



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106860414 B

(45)授权公告日 2019.12.24

(21)申请号 201710083723.6

(22)申请日 2017.02.16

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106860414 A

(43)申请公布日 2017.06.20

(73)专利权人 江苏艾迪药业股份有限公司

地址 225008 江苏省扬州市邗江区刘庄路2号

专利权人 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

陈希颜

(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 9/36(2006.01)

A61K 47/20(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61K 31/675(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

(56)对比文件

US 2009105147 A1,2009.04.23,权利要求1-18.

WO 2011077100 A1,2011.06.30,说明书实施例1-5.

审查员 康鹏程

权利要求书2页 说明书15页 附图3页

(54)发明名称

一种用于抗HIV的复方制剂及其制备方法与应用

(57)摘要

本发明公开了一种用于抗HIV的复方制剂,包含以下重量百分含量的各个组分:10~35%拉米夫定、10~35%富马酸替诺福韦酯、5~20%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-甲基苯腈以及10~75%赋形剂。本发明的用于抗HIV的复方制剂为单层片或者双层片,制备时将富马酸替诺福韦酯和化合物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-甲基苯腈单独制粒之后再总混压片而得。本发明的用于抗HIV的复方制剂具有稳定性好、制备工艺简单、质量可控的优点;可以从不同靶点抑制HIV病毒,提高单个用药对AIDS的治疗效果;不会产生神经系统副作用,毒性小,安全剂量范围广。

1. 一种用于抗HIV的复方制剂,其特征在于,所述复方制剂包含以下重量百分含量的各个组分:

	原料成分	含量% (W/W)
I 部分	拉米夫定	21.28~30
	赋形剂 I	4.31~13.03
II 部分	富马酸替诺福韦酯	21.28~30
	赋形剂 II	7.25~15.97
III部分	ACC007	10.64~15
	赋形剂III	13.08~17.44
IV部分	赋形剂IV	0~0.36

所述赋形剂I包括填充剂和崩解剂,赋形剂II包括填充剂、崩解剂和粘合剂,赋形剂III包括填充剂、崩解剂、粘合剂和表面活性剂,赋形剂IV为润滑剂;

其制备方法包括以下步骤:

(1) 制备富马酸替诺福韦酯颗粒:称取富马酸替诺福韦酯和赋形剂II,分别过筛后混合均匀,加水进行湿法制粒,然后干燥、过筛整粒,得富马酸替诺福韦酯颗粒;

(2) 制备ACC007颗粒:称取ACC007和赋形剂III,分别过筛后混合均匀,加水进行湿法制粒,然后干燥、过筛整粒,得ACC007颗粒;

(3) 总混并压片:称取拉米夫定、赋形剂I和赋形剂IV,过筛后与步骤(1)和(2)制备所得颗粒混合均匀,压片即得复方制剂的片芯;

(4) 包衣:配制包衣液,对步骤(3)所得片芯进行包衣。

2. 根据权利要求1所述的用于抗HIV的复方制剂,其特征在于,步骤(3)替换为:总混并压片:称取拉米夫定、赋形剂I和赋形剂IV,过筛,将步骤(2)制备所得ACC007颗粒和赋形剂IV混合作为一层,将步骤(1)制备所得富马酸替诺福韦酯颗粒、拉米夫定和赋形剂I混合作为另一层,压片得双层的复方制剂片芯。

3. 根据权利要求1所述的用于抗HIV的复方制剂,其特征在于,步骤(3)替换为:总混并压片:称取拉米夫定、赋形剂I和赋形剂IV,过筛,将步骤(2)制备所得ACC007颗粒、拉米夫定和赋形剂I混合作为一层,将步骤(1)制备所得富马酸替诺福韦酯颗粒和赋形剂IV混合作为另一层,压片得双层的复方制剂片芯。

4. 根据权利要求1所述的用于抗HIV的复方制剂,其特征在于,步骤(1)、(2)和(3)中,称取的原料和赋形剂过20~100目筛。

5. 根据权利要求1所述的用于抗HIV的复方制剂,其特征在于,步骤(1)和(2)中,湿法制粒加水量为原辅料总重量的20~60%;制粒后采用鼓风干燥或流化床干燥,干燥至颗粒水分小于5%,然后过10~40目筛整粒。

6. 根据权利要求1所述的用于抗HIV的复方制剂,其特征在于,步骤(4)中,所述包衣液为Opadry[®],包衣液的固含量为10~20%。

7. 根据权利要求1所述的用于抗HIV的复方制剂,其特征在于,步骤(4)中,对步骤(3)所得片芯进行包衣,包衣增重1%~5%时,收集包衣片即可。

8. 权利要求1-7中任一所述复方制剂在制备抗HIV治疗药物中的应用,其中,所述复方制剂片重小于1.5g,口服给药,每天一次。

一种用于抗HIV的复方制剂及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明属于复方制剂,具体地说,涉及一种含有具备抗病毒活性(更具体地说是具有抗HIV特性)的化合物的联合制剂(三联复方)及其制备方法与应用。

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复方制剂,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一种赋形剂用量小、方便患者使用,并且毒副作用小、安全

剂量范围广,溶出度高、稳定性好的用于抗HIV的复方制剂;本发明还提供了上述用于抗HIV的复方制剂的制备方法与应用。

[0006] 本发明的用于抗HIV的复方制剂,包含以下重量百分含量的各个组分:

拉米夫定 (3TC) 10~35%

富马酸替诺福韦酯 (TDF) 10~35%

[0007]

ACC007 5~20%

赋形剂 10~75%。

[0008] 优选的,所述复方制剂包含以下重量百分含量的各个组分:

拉米夫定 (3TC) 21.28~30%

富马酸替诺福韦酯 (TDF) 21.28~30%

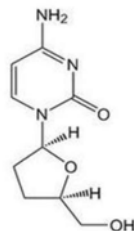
[0009]

ACC007 10.64~15%

赋形剂 25~46.8%。

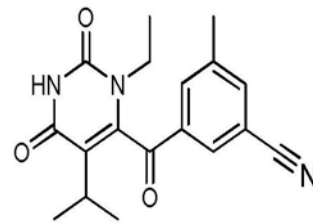
[0010] 上述活性成分中,使用了已知的抗病毒化合物拉米夫定(商品名EpiVir,也已知为3TC,核苷类逆转录酶抑制剂,NRTI),富马酸替诺福韦酯(商品名Viread,也已知为TDF,核苷酸类逆转录酶抑制剂,NtRTI),ACC007为非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)。已知结构为:

3TC 结构式:

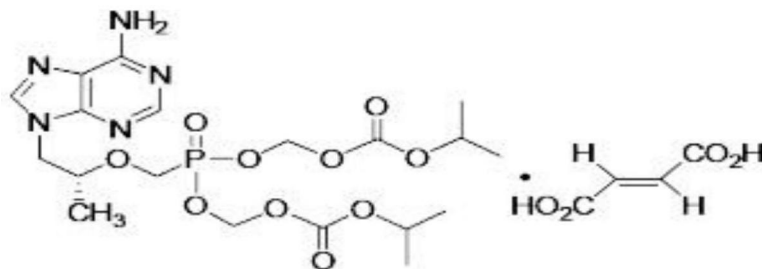


[0011]

ACC007 结构式:



[0012] TDF结构式:



[0013]

[0014] 其中,上述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3-[[3-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-5-(1-methylethyl)-2,6-dioxo-4-pyrimidinyl]carbonyl]-5-methyl benzonitrile,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)。

[0015] 所述赋形剂为药学上可接受的赋形剂,包括填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂以及表面活性剂。

[0016] 其中,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。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。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。表面活性剂为十二烷基硫酸钠。润滑剂包含微粉硅胶、碳酸钙、金属硬脂酸盐、硬脂酸镁、淀粉、滑石粉中的一种或两种。

[0017] 由于药物活性成分颗粒大小、形状和密度的不同,致使其在药物散剂和颗粒剂中的分聚现象是公认的技术难题,它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。本发明中,润滑剂可应用于改善抗HIV药物制剂中组分的混合均匀度。

[0018] 进一步优选的,所述复方制剂包含以下重量百分含量的各个组分:

	原料成分	含量% (W/W)
I 部分	拉米夫定 (3TC)	21.28~30
	赋形剂 I	4.31~13.03
II 部分	富马酸替诺福韦酯 (TDF)	21.28~30
	赋形剂 II	7.25~15.97
III部分	ACC007	10.64~15
	赋形剂III	13.08~17.44
IV部分	赋形剂IV	0~0.36

[0020] 所述复方制剂为单层片或者双层片。

[0021] 上述用于抗HIV的复方制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0022] (1) 制备富马酸替诺福韦酯 (TDF) 颗粒:称取富马酸替诺福韦酯和赋形剂 II,分别过筛后混合均匀,加水进行湿法制粒,然后干燥、过筛整粒,得富马酸替诺福韦酯颗粒;

[0023] (2) 制备ACC007颗粒:称取ACC007和赋形剂 III,分别过筛后混合均匀,加水进行湿法制粒,然后干燥、过筛整粒,得ACC007颗粒;

[0024] (3) 总混并压片:称取拉米夫定、赋形剂I和赋形剂IV,过筛后与步骤(1)和(2)制备所得颗粒混合均匀,压片即得复方制剂的片芯;

[0025] (4) 包衣:配制包衣液,对步骤(3)所得片芯进行包衣。

[0026] 上述制备方法中的步骤(3)可以替换为:总混并压片:称取拉米夫定、赋形剂I和赋形剂IV,过筛,将步骤(2)制备所得ACC007颗粒和赋形剂IV混合作为一层,将步骤(1)制备所得富马酸替诺福韦酯 (TDF) 颗粒、拉米夫定和赋形剂I混合作为另一层,压片得双层的复方制剂片芯。

[0027] 上述制备方法中的步骤(3)还可以替换为:总混并压片:称取拉米夫定、赋形剂I和赋形剂IV,过筛,将步骤(2)制备所得ACC007颗粒、拉米夫定和赋形剂I混合作为一层,将步骤(1)制备所得富马酸替诺福韦酯 (TDF) 颗粒和赋形剂IV混合作为另一层,压片得双层的复方制剂片芯。

[0028] 制备中,由于ACC007难溶于水,为达到生物等效,处方中必须加入表面活性剂十二烷基硫酸钠。但十二烷基硫酸钠与富马酸替诺福韦酯不相容,在长期放置过程中富马酸替诺福韦酯容易降解,故制剂对ACC007进行了单独制粒,以减少十二烷基硫酸钠与富马酸替诺福韦酯的接触。将3TC、TDF与相应赋形剂混合后,再与ACC007颗粒混合,压片,结果发现粘冲现象严重。由此上述制备方法中将3TC与TDF分开,对TDF组分进行湿法制粒,然后3TC与相应赋形剂混合后,再与ACC007颗粒、TDF颗粒混合,压片,包衣。

[0029] 为最大限度的避免十二烷基硫酸钠与富马酸替诺福韦酯的接触,可以将ACC007颗粒与赋形剂IV作为一层,3TC(I部分)与TDF颗粒作为另一层,压制双层片。或者将ACC007颗粒与3TC(I部分)作为一层,TDF颗粒与赋形剂IV作为另一层,压制双层片。

[0030] 优选的,步骤(1)、(2)和(3)中,称取的原料和赋形剂过20~100目筛。优选直接过30目筛。

[0031] 所述赋形剂I包括填充剂和崩解剂,赋形剂II包括填充剂、崩解剂和粘合剂,赋形剂III包括填充剂、崩解剂、粘合剂和表面活性剂,赋形剂IV为润滑剂。

[0032] 优选的,步骤(1)和(2)中,湿法制粒加水量为原辅料总重量的20-60%;制粒后采用鼓风干燥或流化床干燥,干燥至颗粒水分小于5%,然后过10~40目筛整粒。

[0033] 进一步优选的,步骤(1)和(2)中,湿法制粒加水量为原辅料总重量的25-55%;制粒后采用鼓风干燥或流化床干燥,干燥至颗粒水分小于3%,然后过20目筛整粒。更好的是,干燥至颗粒水分小于2%。

[0034] 优选的,步骤(4)中,所述包衣液为OpadryOR,包衣液的固含量为10~20%。

[0035] 优选的,步骤(4)中,对步骤(3)所得片芯进行包衣,包衣增重1%~5%时,收集包衣片即可。进一步优选的,包衣增重2%~4%时,收集包衣片即可。

[0036] 上述制备方法制备所得复方制剂在抗HIV治疗中的应用也在本发明的保护范围内。

[0037] 上述制备方法制备所得复方制剂用于抗HIV治疗应用时,所述复方制剂片重小于1.5g,口服给药,每天一次。

[0038] 有益效果:本发明的用于抗HIV的复方制剂具有稳定性好、制备工艺简单、质量可控的优点;可以从不同靶点抑制HIV病毒,提高单个用药对AIDS的治疗效果。特别是根据本发明制备所得复方制剂中,ACC007的每日用量仅为75mg~150mg,可以大大减少赋形剂的量,从而有助于缩小三联片剂的大小,使片剂生成易于吞咽的剂型,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;另外,ACC007对NNRTI耐药株的活性更优,不会产生神经系统副作用,毒性小,安全剂量范围广。

附图说明

[0039] 图1是复方片剂中3TC与相应参比制剂溶出曲线比较;

[0040] 图2是复方片剂中TDF与相应参比制剂溶出曲线比较;

[0041] 图3是复方片剂中ACC007与相应参比制剂溶出曲线比较;

[0042] 图4是对比例1中3TC与相应参比制剂溶出曲线比较;

[0043] 图5是对比例1中TDF与相应参比制剂溶出曲线比较;

[0044] 图6是对比例1中ACC007与相应参比制剂溶出曲线比较。

具体实施方式

[0045] 根据下述实施例,可以更好地理解本发明。

[0046] 原料来源:

[0047] 拉米夫定(3TC)购自:石家庄龙泽制药股份有限公司;

[0048] 富马酸替诺福韦酯(TDF)购自:石家庄龙泽制药股份有限公司;

[0049] ACC007:委托桑迪亚医药技术(上海)有限责任公司制备;

[0050] Opadry[®]OR包衣液购自:上海卡乐康包衣技术有限公司。

[0051] 实施例1

[0052] 表1实施例1处方组分表

	成分		% (W/W)
I 部分	3TC		23.46
	赋形剂 I	羧甲基淀粉钠	5.72
		微晶纤维素	4.05
		硬脂酸镁	1.08
共计			34.31
II 部分	TDF		23.46
	赋形剂 II	微晶纤维素	6.73
		乳糖	1.13
		羧甲基淀粉钠	5.47
		预胶化淀粉	0.46
共计			37.25
III部分	ACC007		11.73
	赋形剂III	十二烷基硫酸钠	0.40
		交联羧甲基纤维素钠	1.31
		微晶纤维素	3.58
		乳糖	10.20
		羟丙基甲基纤维素	0.86
共计			28.08
IV部分	赋形剂IV	硬脂酸镁	0.36
共计			0.36
纯化水*	分别占II部分、III部分的 20~60%		
*在最终产品中除去			

[0053] 制备步骤如下:

[0055] (1) 制备富马酸替诺福韦酯(TDF)颗粒:按照上述配方比例称取富马酸替诺福韦酯和赋形剂II,分别过20目筛后混合均匀,加入上述原辅料总重量的20-60%水进行湿法制粒,然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于5%,过10目筛整粒,得富马酸替诺福韦酯颗粒;

[0056] (2) 制备ACC007颗粒:按照上述配方比例称取ACC007和赋形剂III,分别过20目筛后混合均匀,加入上述原辅料总重量的20-60%水进行湿法制粒,然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于5%,过10目筛整粒,得ACC007颗粒;

[0057] (3) 总混并压片:按照上述配方比例称取拉米夫定、赋形剂I和赋形剂IV,过20目筛

后与步骤(1)和(2)制备所得颗粒混合均匀,压片即得复方制剂的片芯;

[0058] (4)包衣:配制固含量为10%的Opadry OR包衣液,对步骤(3)所得片芯进行包衣,包衣增重1%时,收集包衣片即可。

[0059] 制备所得复方片剂为椭圆形白色片,其中一面印有“AD”字样,色泽均匀一致,片面光滑。

[0060] 实施例2

[0061] 表2实施例2处方组分表

	成分		% (W/W)
I 部分	3TC		27.82
	赋形剂 I	羧甲基淀粉钠	3.36
		微晶纤维素	2.53
		硬脂酸镁	0.96
共计			34.67
II 部分	TDF		27.82
	赋形剂 II	微晶纤维素	4.39
		乳糖	0.83
		羧甲基淀粉钠	3.81
		预胶化淀粉	0.40
共计			37.25
III部分	ACC007		13.91
	赋形剂III	十二烷基硫酸钠	0.24
		羧甲基淀粉钠	0.83
		微晶纤维素	3.04
		乳糖	9.64
		羟丙基纤维素	0.42
共计			28.08
IV部分	赋形剂IV	硬脂酸镁	0
共计			0
纯化水*	分别占II部分、III部分的20~60%		
*在最终产品中除去			

[0062] 制备步骤如下:

[0064] (1)制备富马酸替诺福韦酯(TDF)颗粒:按照上述配方比例称取富马酸替诺福韦酯和赋形剂II,分别过100目筛后混合均匀,加入上述原辅料总重量的20-60%水进行湿法制粒,然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于4%,过40目筛整粒,得富马酸替诺福韦酯颗粒;

[0065] (2)制备ACC007颗粒:按照上述配方比例称取ACC007和赋形剂III,分别过100目筛后混合均匀,加入上述原辅料总重量的20-60%水进行湿法制粒,然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于4%,过40目筛整粒,得ACC007颗粒;

[0066] (3)总混并压片:按照上述配方比例称取拉米夫定和赋形剂I,过100目筛后与步骤(1)和(2)制备所得颗粒混合均匀,压片即得复方制剂的片芯;

[0067] (4)包衣:配制固含量为20%的Opadry OR包衣液,对步骤(3)所得片芯进行包衣,

包衣增重5%时,收集包衣片即可。

[0068] 实施例3

[0069] 表3实施例3处方组分表

	成分		% (W/W)
I 部分	3TC		27.82
	赋形剂 I	羧甲基淀粉钠	3.36
		微晶纤维素	2.53
		硬脂酸镁	0.96
共计			34.67
II 部分	TDF		23.46
	赋形剂 II	微晶纤维素	6.73
		乳糖	1.13
		羧甲基淀粉钠	5.47
预胶化淀粉		0.46	
共计			37.25
III部分	ACC007		13.91
	赋形剂III	十二烷基硫酸钠	0.24
		羧甲基淀粉钠	0.83
		微晶纤维素	3.04
		乳糖	9.64
羟丙基纤维素		0.42	
共计			28.08
IV 部分	赋形剂IV	硬脂酸镁	0
共计			0
纯化水*	分别占II部分、III部分的 20~60%		
*在最终产品中除去			

[0070] 制备步骤如下:

[0071] (1) 制备富马酸替诺福韦酯(TDF)颗粒:按照上述配方比例称取富马酸替诺福韦酯和赋形剂II,分别过50目筛后混合均匀,加入上述原辅料总重量的20-60%水进行湿法制粒,然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于3%,过20目筛整粒,得富马酸替诺福韦酯颗粒;

[0072] (2) 制备ACC007颗粒:按照上述配方比例称取ACC007和赋形剂III,分别过50目筛后混合均匀,加入上述原辅料总重量的20-60%水进行湿法制粒,然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于3%,过20目筛整粒,得ACC007颗粒;

[0073] (3) 总混并压片:按照上述配方比例称取拉米夫定和赋形剂I,过60目筛后与步骤(1)和(2)制备所得颗粒混合均匀,压片即得复方制剂的片芯;

[0074] (4) 包衣:配制固含量为15%的Opadry OR包衣液,对步骤(3)所得片芯进行包衣,包衣增重3%时,收集包衣片即可。

[0075] 实施例4

[0076] 表4实施例4处方组分表

	成分	% (W/W)	
I 部分	3TC	23.46	
	赋形剂 I	羧甲基淀粉钠	5.72
		微晶纤维素	4.05
		硬脂酸镁	1.08
共计		34.31	
II 部分	TDF	27.82	
	赋形剂 II	微晶纤维素	4.39
		乳糖	0.83
		羧甲基淀粉钠	3.81
		预胶化淀粉	0.40
共计		37.25	
III 部分	ACC007	11.73	
	赋形剂 III	十二烷基硫酸钠	0.40
		交联羧甲基纤维素钠	1.31
		微晶纤维素	3.58
		乳糖	10.20
		羟丙基甲基纤维素	0.86
共计		28.08	
IV 部分	赋形剂 IV	硬脂酸镁	0.36
共计		0.36	
纯化水*	分别占 II 部分、III 部分的 20~60%		
*在最终产品中除去			

[0078] [0079] 制备步骤如下:

[0080] (1) 制备富马酸替诺福韦酯 (TDF) 颗粒: 按照上述配方比例称取富马酸替诺福韦酯和赋形剂 II, 分别过 60 目筛后混合均匀, 加入上述原辅料总重量的 20-60% 水进行湿法制粒, 然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于 3%, 过 30 目筛整粒, 得富马酸替诺福韦酯颗粒;

[0081] (2) 制备 ACC007 颗粒: 按照上述配方比例称取 ACC007 和赋形剂 III, 分别过 60 目筛后混合均匀, 加入上述原辅料总重量的 20-60% 水进行湿法制粒, 然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于 3%, 过 30 目筛整粒, 得 ACC007 颗粒;

[0082] (3) 总混并压片: 按照上述配方比例称取拉米夫定、赋形剂 I 和赋形剂 IV, 过 60 目筛后与步骤 (1) 和 (2) 制备所得颗粒混合均匀, 压片即得复方制剂的片芯;

[0083] (4) 包衣: 配制固含量为 15% 的 Opadry OR 包衣液, 对步骤 (3) 所得片芯进行包衣, 包衣增重 2% 时, 收集包衣片即可。

[0084] 实施例 5

[0085] 表 5 实施例 5 处方组分表

	成分		% (W/W)
I 部分	3TC		21.28
	赋形剂 I	羧甲基淀粉钠	6.9
		微晶纤维素	4.81
		硬脂酸镁	1.32
共计			34.31
II 部分	TDF		21.28
	赋形剂 II	微晶纤维素	7.89
		乳糖	1.28
		交联羧甲基纤维素钠	6.3
		羟丙基纤维素	0.5
共计			37.25
III 部分	ACC007		10.64
	赋形剂 III	十二烷基硫酸钠	0.48
		交联羧甲基纤维素钠	1.55
		微晶纤维素	3.85
		乳糖	10.48
		羟丙基纤维素	1.08
共计			28.08
IV 部分	赋形剂 IV	硬脂酸镁	0.36
共计			0.36
纯化水*	分别占 II 部分、III 部分的 25~50%		
*在最终产品中除去			

[0087] 制备步骤如下:

[0088] (1) 制备富马酸替诺福韦酯 (TDF) 颗粒:按照上述配方比例称取富马酸替诺福韦酯和赋形剂 II,分别过30目筛后混合均匀,加入上述原辅料总重量的20-60%水进行湿法制粒,然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于2%,过20目筛整粒,得富马酸替诺福韦酯颗粒;

[0089] (2) 制备ACC007颗粒:按照上述配方比例称取ACC007和赋形剂 III,分别过30目筛后混合均匀,加入上述原辅料总重量的20-60%水进行湿法制粒,然后采用鼓风或流化床干燥至颗粒水分小于2%,过20目筛整粒,得ACC007颗粒;

[0090] (3) 总混并压片:按照上述配方比例称取拉米夫定、赋形剂 I 和赋形剂 IV,过30目筛后与步骤 (1) 和 (2) 制备所得颗粒混合均匀,压片即得复方制剂的片芯;

[0091] (4) 包衣:配制固含量为15%的Opadry OR包衣液,对步骤 (3) 所得片芯进行包衣,包衣增重2%时,收集包衣片即可。

[0092] 对比例1

[0093] 该对比例的处方组分以及制备步骤均同实施例5,不同之处在于将步骤 (3) 调整为:总混并压片:按照配方比例称取拉米夫定、赋形剂 I 和赋形剂 IV,过30目筛,将步骤 (2) 制备所得ACC007颗粒和赋形剂 IV混合作为一层,将步骤 (1) 制备所得富马酸替诺福韦酯 (TDF) 颗粒、拉米夫定和赋形剂 I混合作为另一层,压片得双层的复方制剂片芯。

[0094] 对比例2

[0095] 该对比比例的处方组分以及制备步骤均同实施例5,不同之处在于将步骤(3)调整为:总混并压片:称取拉米夫定、赋形剂I和赋形剂IV,过30目筛,将步骤(2)制备所得ACC007颗粒、拉米夫定和赋形剂I混合作为一层,将步骤(1)制备所得富马酸替诺福韦酯(TDF)颗粒和赋形剂IV混合作为另一层,压片得双层的复方制剂片芯。

[0096] 实施例6

[0097] 表6实施例6处方组分表

		成分	% (W/W)	
[0098]	I 部分	3TC	21.28	
		赋形剂 I	羧甲基淀粉钠	6.9
			微晶纤维素	4.81
			硬脂酸镁	1.32
共计			34.31	
II 部分	TDF		21.28	
	赋形剂 II	微晶纤维素	7.89	

[0099]		乳糖	1.28	
		交联羧甲基纤维素钠	6.3	
		羟丙基纤维素	0.5	
	共计			37.25
	III部分	ACC007		15
		赋形剂III	十二烷基硫酸钠	0.16
			交联羧甲基纤维素钠	0.59
			微晶纤维素	2.77
			乳糖	9.24
	羟丙基纤维素	0.32		
共计			28.08	
IV部分	赋形剂IV	硬脂酸镁	0.36	
共计			0.36	
纯化水*	分别占II部分、III部分的 25~50%			
*在最终产品中除去				

[0100] 制备步骤除了原辅料的重量如上表所示以外,其余均同实施例5。

[0101] 实施例7

[0102] 表7实施例7处方组分表

[0103]

	成分	% (W/W)	
I 部分	3TC	30	
	赋形剂 I	交联羧甲基纤维素钠	2.18
		微晶纤维素	1.77
		硬脂酸镁	0.36
共计		34.31	
II 部分	TDF	30	
	赋形剂 II	微晶纤维素	3.23
		乳糖	0.68
		羧甲基淀粉钠	2.98
		羟丙基纤维素	0.36
共计		37.25	
III 部分	ACC007	15	
	赋形剂 III	十二烷基硫酸钠	0.16
		交联羧甲基纤维素钠	0.59
		微晶纤维素	2.77
		乳糖	9.24
		羟丙基甲基纤维素	0.32
共计		28.08	
IV 部分	赋形剂 IV	硬脂酸镁	0.36
共计		0.36	

[0104]

纯化水*	分别占 II 部分、III 部分的 25~55%
*在最终产品中除去	

[0105] 制备步骤除了原辅料的重量如上表所示以外,其余均同实施例5。

[0106] 实施例8

[0107] 表8实施例8处方组分表

	成分		% (W/W)
I 部分	3TC		30
	赋形剂 I	交联羧甲基纤维素钠	2.18
		微晶纤维素	1.77
		硬脂酸镁	0.36
共计			34.31
II 部分	TDF		25.64
	赋形剂 II	微晶纤维素	5.56
		乳糖	0.98
		羧甲基淀粉钠	4.64
羟丙基纤维素		0.43	
共计			37.25
III 部分	ACC007		15
	赋形剂 III	十二烷基硫酸钠	0.16
		交联羧甲基纤维素钠	0.59
		微晶纤维素	2.77
		乳糖	9.24
羟丙基甲基纤维素		0.32	
共计			28.08
IV 部分	赋形剂 IV	硬脂酸镁	0.36
共计			0.36
纯化水*	分别占 II 部分、III 部分的 25~55%		
*在最终产品中除去			

[0109] 制备步骤除了原辅料的重量如上表所示以外,其余均同实施例5。

[0110] 实施例9

[0111] 表9实施例9处方组分表

	成分		% (W/W)
I 部分	3TC		25.64
	赋形剂 I	交联聚维酮	4.54
		微晶纤维素	3.29
		硬脂酸镁	0.84
共计			34.31

	II 部分	TDF		27.82
		赋形剂 II	微晶纤维素	4.39
			乳糖	0.83
			交联羧甲基纤维素钠	3.81
			预胶化淀粉	0.40
共计			37.25	
[0113]	III 部分	ACC007		13.91
		赋形剂 III	十二烷基硫酸钠	0.24
			交联羧甲基纤维素钠	0.83
			微晶纤维素	3.04
			乳糖	9.58
			羟丙基纤维素	0.48
共计			28.08	
IV 部分	赋形剂 IV	硬脂酸镁	0.36	
共计			0.36	
纯化水*	分别占 II 部分、III 部分的 25~60%			
*在最终产品中除去				

[0114] 制备步骤除了原辅料的重量如上表所示以外,其余均同实施例5。

[0115] 实施例10

[0116] 表10实施例10处方组分表

	成分	% (W/W)		
	3TC		25.64	
	I 部分	赋形剂 I	交联聚维酮	4.54
			微晶纤维素	3.29
			硬脂酸镁	0.84
共计			34.31	
[0117]	II 部分	TDF		25.64
		赋形剂 II	微晶纤维素	5.56
			乳糖	0.98
			交联羧甲基纤维素钠	4.64
			预胶化淀粉	0.43
共计			37.25	
	III 部分	ACC007		12.82
		赋形剂 III	十二烷基硫酸钠	0.32
			交联羧甲基纤维素钠	1.07
			微晶纤维素	3.31
			乳糖	9.92
			羟丙基纤维素	0.64
共计			28.08	

[0118]	IV部分	赋形剂IV	硬脂酸镁	0.36
	共计			0.36
	纯化水*	分别占II部分、III部分的25~60%		
	*在最终产品中除去			

[0119] 制备步骤除了原辅料的重量如上表所示以外,其余均同实施例5。

[0120] 实施例11性能测定

[0121] 溶出度试验

[0122] 试验方法:溶出度与释放度测定方法(中国药典2015版,四部,通则0931,Page121,第二法,浆法)。

[0123] 试验条件:溶出介质,0.5%SDS水溶液;溶出体积,900mL;温度,37℃;转速,50rpm。

[0124] 应用实施例5制备得到的复方片剂与参比制剂3TC、TDF和ACC007分别进行溶出曲线考察,溶出曲线对比图如图1、图2和图3所示。由图示试验结果可见,本发明实施例5的片剂3个主成分的溶出度均达到相应参比制剂的溶出水平;其中ACC007成分,在30分钟前的溶出度高于参比制剂。

[0125] 应用对比例1制备得到的复方片剂与参比制剂3TC、TDF和ACC007分别进行溶出曲线考察,溶出曲线对比图如图4、图5和图6所示。由图示试验结果可见,本发明对比例1的片剂3个主成分的溶出度均达到相应参比制剂的溶出水平;其中ACC007成分,在20分钟前的溶出度高于参比制剂。

[0126] 稳定性试验

[0127] 应用本发明实施例5制备得到的片剂进行加速稳定性考察,有关物质测定数据如下:

[0128] 表11实施例5加速稳定性考察结果

加速稳定性试验结果汇总 (40℃/75%RH)				
检测项目/时间	0天	1月	2月	3月
[0129] 最大单杂(替诺福韦单酯)	0.29%	0.36%	0.51%	1.06%
总杂	0.62%	0.78%	0.80%	2.08%

[0130] 制剂中杂质替诺福韦单酯的限度为3.5%,杂质总量不得过6.0%,上述稳定性试验结果表明,本发明实施例5的片剂稳定性较好。

[0131] 应用本发明对比例1制备得到的片剂进行加速稳定性考察,有关物质测定数据如下:

[0132] 表12对比例1加速稳定性考察结果

加速稳定性试验结果汇总 (40°C/75%RH)				
检测项目/时间	0 天	1 月	2 月	3 月
[0133] 最大单杂(替诺福韦单酯)	0.29%	0.49%	0.55%	1.22%
总杂	0.62%	0.91%	1.25%	2.21%

[0134] 制剂中杂质替诺福韦单酯的限度为3.5%，杂质总量不得过6.0%，上述稳定性试验结果表明，本发明对比例1的片剂稳定性较好。

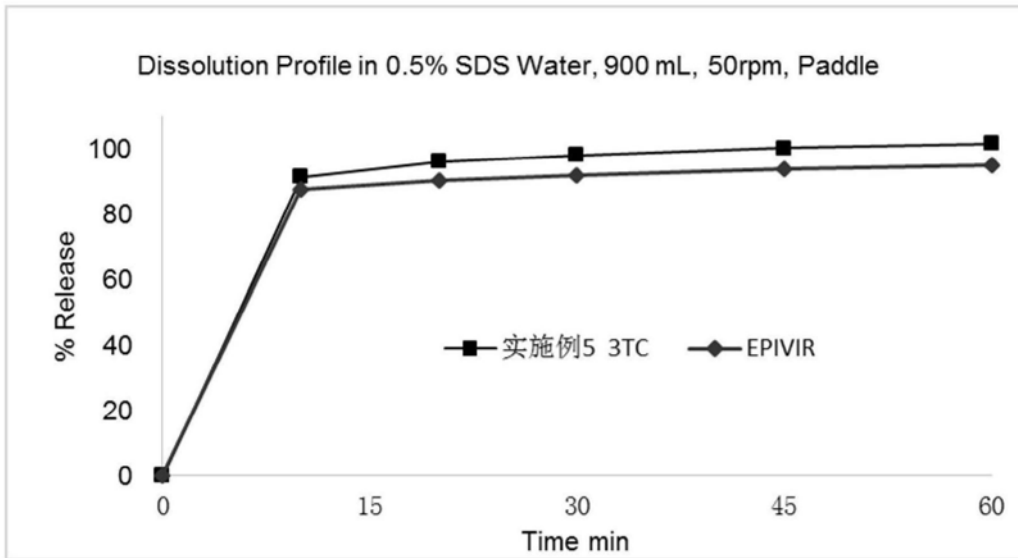


图1

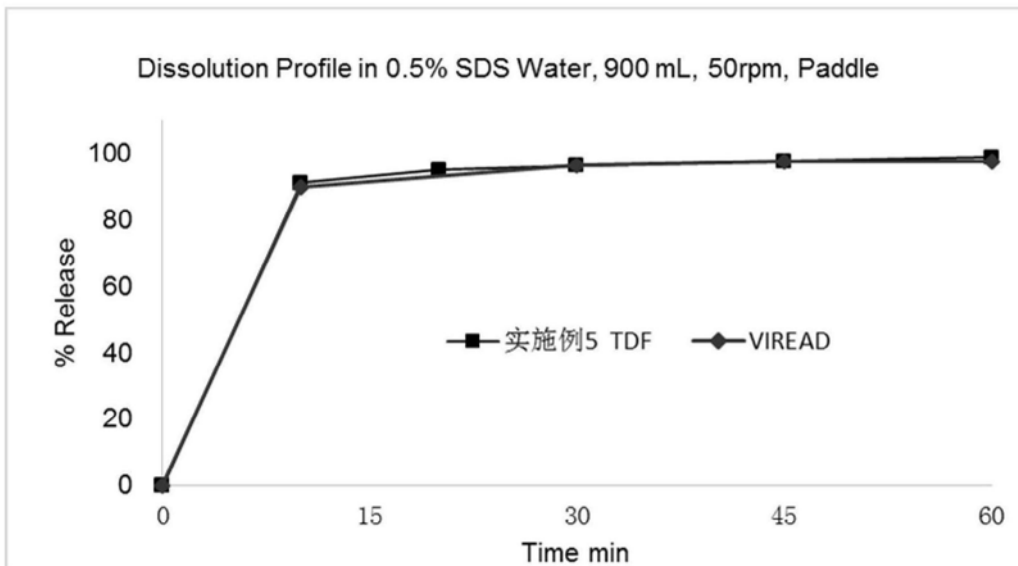


图2

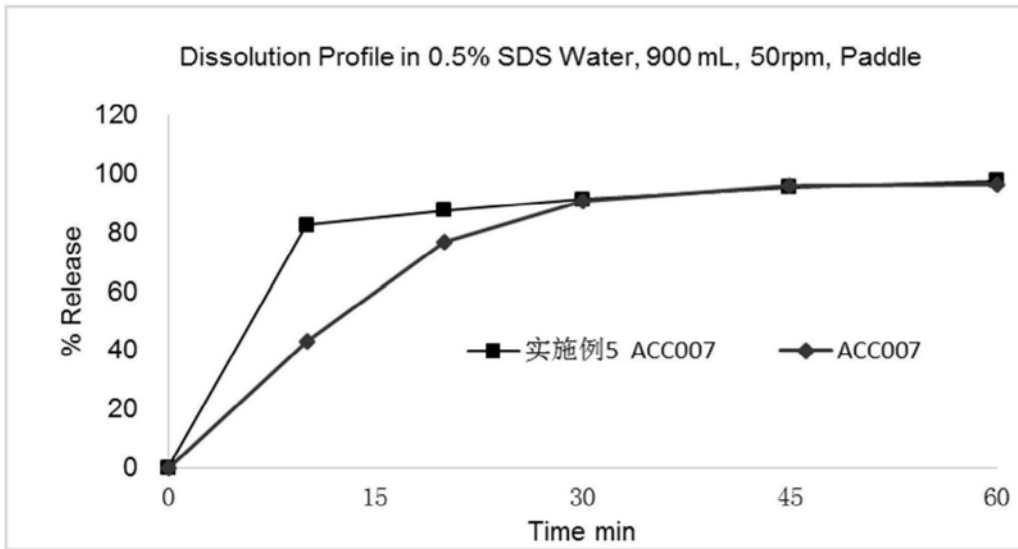


图3

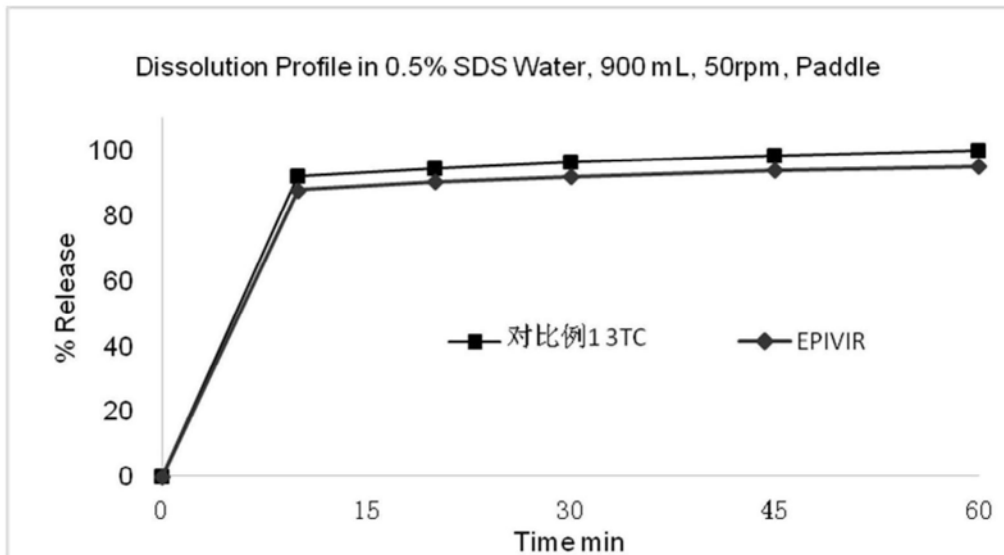


图4

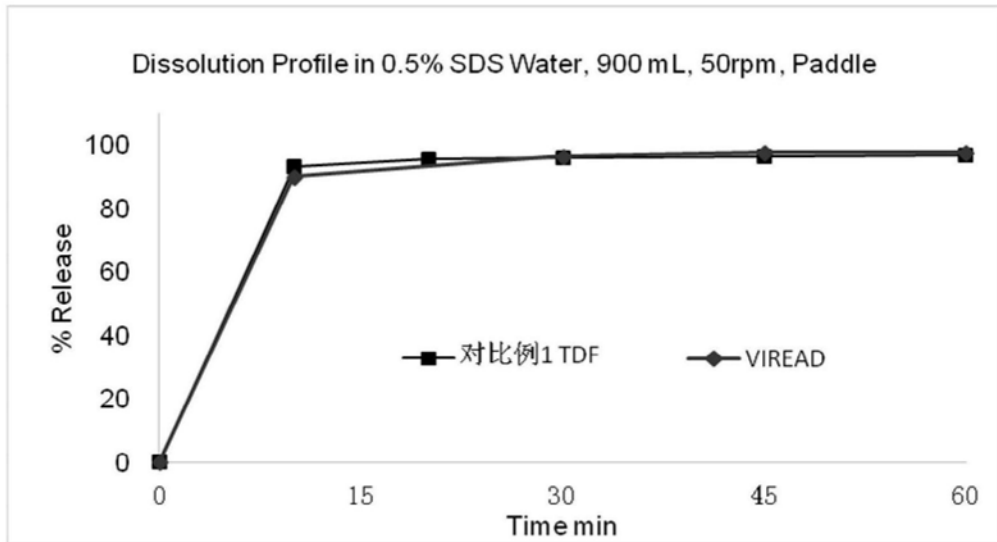


图5

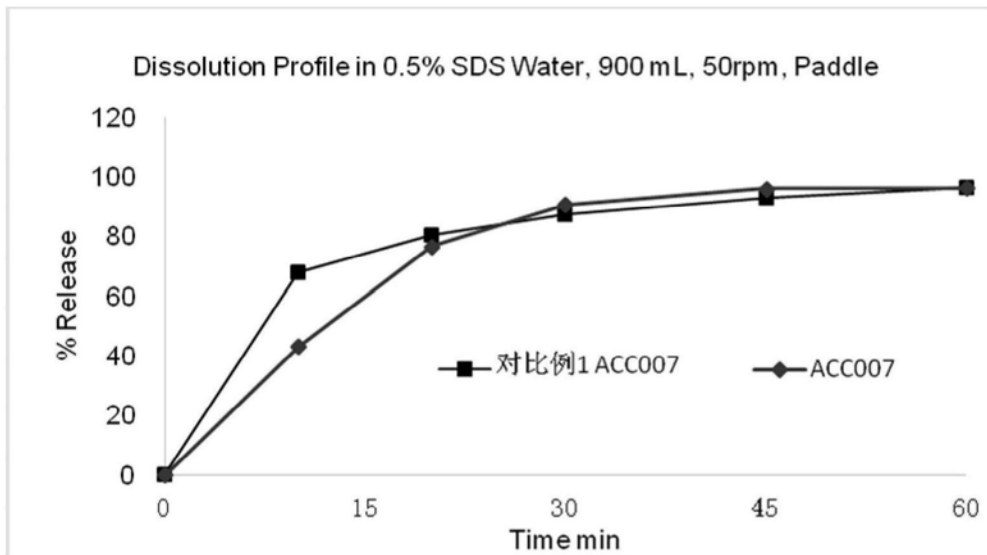


图6