姆和泊洛沙胺 (poloxamines)。
- [0119] 药学上可接受的并具有如前文定义的恰当物理化学性质的未列举聚合物,同样适合用于制备本发明组合物。
- [0120] 有机聚合物优选为淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或纤维素醚,如 PVP K29-32、PVP K90、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。
- [0121] 所述 HPMC 含足够的羟丙基和甲氧基,以使其具有水溶性。具有约 0.8 至约 2.5 的甲氧基取代度和约 0.05 至约 3.0 的羟丙基摩尔取代度的 HPMC 一般是水溶性的。甲氧基取代度指纤维素分子中每葡萄糖酐单元存在的甲醚基的平均数目。羟丙基摩尔取代度指已与纤维素分子中各葡萄糖酐单元反应的环氧丙烷的平均摩尔数。优选的 HPMC 为羟丙甲纤维素 2910 15mPa.s 或羟丙甲纤维素 2910 5mPa.s,尤其优选羟丙甲纤维素 2910 15mPa.s。羟丙基甲基纤维素为羟丙甲纤维素在美国收录名称 (United States Adopted Name) (见 Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第 29 版, 第 1435 页) 中的名称。在四位数字“2910”中,前面两位数字表示甲氧基的大约百分比,第三和第四位数字表示羟基丙氧基的大概百分比组成;15mPa.s 或 5mPa.s 为表示 2% 水溶液于 20℃ 的表观粘度值。
- [0122] 在本发明组合物中,有机聚合物适合存在的量可最高达约 10% 重量,优选约 0.1% 至约 5%,更优选约 0.5% 至约 3% 重量 (相对于组合物的总重量)。
- [0123] 在本发明固体口服药用组合物的情况,如片剂或胶囊剂,该组合物还可进一步包含稀释剂和 / 或助流剂。
- [0124] 药学上可接受的稀释剂包括碳酸钙、磷酸氢钙、磷酸氢钙二水合物、磷酸钙、硫酸钙、包括硅化微晶纤维素的微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂 (dextrates)、糊精、葡萄糖赋形剂、果糖、高岭土、乳糖醇、无水乳糖、一水乳糖、甘露糖醇、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、氯化钠、蔗糖、可压糖、粉砂糖、可以 Microcelac[®] 买到的一水乳糖与微晶纤维素 (75 : 25) 的喷雾干燥混合物、可以 Prosolv[®] 买到的微晶纤维素与胶体二氧化硅 (98 : 2) 共处理的喷雾干燥混合物。优选一水乳糖、微晶纤维素或硅化微晶纤维素。
- [0125] 药学上可接受的助流剂包括滑石粉、胶体二氧化硅、淀粉、硬脂酸镁。优选胶体二氧化硅。
- [0126] 在片剂的情况,组合物也可以进一步包含崩解剂和润滑剂。
- [0127] 药学上可接受的崩解剂包括淀粉、离子交换树脂如安伯来特 (Amberlite)、交联聚乙烯吡咯烷酮、改性纤维素胶如交联羧甲基纤维素钠 (如 Ac-di-Sol[®])、淀粉羟乙酸钠、羧

甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠、改性玉米淀粉、微晶纤维素、硅酸镁铝、藻酸、藻酸盐、粉状纤维素。

[0128] 药学上可接受的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石粉、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁。

[0129] 此外,本发明片剂可包括其他任选的赋形剂,如矫味剂、甜味剂和着色剂。

[0130] 基于组合物的总重量计,本发明固体药用组合物可包含(%重量):

[0131] (a) 5-50%式(I)、(I-a)或(I-b)化合物;

[0132] (b) 0.01-5%润湿剂;

[0133] (c) 40-92%稀释剂;

[0134] (d) 0.1-5%助流剂。

[0135] 基于片芯的总重量计,本发明片剂可包含(%重量):

[0136] (a) 5-50%式(I)、(I-a)或(I-b)化合物;

[0137] (b) 0.01-5%润湿剂;

[0138] (c) 40-92%稀释剂;

[0139] (d) 0-10%聚合物;

[0140] (e) 2-10%崩解剂;

[0141] (f) 0.1-5%助流剂;

[0142] (g) 0.1-1.5%润滑剂。

[0143] 可按本领域已知包衣方法任选将本发明片剂包薄膜衣。薄膜衣片比未包衣的片芯更易吞咽,更易与其他片剂区别—尤其当薄膜衣包含染料或颜料时,可减少粘性,此外可改善稳定性(延长有效期),例如因为包衣可保护活性成分免受光线的影响。薄膜衣优选为即释的包衣。薄膜衣可包含成膜聚合物,并任选包含增塑剂或颜料。合适的成膜聚合物实例为羟丙基甲基纤维素,合适的增塑剂实例为聚乙二醇如聚乙二醇 3000 或 6000 或者甘油三乙酸酯。本领域技术人员熟知可买到药物片剂用的合适包衣材料。薄膜衣优选为不透明的薄膜衣。合适的包衣材料实例为Opadry[®],尤其是Opadry[®] II白色包衣粉。可通过直接压片或湿法制粒制备本发明片剂。

[0144] 因此,本发明也涉及制备含式(I)、(I-a)或(I-b)化合物的片剂的方法,该方法包括以下步骤:

[0145] (i) 将活性成分、崩解剂和任选的助流剂与稀释剂一起干混;

[0146] (ii) 任选将润滑剂与步骤(i)中所得混合物混合;

[0147] (iii) 于干燥状态,将步骤(i)或(ii)中所得混合物压缩成片剂;和

[0148] (iv) 任选将步骤(iii)中所得片剂包薄膜衣。

[0149] 本发明也涉及制备含式(I)、(I-a)或(I-b)化合物的片剂的方法,该方法包括以下步骤:

[0150] (i) 将活性成分和部分稀释剂干混;

[0151] (ii) 将粘合剂和润湿剂溶于粘合剂溶液溶剂中,制备粘合剂溶液;

[0152] (iii) 将步骤(ii)中所得粘合剂溶液喷在步骤(i)中所得混合物上;

[0153] (iv) 干燥步骤(iii)中所得湿粉末,然后过筛并任选混合;

[0154] (v) 将其余的稀释剂部分、崩解剂和任选的助流剂混入步骤(iv)中所得混合物

中；

[0155] (vi) 向步骤 (v) 所得混合物中任选加入润滑剂；

[0156] (vii) 将步骤 (vi) 所得混合物压缩成片剂；

[0157] (viii) 任选将步骤 (vii) 所得片剂包薄膜衣。

[0158] 本领域技术人员会了解用于上述方法的最合适设备。本领域技术人员可改进上述制备本发明片剂的通用方法，例如于上述指定步骤以外的其他步骤加入某些组分。

[0159] 本发明式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物可单独使用或与其他治疗药物，如抗病毒药、抗生素、免疫调节剂或疫苗联合使用，以治疗病毒感染。它们也可单独使用或与其他预防药物联合使用，以预防病毒感染。本发明化合物可用于疫苗和在长期内防止个体感染病毒的方法中。化合物可单独，或以与疫苗中逆转录酶抑制剂常规使用一致的方式与其他抗病毒药物一起用于这些疫苗。因此，本发明化合物可与疫苗中常规采用的药学上可接受的助剂组合，以预防有效量给予，以在延长期间内保护个体免受 HIV 感染。

[0160] 抗逆转录病毒化合物与式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物的组合也可用作药物。因此，本发明也涉及产品，该产品包含 (a) 式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物，和 (b) 一种或多种其他抗逆转录病毒化合物，作为在抗 HIV 治疗中同时、分别或序贯使用的联合制剂。不同的药物可与药学上可接受的载体一起组合成单一制剂。因此，本发明也涉及药用组合物，该组合物含药学上可接受的载体，(a) 治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物以及 (b) 一种或多种其他抗逆转录病毒药物。特别是，本发明也涉及产品，该产品包含 (a) 式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物，和 (b) 一种或多种其他抗逆转录病毒化合物，作为在抗 HIV 治疗中同时、分别或序贯使用的联合制剂，条件是该组合物不含恩曲他滨和富马酸替诺福韦酯两者。更特别是，本发明也涉及产品，该产品包含 (a) 式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物，和 (b) 一种或多种其它抗逆转录病毒化合物，作为在抗 HIV 治疗中同时、分别或序贯使用的联合制剂，条件是一种或多种其它抗逆转录病毒化合物不同于核苷逆转录酶抑制剂和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂。不同的药物可与药学上可接受的载体一起组合成单一制剂。因此，本发明也涉及药用组合物，该组合物含药学上可接受的载体，(a) 治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物以及 (b) 一种或多种其他抗逆转录病毒药物。特别是，本发明涉及药用组合物，该组合物包含药学上可接受的载体，和 (a) 治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物以及 (b) 一种或多种其他抗逆转录病毒药物，条件是该组合物不含恩曲他滨和富马酸替诺福韦酯两者。本发明也涉及药用组合物，该组合物包含药学上可接受的载体，和 (a) 治疗有效量的式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 化合物以及 (b) 一种或多种其他抗逆转录病毒药物，条件是所述一种或多种其他抗逆转录病毒化合物不同于核苷逆转录酶抑制剂和 / 或核苷酸逆转录酶抑制剂。

[0161] 所述其他抗逆转录病毒化合物为已知的抗逆转录病毒化合物，如苏拉明、喷他脒、胸腺嘧啶、栗精胺、右旋糖酐（硫酸右旋糖酐）、膦甲酸钠（膦酰基甲酸三钠）；核苷逆转录酶抑制剂，如齐多夫定（3' - 叠氮基 -3' - 脱氧胸苷，AZT）、去羟肌苷（2' , 3' - 二脱氧肌苷；ddI）、扎西他滨（二脱氧胞苷，ddC）或拉米夫定（2' , 3' - 二脱氧 -3' - 硫胞苷，3TC）、司他夫定（2' , 3' - 二脱氢 -3' - 脱氧胸苷，d4T）、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、恩曲他滨（(-)FTC）、外消旋 FTC 等；非核苷逆转录酶抑制剂，如奈韦拉平（11- 环丙基 -5, 11- 二氢 -4- 甲基 -6H- 二吡啶并 [3, 2-b : 2' , 3' -e] [1, 4] 二氮杂萘 -6- 酮）、依法韦仑、地拉韦啉、TMC-120、TMC-125 等；TIBO（四氢 - 咪唑并 [4, 5, 1-jk] [1, 4] - 苯并二氮杂萘 -2(1H) - 酮

和硫酮)-类化合物,如(S)-8-氯-4,5,6,7-四氢-5-甲基-6-(3-甲基-2-丁烯基)咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂草-2(1H)-硫酮; α -APA(α -苯氨基苯基乙酰胺)类化合物,如 α -[(2-硝基苯基)氨基]-2,6-二氯苯-乙酰胺等;反式-激活蛋白抑制剂,例如TAT-抑制剂,如RO-5-3335或REV抑制剂等;蛋白酶抑制剂如茚地那韦、利托那韦、沙奎那韦、洛匹那韦(ABT-378)、奈非那韦、安普奈韦、TMC-114、BMS-232632、VX-175等;融蛋白抑制剂,如T-20、T-1249等;CXCR4受体拮抗剂,如AMD-3100等;病毒整合酶抑制剂;核苷酸-样逆转录酶抑制剂,如替诺福韦、二磷酸替诺福韦、富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate)等;核糖核苷酸还原酶抑制剂,如羟基脲等;CCR5拮抗剂,如ancriviroc、盐酸aplaviroc、vicriviroc。

[0162] 通过与靶向病毒生命周期中不同事件的其它抗病毒药物一起给予本发明化合物,可增强这些化合物的治疗作用。如上所述的联合治疗在抑制HIV复制方面发挥协同效应,因为联合药物的各成分作用于HIV复制的不同位点。与单一疗法药物给药相比,这些联合药物的使用可降低理想治疗或预防作用所需常规抗逆转录病毒药物所给予的剂量。这些联合药物可降低或消除常规单一抗逆转录病毒疗法的副作用,同时不会干扰各药物的抗病毒活性。这些联合药物减少对单一药物治疗耐药的可能性,同时将任何相关毒性降到最小。这些联合药物也可增加常规药物的功效,而不会增加相关毒性。

[0163] 本发明化合物也可与以下免疫调节药物联合给药:如左旋咪唑、溴匹立明、抗-人 α 干扰素抗体、干扰素 α 、白介素2、甲硫氨酸脑啡肽、二硫代氨基甲酸二乙酯、肿瘤坏死因子、纳曲酮等;抗生素,如依西酸喷他脒(pentamidine isethionate)等;拟胆碱药,如他克林、利凡斯的明、多奈哌齐、加兰他敏等;NMDA通道阻断剂如美金刚,以预防或抗与HIV感染如AIDS和ARC相关的感染和疾病或疾病症状,如痴呆。

[0164] 尽管本发明集中于本发明化合物预防或治疗HIV感染的用途,但是本发明化合物也可用作其他病毒的抑制剂,这些病毒在它们的生命周期中依赖必要事件的类似逆转录酶。

[0165] 实验部分

[0166] A. 式(I-a)化合物的合成

[0167] a) 将10.99kg(E)4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈和57升乙酸(2L/mol)在制备容器中加热至90℃。将溶液于95℃过滤,并用3L乙酸(0.21L/mol)洗涤。于80℃加入2.973升盐酸(1.1摩尔/摩尔)。于85℃缓慢加入60升水(2L/摩尔)。将混合物缓缓冷却至25℃,用5.4升水洗涤两次,于50℃干燥。粉碎所得产物。得到:式(I-a)化合物晶型A。

[0168] b) 将约150mg式(E)4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈.HCl化合物和500ml丙酮在烧杯中加热至回流。于室温下,使所得部分结晶。在空气流下蒸发溶剂,直至得到干燥产物。得到:式(I-a)化合物晶型B。

[0169] c) 将73.29kg(E)4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈和300升乙酸(2L/摩尔)在制备容器中加热至104℃。将溶液于100℃过滤。于91.4℃加入19.8升盐酸(1.1摩尔/摩尔)。于70℃,缓慢加入150升水(2L/摩尔)。将混合物缓慢冷却至20℃,用75升水洗涤两次,并于75℃干燥。粉碎所得产物。得到:式(I-a)化合物晶型C。

[0170] d) 将 10.99kg(E) 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈和 57 升乙酸 (2L/ 摩尔) 在制备容器中加热至 93℃。将溶液于 100℃过滤, 用 3L 乙酸 (0.21L/mol) 洗涤。于 85℃加入 2.973 升盐酸 (1.1 摩尔 / 摩尔)。于 85℃-65℃ 之间缓缓加入 60 升水 (2L/ 摩尔)。将混合物缓慢冷却至 19.5℃, 用 5.4 升水洗涤两次, 并于 50℃干燥。粉碎所得产物。将 230mg 该产物与 1ml 水混合, 并于室温下打浆 1 天。得到: 式 (I-a) 化合物形式 D。

[0171] B. 式 (I-a) 化合物的特征

[0172] 下面列出了晶型 A、晶型 B、晶型 C 和形式 D 的红外光谱和 X-射线粉末衍射 (XRPD) 特征分析的结果。也列出了晶型 A 的差示扫描量热法 (DSC) 分析结果。

[0173] 红外光谱: KBr 分散体

[0174] 将待分析化合物与碱金属卤化物混合, 压成片 (Ph. Eur.)。

[0175]

仪器:	Nicolet Magna 560 FTIR 分光光度计
扫描次数:	32
分辨率:	1 cm ⁻¹
波长范围:	4000-400 cm ⁻¹
基线校正:	是
检测器:	DTGS, 带 KBr 窗
分束器:	Ge, 在 KBr 上
碱金属卤化物:	KBr (溴化钾)

[0176] 粉末 XRD

[0177] 在带 PW3040 型发生器的 PW3050/60 型 Philips X' PertPRO MPD 衍射仪上进行 X-射线粉末衍射 (XRPD) 分析。该仪器装备有 PW3373/00 型 Cu LFF X-射线管。

[0178] 将待分析化合物铺在零背景样品架上。

[0179] 设备参数

[0180]

发生器电压:	45 kV
发生器电流强度:	40 mA
衍射几何学:	Bragg-Brentano
载物台(stage):	旋转载物台(spinner stage)

[0181] 测定条件

[0182]

扫描模式: 连续
扫描范围: $3-50^{\circ} 2\theta$
步长: 0.01675° /步
计数时间: 29.845 秒/步
旋转器旋转时间: 1 秒
放射类型: CuK α
射线波长: 1.54056 Å

[0183]

入射光束路径	衍射光束路径
程序发散狭缝: 15 mm	长防散射屏蔽: +
Soller 狭缝: 0.04 rad	Soller 狭缝: 0.04 rad
光束掩模 (beam mask) 15 mm	Ni 滤光器: +
防散射狭缝: 1°	检测器: X' Celerator
光束刀 (beam knife) +	

[0184] 差示扫描量热法

[0185] 将约 3mg 待分析化合物转移至标准铝制 TA-Instrument 样品盘中。用合适的盖子将样品盘密封,在配备了 RCS 冷却单元的 TA-Instruments Q1000MTDSC 上记录 DSC 曲线。使用以下参数:

[0186]

初始温度: 20°C
加热速度: $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$
最终温度: 350°C
氮气流速: 50 ml/min

[0187] 结果[0188] 晶型 A-IR

[0189] 晶型 A 特征在于在约 2217、1652、1497、1435、1338、1199 和 550cm^{-1} 有典型吸收带的 FTIR 光谱。

[0190] 在 1631、1596、1537、1504、1249、1214、1179、1152 和 1070cm^{-1} 可观察到其它吸收带。(见图 1)。

[0191] 晶型 A-XRPD

[0192] 晶型 A 的特征在于 $2-\theta$ 位置 $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的典型衍射峰。晶型 A 的特征还在于在 $2-\theta$ 位置 $9.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、

14.6° ±0.2°、22.0° ±0.2°、25.0° ±0.2°、25.3° ±0.2° 和 26.7° ±0.2° 的 X-射线粉末衍射峰。(见图 2)(强度可因影响强度的处理,最重要的是样品处理过程而出现变化)

[0193] 晶型 A-DSC

[0194] 晶型 A 熔化时分解。伴随分解的熔化起始温度为约 250℃,在约 286℃开始熔融。

[0195] 晶型 B

[0196] 晶型 B 可以两种状态存在:干态和湿态。仅给出干态晶型 B 的特征。

[0197] 晶型 B-IR

[0198] 晶型 B 特征在于在约 2227、2220、1599、1500、1440、1341、1209、549 和 544cm⁻¹有典型吸收带的 FTIR 光谱。

[0199] 在约 1656、1538、1518、1270、1179、1152 和 1070cm⁻¹可观察到其它吸收带。(见图 3)。

[0200] 晶型 B-XRPD

[0201] 晶型 B 的特征在于 2-θ 位置 4.5° ±0.2°、8.8° ±0.2° 和 12.5° ±0.2° 的典型衍射峰。晶型 B 的特征还在于在 2-θ 位置 10.3° ±0.2°、14.7° ±0.2°、20.6° ±0.2°、22.2° ±0.2° 和 26.1° ±0.2° 的 X-射线粉末衍射峰(见图 4)。(强度可因影响强度的处理,最重要的是样品处理过程而出现变化)。

[0202] 晶型 C-IR

[0203] 晶型 C 特征在于在约 2221、1654、1502、1239、1193 和 546cm⁻¹有典型吸收带的 FTIR 光谱。

[0204] 在约 1627、1580、1537、1492、1216、1173、1157 和 1084cm⁻¹可观察到其它吸收带。(见图 5)。

[0205] 晶型 C-XRPD

[0206] 晶型 C 的特征在于 2-θ 位置 11.9° ±0.2°、14.3° ±0.2° 和 22.3° ±0.2° 的典型衍射峰。晶型 C 的特征还在于在 2-θ 位置 12.8° ±0.2°、18.5° ±0.2°、21.2° ±0.2°、24.3° ±0.2° 和 26.0° ±0.2° 的 X-射线粉末衍射峰(见图 6)。(强度可因影响强度的处理,最重要的是样品处理过程而出现变化)。

[0207] 形式 D-IR

[0208] 形式 D 特征在于在约 2218、1657、1506、1448、1357、1220 和 547cm⁻¹有典型吸收带的 FTIR 光谱。

[0209] 在约 1620、1597、1565、1247、1214、1179、1152 和 1073cm⁻¹可观察到其它吸收带。(见图 7)。

[0210] 形式 D-XRPD

[0211] 形式 D 的特征在于 2-θ 位置 6.6° ±0.2°、11.6° ±0.2° 和 17.1° ±0.2° 的典型衍射峰。形式 D 的特征还在于在 2-θ 位置 15.0° ±0.2°、19.2° ±0.2°、20.5° ±0.2°、21.6° ±0.2° 和 29.8° ±0.2° 的 X-射线粉末衍射峰(见图 8)。(强度可因影响强度的处理,最重要的是样品处理过程而出现变化)。

[0212] C. 溶解度数据

[0213] 表 1 列出了游离碱(E)4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨

基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈以及式(I-a)化合物的溶解度数据。

[0214] 表 1:

[0215]

化合物	浓度(mg/ml)		
	水	0.01 N HCl	PEG 400
游离碱 (E 异构体)	0.00002	0.019	40
式(I-a)化合物 (晶型 A)	0.0012	0.043	

[0216] 游离碱以及 HCl 盐在水和 0.01N HCl 中溶解性差。游离碱以及 HCl 盐可归为 BCS 第 2 类化合物。游离碱在 PEG 400 中的溶解度显著增加。

[0217] D. 稳定性数据

[0218] a) 化学稳定性

[0219] 式(I-a)化合物(晶型 A)在不同的湿度和温度条件下贮存。贮存后,用高效液相色谱(HPLC)分析盐的杂质百分率。

[0220] 结果收集在下面表 2 中。可推断出化合物化学上稳定。

[0221] 表 2:

[0222]

贮存条件	总杂质%(%, w/w)		
	1 周	4 周	8 周
对照	0.43	-	-
40℃/75% RH	-	0.42	0.44
50℃/空气	-	0.41	0.41
RT/< 5% RH	-	0.44	0.43
RT/56% RH	-	0.44	0.41
RT/75% RH	-	0.43	0.41

[0223] 说明:- = 未测试

[0224] RT = 室温

- [0225] RH = 相对湿度
- [0226] 也发现该化合物不吸湿。
- [0227] b) 物理稳定性
- [0228] 研究了在不同湿度和温度条件下贮存 6 周后, 式 (I-a) 化合物 (晶型 A) 晶体结构的稳定性。采用表 2 中描述的相同条件。
- [0229] 贮存后, 用红外光谱分析化合物。
- [0230] 观察到晶体结构没有改变, 显示该化合物晶体稳定。
- [0231] 也研究了式 (I-a) 化合物 (晶型 A) 于 5°C 和 25°C / 80% RH 下贮存 1 年后的稳定性。发现该化合物物理稳定。

[0232] E. 片剂

[0233] 举例说明本发明的片剂组合物有:

[0234] 组合物 1a

[0235] 片芯:

[0236]

式(I-a)化合物	27.5 mg(即 25 mg 碱当量)
-----------	----------------------

一水乳糖	242.0 mg
------	----------

羟丙甲纤维素 2910 15mPa.s	5.6 mg
---------------------	--------

聚山梨醇酯 20	1.4 mg
----------	--------

微晶纤维素	52.5 mg
-------	---------

交联羧甲基纤维素钠	17.5 mg
-----------	---------

胶体二氧化硅	1.05 mg
--------	---------

硬脂酸镁	2.45 mg
------	---------

[0237] 片薄膜衣

Opadry® II 白色包衣粉	14mg
------------------	------

纯化水 *	80 µ l
-------	--------

[0240] 组合物 1b

[0241] 片芯:

[0242]

式(I-a)化合物	27.5 mg(即 25 mg 碱当量)
-----------	----------------------

[0243]

	一水乳糖	52.25 mg
	羟丙甲纤维素 2910 5mPa.s	1.40 mg
	聚山梨醇酯 20	0.35 mg
	微晶纤维素	13.125 mg
	交联羧甲基纤维素钠	4.375 mg
	硬脂酸镁	1.00 mg
[0244]	片薄膜衣	
[0245]	Opadry [®] II 白色包衣粉	4mg
[0246]	纯化水 *	适量
[0247]	<u>组合物 1c</u>	
[0248]	片芯：	
[0249]		
	式(I-a)化合物	27.5 mg(即 25 mg 碱当量)
	一水乳糖	56.97 mg
	羟丙甲纤维素 2910 5mPa.s	1.75 mg
	聚山梨醇酯 20	0.35 mg
	硅化微晶纤维素	16.83 mg
	交联羧甲基纤维素钠	5.5 mg
	硬脂酸镁	1.10 mg
[0250]	片薄膜衣	
[0251]	Opadry [®] II 白色包衣粉	4. 4mg
[0252]	纯化水 *	适量
[0253]	<u>组合物 1d</u>	
[0254]	片芯：	
[0255]		

	式(I-a)化合物	27.5 mg(即 25 mg 碱当量)
	一水乳糖	55.145 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	3.25 mg
	聚山梨醇酯 20	0.35 mg
	硅化微晶纤维素	16.605 mg
	交联羧甲基纤维素钠	6.05 mg
	硬脂酸镁	1.10 mg
[0256]	片薄膜衣	
[0257]	Opadry® II 白色包衣粉	4.4mg
[0258]	纯化水 *	适量
[0259]	<u>组合物 2a</u>	
[0260]	片芯：	
[0261]		
	式(I-a)化合物	110 mg(即 100 mg 碱当量)
	一水乳糖	159.5 mg
	羟丙甲纤维素 2910 15mPa.s	5.6 mg
[0262]		
	聚山梨醇酯 20	1.4 mg
	微晶纤维素	52.5 mg
	交联羧甲基纤维素钠	17.5 mg
	胶体二氧化硅	1.05 mg
	硬脂酸镁	2.45 mg
[0263]	片薄膜衣	
[0264]	Opadry® II 白色包衣粉	14mg
[0265]	纯化水 *	80 μ l
[0266]	<u>组合物 2b</u>	

[0267] 片芯：

[0268]

式(I-a)化合物	110 mg(即 100 mg 碱当量)
一水乳糖	209.00 mg
羟丙甲纤维素 2910 5mPa.s	5.6 mg
聚山梨醇酯 20	1.4 mg
微晶纤维素	52.5 mg
交联羧甲基纤维素钠	17.5 mg
硬脂酸镁	4.00 mg

[0269] 片薄膜衣

[0270] Opadry[®] II 白色包衣粉 16mg

[0271] 纯化水 * 适量

[0272] 组合物 2c

[0273] 片芯：

[0274]

式(I-a)化合物	110 mg(即 100 mg 碱当量)
一水乳糖	227.88 mg
羟丙甲纤维素 2910 5mPa.s	7.00 mg
聚山梨醇酯 20	1.4 mg
硅化微晶纤维素	67.32 mg
交联羧甲基纤维素钠	22.00 mg
硬脂酸镁	4.40 mg

[0275] 片薄膜衣

[0276] Opadry[®] II 白色包衣粉 17.6mg

[0277] 纯化水 * 适量

[0278] 组合物 2d

[0279] 片芯：

[0280]

式(I-a)化合物	110 mg(即 100 mg 碱当量)
一水乳糖	220.58 mg
聚乙烯吡咯烷酮	13.00 mg
聚山梨醇酯 20	1.4 mg

[0281]

硅化微晶纤维素	66.42 mg
交联羧甲基纤维素钠	24.2 mg
硬脂酸镁	4.40 mg

[0282] 片薄膜衣

[0283] Opadry® II 白色包衣粉 17.6mg

[0284] 纯化水 * 适量

[0285] 组合物 3a

[0286] 片芯：

[0287]

式(I-a)化合物	55 mg(即 50 mg 碱当量)
一水乳糖	214.5 mg
羟丙甲纤维素 2910 15mPa.s	5.6 mg
聚山梨醇酯 20	1.4 mg
微晶纤维素	52.5 mg
交联羧甲基纤维素钠	17.5 mg
胶体二氧化硅	1.05 mg
硬脂酸镁	2.45 mg

[0288] 片薄膜衣

[0289] Opadry® II 白色包衣粉 14mg

[0290] 纯化水 * 80 μ l

[0291] 组合物 3b

[0292] 片芯：

[0293]

式(I-a)化合物	55 mg(即 50 mg 碱当量)
一水乳糖	104.50 mg
羟丙甲纤维素 2910 5mPa.s	2.80 mg
聚山梨醇酯 20	0.70 mg
微晶纤维素	26.25 mg
交联羧甲基纤维素钠	8.75 mg
硬脂酸镁	2.00 mg

[0294] 片薄膜衣

[0295] Opadry® II 白色包衣粉 8.00mg

[0296] 纯化水 * 适量

[0297] 组合物 3c

[0298] 片芯：

[0299]

式(I-a)化合物	55 mg(即 50 mg 碱当量)
一水乳糖	113.94 mg
羟丙甲纤维素 2910 5mPa.s	3.50 mg
聚山梨醇酯 20	0.70 mg
硅化微晶纤维素	33.66 mg

[0300]

交联羧甲基纤维素钠 11.0 mg

硬脂酸镁 2.20 mg

[0301] 片薄膜衣

[0302] Opadry® II 白色包衣粉 8.80mg

[0303] 纯化水 * 适量

[0304] 组合物 3d

[0305] 片芯：

[0306]

式(I-a)化合物 55 mg(即 50 mg 碱当量)

一水乳糖 110.29 mg

聚乙烯吡咯烷酮 6.50 mg

聚山梨醇酯 20 0.70 mg

硅化微晶纤维素 33.21 mg

交联羧甲基纤维素钠 12.1 mg

硬脂酸镁 2.20 mg

[0307] 片薄膜衣

[0308] Opadry® II 白色包衣粉 8.80mg

[0309] 纯化水 * 适量

[0310] 组合物 4

[0311] 片芯：

[0312]

式(I-a)化合物 82.5 mg(即 75 mg 碱当量)

一水乳糖 165.435 mg

聚乙烯吡咯烷酮 9.75 mg

聚山梨醇酯 20 1.05 mg

硅化微晶纤维素 49.815 mg

交联羧甲基纤维素钠 18.15 mg

硬脂酸镁 3.30 mg

[0313] 片薄膜衣

[0314] Opadry® II 白色包衣粉 13.2mg

[0315] 纯化水 * 适量

[0316] 组合物 5a

[0317] 片芯：

[0318]

- | | | |
|--|-----------|----------------------|
| | 式(I-a)化合物 | 165 mg(即 150 mg 碱当量) |
| | 一水乳糖 | 330.87 mg |
| | 聚乙烯吡咯烷酮 | 19.5 mg |
| | 聚山梨醇酯 20 | 2.1 mg |
| | 硅化微晶纤维素 | 99.63 mg |
| | 交联羧甲基纤维素钠 | 36.30 mg |
| | 硬脂酸镁 | 6.6 mg |
- [0319] 片薄膜衣
- [0320] **Opadry® II** 白色包衣粉 19.80mg
- [0321] 纯化水 * 适量
- [0322] 组合物 5b
- [0323] 片芯：
- [0324]
- | | | |
|--|--------------------|----------------------|
| | 式(I-a)化合物 | 165 mg(即 150 mg 碱当量) |
| | 一水乳糖 | 341.82 mg |
| | 羟丙甲纤维素 2910 5mPa.s | 10.5 mg |
| | 聚山梨醇酯 20 | 2.1 mg |
| | 硅化微晶纤维素 | 100.98 mg |
| | 交联羧甲基纤维素钠 | 33.00 mg |
| | 硬脂酸镁 | 6.6 mg |
- [0325] 片薄膜衣
- [0326] **Opadry® II** 白色包衣粉 19.80mg
- [0327] 纯化水 * 适量
- [0328] * 在最终的片剂中不存在。
- [0329] 上述片剂经以下方法制备：将羟丙甲纤维素或聚乙烯吡咯烷酮和聚山梨醇酯 20 溶解在纯化水（适量）中，然后将所述溶液喷在由晶型 A 和一水乳糖的混合物组成的流化粉末上。干燥所得颗粒，过筛并与微晶纤维素或硅化微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和任选的胶体二氧化硅混合。加入硬脂酸镁后，将粉末混合物压成片剂，然后用 **Opadry® II** 白色包衣粉在纯化水中的悬浮液将片剂包薄膜衣。
- [0330] 在上述组合物中，微晶纤维素优选为 **Avicel®** PH101，交联羧甲基纤维素钠优选为 **Ac-Di-Sol®**；硅化微晶纤维素优选为 **Prosolv®** HD90；聚乙烯吡咯烷酮优选为 PVP K29-32。
- [0331] F. 体内生物利用度研究

[0332] A) 为了研究式 (I-a) 化合物的体内生物利用度, 在雄性小猎犬 (beagle dogs) 中进行研究。

[0333] 将式 (I-a) 化合物口服给药后的生物利用度与游离碱静脉内给药后的生物利用度进行了比较。

[0334] 用于静脉内给药的制剂为 (E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈游离碱的 75% PEG 400/25% 无菌水溶液, 给药剂量为 1.25mg/kg。

[0335] 用于口服给药的制剂为:

[0336] -(E) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈游离碱的 PEG 400 溶液 (组 I);

[0337] - 含 7.67% (w/w) 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈 (E) 游离碱、0.18% (w/w) 十二烷基硫酸钠、0.18% (w/w) 二氧化硅、91.97% (w/w) 粒状一水乳糖的胶囊剂 (0 号; 红色囊帽 - 红色囊体) (组 II);

[0338] - 含 8.36% (w/w) 式 (I-a) 化合物、0.18% (w/w) 十二烷基硫酸钠、0.18% (w/w) 二氧化硅、91.28% (w/w) 粒状一水乳糖的胶囊剂 (0 号; 红色囊帽 - 红色囊体) (组 III)。

[0339] (% w/w 基于胶囊的内容物)

[0340] 不同制剂以 5mg 碱当量 /Kg 的剂量水平口服给药。基于事先测定的动物体重制备制剂。使用给药前体重, 并按平均 5mg 碱当量 /Kg 计算每种制剂的准确给药剂量。

[0341] 于给药后 0 (= 初始剂量)、0.5、1、2、4、6、8、24、32、48 和 72 小时, 从颈静脉采血样 (4ml, 在 EDTA 上)。采样后, 立即将血样置于融冰上并避光。在 5°C 下, 将血样以约 1900x g 离心 10 分钟, 使血浆分离。分离血浆样品, 于采集血样后 2 小时内转移至第二管中, 并于 $\leq -18^{\circ}\text{C}$ 保存直至分析使用。在所有时间内, 将血样避光, 并置于融冰上或 $\leq -18^{\circ}\text{C}$ 下。

[0342] 通过已确定的 LC-MS/MS 研究方法, 测定 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈 (E) 的血浆浓度。在与 HPLC- 泵 (Agilent) 和自动进样器 (Interscience) 联用的 API-3000MS/MS (Applied Biosystems) 上进行 LC-MS/MS 分析。

[0343] 计算各制剂的平均 ($n = 2$) 血浆浓度和各取样时间。测定峰血浆浓度 ($C_{\max}$)、相应的峰时间 ($T_{\max}$) 和 AUC_{0-t} (其中 t 为对应于定量限以上最终可测浓度的时间点)。以 AUC_{0-t} 的和计算外推至无穷的曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$), 其中 β 为消除速率常数的 C_t/β 由末期血浆浓度 - 时间数据的对数线性回归确定。计算所有制剂的平均 ($n = 2$) PK 参数。将口服给药后剂量 - 归一化的平均 $AUC_{0-\infty}$ 值除以静脉内给药后剂量 - 归一化的平均 $AUC_{0-\infty}$ 值, 得到 4-[[4-[[4-(2- 氰基乙烯基)-2,6- 二甲基苯基] 氨基]-2- 嘧啶基] 氨基] 苄腈 (E) 的绝对生物利用度 (F_{abs}) 估计值, 这用于所有口服制剂。

[0344] 上述研究得到的结果总结在表 3 中。

[0345] 表 3

[0346]

制剂	IV	口服组 I	口服组 II	口服组 III
剂量	1.25 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
时间(小时)	平均浓度 (ng/ml) (n=2)	平均浓度 (ng/ml) (n=2)	平均浓度 (ng/ml) (n=2)	平均浓度 (ng/ml) (n=2)
0				
0.13	644			
0.25	696			
0.5	582	102	<1.00	57.2
1	482	206	5.19	367
2	426	277	18.9	542
4	315	288	21.2	407
6	241	265	16.2	387
8	129	257	13.4	333
24	114	131	6.68	126
32	70.3	92.7	5.75	136
48	55.5	63.3	2.87	66.1
72	29.5	44.7	<1.00	36.6
C _{max} ng/ml		341	21	542
T _{max} h		4	4	2
AUC _{0-72h} ng.h/ml	7330	8359	308(n=1)	10231

[0347]

AUC _{0-INF} ng. h/ml	8661	10854	464	11770
F _{abs}		31%	1.34%	34.0%

[0348] 从以上结果可以得出结论：当以固体剂型给予时，与相应游离碱 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈 (E) 相比，式 (I-a) 化合物具有显著更好的生物利用度。式 (I-a) 化合物的生物利用度与游离碱以口服 PEG 400 溶液给药的生物利用度相当。

[0349] B) 也研究了式 (I-a) 化合物在人体内的口服生物利用度。

[0350] 健康受试者接受 2 种治疗。

[0351] 治疗 A : 25mg/ml 游离碱 (E) 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈的 100% PEG 400 溶液。

[0352] 治疗 B : 上文描述的组合物 2a 的片剂。

[0353] 在一组 12 名受试者中，各受试者接受三个单剂量，各单剂量相当于 100mg 游离碱 (E) 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈。在各

治疗周期的第 1 天给予各剂量。

[0354] 在三种治疗期间,受试者 ($n = 12$) 随机接受:进食条件下单剂量的治疗 A、禁食阶段单剂量的治疗 B 和进食条件下单剂量的治疗 B,各治疗间隔至少 2 周的间歇期 (wash-out)。在各治疗期间经口给予单剂量 100mg (E)-4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈或等同物后,测定 (E)-4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈在血浆中的 216 小时药代动力学曲线。为了测定血浆 (E)-4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈浓度,于给药前及给予研究药物后 0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、32、48、72、96、120、144、168 和 216 小时抽血 (每位受试者每次给药总计有 19 个样品)。

[0355] 当在进食条件下研究药代动力学时,于进食条件下给予各受试者三个剂量中的两个,即在给予治疗 A 或治疗 B 前的 10 分钟内进食标准化的早餐。对于‘禁食’条件,在给予研究药物之前,受试者必须禁食至少 10 小时。当于禁食条件下研究药代动力学时,给予研究药物 4.5 小时后,受试者在午餐时接受他们的首次食物 (只有治疗 B 如此)。

[0356] 特别是,在第 1 天,允许受试者进入研究机构 (testing facility),除了直到摄取药物前 2 小时允许进水外,受试者禁食过夜至少 10 小时。对于在进食条件下随机接受治疗 A 或治疗 B 的受试者,在研究机构中吃完标准化早餐后 10 分钟内给予试验药物。对于在禁食状态下随机接受治疗 B 的受试者,在禁食过夜至少 10 小时后,服用试验药物而不进食。

[0357] 标准化早餐由四片面包、两片火腿或奶酪、黄油、果酱和两杯除去咖啡因的咖啡或加牛奶和 / 或糖的茶组成。在试验护士或研究员监督下,在 20 分钟内吃完该标准餐。

[0358] 对于所有受试者,在 9a. m. -11a. m 之间,试验药物与约 200mL 的水一起给予。从给药后 2 小时开始,允许所有受试者进水。给药后 4.5 小时提供午餐,给药后 10 小时提供晚餐。晚餐后,允许受试者恢复他们的日常饮食。第 2 天,在采集给药后 24 小时的药代动力学样品后,受试者从研究机构出来,8 小时后回到机构,并于第 3、4、5、6、7、8 和 10 天重复前述过程以作进一步评估。更详细地讲,为了测定血浆 (E)-4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈浓度,于给药前及给予研究药物后 0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、32、48、72、96、120、144、168 和 216 小时抽血 (每位受试者每次给药总计有 19 个样品)。对于每位受试者个体,在各次给药之间有至少 2 周的时间间隔。

[0359] 由验证的 LC-MS/MS 法,进行人血浆中 (E)-4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈的生物分析。

[0360] 表 4 汇总了人体内研究的结果。

[0361] 表 4:

[0362]

(E)-4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈的药代动力学(均值±SD)	治疗 A 进食	治疗 B	
		进食	禁食
N	12	12	12
C _{max} (ng/ml)	372 (37)	316 (59)	210 (119)
AUC _{last} (ng.h/ml)	12448 (2688)	10455 (2525)	7421 (2939)
AUC _∞ (ng.h/ml)	12945 (2988)	10905 (2754)	7804 (3101)

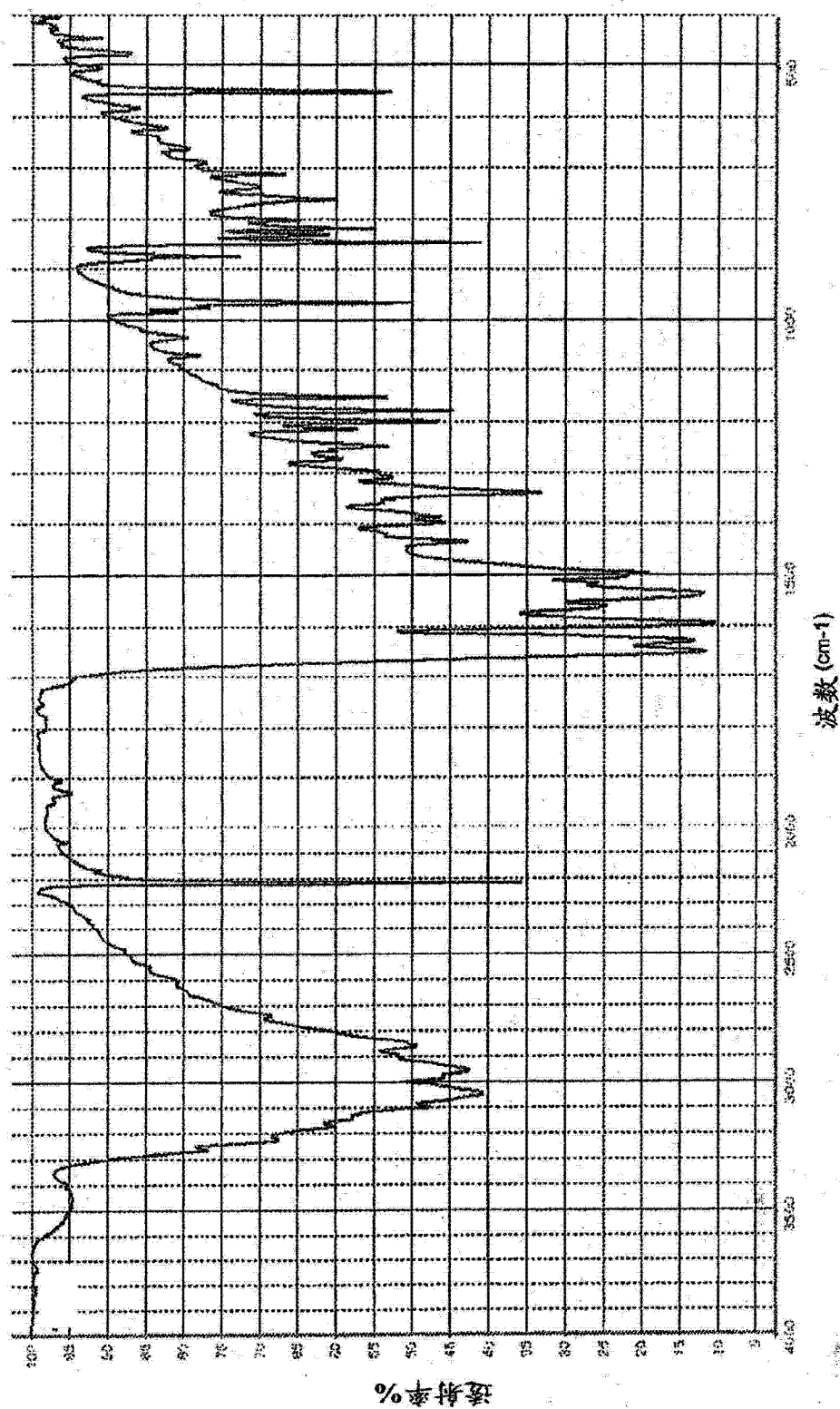


图 1

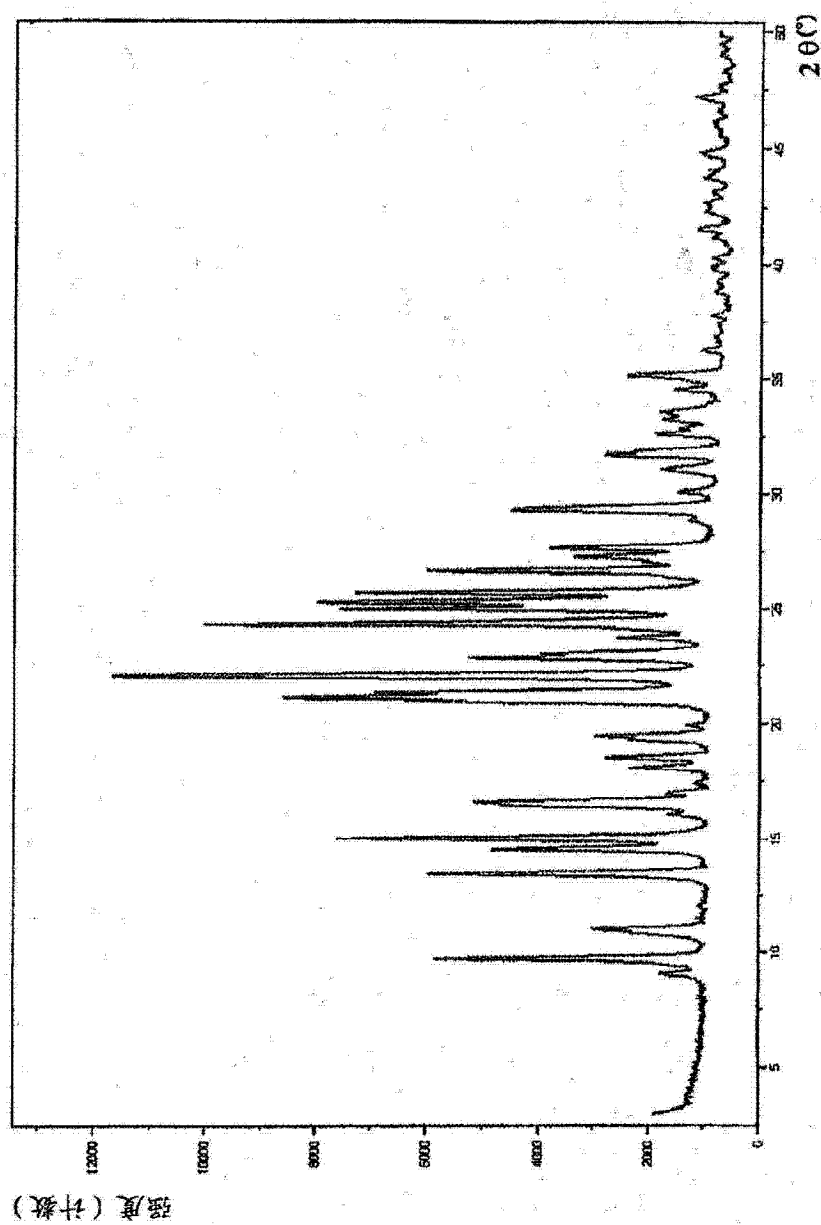


图 2

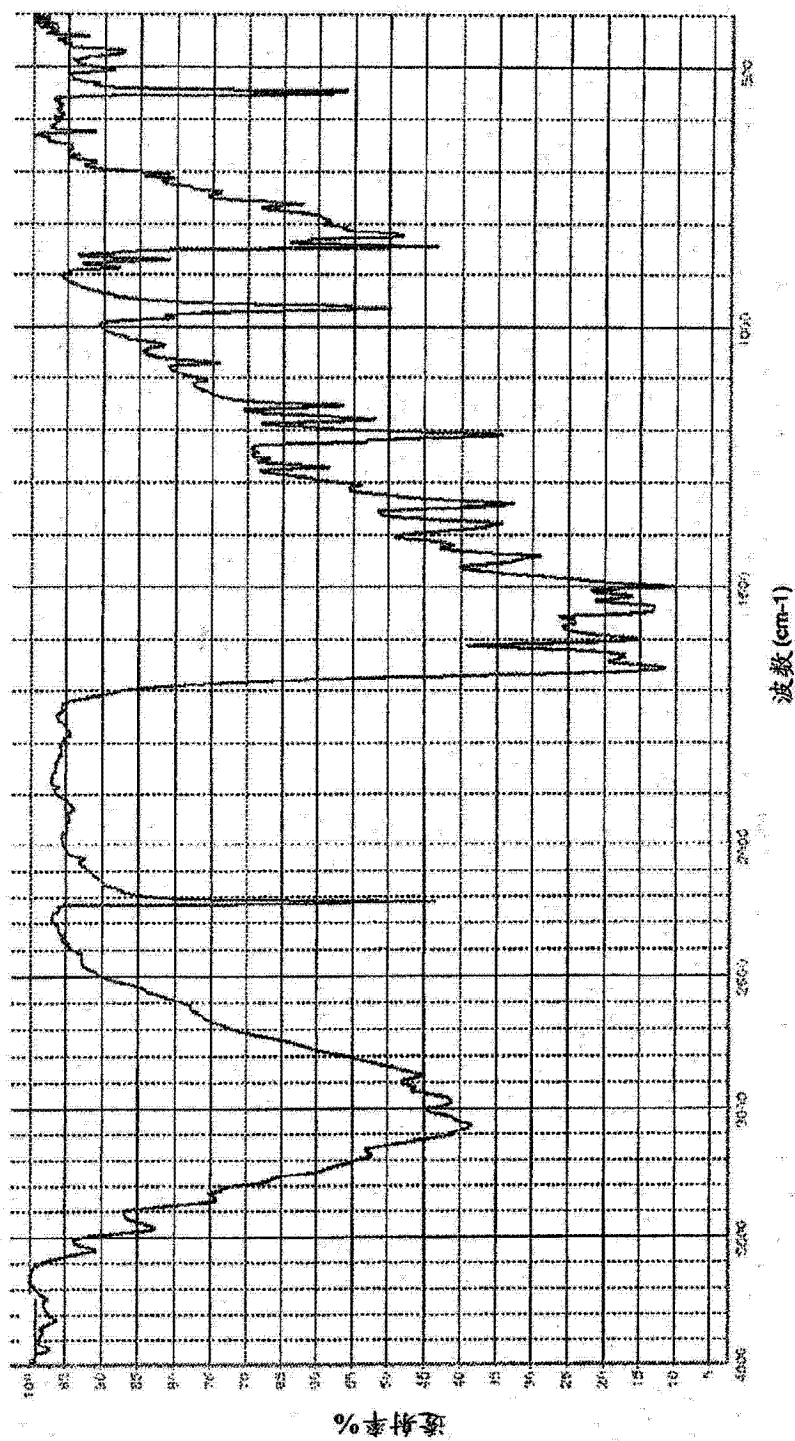


图 3

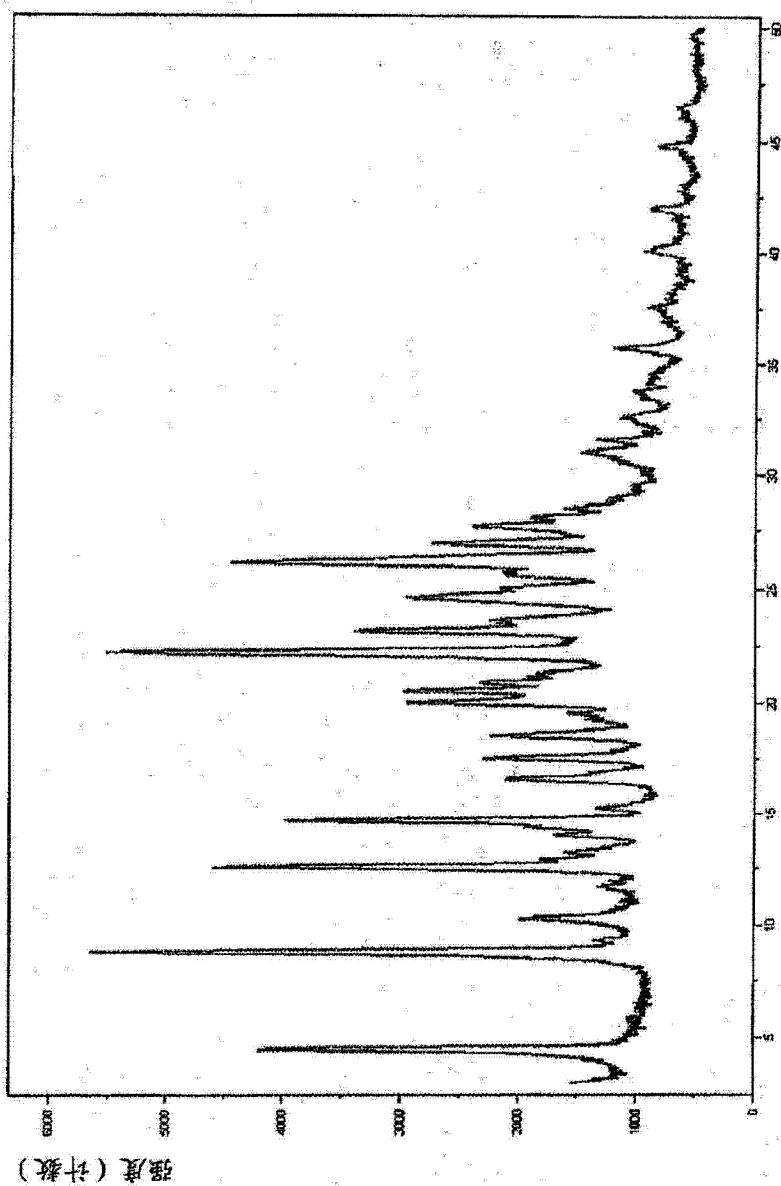


图 4

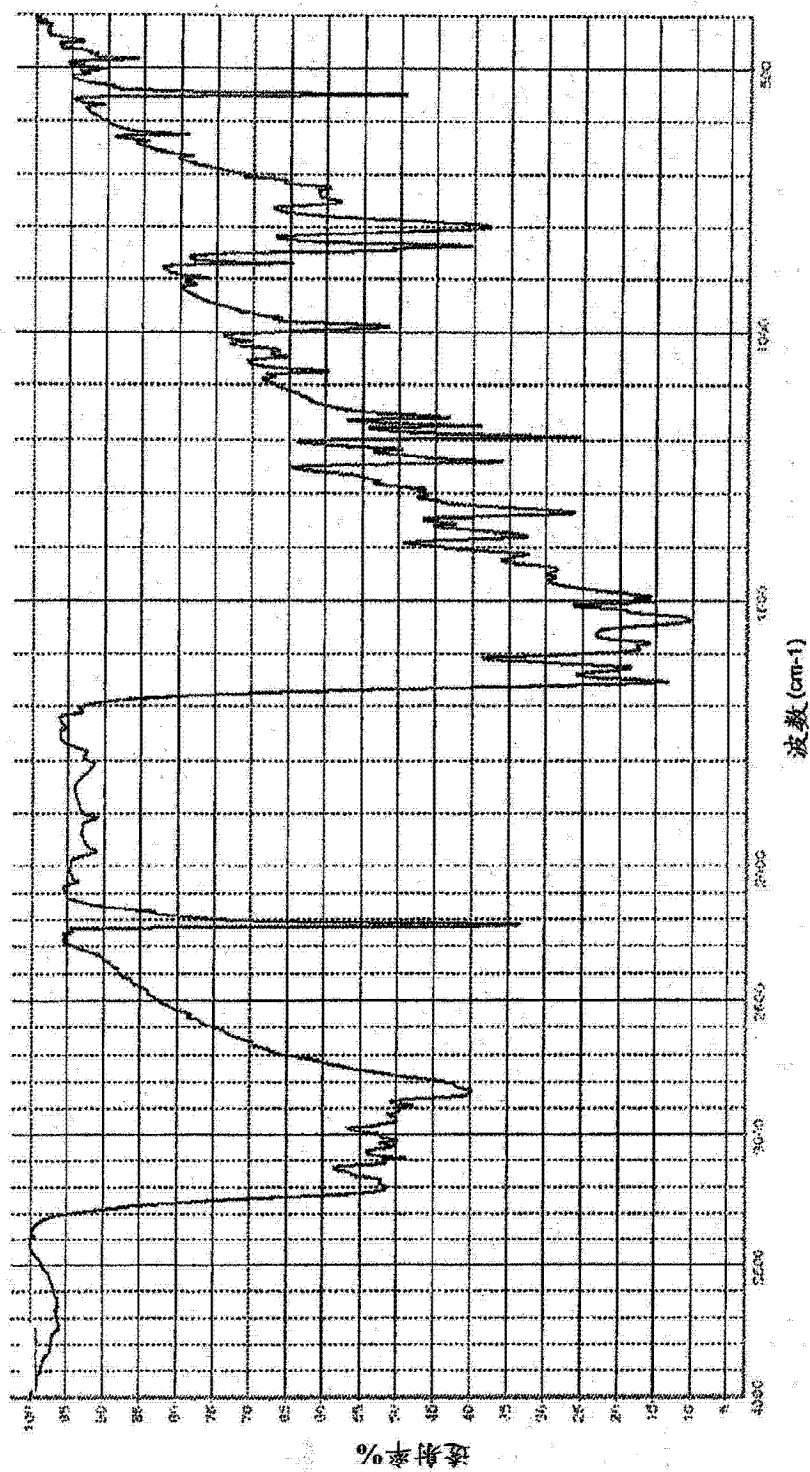


图 5

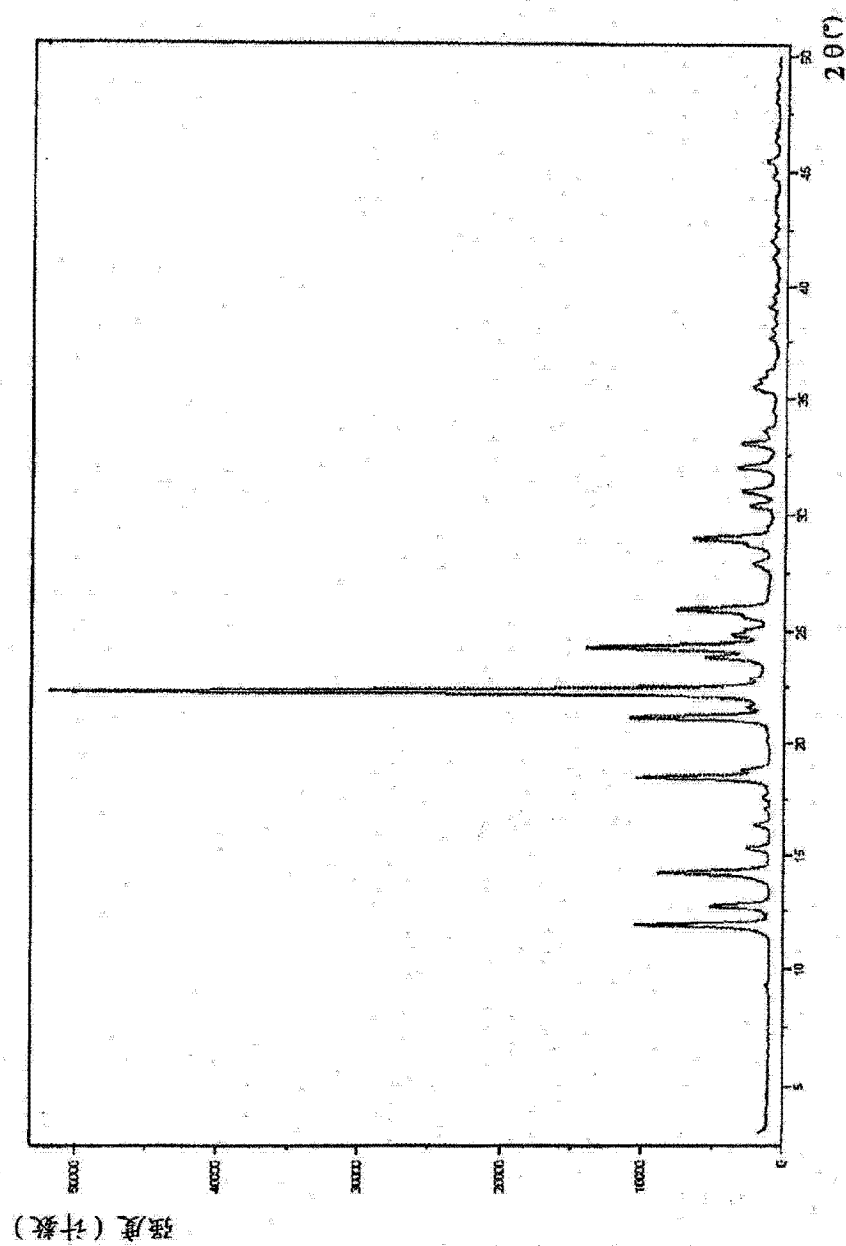


图 6

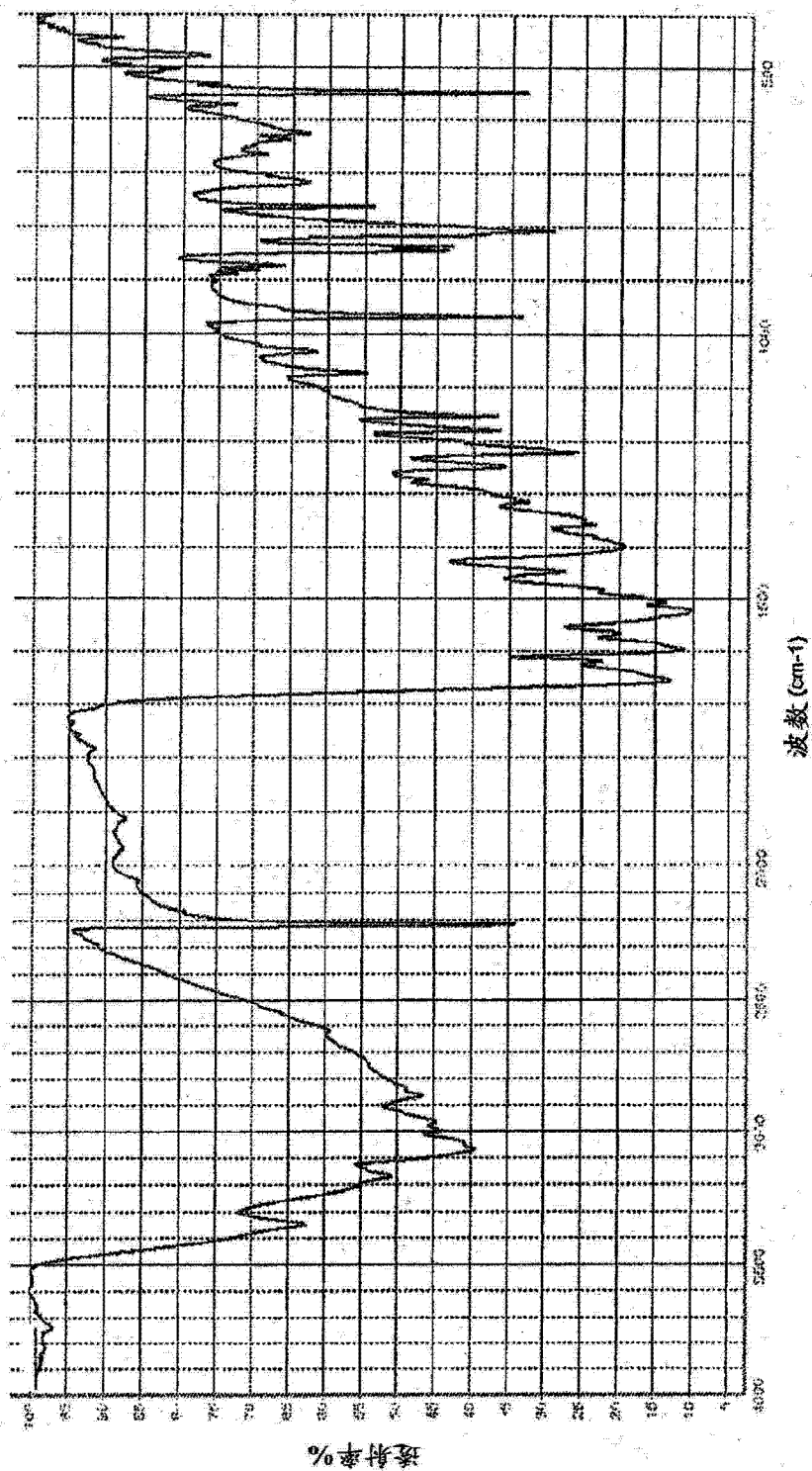


图 7

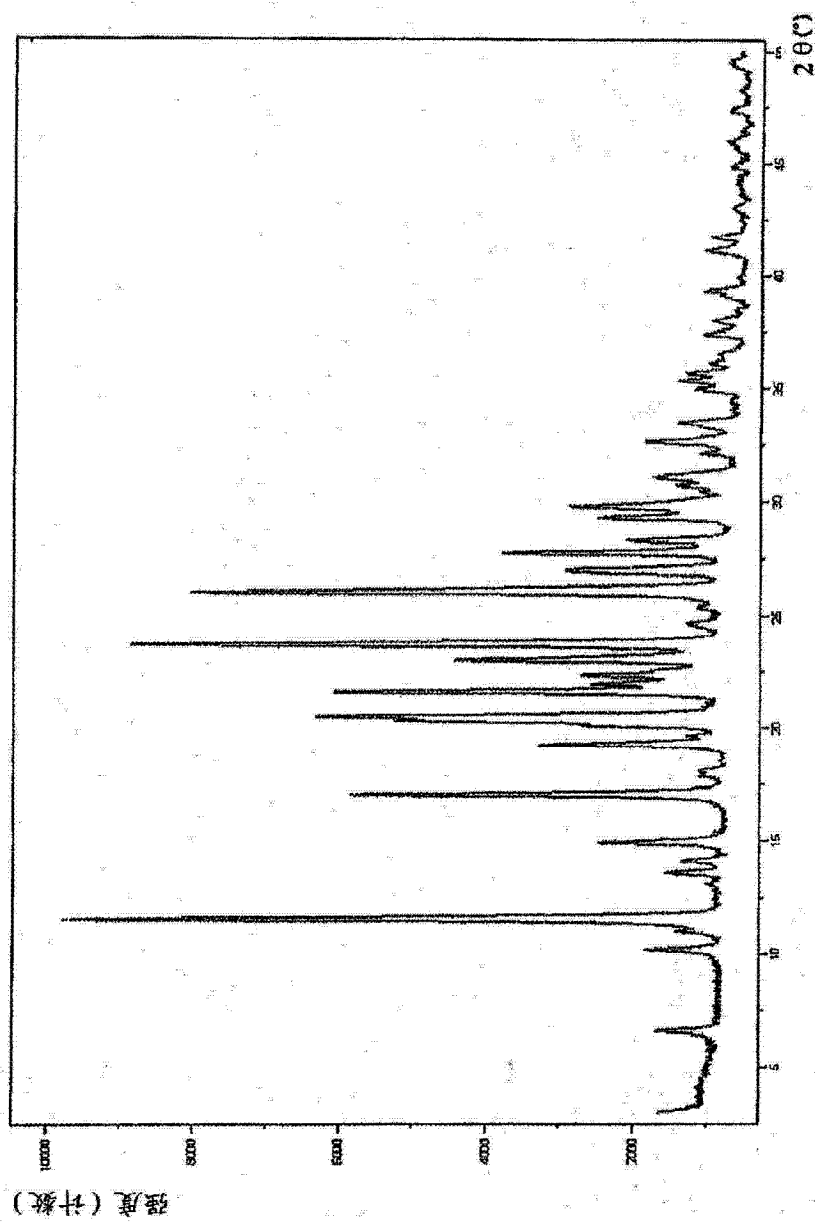


图 8