



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106860464 A

(43)申请公布日 2017.06.20

(21)申请号 201710084881.3

A61P 31/12(2006.01)

(22)申请日 2017.02.16

A61P 31/18(2006.01)

(71)申请人 江苏艾迪药业有限公司

地址 225008 江苏省扬州市邗江区刘庄路2号

申请人 南京安赛莱医药科技有限公司

(72)发明人 沈小宁 傅和亮 李文全 胡雄林

孙建华 吴蓉蓉 袁玉 刘三侠

(74)专利代理机构 南京苏高专利商标事务所

(普通合伙) 32204

代理人 柏尚春

(51)Int. Cl.

A61K 31/675(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61K 31/5365(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

用于联合抗病毒治疗的药物组合物及应用

(57)摘要

本发明公开了一种用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其中含有至少一种非核苷类逆转录酶抑制剂ACC007作为活性成分,以及具有特定定量组分比例的可药用的赋形剂;还可以包括选自其他非核苷类逆转录酶抑制剂、核苷(酸)类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、融合/进入抑制剂以及复合受体抑制剂的活性成分。本发明还公开了上述药物组合物在抗病毒和抗HIV治疗中的应用。相比较于现有技术,本发明的药物组合物联用之后产生了很好的协同作用,拓展了治疗病毒感染、特别是HIV感染的产品;另外ACC007的每日用量小,可以大大减少赋形剂的量,方便患者使用,提高患者服药依从性,减少耐药现象的发生,增加抗HIV的疗效。

1. 一种用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其特征在於,包括活性成分ACC007和药学上可接受的赋形剂,其中,所述ACC007为化合物3- {[3-乙基-2,6-二氧-5-(丙基-2-基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基] 羰基} -5-甲基苯脒。

2. 根据权利要求1所述的用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其特征在於,所述安ACC007的量占总组合物的5%~70%,其他药学上可接受的赋形剂的量占总组合物的30~95%,包衣重量除外。

3. 根据权利要求1所述的用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其特征在於,还包括第二种活性成分,且各组分所占百分含量为:

ACC007	15~25%
第二种活性成分	30~50%
赋形剂	25~55%,

其中,所述第二种活性成分为核苷(酸)类逆转录酶抑制剂。

4. 根据权利要求3所述的用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其特征在於,所述核苷(酸)类逆转录酶抑制剂选自齐多夫定、司他夫定、拉米夫定、恩曲他滨和富马酸替诺福韦酯中的一种或多种。

5. 根据权利要求3所述的用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其特征在於,还包括第三种活性成分,且各组分所占百分含量为:

ACC007	10~15%
第二种活性成分	20~30%
第三种活性成分	20~30%
赋形剂	25~50%,

其中,所述第三种活性成分为整合酶抑制剂。

6. 根据权利要求5所述的用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其特征在於,所述的整合酶抑制剂选自雷特格韦、艾韦特格韦和多鲁特格韦中的一种或多种。

7. 根据权利要求5所述的用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其特征在於,还包括第四种活性成分,且各组分所占百分含量为:

ACC007	8~12%
第二种活性成分	15~25%
第三种活性成分	15~25%
第四种活性成分	10~15%
赋形剂	23~52%,

其中,所述第四种活性成分为非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合/进入抑制剂以及复合受体抑制剂中的一种或多种。

8. 根据权利要求7所述的用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其特征在於,所述的非核苷类逆转录酶抑制剂选自奈韦拉平、地拉韦定、依非韦伦、依曲韦林和利匹韦林中的一种或多种;所述的蛋白酶抑制剂选自利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、安扎那韦、福司安普那韦、替派那韦和达如那韦中的一种或多种;所述的融合/进入抑制剂选自恩福韦肽和

麦瑞韦若克中的一种或两种。

9. 根据权利要求1-8中任一所述的用于联合抗病毒治疗的药物组合物,其特征在于,所述ACC007采用微粉化处理,粒径为1~50 μm ;所述赋形剂包含填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂以及表面活性剂。

10. 权利要求9所述用于联合抗病毒治疗的药物组合物在抗病毒和抗HIV治疗中的应用。

用于联合抗病毒治疗的药物组合物及应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体地说,涉及含有具备抗病毒活性(更具体地说是具有抗HIV特性)的药物组合物。

背景技术

[0002] 获得性免疫缺陷综合症(Human Acquired Immunodeficiency Syndrome,AIDS),简称艾滋病,是一种由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)引起的全身性传染病。自1981年美国发现首例HIV感染者以来,至今已造成3400多万人死亡。据世界卫生组织(WHO)和联合国艾滋病规划署(UNAIDS)统计,截至2014年底,全球估计有3690万人携带HIV病毒,2014年新感染病毒人数估计为200万,死亡人数为120万。据中国疾病预防控制中心(CDC)统计,截至2015年底,全国报告现存活HIV感染者/AIDS病人57.7万例;2015年新增11.5万例,死亡2.4万例。目前中国艾滋病疫情总体仍呈上升趋势,既往感染者陆续进入发病期,需要治疗的人数大幅上升。

[0003] 目前没有针对HIV病毒感染的治愈方法,但通过抗HIV药物进行治疗,可控制HIV病毒,从而使HIV病毒携带者可以享有健康且有益的生活。自1987年首个抗HIV药物齐多夫定问世以来,人类在抗HIV-1研究领域不断探索。针对HIV进攻人体T淋巴细胞的过程:吸附、进入、脱壳、逆转录、整合、复制、转录、翻译、装配和成熟,可将抗HIV-1药物分为7类。包括核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI)、核苷酸类逆转录酶抑制剂(NtRTI)、非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、整合酶抑制剂(INSTI)、融合抑制剂(FI)以及复合受体抑制剂(CRI)。这些抗病毒药物的联合使用,称为高效抗逆转录病毒疗法(highly active antiretroviral therapy,HAART)。

[0004] HIV病毒具有高复制、高更新、高变异的特点,使用单一药物治疗,患者可在短时间内发生耐药,造成治疗失败。HAART虽然无法治愈AIDS,但可减少耐药性,提高治疗效果,最大限度地抑制病毒的复制。自HAART应用于临床以来,艾滋病的发生率和死亡率均极大地降低。该疗法同时使用2~4种针对HIV不同繁殖周期不同环节的抗HIV药物治疗,以达到抑制HIV-1的目的。对于AIDS的治疗,患者需长期甚至终身服药,多药服用常给患者带来很大的不便,对于相似外形的药物也容易造成误服,降低疗效,产生副作用。把几种抗HIV药物设计成固定剂量的药物组合物,可避免患者服药过多造成误服或漏服,提高依从性,增加疗效。因此抗HIV-1复方制剂可多靶点抑制HIV病毒,且用药方便,大大提高了患者的生活质量,具有良好的前景。如美国已上市复方制剂Truvada、Atripla、Stribild。但是现有的上述制剂也存在一些缺陷,例如Atripla(含恩曲他滨、富马酸替诺福韦酯、依法韦仑)中依法韦仑的用量多,每日用量达到了600mg,一方面导致赋形剂用量多,患者不方便使用;另一方面会产生神经系统副作用,需要严格把控安全用量。

发明内容

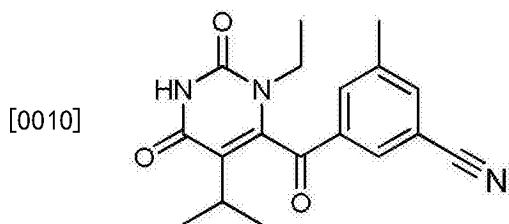
[0005] 本发明的目的在于提供了一种用于联合抗病毒治疗的药物组合物。

[0006] 本发明的目的还在于提供了上述药物组合物在抗病毒和抗HIV治疗中的应用。

[0007] 本发明所述的一种用于联合抗病毒治疗的药物组合物,包括活性成分ACC007和药学上可接受的赋形剂。

[0008] 所述ACC007,化学名称为3- {[3-乙基-2,6-二氧-5-(丙基-2-基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基]羰基}-5-甲基苯腈,是一种新型非核苷类逆转录酶抑制剂,可用于HIV病毒感染预防和治疗,其英文名为

[0009] 3- [[3-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-5-(1-methylethyl)-2,6-dioxo-4-pyrimidinyl] carbonyl]-5-methylbenzonitrile,其化学结构式如下:



[0011] 分子式: $C_{18}H_{19}N_3O_3$ 分子量: 325.14

[0012] 该化合物的CAS号为1097628-00-6,曾用代号包括:GS9441(吉利德科学公司)、KM023(Kaino Medicine)以及ACC007(江苏艾迪药业有限公司)。

[0013] 优选的,所述ACC007的量占总组合物的5%~70%,其他药学上可接受的赋形剂的量占总组合物的30~95%,包衣重量除外。

[0014] 上述用于联合抗病毒治疗的药物组合物,还包括第二种活性成分,且各组分所占百分含量为:

[0015] ACC007 15~25%

[0016] 第二种活性成分 30~50%

[0017] 赋形剂 25~55%,

[0018] 其中,所述第二种活性成分为核苷(酸)类逆转录酶抑制剂(NRTI)。所述核苷(酸)类逆转录酶抑制剂(NRTI)选自齐多夫定(AZT)、司他夫定(D4T)、拉米夫定(3TC)、恩曲他滨(FTC)和富马酸替诺福韦酯(TDF)中的一种或多种

[0019] 上述用于联合抗病毒治疗的药物组合物,还包括第三种活性成分,且各组分所占百分含量为:

ACC007 10~15%

第二种活性成分 20~30%

[0020] 第三种活性成分 20~30%

赋形剂 25~50%,

[0021] 其中,所述第三种活性成分为整合酶抑制剂(INSTI)。所述的整合酶抑制剂(INSTI)选自雷特格韦(MK-0518)、艾韦特格韦(GS-9137)、度鲁特韦和多鲁特格韦(DTG)中的一种或多种。

[0022] 上述用于联合抗病毒治疗的药物组合物,还包括第四种活性成分,且各组分所占百分含量为:

	ACC007	8~12%
	第二种活性成分	15~25%
[0023]	第三种活性成分	15~25%
	第四种活性成分	10~15%
	赋形剂	23~52%.

[0024] 其中,所述第四种活性成分为非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂(FI/EI)以及复合受体抑制剂(CRI)中的一种或多种。

[0025] 所述的非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)选自奈韦拉平(NVP)、地拉韦定(DLV)、依非韦伦(EFV)、依曲韦林(ETR)和利匹韦林(RPV)中的一种或多种;所述的蛋白酶抑制剂(PI)选自利托那韦(RTV)、茚地那韦(IDV)、奈非那韦(NFV)、安普那韦(APV)、安扎那韦(ATV)、福司安普那韦(FAPV)、替哌那韦(TIV)和达如那韦(DRV)中的一种或多种;所述的融合/进入抑制剂(FI/EI)选自恩福韦肽(T-20)和麦瑞韦若克(MVC)中的一种或两种。

[0026] 上述用于联合抗病毒治疗的药物组合物中,ACC007采用微粉化处理,粒径为1~50 μm。ACC007难溶于水,为在生物体内达到有效血药浓度,需对ACC007进行微粉化处理,并在处方中加入表面活性剂十二烷基硫酸钠。

[0027] 所述赋形剂包含填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂以及表面活性剂。

[0028] 具体地,填充剂包含淀粉、预胶化淀粉、乳糖、微晶纤维素中的一种或几种。

[0029] 具体地,粘合剂包含羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚吡咯烷酮、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素中的一种或几种。

[0030] 具体地,崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素的一种或几种。

[0031] 具体地,表面活性剂为十二烷基硫酸钠。

[0032] 由于药物活性成分颗粒大小、形状和密度的不同,可能导致活性成分在最终的剂型中分散不均匀。润滑剂通过减少微粒之间的摩擦,用来改善颗粒剂和散剂的流动特性。润滑剂可应用于改善抗HIV药物制剂中组分的混合均匀度。本发明为了使最终剂型中各活性成分获得并保持均匀性,可以含有润滑剂。

[0033] 具体地,润滑剂包含硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种。

[0034] 优选的,所述药物组合物为片剂,可以为单层片或者双层片。

[0035] 所述药物组合物的制备方法包括以下步骤:(1)称量、过筛:按照处方量称取原料并过筛;(2)制粒:根据各成分的性质,各成分混合均匀制粒或者分别混合进行湿法制粒或干法制粒或外加混合,以水作为润湿剂,加水量根据各成分而定;(3)整粒:干颗粒过筛整粒;(4)总混:各成分的合格颗粒,根据不同的压片要求(单/双层)进行相应地混合,混合均匀;(5)压片:调整好压力与片重,压片;(6)包衣:配制固含量10~20%的包衣液,对片芯进行包衣,包衣增重1%~5%时,收集包衣片即可。

[0036] 所述包衣液为Opadry[®],包衣液的固含量为10~20%。

[0037] 制备得椭圆形白色片复方片剂,色泽均匀一致,片面光滑;片重小于1.5g。

[0038] 上述用于联合抗病毒治疗的药物组合物在抗病毒和抗HIV治疗中的应用也在本发明的保护范围内。使用时,口服给药,每天一次。

[0039] 有益效果:相比较于现有技术,本发明的药物组合物使用了抗病毒化合物ACC007,ACC007对NNRTI耐药株的活性优于依法韦仑,不会产生类似依法韦仑的神经系统副作用,毒性小,安全剂量范围广。除ACC007外,本发明药物组合物还包括选自具有相同或不同作用机制的抗HIV病毒作用的药物,联用之后产生了很好的协同作用,拓展了治疗病毒感染、特别是HIV感染的产品;另外ACC007的每日用量小,可以大大减少赋形剂的量,方便患者使用,提高患者服药依从性,减少耐药现象的发生,增加抗HIV的疗效。

具体实施方式

[0040] 下面结合具体实施例对本发明作出详细说明。

[0041] 原料来源:

[0042] 拉米夫定(3TC)购自:石家庄龙泽制药股份有限公司;

[0043] 富马酸替诺福韦酯(TDF)购自:石家庄龙泽制药股份有限公司;

[0044] ACC007:委托桑迪亚医药技术(上海)有限责任公司制备;

[0045] 恩曲他滨:石家庄龙泽制药股份有限公司;

[0046] 度鲁特韦:湖北威德利化学科技有限公司。

[0047] 实施例1

[0048] 本实施例的药物组合物包括ACC007、第二种活性成分以及赋形剂。

[0049] 表1实施例1处方组分表

[0050]

ACC007	150mg
富马酸替诺福韦酯	300mg
十二烷基硫酸钠	5mg
交联羧甲基纤维素钠	100mg
乳糖	120mg
微晶纤维素	155mg
羟丙基纤维素	15mg
硬脂酸镁	15mg
总计	860mg

[0051] 实施例2

[0052] 本实施例的药物组合物包括ACC007、第二种活性成分以及赋形剂。

[0053] 表2实施例2处方组分表

[0054]

ACC007	150mg
恩曲他滨	250mg
十二烷基硫酸钠	6mg
交联羧甲基纤维素钠	100mg
乳糖	105mg
微晶纤维素	110mg
预胶化淀粉	8mg

羟丙基纤维素	6mg
硬脂酸镁	15mg
总计	750mg

[0055] 实施例3

[0056] 本实施例的药物组合物包括ACC007、第二种活性成分以及赋形剂。

[0057] 表3实施例3处方组分表

[0058]

ACC007	150mg
富马酸替诺福韦酯	300mg
拉米夫定	300mg
十二烷基硫酸钠	5mg
交联羧甲基纤维素钠	100mg
乳糖	130mg
微晶纤维素	135mg
预胶化淀粉	8mg
羟丙基纤维素	7mg
硬脂酸镁	15mg
总计	1150mg

[0059] 实施例4

[0060] 本实施例的药物组合物包括ACC007、第二种活性成分以及赋形剂。

[0061] 表4实施例4处方组分表

[0062]

ACC007	120mg
富马酸替诺福韦酯	250mg
恩曲他滨	250mg
十二烷基硫酸钠	5mg
交联羧甲基纤维素钠	120mg
乳糖	130mg
微晶纤维素	165mg
羟丙基纤维素	15mg
硬脂酸镁	15mg
总计	1070mg

[0063] 实施例5

[0064] 本实施例的药物组合物包括ACC007、第二种活性成分以及赋形剂。

[0065] 表5实施例5处方组分表

[0066]

ACC007	150mg
富马酸替诺福韦酯	300mg
恩曲他滨	300mg

十二烷基硫酸钠	5mg
交联羧甲基纤维素钠	120mg
乳糖	170mg
微晶纤维素	185mg
羟丙基纤维素	20mg
硬脂酸镁	20mg
总计	1270mg

[0067] 实施例6

[0068] 本实施例的药物组合物包括ACC007、第二种活性成分、第三活性成分以及赋形剂。

[0069] 表6实施例6处方组分表

[0070]	ACC007	120 mg
	富马酸替诺福韦酯	300 mg
	拉米夫定	300 mg
	度鲁特韦	200 mg
	十二烷基硫酸钠	5 mg
	交联羧甲基纤维素钠	120 mg
	乳糖	150 mg
	微晶纤维素	165mg
	羟丙基纤维素	20 mg
	硬脂酸镁	20 mg
[0071]	总计	1400 mg

[0072] 实施例7

[0073] 本实施例的药物组合物包括ACC007、第二种活性成分、第三活性成分以及赋形剂。

[0074] 表7实施例7处方组分表

[0075]

ACC007	150mg
富马酸替诺福韦酯	300mg
拉米夫定	300mg
度鲁特韦	200mg
十二烷基硫酸钠	5mg
交联羧甲基纤维素钠	200mg
乳糖	220mg
微晶纤维素	235mg

羟丙基纤维素	40mg
硬脂酸镁	20mg
总计	1670mg

[0076] 按照实施例1-7配方比例称取原辅料,制备得椭圆形白色片复方片剂,色泽均匀一致,片面光滑;片重小于1.7g,口服给药,每天一次。