

一种组合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及药物制剂领域，具体涉及一种组合物及其制备方法和用途。

背景技术

新冠病毒是一种具有包膜的单链 RNA 病毒，为 β 属冠状病毒。与 SARS 和 MERS 类似，SARS-CoV-2 基因组编码非结构蛋白：3C 样蛋白酶(3-chymotrypsin-like protease, 3CLpro)、木瓜蛋白酶样蛋白酶(papain-like protease, PLpro)、解旋酶(helicase)和 RNA 依赖 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)；结构蛋白：如棘突糖蛋白(spike glycoprotein)和附属蛋白(accessory proteins)。新冠病毒的表面棘突糖蛋白与人体细胞表面血管紧张素转换酶(ACE2)受体的结合从而感染人的呼吸道上皮细胞。病毒在进入宿主细胞后解体，将核衣壳和病毒 RNA 释放到细胞质中，病毒 RNA 5'末端开放阅读框(ORF1a/b)将编码多聚蛋白质(pp1a 和 pp1ab)，它们对病毒复制所需酶的加工、成熟起重要作用。pp1a 和 pp1ab 可被木瓜蛋白酶样蛋白酶(PLpro)和 3C 样蛋白酶(3CLpro)裂解，产生非结构蛋白，包括 RNA 依赖性 RNA 聚合酶和解螺旋酶等，它们对于新冠病毒的转录和复制的起着关键的作用。目前，冠状病毒识别受体的表面棘突糖蛋白、参与复制及转录过程的重要蛋白 3CLpro、PLpro 与 RdRp 是四个十分具有抗病毒药物研发吸引力的靶点。

关于新冠疫苗的研发，12 月 2 日，英国首先批准了辉瑞和 BioNTech 新冠疫苗的紧急使用权。一方面此款疫苗的普遍使用效果还未得知，另一方严格的低温保存要求对其广泛使用带来了极大的不便。

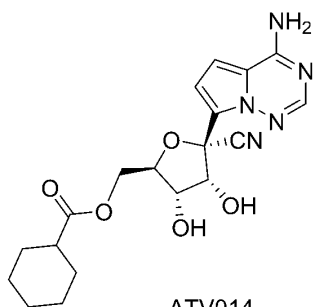
关于新冠药物研发，目前瑞德西韦是美国 FDA 唯一批准的新冠用药。瑞德西韦(Remdesivir)是一个腺苷类似物的单磷酸氨甲酯前药，起初为吉利德公司开发的抗埃博拉病毒药物。瑞德西韦作为 RdRp 抑制剂，在细胞层面表现出了抗新冠病毒的活性，但经临床试验表明，瑞德西韦在人体上并没有显著的降低死亡率。且由于临床使用剂量已接近安全剂量，一些明显的副作用不得不引起关注。

因此，仍需要有一种安全性好，稳定性好，生物利用度好的治疗新冠病毒的药物。

发明内容

发明概述

为解决上述问题，第一方面，本发明提供一种组合物，所述组合物包括 ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，



ATV014

。在一些实施例中，所述药学上可接受的辅料可以包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种。在一些实施例中，所述稀释剂为微晶纤维素、甘露醇和预糊化淀粉中的至少一种。在一些实施例中，所述稀释剂为微晶纤维素和甘露醇。在一些实施例中，所述稀释剂为微晶纤维素或甘露醇。采用微晶纤维素或甘露醇作为稀释剂，更有利于提高原辅料相容性，优选为微晶纤维素或甘露醇作为稀释剂；更优选为微晶纤维素 PH102 或甘露醇 50C 作为稀释剂；最优选为甘露醇 50C 作为稀释剂。

第二方面，本发明提供一种前述组合物在制备用于预防、缓解或治疗冠状病毒感染或其同源变异病毒的复制或繁殖及其所产生的细胞病变效应的产品中的用途。

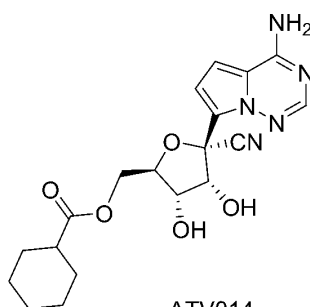
第三方面，本发明提供一种前述组合物的制备方法，所述制备方法采用研磨或粉碎 ATV014，降低 ATV014 粒径的方法，有利于提高产品的溶出速度，还有利于在干法制粒过程中使颗粒硬度适中。所述制备方法采用研磨后的 ATV014 进行干法制粒有利于得到硬度较好的颗粒。所述制备方法采用干法制粒，有利于提高产品的崩解速度。

发明详述

为解决上述问题，本发明提供一种组合物及其药物制剂、用途和制备方法。

第一方面，提供一种组合物。

一种组合物，其包括：ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，



ATV014

在一些实施例中，所述药学上可接受的辅料可以包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种。在一些实施例中，所述药学上可接受的辅料包括稀释剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。

在一些实施例中，所述稀释剂可以包括选自微晶纤维素、甘露醇、磷酸氢钙和预糊化淀粉中的至少一种。在一些实施例中，所述稀释剂为微晶纤维素、甘露醇和预糊化淀粉中的至少一种。在一些实施例中，

所述稀释剂为微晶纤维素和甘露醇。在一些实施例中，所述稀释剂为微晶纤维素或甘露醇。采用微晶纤维素或甘露醇作为稀释剂，有利于提高原辅料相容性。在一些更有选的实施例中，所述稀释剂为微晶纤维素 PH102 或甘露醇 50C，更有利于提高原辅料相容性。在一些最优选的实施例中，所述稀释剂为甘露醇 50C，最有利于原辅料相容性。

在一些实施例中，所述崩解剂可以包括选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠和羟丙基纤维素中的至少一种。在一些实施例中，所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

在一些实施例中，所述粘合剂可以包括选自羟丙基纤维素、聚维酮和淀粉中的至少一种。在一些实施例中，所述粘合剂为羟丙基纤维素。

在一些实施例中，所述润滑剂可以包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种。在一些实施例中，所述润滑剂为硬脂酸镁。

在一些实施例中，所述其他辅料可以包括选自助流剂。

在一些实施例中，所述助流剂可以包括选自胶态二氧化硅或滑石粉。

在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量可以为 15wt%-70wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 15wt%、20wt%、25wt%、30wt%、35wt%、40wt%、45wt%、50wt%、55wt%、56wt%、60wt%、65wt% 或 70wt%。

在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述稀释剂的含量可以为 20wt%-70wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述稀释剂的含量为 20wt%、25wt%、30wt%、35wt%、36wt%、37wt%、40wt%、45wt%、50wt%、55wt%、60wt%、65wt% 或 70wt%。

在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述崩解剂的含量可以为 1wt%-10wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述崩解剂的含量为 1wt%、2wt%、3wt%、4wt%、5wt%、6wt%、7wt%、8wt%、9wt% 或 10wt%。

在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述粘合剂的含量可以为 1wt%-10wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述粘合剂的含量为 1wt%、2wt%、3wt%、4wt%、5wt%、6wt%、7wt%、8wt%、9wt% 或 10wt%。

在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述润滑剂的含量可以为 0.5wt%-5wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述润滑剂的含量为 1.5wt%-5wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述润滑剂的含量为 0.5wt%、1wt%、1.5wt%、2wt%、3wt%、4wt% 或 5wt%。

在一些实施例中，所述组合物可以不包含表面活性剂。在一些实施例中，所述组合物可以不包含十二烷基硫酸钠。

在一些实施例中，所述组合物还可以包括外加润滑剂。

在一些实施例中，所述外加润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸钠和硬脂富马酸钠中的至少一种。在一些实施例中，所述外加润滑剂为硬脂酸镁。

在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述外加润滑剂的含量为 0.5wt%-5wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述外加润滑剂的含量为 1.5wt%-5wt%。在一些实施例中，以所述组合物的总质量计算，所述外加润滑剂的含量为 0.5wt%、1wt%、1.5wt%、2wt%、3wt%、4wt% 或 5wt%。

在本发明的一些实施方式中，一种组合物，其包括：ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，所述药学上可接受的辅料包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种，所述稀释剂包括选自微晶纤维素、甘露醇、磷酸氢钙和预糊化淀粉中的至少一种，所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠和羟丙基纤维素中的至少一种，所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素、聚维酮和淀粉中的至少一种，所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 15wt%-70wt%，所述稀释剂的含量为 20wt%-70wt%，所述崩解剂的含量为 1wt%-10wt%，所述粘合剂的含量为 1wt%-10wt%，所述润滑剂的含量可以为 0.5wt%-5wt%。

在本发明的一些实施方式中，一种组合物，其包括：ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，所述药学上可接受的辅料包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种，所述稀释剂包括选自微晶纤维素、甘露醇、磷酸氢钙和预糊化淀粉中的至少一种，所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠和羟丙基纤维素中的至少一种，所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素、聚维酮和淀粉中的至少一种，所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%，所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%，所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%，所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%，所述润滑剂的含量可以为 1.5%-5wt%。

在本发明的一些实施方式中，一种组合物，其包括：ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，所述药学上可接受的辅料包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种，所述稀释剂包括选自微晶纤维素和甘露醇中的至少一种，所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠，所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素，所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%，所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%，所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%，所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%，所述润滑剂的含量可以为 1.5%-5wt%。

在本发明的一些实施方式中，一种组合物，其包括：ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，所述药学上可接受的辅料包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种，所述稀释剂为微晶纤维素 PH102 或甘露醇 50C，所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠，所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素，所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%，所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%，所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%，所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%，所述润滑剂的含量可以为 1.5%-5wt%。

在本发明的一些实施方式中，一种组合物，其包括：ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，所述药

学上可接受的辅料包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种，所述稀释剂为微晶纤维素 PH102 和甘露醇 50C，所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠，所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素，所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%，所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%，所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%，所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%，所述润滑剂的含量可以为 1.5%-5wt%。

在本发明的一些实施方式中，一种组合物，其包括：ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，所述药学上可接受的辅料包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种，所述稀释剂为甘露醇 50C，所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠，所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素，所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%，所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%，所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%，所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%，所述润滑剂的含量可以为 1.5%-5wt%。

在一些实施例中，所述组合物的剂型可以为口服固体剂型或注射剂。在一些实施例中，所述组合物的剂型为片剂、颗粒剂或胶囊剂。

在一些实施例中，所述剂型的规格可以为 10mg-500mg（例如 10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg 或 500mg）。在一些实施例中，所述剂型的规格为 15mg-300mg。在一些实施例中，所述剂型的规格为 20mg-200mg。在一些实施例中，所述剂型的规格为 50mg-200mg。在一些实施例中，所述剂型的规格为 50mg。

第三方面，提供一种用途。

一种第一方面所述组合物在制备药物中的用途。

在一些实施方式中，一种第一方面所述组合物在制备用于预防、缓解或治疗冠状病毒感染或其同源变异病毒的复制或繁殖及其所产生的细胞病变效应的产品中的用途。

在一些实施例中，所述感染包括发热、咳嗽、咽痛、肺炎、急性呼吸道感染、严重急性呼吸道感染、低氧性呼吸衰竭及急性呼吸窘迫综合征、脓毒症或脓毒性休克。

在一些实施方式中，一种第一方面所述组合物在制备用于检测冠状病毒或其同源变异病毒的产品中的用途。

在一些实施例中，所述冠状病毒包括：MHV-A59、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2、小鼠肝炎病毒、猫传染性腹膜炎病毒、犬冠状病毒、牛冠状病毒、禽传染性支气管炎病毒或猪冠状病毒，优选地，所述 SARS-CoV-2 包括 SARS-CoV-2 的突变株或未突变株；更优选地，所述 SARS-CoV-2 的突变株包括 SARS-CoV-2 突变株 B.1、SARS-CoV-2 突变株 B.1.351、SARS-CoV-2 突变株 B.1.617.2、SARS-CoV-2 突变株 C.37、SARS-CoV-2 突变株 P.1 族谱、SARS-CoV-2 突变株 B.1.525、SARS-CoV-2 突变株 B.1.427 或 SARS-CoV-2 突变株 B.1.429。

在一些实施例中，所述组合物适用于人或动物。在一些实施例中，所述动物包括牛科动物、马科动物、

羊科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物、鸟类动物或鱼类动物。

第四方面，提供一种第一方面所述组合物的制备方法。

一种第一方面所述组合物的制备方法，其包括：将 ATV014 化合物和药学上可接受的辅料混合，干法制粒，加入外加润滑剂，混合，压片或胶囊填充或装袋，得到所述组合物。

在本发明的一些实施方式中，一种第一方面所述组合物的制备方法，其包括：将 ATV014 化合物和药学上可接受的辅料混合，湿法制粒，研磨，干燥，干磨，加入外加润滑剂，混合，压片或胶囊填充或装袋，得到所述组合物。

在本发明的一些实施方式中，一种第一方面所述组合物的制备方法，其包括：将 ATV014 化合物研磨或粉碎后和药学上可接受的辅料混合，干法制粒，加入外加润滑剂，混合，压片或胶囊填充或装袋，得到所述组合物。

在本发明的一些实施方式中，一种第一方面所述组合物的制备方法，其包括：将 ATV014 化合物研磨或粉碎后和药学上可接受的辅料混合，湿法制粒，研磨，干燥，干磨，加入外加润滑剂，混合，压片或胶囊填充或装袋，得到所述组合物。

在一些实施例中，所述 ATV014 的粒径 D90 可以为 $\leq 500 \mu\text{m}$ 。在一些实施例中，所述 ATV014 的粒径 D90 为 $\leq 300 \mu\text{m}$ 。在一些实施例中，所述 ATV014 的粒径 D90 为 $\leq 200 \mu\text{m}$ 。在一些实施例中，所述 ATV014 的粒径 D90 为 $\leq 100 \mu\text{m}$ 。在一些实施例中，所述 ATV014 的粒径 D90 为 $\leq 50 \mu\text{m}$ 。在一些优选的实施例中，所述 ATV014 的粒径 D90 为 $\leq 25 \mu\text{m}$ 。在一些优选的实施例中，所述 ATV014 的粒径 D90 为 $\leq 20 \mu\text{m}$ 。在一些更优选的实施例中，所述 ATV014 的粒径 D90 为 $\leq 10 \mu\text{m}$ 。

有益效果

相比现有技术，本发明的某一个实施例至少具有包括以下有益技术效果中的一种：

- (1) 采用本发明所采用的处方和处方比例，有利于提高溶出度，提高生物利用度。
- (2) 采用本发明所采用的处方和处方比例，有利于提高药物的高温、高湿、光照等条件的稳定性。
- (3) 采用本发明所采用的处方和处方比例，可用于预防、缓解或治疗冠状病毒感染或其同源变异病毒的复制或繁殖及其所产生的细胞病变效应。
- (4) 采用不加表面活性剂的方式，有利于提高产品的溶出速度。
- (5) 润滑剂（例如：硬脂酸镁）的含量优选为 1.5% 及以上，有利于干法制粒的颗粒硬度和光滑度。
- (6) 粘合剂（例如：羟丙基纤维素）的含量优选为 3% 及以上，有利于干法制粒的颗粒硬度和光滑度。
- (7) 粘合剂（例如：羟丙基纤维素）的含量优选约为 3%，有利于产品的产品的溶出度。
- (8) 采用研磨或粉碎 ATV014，降低 ATV014 粒径的方法，有利于提高产品的溶出速度，还有利于在干法制粒过程中使颗粒硬度适中。

(9) 采用研磨后的 ATV014 进行干法制粒有利于得到硬度较好的颗粒。

(10) 采用干法制粒，有利于提高产品的崩解速度。

(11) 相比其他稀释剂，采用微晶纤维素或甘露醇作为稀释剂，更有利于提高原辅料相容性，优选为微晶纤维素或甘露醇作为稀释剂，更优选为微晶纤维素 PH102 或甘露醇 50C，最优选为甘露醇 50C。

术语定义：

本发明中，“室温”表示环境温度，可以为 20℃-30℃；在一些实施例中，为 22℃-28℃；在一些实施例中，为 24℃-26℃；在一些实施例中，为 25℃。

在本发明的上文中，无论是否使用“大约”或“约”等字眼，所有在此公开了的数字均为近似值。基于公开的数字，每一个数字的数值有可能会出现±10%以下的差异或者本领域人员认为的合理的差异，如±1%、±2%、±3%、±4%或±5%的差异。

术语“任选”、“任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情形可以但不一定出现。例如，“任选的表面活性剂”是指表面活性剂可以存在或可以不存在。

术语“外加润滑剂”表示在制粒后加入的为降低制粒所得颗粒之间摩擦力、防止原辅料粘着冲头表面或降低药片与冲模孔壁之间摩擦力的物质。

术语“规格”是指一个单位的制剂（单片或单颗胶囊）中活性成分的重量。

术语“重量百分比”或“以重量计的百分比”或“wt%”定义为组合物中单个组分的重量除以组合物所有组分的总重量然后乘以 100。

术语“和/或”应理解为意指可选项中的任一项或可选项中的任意两项或多项的组合。

术语“wt%”表示质量百分比。

在本文中，术语“治疗”指意欲改变正在接受治疗的个体中疾病之天然过程的临床介入。想要的治疗效果包括但不限于防止疾病出现或复发、减轻症状、减小疾病的任何直接或间接病理学后果、防止转移、降低病情进展速率、改善或缓和疾病状态，以及缓解或改善预后。

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

在本申请中，“组合物”可以方便地表现为单位剂量形式并且可以通过制药领域中熟知的方法的任何一种进行制备。所有的方法包括使活性成分与构成一种或多种附属成分的载体相结合的步骤。通常，通过均匀并充分地使活性化合物与液体载体、细碎固体载体或这两者相结合，制备组合物。

氢谱和碳谱, 结果如下:

氢谱: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.92 (s, 1H), 7.86 (br, 1H), 6.92 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.32-4.29 (dd, $J=12.2$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.16-4.13 (dd, $J=12.3$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.98-3.95 (q, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.30-1.12 (m, 5H).

碳谱: ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 175.34, 156.06, 148.4, 124.0, 117.4, 117.0, 110.7, 101.2, 81.7, 79.4, 74.5, 70.6, 63.0, 42.6, 29.0, 28.9, 25.7, 25.2, 25.1.

实施例 2: 化合物对 SARS-CoV-2 复制子在 HEK293T 细胞上的抑制效果

分别取化合物 GS-441524、ATV014 或 ATV014 中间体 5 作为待测化合物, 分别按以下步骤进行操作:

在 24 孔板中接种 HEK293T 细胞, 待细胞生长至 40-50% 密度时, 通过 LIPO2000 (脂质体 2000) 转染 SARS-CoV-2 复制子质粒 250 ng, 转染 6-8 h 后, 弃去细胞上清液, 更换新鲜的 DMEM 培养基, 分别加入待测化合物至终浓度为 50 μM 、10 μM 、5 μM 、2 μM 、1 μM 、0.1 μM 或 0.01 μM , 待转染 60 h 后, 弃去细胞上清液, 用 TRIZOL 收取细胞 RNA, 通过提取总 RNA 并通过逆转录酶得到 cDNA, 最后通过荧光定量 PCR 检测 cDNA 中内参基因 Gapdh 和 SARS-CoV-2 N 基因亚基因组来反应 SARS-CoV-2 复制子中病毒复制情况, 计算出不同浓度药物对病毒的抑制效果, 并算出药物的 IC_{50} , 结果如表 2 所示。

表 2: 化合物对 SARS-CoV-2 复制子在 HEK293T 细胞上的抑制效果

化合物	抑制率 % (10 μM)	IC_{50} (μM)
GS-441524	99.79	0.95
ATV014	98.23	0.26
ATV014 中间体 5	NA	> 50
备注	NA 表示无数据。	

结论: 测试化合物在 HEK293T 细胞中均不同程度地抑制 SARS-CoV-2 的复制。其中 ATV014 的活性为化合物 GS-441524 活性的 3.65 倍, 活性显著提高。不同化合物对 SARS-CoV-2 复制子在 HEK293T 细胞上的抑制效果见表 2 所示。

实施例 3: 化合物对 Vero-E6 细胞中 SARS-CoV-2 的抑制作用

分别取化合物 RDV、GS-441524、ATV014 作为供试化合物, 按如下步骤进行操作:

将 Vero-E6 细胞接种于 48 孔板中。当细胞密度约为 70-80% 时, 弃上清液, 更换为新鲜的 DMEM 培养基, 然后将每种化合物分别加入培养基中, 使化合物的终浓度为 50 μM 、10 μM 、5 μM 、2 μM 、1 μM 、0.5 μM 、0.25 μM 、0.1 μM 或 0.01 μM 。细胞以 0.05 的感染复数 (MOI) 感染三种 SARS-CoV-2 突变体 (B.1、B.1.351 和 B.1.617.2)。通过定量实时聚合酶链反应评估抗病毒活性 (qRT-PCR) 定量感染 48 小时后上清液中的病毒拷贝数。我们计算了不同浓度的受试药物对病毒复制的抑制作用, 并计算了它们的 IC_{50} 值。Vero-E6 细胞中不同化合物对 SARS-CoV-2 的 IC_{50} 见表 3。

表 3: 不同化合物对 Vero-E6 细胞中 SARS-CoV-2 的抑制作用

化合物	IC_{50} (μM)		
	SARS-CoV-2 突变株 B.1	SARS-CoV-2 突变株 B.1.351	SARS-CoV-2 突变株 B.1.617.2

GS-441524	2.279	1.780	1.645
RDV	1.709	1.354	0.9573
ATV014	0.3313	0.2484	0.2097

实施例 4：表面活性剂的考察（制备方法为湿法制粒）

按表 4 所述处方制备胶囊。

表 4：处方比例

组分或材料名称		处方							
		处方 37181-034-B		处方 37181-035-B		处方 37181-036-B		处方 37181-037-B	
		重量 (mg, 单粒胶 囊)	含量 (wt%)	重量 (mg, 单粒胶 囊)	含量 (wt%)	重量 (mg, 单粒胶囊)	含量 (wt%)	重量 (mg, 单 粒胶囊)	含量 (wt%)
内 加 组 分	API (ATV014)	200.00	55.56	200.00	55.56	200.00	55.56	200.00	55.56
	微晶纤维 素 PH102	89.88	24.97	82.68	22.97	77.88	21.63	77.88	21.63
	甘露醇 50C	44.92	12.48	41.32	11.48	38.92	10.81	38.92	10.81
	交联羧甲 基纤维素 钠	10.80	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00
	羟丙基纤 维素 EXF	10.80	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00
	十二烷基 硫酸钠 Kolliphor SLS Fine	0	0	10.80	3.00	18.00	5.00	18.00	5.00
外 加 组 分	硬脂酸镁 (外加)	3.60	1.00	3.60	1.00	3.60	1.00	3.60	1.00
总重		360.00	100.0	360.00	100.0	360.00	100.0	360.00	100.0
#0	明胶硬胶囊壳 (白色不透明)	1 粒胶 囊	NA	1 粒胶 囊	NA	1 粒胶囊	NA	1 粒胶 囊	NA

ATV014 研磨后粒径	D10=0.775 微米； D50=6.160 微米； D90 =21.332 微米	ATV014 不研磨 D10=77.6 微米； D50=257 微米； D90= 546 微米
--------------	--	--

制备方法：研磨 ATV014（处方 37181-037-B 不研磨），并将 ATV014 和其他各组分过筛，按处方比例，将内加组分混合，加水后湿法制粒，研磨，干燥，干磨，加入外加组分，混合，用胶囊填充，得到胶囊剂。

溶出度检测：取所得胶囊剂，以 900mL 0.1N 盐酸为介质，采用浆法，转速 75rpm，分别于 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、60 分钟、75 分钟检测溶出度。结果如表 5 所示。

表 5：溶出度检测结果

溶出度检测（浆法，介质：0.1N 盐酸，900ml；n=3）							
处方	检测项目	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min
处方 37181-034-B (研磨 API 没有 SDS)	溶出度 (%)	50	83	91	94	95	101
	RSD%	22.0	4.9	2.5	0.8	0.5	1.0
处方 37181-035-B (研磨 API 含 3% SDS)	溶出度 (%)	20	44	59	67	73	91
	RSD%	29.3	25.1	19.2	16.4	13.8	6.6
处方 37181-036-B (研磨 API 含 5% SDS)	溶出度 (%)	14	31	45	54	74	85
	RSD%	33.7	22.4	10.9	7.7	24.7	7.5
处方 37181-037-B (不研磨 API 含 5% SDS)	溶出度 (%)	11	24	35	41	46	77
	RSD%	4.6	1.4	1.9	3.6	4.4	4.2

结果分析：

- （1）采用不添加表面活性剂（如：十二烷基硫酸钠（SDS））的处方更有利于提高溶出速度。
- （2）研磨 API 后有利于提高溶出速度。
- （3）通过采用研磨 API，并且不添加表面活性剂（如：十二烷基硫酸钠（SDS））的方式，彼此协同增效，大大提高溶出速度。

实施例 5：气流粉碎 API 的制备方法（湿法制粒）

按表 6 所述处方制备胶囊。

表 6：处方比例

组分或材料名称		处方 37181-044-B	
		重量 (mg, 单粒胶囊)	含量(wt%)
内加组分	API (ATV014)	200.00	55.56
	微晶纤维素 PH102	89.88	24.97
	甘露醇 50C	44.92	12.48
	交联羧甲基纤维素钠	10.80	3
外加组分	硬脂酸镁 (外加)	10.80	3
总重		360.00	100.0
空硬明胶胶囊, #0, 白色不透明		1 粒胶囊	
ATV014 气流粉碎后粒径		D90=4.57-6.03 微米	

制备方法: 研磨 ATV014, 并将 ATV014 和其他各组分过筛, 按处方比例, 将内加组分混合, 加水后湿法制粒, 研磨, 干燥, 干磨, 加入外加组分, 混合, 用胶囊填充, 得到胶囊剂。

溶出度检测: 取所得胶囊剂, 以 900mL 0.1N 盐酸为介质, 采用浆法, 转速 75rpm, 分别于 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、60 分钟、75 分钟检测溶出度。结果如表 7 所示。

表 7: 溶出度检测结果

溶出度检测 (浆法, 介质: 0.1N 盐酸, 900ml; n=3)							
处方	检测项目	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min
处方 37181-044-B	溶出度 (%)	60	94	97	98	100	100
	RSD%	15.1	1.6	2.5	2.0	1.0	1.2

结果分析:

1、含有气流粉碎 API 且不含 SDS 的处方的溶出速度快, 溶出平台高。

实施例 6: ATV014 研磨对溶出度的影响 (制备方法为干法制粒)

按表 8 所述处方制备胶囊。

表 8: 处方比例

组分或材料名称	处方	
	处方 37181-027B	处方 37181-028B

		重量 (mg, 单粒胶囊)	含量(wt%)	重量 (mg, 单粒胶囊)	含量 (wt%)
内加组分	API (ATV014)	200.00	55.56	55.56	55.56
	微晶纤维素 PH102	125.80	34.94	34.94	34.94
	交联羧甲基纤维素钠 VIVASOL	10.80	3.00	3.00	3.00
	羟丙基纤维素 EXF	18.00	5.00	5.00	5.00
	硬脂酸镁 (内加)	1.80	0.50	0.50	0.50
外加组分	硬脂酸镁 (外加)	3.60	1.00	1.00	1.00
总重		360	100.00	360	100.00
空硬明胶胶囊, #4, 白色不透明		1 粒胶囊	NA	NA	NA
空硬明胶胶囊, #0, 白色不透明		NA	NA	1 粒胶囊	NA
ATV014 研磨后粒径		ATV014 不研磨 D 10: 77.6 微米 D 50: 257 微米 D 90: 546 微米		D (10): 0.811 微米 D (50): 5.897 微米 D (90): 19.976 微米	

制备方法：研磨 ATV014（处方 37181-027B 不研磨），并将 ATV014 和其他各组分过筛，按处方比例，将内加组分混合，干法制粒，加入外加组分，混合，用胶囊填充，得到胶囊剂。

溶出度检测：取所得胶囊剂，以 900mL 0.1N 盐酸为介质，采用浆法，转速 75rpm，分别于 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、60 分钟、75 分钟检测溶出度。结果如表 9 所示。

表 9：溶出度结果

溶出结果 (Paddle, Medium: 0.1 N HCL, 900ml , n=3)								
处方	规格	检测项目	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min
处方	200mg	溶出度 (%)	42	63	74	81	86	94

37181-027B		RSD%	11.7	7.2	5.1	2.8	2.6	0.7
处方 37181-028B	200 mg	溶出度 (%)	64	87	91	93	93	101
		RSD%	9.2	5.7	4.5	4.2	3.6	1.3

结果分析:

(1) 相比湿法制粒, 采用干法制粒相比湿法制粒更有利于提高产品溶出度。

(2) API 经过研磨后, 有利于提高产品的溶出度。

实施例 7: ATV014 研磨对于干法制粒颗粒和崩解时限的影响 (制备方法为干法制粒或直接填充)

按表 10 所述处方制备胶囊。

表 10: 处方比例

组分或材料名称		处方					
		处方 37181-019-B		处方 37181-020-B		处方 37181-021-B	
		重量 (mg, 单粒 胶囊)	含量 (wt%)	重量 (mg, 单 粒胶囊)	含量 (wt%)	重量 (mg, 单粒胶囊)	含量 (wt%)
内加 组分	API (ATV014)	200.00	55.56	200.00	55.56	200.00	55.56
	微晶纤维素 PH102	125.80	34.94	125.80	34.94	125.80	34.94
	交联羧甲基纤维素 钠 VIVASOL	10.80	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00
	羟丙基纤维素 EXF	18.00	5.00	18.00	5.00	18.00	5.00
	硬脂酸镁 (内加)	1.80	0.50	1.80	0.50	1.80	0.50
外加 组分	硬脂酸镁 (外加)	3.60	1.00	3.60	1.00	3.60	1.00
总重		360	100.00	360	100.00	360	100.00
空硬明胶胶囊, #0, 白色不 透明		1 粒胶 囊	NA	1 粒胶囊	NA	1 粒胶囊	NA
ATV014 研磨后粒径		ATV014 不研磨 D10: 77.6 微米		D10: 0.891 微米 D50: 6.267 微米		D10: 0.891 微米 D50: 6.267 微米	

	D50: 257 微米 D90: 546 微米	D90: 22.279 微米	D90: 22.279 微米
--	----------------------------	----------------	----------------

处方 37181-020-B 的制备方法：研磨 ATV014，并将 ATV014 和其他各组分过筛，按处方比例，将内加组分混合，干法制粒，加入外加组分，混合，用胶囊填充，得到胶囊剂。

处方 37181-019-B 的制备方法：将未研磨的 ATV014 和其他组分分别过筛后，按处方比例，将内加组分混合，再加入外加组分，混合，用胶囊填充，得到胶囊剂。

处方 37181-021-B 制备方法：研磨 ATV014，并将 ATV014 和其他各组分过筛，按处方比例，将内加组分混合，再加入外加组分，混合，用胶囊填充，得到胶囊剂。

干法制粒现象观察：采用表 11 所示干法制粒工艺参数进行制粒，在制粒过程中，观察物料性状，结果如表 11 所示。

表 11：干法制粒现象观察结果

干法制粒观察			
处方	参数		观察
	Roll pressure(轧制压力) (kg/cm ²)	Roll speed (轧制转速) (rpm)	
处方 37181-019-B (ATV014 未研磨)	30-40	0.96	不粘连，颗粒少，颗粒硬度较软
	40-50	0.96	不粘连，颗粒少，颗粒硬度较软
	50-60	0.96	不粘连，颗粒少，颗粒硬度较软
	60-70	0.96	不粘连，颗粒少，颗粒硬度较软
处方 37181-020-B (ATV014 经研磨)	20-30	0.96	不粘连，颗粒硬度适中
	30-40	0.96	不粘连，颗粒硬度较硬

小结：采用研磨后的 ATV014 进行干法制粒有利于得到硬度较好的颗粒。

崩解时限考察：取本实施例所得胶囊剂，依据 2020 年版《中国药典》四部通则 0921，检测胶囊剂的崩解时限，结果如表 12 所示。

表 12: 崩解时限考察结果

胶囊内容物重量和崩解时间					
处方	胶囊壳	规格量 (毫克)	用压力填充前的预 填充量(毫 克)	实际填充量(用 压力填充胶囊 体) (毫克)	崩解时间
37181-019-B (200 毫克, 未研 磨 API, 直接填充)	#0	360	311.9	445.5	2 分钟 10 秒
37181-020-B (200 毫克, 研磨 API, 干法制粒后填 充)	#0	360	292.3	462.7	3 分钟 02 秒
37181-021-B (200 毫克, 研磨 API, 直接填充)	#0	360	165.5	412.3	6 分钟 19 秒

结论: 采用研磨 API 和干法制粒后填充的制备方法所得胶囊剂的崩解时间快, 干法制粒有利于提高产品的崩解速度。

实施例 8: 粘合剂和润滑剂含量的考察

按表 13 所述处方制备胶囊。

表 13:处方比例

组分或材料名称		处方					
		处方 37181-047-B		处方 37181-050-B		处方 37181-051-B	
		重量 (mg, 单粒胶囊)	含量 (wt%)	重量 (mg, 单粒胶 囊)	重量/ 重量 (wt%)	重量 (mg, 单粒胶 囊)	含量 (wt%)
内加组 分	API (ATV014)	200.00	55.56	200.00	55.56	200.00	55.56
	微晶纤维素 PH102	125.8	34.94	124.00	34.44	131.20	36.44

	交联羧甲基纤维素钠 VIVASOL	10.8	3.00	10.80	3.00	10.80	3.00
	羟丙基纤维素 EXF	18	5.00	18.00	5.00	10.8	3.00
	硬脂酸镁（内加）	3.6	1.00	5.40	1.50	5.4	1.50
外加组分	硬脂酸镁（外加）	1.8	0.50	1.80	0.5	1.8	0.5
总重		360	100.00	360.00	100.00	360.00	100.00
空硬明胶胶囊，#4 白色不透明		NA	NA	NA	NA	NA	NA
空硬明胶胶囊，#0 白色 不透明		1 粒胶囊	NA	NA	1 粒胶囊	NA	NA
API (ATV014)研磨后粒径		D 90: 4.57-6.03 微米		D 10: 1.03 微米 D 50: 2.76 微米 D 90: 7.30 微米		D 10: 1.03 微米 D 50: 2.76 微米 D 90: 7.30 微米	

制备方法：研磨 ATV014，并将 ATV014 和其他各组分过筛，按处方比例，将内加组分混合，干法制粒，加入外加组分，混合，用胶囊填充，得到胶囊剂。

干法制粒现象观察：采用表 14 所示干法制粒工艺参数进行制粒，在制粒过程中，观察物料性状，结果如表 14 所示。

表 14：干法制粒现象观察

干法制粒观察			
处方	参数		观察
	Roll pressure（轧 辊压力）(kg/cm ²)	Roll speed（轧辊转 速） (rpm)	
处方 37181-047-B （含 5%羟丙基纤维 素+1%硬脂酸镁（内 加））	20-30	0.96	不粘粒，颗粒硬度较硬
	10-20	0.96	不粘、带裂、颗粒硬度较 硬
	6-12	0.96	有点粘，颗粒硬度较硬
处方	6-12	0.96	颗粒硬度适中，滚圆光滑

37181-050-B (含 5%羟丙基纤维素+1.5%硬脂酸镁 (内加))			
处方 37181-051-B (含 3%羟丙基纤维素+1%硬脂酸镁 (内加))	6-12	0.96	颗粒硬度适中但比处方 37181-050-B 软, 滚圆光滑

小结:

- 1、硬脂酸镁含量优选为 1.5wt%及以上, 有利于干法制粒的颗粒硬度和光滑度。
- 2、羟丙基纤维素含量优选为 3wt%及以上, 有利于干法制粒的颗粒硬度和光滑度。

溶出度检测: 取辊压为 6-12 kg/cm² 所得胶囊剂, 以 900mL 0.1N 盐酸为介质, 采用浆法, 转速 75rpm, 分别于 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、60 分钟、75 分钟检测溶出度。结果如表 15 所示。

表 15: 溶出度结果

溶出度检测 (浆法, 介质: 0.1N 盐酸, 900ml; n=3)							
处方	检测项目	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min
处方 37181-047-B	溶出度 (%)	55	86	93	95	96	99
	RSD%	15.4	3.6	2.6	2.0	1.4	1.6
处方 37181-051-B	溶出度 (%)	64	92	96	96	99	99
	RSD%	2.6	1.8	1.3	1.5	0.9	0.4

结论: 处方 37181-047-B 和处方 37181-051-B 所得胶囊剂均能快速和完全溶出, 其中处方 37181-051-B 的释放速度更快。

实施例 9: 不同规格的胶囊剂

按表 16 所述处方制备胶囊。

表 16: 处方比例

组分或材料名称		处方			
		处方 37181-054A		处方 37181-054B	
		重量 (mg, 单粒胶囊)	含量 (wt%)	重量 (mg, 单粒胶囊)	含量 (wt%)
内加组分	API (ATV014)	50.00	55.56	200.00	55.56
	微晶纤维素 PH102	32.8	36.44	131.2	36.44
	交联羧甲基纤维素钠 VIVASOL	2.70	3.00	10.80	3.00
	羟丙基纤维素 EXF	2.70	3.00	10.80	3.00
	硬脂酸镁 (内加)	1.35	1.50	5.4	1.50
外加组分	硬脂酸镁 (外加)	0.45	0.50	1.80	0.50
总重		90.00	100.00	360	100.00
空硬明胶胶囊, #4, 白色不透明		1 粒胶囊	NA	NA	NA
空硬明胶胶囊, #0, 白色不透明		NA	NA	1 粒胶囊	NA
ATV014 研磨后粒径		D10: 1.03 微米; D50: 2.76 微米; D 90: 7.30 微米			

制备方法: 研磨 ATV014, 并将 ATV014 和其他各组分过筛, 按处方比例, 将内加组分混合, 干法制粒, 加入外加组分, 混合, 用胶囊填充, 得到胶囊剂。

溶出度检测: 取所得胶囊剂, 以 900mL 0.1N 盐酸为介质, 采用浆法, 转速 75rpm, 分别于 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、60 分钟、75 分钟检测溶出度。结果如表 17 所示。

表 17: 溶出度结果

溶出结果 (Paddle, Medium: 0.1 N HCL, 900ml , n=3)								
处方	规格	检测项目	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min
处方 37181-054-A	50 mg	溶出度 (%)	73	98	101	101	102	101
		RSD%	5.2	1.3	1.0	1.6	1.5	1.4
处方	200 mg	溶出度 (%)	59	90	94	96	96	101

37181-054-B		RSD%	12.8	1.0	1.0	2.2	2.4	0.8
-------------	--	------	------	-----	-----	-----	-----	-----

结论：不同规格的胶囊剂均具有良好的溶出度，其中 50mg 规格的胶囊剂溶出速度更快。

实施例 10：稳定性考察

取本发明所提供的胶囊剂，分别置表 18 所示条件考察稳定性，结果表明，本发明所提供的胶囊剂的有关物质的稳定性好。

表 18：有关物质稳定性考察结果

有关物质研究结果									
项目	条件	杂质 (%)							
		相对保留时间 (RRT)							
		0.24	0.42	0.49 (0.48)	1.16	1.42 (1.38)	1.44 (1.40)	1.70 (1.65)	Total
API (ATV014)	0 天	N.D.	0.47	0.19	0.75	0.53	0.16	0.04	2.10
37181-054 -A (50 mg)	0 天	N.D.	0.46	0.2	0.73	0.53	0.17	0.04	2.09
	40℃/75%RH (敞口)- 10 天	N.D.	0.47	0.19	0.71	0.54	0.17	0.04	2.08
	40℃/75%RH (密封)- 10 天	0.04	0.47	0.2	0.72	0.53	0.18	0.04	2.10
	30℃/65%RH (密封)- 10 天	N.D.	0.47	0.2	0.74	0.53	0.18	0.04	2.12
	光照 (4500lx±500 lx) - 10 天	N.D.	0.47	0.19	0.73	0.54	0.17	0.04	2.10
37181-054 -B (200 mg)	0 天	N.D.	0.48	0.19	0.71	0.54	0.17	0.04	2.09
	40℃/75%RH (敞口)- 10 天	N.D.	0.48	0.18	0.71	0.54	0.17	0.04	2.08
	40℃/75%RH (密封)- 10 天	N.D.	0.47	0.19	0.72	0.54	0.17	0.04	2.09
	30℃/65%RH (密封)- 10 天	N.D.	0.48	0.19	0.74	0.54	0.17	0.04	2.12
	光照 (4500lx±500 lx) - 10 天	N.D.	0.47	0.19	0.72	0.53	0.17	0.04	2.08

实施例 11：原辅料相容性考察

赋形剂的相容性研究（Excipient Compatibility Study）

按表 19 所示原辅料和比例混合，分别置 60℃ 高温条件（60℃），高湿条件（25℃，92.5%RH），加速条件（40℃±2℃，75%RH±5%）和光照条件（4500lx±500 lx）放置 10 天、30 天，取出，检测其含量、有关物质的变化，结果如表 20 所示。

表 19：原辅料相容性试验

No.	API/赋形剂	质量比(Ratio)
1	ATV014	/
2	ATV014: 微晶纤维素 PH102	1:5
3	ATV014: 甘露醇 100 SD	1:5
4	ATV014: 甘露醇 50C	1:5
5	ATV014: 磷酸钙, Dibasic Anhydrous	1:5
6	ATV014: 预糊化淀粉 Starch 1500	1:5
7	ATV014: 交联羧甲基纤维素钠 VIVASOL [®]	1:1
8	ATV014: 交聚维酮 XL-10	1:1
9	ATV014: 羟丙基纤维素-EXF	1:1
10	ATV014: 聚维酮 K30	1:1
11	ATV014: 十二醇硫酸钠	5:1
12	ATV014: 硬脂酸镁 LIGAMED MF-2-V	5:1
13	ATV014: 硬脂酰醇富马酸钠 PRUV	5:1
14	ATV014: 二氧化硅 200 Pharma	5:1
15	ATV014: 空心胶囊, 0# rich yellow opaque	1:1
16	ATV014: Opadry [®] II 完整的涂膜系统 85F620077-CN,US	1:1

表 20：含量检测结果（结果数值单位为%）

编号	API：赋形剂	0 天	60℃，敞口		25℃/92.5%RH，敞口		光照，敞口	40℃/75%RH，敞口	
			10 天	30 天	10 天	30 天	10 天	10 天	30 天
1	ATV014	101.8	100.3	100.5	100.3	99.8	100.9	102.2	101.0
2	ATV014: 微晶纤维素 PH102	102.9	112.4	116.6	112.7	103.3	100.1	100.8	100.9
3	ATV014: 甘露醇 100 SD	96.3	110.3	108.4	114.3	104.6	101.4	94.7	103.6
4	ATV014: 甘露醇 50C	101.9	105.5	105.5	109.0	106.8	94.3	96.5	106.8

5	ATV014: 磷酸钙, Dibasic Anhydrous	90.7	103.5	N/A	116.1	N/A	97.5	120.2	N/A
6	ATV014: 预糊化淀粉 Starch 1500	90.4	95.0	N/A	99.8	N/A	97.6	83.1	N/A
7	ATV014: 交联羧甲基纤维素钠 VIVASOL®	105.3	106.2	105.0	105.8	105.3	105.2	106.0	103.2
8	ATV014: 交聚维酮 XL-10	106.3	101.5	105.0	106.5	106.2	104.4	103.2	105.4
9	ATV014: 羟丙基纤维素-EXF	100.8	103.4	99.7	100.8	98.6	102.4	97.3	99.1
10	ATV014: 聚维酮 K30	103.8	99.7	104.0	101.6	102.8	103.6	102.0	101.7
11	ATV014: 十二醇硫酸钠	103.8	102.2	102.6	104.2	103.7	106.8	102.4	103.9
12	ATV014: 硬脂酸镁 LIGAMED MF-2-V	100.5	101.6	99.1	100.1	99.0	99.8	100.9	99.4
13	ATV014: 硬脂酰醇富马酸钠 PRUV	102.4	104.3	100.0	102.8	104.1	102.9	102.9	104.3
14	ATV014: 二氧化硅 200 Pharma	104.4	102.6	104.5	103.9	106.8	103.9	104.3	108.4
15	ATV014: 空心胶囊, 0# rich yellow opaque	97.7	96.5	96.8	97.0	95.5	97.3	96.3	95.7
16	ATV014: Opadry® II 完整的涂膜系统 85F620077-CN,US	99.9	100.2	N/A	99.6	N/A	101.0	102.6	N/A

N/A: 根据 EC 方案, 为备选辅料, 未检测。

结论:

有关物质检测: 本发明所选用辅料与 ATV014 在加速(40℃/75%±5%RH)、高湿(25℃/90%±5%RH)或高温(60℃)条件下放置 30 天与在光照(可见光不低于 1.2×10⁶ Lux·hr、近紫外不低于 200w·hr/m²)条件下放置 10 天杂质未有明显变化, 所有辅料与原料均具有较好的相容性。

由表 20 结果可知:

在稀释剂的考察中(编号 2~6), 采用微晶纤维素 PH102, 有利于 ATV014 在高温(60℃)条件和光照(可见光不低于 1.2×10⁶ Lux·hr、近紫外不低于 200w·hr/m²)条件的稳定性。相比其他稀释剂, 采用甘露醇 50C 更有利于 ATV014 在 60℃高温条件(60℃), 高湿条件(25℃, 92.5%RH), 加速条件(40℃±2℃, 75%RH±5%)和光照条件(4500lx±500 lx)的稳定性, 具有预料不到的技术效果。

在崩解剂的考察中(编号 7~8), 采用交联羧甲基纤维素钠 VIVASOL®或交聚维酮 XL-10 均有利于 ATV014 在 60℃高温条件(60℃), 高湿条件(25℃, 92.5%RH), 加速条件(40℃±2℃, 75%RH±5%)和光照条件(4500lx±500 lx)的稳定性。

在粘合剂的考察中(编号 9~10), 采用羟丙基纤维素-EXF 或聚维酮 K30 均有利于 ATV014 在 60℃高温条件(60℃), 高湿条件(25℃, 92.5%RH), 加速条件(40℃±2℃, 75%RH±5%)和光照条件(4500lx±500

lx) 的稳定性。

在表面活性剂的考察中(编号 11), 采用十二醇硫酸钠有利于在 60℃高温条件(60℃), 高湿条件(25℃, 92.5%RH), 加速条件(40℃±2℃, 75%RH±5%)和光照条件(4500lx±500 lx)的稳定性。

在润滑剂的考察中(编号 12~13), 采用硬脂酸镁 LIGAMED MF-2-V 或硬脂酰醇富马酸钠 PRUV 均有利于 ATV014 在 60℃高温条件(60℃), 高湿条件(25℃, 92.5%RH), 加速条件(40℃±2℃, 75%RH±5%)和光照条件(4500lx±500 lx)的稳定性。

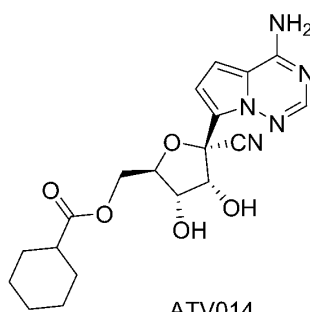
在助流剂的考察中(编号 14), 采用二氧化硅 200 Pharma 有利于 ATV014 在 60℃高温条件(60℃), 高湿条件(25℃, 92.5%RH), 加速条件(40℃±2℃, 75%RH±5%)和光照条件(4500lx±500 lx)的稳定性。

在胶囊囊材和包衣材料的考察中(编号 15~16), 采用空心胶囊, 0# rich yellow opaque 或 Opadry® II 完整的涂膜系统 85F620077-CN,US 有利于 ATV014 在 60℃高温条件(60℃), 高湿条件(25℃, 92.5%RH), 加速条件(40℃±2℃, 75%RH±5%)和光照条件(4500lx±500 lx)的稳定性。

本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述, 相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合, 来实现和应用本发明技术。本领域技术人员可以借鉴本文内容, 适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是, 所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的, 它们都被视为包括在本发明内。

权 利 要 求 书

1. 一种组合物，其包括：ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，



2. 根据权利要求 1 所述的组合物，所述药学上可接受的辅料包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种。
3. 根据权利要求 2 所述的组合物，所述稀释剂包括选自微晶纤维素、甘露醇和预糊化淀粉中的至少一种；优选地，所述稀释剂为微晶纤维素或甘露醇；更优选地，所述稀释剂为微晶纤维素 PH102 或甘露醇 50C；最优选地，所述稀释剂为甘露醇 50C；和/或

所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠和羟丙基纤维素中的至少一种；和/或

所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素、聚维酮和淀粉中的至少一种；和/或

所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种；和/或

所述其他辅料包括选自助流剂；和/或

所述助流剂包括选自胶态二氧化硅或滑石粉；和/或

所述组合物还包括外加润滑剂；和/或

所述外加润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸钠和硬脂富马酸钠中的至少一种。

4. 根据权利要求 2-3 任一项所述的组合物，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 15wt%-70wt%；和/或

以所述组合物的总质量计算，所述稀释剂的含量为 20wt%-70wt%；和/或

以所述组合物的总质量计算，所述崩解剂的含量为 1wt%-10wt%；和/或

以所述组合物的总质量计算，所述粘合剂的含量为 1wt%-10wt%；和/或

以所述组合物的总质量计算，所述润滑剂的含量为 0.5wt%-5wt%；和/或

以所述组合物的总质量计算，所述外加润滑剂的含量为 0.5wt%-5wt%；和/或

所述组合物不包含表面活性剂；或者所述组合物不包含十二烷基硫酸钠。

5. 根据权利要求 2-3 任一项所述的组合物, 其特征在于, 包括: ATV014 化合物和药学上可接受的辅料, 所述药学上可接受的辅料包括选自: 稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种, 所述稀释剂包括选自微晶纤维素、甘露醇、磷酸氢钙和预糊化淀粉中的至少一种, 所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠和羟丙基纤维素中的至少一种, 所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素、聚维酮和淀粉中的至少一种, 所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种, 以所述组合物的总质量计算, 所述 ATV014 化合物的含量为 15wt%-70wt%, 所述稀释剂的含量为 20wt%-70wt%, 所述崩解剂的含量为 1wt%-10wt%, 所述粘合剂的含量为 1wt%-10wt%, 所述润滑剂的含量为 0.5wt%-5wt%; 或者

包括: ATV014 化合物和药学上可接受的辅料, 所述药学上可接受的辅料包括选自: 稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种, 所述稀释剂包括选自微晶纤维素、甘露醇、磷酸氢钙和预糊化淀粉中的至少一种, 所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠和羟丙基纤维素中的至少一种, 所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素、聚维酮和淀粉中的至少一种, 所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种, 以所述组合物的总质量计算, 所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%, 所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%, 所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%, 所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%, 所述润滑剂的含量为 1.5%-5wt%; 或者

包括: ATV014 化合物和药学上可接受的辅料, 所述药学上可接受的辅料包括选自: 稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种, 所述稀释剂包括选自微晶纤维素和甘露醇中的至少一种, 所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠, 所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素, 所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种, 以所述组合物的总质量计算, 所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%, 所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%, 所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%, 所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%, 所述润滑剂的含量为 1.5%-5wt%; 或者

包括: ATV014 化合物和药学上可接受的辅料, 所述药学上可接受的辅料包括选自: 稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种, 所述稀释剂为微晶纤维素 PH102 或甘露醇 50C, 所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠, 所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素, 所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种, 以所述组合物的总质量计算, 所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%, 所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%, 所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%, 所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%, 所述润滑剂的含量可以为 1.5%-5wt%; 或者

包括: ATV014 化合物和药学上可接受的辅料, 所述药学上可接受的辅料包括选自: 稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种, 所述稀释剂为微晶纤维素 PH102 和甘露醇 50C, 所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠, 所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素, 所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种, 以所述组合物的总质量计算, 所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%, 所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%, 所述崩解

剂的含量为 2wt%-5wt%，所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%，所述润滑剂的含量为 1.5%-5wt%；或者

包括：ATV014 化合物和药学上可接受的辅料，所述药学上可接受的辅料包括选自：稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和其他辅料中的至少一种，所述稀释剂为甘露醇 50C，所述崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠，所述粘合剂包括选自羟丙基纤维素，所述润滑剂包括选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂富马酸钠中的至少一种，以所述组合物的总质量计算，所述 ATV014 化合物的含量为 50wt%-60wt%，所述稀释剂的含量为 30wt%-40wt%，所述崩解剂的含量为 2wt%-5wt%，所述粘合剂的含量为 2wt%-5wt%，所述润滑剂的含量为 1.5%-5wt%。

6. 根据权利要求 1-3 任一项所述的组合物，所述组合物的剂型为口服固体制剂或注射剂；
任选地，所述剂型为片剂、颗粒剂或胶囊剂。
7. 一种权利要求 1-6 任一项所述组合物在制备用于预防、缓解或治疗冠状病毒感染或其同源变异病毒的复制或繁殖及其所产生的细胞病变效应的产品或用于检测冠状病毒或其同源变异病毒的产品中的用途。
8. 根据权利要求 7 所述的用途，所述感染包括发热、咳嗽、咽痛、肺炎、急性呼吸道感染、严重急性呼吸道感染、低氧性呼吸衰竭及急性呼吸窘迫综合征、脓毒症或脓毒性休克。
9. 根据权利要求 7-8 任一项所述的用途，所述冠状病毒包括：MHV-A59、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2、小鼠肝炎病毒、猫传染性腹膜炎病毒、犬冠状病毒、牛冠状病毒、禽传染性支气管炎病毒或猪冠状病毒，优选地，所述 SARS-CoV-2 包括 SARS-CoV-2 的突变株或未突变株；更优选地，所述 SARS-CoV-2 的突变株包括 SARS-CoV-2 突变株 B.1、SARS-CoV-2 突变株 B.1.351、SARS-CoV-2 突变株 B.1.617.2、SARS-CoV-2 突变株 C.37、SARS-CoV-2 突变株 P.1 族谱、SARS-CoV-2 突变株 B.1.525、SARS-CoV-2 突变株 B.1.427 或 SARS-CoV-2 突变株 B.1.429。
10. 根据权利要求 7-8 任一项所述的用途，其特征在于，所述组合物适用于人或动物；和/或所述动物包括牛科动物、马科动物、羊科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物、鸟类动物或鱼类动物。
11. 一种权利要求 1-6 任一项所述组合物的制备方法，其包括：将 ATV014 化合物和药学上可接受的辅料混合，干法制粒，加入外加润滑剂，混合，压片或胶囊填充或装袋，得到所述组合物；或者将 ATV014 化合物和药学上可接受的辅料混合，湿法制粒，研磨，干燥，干磨，加入外加润滑剂，混合，压片或胶囊填充或装袋，得到所述组合物；或者将 ATV014 化合物研磨或粉碎后和药学上可接受的辅料混合，干法制粒，加入外加润滑剂，混合，压片或胶囊填充或装袋，得到所述组合物；或者将 ATV014 化合物研磨或粉碎后和药学上可接受的辅料混合，湿法制粒，研磨，干燥，干磨，加入外加润滑剂，混合，压片或胶囊填充或装袋，得到所述组合物。