



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106539807 B

(45)授权公告日 2020.06.26

(21)申请号 201510607645.6

*A61K 31/513*(2006.01)

(22)申请日 2015.09.21

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

CN 1738628 A,2006.02.22,

申请公布号 CN 106539807 A

CN 101222914 A,2008.07.16,

(43)申请公布日 2017.03.29

CN 103230403 A,2013.08.07,

(73)专利权人 四川海思科制药有限公司

审查员 陈振中

地址 611130 四川省成都市温江区成都海

峡两岸科技产业开发园百利路136号

(72)发明人 向志祥 江智勇 周仕川 闫树军

黄智龙 罗杰 李方群 刘敏

钱春霞 何夏凯

(51)Int.Cl.

*A61K 31/675*(2006.01)

*A61K 47/08*(2006.01)

*A61P 31/18*(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种稳定的药物组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种稳定的药物组合物。所述药物组合物在高温、高湿等苛刻条件下,具有较现有技术更加稳定的特性,从而提高了患者用药的安全性,降低了在药品储存和运输过程中对环境条件的要求。本发明还涉及所述药物组合物的制备方法。所述制备方法工艺简单,成本较低,适合大规模生产。

1. 一种片剂药物组合物,其特征在于,每1000片的配方组成为:

恩曲他滨	200g,
酒石酸替诺福韦二吡呋酯	315.8g,
甘露醇	295g,
预胶化淀粉	100g,
交联羧甲基纤维素钠	20g,
硬脂酸镁	20g,
二氧化硅	50g;

所述片剂在制备时按上述配方组成还需加入丙酮300g,用作制粒润湿剂,在干燥过程中会除去;在制软材过程中,所述丙酮的加量根据具体情况在该理论值的80%~120%范围内浮动;

所述片剂药物组合物的制备方法为:将酒石酸替诺福韦二吡呋酯进行粉碎过40目筛分散,备用;将恩曲他滨进行粉碎过80目筛,备用;将甘露醇、预胶化淀粉、二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠过80目筛,100±5℃干燥至水分小于1.5%;硬脂酸镁70±5℃干燥至水分小于1.5%,备用;将预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、恩曲他滨、酒石酸替诺福韦二吡呋酯、甘露醇投入多向运动混合机中混合得预混药粉;将预混药粉投入高效湿法混合制粒机,缓慢加入丙酮,控制搅拌,将制得的软材用20目筛制粒;将制得的软材在温度45±5℃条件下干燥至水分小于1.5%,干燥后的颗粒用20目筛进行整粒;外加二氧化硅和硬脂酸镁投入多向运动混合机内,混合、压片,即得;

所述片剂药物组合物的生产环境特殊要求为:相对湿度在55%以下。

## 一种稳定的药物组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种稳定的药物组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 恩曲他滨替诺福韦片,最早由美国吉利德科学公司(Gilead Sciences Inc.)开发,为恩曲他滨与富马酸替诺福韦二吡呋酯的复方制剂,规格为含恩曲他滨200mg和富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg(折合替诺福韦二吡呋酯245mg),最初于2004年在美国上市,用于成年及12岁以上儿童HIV-1感染治疗。并于2012年5月11日获得FDA批准用于成年人暴露前预防,降低高风险者通过性传播获得HIV-1感染的风险(预防HIV-1感染)。

[0003] 2012年11月,欧盟批准其用于治疗青少年(12~18岁)伴随有补偿性肝脏疾病与免疫活动性疾病的青少年乙肝病毒患者,以及用于青少年(年龄在2~18岁)的HIV-1患者的治疗;2012年12月获得进口注册批准(国药准字H20120568),中文商品名为“舒发泰<sup>®</sup>”,进口注册标准号为JX20120133;适应症为用于成人和12岁及以上儿童HIV-1感染的治疗。目前Truvada<sup>®</sup>在全球100多个国家获得批准上市。

[0004] 恩曲他滨替诺福韦片是全球第一个用于艾滋病预防的药物,具有重要的临床价值,但因受原研公司专利保护(其专利2024年到期),目前国内只有原研进口产品上市,价格昂贵,形成了产品市场竞争严重不充分,需求大于供给,临床供应不足的格局,远远不能满足公众用药可及性和可负担性。因此,为了开发出突破专利壁垒、质优价廉的本品仿制药,以期尽早上市,为国内临床提供更多的用药选择,缓解国内临床供应不足、市场竞争不充分的问题,进一步满足公众用药的可及性和可负担性。故我公司申报的恩曲他滨替诺福韦片为恩曲他滨和酒石酸替诺福韦二吡呋酯组成的复方制剂,规格与原研市售品完全一致(恩曲他滨200mg和替诺福韦二吡呋酯245mg)。

[0005] 根据恩曲他滨替诺福韦片使用说明书,其处方中辅料组成为交联羧甲基纤维素钠、一水乳糖、硬脂酸镁、微晶纤维素、预胶化淀粉、欧巴代II(二氧化钛、羟丙甲纤维素、FD&C Blue#2铝色淀、一水乳糖、三醋酸甘油酯)。参照原研市售品剂型及规格,我公司开发的恩曲他滨替诺福韦片其剂型及规格与原研市售品(Truvada<sup>®</sup>)一致。

[0006] 恩曲他滨是一种新型核苷类逆转录酶抑制剂,抗HIV及HBV药物,由美国吉利德科学公司(Gilead Sciences Inc.)开发,其对HIV-1、HIV-2及HBV病毒均有活性。FDA批准的恩曲他滨胶囊(规格200mg,商品名Emtriva<sup>®</sup>)用于与其他抗逆转录酶药物联合治疗HIV感染患者。恩曲他滨胶囊现已在全球多个国家上市,其恩曲他滨及胶囊已经收载于USP、WHO及中国药典标准。

[0007] 替诺福韦二吡呋酯为核苷酸逆转录酶抑制剂,同样由美国吉利德科学公司(Gilead Sciences Inc.)开发,其富马酸替诺福韦二吡呋酯片(规格相当于替诺福韦二吡呋酯245mg,商品名VIREAD<sup>®</sup>,韦瑞德<sup>®</sup>)最早于2001年在美国上市,用于治疗HIV感染,2008年6月在我国批准进口,用于与其他抗逆转录病毒药物合用治疗HIV-1感染。吉利德科学公

司的富马酸替诺福韦二吡呋酯原料药于2012年11月在我国批准进口。富马酸替诺福韦二吡呋酯片现已在全球多个国家上市,其富马酸替诺福韦二吡呋酯原料及片剂已经收载于USP及WHO药典标准。为了规避专利保护问题,我公司自主开发了酒石酸替诺福韦二吡呋酯原料。

[0008] 国内与恩曲他滨替诺福韦片相关的专利有:CN1738628B、CN101222914A、CN1738628B和CN101222914A。原研公司专利CN1738628B保护了恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯复方制剂的处方工艺,该专利中公开了市售品的处方及工艺。

## 发明内容

[0009] 本发明的一个目的在于提供一种稳定的药物组合物,具体而言,所述药物组合物含有以下成分:恩曲他滨、替诺福韦和药学上可接受的辅料。

[0010] 上述的药物组合物中的替诺福韦选自替诺福韦二吡呋酯或酒石酸替诺福韦二吡呋酯。

[0011] 上述的药物组合物中的药学上可接受的辅料包括填充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂和/或可选的包衣材料。

[0012] 上述的药物组合物中的填充剂选自淀粉、乳糖、预胶化淀粉、微晶纤维素、甘露醇和磷酸氢钙中的一种或多种。

[0013] 上述的药物组合物中的粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素中的一种或多种。

[0014] 上述的药物组合物中的崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或低取代羟丙基纤维素中的一种或多种。

[0015] 上述的药物组合物中的润湿剂选自异丙醇、乙醇、丙酮中的一种或多种。

[0016] 上述的药物组合物中的润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇和月桂醇硫酸镁中的一种或多种。

[0017] 上述的药物组合物中的可选的包衣材料优选胃内速溶型材料,可选自羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、欧巴代II或欧巴代200中的一种或多种;其中优选自羟丙基甲基纤维素、欧巴代II。所述欧巴代II或者欧巴代200为混合物质,其中包含任选的成膜剂、抗粘剂、增塑剂、增稠剂、着色剂、消泡剂、遮光剂等。

[0018] 上述的药物组合物中替诺福韦选自替诺福韦二吡呋酯或酒石酸替诺福韦二吡呋酯。所述替诺福韦二吡呋酯可以按照专利文献CN1264387、W02008007392、CN101574356等中公开的方法制得;所述酒石酸替诺福韦二吡呋酯可按专利文献CN103626803A中公开的方法制备得到(在该专利中,酒石酸替诺福韦二吡呋酯被描述DL-酒石酸替诺福韦二吡呋酯,具体制备方法参见实施例2~6)。这些文献的全部内容通过引用的方式并入到本申请中。

[0019] 在本发明实施的前提下,样品在常温和加速条件下杂质含量显著优于原研市售品,且体外溶出曲线与原研市售品一致,进而确保了本品的安全性及有效性。通过本发明的实施,本发明采用丙酮溶剂进行湿法制粒,可以显著地提高恩曲他滨和替诺福韦二吡呋酯药物组合物的稳定性。

### 具体实施方式

[0020] 以下结合实施例对本发明作进一步说明,使本领域专业技术人员可以更好地理解本发明,但该实施例并不以任何形式限制本发明的范围。

#### [0021] 实施例1

[0022]	原辅料	处方量(每1000片)	作用
	恩曲他滨	200g	主药
	酒石酸替诺福韦二吡呋酯	315.8g	主药
	甘露醇	295g	填充剂
	预胶化淀粉	100g	填充剂/粘合剂
	交联羧甲基纤维素钠	20g	崩解剂
	硬脂酸镁	20g	润滑剂
	二氧化硅	50g	润滑剂
	丙酮	300g	润湿剂

[0023] 制备方法:丙酮用作制粒润湿剂,在干燥过程中除去,在制软材过程中,根据具体情况在理论值的80%~120%范围内浮动。生产环境特殊要求:以下生产环境要求相对湿度在55%以下。将酒石酸替诺福韦二吡呋酯进行粉碎过40目筛分散,备用;将恩曲他滨进行粉碎过80目筛,备用;将甘露醇、预胶化淀粉、二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠过80目筛,100±5℃干燥至水分小于1.5%;硬脂酸镁70±5℃干燥至水分小于1.5%,备用;将预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、恩曲他滨、酒石酸替诺福韦二吡呋酯、甘露醇投入多向运动混合机中混合得预混药粉。将预混药粉投入高效湿法混合制粒机,缓慢加入丙酮,控制搅拌,将制得的软材用20目筛制粒;将制得的软材在温度45±5℃条件下干燥至水分小于1.5%,干燥后的颗粒用20目筛进行整粒。外加二氧化硅和硬脂酸镁投入多向运动混合机内,混合、压片,即得。

#### [0024] 实施例2

[0025]	原辅料	处方量(每1000片)	作用
	恩曲他滨	200g	主药
	酒石酸替诺福韦二吡呋酯	315.8g	主药
	无水乳糖	420g	填充剂
	羟丙基甲基纤维素	20g	粘合剂
	交联羧甲基纤维素钠	25g	崩解剂
	硬脂酸镁	20g	润滑剂
	二氧化硅	50g	润滑剂
	无水乙醇	300g	润湿剂

[0026] 制备方法:无水乙醇用作制粒润湿剂,在干燥过程中除去,在制软材过程中,根据具体情况在理论值的80%~120%范围内浮动。生产环境特殊要求:以下生产环境要求相对湿度在55%以下。将酒石酸替诺福韦二吡呋酯进行机碎过40目筛分散,备用;将恩曲他滨进行粉碎过80目筛,备用;将无水乳糖、羟丙基甲基纤维素和交联羧甲基纤维素钠和二氧化硅过80目筛,100±5℃干燥至水分小于1.5%;硬脂酸镁70±5℃干燥至水分小于1.5%,备用;将交联羧甲基纤维素钠、恩曲他滨、酒石酸替诺福韦二吡呋酯、无水乳糖投入多向运动混合

机中混合得预混药粉。将预混药粉投入高效湿法混合制粒机,缓慢加入无水乙醇,控制搅拌,将制得的软材用20目筛制粒;将制得的软材在温度 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 条件下干燥至水分小于1.5%,干燥后的颗粒用20目筛进行整粒。外加二氧化硅和硬脂酸镁投入多向运动混合机内,混合、压片,即得。

[0027] 实施例3

[0028]

原辅料	处方量(每1000片)	作用
恩曲他滨	200g	主药
酒石酸替诺福韦二吡呋酯	315.8g	主药
微晶纤维素	400g	填充剂
交聚维酮	20g	崩解剂
聚乙烯吡咯烷酮K30	30g	粘合剂
硬脂酸镁	20g	润滑剂
二氧化硅	40g	润滑剂
异丙醇	300g	润湿剂

[0029] 制备方法:异丙醇用作制粒润湿剂,在干燥过程中除去,在制软材过程中,根据具体情况在理论值的80%~120%范围内浮动。生产环境特殊要求:以下生产环境要求相对湿度在55%以下。将酒石酸替诺福韦二吡呋酯进行粉碎过40目筛分散,备用;将恩曲他滨进行粉碎过80目筛,备用;将微晶纤维素、二氧化硅和交聚维酮过80目筛, $100\pm 5^{\circ}\text{C}$ 干燥至水分小于1.5%;聚乙烯吡咯烷酮K30、硬脂酸镁 $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ 干燥至水分小于1.5%,备用;将微晶纤维素、交聚维酮、恩曲他滨、聚乙烯吡咯烷酮K30、酒石酸替诺福韦二吡呋酯投入多向运动混合机中混合得预混药粉。将预混药粉投入高效湿法混合制粒机,缓慢加入异丙醇,控制搅拌,将制得的软材用20目筛制粒;将制得的软材在温度 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 条件下干燥至水分小于1.5%,干燥后的颗粒用20目筛进行整粒。外加二氧化硅和硬脂酸镁投入多向运动混合机内,混合、压片,即得。

[0030] 实施例4

[0031]

原辅料	处方量(每1000片)	作用
恩曲他滨	200g	主药
酒石酸替诺福韦二吡呋酯	315.8g	主药

[0032]

无水磷酸氢钙	400g	填充剂
羟丙基纤维素	20g	粘合剂
交联羧甲基纤维素钠	25g	崩解剂
硬脂酸镁	20g	润滑剂
二氧化硅	30g	润滑剂
异丙醇	300g	润湿剂

[0033] 制备方法:异丙醇用作制粒润湿剂,在干燥过程中除去,在制软材过程中,根据具体情况在理论值的80%~120%范围内浮动。生产环境特殊要求:以下生产环境要求相对湿度在55%以下。将酒石酸替诺福韦二吡呋酯进行粉碎过40目筛分散,备用;将恩曲他滨进行粉碎过80目筛,备用;将无水磷酸氢钙、羟丙基纤维素、二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠过

80目筛,100±5℃干燥至水分小于1.5%;羟丙基纤维素、硬脂酸镁70±5℃干燥至水分小于1.5%,备用;将磷酸氢钙、羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、恩曲他滨、酒石酸替诺福韦二吡呋酯投入多向运动混合机中混合得预混药粉。将预混药粉投入高效湿法混合制粒机,缓慢加入异丙醇,控制搅拌,将制得的软材用20目筛制粒;将制得的软材在温度45±5℃条件下干燥至水分小于1.5%,干燥后的颗粒用20目筛进行整粒。外加二氧化硅和硬脂酸镁投入多向运动混合机内,混合、压片,即得。

[0034] 实施例5

[0035]

原辅料	处方量(每1000片)	作用
恩曲他滨	200g	主药
酒石酸替诺福韦二吡呋酯	315.8g	主药
一水乳糖	350g	填充剂
预胶化淀粉	80g	填充剂/粘合剂
低取代羟丙甲纤维素	30g	崩解剂
硬脂酸镁	20g	润滑剂
二氧化硅	50g	润滑剂
丙酮	300g	润湿剂

[0036] 制备方法:丙酮用作制粒润湿剂,在干燥过程中除去,在制软材过程中,根据具体情况在理论值的80%~120%范围内浮动。生产环境特殊要求:以下生产环境要求相对湿度在55%以下。将酒石酸替诺福韦二吡呋酯进行机碎过40目筛分散,备用;将恩曲他滨进行粉碎过80目筛,备用;将一水乳糖、预胶化淀粉、二氧化硅和低取代羟丙甲纤维素过80目筛,100±5℃干燥至水分小于1.5%;低取代羟丙甲纤维素、硬脂酸镁70±5℃干燥至水分小于1.5%,备用;将预胶化淀粉、低取代羟丙甲纤维素、恩曲他滨、酒石酸替诺福韦二吡呋酯、一水乳糖投入多向运动混合机中混合得预混药粉。将预混药粉投入高效湿法混合制粒机,缓慢加入丙酮,控制搅拌,将制得的软材用20目筛制粒;将制得的软材在温度45±5℃条件下干燥至水分小于1.5%,干燥后的颗粒用20目筛进行整粒。外加二氧化硅和硬脂酸镁投入多向运动混合机内,混合、压片,即得。

[0037] 实施例6

[0038] 取按照实施例1~5制备的样品与原研市售品,照溶出度测定法(中国药典2010版二部附录XC第二法),在900ml0.01mol/L的盐酸溶液中的溶出度比较结果见表1~2。

[0039] 表1本发明与市售品中恩曲他滨溶出曲线结果

介质	0.01mol/L (转速 50r/min)						
	时间 (min)	市售品	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
[0040]	5	59.1	62.4	78.3	60.9	70.9	70.9
	10	82.0	81.9	80.5	78.4	84.8	80.4
	15	91.1	93.9	91.9	94.0	92.6	95.0
	20	95.4	94.6	95.9	96.2	98.2	96.8
	30	97.0	96.3	96.2	98.1	98.5	98.5
	45	97.2	97.8	99.9	99.4	98.8	99.3

[0041] 表2本发明与市售品中替诺福韦二吡呋酯溶出曲线结果

介质	0.01mol/L (转速 50r/min)					
	市售品	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
时间 (min)						
5	64.0	60.3	68.5	63.6	59.5	69.4
10	90.3	91.9	89.1	90.1	90.7	90.7
15	98.5	97.7	96.9	96.3	97.0	98.0
20	99.3	99.2	99.2	98.3	99.6	99.7
30	99.3	99.3	99.2	99.1	99.7	99.7
45	99.9	99.5	99.9	99.7	99.9	99.8

[0043] 试验结果表明,本发明与市售品中两主成分在0.01mol/L的盐酸溶液中(50转/分钟)15min的溶出度均大于90%,说明自本发明与市售品在不同溶出介质的体外溶出行为一致,达到了仿制药处方工艺设计要求。

[0044] 实施例7

[0045] 取按照实施例1~5制备的样品与原研市售品,在温度 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 及湿度 $75\%\pm 5\%$ 条件下放置6个月以及在温度 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 及湿度 $60\%\pm 5\%$ 条件下放置12个月,其杂质对比结果如表3。

[0046] 表3本发明与原研市售品有关物质对比研究结果表

温度	样品	有关物质		
		最大单个杂质	未知个数	杂质总量
$25\pm 2^{\circ}\text{C}$ , $60\%\pm 5\%$	原研市售品	0.636	12	1.037
	实施例 1	0.264	10	0.457
	实施例 2	0.426	11	0.726
	实施例 3	0.423	11	0.671
	实施例 4	0.398	11	0.686
	实施例 5	0.283	10	0.449
$40\pm 2^{\circ}\text{C}$ , $75\%\pm 5\%$	原研市售品	1.313	12	2.447
	实施例 1	0.756	10	1.023
	实施例 2	0.964	11	1.514
	实施例 3	0.945	11	1.603
	实施例 4	0.988	11	1.546
	实施例 5	0.793	10	1.168

[0048] 由试验结果表明,本发明与原研市售品在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 放置12个月及 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下放置6个月,最大杂质和杂质总量的均优于原研市售品,说明本发明处方工艺优于原研市售品。