



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108367008 B

(45) 授权公告日 2021.04.30

(21) 申请号 201680070227.0

(22) 申请日 2016.11.29

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108367008 A

(43) 申请公布日 2018.08.03

(30) 优先权数据  
62/261953 2015.12.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.05.31

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2016/063894 2016.11.29

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/095761 EN 2017.06.08

(73) 专利权人 默沙东公司  
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 S.潘梅 A.塔塔瓦蒂 A.M.法林顿

V.比亚拉 L.R.阿莱恩 M.内夫柳  
G.R.克林青 任杰 M.拉姆

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
代理人 王媛媛 万雪松

(51) Int.Cl.  
A61K 31/513 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 31/565 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2015179448 A1, 2015.11.26  
WO 2009106960 A2, 2009.09.03  
CN 102573803 A, 2012.07.11  
US 2014193491 A1, 2014.07.10  
US 2014234415 A1, 2014.08.21  
US 2008317852 A1, 2008.12.25

审查员 卢立明

权利要求书5页 说明书18页

(54) 发明名称

包含多拉韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和  
拉米夫定的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含多拉韦林、富马酸替诺福韦  
二吡呋酯和拉米夫定的药物组合物。这些组合物  
可用于治疗HIV感染。还公开了制备所述药物组  
合物的方法。

1. 药物组合物,其为双层片剂,包含在第一层中的多拉韦林的无定形分散体制剂和第二层中的拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯,其中所述多拉韦林的无定形分散体制剂包含多拉韦林和聚合物,并且所述聚合物选自醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸羟丙基纤维素、对苯二甲酸乙酸纤维素、间苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述聚合物为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

3. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一层包含多拉韦林的无定形分散体制剂、助流剂、稀释剂、崩解剂和润滑剂。

4. 如权利要求3所述的药物组合物,其中所述第一层包含助流剂,其选自胶体二氧化硅、二氧化硅、滑石和淀粉;稀释剂,其选自乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、甘露醇、微晶纤维素、磷酸氢钙、碳酸钙和碳酸镁;崩解剂,其选自交联羧甲基纤维素钠、淀粉、交聚维酮和羟基乙酸淀粉钠;和润滑剂,其选自硬脂酸镁、硬脂酸或硬脂酰富马酸钠。

5. 如权利要求4所述的药物组合物,其中所述第一层包含助流剂,其为胶体二氧化硅;稀释剂,其为微晶纤维素;崩解剂,其为交联羧甲基纤维素钠;和润滑剂,其为硬脂酸镁。

6. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述第二层包含拉米夫定、富马酸替诺福韦二吡呋酯、助流剂、稀释剂、崩解剂和润滑剂。

7. 如权利要求6所述的药物组合物,其中所述第二层包含助流剂,其选自胶体二氧化硅、二氧化硅、滑石和淀粉;稀释剂,其选自乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、甘露醇、微晶纤维素、磷酸氢钙、碳酸钙和碳酸镁;崩解剂,其选自交联羧甲基纤维素钠、淀粉、交聚维酮和羟基乙酸淀粉钠;润滑剂,其选自硬脂酸镁、硬脂酸和硬脂酰富马酸钠。

8. 如权利要求7所述的药物组合物,其中所述第二层包含助流剂,其为胶体二氧化硅;稀释剂,其为微晶纤维素;崩解剂,其为交联羧甲基纤维素钠;和润滑剂,其为硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠。

9. 如权利要求1所述的药物组合物,其中将所述拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯共同制粒。

10. 如权利要求1所述的药物组合物,其中将所述拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯单独制粒。

11. 如权利要求1所述的药物组合物,其包含薄膜包衣。

12. 如权利要求1所述的药物组合物,其包含抛光助剂。

13. 如权利要求1所述的药物组合物,其包含50 mg多拉韦林、150 mg拉米夫定和150 mg富马酸替诺福韦二吡呋酯。

14. 如权利要求1所述的药物组合物,其包含100 mg多拉韦林、300 mg拉米夫定和300 mg富马酸替诺福韦二吡呋酯。

15. 如权利要求1所述的药物组合物,其包含:

组分	量 [mg]
层 1	
	颗粒内
多拉韦林	50.00
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 - LG (HPMC-ASLG)	200.0
微晶纤维素	107.5
乳糖一水合物	107.5
交联羧甲基纤维素钠	15.00
胶体二氧化硅	2.50
硬脂酸镁	1.25
	颗粒外
交联羧甲基纤维素钠	15.00
硬脂酸镁	1.25
<b>层 1 重量</b>	<b>500.0</b>
层 2	
	颗粒内
拉米夫定	150.0
富马酸替诺福韦二吡呋酯	150.0
微晶纤维素	120.0
乳糖一水合物	55.0
交联羧甲基纤维素钠	10.00
硬脂酸镁	1.25
	颗粒外
交联羧甲基纤维素钠	10.00
硬脂酸镁	3.75
<b>层 2 重量</b>	<b>500.0</b>
<b>片芯重量</b>	<b>1000.0</b>
Opadry II 39K 薄膜包衣	25.00
<b>薄膜包衣片剂重量</b>	<b>1025.0</b>

16. 如权利要求1所述的药物组合物,其包含:

组分	量 [mg]
层 1	
	颗粒内
多拉韦林	100.0
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 - LG (HPMC-ASLG)	400.0
微晶纤维素	224.0
交联羧甲基纤维素钠	24.0
胶体二氧化硅	4.00
硬脂酸镁	2.00
	颗粒外
交联羧甲基纤维素钠	24.00
硬脂酸镁	2.00
<b>层 1 重量</b>	<b>780.0</b>
层 2	
	颗粒内
拉米夫定	300.0
富马酸替诺福韦二吡呋酯	300.0
微晶纤维素	103.8
交联羧甲基纤维素钠	23.4
胶体二氧化硅	7.80
硬脂酸镁	7.80
硬脂酰富马酸钠	7.80
	颗粒外
交联羧甲基纤维素钠	23.40
硬脂酸镁	6.00
<b>层 2 重量</b>	<b>780.0</b>
<b>片芯重量</b>	<b>1560</b>
Opadry II 39K 薄膜包衣	39.00
巴西棕榈蜡	0.05
<b>薄膜包衣片剂重量</b>	<b>1599</b>

17. 如权利要求1所述的药物组合物,其包含:

组分	量 [mg]
层 1	
	颗粒内
多拉韦林	100.0
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 - LG (HPMC-ASLG)	400.0
微晶纤维素	224.0
交联羧甲基纤维素钠	24.0
胶体二氧化硅	4.00
硬脂酸镁	2.00
	颗粒外
交联羧甲基纤维素钠	24.00
硬脂酸镁	2.00
层 1 重量	<b>780</b>
层 2	
	颗粒内
富马酸替诺福韦二吡呋酯	300.0
微晶纤维素	51.93
交联羧甲基纤维素钠	11.70
胶体二氧化硅	3.12
硬脂酰富马酸钠	4.50
硬脂酸镁	4.50
	颗粒内
拉米夫定	300.0
微晶纤维素	55.68
交联羧甲基纤维素钠	11.70
胶体二氧化硅	3.12
硬脂酰富马酸钠	2.25
硬脂酸镁	2.25
	颗粒外
交联羧甲基纤维素钠	23.40
硬脂酸镁	6.00
层 2 重量	<b>780</b>
片芯重量	<b>1560</b>
Opadry II 39K 薄膜包衣	39.00
薄膜包衣片剂重量	<b>1599</b>

18. 片剂, 其包含第一层和第二层, 所述第一层包含多拉韦林的无定形分散体制剂, 所述第二层包含拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯, 其中所述第一层还包含聚合物, 并且所述聚合物选自醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸羟丙基纤维素、对苯二甲酸乙酸纤维素、间苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。

19. 如权利要求18所述的片剂,其中所述聚合物为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。
20. 如权利要求18所述的片剂,其中所述第一层还包含微晶纤维素。
21. 如权利要求18所述的片剂,其中所述第一层还包含交联羧甲基纤维素钠。
22. 如权利要求18所述的片剂,其中所述第二层还包含微晶纤维素。
23. 如权利要求18所述的片剂,其还包含薄膜包衣。
24. 如权利要求18所述的片剂,其包含50 mg多拉韦林、150 mg拉米夫定和150 mg富马酸替诺福韦二吡呋酯。
25. 如权利要求18所述的片剂,其包含100 mg多拉韦林、300 mg拉米夫定和300 mg富马酸替诺福韦二吡呋酯。
26. 片剂,包含 (i) 第一层,其包含多拉韦林和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的无定形分散体制剂、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠,和 (ii) 第二层,其包含拉米夫定、富马酸替诺福韦二吡呋酯和微晶纤维素。

## 包含多拉韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和拉米夫定的药物组合物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及包含多拉韦林 (doravirine), 富马酸替诺福韦二吡呋酯和拉米夫定的药物组合物。这些组合物可用于治疗人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。

[0003] 特别地, 本发明涉及多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的单片固定剂量组合。从依从性以及便利性的角度来看, 固定剂量组合是期望的且可用于治疗 HIV 感染。

[0004] 本发明的新药物组合物满足了下列需求: 将高剂量多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯掺入压实的单一单位剂型中, 同时仍保持与共同给予的多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯单一实体制剂的生物性能相当的生物性能。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明涉及包含多拉韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和拉米夫定的药物组合物。这些组合物可用于治疗 HIV 感染。还公开了制备所述药物组合物的方法。

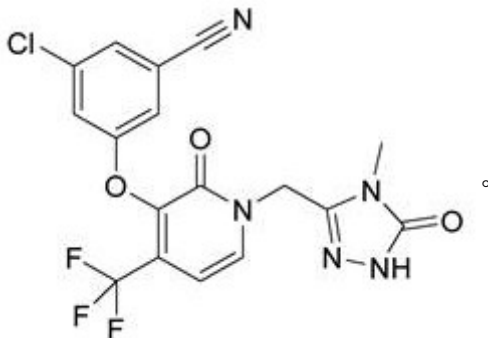
[0007] 发明详述

[0008] 本发明的药物组合物可用于治疗 HIV 感染。本发明的新药物组合物满足了下列需求: 将高剂量多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯掺入压实的单一单位剂型中, 同时仍保持与多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的共同给予单一实体的生物性能相当的生物性能。

[0009] 本发明的一个实施方案包括双层片剂, 其将高装载量的多拉韦林无定形分散体制剂掺入一层并将高装载量的拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯结晶制剂掺入一个单独的层。得到的双层片剂是压实的单一单位剂型, 其生物性能与各自共同给予的多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的生物性能相当。

[0010] 多拉韦林是 HIV 逆转录酶 (RT) 抑制剂, 其具有化学名 3-氯-5-({1-[ (4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基} 氧基) 苯甲腈和下列化学结构:

[0011]



[0012] 多拉韦林的制备及其抑制 HIV 逆转录酶的能力在 2011 年 10 月 6 日公开的 WO 2011/120133 A1 和 2013 年 7 月 16 日授权的美国专利号 8,486,975 中进行了说明, WO 2011/120133 A1 和美国专利号 8,486,975 均特此通过引用整体并入。

[0013] 富马酸替诺福韦二吡呋酯(可缩写为“TDF”)是一种用于预防和治疗HIV/AIDS的抗逆转录病毒药物。它属于核苷类似物逆转录酶抑制剂(NRTI)类,并以商品名VIREAD®销售。美国专利号5,922,695中公开了TDF。

[0014] 拉米夫定(2',3'-双脱氧-3'-硫代胞嘧啶,一般称为3TC)是用于预防和治疗HIV/AIDS的抗逆转录病毒药物。它属于核苷类似物逆转录酶抑制剂(NRTI)类,并以商品名EPIVIR®销售。拉米夫定也缩写为“LAM”。在美国专利号5,047,407中公开了拉米夫定和使用拉米夫定治疗HIV的方法。

[0015] 已知多拉韦林以三种无水结晶形式存在,指定为形式I、形式II和形式III,并以无定形形式存在。可以通过喷雾干燥多拉韦林与聚合物制备多拉韦林的无定形分散体制剂,所述聚合物例如醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS,也称为“醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯”)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸羟丙基纤维素、对苯二甲酸乙酸纤维素、间苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。在本发明的一类中,通过喷雾干燥多拉韦林与醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-L)制备多拉韦林的无定形分散体制剂,这显著提高了多拉韦林的生物利用度。

[0016] 然而,由于多拉韦林是一种强结晶剂,所产生的多拉韦林无定形分散体制剂造成了许多独特的挑战,包括物理稳定性。发现多拉韦林在不存在聚合物的情况下容易结晶并具有286°C的高熔点(参见PCT国际公开WO 2015/077273,其特此通过引用整体并入)。当储存在5°C/环境相对湿度(RH)、30°C/65%RH、40°C/75%RH和60°C/环境RH下的敞开式容器中时,通过喷雾干燥产生的纯无定形多拉韦林在2周内结晶。对于多拉韦林和HPMCAS的喷雾干燥分散体,观察到在35%载药量下在40°C/75%RH(敞开式)下储存16周后结晶,和在40%载药量下在40°C/75%RH(敞开式)下储存8周后结晶。其他因素可影响物理稳定性,包括药物结晶的固有倾向,分散体中的载药量,所用聚合物的类型,制剂的吸湿性和其他因素。

[0017] 除了与物理稳定性相关的挑战之外,由于过饱和和动力学效应,多拉韦林无定形分散体的溶出是一个问题。包含多拉韦林的无定形分散体(多拉韦林和聚合物)的组合物相对于具有相同浓度多拉韦林但没有聚合物的对照组合物提供更高的多拉韦林最大水溶液浓度。这种过饱和效应是短暂的并且依赖于药物从片剂中快速溶出。

[0018] 此外,存在由于与多拉韦林的无定形分散体相关的非典型压实特性导致的加工问题。多拉韦林喷雾干燥分散体的可压实性与分散体的堆积密度直接相关。较高的堆积密度导致抗张强度较低的片剂。此外,碾压后,喷雾干燥的分散体制剂的可再压实性(recompactability)也是一个问题。较高的碾压力导致较低的可再压实性。在某些情况下,由于低抗张强度,含有具有高堆积密度的多拉韦林喷雾干燥分散体的制剂的片剂在压缩时显示失败(参见PCT国际公开W02015/077273)。

[0019] 所需要的是一种能始终递送高剂量多拉韦林而不会遇到观察到的与物理稳定性、过饱和和动力学效应和加工有关的问题的制剂。

[0020] 为双层片剂的本发明药物组合物包含第一层中的多拉韦林的无定形分散体制剂和第二层中的拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯。

[0021] 在本发明的一个实施方案中,第一层包含多拉韦林的无定形分散体制剂、助流剂、稀释剂、崩解剂和润滑剂。在本发明的一类中,第一层包含约25重量%至75重量%的多拉韦

林的无定形分散体制剂和约25重量%至75重量%的包含助流剂、稀释剂、崩解剂和润滑剂的赋形剂。在本发明的一个子类中,第一层包含约50重量%至65重量%的多拉韦林的无定形分散体制剂,约24重量%至46重量%的稀释剂和约0.1重量%至1重量%的助流剂,约4重量%至8重量%的崩解剂,约0.25重量%至2重量%的润滑剂。

[0022] 在本发明的一个实施方案中,第二层包含拉米夫定、富马酸替诺福韦二吡呋酯、助流剂、稀释剂、崩解剂和润滑剂。在本发明的一类中,第二层包含约15重量%至45重量%的拉米夫定,约15重量%至45重量%的富马酸替诺福韦二吡呋酯,和约10重量%至70重量%的包含助流剂、稀释剂、崩解剂和润滑剂的赋形剂。在本发明的一个子类中,第一层包含约30重量%至40重量%的拉米夫定,约30重量%至40重量%的富马酸替诺福韦二吡呋酯,约0.1重量%至2重量%的助流剂,约6重量%至38重量%的稀释剂,约2重量%至8重量%的崩解剂,约0.25重量%至4重量%的润滑剂。

[0023] 任选地,药物组合物是薄膜包衣的。本发明的药物组合物还可以包含抛光助剂,例如巴西棕榈蜡,除了其它用途外其还帮助处理最终产品。

[0024] 本发明的药物组合物可以含有一种或多种另外的制剂成分,其可以选自药物制剂领域已知的各种赋形剂。根据组合物的所需性质,基于它们在制备片剂组合物中的已知用途,可以单独或组合地选择任何数量的成分。这种成分包括但不限于稀释剂、粘合剂、压缩助剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂(例如干燥无定形二氧化硅)、调味剂、增味剂、甜味剂、防腐剂、着色剂和包衣。

[0025] 在本发明的一个实施方案中,助流剂或流动性助剂是胶体二氧化硅、二氧化硅、滑石或淀粉。在本发明的一类中,助流剂是胶体二氧化硅。

[0026] 在本发明的一个实施方案中,稀释剂选自乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、甘露醇、微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙和碳酸镁。在实施方案的一类中,稀释剂是乳糖一水合物和微晶纤维素。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠、淀粉、交聚维酮、羟甲基乙酸淀粉钠或其任何混合物。在实施方案的一类中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁、硬脂酸或硬脂酰富马酸钠。在实施方案的一类中,使用的润滑剂是硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠、硬脂酸或其混合物。

[0029] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物具有薄膜包衣。在本发明的一类中,薄膜包衣是水性薄膜包衣。在本发明的一个子类中,薄膜包衣包含羟丙基甲基纤维素,如Opadry® II。得自Colorcon, Inc., Harleysville, PA的Opadry® II包含羟丙基甲基纤维素(也称为“HPMC”或“羟丙甲纤维素”)、二氧化钛、乳糖一水合物、三醋酸甘油酯和氧化铁黄。

[0030] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物具有抛光助剂。在本发明的一类中,抛光助剂是巴西棕榈蜡。

[0031] 在本发明的一个实施方案中,第一层包含为胶体二氧化硅的助流剂;为微晶纤维素的稀释剂;为交联羧甲基纤维素钠的崩解剂;和为硬脂酸镁的润滑剂。

[0032] 在本发明的一个实施方案中,第二层包含为胶体二氧化硅的助流剂;为微晶纤维素的稀释剂;为交联羧甲基纤维素钠的崩解剂;和为硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠的润滑剂。

[0033] 本文使用的术语“片剂”旨在包括所有形状和尺寸的压缩药物剂量制剂,无论是未包衣还是包衣的。可用于包衣的物质包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、二氧化钛、滑

石、甜味剂和着色剂。

[0034] 本发明的新药物组合物满足了下列需求：将高剂量多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯掺入压实的单一单位剂型中，同时仍保持与各自共同给予的多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯制剂的生物性能相当的生物性能。

[0035] 简单地将三种活性成分合并成均匀组合物的初始努力是不成功的。首先，将多拉韦林的无定形分散体制剂、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯碾压为单一颗粒，并压缩成 $\leq 1.6$ 克的单室单层片(monolithic tablet)。然而，片剂崩解时间非常长(超过30 min)，并且体外溶出差。随后尝试制备多拉韦林的无定形分散体的单独颗粒以及拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的单独颗粒，并将合并的颗粒压缩成 $\leq 1.6$ 克的单室单层片。这些尝试也导致较慢的片剂崩解和缓慢的多拉韦林溶出。

[0036] 为了改善多拉韦林制剂的体外和体内性能，开发了其中多拉韦林部分的溶出不受替诺福韦/拉米夫定制剂阻碍的双层结构。历史上，双层片剂结构已用于配制具有物理或化学不相容性的活性剂，其导致相互作用下降，例如减缓溶出和降低生物性能的那些。多拉韦林是一种低溶解度的化合物，根据生物药剂学分类系统分类为II类化合物。因此，活性物从固定剂量组合的释放模拟从单一实体制剂的释放以确保相当的功效是至关重要的。对于可溶性活性物，富马酸替诺福韦二吡呋酯和拉米夫定，将这两种活性物共同制粒会产生侵蚀层，它与通过层崩解释放药物的单一实体在机理上不同。通过多拉韦林(第一)层中掺入拉米夫定来分离拉米夫定和替诺福韦会加速拉米夫定以及富马酸替诺福韦二吡呋酯的释放，但是会显著减慢多拉韦林释放。因此，从这些活性物的固定剂量组合中实现相当的暴露是具有挑战性的，并且存在这三个部分以确保与单一实体类似的性能的结构之前是未知的。

[0037] 本发明的片剂在一层中掺入高装载量的多拉韦林的无定形分散体制剂，并且在单独的一层中掺入高装载量的拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的结晶制剂。直到本发明的发现，才能获得含有全部三种活性成分的物理和化学稳定的片剂。

[0038] 因为聚合物(例如HPMCAS)导致的一层中多拉韦林的无定形分散体的吸湿性以及另一层中结晶富马酸替诺福韦二吡呋酯的易水解降解，赋予了增加的复杂性。本发明的新药物组合物满足了片剂足够的物理和化学稳定性的需求。通过控制包装配置中的水分进入和水分活度，确保了片剂的稳定性，即富马酸替诺福韦二吡呋酯的化学稳定性和多拉韦林的物理稳定性。一种这样的方式是通过在密闭容器中使用干燥剂。确保替诺福韦化学稳定性的另一种方法是通过在层或剂型内的富马酸替诺福韦二吡呋酯和拉米夫定之间的物理分离。替诺福韦和拉米夫定的分离既可以以单独的层进行，也可以以第二层中的单独颗粒进行。

[0039] 此外，本发明的新药物组合物满足了按比例放大时对工艺稳健性的需求。包含多拉韦林的第一层容易有在双层压缩期间的顶裂(capping)和界面裂纹问题以及加工期间的脱盖和测定损失。尽管由于在高的温度和相对湿度下的低界面强度或差异溶胀导致的双层片剂的界面开裂是众所周知的，但由于第一层中的无定形分散体的脱气问题导致的双层开裂尚不清楚。旨在解决再压实损失并确保两层之间可接受的界面强度的无定形分散体制剂的低堆积密度是关键因素。对于单一实体制剂，也未见到基于脱气的开裂，对于大双层代表，基于脱气的开裂恶化。在一些情况下，这些裂纹可能最初不存在于片剂的外部，因此肉

眼可能不可见,但是在压力条件下,如包衣锅中的热和剪切,裂纹可以向外传播并且向肉眼呈现其本身。双层压缩过程中碾压压力、夯实力和夯实定位优化的复杂相互作用对于解决双层开裂至关重要。拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡啶酯的第二层由于载药量高以及替诺福韦固有的粘附倾向而容易在碾压过程中粘辊。由于替诺福韦的玻璃化转变温度低,第二层制剂在碾压过程中也容易挤出。减少粘辊和挤出要求优化选择润滑剂体系和控制过程温度。由于第二层的低抗张强度,第二层制剂也容易在薄膜包衣过程中出现层边缘缺口。通过适当选择薄膜包衣系统和优化包衣工艺参数来避免边缘缺口。

[0040] 将富马酸替诺福韦二吡啶酯和拉米夫定共同制粒导致产生侵蚀层,其与通过层崩解释放每种药物的单一实体制剂在机理上不同。目前尚不清楚机理上不同的溶出行为是否会对生物性能产生影响。此外,在组合片剂中,拉米夫定与富马酸替诺福韦二吡啶酯之间是否存在相互作用尚不清楚,所述相互作用可能导致富马酸替诺福韦二吡啶酯的化学不稳定性。

[0041] 本发明还解决了富马酸替诺福韦二吡啶酯的化学不稳定性,其水解形成代谢物替诺福韦单POC(也称为“泰诺福韦单异丙氧羰基氧甲基酯(tenofovir monoisoproxil)”)。在较高的温度和湿度条件下,富马酸替诺福韦二吡啶酯稳定性问题加剧。这些较高的温度和湿度条件可以在第III气候带(炎热、干燥的气候,30°C/35%RH)/第IV气候带(炎热、潮湿的气候,30°C/75%RH)国家中找到,其包括南美洲(巴西),撒哈拉以南非洲,南亚(印度)和东南亚的国家。巧合地是这些地理区域中的一些恰好也是HIV疾病最流行的地区,因此使产品在这些炎热和潮湿的区域稳定是势在必行的。

[0042] 本发明的药物组合物在高达25°C的温度下和高达60%的相对湿度下稳定至少36个月。本发明的药物组合物在高达30°C的温度下和高达65%的相对湿度下稳定至少24个月。任选地,包装储存可以包括使用干燥剂以进一步提高高相对湿度下的稳定性。

[0043] 本发明还满足了对包含多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡啶酯的固定剂量药物组合物的需求。开发了代表尺寸(image size)不大于1.6克的压实单一单位剂型,其包含100 mg多拉韦林(相当于500 mg多拉韦林喷雾干燥中间体),300 mg拉米夫定和300 mg富马酸替诺福韦二吡啶酯。还开发了两个单位给药(每次服用两片)的压实剂型,其代表尺寸不大于1.0克,其包含50 mg多拉韦林(相当于250 mg多拉韦林喷雾剂干燥中间体),150 mg拉米夫定和150 mg富马酸替诺福韦二吡啶酯。

[0044] 在另一个实施方案中,第二层也可以含有单独制粒的拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡啶酯。如实施例7中可见的,通过碾压将拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡啶酯单独制粒。在实施例8中,通过湿法制粒将拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡啶酯分别制粒。稳定性调查(probe stability)数据表明,单独制粒方法可以通过降低替诺福韦单-POC(也称为“单-POC”)形成速率改善稳定性特征,如实施例9(加速研究,在60°C/环境下,3周)所示。

[0045] 给出以下实施例是为了说明本发明的目的,而不应该被解释为对本发明范围的限制。

[0046] 实施例1

[0047] 50 MG 多拉韦林/150 MG 拉米夫定/150 MG 富马酸替诺福韦二吡啶酯双层片剂

组分	功能	量 [mg]	每层中的 百分比
层 1			
		颗粒内	
多拉韦林 <sup>1</sup>	活性物	50.00	10.0%
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 - LG (HPMC-ASLG) <sup>1</sup>	聚合物	200.0	40.0%
丙酮 <sup>2</sup>	溶剂	-	
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-	
微晶纤维素	稀释剂	107.5	21.5%
乳糖一水合物	稀释剂	107.5	21.5%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	15.00	3.0%
胶体二氧化硅	助流剂	2.50	0.50%
硬脂酸镁	润滑剂	1.25	0.25%
		颗粒外	
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	15.00	3.0%
硬脂酸镁	润滑剂	1.25	0.25%
[0048] 层 1 重量		<b>500.0</b>	<b>100.0%</b>
层 2			
		颗粒内	
拉米夫定	活性物	150.0	30.0%
富马酸替诺福韦二吡呋酯	活性物	150.0	30.0%
微晶纤维素	稀释剂	120.0	24.0%
乳糖一水合物	稀释剂	55.0	11.0%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	10.00	2.0%
硬脂酸镁	润滑剂	1.25	0.25%
		颗粒外	
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	10.00	2.0%
硬脂酸镁	润滑剂	3.75	0.75%
层 2 重量		<b>500.0</b>	<b>100.0%</b>
片芯重量		<b>1000.0</b>	
Opadry II 39K 薄膜包衣	薄膜包衣	25.00	
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-	
薄膜包衣的片剂重量		<b>1025.0</b>	
<sup>1</sup> 制备为喷雾干燥中间体			
<sup>2</sup> 加工期间除去			

[0049] 多拉韦林层制粒. 将多拉韦林喷雾干燥的中间体(参见PCT国际公开W02015/077273)、微晶纤维素、乳糖一水合物、胶体二氧化硅(与微晶纤维素过30目筛)和交联羧甲基纤维素钠在V型混合机中以25 rpm混合10 min。将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以25 rpm再混合5 min。使用Alexanderwerk WP-120在以下设置下将润滑的混合物碾压:40mm网纹轧辊,37巴,2.0mm间隙,1.6mm/0.8 mm CONIDUR筛。然后,将交联羧甲基纤维素钠加入到V型混合机中并以25 rpm混合5min。最后,将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以25 rpm再混合5 min。

[0050] LAM/TDF混合和碾压. 将TDF、拉米夫定、微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠过30目筛并在V型混合机中以25 rpm混合10 min。将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以25 rpm再混合5 min。使用Alexanderwerk WP-120在以下设置下将润滑的混合物碾压:40mm网纹轧辊,55巴,2.0mm间隙,1.6mm/0.8 mm CONIDUR筛。然后,将交联羧甲基纤

维生素钠加入到V型混合机中并以25 rpm混合5min。最后,将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以25 rpm再混合5 min。

[0051] 双层压缩. 在Piccola压片机上使用以下参数(椭圆形模具,0.708” x 0.354”, 500mg层1填充重量,500mg层2填充重量,20kp硬度,7.3mm厚度,1.7kN夯实力,18kN主压力,10rpm转盘速度)将多拉韦林润滑颗粒(层1)和LAM/TDF润滑颗粒(层2)压缩成双层片剂。

[0052] 薄膜包衣. 制备15重量%的Opadry 39K的水性悬浮液。在O’ Hara (19” 锅)中使用以下参数(2.5kg片剂负载,排风温度= 45°C,空气流量= 400 ft<sup>3</sup>/min,锅体转速= 10 rpm,喷雾速率 = 10 g/min)对压缩片剂进行薄膜包衣。

[0053] 实施例2

[0054] 100 MG 多拉韦林/300 MG 拉米夫定/300 MG 富马酸替诺福韦二吡呋酯双层片剂

[0055]

组分	功能	量 [mg]	每层中的 百分比
<b>层 1</b>			
		<b>颗粒内</b>	
多拉韦林 <sup>1</sup>	活性物	100.0	12.8%
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 - LG (HPMC-ASLG) <sup>1</sup>	聚合物	400.0	51.3%
丙酮 <sup>2</sup>	溶剂	-	
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-	
微晶纤维素	稀释剂	224.0	28.7%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	24.0	3.1%
胶体二氧化硅	助流剂	4.00	0.51%
硬脂酸镁	润滑剂	2.00	0.26%
		<b>颗粒外</b>	
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	24.00	3.1%
硬脂酸镁	润滑剂	2.00	0.26%
<b>层 1 重量</b>		<b>780.0</b>	<b>100%</b>
<b>层 2</b>			
		<b>颗粒内</b>	
拉米夫定	活性物	300.0	38.5%
富马酸替诺福韦二吡呋酯	活性物	300.0	38.5%
微晶纤维素	稀释剂	103.8	13.3%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	23.4	3.0%
胶体二氧化硅	助流剂	7.80	1.0%
硬脂酸镁	润滑剂	7.80	1.0%
硬脂酰富马酸钠	润滑剂	7.80	1.0%
		<b>颗粒外</b>	
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	23.40	3.0%
硬脂酸镁	润滑剂	6.00	0.77%
<b>层 2 重量</b>		<b>780.0</b>	<b>100%</b>
<b>片芯重量</b>		<b>1560</b>	
Opadry II 39K 薄膜包衣	薄膜包衣	39.00	
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-	
巴西棕榈蜡	抛光助剂	0.05	
<b>薄膜包衣片剂重量</b>		<b>1599</b>	
<sup>1</sup> 制备为喷雾干燥中间体			
<sup>2</sup> 加工期间除去			

[0056] 多拉韦林层制粒. 将多拉韦林喷雾干燥的中间体、微晶纤维素、胶体二氧化硅(与微晶纤维素过30目筛)和交联羧甲基纤维素钠在1800-L Bohle料仓(bin)中以6 rpm混合30 min。将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以6 rpm混合10 min。使用Alexanderwerk WP-200在以下设置下将润滑的混合物碾压:75mm网纹轧辊,5.6 kN/cm,2.0mm间隙,2.0mm/1.0 mm CONIDUR筛。然后,将交联羧甲基纤维素钠加入到Bohle料仓中并以6 rpm混合30 min。最后,将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以6 rpm再混合10 min。

[0057] LAM/TDF混合和碾压. 将TDF、拉米夫定、微晶纤维素、胶体二氧化硅(与微晶纤维素过30目筛)和交联羧甲基纤维素钠在1800-L Bohle料仓中以6 rpm混合30 min。将硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以6 rpm混合10 min。使用Alexanderwerk WP-200在以下设置下将润滑的混合物碾压:75mm网纹轧辊,7.1 kN/cm,2.0mm间隙,2.0mm/1.0 mm 金属筛网。然后,将交联羧甲基纤维素钠加入到Bohle料仓中并以6 rpm混合30 min。最后,将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以6 rpm混合10 min。

[0058] 双层压缩. 在Fette 3090压片机(49工位)上使用以下参数(椭圆形模具,0.850” x 0.445”, 780mg层1填充重量,780mg层2填充重量,23kp硬度,7.3mm厚度,5kN夯实力,37kN主压力,10rpm转盘速度)将多拉韦林润滑颗粒(层1)和LAM/TDF润滑颗粒(层2)压缩成双层片剂。

[0059] 薄膜包衣. 制备18重量%的黄色Opadry 39K的水性悬浮液。在Vector FC 150L中使用以下参数(88kg片剂负载,排风温度= 45°C,空气流量= 1250 m<sup>3</sup>/hr,锅体转速= 4-5 rpm,喷雾速率 = 175-200 g/min)对压缩片剂进行薄膜包衣。最后将巴西棕榈蜡加入至薄膜包衣的片剂中。

[0060] 实施例3

[0061] 100 MG 多拉韦林/300 MG 拉米夫定/300 MG 富马酸替诺福韦二吡呋酯单室单层片剂

组分	功能	量[mg]
<b>颗粒 1 (695 mg)</b>		
多拉韦林 <sup>1</sup>	活性物	100.0
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 - LG (HPMC-ASLG) <sup>1</sup>	聚合物	400.0
丙酮 <sup>2</sup>	溶剂	-
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-
微晶纤维素	稀释剂	100.0
乳糖一水合物	稀释剂	50.00
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	40.00
胶体二氧化硅	助流剂	3.00
硬脂酸镁	润滑剂	2.00
<b>颗粒 2 (700 mg)</b>		
拉米夫定	活性物	300.0
富马酸替诺福韦二吡呋酯	活性物	300.0
微晶纤维素	稀释剂	50.00
乳糖一水合物	稀释剂	25.00
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	20.00
硬脂酸镁	润滑剂	5.00
<b>颗粒外 (165 mg)</b>		
微晶纤维素	稀释剂	100.0
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	60.00
硬脂酸镁	润滑剂	5.00
片芯重量		<b>1560</b>
Opadry II 39K 薄膜包衣	薄膜包衣	39.00
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-
薄膜包衣片剂重量		<b>1599</b>
<sup>1</sup> 制备为喷雾干燥中间体		
<sup>2</sup> 加工期间除去		

[0063] 多拉韦林混合和碾压. 将多拉韦林喷雾干燥的中间体、微晶纤维素、乳糖一水合物、胶体二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠过30目筛并在V型混合机中以25 rpm混合15 min. 将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以25 rpm再混合5 min.使用Alexanderwerk WP-120在以下设置下将润滑的混合物碾压:40mm网纹轧辊,28巴,2.0mm间隙,1.6mm/0.8 mm CONIDUR筛。

[0064] LAM/TDF混合和碾压. 将TDF、拉米夫定、微晶纤维素、乳糖一水合物和交联羧甲基纤维素钠过30目筛并在V型混合机中以25 rpm混合15 min.将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以25 rpm再混合5 min.使用Alexanderwerk WP-120在以下设置下将润滑的混合物碾压:40mm网纹轧辊,20巴,2.0mm间隙,1.6mm/0.8 mm CONIDUR筛。

[0065] 颗粒混合和润滑. 将多拉韦林碾压颗粒、LAM/TDF碾压颗粒、微晶纤维素(过30目)和交联羧甲基纤维素钠(过30目)加入至V型混合机中并以25 rpm混合5 min.然后,将硬脂酸镁过60目筛并加入至混合机,以25 rpm再混合5 min。

[0066] 压缩. Piccola压片机上使用以下参数(椭圆形模具,0.745" x 0.383", 1560mg填充重量,20kp硬度,9.7mm厚度,15kN主压力,8rpm转盘速度)压缩润滑的混合物。

[0067] 薄膜包衣。制备15重量%的Opadry 39K的水性悬浮液。在O' Hara (19" 锅) 中使用以下参数 (2.82kg片剂负载, 排风温度= 45°C, 空气流量= 250 ft<sup>3</sup>/min, 锅体转速= 8 rpm, 喷雾速率 = 30 g/min) 对压缩片剂进行薄膜包衣。

[0068] 实施例4

[0069] 双层片剂 (50 MG/150 MG/150 MG)、单室单层片剂 (100 MG/ 300 MG/300 MG) 和共同给药的生物相容性

[0070] 进行生物相容性研究以评价与作为单独片剂共同给予的多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯 (参照) 的生物利用度相比, 多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯三元组合 (两个50 mg双层片剂和一个100 mg单室单层片剂) 的相对生物利用度。50 mg双层制剂含有50 mg多拉韦林、150 mg拉米夫定和150 mg富马酸替诺福韦二吡呋酯, 而100 mg单室单层制剂含有100 mg多拉韦林、300 mg拉米夫定和300 mg富马酸替诺福韦二吡呋酯。数据汇总在下表中。

多拉韦林				
PK 参数	2 x 50/150/150 双层 <sup>a</sup>		1 x 100/300/300 单室单层 <sup>b</sup>	
	GMR <sup>c</sup>	90%CI	GMR	90%CI
AUC <sub>0-∞</sub>	1.00	0.931-1.08	0.858	0.800-0.919
C <sub>max</sub>	0.977	0.893-1.07	0.713	0.652-0.781
C <sub>24hr</sub>	1.02	0.926-1.12	0.871	0.817-0.929
拉米夫定				
PK 参数	2 x 50/150/150 双层		1 x 100/300/300 单室单层	
	GMR	90%CI	GMR	90%CI
AUC <sub>0-∞</sub>	1.02	0.975-1.07	1.09	1.05-1.12
C <sub>max</sub>	0.926	0.859-0.999	1.08	1.02-1.15
TDF				
PK 参数	2 x 50/150/150 双层		1 x 100/300/300 单室单层	
	GMR	90%CI	GMR	90%CI
AUC <sub>0-∞</sub>	0.994	0.946-1.04	0.975	0.923-1.03
C <sub>max</sub>	0.912	0.808-1.03	0.868	0.786-0.959
参照: 多拉韦林 (100 mg)、拉米夫定 (300 mg)、TDF (300 mg) 的单独片剂 a: 双层制剂: 2 片, 50mg 多拉韦林 / 150mg 拉米夫定 / 150mg TDF b: 单室单层制剂: 1 片, 100mg 多拉韦林 / 300mg 拉米夫定 / 300mg TDF c: 几何平均值的比				

[0072] 给予双层或单室单层制剂后多拉韦林的相对生物利用度与参照相当。双层片剂的多拉韦林的AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>和C<sub>24hr</sub>的几何平均值的比 (GMR) 分别为1.00、0.977和1.02, 表明生物利用度与参照相同。注意到在给予单室单层片剂之后, 多拉韦林的AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>和C<sub>24hr</sub>的GMR分别为0.858、0.713和0.871, 与参照相比分别略微下降了14%、29%和13%。对于吸收多拉韦林, 双层片剂的t<sub>max</sub>中值为3 hr, 单室单层片剂的t<sub>max</sub>中值为4 hr, 与参照的t<sub>max</sub> (3 hr) 相当。多拉韦林的消除t<sub>1/2</sub> (~17-19 hr) 在所有三种处理后相似。

[0073] 拉米夫定的相对生物利用度与参照相似, 其中双层片剂的AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>的GMR分别为1.02和0.926, 单室单层片剂的相应值分别为1.09和1.08。作为单室单层或双层片剂给予后, 与参照相比, 拉米夫定的消除t<sub>1/2</sub>没有改变 (分别为12.5 hr和12.6 hr, 与11.6 hr相比)。双层片剂的拉米夫定t<sub>max</sub>为2 hr, 单室单层片剂的拉米夫定t<sub>max</sub>为1 hr, 类似于参照的t<sub>max</sub> (1 hr)。

[0074] 富马酸替诺福韦二吡呋酯在双层和单室单层制剂中给予时的相对生物利用度都与参照相当。双层片剂的富马酸替诺福韦二吡呋酯的 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{max}$ 的几何平均值的比分别为0.994和0.912,与参照类似,而单室单层片剂的值分别为0.975和0.868。观察到与参照相比,单室单层片剂的几何平均 $C_{max}$ 略微下降(~13%)。

[0075] 双层和单室单层片剂的富马酸替诺福韦二吡呋酯的 $t_{max}$ 中值均为1 hr,并且与参照的 $t_{max}$  (1 hr)类似。在给予双层片剂(18.0 hr)或单室单层片剂(17.8 hr)或作为与拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯片剂的共同给予片剂(18.1 hr)后,富马酸替诺福韦二吡呋酯的消除 $t_{1/2}$ 相似。

[0076] 实施例5

[0077] 双层片剂(100 MG/ 300 MG/300 MG)和共同给药的生物相容性

[0078] 进行生物相容性研究以评价与共同给予下列的生物利用度相比,包含100 mg多拉韦林、300 mg拉米夫定和300 mg富马酸替诺福韦二吡呋酯 (TDF)的双层固定剂量组合 (“FDC”)片剂的比较生物利用度:

[0079] ○多拉韦林 100 mg口服片剂,来自Merck Sharp & Dohme Corp.,USA

[0080] ○Epivir® (拉米夫定) 300 mg片剂,来自ViiV Healthcare UK Limited, United Kingdom,和

[0081] ○Viread® (富马酸替诺福韦二吡呋酯) 245 mg片剂,来自Gilead Sciences International Limited, United Kingdom。

[0082] FDC是薄膜包衣的双层片剂,其具有在一层中的多拉韦林和在另一层中的拉米夫定和TDF,如本文所述。

[0083]

1 x 100/300/300 双层 <sup>a</sup> vs 共同给药 <sup>b</sup>		
多拉韦林		
PK 参数	GMR <sup>c</sup>	90%CI
AUC <sub>0-∞</sub>	1.01	0.94-1.08
AUC <sub>0-last</sub>	1.02	0.95-1.09
C <sub>max</sub>	0.99	0.91-1.09
C <sub>24hr</sub>	1.02	0.94-1.12
拉米夫定		
PK 参数	GMR	90%CI
AUC <sub>0-∞</sub>	1.04	1.00-1.09
AUC <sub>0-last</sub>	1.04	1.00-1.08
C <sub>max</sub>	1.00	0.91-1.09
TDF		
PK 参数	GMR	90%CI
AUC <sub>0-∞</sub>	0.98	0.93-1.03
AUC <sub>0-last</sub>	0.99	0.94-1.04
C <sub>max</sub>	0.87	0.78-0.97
a: 双层制剂: 1片, 100mg 多拉韦林 / 300mg 拉米夫定 / 300mg TDF		
b: 参照: 多拉韦林 (100 mg)、Epivir® (300 mg)、Viread® (245 mg) 的单独片剂		
c: 几何平均值的比		

[0084] 如上所示,当作为双层固定剂量组合或单独组分给予时,多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的药代动力学大致相似。尽管在给予双层固定剂量组合片剂后,与作为Viread®给予相比,富马酸替诺福韦二吡呋酯 C<sub>max</sub> 略微降低,但预计这种降低不具有临床意义。

[0085] 实施例6

[0086] 双层片剂(100 MG/300 MG/300 MG)的化学稳定性数据

[0087] FDC (100mg 多拉韦林 /300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯/300mg拉米夫定) 薄膜包衣双层片剂的重新评估日期(“RED”)为在2-25℃储存24个月(全球),基于在30℃/65%RH产生的12个月稳定性调查(probe stability)数据。将片剂包装在具有感应密封盖和4g或更多干燥剂的120-mL高密度聚乙烯(“HDPE”)瓶中。可以使用替代的包装配置,例如分别具有至少3g或4g干燥剂的90mL或100mL HDPE瓶。与原始包装相比,替代包装配置应该提供类似的湿度控制,如果不是更好的湿度控制的话。RED是当前指定的保质期,基于当时的可用数据,并且可以用来自以后时间点的附加稳定性数据延长。因此,最终或可实现的商业保质期可以并且预计会比所提及的RED更长。

[0088] 下表提供了多拉韦林、拉米夫定和TDF中的每一个在不同温度/RH条件下储存后在各种时间点的测定物和降解物分析。TDF中的单POC降解物是影响保质期的关键降解物。固定剂量组合片剂中单POC的规格为3.5%wt。

[0089] 薄膜包衣双层片剂(“FCT”) 100mg/300mg/300mg: 多拉韦林的测定物/降解物

储存条件	时间点 (月)	测定物 (%标示量)	1.28RRT (%标示量)
5°C/环境 RH 密闭	1	97.99	0.03
25°C/60%RH 密闭	1	96.39	0.04
30°C/65%RH 密闭	1	95.20	0.05
40°C/75%RH 密闭	1	97.36	0.07
25°C/60%RH 密闭	2	98.22	0.05
30°C/65%RH 密闭	2	98.82	0.06
40°C/75%RH 密闭	2	97.92	0.09
25°C/60%RH 密闭	5	96.73	0.07
30°C/65%RH 密闭	5	96.98	0.09
40°C/75%RH 密闭	5	97.79	0.10
25°C/60%RH 密闭	8	96.34	0.07
30°C/65%RH 密闭	8	96.33	0.09
30°C/65%RH 密闭	12	98.32	0.10

[0091] 薄膜包衣双层片剂100mg/300mg/300mg FCT: 拉米夫定的测定物/降解物

储存条件	时间点 (月)	测定物 (%标示量)	0.39RRT (%标示量)
5°C/环境 RH 密闭	1	100.06	ND
25°C/60%RH 密闭	1	100.86	ND
30°C/65%RH 密闭	1	101.03	ND
40°C/75%RH 密闭	1	100.51	ND
25°C/60%RH 密闭	2	100.15	ND
30°C/65%RH 密闭	2	99.88	ND
40°C/75%RH 密闭	2	100.49	ND
25°C/60%RH 密闭	5	99.67	ND
30°C/65%RH 密闭	5	100.7	ND
40°C/75%RH 密闭	5	99.33	0.07
25°C/60%RH 密闭	8	100.94	ND
30°C/65%RH 密闭	8	98.87	ND
30°C/65%RH 密闭	12	99.67	ND

[0093] 薄膜包衣双层片剂100mg/300mg/300mg FCT: TDF的测定物/降解物

[0094]

储存条件	时间点 (月)	测定物 (%标示量)	降解物(%标示量)				
			0.53RRT 单-POC*	0.59RRT Deg C	0.62RRT Deg D	0.66RRT Deg E	0.69RRT Deg F
5°C/环境 RH 密闭	1	102.12	0.58	ND	ND	ND	ND
25°C/60%RH 密闭	1	100.88	0.62	0.01	ND	ND	ND
30°C/65%RH 密闭	1	101.40	0.66	0.02	ND	ND	ND
40°C/75%RH 密闭	1	101.01	0.85	0.09	ND	ND	ND
25°C/60%RH 密闭	2	103.28	0.68	0.01	ND	ND	ND
30°C/65%RH 密闭	2	102.13	0.75	0.03	ND	ND	ND
40°C/75%RH 密闭	2	101.69	1.06	0.13	0.04	ND	ND
25°C/60%RH 密闭	5	100.29	0.77	0.04	ND	ND	ND
30°C/65%RH 密闭	5	101.13	0.92	0.07	ND	ND	ND
40°C/75%RH 密闭	5	100.54	1.53	0.22	0.15	0.09	0.08
25°C/60%RH 密闭	8	101.78	0.84	0.05	0.04	ND	ND
30°C/65%RH 密闭	8	98.83	1.01	0.09	0.05	0.04	0.04
30°C/65%RH	12	100.49	1.20	0.10	0.05	0.05	0.06
(*)单-POC 表示为%LC, 以相对于 TDF 的重量计 ND: 未检出 RH: 相对湿度 RRT: 相对保留时间(与柱中的母体药物相比)							

[0095] 实施例7

[0096] 100 MG 多拉韦林/300 MG 拉米夫定/300 MG 富马酸替诺福韦二吡呋酯双层片剂

[0097]

组分	功能	量 [mg]	每层中的 百分比
层 1			
		颗粒内	
多拉韦林 <sup>1</sup>	活性物	100.0	12.8%
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 - LG (HPMC-ASLG) <sup>1</sup>	聚合物	400.0	51.3%
丙酮 <sup>2</sup>	溶剂	-	
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-	
微晶纤维素	稀释剂	224.0	28.7%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	24.0	3.1%
胶体二氧化硅	助流剂	4.00	0.51%
硬脂酸镁	润滑剂	2.00	0.26%
		颗粒外	
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	24.00	3.1%
硬脂酸镁	润滑剂	2.00	0.26%
<b>层 1 重量</b>		<b>780</b>	<b>100%</b>
层 2			
		颗粒内	
富马酸替诺福韦二吡呋酯	活性物	300.0	38.5%
微晶纤维素	稀释剂	51.93	6.7%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	11.70	1.5%
胶体二氧化硅	助流剂	3.12	0.40%
硬脂酰富马酸钠	润滑剂	4.50	0.58%
硬脂酸镁	润滑剂	4.50	0.58%
		颗粒内	
拉米夫定	活性物	300.0	38.5%
微晶纤维素	稀释剂	55.68	7.1%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	11.70	1.5%
胶体二氧化硅	助流剂	3.12	0.40%
硬脂酰富马酸钠	润滑剂	2.25	0.29%
硬脂酸镁	润滑剂	2.25	0.29%
		颗粒外	
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	23.40	3.0%
硬脂酸镁	润滑剂	6.00	0.77%
<b>层 2 重量</b>		<b>780</b>	<b>100%</b>
<b>片芯重量</b>		<b>1560</b>	
Opadry II 39K 薄膜包衣	薄膜包衣	39.00	
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-	
<b>薄膜包衣片剂重量</b>		<b>1599</b>	
<sup>1</sup> 制备为喷雾干燥中间体			
<sup>2</sup> 加工期间除去			

[0098] 多拉韦林层制粒. 将多拉韦林喷雾干燥的中间体、微晶纤维素、胶体二氧化硅(与微晶纤维素过34T目筛)和交联羧甲基纤维素钠在40L Bohle料仓(bin)中以25 rpm混合10 min.将硬脂酸镁过74T目筛并加入到混合机中,以25 rpm混合5 min.使用Alexanderwerk WP-120在以下设置下将润滑的混合物碾压:40mm网纹轧辊,33巴, 2.0mm间隙,2.0mm/1.0

mm金属筛网。然后,将交联羧甲基纤维素钠加入到Bohle料仓中并以25 rpm混合10 min。最后,将硬脂酸镁过74T目筛并加入到混合机中,以25 rpm再混合5 min。

[0099] LAM/TDF层混合物。(i) LAM混合和碾压。将拉米夫定(过22T目筛)、微晶纤维素、胶体二氧化硅(与微晶纤维素过34T目筛)和交联羧甲基纤维素钠在40L Bohle料仓(bin)中以25 rpm混合10 min。将硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁过74T目筛并加入到混合机中,以25 rpm混合5 min。使用Alexanderwerk WP-120在以下设置下将润滑的混合物碾压:40mm网纹轧辊,36巴,2.0mm间隙,2.0mm/1.0 mm金属筛网。(ii) TDF混合和碾压。将TDF、微晶纤维素、胶体二氧化硅(与微晶纤维素过34T目筛)、交联羧甲基纤维素钠在40L Bohle料仓(bin)中以25 rpm混合10 min。将硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁过74T目筛并加入到混合机中,以25 rpm混合5 min。使用Alexanderwerk WP-120在以下设置下将润滑的混合物碾压:40mm网纹轧辊,22巴,2.0mm间隙,2.0mm/1.0 mm金属筛网。(iii) LAM和TDF颗粒混合和润滑。将LAM颗粒、TDF颗粒和交联羧甲基纤维素钠加入到Bohle料仓中并以25 rpm混合10 min。最后,将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以25 rpm混合5 min。

[0100] 双层压缩。在Fette 3090压片机(14工位)上使用以下参数(椭圆形模具,0.850" x 0.445", 780mg层1填充重量,780mg层2填充重量,24kp硬度,5kN夯实力,35kN主压力,10rpm转盘速度)将多拉韦林润滑颗粒(层1)和LAM/TDF润滑颗粒(层2)压缩成双层片剂。

[0101] 薄膜包衣。制备18重量%的黄色Opadry 39K的水性悬浮液。在Vector LCDS 2.5L中使用以下参数(1.5kg片剂负载,排风温度= 40°C,空气流量= 40 cfm,锅体转速= 12 rpm,喷雾速率 = 7.0 g/min)对压缩片剂进行薄膜包衣。

[0102] 实施例8

[0103] 100 MG 多拉韦林/300 MG 拉米夫定/300 MG 富马酸替诺福韦二吡呋酯双层片剂

组分	功能	量 [mg]	每层中的 百分比
<b>层 1</b>			
		<b>颗粒内</b>	
多拉韦林 <sup>1</sup>	活性物	100.0	12.8%
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 - LG (HPMC-ASLG) <sup>1</sup>	聚合物	400.0	51.3%
丙酮 <sup>2</sup>	溶剂	-	
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-	
微晶纤维素	稀释剂	224.0	28.7%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	24.0	3.1%
胶体二氧化硅	助流剂	4.00	0.51%
硬脂酸镁	润滑剂	2.00	0.26%
		<b>颗粒外</b>	
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	24.00	3.1%
硬脂酸镁	润滑剂	2.00	0.26%
<b>层 1 重量</b>		<b>780</b>	<b>100%</b>
<b>层 2</b>			
		<b>颗粒内</b>	
富马酸替诺福韦二吡呋酯	活性物	300.0	43.80
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	13.19	1.93%
羟丙基纤维素 - EXF	粘合剂	16.49	2.41%
		<b>颗粒内</b>	
拉米夫定	活性物	300.0	43.80%
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	13.19	1.93%
羟丙基纤维素 - EXF	粘合剂	16.49	2.41%
		<b>颗粒外</b>	
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	20.80	3.0%
硬脂酸镁	润滑剂	4.80	0.70%
<b>层 2 重量</b>		<b>685</b>	<b>100%</b>
<b>片芯重量</b>		<b>1465</b>	
Opadry II 39K 薄膜包衣	薄膜包衣	36.6	
纯净水 <sup>2</sup>	溶剂	-	
<b>薄膜包衣片剂重量</b>		<b>1501.6</b>	
<sup>1</sup> 制备为喷雾干燥中间体			
<sup>2</sup> 加工期间除去			

[0105] 多拉韦林层制粒. 将多拉韦林喷雾干燥的中间体、微晶纤维素、胶体二氧化硅(与微晶纤维素过30目筛)和交联羧甲基纤维素钠在40L Bohle料仓(bin)中以25 rpm混合10 min。将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以25 rpm混合5 min。使用Alexanderwerk WP-120在以下设置下将润滑的混合物碾压:40mm网纹轧辊,34巴, 2.0mm间隙,2.0mm/1.0 mm金属筛网。然后,将交联羧甲基纤维素钠加入到Bohle料仓中并以25 rpm混合10 min。最后,将硬脂酸镁过60目筛并加入到混合机中,以25 rpm再混合5 min。

[0106] LAM/TDF层混合物. (i) LAM湿法制粒. 将拉米夫定、交联羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素装入10L FIELDER混合机(总计1.8kg)并以300 rpm的叶轮转速混合1 min。然后,在以下设置下用水作为制粒溶液对混合物进行湿法制粒:300rpm叶轮转速,1800rpm剪切桨转速(chopper speed),66g/min溶液递送10 min。在35°C下对湿颗粒进行盘式干燥(tray-

dried)。使用具有40G筛的Co-Mil以1500 rpm研磨干燥的颗粒。(ii) TDF湿法制粒。将TDF、交联羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素装入10L Fielder (总计2kg) 并以300 rpm的叶轮转速混合1 min。然后,在以下设置下水作为制粒溶液对混合物进行湿法制粒:300rpm叶轮转速,1800rpm剪切桨转速(chopper speed),100g/min溶液递送10 min。在35°C下对湿颗粒进行盘式干燥(tray-dried)。使用具有40G筛的Co-Mil以1500 rpm研磨干燥的颗粒。(iii) LAM和TDF颗粒混合和润滑。将LAM颗粒、TDF颗粒和交联羧甲基纤维素钠加入至Bohle料仓并以25 rpm混合10 min。最后,将硬脂酸镁过60目筛并加入至混合机,以25 rpm混合5 min。

[0107] 双层压缩。在Fette 3090压片机(7工位)上使用以下参数(椭圆形模具,0.850” x 0.445”, 780mg层1填充重量,685mg层2填充重量,26kp硬度,5kN夯实力,25kN主压力,10rpm转盘速度)将多拉韦林润滑颗粒(层1)和LAM/TDF润滑颗粒(层2)压缩成双层片剂。

[0108] 薄膜包衣。制备18重量%的黄色Opadry 39K的水性悬浮液。在Vector LCDS 2.5L中使用以下参数(1.5kg片剂负载,排风温度= 40°C,空气流量= 40 cfm,锅体转速= 12 rpm,喷雾速率 = 6.5 g/min)对压缩片剂进行薄膜包衣。

[0109] 实施例9

[0110] 双层片剂(100 MG/300 MG/300 MG)的化学稳定性数据

制剂实施例	0.53RRT 单-POC (%面积)		经3周单-POC生长 (%面积)
	5°C	60°C	
实施例 2	0.71	3.47	2.76
实施例 7	0.69	2.31	1.62
实施例 8	0.65	1.67	1.02

[0112] 上面显示了不同结构的双层片剂涉及替诺福韦单POC形成的稳定性。在实施例2、7和8中描述了不同的结构,其中多拉韦林层类似,但是包含TDF/拉米夫定的第二层是共同制粒的或是通过干法或者湿法制粒技术单独制粒的。相对于将TDF和拉米夫定共同制粒时的稳定性,将TDF和拉米夫定在空间上分离时的稳定性得到改善。