

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102985072 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 20

(21) 申请号 201180020139. 7

A61K 9/16(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 04. 20

A61K 31/536(2006. 01)

(30) 优先权数据

1296/MUM/2010 2010. 04. 20 IN

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 10. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2011/000620 2011. 04. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02011/131943 EN 2011. 10. 27

(71) 申请人 希普拉有限公司

地址 印度孟买

(72) 发明人 A·卢拉 G·马尔霍特拉

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊 过晓东

(51) Int. Cl.

A61K 9/14(2006. 01)

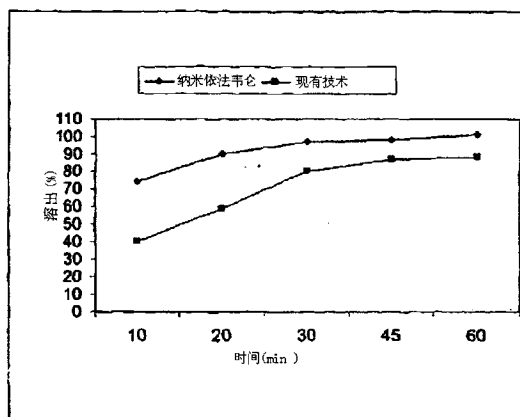
权利要求书 3 页 说明书 9 页 附图 1 页

(54) 发明名称

药物组合物

(57) 摘要

一种包含依法韦仑的药物组合物, 其中依法韦仑为纳米颗粒形式。



1. 一种包含颗粒形式的依法韦仑的组合物,其中基本上所有颗粒的粒径小于或等于 1 微米。

2. 权利要求 1 的组合物,其进一步包含至少一种表面稳定剂、至少一种增粘剂和至少一种聚合物,其中基本上所有颗粒的粒径小于或等于 1 微米。

3. 权利要求 2 的组合物,其中所述表面稳定剂为表面活性剂。

4. 权利要求 3 的组合物,其中所述表面活性剂为两性、非离子、阳离子或阴离子表面活性剂。

5. 权利要求 3 或 4 的组合物,其中所述表面活性剂为聚山梨酯;十二烷基硫酸钠(月桂基硫酸钠);月桂基二甲基氧化胺;多库酯钠;鲸蜡基三甲基溴化铵(CTAB);聚乙氧基化醇;聚氧乙烯失水山梨醇;辛苯昔醇;N,N-二甲基十二烷基胺-N-氧化物;十六烷基三甲基溴化铵;聚氧乙烯 10 月桂基醚;苜泽;胆汁酸盐如脱氧胆酸钠或胆酸钠;聚氧乙烯蓖麻油;乙氧基化壬基酚;环糊精;卵磷脂;甲苄索氯铵;羧酸盐;磺酸盐;石油磺酸盐;烷基苯磺酸盐;萘磺酸盐;和烯烴磺酸盐;硫酸盐表面活性剂;烷基硫酸盐;硫酸化天然油或脂肪;硫酸酯;硫酸化烷醇酰胺;任选地乙氧基化和硫酸化的烷基酚;乙氧基化脂肪族醇;聚氧乙烯;羧酸酯;聚乙二醇酯;失水山梨醇酯或其乙氧基化衍生物;脂肪酸的二醇酯;羧基酰胺;单烷醇胺缩合物;聚氧乙烯脂肪酸酰胺;季铵盐;具有酰胺键的胺;聚氧乙烯烷基胺;聚氧乙烯脂环族胺;N,N,N,N-四取代的乙二胺;2-烷基-1-羟乙基-2-咪唑啉;N-椰油基-3-氨基丙酸或其钠盐;N-牛油基-3-亚氨基二丙酸二钠盐;N-羧甲基-n-二甲基-n-9-十八烯基氢氧化铵;n-椰油基酰氨基乙基-n-羟乙基甘氨酸钠;或其混合物。

6. 前述权利要求任一项的组合物,其中所述表面活性剂为多库酯钠和/或月桂基硫酸钠。

7. 前述权利要求任一项的组合物,其中所述增粘剂为乳糖;蔗糖;蔗糖;水解淀粉如麦芽糖糊精;或其混合物。

8. 权利要求 7 的组合物,其中所述增粘剂为蔗糖。

9. 前述权利要求任一项的组合物,其中所述聚合物为羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素聚合物;羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧基亚甲基羟乙基纤维素和/或羧甲基羟乙基纤维素;丙烯酸聚合物如丙烯酸、丙烯酰胺和马来酞聚合物和共聚物;或其共混物;或其混合物。

10. 权利要求 9 的组合物,其中所述聚合物为羟丙基甲基纤维素。

11. 前述权利要求任一项的组合物,其中基本上所有颗粒的粒径大于 1 纳米。

12. 前述权利要求任一项的组合物,其进一步包含药学上可接受的载体,其中所述颗粒吸附在所述载体的表面。

13. 一种包含权利要求 1-12 任一项的组合物药物组合物。

14. 权利要求 13 的药物组合物,其中所述载体包括:一种或多种稀释剂或填充剂;一种或多种粘合剂;一种或多种润滑剂;一种或多种助流剂;一种或多种崩解剂;或其混合物。

15. 权利要求 13 或 14 的药物组合物,其中所述载体包括乳糖一水合物、微晶纤维素和交聚维酮或其混合物。

16. 权利要求 13、14 或 15 的药物组合物,其为片剂剂型、散剂剂型、胶囊剂型或液体剂型的形式。

17. 一种制备药物组合物的方法,所述方法包括以下步骤:将依法韦仑、至少一种表面稳定剂、至少一种增粘剂和至少一种聚合物均质化以产生所述依法韦仑在所述表面活性剂、所述增粘剂和所述聚合物中的均匀分散体;将所述均匀分散体研磨以产生颗粒的淤浆,所述颗粒的粒径小于或等于 1 微米;以及将研磨的淤浆吸附在载体上以形成粒子。

18. 权利要求 17 的方法,其中将所述粒子压制以形成片剂,或封装在胶囊中,或作为散剂剂型提供。

19. 权利要求 17 的方法,其中所述粒子用于形成液体制剂。

20. 权利要求 17-19 任一项的方法,其中所述表面稳定剂为表面活性剂。

21. 权利要求 20 的方法,其中所述表面活性剂为两性、非离子、阳离子或阴离子表面活性剂。

22. 权利要求 20 或 21 的方法,其中所述表面活性剂为聚山梨酯;十二烷基硫酸钠(月桂基硫酸钠);月桂基二甲基氧化胺;多库酯钠;鲸蜡基三甲基溴化铵(CTAB);聚乙氧基化醇;聚氧乙烯失水山梨醇;辛苯昔醇;N,N-二甲基十二烷基胺-N-氧化物;十六烷基三甲基溴化铵;聚氧乙烯 10 月桂基醚;苜蓿;胆汁酸盐如脱氧胆酸钠、胆酸钠;聚氧乙烯蓖麻油;乙氧基化壬基酚;环糊精;卵磷脂;甲苄索氯铵;羧酸盐;磺酸盐;石油磺酸盐;烷基苯磺酸盐;萘磺酸盐;和烯烴磺酸盐;硫酸盐表面活性剂;烷基硫酸盐;硫酸化天然油或脂肪;硫酸酯;硫酸化烷醇酰胺;任选地乙氧基化或硫酸化的烷基酚;乙氧基化脂肪族醇;聚氧乙烯;羧酸酯;聚乙二醇酯;失水山梨醇酯或其乙氧基化衍生物;脂肪酸的二醇酯;羧基酰胺;单烷醇胺缩合物;聚氧乙烯脂肪酸酰胺;季铵盐;具有酰胺键的胺;聚氧乙烯烷基胺;聚氧乙烯脂环族胺;N,N,N,N-四取代的乙二胺;2-烷基-1-羟乙基-2-咪唑啉;N-椰油基-3-氨基丙酸或其钠盐;N-牛油基-3-亚氨基二丙酸二钠盐;N-羧甲基-n-二甲基-n-9-十八烯基氢氧化铵;n-椰油基酰氨基乙基-n-羟乙基甘氨酸钠;或其混合物。

23. 权利要求 20、21 或 22 的方法,其中所述表面活性剂为多库酯钠和/或月桂基硫酸钠。

24. 权利要求 19-23 任一项的方法,其中所述增粘剂为乳糖;蔗糖;蔗糖;水解淀粉如麦芽糖糊精;或其混合物。

25. 权利要求 24 的方法,其中所述增粘剂为蔗糖。

26. 权利要求 17-25 任一项的方法,其中所述聚合物为羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素聚合物;羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠;羧基亚甲基羟乙基纤维素和/或羧甲基羟乙基纤维素;丙烯酸聚合物如丙烯酸、丙烯酰胺和马来酞聚合物和共聚物;或其共混物;或其混合物。

27. 权利要求 26 的方法,其中所述聚合物为羟丙基甲基纤维素。

28. 前述权利要求任一项的方法,其中基本上所有颗粒的粒径大于 1 纳米。

29. 权利要求 17-28 任一项的方法,其中所述载体包括:一种或多种稀释剂或填充剂;一种或多种粘合剂;一种或多种润滑剂;一种或多种助流剂;一种或多种崩解剂;或其混合物。

30. 权利要求 17-29 任一项的方法,其中所述载体包括乳糖一水合物、微晶纤维素和交聚维酮或其混合物。

31. 权利要求 17-30 任一项的方法,其中在流化床造粒机中,通过将研磨的淤浆喷雾到

所述粒子上使所述淤浆吸附到所述颗粒上。

32. 权利要求 17-31 任一项的方法,还包括在吸附所述研磨的淤浆的步骤后将所述粒子干燥和混合。

33. 一种包含颗粒形式的依法韦仑的组合物,其中基本上所有颗粒的粒径小于或等于 1 微米,所述组合物用于治疗 HIV。

34. 包含颗粒形式的依法韦仑的组合物在制备用于治疗 HIV 的药物中的用途,其中基本上所有颗粒的粒径小于或等于 1 微米。

35. 一种治疗 HIV 的方法,其包括给予治疗有效剂量的组合物,所述组合物包含颗粒形式的依法韦仑,其中基本上所有颗粒的粒径小于或等于 1 微米。

## 药物组合物

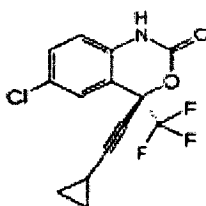
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种包含抗逆转录病毒药物的药物组合物、制备该组合物的方法及其治疗用途和治疗方法。

### 背景技术

[0002] 依法韦仑是属于苯并噁嗪酮类的非核苷逆转录酶抑制剂 (S)-6-氯-4-环丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的国际非专有药品名称。依法韦仑具有下列结构式：

[0003]



[0004] 依法韦仑在治疗人免疫缺陷病毒 (HIV) 中是有效的, 该病毒为逆转录病毒, 会导致人免疫系统的进行性破坏, 引起 AIDS 发作。依法韦仑是一种非常有效的逆转录酶抑制剂, 并且对 HIV 逆转录酶的抗性是有效的。它是结晶亲脂性固体, log 辛醇水分配系数为 5.4, 水中溶解度为  $9.0 \mu\text{g/ml}$ 。

[0005] 依法韦仑在生物制药分类体系中归类为 II 类药物 (低溶解性, 高渗透性)。诸如依法韦仑的 II 类药物由于在胃肠 (GI) 流体中药物溶解不充分而显示出较差的肠胃吸收。而且, 依法韦仑为结晶亲脂性固体, 水中的溶解度为  $9.0 \mu\text{g/ml}$ , 低固有溶出速率 (IDR) 为  $0.037\text{mg/cm}^2/\text{min}$ 。IDR 小于  $0.1\text{mg/cm}^2/\text{min}$  的药物在吸收上溶解是限速步骤, 其进一步受到病人的进食 / 禁食状态影响。这又可能影响峰值血浆浓度, 使得剂量的计算和剂量给药方案更加复杂。这表明改善依法韦仑的溶解性的重要性。此外, 虽然这些新的化学实体大部分具有高渗透性, 但只在小肠上部被吸收。因此, 如果这些药物不是在胃肠道区域完全释放, 它们会具有低生物利用度。因此, 有必要通过增加药物的治疗剂量来消除这一不利条件, 然而增加剂量可能导致该药物的副作用增大。

[0006] 已经报道多种现有技术制剂来改善依法韦仑在 GI 道中的溶解度。例如, 采用的一种方法是使用 1 : 1 摩尔比的环糊精包裹药物, 由 Indrajit 等在 2010 年于 Macromolecular symposia, 287, 51-59 报导。但是考虑到依法韦仑的大剂量, 事实上难以开发使用环糊精的口服剂型。

[0007] 固体分散和 PEG 化技术同样由 Madhavi 等在 “Dissolution enhancement of efavirenz by solid dispersion and PEGylation techniques”; International Journal of Pharmaceutical investigation, 2011 (1), 29-34 中提出, 其中将药物和载体加入常用溶剂, 然后通过均质化和溶剂蒸发形成依法韦仑的固体分散体。然而无定形固体分散体的重结晶取决于温度、湿度和聚合物的量, 可能导致溶出速率降低, 从而降低生物利用度。更进一步地, 该文章还说明通过将依法韦仑和 PEG 6000 分别溶于有机溶剂, 然后在搅拌的同时

将药物的溶液倒入 PEG 的溶液中,将混合物温育过夜,然后蒸发溶剂得到 PEG 化的化合物来制备 1 : 1 和 1 : 2w/w 比的药物-PEG 缀合物。然而,PEG 化是要求许多工序的复杂过程。

[0008] WO 99/61026 公开了一种依法韦仑的片剂,其中加入大颗粒的乳糖从而获得稳定的片剂制剂,其生物等效于依法韦仑的胶囊制剂。但是,该专利没有提供任何生物等效数据。

[0009] US 6555133B2 提供依法韦仑改善的口服剂型,其包含一种或多种强崩解剂,提高药物在胃肠道中的溶出速率从而改善药物在体内的吸收速率和程度。但是,使用较高量的强崩解剂如淀粉乙醇酸钠,在片剂崩解时由于淀粉乙醇酸钠形成粘胶层,可能对崩解介质的进一步渗透形成厚屏障并阻碍片剂崩解,从而可能对片剂的崩解产生不利影响 [Development of Fast Dispersible Aceclofenac Tablets;Effect of Functionality of Superdisintegrant,C.Mallikarjuna Setty 等 ;2007 年 2 月 7 日接收 ;2008 年 1 月 16 日修订 ;2008 年 3 月 12 日接受 ]。

[0010] 因此,提高依法韦仑的溶解性以及由此的口服生物利用度同时降低药物的剂量仍然是最具挑战的方面之一,尤其是对于口服药物递送系统。期望提供与现有制剂相比显示出提高的生物利用度的依法韦仑组合物。因此亟需开发具有改善的溶解性和药物溶出性质的依法韦仑剂型。

## 发明内容

[0011] 本发明的目的是提供一种依法韦仑的药物组合物,其具有改善的溶解性和溶出。

[0012] 本发明另一目的是提供一种制备包含依法韦仑的药物组合物的方法。

[0013] 本发明的一方面提供一种包含颗粒形式的依法韦仑的组合物,其中基本上所有颗粒的粒径小于或等于 1 微米。

[0014] 在优选的实施方案中,所述组合物还包含至少一种表面稳定剂、至少一种增粘剂 (viscosity building agent) 和至少一种聚合物,其中基本上所有颗粒的粒径小于或等于 1 微米。

[0015] 在优选的实施方案中,所有颗粒的粒径大于 1 纳米。

[0016] 如上所述的组合物可以包括药物组合物,或可以用来形成药物组合物。

[0017] 本发明的另一方面提供一种药物组合物,其包含依法韦仑或药学上可接受的盐、溶剂化物、衍生物、水合物、多晶型物或其混合物,其中依法韦仑的粒径在纳米范围。

[0018] 本发明的另一方面提供一种制备包含依法韦仑或药学上可接受的盐、溶剂化物、衍生物、水合物、多晶型物或其混合物的药物组合物方法,其中依法韦仑的粒径在纳米范围。

[0019] 本发明的另一方面提供一种使用本发明药物组合物的治疗方法。

## 具体实施方式

[0020] 依法韦仑是具有低溶解性和低溶出的 II 类药物。生物利用度是指给药后,药物对靶向组织可用的程度。许多因素可以影响到生物利用度,包括剂型、粒径、各种性质,例如药物的溶出速率。低生物利用度是药物组合物开发过程中遇到的一个重要问题,尤其是对那些包含难溶于水的活性成分的药物组合物。难溶于水的药物,即那些溶解度小于约 10mg/

ml、吸收至循环之前趋向于从胃肠道消除的药物。因此，依法韦仑制剂的开发对于发明人形成挑战。本发明人意外地发现，通过将依法韦仑的粒径减小到纳米范围极大地改善依法韦仑的溶出性质，从而使药物从 GI 道吸收和生物利用度更好。

[0021] 本发明由此提供一种包含纳米形式的依法韦仑的药物组合物及其制备方法。

[0022] 整个说明书和权利要求书中使用的术语“依法韦仑”为广义的，不仅包括依法韦仑，还包括其药学上可接受的盐、溶剂化物、衍生物、前药、外消旋混合物、其多晶型物。

[0023] 疏水性药物的纳米化 (nanonization) 通常包括通过化学沉淀 [ 自下而上 (bottom-up) 技术 ] 或者崩解 [ 自上而下 (top-down) 技术 ] 制备药物纳米晶体。可以使用不同的方法减小疏水性药物的粒径，例如：Huabing Chen 等在“Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs”Drug Discovery Today, 00 卷, 00 期, 2010 年 3 月中讨论了开发纳米制剂的各种方法。

[0024] 本发明的纳米颗粒可以通过任何方法获得，例如但不限于研磨、沉淀和均质化。

[0025] 根据本发明的一个实施方案，研磨的方法包括在液体分散介质中分散依法韦仑颗粒，依法韦仑在该液体分散介质中是难溶的，然后在碾磨介质如研磨珠的存在下采用机械方式将依法韦仑的粒径减小至期望的平均粒径。

[0026] 根据本发明的另一实施方案，沉淀的方法包括通过成核作用和药物晶体生长形成结晶或半结晶的依法维纶纳米颗粒。在一个典型的过程中，药物分子首先以过饱和浓度溶于适当的有机溶剂如丙酮、四氢呋喃或 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮中以允许药物晶种的成核作用。然后在稳定剂如吐温 80、泊洛沙姆 188 或卵磷脂的存在下，通过将有机混合物加入到抗溶剂如水中形成药物纳米晶体。溶剂和稳定剂以及混合过程的选择是控制药物纳米晶体的尺寸和稳定性的关键因素。

[0027] 根据本发明的另一实施方案，均质化的方法包括将结晶依法韦仑和稳定剂的悬浮液通过高压 (500-2000 巴) 的均质器的窄间隙。该压力产生巨大的破坏力如空蚀、碰撞和剪切，其将粗颗粒崩解成纳米颗粒。

[0028] 根据本发明的另一实施方案，喷雾冷冻干燥的方法包括将依法韦仑水溶液置于装有低温液体 ( 液氮 ) 或卤化碳制冷剂如氟氯化碳或碳氟化合物的喷雾室中进行雾化。液滴固化后通过升华去除水。

[0029] 根据本发明的另一实施方案，超临界流体技术的方法包括从超临界流体二氧化碳中的分散体中控制结晶依法韦仑。

[0030] 根据本发明的另一实施方案，双重乳液 / 溶剂蒸发技术的方法包括制备油 / 水 (o/w) 乳液，随后通过蒸发去除油相。通过在包含乳化剂的水溶液中乳化含有依法韦仑、聚合物和有机溶剂的有机相制备乳液。有机溶剂从聚合物相中扩散入水相，然后蒸发，形成载有依法韦仑的聚合纳米颗粒。

[0031] 根据本发明更进一步的实施方案，PRINT ( 非湿润模板中的颗粒复制 ) 的方法包括利用允许高分辨率印记平版印刷的低表面能氟聚合塑膜来制造各种有机颗粒。PRINT 可以在 20nm 至大于 100nm 的范围内精确控制依法韦仑的粒径。

[0032] 根据本发明更进一步的实施方案，热浓缩的方法包括使用毛细管气溶胶发生器 (CAG) 从依法韦仑溶液制备高浓度浓缩的亚微米范围到纳米范围大小的气溶胶。

[0033] 根据本发明更进一步的实施方案，超声破碎的方法包括在颗粒合成或沉淀期间使

用超声,其可获得依法韦仑更小的颗粒并增加大小均一性。

[0034] 根据本发明的另一实施方案,喷雾干燥的方法包括在室温下提供进料溶液并将其泵过喷嘴,通过喷嘴气体使其雾化。然后将雾化的溶液在专门的室中通过预热的干燥气体干燥以从体系中移除水分,从而形成依法韦仑的干燥颗粒。

[0035] 根据本发明的优选实施方案,依法韦仑的纳米化包括纳米研磨 (nanomill) 依法韦仑以及至少一种表面稳定剂、至少一种增粘剂和至少一种聚合物。

[0036] 根据本发明纳米研磨的依法韦仑显示出小于或等于  $5\ \mu\text{m}$  的粒径,优选小于或等于  $3\ \mu\text{m}$ ,更优选小于或等于  $1\ \mu\text{m}$ 。

[0037] 因此,本发明提供一种药物组合物,其包含纳米研磨的依法韦仑的粒子,其中所述粒子包含至少一种表面稳定剂、至少一种增粘剂和至少一种聚合物及依法韦仑,以及任选存在的其他药学上可接受的载体。

[0038] 根据本发明,表述表面稳定剂是指能够稳定纳米研磨的药物增加的表面电荷的表面活性剂。任何表面活性剂都是合适的,无论两性、非离子、阳离子或阴离子。合适的表面活性剂可以包含在本发明提供的固体剂型内。阴离子、阳离子、非离子和两性的组的非限制性实例包括聚山梨酯、十二烷基硫酸钠(月桂基硫酸钠)、月桂基二甲基氧化胺、多库酯钠、鲸蜡基三甲基溴化铵(CTAB)、聚乙氧基化醇、聚氧乙烯失水山梨醇、辛苯昔醇、N,N-二甲基十二烷基胺-N-氧化物、十六烷基三甲基溴化铵、聚氧乙烯 10 月桂基醚、苜蓿、胆汁酸盐(脱氧胆酸钠、胆酸钠)、聚氧乙烯蓖麻油、乙氧基化壬基酚、环糊精、卵磷脂、甲苄索氯铵、羧酸盐、磺酸盐、石油磺酸盐、烷基苯磺酸盐、萘磺酸盐、烯烴磺酸盐、烷基硫酸盐、硫酸盐、硫酸化天然油 & 脂肪、硫酸酯、硫酸化烷醇酰胺、烷基酚、乙氧基化 & 硫酸化、乙氧基化脂肪族醇、聚氧乙烯表面活性剂、羧酸酯、聚乙二醇酯、失水山梨醇酯及其乙氧基化衍生物、脂肪酸的二醇酯、羧基酰胺、单烷醇胺缩合物、聚氧乙烯脂肪酸酰胺、季铵盐、具有酰胺键的胺、聚氧乙烯烷基 & 脂环族胺、N,N,N,N-四取代的乙二胺 2-烷基 1-羟乙基 2-咪唑啉、N-椰油基 3-氨基丙酸(N-coco 3-aminopropionic acid)/钠盐、N-牛油基 3-亚氨基二丙酸二钠(N-tallow 3-iminodipropionate disodium)盐、N-羧甲基 n 二甲基 n-9-十八烯基氢氧化铵、n-椰油基酰氨基乙基 n-羟乙基甘氨酸钠(n-cocoamidethyl n-hydroxyethylglycine sodium)盐等。

[0039] 术语“增粘剂”是指通过能够通过增加制剂的粘度而防止在所用的操作条件下纳米颗粒的物理相互作用来稳定纳米颗粒的赋形剂。这些赋形剂的实例为糖的衍生物,例如乳糖、蔗糖(sucrose)、蔗糖(saccharose)、水解淀粉(麦芽糖糊精)等。混合物也是合适的。

[0040] 聚合物合适的实例包括但不限于纤维素衍生物,如羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素聚合物羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧基亚甲基和羧甲基羟乙基纤维素;丙烯酸类物质,如丙烯酸、丙烯酰胺和马来酞聚合物和共聚物。聚合物混合物也是合适的。

[0041] 本发明提供一种制备药物组合物的方法,所述方法包括如下步骤:将药物、至少一种表面活性剂、至少一种增粘剂、至少一种聚合物均质化以产生所述药物在所述表面活性剂、所述增粘剂和所述聚合物中的均匀分散体;将步骤一的均匀分散体纳米研磨以产生纳米研磨的淤浆;将所述纳米研磨的淤浆吸附在载体上以形成粒子。

[0042] 在一个实施方案中, 淤浆中活性成分的重量百分比为 5% -60% w/w。

[0043] 粒子可以封装入胶囊, 或者压制以形成成片剂, 或者作为小药囊提供, 或者作为用于重建的散剂提供。

[0044] 本发明的固体剂型可以任选地包衣。更优选地, 所述制剂可以密封包衣, 然后薄膜包衣。

[0045] 或者, 纳米研磨的淤浆可以用来配制液体剂型, 例如混悬剂。

[0046] 本文使用的术语载体包括一种或多种药学上可接受的成分, 不仅限于载体 (carrier)、稀释剂或填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂和崩解剂。

[0047] 用于本发明提供的固体剂型中的合适的药学上可接受的载体、稀释剂或填充剂的非限制性实例包括乳糖 (例如, 喷雾干燥的乳糖、 $\alpha$ -乳糖、 $\beta$ -乳糖)、商标为 Tablettose 的市售乳糖、商标为 Pharmatose 的各种级别的市售乳糖或其他可商购形式的乳糖; 乳糖醇; 蔗糖; 山梨醇; 甘露醇; 葡萄糖结合剂; 糊精; 葡萄糖; 麦芽糖糊精; 交联羧甲基纤维素钠; 微晶纤维素 (例如, 商标为 Avicel 的市售微晶纤维素); 羟丙基纤维素; L- 羟丙基纤维素 (低取代的); 羟丙基甲基纤维素 (HPMC); 甲基纤维素聚合物 (例如, Methocel A、Methocel A4C、Methocel A15C、Methocel A4M); 羟乙基纤维素; 羧甲基纤维素钠; 羧基亚甲基; 羧甲基羟乙基纤维素以及其他纤维素衍生物; 淀粉或改性淀粉 (包括马铃薯淀粉、谷物淀粉、玉米淀粉和大米淀粉) 等。

[0048] 通常, 本发明提供的固体剂型也可以包含助流剂和润滑剂。非限制性实例包括硬脂酸及其药学上可接受的盐或酯 (例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠或其他硬脂酸金属盐)、滑石、蜡 (例如微晶蜡) 和甘油酯、轻质矿物油、PEG、硅酸 (silica acid) 或者其衍生物或盐 (例如硅酸盐、二氧化硅、胶体二氧化硅及其聚合物、交聚维酮, 硅酸镁铝和 / 或偏硅酸镁铝)、脂肪酸的蔗糖酯、氢化植物油 (例如氢化蓖麻油) 或其混合物或者任何其他合适的润滑剂。

[0049] 合适地, 本发明提供的固体剂型中也可以存在一种或多种粘合剂, 合适的粘合剂的非限制性实例为例如, 聚乙烯吡咯烷酮 (亦称聚维酮)、聚乙二醇、阿拉伯胶、藻酸、琼脂、角叉菜胶钙, 纤维素衍生物如乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠, 糊精、明胶、阿拉伯树胶、瓜耳胶、黄芪胶、藻酸钠或其混合物或者任何其他合适的粘合剂。

[0050] 本发明的制剂中也可以存在合适的崩解剂, 其包括但不限于羟丙基纤维素 (HPC)、低密度 HPC、羧甲基纤维素 (CMC)、CMC 钠、CMC 钙、交联羧甲基纤维素钠; 填充剂的实例中列举的淀粉以及羧甲基淀粉、羟丙基淀粉、改性淀粉; 结晶纤维素、淀粉乙醇酸钠; 藻酸或其盐如藻酸钠或它们的等同物及其任意组合。

[0051] 在本发明的一个实施方案中, 提供一种制备本发明的药物组合物的方法, 所述方法包括以下步骤: 1. 将依法韦仑、多库酯钠、蔗糖、HPMC 的分散体均质化; 2. 将步骤 1 的均质化的分散体纳米研磨; 3. 将步骤 2 的纳米研磨的淤浆吸附在乳糖一水合物、微晶纤维素和交聚维酮的混合物上以形成粒子。

[0052] 在本发明另一优选实施方案中, 提供一种制备药物组合物的方法, 所述方法包括: (1) 在搅拌条件下, 在净化水中用多库酯钠、HPMC、月桂基硫酸钠和蔗糖制备依法韦仑的分散体; (2) 将步骤 (1) 的分散体均质化, 然后将均质化的分散体纳米研磨; (3) 通过将纳米

研磨的淤浆在流化床造粒机中喷雾在乳糖一水合物、微晶纤维素和交聚维酮混合物上来吸附纳米研磨的药物；(4) 将获得的粒子干燥并混合；(5) 将所述粒子润滑并最终压制成片剂；(6) 将获得的片剂密封包衣然后薄膜包衣。

[0053] 从图 1 中可以明显看出,根据本发明制备的纳米研磨的依法韦仑组合物显示出比现有技术组合物显著改善的溶出曲线 (profile)。可以进一步得出,相对于现有技术的组合物,活性成分的生物利用度显著提高。更进一步地可以从溶出数据上看到,可以根据本发明给予的依法韦仑的合适剂量可以为约 300mg- 约 600mg 的范围,该范围可以减少活性成分的副作用。

[0054] 本发明进一步提供基本如上文所述的固体剂型,用于治疗与之相应的病症或疾病状况,或是通过依法韦仑的给药预防、改善或消除病症或疾病状况。更优选地,本发明进一步提供基本如上文所述的固体剂型,用于治疗人免疫缺陷病毒 [HIV]。依法韦仑还与其他抗逆转录病毒剂联合使用,作为扩展的暴露后预防方案的一部分,以降低暴露于明显风险的人的 HIV 感染风险。

[0055] 从本发明以上所述的治疗方法描述可以看出,提供、推荐或标识本发明的固体剂型与一种或多种其他用于治疗 HIV 感染的治疗活性化合物给药是有益的。

[0056] 本发明通过以下非限制性实施例以及借助通过新片剂制备的本发明的依法韦仑片剂的溶出曲线进一步解释。

#### [0057] 实施例

[0058] 下列实施例仅为了说明本发明而不意味以任何方式限制其范围。

#### [0059] 实施例 1

#### [0060] 配方：

[0061]

序列号	成分	量 mg/ 片
1.	依法韦仑 IP	600.00
2.	多库酯钠 IP	06.00
3.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	50.00
4.	月桂基硫酸钠 IP	16.55
5.	蔗糖 IP	100.00
6.	净化水 IP	q. s
7.	乳糖一水合物 (200 目) IP	325.00
8.	微晶纤维素 IP(Avicel PH101)	320.56
9.	交聚维酮 IP	50.00

10.	交聚维酮 IP	36.89
11.	硬脂酸镁 IP	08.00
	总计	1513.00
12.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	15.00
13.	异丙醇 IP	q. s
14.	二氯甲烷 BP	q. s
	总计	1528.00
V]	薄膜包衣	
15.	Opadry AMB White 0Y-B-28920 INH	45.00
16.	净化水 IP	q. s
	总计	1573.00

[0062] 过程：

[0063] 1. 在搅拌条件下,在净化水中用多库酯钠、HPMC、月桂基硫酸钠和蔗糖制备依法韦仑的分散体

[0064] 2. 将上述分散体均质化,然后纳米研磨

[0065] 3. 通过在流化床造粒机中喷雾在乳糖一水合物、微晶纤维素和交聚维酮混合物上来吸附纳米研磨的药物淤浆

[0066] 4. 将获得的粒子分级 (size) 并润滑

[0067] 5. 将润滑的粒子最终压制成片剂

[0068] 6. 将获得的片剂密封包衣然后薄膜包衣。

[0069] 实施例 2

[0070] 配方：

[0071]

序列号	成分	量 mg/片
1.	依法韦仑 IP	300.00
2.	多库酯钠 IP	03.00
3.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	25.00
4.	月桂基硫酸钠 IP	8.27

5.	蔗糖 IP	50.00
6.	净化水 IP	q. s
7.	乳糖一水合物 (200 目) IP	162.5
8.	微晶纤维素 IP(Avice1 PH101)	160.28
9.	交聚维酮 IP	25.00
10.	交聚维酮 IP	18.44
11.	硬脂酸镁 IP	04.00
	总计	756.00
12.	羟丙基甲基纤维素 3cps IP	15.00
13.	异丙醇 IP	q. s
14.	二氯甲烷 BP	q. s
	总计	771.00
V]	薄膜包衣	
15.	Opadry AMB White OY-B-28920 INH	22.5
16.	净化水 IP	q. s
	总计	793.50

[0072] 过程:

[0073] 1. 在搅拌条件下,在净化水中用多库酯钠、HPMC、月桂基硫酸钠和蔗糖制备依法韦仑的分散体

[0074] 2. 将上述分散体均质化,然后纳米研磨

[0075] 3. 通过在流化床造粒机中喷雾在乳糖一水合物、微晶纤维素和交聚维酮混合物上来吸附纳米研磨的药物淤浆

[0076] 4. 将获得的粒子分级并润滑

[0077] 5. 将润滑的粒子最终压制成片剂

[0078] 6. 将获得的片剂密封包衣然后薄膜包衣。

[0079] 实施例 3:本申请的组合物和现有技术的组合物的溶出

[0080] 根据本发明,溶出研究在包含表面活性剂 2% SLS 的水性介质中进行。浆法 (US 药典) 在以下条件下进行:介质体积 1000ml;介质温度:37℃;浆叶转速 50rpm;取样:每 10 分钟。

[0081] 表 1

[0082]

时间间隔(min)	溶解的%	
	依法韦仑片剂 300 mg	现有技术片剂 600 mg
10	74	40
20	90	59
30	97	80
45	98	87
60	101	88

[0083] 本发明的组合物由根据实施例 2 制备的依法韦仑 300mg 片剂组成。现有技术组合物包含依法韦仑 [600mg]、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、乳糖一水合物、硬脂酸镁、微晶纤维素和月桂基硫酸钠。

[0084] 获得的结果如图 1 所示,其中示出溶出的百分比。如表 1 和图 1 所示,10 分钟内,约 75%的来自纳米组合物的活性成分溶解,并且在 1 小时内活性成分几乎 100%溶解,而现有技术制剂在 1 小时内仅溶解 88%。这些结果清楚地表明本发明的组合物具有比现有技术组合物更好的溶出特性。

[0085] 对本领域技术人员显而易见的是,在不背离本发明精神的情况下,可以对本文所公开的发明进行各种替换和修改。因此,应当理解,尽管通过优选实施方案和任选特征具体地公开了本发明,但本领域技术人员可以采用本文所公开的概念的修改和变体,且这些修改和变体被认为是落入本发明的范围内。

[0086] 应当理解,本文所使用的措词和术语是为了描述的目的,不应将其视为限制。使用的“包括”、“包含”或“具有”及其变体意指涵盖其后列举的项目及其等价物和其他项目。

[0087] 应当注意,如说明书和所附的权利要求中所用的,单数形式“一个 (a)”、“一个 (an)”和“这个 (the)”包括复数引用对象,除非上下文另外清楚地指明。

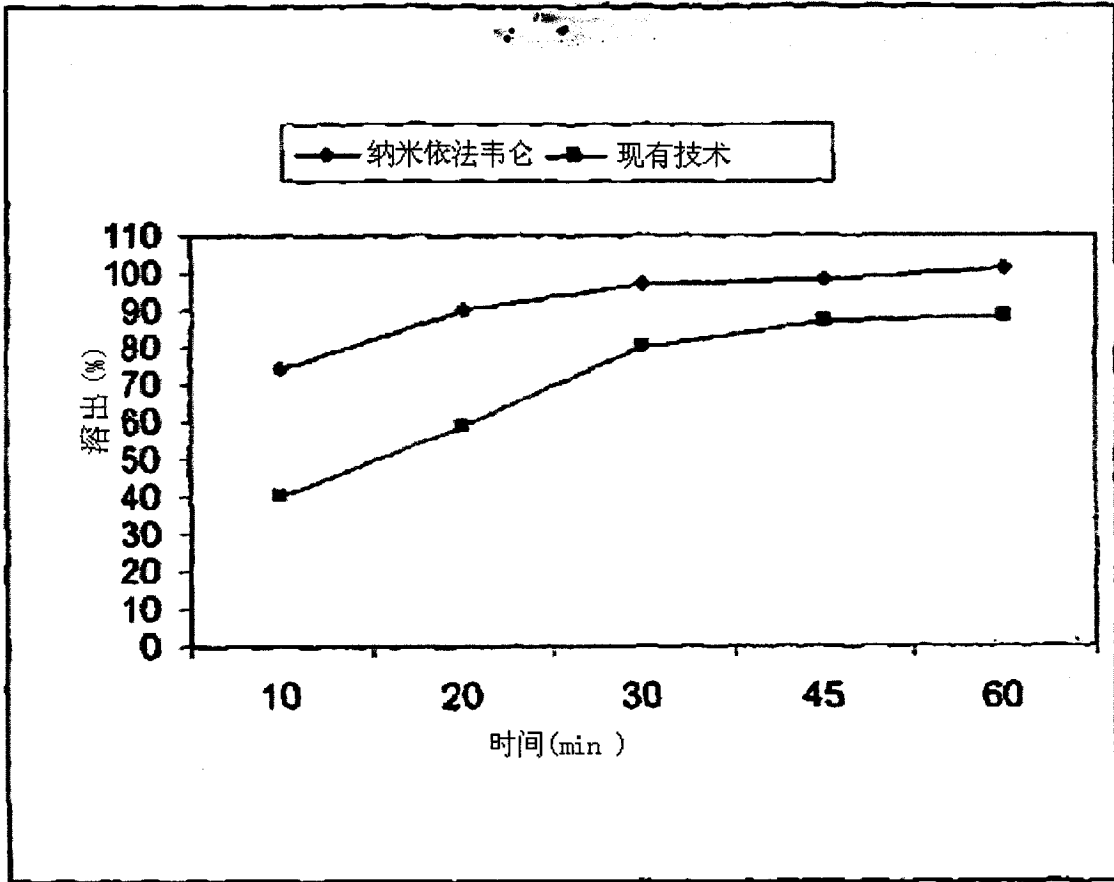


图 1