



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116832004 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 03

(21) 申请号 202310935160.4

A61K 47/18 (2017.01)

(22) 申请日 2023.07.28

A61P 31/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

(71) 申请人 安徽贝克生物制药有限公司

地址 230088 安徽省合肥市高新技术开发  
区红枫路30号

申请人 安徽贝克制药股份有限公司

(72) 发明人 陈小峰 刘安友 何麓璐 夏玉明

田磊 王哲 王志邦 廖结海

(74) 专利代理机构 北京市中联创和知识产权代  
理有限公司 11364

专利代理师 姚永锋 王超

(51) Int. Cl.

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

一种奈玛特韦、利托那韦复方片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种奈玛特韦、利托那韦复方片及其制备方法,所述奈玛特韦、利托那韦复方片由利托那韦层和奈玛特韦层对应的物料进行双层压片制得,所述奈玛特韦层由下列原料组成:奈玛特韦280-320份、复合分散剂200-250份、填充剂60-100份、崩解剂20-50份、粘合剂10-25份、润滑剂2-3份组成,所述利托那韦层由利托那韦90-110份、填充剂30-60份、包衣材料6-10份、填充剂40-100份、润滑剂3-5份、粘合剂200-300份组成。本发明所述奈玛特韦、利托那韦复方片的初始溶出度波动小,制剂起效时间及药效稳定;同时辅料对活性成分的吸附少,主药回收率高、药效佳且具有良好的稳定性。

1. 一种奈玛特韦、利托那韦复方片,由利托那韦层和奈玛特韦层对应的物料进行双层压片制得,其特征在于,所述奈玛特韦层由下列原料组成:奈玛特韦280-320份、复合分散剂200-250份、填充剂60-100份、崩解剂20-50份、粘合剂10-25份、润滑剂2-3份组成,所述利托那韦层由利托那韦90-110份、填充剂30-60份、包衣材料6-10份、填充剂40-100份、润滑剂3-5份、粘合剂200-300份组成。

2. 根据权利要求1所述奈玛特韦、利托那韦复方片,其特征在于,所述复合分散剂由下列重量份原料组成:弱酸3-5份、卵磷脂2-5份、聚乙烯吡咯烷酮5-12份。

3. 根据权利要求2所述奈玛特韦、利托那韦复方片,其特征在于,所述弱酸为酒石酸、富马酸、硼酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯酚中的至少一种。

4. 根据权利要求1所述奈玛特韦、利托那韦复方片,其特征在于,所述利托那韦层中的粘合剂为聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硅酸钙、碳酸钙、乙基纤维素、阿拉伯树胶中的至少一种。

5. 权利要求1-4任一项所述奈玛特韦、利托那韦复方片的制备方法,其特征在于,包括:

S1、通过改性、包衣、总混得到奈玛特韦层的物料;

S2、通过多孔化处理、干法制粒、总混得到利托那韦层的物料;

S3、将利托那韦层总混后颗粒加入双层压片机1号加料口,奈玛特韦层总混后颗粒加入2号加料口,进行双层片压片;

S4、对双层片进行包衣。

6. 根据权利要求5所述奈玛特韦、利托那韦复方片的制备方法,其特征在于,所述S1中改性的操作方法为:

S11、将处方量的利托那韦溶于有机溶剂中,得到溶液A;

S12、将处方量的填充剂、润滑剂中按照4-10g:1g加入造孔剂,得到混合物B;S13、将混合物B溶解于去离子水中,得到溶液C;将溶液C加入至溶液A中高速搅拌6-15min形成乳化液;

S14、喷雾干燥,控制进料流量为8-14ml/min,气体流速40-60m<sup>3</sup>/h,出口温度为40-50℃得到微粒D。

7. 根据权利要求6所述奈玛特韦、利托那韦复方片的制备方法,其特征在于,所述微粒D的粒径 $D_{90} < 200\mu\text{m}$ 。

8. 根据权利要求6所述奈玛特韦、利托那韦复方片的制备方法,其特征在于,所述造孔剂为碳酸氢铵。

9. 根据权利要求6所述奈玛特韦、利托那韦复方片的制备方法,其特征在于,步骤S1中包衣、总混的操作方法为:

S15、将微粒D放入流化床制粒锅,预热,物料温度达40-42℃时,喷浆,控制质量浓度为10-12%包衣液的流速为40-60g/min,得到含有利托那韦的微丸;

S16、将微丸与填充剂、润滑剂及粘合剂混匀,即得。

10. 根据权利要求5所述奈玛特韦、利托那韦复方片的制备方法,其特征在于,所述步骤S2包括如下步骤:

S21、将处方量的复合分散剂过80目筛,按照1g:30-50ml加入乙酸溶液,加热至65-75℃后,再加入处方量的奈玛特韦搅拌20-50min使其充分溶解,真空干燥并研细过80目筛,得改

性中间体；

S22、将改性中间体与填充剂、崩解剂混合均匀，进行干法制粒，制粒后18目筛网整粒；

S23、将干法制粒后颗粒与外加粘合剂、润滑剂混合均匀，即得。

## 一种奈玛特韦、利托那韦复方片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂技术领域,具体而言,涉及一种奈玛特韦、利托那韦复方片及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 冠状病毒是一个大型病毒家族,对人类的侵害始于1965年;目前已引发了中东呼吸综合征(MERS)和严重急性呼吸综合征(SARS)及新型冠状病毒感染COVID-19这三起较严重的流行性疾病。

[0003] 由吉利德研发的瑞德西韦(remdesivir)这一小分子广谱抗病毒药物,作为治疗COVID-19的第一个药物于2020.10月正式批准上市;而默克的Molnupiravir、辉瑞的Paxlovid于2021年11月先后上市。据报道,Paxlovid可将轻度或中度COVID-19患者的住院或死亡风险降低约89%,引起了业内的高度关注。

[0004] Paxlovid为奈玛特韦薄膜包衣速释片和利托那韦片组合包装的复方制剂,其中利托那韦是HIV-1蛋白酶抑制药,有助于减缓奈玛特韦代谢或分解,二者联用使玛特韦增强10倍抗病毒活性。推荐剂量为奈玛特韦300mg(150mg×2片)联用利托那韦100mg(100mg×1片),每12h1次口服给药,连续服用5d。但Paxlovid要求两种药同时服用,患者服药困难且容易出现漏服、错服而影响药效。为此,申请号202210200071.0的中国专利公开了一种用于治疗新型冠状病毒含有利托那韦微丸的复方双层片剂,所述的片剂为含有微丸的双层复方片,活性成分为利托那韦和Nirmatrelvir,该方案可增加药物携带及服用方便性,提高患者用药顺应性;但也存在初始溶出均一性较差,溶出度低等不足,导致抗病毒效果仍不够理想。

[0005] 有鉴于此,特提出本发明。

### 发明内容

[0006] 本发明解决的问题是现有奈玛特韦、利托那韦复方片中利托那韦的初始溶出度波动大且总溶出度有待提高。

[0007] 为解决上述问题,本发明提供一种奈玛特韦、利托那韦复方片,由利托那韦层和奈玛特韦层对应的物料进行双层压片制得,所述奈玛特韦层由下列原料组成:奈玛特韦280-320份、复合分散剂200-250份、填充剂60-100份、崩解剂20-50份、粘合剂10-25份、润滑剂2-3份组成,所述利托那韦层由利托那韦90-110份、填充剂30-60份、包衣材料6-10份、填充剂40-100份、润滑剂3-5份、粘合剂200-300份组成。

[0008] 优选的,所述奈玛特韦层由下列原料组成:奈玛特韦300份、复合分散剂240份、填充剂90份、崩解剂20份、粘合剂25份、润滑剂2份组成,所述利托那韦层由利托那韦100份、填充剂60份、包衣材料7份、填充剂40份、润滑剂5份、粘合剂240份组成。

[0009] 优选的,所述复合分散剂由下列重量份原料组成:弱酸3-5份、卵磷脂2-5份、聚乙烯吡咯烷酮5-12份。

- [0010] 优选的,所述弱酸为酒石酸、富马酸、硼酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯酚中的至少一种。优选的,所述弱酸为天冬氨酸、谷氨酸中的任意一种。
- [0011] 优选的,所述利托那韦层中的粘合剂为聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硅酸钙、碳酸钙、乙基纤维素、阿拉伯树胶中的至少一种。优选的,所述粘合剂由乙基纤维素1份、阿拉伯树胶1.5份组成。
- [0012] 优选的,奈玛特韦、利托那韦复方片的制备方法包括:
- [0013] S1、通过改性、包衣、总混得到奈玛特韦层的物料;
- [0014] S2、通过多孔化处理、干法制粒、总混得到利托那韦层的物料;
- [0015] S3、将利托那韦层总混后颗粒加入双层压片机1号加料口,奈玛特韦层总混后颗粒加入2号加料口,进行双层片压片;
- [0016] S4、对双层片进行包衣。
- [0017] 优选的,所述S1中改性的操作方法为:
- [0018] S11、将处方量的利托那韦溶于有机溶剂中,得到溶液A;
- [0019] S12、将处方量的填充剂、润滑剂中按照4-10g:1g加入造孔剂,得到混合物B;S13、将混合物B溶解于去离子水中,得到溶液C;将溶液C加入至溶液A中高速搅拌6-15min形成乳化液;
- [0020] S14、喷雾干燥,控制进料流量为8-14ml/min,气体流速40-60m<sup>3</sup>/h,出口温度为40-50℃得到微粒D。
- [0021] 优选的,所述微粒D的粒径 $D_{90} < 200\mu\text{m}$ 。
- [0022] 优选的,所述造孔剂为碳酸氢铵。
- [0023] 优选的,步骤S1中包衣、总混的操作方法为:
- [0024] S15、将微粒D放入流化床制粒锅,预热,物料温度达40-42℃时,喷浆,控制质量浓度为10-12%包衣液的流速为40-60g/min,得到含有利托那韦的微丸;
- [0025] S16、将微丸与填充剂、润滑剂及粘合剂混匀,即得。
- [0026] 优选的,所述步骤S2包括如下步骤:
- [0027] S21、将处方量的复合分散剂过80目筛,按照1g:30-50ml加入乙酸溶液,加热至65-75℃后,再加入处方量的奈玛特韦搅拌20-50min使其充分溶解,真空干燥并研细过80目筛,得改性中间体;
- [0028] S22、将改性中间体与填充剂、崩解剂混合均匀,进行干法制粒,制粒后18目筛网整粒;
- [0029] S23、将干法制粒后颗粒与外加粘合剂、润滑剂混合均匀,即得。
- [0030] 相对于现有技术,本发明所述奈玛特韦、利托那韦复方片及制备方法具有下述有益效果:1)加入造孔剂对利托那韦进行多孔化处理并包衣,通过包衣材料、用量以及粘合剂来控制溶出速度,降低利托那韦自身溶解度低对初始溶出度的不利影响,同时控制微粒的粒径来进一步降低初始溶出度的波动,从而确保口服固体制剂起效时间、药效稳定;2)通过加入特定组合的非亲水性粘合剂能够降低对利托那韦的吸附,主药回收率高、药效佳;3)通过加入分散剂是奈玛特韦始终处于无定型状态,有利于溶出;同时通过加入弱酸尤其是酸性氨基酸能够进一步改善复方片中奈玛特韦的稳定性。

### 具体实施方式

[0031] 下面通过具体实施例对本发明进行说明,以使本发明技术方案更易于理解、掌握,但本发明并不局限于此。下述实施例中所述实验方法,如无特殊说明,均为常规方法;所述设备、试剂和材料,如无特殊说明,均可从商业途径获得。本发明中各实施例的技术特征在没有相互冲突的前提下,均可进行相应组合。

[0032] 溶出均一性用于考察产品溶出速度和程度的变异情况。控制溶出均一性有助于减小不同产品的溶出速度和程度的差异,从而减小制剂因素导致的药物吸收速度的变化,对于保障口服固体制剂起效时间稳定有重要意义;部分辅料与主药存在相互作用,如对主药产生吸附作用而导致溶出不完全,进而影响药效。申请人基于上述问题提出如下方案:

[0033] 实施例1

[0034] 利托那韦层:

制备工序	性质	原辅料	每片含量 mg
多孔微粒	活性成分	利托那韦	100.0
	填充剂	乳糖	40.0
包衣	-	聚乙烯吡咯烷酮	8.0
总混	填充剂	预胶化淀粉	50
	润滑剂	滑石粉	4
	粘合剂	乙基纤维素	250.0

[0036]	总重	457
--------	----	-----

[0037] 其制备方法为:

[0038] 1) 将处方量的利托那韦按照1g:50ml溶解于乙酸丁酯中,得到溶液A;将处方量的乳糖按12g:1g加入碳酸氢铵得到混合物B,将混合物B按照1g:10ml溶解于去离子水中,得到溶液C;将溶液C加入至溶液A中并以12000rpm高速搅拌4min;将获得的乳化液进行喷雾干燥得到微粒D,进料流量为12ml/min,气体流速55m<sup>3</sup>/h,出口温度为42℃,控制微粒D的平均粒径 $D_{90} = 195\mu\text{m}$ 。

[0039] 2) 配制浓度18%的包衣液,将微粒D放入流化床制粒锅,预热,物料温度达40℃时,喷浆,控制物料温度约为40℃,包衣液流速为40g/min,得到含有利托那韦的微丸。

[0040] 3) 将微丸与预胶化淀粉、滑石粉、乙基纤维素在混合机中混合均匀,即得总混后颗粒。

[0041] 奈玛特韦层:

制备工序	性质	原辅料	每片含量 mg
[0042] 改性	活性成分	奈玛特韦	300
	改性物质	复合分散剂	220
干法制粒	填充剂	微晶纤维素	80
	崩解剂	交联羧甲基纤维素钠	40
总混	粘合剂	甲基纤维素	11.5
	润滑剂	胶态二氧化硅	2.4
总重			643.9

[0043] 其制备方法为：

[0044] 1) 将处方量的奈玛特韦和复合分散剂过90目筛后，其中复合分散剂由重量比为4:2:5的天冬氨酸、卵磷脂和聚乙烯吡咯烷酮组成，按照1g:60ml加入二甲基亚砷溶液，加热至70℃后再加入处方量的奈玛特韦搅拌40min使其充分溶解，然后在50℃下真空干燥48h，研细过80目筛，得改性中间体；

[0045] 2) 将改性中间体与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀后，进行干法制粒，制粒后18目筛网整粒；

[0046] 3) 将干法制粒后颗粒与外加交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁混合均匀，即得总混后颗粒。

[0047] 双层片制备工艺：

[0048] 1) 将利托那韦层总混后颗粒加入双层压片机1号加料口，奈玛特韦层总混后颗粒加入2号加料口，进行双层片压片；

[0049] 2) 用醋酸纤维素酞酸酯(CAP)配制浓度12%的包衣液，将双层片素片放入包衣锅，预热，片床温度达40℃时，喷浆，得到复方双层包衣的片剂。

[0050] 实施例2

[0051] 利托那韦层：

制备工序	性质	原辅料	每片含量 mg
多孔微粒	活性成分	利托那韦	100.0
	填充剂	预胶化淀粉	60.0
[0052] 包衣	-	羟丙基纤维素	7.0
总混	填充剂	微晶纤维素	40
	润滑剂	硬脂酸富马酸钠	4
	粘合剂	聚乙烯吡咯烷酮	240.0
[0053]	总重		451

[0054] 其制备方法为：

[0055] 1) 将处方量的利托那韦按照1g:40ml溶解于乙酸乙酯中,得到溶液A;将处方量的预胶化淀粉按8g:1g加入碳酸氢铵得到混合物B,将混合物B按照1g:12ml溶解于去离子水中,得到溶液C;将溶液C加入至溶液A中并以9000rpm高速搅拌6min;将获得的乳化液进行喷雾干燥得到微粒D,进料流量为10ml/min,气体流速52m<sup>3</sup>/h,出口温度为44℃,控制微粒D的平均粒径D<sub>90</sub>为180μm。

[0056] 2) 配制浓度15%的包衣液,将微粒D放入流化床制粒锅,预热,物料温度达41℃时,喷浆,控制物料温度约为41℃,包衣液流速为45g/min,得到含有利托那韦的微丸。

[0057] 4) 将微丸与微晶纤维素、硬脂酸富马酸钠、聚乙烯吡咯烷酮在混合机中混合均匀,即得总混后颗粒。

[0058] 奈玛特韦层：

制备工序	性质	原辅料	每片含量 mg
改性	活性成分	奈玛特韦	300
	改性物质	复合分散剂	240
[0059] 干法制粒	填充剂	羧甲基纤维素钙	90
	崩解剂	交联聚乙烯吡咯烷酮	20
总混	粘合剂	羟丙甲纤维素	25
	润滑剂	硬脂富马酸钠	2
总重			643.9

[0060] 其制备方法为：

[0061] 1) 将处方量的复合分散剂过90目筛后,其中复合分散剂由重量比为5:2:9的谷氨

酸、卵磷脂和聚乙烯吡咯烷酮组成,按照1g:50ml加入乙酸溶液,加热至72℃后,再加入处方量的奈玛特韦搅拌30min使其充分溶解,然后在48℃下真空干燥45h,研细过80目筛,得改性中间体;

[0062] 4) 将改性中间体与羧甲基纤维素钙、交联聚乙烯吡咯烷酮混合均匀后,进行干法制粒,制粒后18目筛网整粒;

[0063] 5) 将干法制粒后颗粒与外加羟丙甲纤维素、硬脂富马酸钠混合均匀,即得总混后颗粒。

[0064] 双层片制备工艺:

[0065] 1) 将利托那韦层总混后颗粒加入双层压片机1号加料口,奈玛特韦层总混后颗粒加入2号加料口,进行双层片压片;

[0066] 2) 用羟丙甲纤维素酞酸酯 (HPMCP) 配制浓度12%的包衣液,将双层片素片放入包衣锅,预热,片床温度达40℃时,喷浆,得到复方双层包衣的片剂。

[0067] 实施例3

[0068] 利托那韦层:

制备工序	性质	原辅料	每片含量 mg
[0069] 多孔微粒	活性成分	利托那韦	100.0
	填充剂	山梨糖醇	60.0
	润滑剂	聚乙二醇	3
包衣	-	羟丙甲纤维素	7.0
总混	填充剂	乳糖醇	40
	润滑剂	聚乙二醇	2
[0070]	粘合剂	阿拉伯树脂	144
		乙基纤维素	96
	总重		

[0071] 其制备方法为:

[0072] 1) 将处方量的利托那韦按照1g:40ml溶解于乙酸乙酯中,得到溶液A;将处方量的山梨糖醇及润滑剂的总重按6g:1g加入碳酸氢铵得到混合物B,将混合物B按照1g:8ml溶解于去离子水中,得到溶液C;将溶液C加入至溶液A中并以10000rpm高速搅拌8min;将获得的乳化液进行喷雾干燥得到微粒D,进料流量为9ml/min,气体流速50m<sup>3</sup>/h,出口温度为42℃,控制微粒D的平均粒径D<sub>90</sub>为200μm。

[0073] 2) 配制浓度12%的包衣液,将微粒D放入流化床制粒锅,预热,物料温度达41℃时,喷浆,控制物料温度约为41℃,包衣液流速为48g/min,得到含有利托那韦的微丸。

[0074] 5) 将微丸与乳糖醇、阿拉伯树胶、乙基纤维素及剩余聚乙二醇在混合机中混合均匀,即得总混后颗粒。

[0075] 奈玛特韦层:

制备工序	性质	原辅料	每片含量 mg
改性	活性成分	奈玛特韦	300
	改性物质	复合分散剂	240
干法制粒	填充剂	预胶化淀粉	90
	崩解剂	低取代羟丙纤维素	20
总混	粘合剂	聚维酮 K30	25
	润滑剂	硬脂酸镁	2
总重			643.9

[0078] 其制备方法为:

[0079] 1) 将处方量的复合分散剂过90目筛后,其中复合分散剂由重量比为3:5:12的谷氨酸、卵磷脂和聚乙烯吡咯烷酮组成,按照1g:30ml加入乙酸溶液,加热至72℃后,再加入处方量的奈玛特韦搅拌30min使其充分溶解,然后在48℃下真空干燥45h,研细过80目筛,得改性中间体;

[0080] 2) 将改性中间体与预胶化淀粉、低取代羟丙纤维素混合均匀后,进行干法制粒,制粒后18目筛网整粒;

[0081] 3) 将干法制粒后颗粒与外加聚维酮K30、硬脂酸镁混合均匀,即得总混后颗粒。

[0082] 双层片制备工艺:

[0083] 1) 将利托那韦层总混后颗粒加入双层压片机1号加料口,奈玛特韦层总混后颗粒加入2号加料口,进行双层片压片;

[0084] 2) 用羟丙基纤维素(HPC)配制浓度12%的包衣液,将双层片素片放入包衣锅,预热,片床温度达40℃时,喷浆,得到复方双层包衣的片剂。

[0085] 对比例1

[0086] 采用公开号CN114668737A中实施例1的方法制备的复方双层片。

[0087] 对比例2

[0088] 采用实施例1的工艺方法制备利托那韦片层总混物料,唯一区别在于:步骤1)中不加入碳酸氢铵。

[0089] 对比例3

[0090] 采用实施例1的工艺方法制备利托那韦片层总混物料,唯一区别在于:步骤1)中微粒D的粒径 $D_{90}$ 为400 $\mu\text{m}$ 。

[0091] 实验例1不同粘合剂对利托那韦吸附率的影响

[0092] 分别取表1所列粘合剂,按照实施例1方法制备奈玛特韦层总混物料并作为待测样

品；精密称取适量待测样品，置50ml量瓶中，用pH6.8水溶解60min；稀释至刻度，摇匀、滤过，采用高效液相色谱法测定，按外标法以峰面积计算，得到利托那韦含量，每组设置三个平行取平均值。

[0093] 表1不同粘合剂对利托那韦吸附率的影响

种类	主药回收率	种类	主药回收率
聚维酮	92.7%	乙基纤维素：羟丙基纤维素=1:1	93.7%
羟丙基纤维素	93.3%	乙基纤维素：羟丙基甲基纤维素=1:1	92.5%
羟丙基甲基纤维素	91.4%	乙基纤维素：硅酸钙=1:1	91.6%
[0094] 硅酸钙	90.7%	乙基纤维素：碳酸钙=1:1	89.7%
碳酸钙	86.9%	乙基纤维素：阿拉伯树胶=1:1	96.6%
乙基纤维素	93.4%	乙基纤维素：阿拉伯树胶=1:0.5	94.4%
阿拉伯树胶	94.8%	乙基纤维素：阿拉伯树胶=1:1.5	98.3%
乙基纤维素：聚维酮=1:1	94.1%	乙基纤维素：阿拉伯树胶=1:2	95.9%

[0095] 由表1可知，当非亲水性粘合剂如聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、碳酸钙用于制备奈玛特韦层时，利托那韦的回收率均低于93.5%；而非亲水性粘合剂乙基纤维素、阿拉伯树胶用于制备利托那韦层时，利托那韦的回收率分别为93.4%、94.8%；当二者按1:1.5配比时，奈玛特韦的回收率为98.3%，明显高于其它组。通过数据分析，亲水性粘合剂对主药有一定的吸附作用，回收率达不到要求，而使用非亲水性粘合剂且特定比例进行组合时能够有效避免对主药的吸附，活性成分回收率高，药效佳。

[0096] 实验例2奈玛特韦强制分解试验

[0097] 准确称取奈玛特韦(纯度96.3%)100mg并放入到体积为200mL的烧瓶中，在该烧瓶中添加蒸馏水100mL之后使其溶解。按照表2加入5ml的pH调节剂或蒸馏水，在75℃烘箱中放置2小时使其进行反应，之后调pH至中性，紫外线检测主药含量。

[0098] 表2 pH调节剂对奈玛特韦稳定性的影响

组别	添加剂	主药含量%
1组	蒸馏水	92.1%
2组	0.1N HCl	93.6%
3组	0.001N HCl	98.9%
4组	0.1N NaOH	75.4%
5组	0.001N NaOH	86.7%

[0100] 由表2可知，奈玛特韦在酸性条件下比较稳定，在中性至碱性的pH条件下不稳定而

分解。即可确认奈玛特韦在弱酸性的pH条件下最稳定。

[0101] 在此基础上,按下表的弱酸制备复合分散剂,并按照实施例1的方法制备奈玛特韦层,在60℃/75%RH环境下放置10天测定奈玛特韦的含量,同时以辉瑞PAXLOVID的奈玛特韦片作为对照,每组设置三个平行取平均值,结果见表3。

[0102] 表3不同弱酸对奈玛特韦稳定性的影响

种类	主药含量%	种类	主药含量%
酒石酸	97.6	硼酸	98.2
富马酸	96.9	天冬氨酸	98.9
苯酚	97.3	谷氨酸	99.0
对照	95.6	-	-

[0104] 由表3可知,谷氨酸和天冬氨酸作为弱酸能够进一步为提高奈玛特韦的稳定性;其可能原因是:作为酸性氨基酸的谷氨酸、天冬氨酸,其含有的羧基能够为活性成分提供弱酸性环境;同时其含有的氨基能够对奈玛特韦这一胺类物质形成保护,进一步改善其稳定性。

[0105] 实验例3初始溶出度检测

[0106] 分别取实施例1、对比例1、2的利托那韦层混料进行压片及市售PAXLOVID的利托那韦片,根据溶出度测定法(中国药典2010年版二部附录X C第二法),以0.06mol/L聚氧乙烯10十二烷基醚溶液(取聚氧乙烯10十二烷基醚37.54g至900ml水中,加热,搅拌至溶解完全后,放冷至室温,加水至1000ml)900ml为溶出介质,控制转速为75rpm;经15min、30min、60min、120min时,取溶液适量,0.45μm滤膜滤过,采用高效液相色谱法测定溶出度,每组设置5个平行求平均值,结果见表4。

[0107] 表4不同试样的溶出度检测

样品来源	测定数据	取样时间			
		10min	30min	60min	120min
实施例 1	溶出量%	23.1	49.7	79.3	94.3
	RSD%	6.4	5.9	4.4	4.0
对比例 1	溶出量%	19.4	51.1	78.2	94.2
	RSD%	16.9	6.2	4.6	4.7
对比例 2	溶出量%	15.7	41.9	72.4	91.1
	RSD%	14.8	12.5	7.7	5.2
对比例 3	溶出量%	21.9	48.5	79.1	94.9
	RSD%	11.6	8.7	6.9	4.6

[0109]	市售 PAXLOVID	溶出量%	22.3	49.7	78.9	93.8
		RSD%	16.1	9.9	4.1	3.1

[0110] 由如表4可知,相对于对比例1及PAXLOVID,本申请实施例1制备的利托那韦片层的初始溶出度具有良好的均一性。一方面,本申请通过加入碳酸氢铵,在喷雾干燥过程中碳酸氢铵受热分解以形成多孔结构,降低利托那韦自身溶解度低对溶出的影响;之后对多孔结构进行包覆处理,通过包覆材料、厚度以及粘合剂的用量来控制初始溶出度的相对标准偏差,见对比例2;相比于对比例3,通过控制预处理后的粒径 $D_{90} < 200\mu\text{m}$ ,能够进一步降低初始溶出度的波动。

[0111] 稳定性分析

[0112] 取实施例1-3、对比例1制备的奈玛特韦、利托那韦双层片以及辉瑞的PAXLOVID,置于 $60^{\circ}\text{C}$ ,75%的湿度条件下存放30天进行加速试验,在第0、30天月对样品的有关物质进行测定,结果见表5。

[0113] 表5不同时间杂质测定结果

样品来源		总杂%	
		第0天	第30天
[0114] 实施例 1	奈玛特韦层	0.31	0.33
	利托那韦层	0.44	0.92
实施例 2	奈玛特韦层	0.30	0.31
	利托那韦层	0.43	0.94
实施例 3	奈玛特韦层	0.31	0.37
	利托那韦层	0.45	0.89
对比例 1	奈玛特韦层	0.29	0.53
[0115] 市售 PAXLOVID	利托那韦层	0.43	0.96
	奈玛特韦片	0.31	0.87
	利托那韦片	0.63	1.03

[0116] 由表5可知,相对于对比例1、市售PAXLOVID,本申请制备的双层片中奈玛特韦层通过对奈玛特韦进行改性使其具有良好的稳定性。具体的,本申请通过加入酸性氨基酸、卵磷脂和聚乙烯吡咯烷酮组成的改性剂,能够使脂溶性的奈玛特韦以无定型态分散其中,形成均匀分散物;同时加入的卵磷脂能够有效抑制奈玛特韦粒子的聚集趋势,使其保持在比

表面积大的无定型态,确保其溶出度可控且与对照品保持一致;同时通过加入酸性氨基酸以提高其稳定性,有效保证药物能够长期存储。

[0117] 虽然本发明披露如上,但本发明并非限于此。任何本领域技术人员,在不脱离本发明的精神和范围内,均可作各种更动与修改,因此本发明的保护范围应当以权利要求所限定的范围为准。