

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本申請案係關於治療病毒感染，特別是 HIV 感染所用的產品，其中使用已知的抗病毒化合物希寧 (efavirenz) (商品名 Sustiva，也稱為 EFV)，恩取他濱 (emtricitabine) (商品名 Emtriva，也稱為 FTC) 及替諾福韋 (tenofovir DF) (disoproxil fumarate，也稱為 TDF) (商品名 Viread，與恩取他濱組合於商品名 Truvada 之下出售)。

【先前技術】

Truvada 產品係經由將恩取他濱和替諾福韋濕式造粒而製成 (WO 04/64845)，其在該情勢下製成化學穩定的劑型。此產品不含希寧。

使用希寧以及恩取他濱和替諾福韋的 HIV 療法業經認為是合宜者 (後文稱為“三重組合物” (triple combination)；參閱 WO 04/64845)。不過，製造上業上有用的三重組合產品要求最後產品符合對商品，Viread (替諾福韋 (tenofovir disoproxil fumarate))、Emtriva (恩取他濱)、和 Sustiva (希寧) 所具生物等效性 (bioequivalence) 之嚴峻 FDA 要求，且要求片劑具有使患者容易吞嚥之適當尺寸。

要將三種藥物 (活性藥學中間產物，或 APIs) 單純地組合到經由濕式造粒所製單一式，基本上均勻的組成物之

(2)

初期努力都不能製成化學上穩定的片劑。於此組合片劑中的替諾福韋係高度不穩定者且在穩定性研究中會迅速降解。希寧調合物意外地與替諾福韋不相容，一種於今可歸因於調合物希寧部分中發現的界面活性劑（月桂基硫酸鈉）之結果。

另一種企圖為製造三種組成物，此時係使用三份式組合，且省略界面活性劑進行乾式造粒。此作法導致片劑不能達到針對希寧在人體臨床實驗中的生物等效性。峰值血流中希寧濃度及總藥物暴露（ C_{max} 和 AUC ）兩者都低於對商業比較品，Sustiva（希寧）片劑所測定的參數。本案發明人判定在三種組合物（希寧/恩取他濱/替諾福韋）片劑中的至少界面活性劑係達到對 Sustiva 的生物等效性所需者。

其次，經由將希寧成分與界面活性劑和其他賦形劑濕式造粒，分開地使用乾式造粒法製造 Truvada 成分，將粒狀物混合在一起，將混合物壓製成片劑，然後膜塗覆該等片劑而製造組合片劑。意外地，此種作法也不能產生在商品，Sustiva（希寧），與臨床實驗物質（亦即，所提出的商業三重組合物產品）之間所欲的生物等效性。有需要一種新穎且創新的步驟來克服對三重組合劑型更直進作法所具缺點。

如在申請中的 U.S.S.N.60/771,279（同一日期提出申請且以引用方式明確地納入本文）所進一步說明者，在經由將恩取他濱/替諾福韋部分乾式造粒，將希寧部分濕式

(3)

造粒（取代單純組合粒狀物的直接作法者），及採用將粒狀物組合製造多層式劑型，一部分包含恩取他濱/替諾福韋要素，另一部分包含希寧要素之範例具體實例中，達到對三重組合片劑的穩定性和生物等效性目的。此舉將替諾福韋與界面活性劑的接觸減至最少，還能維持有助於達到生物等效性的希寧賦形劑與程序特徵。

三重組合劑型的另一項障礙也呈現出，且此為本申請案所要解決的問題。如上面所提及者，單純組合已知的商品，Truvada 和 Sustiva 片劑，中所含賦形劑，係不宜者，因為所得片劑會包含已知片劑的整個賦形劑負載且因而對於單一片劑而言係過大者且所呈現的劑型難以吞嚥因而對於患者使用而言不方便。因此經由減少製劑中的賦形劑含量以製備高濃度的恩取他濱/替諾福韋製劑之目的為有助於三重組合片劑尺寸之整體減小。不過，根據已知方法的單純減低賦形劑對 API 的比例及濕式造粒都不能有效地製造出穩定的組成物。

雖然先前技藝報告出經由濕式造粒成功製造化學穩定性 Truvada 製劑（WO 04/64845），不過此等製劑典型地含有相當低的賦形劑對 API 比例，在 1:1 層次。將賦形劑比例減低到對於三重組合片劑為可操縱者之製劑濕式造粒意外地導致化學不穩定製劑。在不受任何特殊操作理論所拘束之下，本案發明人相信有需要使用多量的水於希寧的濕式造粒中（希寧具有比恩取他濱和替諾福韋相當較低的溶解度）會使後述兩種 APIs 溶解成為共熔混合物（

(5)

(chilsonator)裝置。不過，隨意地可以使用壓緊 API/賦形劑混合物所用的其他工具，例如壓緊成料塊 (slug) (或“壓鑄”)。之後可經粉碎或研磨，然後篩析而製成所欲尺寸之顆粒。

包含恩曲他濱和替諾福韋之經乾式造粒的組成物為乾式造粒法的產物。此種組成物基本上保留住晶狀 APIs 且實質地不含乾燥過共熔的恩曲他濱 / 替諾福韋。其典型地包含少於約 15 重量%的乾燥共熔混合物，一般為少於約 10%且通常少於約 5%。乾式造粒的組成物包括乾式造粒的直接產品，亦即乾燥顆粒本身，以及從此等顆粒所製造成的產品包括片劑、膠囊、栓藥、和其他藥學劑型。將此等乾燥顆粒形成此等物理形式實質地可保留住乾燥顆粒起始物的特質且不會導致所呈現的物理形式的顆粒成分所具性質之實質改變。

乾式造粒係在不含去穩化量的水之中進行，“去穩化量”為能夠造成替諾福韋及 / 或恩曲他濱的降解(再下面定義之)之液體水量。通常，在乾式造粒程序之中根本不會加入水。

賦形劑中常含有經結合、夾帶或吸收的水。此等水不會明顯地對替諾福韋的穩定性有不良影響因而不會從本發明排除。通常，要從造粒中排除掉來自任何來源的液體水(加入者或原位產生者)，例如來自化學反應、冷凝、夾帶的冰、或類似者。不過，在造粒中隨意地會加入少量的液體水。此等量典型地少於約 5 重量%，通常少於約 1 重

(6)

量%，不論該水為產生者或供給者。在最後造粒產品中所含的水高達約 10 重量% (Karl Fischer)，但是較佳者為較低者，低到 0.1 重量%。不過，允許的水量可按造粒中的其他因素而變異，例如賦形劑類型、溫度等。例如，若有包括吸濕性賦形劑，此可能將添加水轉換成結合形式。所需者為該水不會導致最後產品中替諾福韋之降解。通常，水會從預造粒階段（要直接用於造粒中的組成物之製造）以及造粒程序本身之中排除掉。

不含水或“乾燥”不意味著液體的不存在。使用有機溶劑造粒係隨意地根據本發明進行者，但其限制條件為要排除掉去穩化量的水。

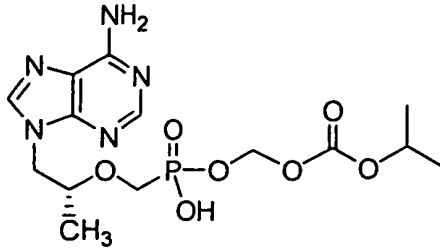
乾式造粒會導致含有少量水之產物。在產品顆粒或其所製劑型中的水量可由乾燥減量 (LOD) 或 Karl-Fischer 法予以測量。本發明組成物的 LOD 為約 15 重量%，約 10 重量%，約 5 重量% 或典型地低於約 3 重量%。Karl-Fischer 水量為從約 0.1 至 10 重量%，常低於 5 重量%，或低於約 2 重量%。最後製劑中的水量，不同於粒狀物中者，係關聯於粒狀物水以及後續程序步驟諸如塗覆中所用的少量水。此等在造粒後的步驟中加入的水量通常不會影響恩曲他濱 / 替諾福韋等 APIs 的穩定性，且因而容許有顯著的變異。

替諾福韋的“降解”為以藥學上不可接受的量產生至少一種降解產物，單一 POC PMPA，二聚物或混合二聚物。FTC 的“降解”係經定義為以藥學上不可接受的量產生

(7)

FTU。此等降解產物為下面所示者。

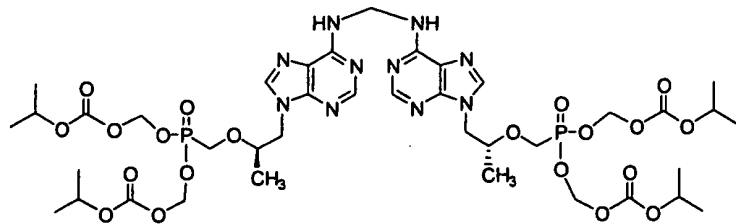
單 -POC PMPA



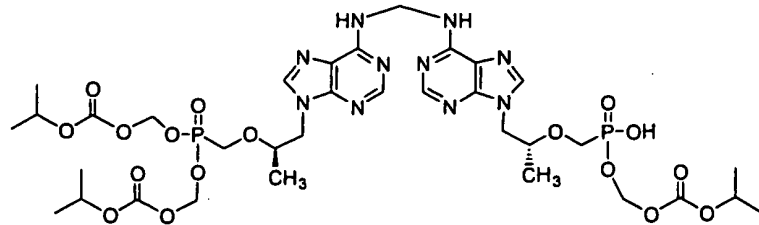
單 -POC PMPA

二聚物型降解產物

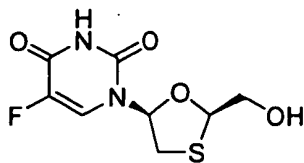
二聚物



混合二聚物



FTU 具有下面的結構



“藥學上不可接受的量”係經定義為各降解產物的下述量。降解產物隨意地經檢定成絕對量或增量。降解產物的絕對量或總量單純地為在試驗物件中所發現的量。增量

(8)

為在產品中出現的超過在 API 起始物中所含（若有時）量之增加的降解產物量。再者，可隨意地於兩時點中的任一點或兩點測量降解產物量。一為釋放到市場中的時點。另一為在下述條件下暴露於貯存條件後之時點，亦即下述擱置壽命（shelf life）。

上市（首次銷售）時之總量

不超過約 3%，通常約 1.5%，的單-POC PMPA，

不超過約 1%，通常約 0.5% 的二聚物，

不超過約 0.5%，通常約 0.25% 的混合二聚物，

少於約 0.5%，通常約 0.2% 的 FTU

擱置壽命時的總量（貯存於 25°C / 60% RH 下 24 個月）

不超過約 10%，通常約 5% 的單-POC PMPA，

不超過約 2%，通常約 1% 的二聚物，

不超過約 2%，通常約 1% 的混合二聚物，

不超過約 4%，通常約 2% 的 FTU

上市時（首次銷售）之增量

不超過約 2%，通常約 0.5% 的單-POC PMPA，

不超過約 0.6%，通常約 0.1% 的二聚物，

不超過約 0.3%，通常約 0.05% 的混合二聚物，

少於約 0.4%，通常約 0.1% 的 FTU

(9)

擱置壽命時的增量（在 25°C / 60% RH 貯存 24 個月）

不超過約 9%，通常約 4% 的單-POC PMPA，

不超過約 1.6%，通常約 0.6% 的二聚物，

不超過約 1.8%，通常約 0.8% 的混合二聚物，

不超過約 3.9%，通常約 1.9% 的 FTU。

降解產物百分比為經由 HPLC 滯留時間比對測量到的降解產物之量。於 HPLC 滯留時間比對中，在片劑中觀察到的主峰之滯留時間需要在檢定中含有希寧、恩曲他濱和替諾福韋的參考標準品製備中經證明為希寧、恩曲他濱和替諾福韋的特異性譜峰所具滯留時間的 2% 之內。其百分比係經由將 HPLC 檢定所測定出的個別降解產物之量除以替諾福韋加三種降解產物的總量而定出者。

因此，例如，可以想像出者，在乾式造粒中可能宜於含有少量的水。此水可能係以液體形式或以作為要壓縮的組成物中所包括的賦形劑之有意溶解化劑之形式加入。其也可能以結合到含有異常大量吸收水的吸濕性賦形劑上而加入。若所得產品在上市後不含超過下面 4 種檢定範式中任何一者之下所列 4 種雜質的任何一或多者之所載近似限值，則該相關程序仍然可視為係一乾式造粒程序。當然，技術員可採用更嚴峻的標準（亦即，某些雜質的量可能少於上面所列出者），不過此為選擇事宜而不會限制到本發明的範圍。

下述製造方法為有關本發明一具體實例。其他具體實

(11)

表 1. 希寧 粉末摻合物的量組成

| 成分 | 總量的 %重量 / 重量 (w/w) | 單位配方 (毫克 /片劑) |
|-----------------|-----------------------|------------------|
| 希寧 | 38.71 | 600.0 |
| 微晶纖維素，NF/EP | 11.52 | 178.6 |
| 羥基丙基纖維素，NF/EP | 2.48 | 38.4 |
| 月桂基硫酸鈉，USP/EP | 0.77 | 12.0 |
| 交聯羧甲基纖維素鈉，NF/EP | 3.87 | 48.0 |
| 硬脂酸鎂，NF/EP | 0.58 | 9.6 |
| 片劑核總量 | 57.94 | 898.0 |

表 2. FTC/TDF 粉末摻合物的量組成

| 成分 | 總量的 %重量 /重量 (w/w) | 單位配方 (毫克 /片劑) |
|---|----------------------|------------------|
| 恩取他濱 | 12.90 | 200.0 |
| 替諾福韋 (Tenofovir Disoproxil Fumarate) | 19.35 | 300.0 |
| 微晶纖維素，NF/EP | 5.77 | 89.5 |
| 交聯羧甲基纖維素鈉，NF/EP ^a | 3.10 | 48.0 |
| 硬脂酸鎂，NF/EP ^a | 0.94 | 14.5 |
| 片劑核總量 | 42.06 | 652.0 |

^a 要在製程中摻加到調合物的顆粒內部分與顆粒外部分內者

(12)

表 3. 經膜塗覆的雙-層 EFV/FTC/TDF 片劑的量組成

| 成分 | 總量的 %重量 / 重量 (w/w) | 單位配方 (毫克 / 片劑) |
|-------------------------|-----------------------|-------------------|
| 希寧粉末摻合物 | 57.94 | 898.0 |
| FTC/TDF 粉末摻合物 | 42.06 | 652.0 |
| 片劑核總量 | 100.00 | 1550.0 |
| Opadry II Pink | 3.00 | 46.5 |
| 純化水，USP/EP ^a | | |
| 經膜塗覆的片劑之總量 | | 1596.5 |

^a 在膜塗覆製程中移除水

所有賦形劑都是 compendial 級材料。

希寧濕式造粒

使用 Niro-Fielder PMA-400 設備系列將希寧濕式造粒。將希寧、微晶纖維素和月桂基硫酸鈉（表 1）加到 PMA-400 中且摻合 3 分鐘。於該預混料中入交聯羧甲基纖維素鈉和羥丙基纖維素（表 1）且再摻合 2 分鐘。加入純化水以形成適當的造粒，於加水後施以額外的濕式製塊（wet massing）。表 4 列出兩代表性批料與其所屬諸部分所用的造粒參數之摘要。所有下屬部分都使用 1.30 之水對希寧比例，例外者為使用 1.25 的水對希寧比例之 AB 509 混合物 C。

(13)

表 4. 希寧 濕式造粒程序參數的摘要

| 程序 | 參數 | AB507 | | | AB509 | | |
|-----------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 混合物A | 混合物B | 混合物C | 混合物A | 混合物B | 混合物C |
| 造粒 | 總加水量(千克) | 33.57 | 33.56 | 33.56 | 33.56 | 33.56 | 32.18 |
| | 水:EFV 比例 | 1.30 | 1.30 | 1.30 | 1.30 | 1.30 | 1.25 |
| | 總添加時間(分:秒) | 9:36 | 9:29 | 9:24 | 9:17 | 9:32 | 9:02 |
| | 最後葉輪功率 (%負載) | 10.4 | 9.8 | 8.5 | 11.3 | 11.3 | 9.9 |
| 濕式 製塊 | 總添加時間 (分:秒) | 4:00 | 3:00 | 3:00 | 2:00 | 1:15 | 2:00 |
| | 最後葉輪功率 (%負載) | 11.6 | 12.0 | 11.7 | 18.0 | 17.7 | 10.5 |
| 乾燥 ^a | 入口溫度(°C) | 70 | | | 70 | | |
| | 時間(小時:分) | 1:45 | | | 1:51 | | |
| | 最後出口溫度(°C) | 50 | | | 50 | | |
| | 最後 LOD (%) | 0.3 | | | 0.8 | | |

^a 每一批料的混合物 A、B 和 C 都是在乾燥之前混配。

一般而言，將濕粒狀物研磨，然後乾燥到 LOD 小於或等於 1.5%。將乾燥過的顆粒研磨且與硬脂酸鎂摻合（表 1）。

希寧粒狀物的體密度，粒子尺寸，和以 LOD 計之水分含量都列於表 5 的上三列中（B 批號產品為希寧產品，C 批號為恩曲他濱 / 替諾福韋產品）。經由將 10 克樣品

(14)

使用聲波篩機 (Model L3P, ATM Corporation, Milwaukee, WI, USA) 篩過 3 吋直徑篩以測定粒子尺寸。使用下列美國標準網目尺寸 (開口) : #20 (850 微米) 、 #30 (600 微米) 、 #40 (425 微米) 、 #60 (250 微米) 、 80 (180 微米) 、 和 #250 (63 微米) 。攪拌與脈衝係設定在 7 且篩析時間為 5 分鐘。保留在篩和細粉收集器上的粉末量係經由計算篩析之前與之後的重量差值而測定。幾何平均粒子尺寸係經由將篩析分佈予以對數權衡而計算。

體密度係經由將樣品填充一 100-毫升量瓶中且計算在空瓶與填滿量瓶之間之重量差 / 單位體積而測定。於典型具體實例中，顆粒的體密度為從約 0.25 至 0.75 克 / 毫升。

以乾燥減量 (LOD) 的水含量測量係經由將 2.5 克樣品使用熱燈 / 秤系統 (Model LP16/PM400, Mettler-Toledo, Columbus, OH, USA) 在 85°C 下加熱 15 分鐘而實施。

該等粒狀物具有相似的體密度 (0.54 至 0.56 克 / 毫升) 與相似的幾何平均粒子尺寸分佈 (215 至 268 微米) 。最後摻合物的 LOD 值一致地為從 0.98 至 1.80% 。希寧粒的個別篩分佈經列於表 6 之中。

(15)

表 5. 希寧 粉末摻合物與恩取他濱 / 替諾福韋粉末摻合物的物理性質之摘要

| Gilead 批號 | 幾何平均直徑粒子尺寸 (微米) | 體密度 (克 / 毫升) | LOD (%) |
|-----------|--------------------|-----------------|------------|
| AB507 | 247 | 0.56 | 1.80 |
| AB507 | 215 | 0.55 | 1.08 |
| AB509 | 268 | 0.54 | 0.98 |
| AC507 | 330 | 0.60 | 0.91 |
| AC508 | 344 | 0.60 | 1.02 |
| AC509 | 343 | 0.59 | 0.99 |

表 6. 希寧與 FTC/TDF 粉末摻合物的粒子尺寸分佈

| Gilead 批號 | 保留在篩上的重量% ^a | | | | | | |
|--------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| | US 標準篩尺寸(篩網開孔) | | | | | | |
| | 20 (>850 微米) | 30 (600 微米) | 40 (425 微米) | 60 (250 微米) | 80 (180 微米) | 230 (63 微米) | 盤 (63 微米) |
| AB507 | 5.9 | 10.9 | 16.2 | 22.2 | 11.4 | 22.6 | 10.9 |
| AB508 | 6.1 | 10.4 | 15.8 | 20.0 | 9.0 | 20.8 | 17.9 |
| AB509 | 9.6 | 13.3 | 17.4 | 20.1 | 8.9 | 17.2 | 13.3 |
| AC507 | 22.0 | 19.8 | 15.2 | 11.2 | 4.6 | 10.5 | 16.6 |
| AC508 | 22.1 | 20.1 | 15.4 | 11.6 | 5.1 | 10.6 | 14.9 |
| AC509 | 22.4 | 19.7 | 15.3 | 11.7 | 4.8 | 11.1 | 14.8 |

(16)

恩曲他濱 / 替諾福韋乾式造粒

將恩曲他濱、微晶纖維素、替諾福韋、和交聯羧甲基纖維素（表 2）在一 650-升運送倉（tote bin）中使用 Gallay 摻合機摻合 10 分鐘。加入硬脂酸鎂（表 2）且再摻合 5 分鐘。然後將此預摻合物轉移到 320-升 Matcon 倉內，其裝有錐形閥排料站以幫助材料輸送到滾筒壓緊器料斗內。

使用 Gerteis Macro-Pactor 型號 250/25/3，以 250 毫米直徑×50 毫米寬的平滑輥將該預摻合物滾筒壓緊。對所有批料都保持固定的輥間隙厚度（2 毫米）、輥速度（10 rpm）、壓緊力（4 kN/cm）、振動磨機速度（75 rpm 順時針與逆時針方向）、及振動磨機篩孔（1.25 毫米）。對所有批料的振動磨機轉動角也都保持相同的 150°順時針及 140°逆時針。

在所有三批中，於送到滾筒壓緊機內之時，都沒有材料處置問題。整個滾筒壓緊程序進行得沒有在設備上任何明顯的熱蓄積徵象、產品累積、或熔化等問題。然後將該造粒物與顆粒外交聯羧甲基纖維素鈉（總量的 34%）和硬脂酸鎂（總量約 47%）摻合。

該三批料的恩曲他濱 / 替諾福韋乾式造粒物的粒子尺寸，體密度和 LOD 都相似且列於表 5 中（下面 3 行）。其幾何粒子尺寸非常相似，從 330 至 344 微米。體密度範圍為從 0.59 至 0.60 克/毫升。最後摻合物的 LOD 值一致地為從 0.91 至 1.02%。最後粉末摻合物具有顯著一致的

(17)

物理性質。

該希寧和替諾福韋造粒物各具隨意地從約 100 至 600 微米的幾何平均粒子尺寸，隨意地從 0.1 至 1 克/毫升的體密度及隨意地從 0.1 至 5 重量%的 LOD 值。

最後摻合物

根據恩曲他濱 / 替諾福韋乾式造粒的產率將希寧造粒物與顆粒外硬脂酸鎂的質量予以恰當地調整。將希寧造粒物與恩曲他濱 / 替諾福韋乾式造粒物在一 3 立方呎 V-摻合器內摻合 10 分鐘。加入硬脂酸鎂且再摻合 5 分鐘。在摻合後從 10 個不同位置將採取最後粉末摻合物的樣品且分析摻合物均勻性。希寧與恩曲他濱 / 替諾福韋最後粉末摻合物顯示出可接受的摻合物均一性且對所有三種活性成分的均勻性指出不論恩曲他濱 / 替諾福韋乾式造粒物與希寧造粒物的粒子尺寸或體密度為何，都表明調配的堅強性。該等造粒物和摻合程序對於更大規模的調配都令人滿意。

片劑核壓製

使用裝配上素面 / 下壓紋 "123"，膠囊形 (20.0 毫米 x 10.4 毫米) 衝頭的 Stokes Genesis Model 757,41 站雙層片劑壓機將希寧 / 恩曲他濱 / 替諾福韋最後粉末摻合物壓製成片劑核。該片劑核的目標質量為 1550 毫克。在壓製運作中從最少 20 個等距位置採取片劑核樣品且分析含

(18)

量均勻性。一般而言，針對片硬度、脆碎性、片厚度、片外觀、及片重量變異等，在旋轉壓片機上可令人滿意地壓製所有粉末摻合物。壓製操作係以約 500 片/分（12 rpm 壓機速度）或約 0.8 千克/分速率實施以遞送令人滿意的片重均一性。

片劑膜塗覆

經由例行性篩選市售製備物選擇適當的膜塗覆。此動作係在普通技術員的技巧之內者。將每一批片劑核分成兩塗覆子批，將其在 48-吋 Thomas Engineering COMPU-LAB 塗盤上使用雙噴嘴噴灑系統予以膜塗覆。所有片劑核都使用 15% 重量/重量（w/w）塗覆水懸浮液 Opadry II Pink 予以膜塗覆，其係在製備後 24 小時內使用。所有片劑核都塗覆到 3.0% 的目標重量增量，採用 180 克/分的目標噴佈速率，此對應於 1.5 至 2.3 克/分/千克片劑之正規化噴佈速率。

降解產物的 HPLC 檢定

以 HPLC 使用外參考標準檢定希寧／恩曲他濱／替諾福韋片劑（EFV/FTC/TDF 片劑）中的 EFV、FTC 和 TDF。適當地應用相對反應因數經由面積正規化測定 EFV、FTC 和 TDF 的降解產物。EFV、FTC、和 TDF 的本質係經由將彼等的滯留時間與參考標準品的滯留時間相比對而確定。

(19)

標準品與樣品溶液製備

標準品與樣品用溶劑

25mM 磷酸鹽緩衝液，pH 3

稱取及轉移 3.4 克單質子無水磷酸鉀於 1 升量瓶中。
加入約 800 毫升的水且混合到溶解。用磷酸調整 pH 到 3.0 ±0.1，然後用水稀釋到定體積。

樣品溶劑（40：30：30 25mM 磷酸鹽緩衝液，pH 3：
乙腈：甲醇）

將 400 毫升 25 mM 磷酸鹽緩衝液，pH 3，300 毫升乙腈，和 300 毫升甲醇合併且混合。使其平衡到周溫。

50：50 乙腈：甲醇

將 500 毫升乙腈，和 500 毫升甲醇合併且混合。使其平衡到周溫。

標準溶液

準確稱取約 60 毫克 EFV 參考標準品，20 毫克的 FTC 參考標準品，和 30 毫克 TDF 參考標準品並轉移到 100-毫升量瓶中。加入約 80 毫升的樣品溶劑（40：30：30）於量瓶中且混合或超聲波振盪到溶解為止。用樣品溶劑（40：30：30）稀釋到定體積並充分混合。各成分的最後濃度為約 0.6 毫克/毫升的 EFV，0.2 毫克/毫升 FTC，和 0.3 毫克/毫升 TDF。

(20)

系統合適性試驗溶液

敏感度核驗標準

經由準確稱取約 10 毫克 FTU 標準物質於 100-毫升量瓶中以製備 10 微克/毫升 FTU 儲液。加入樣品溶劑 (40 : 30 : 30) 到約 80% 體積且混合或超聲波振盪到溶解。用樣品溶劑 (40 : 30 : 30) 稀釋到定體積且充分混合。吸取 10 毫升此溶液到 100-毫升量瓶中。用樣品溶劑 (40 : 30 : 30) 稀釋到定體積且充分混合。

製備含有 0.2 毫克/毫升 FTC 和 0.2 微克/毫升 FTU (0.10% 相對於 FTC) 之敏感度核驗標準。準確稱取 20 毫克 FTC 於 100-毫升量瓶中。使用 Class A 吸管，將 2.0 毫升 FTU 儲液轉移到相同的量瓶內。加入額外的樣品溶劑 (40 : 30 : 30) 到該燒瓶內且混合或超聲波振盪到溶解。或者，可在稀釋到定體積之前，將 2.0 毫升的 10 微克/毫升 FTU 儲液加到標準溶液中。

EFV/FTC/TDF 片劑的樣品製備

EFV/FTC/TDF 片劑的強度和降解產物含量係經由對從 10 片劑所製備的複合溶液進行分析而測定。

樣品溶液中每一成分的最後濃度為約 0.6 毫克/毫升 EFV，0.2 毫克/毫升 FTC，和 0.3 毫克/毫升 TDF。

a) 將 10 粒片劑置於 1-升量瓶中且加入 400 毫升 25 mM 磷酸鹽緩衝液，pH 3 於該量瓶中。

(21)

b) 激烈攪拌混合物 75 分鐘。

c) 於量瓶中加入 50 : 50 乙腈 : 甲醇到體積標誌下方約 2 厘米處。

d) 經由混合 1 小時使溶液平衡到周溫。用 50 : 50 乙腈 : 甲醇稀釋到定體積。經由倒反量瓶或用磁攪棒攪拌予以充分混合。

e) 使用帶注射筒的 0.45 微米注射筒過濾器過濾約 10 毫升步驟 (d) 溶液供下一步稀釋所用。丟棄前面 2 毫升的濾液。

f) 使用 Class A 吸管，將 5.0 毫升步驟 (e) 濾液轉移到 50-毫升量瓶中且用樣品溶劑 (40 : 30 : 30) 稀釋到定體積。充分混合。

層析術

1. 使用裝有 UV 偵測器和電子資料搜尋系統的 HPLC
2. 使用 4.6 毫米內徑，250 毫米長，裝填著 C12 逆相，4 微米粒度，80Å 孔隙大小的材料之 HPLC 管柱。
3. 移動相緩衝液：製備 20 mM 乙酸銨緩衝液，pH 4.6；視需要用乙酸調 pH。
4. 移動相梯度：在 67 分鐘期間用移動相緩衝液：乙腈從 99 : 1 至 1 : 99 進行溶析。
5. 譜峰偵測：UV，262 奈米。
6. 注射體積：10 微升

在所述層析術條件下，FTC，TDF 和 EFV 諸譜峰的滯

(22)

留時間典型地分別為 11，33 和 50 分鐘。

注射順序

注射樣品溶劑至少二次作為空白樣以確定管柱平衡且鑑定任何潛在的人為譜峰。

注射含約 0.10% FTU 的敏感度核驗標準或標準溶液以測量偵測敏感度。

注射 5 重複樣品的標準溶液 1 (R1)，接著單次注射標準溶液 2 (R2)。從標準溶液注射計算理論板數及曳尾因數 (tailing factor)。

對於本體、強度、及降解產物測定，係實施二重複的樣品溶液注射。

所有樣品溶液都必須以標準溶液注射予以併行注射。通常，在併行注射的標準品注射之間最好不超過 10 次樣品溶液注射。

系統合適性

理論板數和曳尾因數

從標準溶液層析譜計算 EFV、FTC 和 TDF 譜峰的理論板數 (N) 和曳尾因數 (T)。N 和 T 測定所用公式都在現行的美國藥典中定義。此等參數的值必須符合： $N \leq 40,000$ 及 $0.8 \leq T \leq 2.0$ 之準則。

敏感度核驗

(23)

敏感度核驗係利用含約 0.10% 的敏感度核驗標準品中的 FTU 譜峰。以用於敏感度核驗標準的恰當 RRF (列於表 2 中) 使用，於個別降解產品百分比所用計算來計算 FTU 譜峰的面積百分比。將此結果與敏感度核驗標準所用 FTU 理論百分比按下述進行比較：

$$\text{敏感度} = \frac{\text{FTU}_{\text{測定值}}}{\text{FTU}_{\text{理論值}}}$$

此處， $\text{FTU}_{\text{測定值}}$ = 對敏感度核驗標準或標準溶液測定出的 FTU 面積百分比

$\text{FTU}_{\text{理論值}}$ = 敏感度核驗標準或標準溶液之 FTU 理論面積百分比

此敏感度必須介於 0.70 – 1.30 之間。

評估與計算

降解產物之鑑定

採用恰當的偵測參數 (諸如譜峰底限、最小譜峰面積、等) 來偵測以 0.05% 或更低者存在之譜峰。經由注意所測到的二級譜峰之相對滯留時間 (RRT)，略掉與樣品無關的任何譜峰，而鑑定樣品溶液注射層析譜中所含雜質及 EFV、FTC、和 TDF 的降解產物。只對降解產物定量分析。將所有樣品溶液注射所得結果的平均值計算到最接近的 0.01%。於沒有偵測到降解產物或低於一次注射及 / 或樣品中積分底限值之情況中，只使用計算中的量化結果 (亦即，不以零值處理)。

(24)

$$RRT = \frac{\text{二級譜峰的滯留時間}}{\text{替諾福韋譜峰的滯留時間}}$$

表 1 中示出 EFV 的可能雜質和降解產物之 RRTs 和相對回應因數 (RRF)，並將降解產物以黑體字示出。表 2 示出 FTC 的雜質和降解產物，且以黑體字顯示出降解產物。表 3 示出 TDF 的雜質和降解產物，且以黑體字示出降解產物。

由於 RRT 可能變異，因此若需要之時，可以經由針對標準物質比對（或針對對參考標準品中的雜質和降解產物譜峰）而確定雜質和降解產物的本體。

降解產物含量測定

FTC 降解產物定量分析

使用下面的公式測定在樣品溶液注射的層析譜中觀察到的每一 FTC 降解產物之含量：

$$\text{降解產物}(\%) = \frac{I}{TPA} \times RRF \times 100$$

此處，I = 降解產物譜峰面積

TPA = 以 RRF 校正過的總譜峰面積（FTC 和所有相關降解產物，排除雜質和人造物，之面積）

RRF = 針對 FTC 的相對回應因數。

TDF 降解產物之定量分析

使用下面的公式測定出在樣品溶液注射的層析譜中觀

(25)

察到的每一 TDF 降解產物之含量：

$$\text{降解產物 (\%)} = \frac{I}{\text{TPA}} \times \text{RRF} \times 100$$

此處，I = 降解產物譜峰或未命名譜峰之面積

TPA = 經 RRF 校正過的總譜峰面積（TDF 主譜峰，所有相關降解產物，與所有未命名譜峰，排除雜和人造物，之面積）

RRF = 針對 TDF 的相對回應因數

結果與報告

降解產物含量

個別地報告出所觀測到的每一降解產物所得結果平均值到最接近 0.01%。將 EFV、FTC 和 TDF 的各別總降解產物含量以所觀測到的所有降解產物譜峰之平均含量和之形式報告到最接近 0.1%。對於測得為低於 0.05% 含量的降解產物，以“微量”（trace）報告彼等的含量且不將彼等的含量包括在總降解產物含量的計算中。

參考資料：

美國藥典 < 621 > (United States Pharmacopeia)

Pharmacopeial Forum 26(4)2000

(26)

表 1. EFV 相關的雜質與降解產物

| EFV 相關化合物 | 近似 RRT ^a | RRF ^b |
|---------------------|---------------------|------------------|
| SD-573 ^c | 1.46 | 0.5 |
| SR-695 ^d | 1.50 | |
| EFV | 1.50 | |
| SP-234 | 1.57 | |
| SW-965 | 1.60 | |
| SE-563 | 1.73 | |
| SM-097 ^c | 1.83 | 0.50 |

^a 近似 RRTs，其值係相對於 TDF 峰值

^b EFV 相關降解產物的 RRFs 係相對於 EFV

^c EFV 相關降解產物

^d SR-695 在 EFV 之前溶析出(相隔約 0.1 分鐘)

降解產物以黑體字標誌出

表 2. FTC 相關降解產物

| FTC 相關化合物 | 近似 RRT ^a | RRF ^b |
|------------------|---------------------|------------------|
| FTC | 0.33 | |
| FTU ^c | 0.38 | 0.7 |

^a 近似 RRTs，其值係相對於 TDF 峰值

^b FTC 相關降解產物的 RRFs 係相對於 FTC

^c FTC 相關降解產物

(27)

表 3. 替諾福韋相關降解產物

| TDF 相關化合物 | 雜質數目 | 近似 RRT ^a | RRF ^b |
|--------------------------|------|---------------------|------------------|
| 單 -POC PMPA ^c | 3 | 0.47 | 0.6 |
| 混合二聚物 ^c | 13 | 0.98 | 1.0 |
| TDF | | 1.00 | |
| 二聚物 ^c | 14 | 1.34 | 0.9 |

^a 近似 RRTs，其值係相對於 TDF 峰值

^b TDF 相關降解產物的 RRFs 係相對於 TDF

^c TDF 相關降解產物

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

發明專利說明書

101年2月29日修(更)正替換頁

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

公告本

※申請案號：095120445

※申請日期：95 年 06 月 08 日

※IPC 分類：A61K 31/675, 31/7076, 45/06 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 包含經乾式造粒的替諾福韋 (tenofovir DF) 和恩曲他濱 (emtricitabine) 之組成物及彼之製造方法

(英) Composition comprising dry granulated emtricitabine and tenofovir DF and method for making the same

二、申請人：(共 1 人)1. 姓名：(中) 吉李德科學股份有限公司
(英) GILEAD SCIENCES, INC.代表人：(中) 1. 馬克 伯斯
(英) 1. BOSSE, MARK L.

地 址：(中) 美國加州佛斯特城湖邊路 3 3 3 號

(英) 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)1. 姓名：(中) 泰倫斯 達爾
(英) DAHL, TERRENCE C.國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.2. 姓名：(中) 雷薩 歐里亞
(英) OLIYAI, REZA國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.3. 姓名：(中) 馬克 梅林
(英) MENNING, MARK M.國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

4:姓名：(中)楊台瑩
(英)YANG, TAIYIN
國籍：(中)美國
(英)U.S.A.

101年2月29日修(更)正替換頁

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.美國 ; 2005/06/13 ; 60/690,010 有主張優先權
- 2.美國 ; 2006/02/07 ; 60/771,353 有主張優先權

4: 姓名: (中) 楊台瑩
(英) YANG, TAIYIN
國籍: (中) 美國
(英) U.S.A.

101年2月29日修(更)正替換頁

四、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權:

【格式請依: 受理國家(地區); 申請日; 申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2005/06/13 ; 60/690,010 有主張優先權
2. 美國 ; 2006/02/07 ; 60/771,353 有主張優先權

(4)

eutectic mixture)。此等溶解 APIs 在造粒中乾燥時，會形成玻璃狀或非晶態產物，此等比結晶 API 呈化學不穩定性。於該先前方法中，供給足量的賦形劑來減緩過量水的效應，但在將賦形劑對 API 比例減低到可操縱之三重組合物口服劑型所需之級次之時，此舉卻不可行。

【發明內容】

根據本發明，經由將包含藥學上可接受的賦形劑、替諾福韋及恩取他濱的組成物乾式造粒而提供恩取他濱/替諾福韋穩定製劑。從造粒程序省略去穩化量的水可消除恩取他濱/替諾福韋共熔混合物之不利形成且可增強所得藥學產品之穩定性。本發明方法的實施可製造出包含經乾式造粒的恩取他濱和替諾福韋之組成物。

【實施方式】

發明詳細說明

乾式造粒本身為一種熟知的藥學製造方法。通常，係將 API 與賦形劑及潤滑劑賦形劑組合後壓製成團塊。此團塊典型地接著經粉碎或研磨，然後過篩而得所欲粒子尺寸。再將該顆粒產物以慣用方式壓製成片劑，填充到膠囊內或者形成單位劑型 (unitary dosage)。本發明至少部分係關於以此種方法製造出的產品。

壓製成團塊之步驟係以慣用設備完成。典型地，將 API 和賦形劑通過壓緊用的滾筒壓緊機或冷超聲波機

(10)

例都是在技術員的技巧之內。此具體實例可用來製備含希寧，恩曲他濱和替諾福韋的三重組合物。於此特別具體實例中，最後所述兩種藥物/賦形劑係凝集在片劑的一部分，其為分開的形式，但是與含有希寧/賦形劑的片劑部分相接觸。不過，要了解者，片劑的恩曲他濱/替諾福韋部分，於本發明一具體實例中，可隨意地製造成各自的產品且不一定與希寧部分組合。於此情況中，係將下述恩曲他濱/替諾福韋乾式造粒中間產物隨意地與其他 APIs 或賦形劑組合且壓縮成為片劑或以慣用方式加工成為其他的傳統單位劑型諸如膠囊、扁囊、栓藥、或類似者。

三重組合片劑的製造方法係採用兩種分開的造粒步驟。希寧最後摻合物(希寧和賦形劑)係經由濕式造粒法造成而恩曲他濱、替諾福韋和適當的賦形劑係經摻合且以滾筒壓緊法乾式造粒。將最後摻合物壓縮成為雙層片劑，再將該片劑用中間脫離塗層予以膜塗覆。

材料

表 1，表 2 和表 3 分別列出希寧粉末摻合物，FTC/TDF 粉末摻合物，及經膜塗覆雙層 EFV/FTC/TDF 片劑之量組成。希寧、恩曲他濱、和替諾福韋的量都針對藥物含量因數(DCF)而調整，若該值小於 0.99 時，於每一造粒中也同時減低微晶纖維素的量。

五、中文發明摘要

發明之名稱：包含經乾式造粒的替諾福韋 (tenofovir DF) 和恩曲他濱 (emtricitabine) 之組成物及彼之製造方法

本發明係有關一種包含經乾式造粒的替諾福韋 (tenofovir DF) 和恩曲他濱 (emtricitabine) 之組成物及彼之製造方法。乾式造粒經發現對於製備適合用於包括在含有恩曲他濱、希寧 (efavirenz) 和替諾福韋的組合劑型中所用的含替諾福韋組成物係重要者。

六、英文發明摘要

發明之名稱：Composition comprising dry granulated emtricitabine and tenofovir DF and method for making the same

This invention is directed to a composition comprising dry granulated tenofovir DF and emtricitabine, and a method for making same. Dry granulation was unexpectedly found to be important in preparing a tenofovir DF containing composition suitable for inclusion in a combination dosage form containing emtricitabine, efavirenz and tenofovir DF.

附件 5A.1：第095120445號申請專利範圍修正本

民國 101 年 2 月 29 日修正

十、申請專利範圍

1. 一種包含經乾式造粒的恩曲他濱(emtricitabine)和替諾福韋(tenofovir DF)之組成物，其中恩曲他濱對替諾福韋之比係定義為 200 mg 恩曲他濱對 300 mg 替諾福韋之比。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中水含量(Karl Fischer)為從約 0.1 至 10 重量%。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該等顆粒的體密度為從約 0.1 至 1 克/毫升。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該等顆粒的幾何平均直徑為從約 50 至 800 微米。
5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包含藥學上可接受的崩解劑。
6. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉或交聯聚乙炔基吡咯烷酮。
7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包含藥學上可接受的填充劑。
8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包含藥學上可接受的黏合劑。
9. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包含藥學上可接受的潤滑劑。
10. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其為單位劑型

(unitary dosage) 。

11. 如申請專利範圍第 10 項之組成物，其為片劑。
12. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該恩曲他濱和替諾福韋的量為大於該顆粒的約 70 重量%。
13. 如申請專利範圍第 12 項之組成物，其中該恩曲他濱和替諾福韋的量為該顆粒的約 77 重量%。
14. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包含至少一種藥學上可接受的賦形劑。
15. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其包含(以大約重量%計算)恩曲他濱 30.6、替諾福韋 46.0、微晶纖維素 13.7、交聯羧甲基纖維素鈉 7.3、及硬脂酸鎂 2.2。
16. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中乾燥減量 (LOD) 為約 10%。
17. 一種將包含恩曲他濱和替諾福韋的組成物在不使該組成物與去穩化量的水接觸之下予以造粒之方法，其中在組成物中，恩曲他濱對替諾福韋之比係定義為 200 mg 恩曲他濱對 300 mg 替諾福韋之比。
18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中在造粒之前或之中不將液體水與該組成物混合。
19. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該組成物進一步包含至少一種藥學上可接受的賦形劑。
20. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該造粒包括將該組成物聚集且將其粉碎到所欲之尺寸。
21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該聚集係

經由製塊 (slugging) 或滾筒壓緊而完成。

22. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該組成物係經過篩以回收具有所欲尺寸之顆粒。

23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該顆粒係以 1.25 毫米網目持留。

24. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中該賦形劑為潤滑劑。

25. 如申請專利範圍第 24 項之方法，其中該潤滑劑為 C8 - C18 脂肪酸的鹼金屬鹽。

26. 一種經由包括將包含恩曲他濱和替諾福韋的組成物予以乾式造粒的方法所製成的單位劑型，其中在組成物中，恩曲他濱對替諾福韋之比係定義為 200 mg 恩曲他濱對 300 mg 替諾福韋之比。

27. 一種包含大於約 75 重量%的恩曲他濱和替諾福韋之組成物，其中在組成物中，恩曲他濱對替諾福韋之比係定義為 200 mg 恩曲他濱對 300 mg 替諾福韋之比。

28. 一種包含內含替諾福韋、恩曲他濱和在顆粒外基質內的交聯羧甲基纖維素鈉之顆粒且也包含交聯羧甲基纖維素鈉之組成物，其中在顆粒中，恩曲他濱對替諾福韋之比係定義為 200 mg 恩曲他濱對 300 mg 替諾福韋之比。

29. 一種包含經乾式造粒的恩曲他濱和替諾福韋之組成物於製造用於抗病毒療法之藥劑的用途，其中恩曲他濱對替諾福韋之比係定義為 200 mg 恩曲他濱對 300 mg 替諾福韋之比。

30. 如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該抗病毒療法為抗-HIV 療法。

31. 一種包含經乾式造粒的恩曲他濱和替諾福韋的量大於約 70 重量%之恩曲他濱和替諾福韋的量的單位劑型，其中恩曲他濱對替諾福韋之比係定義為 200 mg 恩曲他濱對 300 mg 替諾福韋之比。

32. 一種包含經乾式造粒的恩曲他濱和替諾福韋的量大於約 75 重量%之恩曲他濱和替諾福韋的量的單位劑型，其中恩曲他濱對替諾福韋之比係定義為 200 mg 恩曲他濱對 300 mg 替諾福韋之比。

33. 一種包含經乾式造粒的恩曲他濱和替諾福韋的量大於約 77 重量%之恩曲他濱和替諾福韋的量的單位劑型，其中恩曲他濱對替諾福韋之比係定義為 200 mg 恩曲他濱對 300 mg 替諾福韋之比。