

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191373** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.12.27

(22) Дата подачи заявки
2019.12.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/427* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) 2018-234691

(32) 2018.12.14

(33) JP

(86) PCT/JP2019/049013

(87) WO 2020/122241 2020.06.18

(71) Заявитель:
ФУДЖИФИЛМ КОРПОРАЙШН (JP)

(72) Изобретатель:
Кано Ацуси, Тойонага Со (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены фармацевтическая композиция, содержащая аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы, и ламивудин; и способ получения фармацевтической композиции.

A1

202191373

202191373

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567807EA/55

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции и способу ее получения.

2. Уровень техники

[0002] На рынке имеется множество фармацевтических композиций, содержащих несколько активных ингредиентов (также называемых, как комбинированные лекарственные средства или составные лекарственные средства), которые обладают эффективностью и благоприятствуют соблюдению пациентом режима лечения, что предположительно обусловлено объединением множества фармацевтически активных ингредиентов (ниже в настоящем изобретении, также просто называемых "активными ингредиентами").

[0003] Множество активных ингредиентов объединяют даже в случае активных ингредиентов, применимых, как перорально вводимое противовирусное средство, в особенности терапевтическое средство для борьбы с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ниже в настоящем изобретении, обозначаемой, как HIV), гепатитом С и т. п.

Например, комбинация разных антиретровирусных лекарственных средств была предложена в виде комбинации множества активных ингредиентов, описанных выше. Примеры антиретровирусных лекарственных средств включают ингибитор протеазы, такой как лопинавир или ритонавир, и ингибитор обратной транскриптазы, такой как ламивудин (см. JP2015-519326A, JP2013-523870A, JP2013-526495A и JP2015-078193A).

[0004] Кроме того, в последние годы стала известна аморфная твердая дисперсия, как средство улучшения всасывания в организме плохо растворимого в воде активного ингредиента. Указанные выше лопинавир и ритонавир включены в число плохо растворимых в воде активных ингредиентов.

[0005] Аморфная твердая дисперсия, содержащаяся в фармацевтической композиции, например, обладает формой, в которой активный ингредиент диспергирован в твердом носителе, включающем растворимый в воде полимер в молекулярном состоянии (т.е. в аморфном состоянии). Считается, что фармацевтическая композиция, включающая аморфную твердую дисперсию, обладает увеличенной растворимостью, поскольку активный ингредиент находится в аморфном состоянии даже в случае, когда он представляет собой активный ингредиент, который плохо растворим в воде и также дополнительно обладает улучшенной растворимостью при растворении растворимого в воде полимера.

[0006] В US2014/0234415A1 раскрыта таблетка, включающая первый слой и второй слой, где первый слой содержит прессованные твердые диспергированные частицы, содержащие ритонавир и лопинавир в твердой дисперсии, содержащей гидрофильный

полимер и поверхностно-активное вещество, частицы твердой дисперсии обладают средним диаметром, равным 200 мкм или менее, и второй слой содержит другое терапевтическое средство. Сополимер N-винилпирролидон/винилацетат и т. п. используют, как гидрофильный полимер.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] При разработке фармацевтической композиции, содержащей множество активных ингредиентов (комбинированное лекарственное средство), желательно, чтобы обеспечивалась стабильность каждого активного ингредиента и характеристики его растворения были сходны со случаем, когда каждый активный ингредиент используют в качестве одиночного лекарственного средства. Кроме того, в случае, когда используют плохо растворимый в воде активный ингредиент, для улучшения характеристик растворения активного ингредиента аморфную твердую дисперсию готовят путем объединения плохо растворимого в воде активного ингредиента и растворимого в воде полимера.

[0008] Поскольку лопинавир и ритонавир представляют собой плохо растворимые в воде активные ингредиенты, эти лекарственные средства являются плохо растворимыми в содержащих воду растворителях, таких как жидкости организма (например, желудочный сок). Поэтому в случае, когда лопинавир и ритонавир содержатся в качестве активных ингредиентов в фармацевтической композиции, с точки зрения улучшения характеристик растворения активного ингредиента эффективно включать и лопинавир, и ритонавир в виде аморфного вещества в аморфную твердую дисперсию.

[0009] Однако по данным исследований авторов настоящего изобретения установлено, что фармацевтическая композиция, включающая аморфную твердую дисперсию, содержащую лопинавир и ритонавир в зависимости от полимера, содержащегося в качестве носителя, происходит разрыхление (в частности, распывание, расплавление) аморфной твердой дисперсии вследствие влияния окружающей среды, например, влажности или тепла, в случае, когда композиция стареет. Разрыхление аморфной твердой дисперсии не только ухудшает внешний вид фармацевтической композиции, но и ухудшает растворение лопинавира и ритонавира, полученных путем приготовления в виде аморфной твердой дисперсии.

[0010] Кроме того, в фармацевтической композиции, в которой используют лопинавир и ритонавир, с точки зрения терапевтических требований и т. п. необходимо совместно использовать ламивудин, который является типом ингибитора обратной транскриптазы.

В случае, когда ламивудин используют в комбинации, описанной выше, не только в случае, когда ламивудин включают в аморфную твердую дисперсию; но и в случае, когда ламивудин отдельно включают в аморфную твердую дисперсию, разрыхление (в частности, распывание, расплавление) аморфной твердой дисперсии с течением времени также влияет на ламивудин, что также приводит к ухудшению растворения ламивудина. Совершенно очевидно, что ухудшение растворения активного ингредиента не приводит к

ожидаемому воздействию фармацевтической композиции даже в случае, когда сохраняется структура самого соединения-активного ингредиента.

[0011] По данным исследований авторов настоящего изобретения установлено, что для аморфной твердой дисперсии применение растворимого в воде полимера, такого как сополимер N-винилпирролидон/винилацетат (также называемого, как PVPVA или коповидон) или сополимер аминоалкилакрилата, ее разрыхление с течением времени становится особенно выраженным.

[0012] Задачей одного варианта осуществления настоящего изобретения является получение фармацевтической композиции, содержащей лопинавир, ритонавир и ламивудин, которая характеризуется превосходной стабильностью во времени и превосходной стабильностью ламивудина.

Задачей другого варианта осуществления настоящего изобретения является разработка способа получения фармацевтической композиции, который способен дать фармацевтическую композицию, содержащую лопинавир, ритонавир и ламивудин, которая характеризуется превосходной стабильностью во времени и превосходной стабильностью ламивудина.

[0013] Средства решения указанных выше задач включают следующие объекты.

<1> Фармацевтическая композиция, включающая:

аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы; и ламивудин.

<2> Фармацевтическая композиция по параграфу <1>, в которой содержание полимера на основе целлюлозы равно от 10 мас.част. до 1000 мас.част. в пересчете на 100 мас.част. суммарной массы лопинавира и ритонавира.

<3> Фармацевтическая композиция по параграфу <1> или <2>, в которой полимер на основе целлюлозы представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы и карбоксиметилэтилцеллюлоза.

<4> Фармацевтическая композиция по любому из параграфов <1> - <3>, в которой полимер на основе целлюлозы включает по меньшей мере два, выбранных из группы, состоящей из следующих: гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы и карбоксиметилэтилцеллюлоза.

<5> Фармацевтическая композиция по любому из параграфов <1> - <4>, в которой полимер на основе целлюлозы, содержащийся в аморфной твердой дисперсии, включает рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и кислый полимер на основе целлюлозы и отношение содержания кислого полимера на основе целлюлозы к общему содержанию рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы и кислого полимера на основе целлюлозы составляет от 10 мас.% до 75 мас.%.

<6> Фармацевтическая композиция по любому из параграфов <1> - <5>, где фармацевтическая композиция является таблеткой.

<7> Фармацевтическая композиция по параграфу <6>, где таблетка является многослойной таблеткой, содержащей первый слой, содержащий аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы, и второй слой, содержащий ламивудин.

<8> Способ получения фармацевтической композиции, включающий:

стадию А получения аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы; и

стадию В получения фармацевтической композиции с использованием аморфной твердой дисперсии и ламивудина.

<9> Способ получения фармацевтической композиции по параграфу <8>, в котором стадия А включает стадию приготовления раствора, содержащего лопинавир, ритонавир, полимер на основе целлюлозы и растворитель, и стадию распылительной сушки раствора с получением аморфной твердой дисперсии.

<10> Способ получения фармацевтической композиции по параграфу <8> или <9>, в котором стадия В включает стадию получения гранулированного продукта, гранулированного с использованием аморфной твердой дисперсии.

<11> Способ получения фармацевтической композиции по параграфу <10>, в котором гранулирование является сухим гранулированием.

<12> Способ получения фармацевтической композиции по любому из параграфов <8> - <11>, в котором стадия В включает стадию прессования таблетлируемого порошка, содержащего аморфную твердую дисперсию и ламивудин, с образованием таблетки.

<13> Способ получения фармацевтической композиции по параграфу <12>, дополнительно включающий:

получение таблетлируемого порошка А, содержащего аморфную твердую дисперсию и ламивудин, в качестве таблетлируемого порошка; и

прессование таблетлируемого порошка А с образованием таблетки.

<14> Способ получения фармацевтической композиции по параграфу <12>, дополнительно включающий:

получение таблетлируемого порошка В1, содержащего аморфную твердую дисперсию и таблетлируемого порошка В2, содержащего ламивудин, в качестве таблетлируемого порошка; и

прессование таблетлируемого порошка В1 с образованием первого слоя и прессование таблетлируемого порошка В2 с образованием второго слоя.

[0014] Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей лопинавир, ритонавир, и ламивудин, которая характеризуется превосходной стабильностью во времени и превосходной стабильностью ламивудина.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения разработан способ получения фармацевтической композиции который способен дать фармацевтическую композицию, содержащую лопинавир, ритонавир и ламивудин,

которая характеризуется превосходной стабильностью во времени и превосходной стабильностью ламивудина.

ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0015] Ниже в настоящем изобретении фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, и способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, описаны со ссылкой на конкретные примеры. Однако настоящее изобретение не ограничивается следующими вариантами осуществления и его можно провести с подходящими изменениями без отклонения от его сущности и объема.

[0016] В настоящем изобретении любой числовой диапазон, описанный с использованием термина "до", означает диапазон, включающий числовые значения, приведенные до или после "до", как минимальное значение и максимальное значение соответственно.

В любом числовом диапазоне, описанном в настоящем изобретении ступенчатым образом, верхнее предельное значение или нижнее предельное значение, указанное для некоторого числового диапазона, можно заменить на верхнее предельное значение или нижнее предельное значение другого числового диапазона, описанного ступенчатым образом. Кроме того, в любом числовом диапазоне, описанном в настоящем изобретении, верхнее предельное значение или нижнее предельное значение, указанное для некоторого числового диапазона, можно заменить на значения, приведенные в примерах.

В настоящем изобретении комбинация двух или большего количества предпочтительных объектов является более предпочтительным объектом.

В настоящем изобретении в случае, когда содержится множество веществ, соответствующих каждому ингредиенту, количество каждого ингредиента означает полное количество множества веществ, если не указано иное.

[0017] Термин "стадия" в настоящем изобретении включает не только независимую стадию, но и включает стадию, которую нельзя четко отличить от других стадии, но которая все же обеспечивает желательный эффект стадии.

[0018] <Фармацевтическая композиция>

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы, и ламивудин.

[0019] Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, характеризуется превосходной стабильностью во времени и превосходной стабильностью ламивудина, поскольку содержит аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы, и ламивудин.

Термин "стабильность ламивудина" в настоящем изобретении означает, что разложение ламивудина подавлено и характеристики его растворения сохраняются даже в случае, когда фармацевтическая композиция состаривается.

[0020] Таким образом, включение аморфных лопинавира и ритонавира и полимеров на основе целлюлозы делает возможным для аморфной твердой дисперсии в настоящем изобретении проявление эффекта подавления нежелательного разрыхления (в частности, эффекта подавления расплывания или расплавления) аморфной твердой дисперсии, который не проявляется для аморфной твердой дисперсией, содержащейся в обычной фармацевтической композиции. Поэтому фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, характеризуется превосходной стабильностью во времени при воздействии тепла и/или влажности и превосходными характеристиками растворения ламивудина, использующегося в комбинации. Поэтому считается, что фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает хорошими характеристиками всасывания всех активных ингредиентов лопинавира, ритонавира и ламивудина в организме и после этого можно ожидать быстрого развития лекарственной эффективности этих активных ингредиентов в организме.

[0021] С другой стороны, например, в US2014/0234415A1 (см. Примеры) раскрыта таблетка, содержащая твердые дисперсные частицы, включающие лопинавир и ритонавир, и коповидон. Однако считается, что коповидон, который представляет собой растворимый в воде полимер, легко поглощает влагу и его твердые дисперсные частицы со временем расплываются во влажной среде и твердые дисперсные частицы в конечном счете разрыхляются. Кроме того, в US2014/0234415A1 раскрыта таблетка, включающая первый слой, содержащий твердые дисперсные частицы, включающие лопинавир и ритонавир, и коповидон, и второй слой, содержащий ламивудин. Однако считается, что в случае, когда твердые дисперсные частицы, содержащиеся в первом слое, разрыхляются, эффект разрыхления распространяется на второй слой и поэтому растворимость ламивудина также уменьшается.

Кроме того, в JP2015-519326A, JP2013-523870A, JP2013-526495A и JP2015-078193A раскрыто множество композиций, включающих лопинавир и ритонавир в качестве возможного активного ингредиента. Однако ни одна композиция не предназначена для совместного применения лопинавира, ритонавира и ламивудина.

[0022] Ниже в настоящем изобретении подробно описаны отдельные ингредиенты в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

Ниже лопинавир, ритонавир и ламивудин могут совместно называться активными ингредиентами.

[0023] [Аморфная твердая дисперсия]

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы (ниже в настоящем изобретении, просто называемая, как "аморфная твердая дисперсия").

[0024] [Лопинавир и ритонавир]

Аморфная твердая дисперсия в настоящем изобретении включает аморфные лопинавир и ритонавир.

Лопинавир и ритонавир оба известны, как ингибиторы протеаза, обладающие противовирусным воздействием.

Лопинавир является соединением формулы (2S)-N-[(2S,4S,5S)-5-[2-(2,6-диметилфенокси)ацетамид]-4-гидрокси-1,6-дифенил-2-ил]-3-метил 1-2-(2-оксо-1,3-диазинан-1-ил)бутанамид.

Ритонавир является соединением формулы 1,3-тиазол-5-илметил N-[(2S,3S,5S)-3-гидрокси-5-[(2S)-3-метил-2-[[метил{2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}]карбамоил]амид]бутанамид]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат.

И лопинавир, и ритонавир в настоящем изобретении включают форму соли.

[0025] И лопинавир, и ритонавир известны, как фармацевтически активные ингредиенты (т. е. активные фармацевтические ингредиенты), которые плохо растворимы в воде.

В настоящем изобретении выражение "плохо растворим в воде" в отношении фармацевтически активного ингредиента означает, что растворимость фармацевтически активного ингредиента в воде при 20°C равна 0,1 мг/мл или менее.

[0026] Лопинавир и ритонавир можно получить синтетически или можно получить в виде имеющихся в продаже продуктов. Например, лопинавир можно синтезировать по методике, описанной в US5914332A, и ритонавир можно синтезировать по методике, описанной в US5541206A и US5648497A. (Положения, описанные в US5914332A, US5541206A и US5648497A, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.) Кроме того, имеющийся в продаже продукт лопинавира можно приобрести, например, у фирмы Sigma-Aldrich Co. LLC., и имеющийся в продаже продукт ритонавира можно приобрести, например, у фирмы Sigma-Aldrich Co. LLC.

[0027] Лопинавир и ритонавир оба включают в аморфную твердую дисперсию в виде аморфных веществ.

Тот факт, что лопинавир и ритонавир являются аморфными веществами, подтверждается наличием гало без появления чистых пиков, обусловленных кристаллами лопинавира и ритонавира в фармацевтической композиции при исследовании с помощью порошковой рентгенографии (PXRD).

[0028] Точнее, поскольку фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, также включает ингредиенты, не являющиеся лопинавиром и ритонавиром, наличие аморфных лопинавира и ритонавира подтверждается наличием пиков ингредиентов, не являющихся лопинавиром и ритонавиром, заранее включенных в фармацевтическую композицию, вычитанием пиков ингредиентов, не являющихся лопинавиром и ритонавиром, из пиков всей фармацевтической композиции с последующим подтверждением появления гало без появления чистых пиков кристаллов лопинавира и ритонавира в фармацевтической композиции.

[0029] Методика включения лопинавира и ритонавира в виде аморфных веществ в аморфную твердую дисперсию подробно описана ниже в способе получения фармацевтической композиции.

[0030] Содержание лопинавира и ритонавира в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно надлежащим образом задать для лопинавира и ритонавира в фармацевтически приемлемом диапазоне в соответствии с назначением лечения, предупреждения и т. п.

В одном примере содержание лопинавира предпочтительно задают в диапазоне от 10 мг до 800 мг (предпочтительно от 50 мг до 400 мг), что является содержанием в одной дозе фармацевтической композиции; и содержание ритонавира предпочтительно задают в диапазоне от 2,5 мг до 200 мг (предпочтительно от 12,5 мг до 100 мг), что является содержанием в одной дозе фармацевтической композиции.

[0031] [Полимер на основе целлюлозы]

Аморфная твердая дисперсия содержит полимер на основе целлюлозы.

Полимер на основе целлюлозы является ингредиентом, который в настоящем изобретении используется в качестве по меньшей мере части твердого носителя аморфной твердой дисперсии и диспергирует аморфные лопинавир и ритонавир.

[0032] В настоящем изобретении полимер на основе целлюлозы означает полимер, содержащий в своей молекуле каркас целлюлозы.

Полимер на основе целлюлозы предпочтительно представляет собой растворимый в воде полимер на основе целлюлозы.

[0033] Полимер на основе целлюлозы в настоящем изобретении может быть рН-независимым или рН-зависимым.

В настоящем изобретении тот факт, что полимер на основе целлюлозы является рН-независимым или рН-зависимым, означает, что растворимость полимера на основе целлюлозы в водном растворителе не зависит от рН водного растворителя или зависит от рН водного растворителя соответственно.

В настоящем изобретении указание, что рН-независимый полимер на основе целлюлозы "растворяется в водном растворителе", означает, что растворимость рН-независимого полимера на основе целлюлозы после добавления к воде при 20°C и перемешивании равна 1 мг/мл или более.

рН-независимый полимер на основе целлюлозы, обладающий указанной выше растворимостью, ниже в настоящем изобретении также называется, как рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы.

[0034] Примеры полимера на основе целлюлозы включают алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза (МС) и этилцеллюлоза (ЕС); гидроксикалкилцеллюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза (НЕС), гидроксиэтилцеллюлоза (НЕМС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС) и гидроксипропилцеллюлоза (НПС); гидроксикалкилалкилцеллюлозы, такие как гидроксиэтилметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза (НПСМ); карбоксикалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза (СМС); соли щелочных металлов карбоксикалкилцеллюлозы, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы; карбоксикалкилалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилэтилцеллюлоза (СМЕС); и разные полимеры на основе

целлюлозы, такие как сложный эфир карбоксиалкилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы (НРМСАС), ацетат-тримеллитат целлюлозы (САТ), ацетатфталат целлюлозы (ЦЕЛЛАЦЕФАТ), гидроксипропилацетатфталат целлюлозы (НРСАР), гидроксипропилметилацетатфталат целлюлозы (НРМСАР) и метилацетатфталат целлюлозы (МСАР).

В приведенных выше примерах соединения в скобках приведена аббревиатура соединения. НРМС также называется, как "гипромеллоза" и НРМСАС также называется, как "ацетат-сукцинат гипромеллозы".

[0035] Из них с точки зрения подавления разрыхления аморфной твердой дисперсии и с точки зрения улучшения растворимости лопинавира и ритонавира полимерами на основе целлюлозы предпочтительно является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы (НРМСАС) и карбоксиметилэтилцеллюлоза (СМЕС).

Один из подходящих вариантов осуществления полимера на основе целлюлозы включает по меньшей мере два, выбранных из группы, состоящей из следующих: гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы и карбоксиметилэтилцеллюлоза.

[0036] На молекулярную массу полимера на основе целлюлозы не налагаются особые ограничения.

Молекулярная масса полимера на основе целлюлозы, например, предпочтительно равна 500 или более и 500000 или менее, более предпочтительно 1000 или более и 150000 или менее и еще более предпочтительно 10000 или более и 100000 или менее.

[0037] Молекулярную массу полимера на основе целлюлозы можно определить с помощью гелепроникающей хроматографии (GPC).

Например, молекулярную массу полимера на основе целлюлозы можно определить, как значение среднемассовой молекулярной массы с использованием для сопоставления полистирола (PST) или пуллулана с помощью GPC. В случае, когда среднемассовую молекулярную массу полимера на основе целлюлозы определяют посредством такой методики, молекулярную массу можно определить с использованием для сопоставления PST в случае, когда PST растворяется в элюенте для измерения, и молекулярную массу можно определить с использованием для сопоставления пуллулана в случае, когда пуллулан растворяется в элюенте.

В случае, когда в качестве полимера на основе целлюлозы используют имеющийся в продаже продукт, приведенное в каталоге значение для имеющегося в продаже продукта, используют для молекулярной массы.

[0038] Полимер на основе целлюлозы можно получить синтетически или можно получить в виде имеющегося в продаже продукта. Примеры имеющихся в продаже продуктов полимера на основе целлюлозы приведены ниже.

Примеры имеющихся в продаже продуктов гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) включают торговые названия: ТС-5 (зарегистрированная торговая марка) Е [3 мПа·с], ТС-5 (зарегистрированная торговая марка) М [4,5 мПа·с], ТС-5 (зарегистрированная торговая марка) R [6 мПа·с], ТС-5 (зарегистрированная торговая марка) S [15 мПа·с], METOLOSE (зарегистрированная торговая марка) 60SH-50, и METOLOSE (зарегистрированная торговая марка) 90SH-100SR (все выпускает фирма Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.); метилцеллюлоза (зарегистрированная торговая марка) E5 Premium LV [HPMC 2910, 5 мПа·с, выпускает фирма Dow Chemical Company]; и торговое название: VIVAPHARM (зарегистрированная торговая марка) HPMC E5 (выпускает фирма JRS Pharma LP).

Примеры имеющихся в продаже продуктов гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы (HPMCAS) включают торговые названия: Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) LF, Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) MF, Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) HF, AQOAT (зарегистрированная торговая марка) LG, AQOAT (зарегистрированная торговая марка) MG, и AQOAT (зарегистрированная торговая марка) HG (все выпускает фирма Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

Примеры имеющихся в продаже продуктов карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС) включают торговое название: СМЕС (зарегистрированная торговая марка, выпускает фирма Freund Corporation).

Среднемассовые молекулярные массы указанных выше полимеров на основе целлюлозы (имеющиеся в продаже продукты) все находятся в диапазоне, составляющем 500 или более и 500000 или менее.

[0039] Аморфная твердая дисперсия может включать только один тип полимера на основе целлюлозы или может включать два или большее количество типов полимеров на основе целлюлозы.

[0040] Содержание полимера на основе целлюлозы предпочтительно равно от 10 мас.част. до 1000 мас.част., более предпочтительно от 50 мас.част. до 500 мас.част. и еще более предпочтительно от 100 мас.част. до 300 мас.част. в пересчете на 100 мас.част. суммарной массы лопинавира и ритонавира.

При использовании 10 мас.част. или большего количества полимера на основе целлюлозы в пересчете на 100 мас.част. суммарной массы лопинавира и ритонавира разрыхление аморфной твердой дисперсии можно подавить более эффективно и растворение лопинавира и ритонавира легко можно увеличить. Кроме того, путем использования содержание полимера на основе целлюлозы, равного 1000 мас.част. или менее в пересчете на 100 мас.част. суммарной массы лопинавира и ритонавира, становится легким приготовление таблетки, обладающей превосходной лечебной способностью, в случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является таблеткой.

[0041] Некоторый вариант осуществления фармацевтической композиции,

предлагаемой в настоящем изобретении, включает полимер на основе целлюлозы, в котором аморфная твердая дисперсия обладает кислотностью (ниже в настоящем изобретении также называющийся, как "кислый полимер на основе целлюлозы"). Кислый полимер на основе целлюлозы является вариантом осуществления рН-зависимого полимера на основе целлюлозы.

В настоящем изобретении тот факт, что полимер на основе целлюлозы обладает кислотностью, означает, что такой полимер представляет собой полимер на основе целлюлозы, обладающий значением рН, равным 6,0 или менее при 20°C в его насыщенном водном растворе и растворяется в воде в среде, близкой к нейтральной (точнее, при рН, равном от 5 до 8).

[0042] Примеры кислого полимера на основе целлюлозы включают полимеры на основе целлюлозы, такие как гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы (НРМСАС), карбоксиметилэтилцеллюлоза (СМЕС) и ацетатфталат целлюлозы (ЦЕЛЛАЦЕФАТ).

[0043] В случае, когда аморфная твердая дисперсия содержит кислый полимер на основе целлюлозы, один из подходящих вариантов осуществления фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, дополнительно включает по меньшей мере один антацид снаружи от аморфной твердой дисперсии. Подробное описание антацида приведено ниже.

[0044] В другом варианте осуществления фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы в качестве полимера на основе целлюлозы.

Примеры рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы включают метилцеллюлозу (МС), этилцеллюлозу (ЕС), гидроксипропилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НЕМС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС) и метилгидроксипропилцеллюлозу (МНЕС).

[0045] Вязкость 2 мас.% водного раствора рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы при 20°C [The Japanese Pharmacopoeia, Seventeenth Edition (первая методика определения вязкости)] равна, например, предпочтительно 100 мПа·с или менее, более предпочтительно 50 мПа·с или менее и еще более предпочтительно 25 мПа·с или менее, что важно для характеристик растворения активного ингредиента. На нижнее предельное значение вязкости не налагаются особые ограничения, но предпочтительно, например, если она равна 1 мПа·с или более. В случае, когда имеющийся в продаже продукт используют в качестве рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы, для вязкости используют приведенное в каталоге для имеющегося в продаже продукта.

[0046] В случае, когда аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает вариант осуществления, в котором

аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и кислый полимер на основе целлюлозы.

[0047] В случае, когда аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы, один из других подходящих вариантов осуществления фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, является вариантом осуществления, в котором аморфная твердая дисперсия содержит рН-зависимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и дополнительно содержит разрыхлитель, характеризующийся впитываемым при набухании количеством, равным менее 10 мл/г, и высаливающий агент, и дозированная форма фармацевтической композиции является таблеткой.

Кроме того, в случае, когда аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы, один из других подходящих вариантов осуществления фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, является вариантом осуществления, в котором аморфная твердая дисперсия содержит рН-зависимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и кислый полимер и дополнительно содержит разрыхлитель и высаливающий агент, и дозированная форма фармацевтической композиции является таблеткой.

В настоящем изобретении "кислый полимер" в настоящем изобретении используют в качестве общего названия и кислого полимера на основе целлюлозы, и другого кислого полимера, не являющегося кислым полимером на основе целлюлозы.

Подробное описание указанного выше разрыхлителя, высаливающего агента и кислого полимера приведено ниже.

[0048] Кислый полимер, использующийся в комбинации с рН-независимым растворимым в воде полимером на основе целлюлозы может представлять собой только кислый полимер на основе целлюлозы, или может представлять собой только другой кислый полимер, не являющийся кислым полимером на основе целлюлозы, или может представлять собой комбинацию кислого полимера на основе целлюлозы и другого кислого полимера. С точки зрения смешиваемости с рН-независимым растворимым в воде полимером на основе целлюлозы, кислым полимером предпочтительно является кислый полимер на основе целлюлозы.

[0049] В случае, когда аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и кислый полимер, отношение их содержаний таково, что содержание кислого полимера может составлять от более 0 мас.% до 90 мас.% или менее в пересчете на полное количество рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы и кислого полимера, и предпочтительно от 10 мас.% до 90 мас.%, более предпочтительно от 10 мас.% до 75 мас.% и еще более предпочтительно от 10 мас.% до 50 мас.%.

В случае, когда содержание кислого полимера находится в указанном выше диапазоне, эффект задержки подавления разрыхления в случае, когда фармацевтическая композиция приготовлена в виде твердого препарата, проявляется сильнее, чем в случае,

если используют только рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы. Наличие кислого полимера в указанном выше диапазоне содержания обеспечивает более значительный эффект, поскольку затрудняет подавление растворения вследствие наличия кислого полимера даже в среде с низкой буферной способностью. Условия образования среды с низкой буферной способностью включают малое количество исследуемого раствора низкую буферную способность самого исследуемого раствора.

Вариант осуществления, в котором аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и кислый полимер (предпочтительно, вариант осуществления, в котором отношение содержаний составляет от 10 мас.% до 50 мас.%), характеризуется тенденцией к дальнейшему улучшению растворения ритонавира.

[0050] [Ламивудин]

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит ламивудин.

Ламивудин является соединением, описываемым формулой 4-амино-1-[(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он, и известен, как ингибитор обратной транскриптазы, обладающий антиретровирусным воздействием.

[0051] Ламивудин можно получить синтетически или можно получить в виде имеющегося в продаже продукта. Имеющийся в продаже продукт ламивудина можно приобрести, например, у фирмы Sigma-Aldrich Co. LLC.

[0052] В фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, ламивудин можно включать в аморфную твердую дисперсию, но с точки зрения характеристик растворения и стабильности фармацевтической композиции предпочтительно, если ламивудин и аморфную твердую дисперсию включают в фармацевтическую композицию по отдельности.

Вариантом осуществления, в котором ламивудин и аморфную твердую дисперсию по отдельности включают в фармацевтическую композицию, может быть, например, вариант осуществления, в котором аморфную твердую дисперсию и ламивудин включают в одну композицию.

В случае, когда дозированная форма фармацевтической композиции является таблеткой, другим вариантом осуществления может быть, например, вариант осуществления, в котором один слой таблетки, которая является многослойной таблеткой, содержит аморфную твердую дисперсию, и другой слой содержит ламивудин, или вариант осуществления, в котором одна часть внутреннего слоя (внутреннее ядро) или наружный слой таблетки, которая является таблеткой с сухим покрытием, содержит аморфную твердую дисперсию и другая часть содержит ламивудин.

[0053] Содержание ламивудина в фармацевтической композиции можно надлежащим образом задать в соответствии с назначением лечения, предупреждения и т. п. в фармацевтически приемлемом диапазоне.

В одном примере содержание ламивудина в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для одной дозы фармацевтической композиции предпочтительно установлено в диапазоне от 10 мг до 600 мг (предпочтительно от 20 мг до 300 мг).

[0054] В случае, когда дозированная форма фармацевтической композиции является таблеткой, полное содержание активных ингредиентов (т.е. лопинавира, ритонавира и ламивудина) в одной таблетке можно установить таким, что содержание в одной дозе находится в диапазоне от 10 мг до 1300 мг для взрослого, и предпочтительно установить таким, что содержание в одной дозе находится в диапазоне от 100 мг до 650 мг.

[0055] - Другой ингибитор обратной транскриптазы -

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать другой ингибитор обратной транскриптазы, не являющийся ламивудином.

Другой ингибитор обратной транскриптазы может представлять собой, например, по меньшей мере один ингибитор обратной транскриптазы, выбранный из группы, состоящей из следующих: абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин, зидовудин и его фармацевтически приемлемая соль.

Тип другого ингибитора обратной транскриптазы и его содержание в фармацевтической композиции можно надлежащим образом выбрать в соответствии с терапевтическими требованиями.

[0056] [Другие ингредиенты]

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, при необходимости может содержать другие ингредиенты в дополнение к аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы, и ламивудин, если ее воздействие не ухудшается.

На другие ингредиенты не налагают особые ограничения, если эти ингредиенты можно использовать в качестве добавок для фармацевтических продуктов.

Примеры других ингредиентов включают другой полимер, не являющийся полимером на основе целлюлозы, поверхностно-активное вещество, антацид, разрыхлитель, высаливающий агент, инертный наполнитель, смазывающее вещество, связующее, ускоритель ожижения, антиоксидант, стабилизатор, консервант, регулятор pH, окрашивающее вещество, отдушку, подсластитель и вкусовое вещество.

Дополнительные примеры других ингредиентов включают разные соединения, описанные в параграфах [0109] - [0115] в JP2016-525579A и разные соединения, описанные в параграфе [0024] в WO2015/053227A.

[0057] [Другой полимер, не являющийся полимером на основе целлюлозы]

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может включать по меньшей мере один другой полимер, не являющийся полимером на основе целлюлозы. Другой полимер предпочтительно используют в качестве по меньшей мере части твердого носителя аморфной твердой дисперсии.

[0058] Примеры другого полимера включают полимер, который обладает кислотностью и не является полимером на основе целлюлозы (другой кислый полимер) и полимер, который обладает основностью (ниже в настоящем изобретении, называющийся, как основной полимер).

[0059] - Другой кислый полимер -

Другой кислый полимер означает полимер, который не является полимером на основе целлюлозы, обладает рН, равным 6,0 или менее при 20°C в своем насыщенном водном растворе, и растворяется в воде в среде, близкой к нейтральной (точнее, при рН, равном от 5 до 8).

С точки зрения доступности применения в качестве фармацевтической добавки и т. п. примеры другого кислого полимера включают (мет)акриловый полимер, содержащий в молекуле карбоксигруппу, и полимер на основе винила, содержащий в молекуле карбоксигруппу.

Точнее, другой кислый полимер может представлять собой, например, по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: сополимер L метакриловой кислоты, сополимер S метакриловой кислоты и поливинилацетат-фталат.

Другой кислый полимер можно получить синтетически или можно получить в виде имеющегося в продаже продукта.

[0060] - Основной полимер -

Основной полимер представляет собой полимер, который растворяется в кислой среде при рН от 1,2 до 3,5 и не растворяется в среде, близкой к нейтральной.

Примеры основного полимера включают полимеры, использующиеся в качестве растворимых в желудке агентов для нанесения покрытия. "Растворимость в желудке" означает физическую характеристику, согласно которой соединение растворяется во внутрижелудочной области с низким значением рН и не во внутрижелудочной области с нейтральной средой.

Примеры основного полимера включают сополимер аминокилметакрилата Е и поливинилацеталь диэтиламиноацетата.

Основной полимер также можно получить в виде имеющихся в продаже продуктов. Примеры имеющихся в продаже продуктов сополимера аминокилметакрилата Е включают EUDRAGIT E100 и EUDRAGIT EPO (торговое название, выпускает фирма Evonik Industries AG) и примеры имеющихся в продаже продуктов поливинилацетата диэтиламиноацетата включают АЕА (торговое название, выпускает фирма Mitsubishi Chemical Corporation).

[0061] На молекулярную массу другого полимера не налагаются особые ограничения.

Молекулярная масса другого полимера, например, предпочтительно равна 500 или более и 500000 или менее, более предпочтительно 1000 или более и 150000 или менее и еще более предпочтительно 10000 или более и 100000 или менее.

Молекулярную массу другого полимера можно определить по такой же методике,

как молекулярную массу указанного выше полимера на основе целлюлозы, и в случае, когда используют имеющийся в продаже продукт, значение, приведенное в каталоге для имеющегося в продаже продукта, можно принять в качестве молекулярной массы полимера.

[0062] [Поверхностно-активное вещество]

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может включать по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество.

Включение поверхностно-активного вещества дает возможность снизить поверхностное натяжение жидкость-твердое вещество, улучшить смачиваемость активного ингредиента, и улучшить характеристики растворения активного ингредиента.

Кроме того, поверхностно-активное вещество может повлиять на эмульгирование растворенного активного ингредиента и можно ожидать, что оно предотвратит осаждение активного ингредиента в жидкостях, таких как желудочный сок и кишечный сок в пищеварительном тракте.

[0063] Фармацевтически приемлемое неионогенное поверхностно-активное вещество предпочтительно использовать в качестве фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества.

Поверхностно-активное вещество может повлиять на эмульгирование растворенного активного ингредиента и можно ожидать, что оно предотвратит осаждение активного ингредиента в жидкостях, таких как желудочный сок и кишечный сок в пищеварительном тракте.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой любое фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество и, например, является подходящим фармацевтически приемлемое неионогенное поверхностно-активное вещество.

[0064] Примеры поверхностно-активного вещества включают алкиловый эфир полиоксиэтилена, такой как лауриловый эфир полиоксиэтилена (3), цетиловый эфир полиоксиэтилена (5), стеариловый эфир полиоксиэтилена (2) или стеариловый эфир полиоксиэтилен (5); алкилариловый эфир полиоксиэтилена, такой как нонилфениловый эфир полиоксиэтилена (2), нонилфениловый эфир полиоксиэтилена (3), нонилфениловый эфир полиоксиэтилена (4) или октилфениловый эфир полиоксиэтилена (3); эфир полиэтиленгликоля и жирной кислоты, такой как PEG-200 монолаурат, PEG-200 дилаурат, PEG-300 дилаурат, PEG-400 дилаурат, PEG-300 дистеариновая кислота или PEG-300 диолеиновая кислота; моноэфир алкиленгликоля и жирной кислоты, такой как пропиленгликольмонолаурат (лаурогликоль (зарегистрированная торговая марка)); эфир сахарозы и жирной кислоты, такой как моностеарат сахарозы, дистеарат сахарозы, монолаурат сахарозы или дилаурат сахарозы; сорбитановый моноэфир жирной кислоты, такой как сорбитанмонолаурат (Span (зарегистрированная торговая марка) 20), сорбитанмоноолеат, сорбитанмонопальмитат (Span (зарегистрированная торговая марка) 40) или сорбитанстеарат; производное полиоксиэтилен-касторового масла, такое как

полиоксиэтилен трилизинолат глицерина или полиоксил-35-касторовое масло (коллифор (зарегистрированная торговая марка) EL; выпускает фирма BASF SE), или полиоксиэтиленоксистеарат глицерина, такой как полиэтиленгликоль-40-гидрированное касторовое масло (коллифор (зарегистрированная торговая марка) RH40) или полиэтиленгликоль-60-гидрированное касторовое масло (коллифор (зарегистрированная торговая марка) RH60); а полиоксиэтиленполиоксипропилен block copolymer или a block copolymer of этиленоксид и пропиленоксид which is known as полиоксиэтиленполипропиленгликоль, примеры thereof включают коллифор (зарегистрированная торговая марка) 124, коллифор (зарегистрированная торговая марка) 188, коллифор (зарегистрированная торговая марка) 237, коллифор (зарегистрированная торговая марка) 388, коллифор (зарегистрированная торговая марка) 407 и коллифор (зарегистрированная торговая марка) P407 (все выпускает фирма BASF SE); и моноэфир жирной кислоты полиоксиэтилен (20) сорбитана, такой как полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат (Tween (зарегистрированная торговая марка) 80), полиоксиэтилен (20) сорбитанмоностеарат (Tween (зарегистрированная торговая марка) 60), полиоксиэтилен (20) сорбитанмонопальмитат (Tween (зарегистрированная торговая марка) 40), или полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат (Tween (зарегистрированная торговая марка) 20).

Из них серия коллифор (зарегистрированная торговая марка) (выпускает фирма BASF SE) и т. п. является предпочтительной.

[0065] В случае, когда фармацевтическая композиция включает поверхностно-активное вещество, с точки зрения улучшения характеристик растворения фармацевтической композиции его содержание предпочтительно равно от 0,1 мас.част. до 200 мас.част., более предпочтительно от 1 мас.част. до 100 мас.част. и еще более предпочтительно от 1 мас.част. до 50 мас.част. в пересчете на 100 мас.част. фармацевтической композиции.

[0066] [Антацид]

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, предпочтительно включает по меньшей мере один антацид снаружи от аморфной твердой дисперсии.

Антацид может быть ингредиентом, который действует в качестве высаливающего агента, который описан ниже.

[0067] Антацид, также известный, как подавляющее кислоту лекарственное средство, нейтрализует кислоту.

Термин "антацид" в настоящем изобретении означает неорганическое соединение металла, которое нейтрализует кислоту, конкретные примеры которого включают оксид металла, гидроксид металла, соль кислоты и металла и сложное соединение металла, каждое из которых плохо растворимо в воде.

В настоящем изобретении выражение "плохо растворим в воде" применительно к антациду означает, что растворимость антацида в воде при 20°C равна 1 мг/мл или менее.

[0068] Включение антацида является особенно предпочтительным вариантом осуществления в случае, когда полимером на основе целлюлозы является полимер на основе целлюлозы, обладающий кислотностью (кислый полимер на основе целлюлозы). Как показано выше, тот факт, что полимер на основе целлюлозы обладает кислотностью, означает, что соединение обладает значением рН, равным 6,0 или менее при 25°C, для его насыщенного водного раствора и растворяется в воде в близкой к нейтральной среде (точнее, при рН, равном от 5 до 8).

Примеры кислого полимера на основе целлюлозы включают указанные выше соединения, приведенные в качестве кислого полимера на основе целлюлозы.

[0069] В случае, когда полимер на основе целлюлозы обладает кислотностью (т.е. в случае, когда полимер на основе целлюлозы представляет собой кислый полимер на основе целлюлозы) и также в случае, когда полимер на основе целлюлозы растворяется в кишечнике, значение рН может снизиться до диапазона, в котором растворяется соединение, что делает затруднительным растворение полимера на основе целлюлозы на этом участке. В случае, когда растворение полимера на основе целлюлозы становится затруднительным, это повлияет на характеристики растворения активного ингредиента в фармацевтической композиции. С другой стороны, включение антацида снаружи от аморфной твердой дисперсии может дополнительно улучшить растворимость полимера на основе целлюлозы, что, в свою очередь, может дополнительно улучшить характеристики растворения активного ингредиента.

[0070] Антацидом предпочтительно является антацид, обладающий антацидной способностью, составляющей 50 мл или более (предпочтительно 100 мл или более и более предпочтительно 200 мл или более) по данным теста антацидной способности, описанного в Фармакопее Японии. Кроме того, the upper limit антацидной способности составляет, например, 1000 мл.

В настоящем изобретении "антацидная способность по данным теста антацидной способности, описанного в Фармакопее Японии" означает антацидную способность, необходимую при использовании теста антацидной способности, описанного в Фармакопее Японии (17th edition), и означает количество (мл) использующейся 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты на 1 г антацида.

[0071] Конкретные примеры антацида включают оксиды металлов, такие как оксид магния; гидроксиды металлов, такие как сухой гель гидроксида алюминия, гель гидроксида алюминия и гидроксид магния; карбонаты металлов, такие как осажденный карбонат кальция, карбонат магния, карбонат натрия и карбонат кальция; и сложные соединения металлов, такие как алюмометасиликат магния, алюмосиликат магния, гидроксид алюминия-магния, синтетический силикат алюминия и синтетический гидроталькит.

Прежде всего с точки зрения способности нейтрализовывать кислоту антацидом предпочтительно является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: алюмометасиликат магния (230 мл), сухой гель гидроксида алюминия (300

мл), карбонат натрия (121 мл), карбонат кальция (200 мл), карбонат магния (210 мл), оксид магния (480 мл), синтетический силикат алюминия (от 50 мл до 80 мл) и синтетический гидроталькит (290 мл). Численными значениями в скобках указана антацидная способность.

[0072] Кроме того, с точки зрения усиления растворения активного ингредиента, антацидом предпочтительно является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: алюмометасиликат магния и сухой гель гидроксида алюминия и особенно предпочтительно алюмометасиликат магния.

На алюмометасиликат магния не налагаются особые ограничения, но в случае, когда алюмометасиликат магния используют в виде водной дисперсии, предпочтительно, чтобы водная дисперсия была нейтральной. Точнее, водная дисперсия, обладающая значением pH в диапазоне от 6,0 до 8,0, предпочтительна в случае, когда отвешивают 2 г образца, добавляют воду до доведения полного количества до 50 мл, затем перемешивают и затем выдерживают в течение 2 мин и получают водную дисперсию, и затем водную дисперсию исследуют с помощью pH-метра.

[0073] Антацид можно получить синтетически или можно получить в виде имеющегося в продаже продукта.

Примеры имеющихся в продаже продуктов антацида включают NEUSILIN (зарегистрированная торговая марка) UFL2, US2, и FL2 (все выпускает фирма Fuji Chemical Industries Co., Ltd.), которым является алюмометасиликат магния. Из них NEUSILIN UFL2 соответствует имеющемуся в продаже антациду, водная дисперсия которого нейтральна в случае использования в качестве водной дисперсии.

Примеры сухого геля гидроксида алюминия включают сухой гель гидроксида алюминия S-100 Фармакопеи Японии (мелкозернистый) и FM (оба выпускает фирма Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.).

[0074] Содержание антацида предпочтительно равно от 10 мас.част. до 100 мас.част., более предпочтительно от 10 мас.част. до 80 мас.част. и еще более предпочтительно от 10 мас.част. до 50 мас.част. в пересчете на 100 мас.част. полимера на основе целлюлозы (предпочтительно кислого полимера на основе целлюлозы).

В случае, когда количество антацида в пересчете на 100 мас.част. полимера на основе целлюлозы равно 10 мас.част. или более, становится легче подавление торможения растворения полимера на основе целлюлозы и характеристики растворения лопинавира и ритонавира, которые представляют собой плохо растворимые в воде активные ингредиенты, можно улучшить.

В случае, когда количество антацида равно 100 мас.част. или менее в пересчете на 100 мас.част. полимера на основе целлюлозы, становится легче подавление увеличения размера таблетки в случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является таблеткой. Кроме того, становится легче подавление ухудшения характеристик растворения плохо растворимого в воде активного ингредиента вследствие увеличения размера таблетки.

[0075] В случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает антацид, антацид содержится и находится снаружи от аморфной твердой дисперсии. Антацид, находящийся снаружи от аморфной твердой дисперсии, означает антацид, который снаружи добавлен к аморфной твердой дисперсии и является ингредиентом, который образует фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вместе с аморфной твердой дисперсией.

[0076] Наличие антацида снаружи от аморфной твердой дисперсии можно подтвердить путем проведения элементного анализа в минимальной области с помощью рентгеноспектрального анализатора на основе методики энергетической дисперсии, присоединенного к сканирующему электронному микроскопу (SEM) (также обозначенному, как EDS или SEM-EDS).

Точнее положение, в котором содержится антацид, можно определить путем установления области нахождения элемента, образованного из активного ингредиента, содержащегося в аморфной твердой дисперсии, и области нахождения элемента, образованного из антацида, установленных посредством SEM-EDS, и последующего сопоставления результатов. В случае, когда область нахождения элемента, образованного из активного ингредиента (т.е. лопинавира и ритонавира), содержащегося в аморфной твердой дисперсии, и области нахождения элемента, образованного из антацида, не перекрываются друг с другом, устанавливается, что антацид находится снаружи от аморфной твердой дисперсии. Элементом, образованным из активного ингредиента, является, например, атом азота и элементом, образованным из антацида, является, например, элемент металл (например, элемент многовалентный металл, такой как магний или алюминий).

Например, JSM-6480LA фирмы JEOL Ltd. используют в качестве сканирующего электронного микроскопа (SEM) и, например, JED-2200 фирмы JEOL Ltd. используют в качестве рентгеноспектрального анализатора на основе методики энергетической дисперсии.

[0077] Настоящее изобретение не исключает вариант осуществления, в котором антацид включают внутрь аморфной твердой дисперсии. Однако, поскольку, в случае, когда антацид находится снаружи от аморфной твердой дисперсии, становится легко подавить увеличение размера таблетки в случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является таблеткой, предпочтительно, чтобы большинство антацидов, включенных в фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, находились снаружи от аморфной твердой дисперсии.

В частности, для всех антацидов, включенных в фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, чем больше антацидов включено снаружи от аморфной твердой дисперсии, тем лучше. Например, предпочтительно 50 мас.% или более и наиболее предпочтительно 100 мас.%.

[0078] (Разрыхлитель)

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может

включать по меньшей мере один разрыхлитель.

Разрыхлитель представляет собой ингредиент, который облегчает разрыхление твердого препарата после его введения путем добавления к твердому препарату, такому как таблетка.

Считается, что в случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает разрыхлитель и затем в случае, когда фармацевтическая композиция представляет собой твердый препарат, такой как таблетка, вероятно разрыхление твердого препарата и поэтому активный ингредиент эффективно высвобождается, что приводит к дополнительному улучшению характеристики растворения активного ингредиента.

[0079] Примеры разрыхлителя включают кукурузный крахмал, натриевую соль гликолята крахмала, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу, обработанный кукурузный крахмал, натриевую соль карбоксиметилкрахмала, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, повидон, кармеллозу, гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения, гидроксипропилкрахмал, предварительно желатинизированный крахмал, предварительно частично желатинизированный крахмал и альгиновую кислоту.

Из них натриевая соль гликолята крахмала предпочтительна с точки зрения хорошей разрыхляемости твердого препарата.

[0080] В случае, когда фармацевтическая композиция включает разрыхлитель, на содержание разрыхлителя не налагаются особые ограничения и его можно соответствующим образом выбрать в зависимости от дозированной формы и т. п.

[0081] В случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает разрыхлитель, одним из показателей для выбора разрыхлителя является впитывающееся разрыхлителем при набухании количество и разрыхлитель, характеризующийся подходящим впитывающимся при набухании количеством, можно выбрать в зависимости от типа полимера на основе целлюлозы. Литературное значение или приведенное в каталоге значение в случае, когда разрыхлителем является имеющийся в продаже продукт, можно выбрать в качестве впитывающегося разрыхлителем при набухании количества.

[0082] Например, в случае, когда аморфная твердая дисперсия содержит только рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы в качестве полимера на основе целлюлозы, предпочтительно, если она в качестве разрыхлителя содержит по меньшей мере один разрыхлитель, характеризующийся впитывающимся при набухании количеством, равным менее 10 мл/г. В этом случае высаливающий агент, который указан ниже, предпочтительно используют в комбинации.

[0083] Кроме того, в случае, когда аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы в качестве полимера на основе целлюлозы и дополнительно содержит кислый полимер, без наложения особых ограничений можно использовать любой разрыхлитель, использующийся для

фармацевтических целей. Другими словами, не налагаются ограничения на впитывающееся разрыхлителем при набухании количество, используемое в этом случае.

[0084] Для впитывающегося разрыхлителем при набухании количества воды используют литературное значение в случае, когда впитывающееся при набухании количество можно подтвердить литературным значением. Кроме того, в случае, когда используют имеющийся в продаже разрыхлитель и затем можно подтвердить приведенное в каталоге значение впитывающегося разрыхлителем при набухании количества, используют приведенное в каталоге значение.

В настоящем изобретении впитывающееся разрыхлителем при набухании количество воды также можно определить по следующей методике.

При комнатной температуре (25°C) 1,0 г исследуемого разрыхлителя отвешивают в качестве образца. Отвешенный разрыхлитель помещают в мерный цилиндр и определяют объем (мл) 1,0 г разрыхлителя до набухания.

В стакан помещают 75 мл очищенной воды и в него при перемешивании мешалкой небольшими порциями добавляют 1,0 г указанного выше разрыхлителя. После добавления всего разрыхлителя перемешивание проводят в течение 3 мин.

Суспензию переносят в мерный цилиндр объемом 100 мл, объем доводят до 100 мл и цилиндр выдерживают в течение 16 ч. Затем определяют объем (мл) разрыхлителя, осевшего на дне мерного цилиндра. Измерение проводят при комнатной температуре (25°C).

Для 1,0 г исследуемого разрыхлителя значение, полученное вычитанием объема разрыхлителя до его помещения в воду (т.е. разрыхлителя до набухания) из объема разрыхлителя, осевшего на дне мерного цилиндра (т.е. разрыхлителя после набухания в воде), определяют, как впитывающееся разрыхлителем при набухании количество воды (мл/г) на 1,0 г разрыхлителя.

[0085] <Разрыхлитель, характеризующийся впитывающимся при набухании количеством, равным менее 10 мл/г>

В случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает разрыхлитель, один из предпочтительных вариантов осуществления является вариантом осуществления, включающим разрыхлитель, характеризующийся впитывающимся при набухании количеством, равным менее 10 мл/г (ниже в настоящем изобретении, также называемым, как "специальный разрыхлитель").

Предполагается, что включение специального разрыхлителя дополнительно улучшает проникновение воды в аморфную твердую дисперсию и поэтому делает возможной эффективное высвобождение и растворение активного ингредиента, содержащегося в аморфной твердой дисперсии. Поэтому считается, что в случае, когда дозированная форма фармацевтической композиции представляет собой твердый препарат, такой как таблетка, его разрыхление становится более легким.

[0086] Из числа указанных выше разрыхлителей примеры специального

разрыхлителя включают крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, предварительно частично желатинизированный крахмал, кармеллоза, кросповидон, гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения, кристаллическая целлюлоза и гидроксипропилкрахмал.

Впитывающиеся при набухании количества типичных специальных разрыхлителей указаны ниже.

Кукурузный крахмал (впитывающееся при набухании количество: 1,5 мл/г)

Предварительно частично желатинизированный крахмал (впитывающееся при набухании количество: 8,0 мл/г)

Кармеллоза (впитывающееся при набухании количество: 2,5 мл/г)

Кросповидон (впитывающееся при набухании количество: 4,3 мл/г)

Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (впитывающееся при набухании количество: 1,5 мл/г)

[0087] Прежде всего в случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает специальный разрыхлитель, предпочтительно включать кросповидон.

Впитывающееся при набухании количество специального разрыхлителя можно определить по указанной выше методике для исследования впитывающегося разрыхлителем при набухании количества.

[0088] Имеющийся в продаже продукт можно использовать в качестве специального разрыхлителя.

Примеры его имеющихся в продаже продуктов включают коллидон (зарегистрированная торговая марка) CL-SF и коллидон (зарегистрированная торговая марка) CL [торговое название, оба выпускает фирма BASF SE], и Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, Polyplasdone Ultra и Polyplasdone Ultra-10 [торговое название, все выпускает фирма Ashland Specialty Chemical Co., Ltd.], все они представляют собой кросповидон (сшитый поливинилпирролидон).

Серия коллидон CL (выпускает фирма BASF SE) is normal type кросповидон, и серия Polyplasdone Ultra (выпускает фирма Ashland Specialty Chemical Co., Ltd.) представляют собой кросповидон с низким пероксидным числом. Более предпочтительно кросповидон с низким пероксидным числом, поскольку фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает ламивудин, который может взаимодействовать с пероксидом с увеличением количества родственных веществ.

[0089] В случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает специальный разрыхлитель, можно включать только один тип специального разрыхлителя или можно включать два или большее количество типов специальных разрыхлителей.

На содержание специального разрыхлителя в настоящем изобретении не налагаются особые ограничения и его соответствующим образом выбирают в зависимости от дозированной формы, назначения, необходимой разрыхляемости и т. п.

фармацевтической композиции, которая представляет собой твердый препарат.

Прежде всего, с точки зрения большего подавления задержки эффекта разрыхления, содержание специального разрыхлителя предпочтительно равно от 0,10 мас.част. до 50 мас.част., более предпочтительно от 1 мас.част. до 30 мас.част. и еще более предпочтительно от 1 мас.част. до 20 мас.част. в пересчете на 100 мас.част. фармацевтической композиции.

[0090] В случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, включает специальный разрыхлитель, композиция в дополнение к специальному разрыхлителю может дополнительно включать по меньшей мере один разрыхлитель, характеризующийся впитываемым при набухании количеством, равным 10 мл/г или более (ниже в настоящем изобретении, также называющийся, как "другой разрыхлитель").

Когда дополнительно включают другой разрыхлитель, в случае, когда жидкость, содержащая воду, введенная в аморфную твердую дисперсию, достигает другого разрыхлителя, вследствие действия специального разрыхлителя впитываемое при набухании количество для другого разрыхлителя больше, чем для специального разрыхлителя, и поэтому другой разрыхлитель, для которого характерны частицы большего диаметра, расширяется при воздействии жидкости, содержащей воду. Поэтому считается, что в случае, когда фармацевтическая композиция представляет собой твердый препарат, такой как таблетка, ее разрыхление ускоряется и поэтому дополнительно увеличивается степень разрыхления твердого препарата и связанное с этим растворение активного ингредиента.

[0091] Например, другой разрыхлитель, использующийся в этом случае, предпочтительно представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: натриевая соль кроскармеллозы (впитываемое при набухании количество: 13,5 мл/г), натриевая соль гликолята крахмала (впитываемое при набухании количество: 23,6 мл/г) и кальциевая соль кармеллозы (впитываемое при набухании количество: 10,0 мл/г), и более предпочтительно натриевая соль кроскармеллозы.

[0092] (Высаливающий агент)

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может включать по меньшей мере один высаливающий агент.

Высаливающий агент предпочтительно включать в случае твердого препарата, такого как таблетка.

Высаливающий агент может представлять собой ингредиент, который действует, как указанный выше антацид.

Высаливающий агент может представлять собой, например, по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, хлорид магния, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия и карбонат кальция, и таблетка, предлагаемая в настоящем изобретении, предпочтительно

включает по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из указанных выше соединений, в качестве высаливающего агента.

[0093] Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может включать только один тип высаливающего агента или может включать два или большее количество типов высаливающих агентов.

На содержание высаливающего агента в таблетке, предлагаемой в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения и его надлежащим образом выбирают в зависимости от дозированной формы таблетки, назначения таблетки, необходимой разрыхляемости и т. п.

Прежде всего, с точки зрения большего подавления задержки эффекта разрыхления, содержание высаливающего агента предпочтительно равно от 0,1 мас.част. до 50 мас.част., более предпочтительно от 1 мас.част. до 30 мас.част. и еще более предпочтительно от 1 мас.част. до 20 мас.част. в пересчете на 100 мас.част. фармацевтической композиции.

[0094] Один из подходящих вариантов осуществления фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, является вариантом осуществления, в котором дозированная форма фармацевтической композиции является таблеткой, и аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и дополнительно содержит специальный разрыхлитель и высаливающий агент.

Подробные описания рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы, специального разрыхлителя и высаливающего агента являются такими, как приведено выше.

[0095] Специальный разрыхлитель характеризуется впитывающимся при набухании количеством, равным менее 10 мл/г, и поэтому можно ожидать, что он будет обеспечивать проникновение воды внутрь таблетки, содержащей аморфную твердую дисперсию. Поэтому считается, что обеспечение проникновения воды разрыхлителем улучшает введение жидкости между аморфными веществами, которые являются дисперсоидами аморфной твердой дисперсии; и введенная жидкость адсорбируется в таблетке и разрыхлитель набухает с увеличением ее объема, что ускоряет разрыхление таблетки и задержка разрыхления таблетки подавляется в комбинации с воздействием сосуществующего высаливающего агента.

Приведенное выше описание механизма действия основано на оценке и не ограничивает интерпретацию механизма действия, предлагаемого в настоящем изобретении, а приведено в качестве примера возможной оценки механизма.

[0096] Кроме того, один из других подходящих вариантов осуществления фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, является вариантом осуществления, в котором дозированная форма фармацевтической композиции является таблеткой, и аморфная твердая дисперсия содержит рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и кислый полимер и дополнительно

содержит разрыхлитель и высаливающий агент.

Подробные описания рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы, кислого полимера, разрыхлителя и высаливающего агента являются такими, как приведено выше.

[0097] Содержание рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы можно относительно уменьшить путем использования рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы и кислого полимера в комбинации. Поэтому влияние гелеобразования, вызванного рН-независимым растворимым в воде полимером на основе целлюлозы, уменьшается и поэтому подкисление кислого полимера в среде, обладающей низкой буферной способностью, менее вероятно, чем в случае, когда используют только кислый полимер. Кроме того, совместимость рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы и кислого полимера является хорошей и менее вероятно снижение производительности вследствие разделения фаз во время получения аморфной твердой дисперсии.

Поэтому считается, что при включении высаливающего агента и обычного разрыхлителя задержка разрыхления и гелеобразование таблетки эффективно подавляются в сочетании с ускорением разрыхления таблетки, содержащей аморфную твердую дисперсию, разрыхлителем и воздействием сосуществующего высаливающего агента.

Кроме того, включение кислого полимера также обеспечивает вторичный эффект обеспечения высокой стабильности, уменьшения вероятности расплывания и расплавления таблетки и повышением стабильности таблетки.

Считается, что подавляется задержка разрыхления таблетки и поэтому улучшается всасывание активных ингредиентов в организме в сочетании с улучшенным растворением активных ингредиентов (лопинавира и ритонавира), которые плохо растворимы в воде, и улучшенным растворением ламивудина, использующегося в комбинации. Соответственно, можно ожидать быстрое начало лекарственного воздействия активных ингредиентов *in vivo*.

Приведенное выше описание механизма действия основано на оценке и не ограничивает интерпретацию механизма действия, предлагаемого в настоящем изобретении, а приведено в качестве примера возможной оценки механизма.

[0098] (Инертный наполнитель)

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может включать по меньшей мере один инертный наполнитель.

"Инертный наполнитель" представляет собой ингредиент, который обычно используют для улучшения формуемости твердого препарата, облегчения его лекарственного воздействия и т. п.

[0099] Примеры инертного наполнителя включают сахар, гидроксисахар и кристаллическую целлюлозу.

Примеры сахара включают лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, глюкозу,

фруктозу и декстрин.

Примеры гидроксисахара включают маннит, эритрит, изомальт, лактит, мальтит, сорбит и ксилит.

Примеры кристаллической целлюлозы включают микрокристаллическую целлюлозу и силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу.

[0100] (Смазывающее вещество)

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может включать по меньшей мере одно смазывающее вещество.

Смазывающее вещество представляет собой ингредиент, который обычно используют для улучшения обрабатываемости при таблетировании.

[0101] Примеры смазывающего вещества включают стеарат магния, диоксид кремния, стеарат кальция, полиэтиленгликоль, стеарилфумарат натрия и тальк.

Кроме того в качестве смазывающего вещества можно использовать жирную кислоту, которая является твердой при комнатной температуре, например, жирную кислоту, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, такую как стеариновая кислота, лауриновая кислота или олеиновая кислота.

[0102] [Дозированная форма]

На дозированную форму фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения, если дозированная форма представляет собой перорально доступный твердый препарат.

Примеры дозированной формы включают таблетку, гранулу, порошок и мелкую гранулу, из которых таблетка является предпочтительной. Примеры формы таблетки включают однослойную таблетку, многослойную таблетку, и таблетку с сухим покрытием, из которых многослойная таблетка или таблетка с сухим покрытием является предпочтительной и многослойная таблетка является более предпочтительной.

Кроме того, на таблетку можно нанести покрытие или покрытие из сахара по хорошо известной методике или ее можно капсулировать путем капсулирования гранул, порошка и т. п.

[0103] Однослойной таблеткой предпочтительно является таблетка, являющаяся вариантом осуществления, в котором аморфную твердую дисперсию и ламивудин смешивают с образованием одного слоя.

Однослойные таблетки включают, но не ограничиваются только ими, однослойные таблетки, полученные смешиванием (или двукратным гранулированием) и совместным гранулированием. Смешивание может быть многостадийным, включающим отдельное гранулирование аморфной твердой дисперсии и ламивудина и последующее смешивание двух гранул (или гранулированных порошков). Совместное гранулирование включает совместное гранулирование активных ингредиентов (т.е. аморфной твердой дисперсии и ламивудина).

[0104] Многослойной таблеткой является таблетка, являющаяся вариантом осуществления, в котором каждый активный ингредиент содержится в разных слоях.

В случае, когда дозированная форма фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, является таблеткой, предпочтительным является вариант осуществления многослойной таблетки, содержащей первый слой, содержащий аморфную твердую дисперсию, и второй слой, содержащий ламивудин.

[0105] Многослойную таблетку, предлагаемую в настоящем изобретении, можно образовать из множества слоев. Например, многослойную таблетку, в которой слои уложены в стопку в вертикальном направлении и таблетку с сухим покрытием, содержащую внутренний слой (внутреннее ядро) и наружный слой, обе включают в многослойную таблетку. Множеством слоев, образующих многослойную таблетку может представлять собой два слоя или может представлять собой три или большее количества слоев. Многослойной таблеткой может быть, например, двуслойная таблетка.

[0106] Многослойную таблетку можно изготовить путем отдельного приготовления смеси, содержащей аморфную твердую дисперсию и инертный наполнитель (таблетлируемого порошка), и смеси, содержащей ламивудин и инертный наполнитель (таблетлируемого порошка), с последующим таблетированием этих смесей.

[0107] На форму первого слоя и второго слоя в этом варианте осуществления не налагаются особые ограничения.

Первый слой можно образовать из двух или большего количества слоев, содержащих аморфную твердую дисперсию, и второй слой можно образовать из двух или большего количества слоев, содержащих ламивудин.

Кроме того, в случае, когда таблеткой является таблетка, содержащая два или большее количество слоев, в которой слои уложены в стопку в вертикальном направлении, как в многослойной таблетке, из двух или большего количества слоев, образующих многослойную таблетку, слой, содержащий аморфную твердую дисперсию, представляет собой первый слой и слой, содержащий ламивудин, представляет собой второй слой.

В случае, когда таблетка содержит внутренний слой (внутреннее ядро) и наружный слой, такая как таблетка с сухим покрытием, состоящая из внутреннего слоя (внутреннее ядро) и наружного слоя, слой, содержащий аморфную твердую дисперсию, представляет собой первый слой и слой, содержащий ламивудин, представляет собой второй слой. Т.е. первый слой может представлять собой внутренний слой (внутреннее ядро) или наружный слой и второй слой также может представлять собой внутренний слой (внутреннее ядро) или наружный слой.

[0108] Подходящая методика получения в случае, когда фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является таблеткой, подробно описана ниже.

[0109] [Способ получения фармацевтической композиции]

На способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения, если этот способ позволяет получить фармацевтическую композицию, включающую аморфную твердую дисперсию,

содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы, и ламивудин. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно получить по известной методике.

[0110] С точки зрения того, чтобы фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, которая является таблеткой, можно было легко получить, например, методика получения, описанная ниже (т.е. способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении), является предпочтительной в качестве способа получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

[0111] Способ получения фармацевтической композиции, предлагаемый в настоящем изобретении, включает стадию А получения аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфные лопинавир и ритонавир, и полимер на основе целлюлозы и стадию В получения фармацевтической композиции с использованием аморфной твердой дисперсии и ламивудин.

[0112] Ниже в настоящем изобретении описан способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, но не приведено подробное описание аспектов, общих для указанной выше фармацевтической композиции, например, ингредиентов, включенных в фармацевтическую композицию.

[0113] [Стадия А]

Стадия А является стадией получения аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы.

На аморфную твердую дисперсию, полученную на стадии А, не налагаются особые ограничения, если она представляет собой аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы, и на методику ее получения также не налагаются ограничения.

Примеры методики получения аморфной твердой дисперсии на стадии А включают методику на основе растворителя, методику плавления и методику сухого размола.

Прежде всего, с точки зрения стабильности лопинавира и ритонавира, уменьшения количества используемого полимера на основе целлюлозы и легкости получения дисперсии аморфного твердого вещества, обладающей частицами с размером, подходящим для изготовления таблетки, гранулы и т. п., аморфную твердую дисперсию, полученную на стадии А, предпочтительно получают по методике распылительной сушки в методиках на основе растворителя.

[0114] На стадии А для получения аморфной твердой дисперсии, например, по методике распылительной сушки предпочтительно включать стадию приготовления раствора, содержащего лопинавир, ритонавир, полимер на основе целлюлозы и растворитель (ниже в настоящем изобретении также называющейся стадией приготовления раствора) и стадию распылительной сушки раствора с получением аморфной твердой дисперсии (ниже в настоящем изобретении также называющейся стадией распылительной сушки).

Ниже в настоящем изобретении специально описана методика получения аморфной твердой дисперсии по методике распылительной сушки.

[0115] (Стадия приготовления раствора)

В качестве раствора, используемого в методике распылительной сушки, готовят раствор, содержащий лопинавир, ритонавир, полимер на основе целлюлозы и растворитель.

Лопинавир, ритонавир и полимер на основе целлюлозы являются такими, как описано выше.

[0116] - Растворитель -

Растворителем, используемым на стадии приготовления раствора может быть любой растворитель, который инертен по отношению к лопинавиру, ритонавиру и полимеру на основе целлюлозы и может растворять по меньшей мере часть лопинавира, ритонавира и полимера на основе целлюлозы.

[0117] Конкретные примеры растворителя включают органические растворители, такие как ацетон, тетрагидрофуран (THF), дихлорметан, этанол и метанол.

На стадии распылительной сушки после стадии приготовления раствора растворитель предпочтительно как можно быстрее удаляют из системы. Поэтому с точки зрения хорошего удаления из раствора температура кипения растворителя, используемого на этой стадии, предпочтительно равна 150°C или ниже и более предпочтительно 100°C или ниже.

Растворители можно использовать по отдельности или в комбинации двух или большего количества из них.

[0118] Количество используемого растворителя предпочтительно установить таким, чтобы раствор, содержащий по меньшей мере часть растворенных в нем лопинавира, ритонавира и полимера на основе целлюлозы обладал вязкостью, при которой раствор можно распылять на стадии распылительной сушки.

Содержание твердого вещества в растворе, используемом на стадии приготовления раствора, предпочтительно равно от 0,1 мас.% до 30 мас.% и более предпочтительно от 2 мас.% до 30 мас.% в пересчете на полное количество раствора.

В настоящем изобретении содержание твердого вещества в растворе означает полное содержание ингредиентов в растворе, исключая растворитель.

[0119] Методикой получения раствора может быть, например, методика смешивания лопинавира, ритонавира, полимера на основе целлюлозы и растворителя.

На устройство, используемое для смешивания не налагаются особые ограничения, если лопинавир, ритонавир и полимер на основе целлюлозы можно в основном равномерно смешать в раствор и известное устройство можно соответствующим образом выбрать и использовать.

[0120] (Стадия распылительной сушки)

На стадии распылительной сушки, раствор, полученный на стадии приготовления раствора, подвергают распылительной сушке.

На этой стадии растворитель можно удалить из раствора, полученного на стадии приготовления раствора, с помощью распылительной сушки и получить аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы.

[0121] В соответствии с распылительной сушкой раствор, полученный на стадии приготовления раствора, распыляют в газ и быстро сушат и получают аморфную твердую дисперсию, которая представляет собой сухой порошок.

Точнее, нагретый газ подают внутрь устройства для распылительной сушки сверху, сбоку или снизу с образованием потока горячего воздуха и раствор, полученный на стадии приготовления раствора, распыляют в поток горячего воздуха. Растворитель быстро испаряется из жидких капелек распыляемого раствора и получают аморфную твердую дисперсию, которая представляет собой сухой порошок.

При распылительной сушке скорость испарения растворителя из раствора можно регулировать, так чтобы обеспечить так называемое "мгновенное испарение" и тем самым перевести плохо растворимый в воде активный ингредиент в полученном сухом порошке в состояние низкой кристалличности или отсутствия кристалличности (т.е. в состояние аморфного вещества). В настоящем изобретении скорость испарения растворителя из раствора можно регулировать путем изменения скорости потока и температуры нагретого газа в устройстве для распылительной сушки.

[0122] На газ, который подается в устройство для распылительной сушки, не налагаются особые ограничения.

Примеры газа, подаваемого в устройство для распылительной сушки включают воздух, инертный газ, такой как азот или аргон, и сжатый воздух с добавлением азота.

Температура газа в канале подачи в устройство для распылительной сушки обычно может быть равна от 40°C до 300°C и предпочтительной является температура, при которой испарение растворителя из раствора становится мгновенным испарением.

Кроме того, скорость потока газа предпочтительно представляет собой скорость потока, при которой испарение растворителя из раствора становится мгновенным испарением.

[0123] Примеры устройства для распылительной сушки включают распылительную сушилку, такую как Pharma-SD type PSD-1, PSD-2, PSD-3, PSD-4, или PSD-5 (все выпускает фирма GEA Group Aktiengesellschaft), и распылительную сушилку, такую как Buchi B-290 (выпускает фирма Buchi Labortechnik AG).

[0124] На стадии распылительной сушки получают сухой порошок (т.е. аморфную твердую дисперсию), обладающий среднеобъемным диаметром частиц в диапазоне от 0,1 мкм до 500 мкм (предпочтительно от 1 мкм до 100 мкм).

Среднеобъемный диаметр частиц сухого порошка можно измерить по методике лазерной дифракции/рассеяния (также называемой методикой микротреков). Точнее, среднеобъемный диаметр частиц сухого порошка можно измерить с помощью устройства лазерной дифракции/рассеяния с определением распределения частиц по размерам,

например, LS 13 320 (выпускает фирма Beckman Coulter, Inc.).

[0125] [Стадия В]

На стадии В фармацевтическую композицию получают с использованием аморфной твердой дисперсии, полученной на стадии А, и ламивудина.

[0126] Применительно к аморфной твердой дисперсии, аморфную твердую дисперсию, полученную на стадии А, можно использовать без обработки или можно использовать в виде гранулированного продукта, гранулированного с использованием аморфной твердой дисперсии.

Ламивудин можно использовать отдельно в качестве активного фармацевтического ингредиента или можно использовать в виде смешанного порошка, полученного смешиванием ламивудина по меньшей мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой.

[0127] На стадии В примеры устройства, используемого для смешивания включают смеситель V-типа (выпускает фирма Powlex Co., Ltd.), а барабанный смеситель двухконусного типа (выпускает фирма Tokujū Corporation), ленточный смеситель (выпускает фирма Hosokawa Micron Corporation) и смеситель SV (выпускает фирма Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd.).

[0128] Примеры фармацевтически приемлемой добавки, используемой на стадии В, включают разрыхлитель, инертный наполнитель, смазывающее вещество, связующее и оживающий агент, описанные выше в настоящем изобретении, один или большее количество из которых можно выбрать и использовать в соответствии с желательным добавляемым количеством.

В способе получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, на стадии В предпочтительно использовать по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: разрыхлитель, инертный наполнитель и смазывающее вещество.

[0129] (Стадия получения гранулированного продукта)

Стадия В может включать стадию получения гранулированного продукта, гранулированного с использованием аморфной твердой дисперсии. Т.е. на стадии В по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку можно добавить и смешать с аморфной твердой дисперсией, полученной на стадии А, и полученную смесь можно гранулировать для получения гранулированного продукта, который затем используют.

Имеются два типа гранулирования, сухое гранулирование и мокрое гранулирование, но можно использовать оба, но сухое гранулирование является предпочтительным с точки зрения предупреждения перекристаллизации вследствие использования растворителя. Т.е. гранулирование, используемое для получения гранулированного продукта, предпочтительно является сухим гранулированием.

[0130] Сухое гранулирование представляет собой процесс образования сухого гранулированного продукта (т.е. гранулированного вещества) из смешанного порошка без использования раствора.

Примеры методики сухого гранулирования включают методику уплотнения и методику агрегирования, из которых методика уплотнения является более предпочтительной.

Методика уплотнения может представлять собой, например, методику получения прессованного формованного продукта с использованием вальцового уплотнителя и размол полученного прямым прессованием продукта с получением гранулированного вещества, которое является сухим гранулированным продуктом.

В методике уплотнения используют вальцовый уплотнитель TF-LABO или TF-MINI (оба выпускает фирма Freund Corporation) и т. п.

[0131] Для мокрого гранулирования можно использовать известные методики мокрого гранулирования, такие как методика гранулирования в псевдооживленном слое, методика гранулирования с высокоскоростным перемешиванием и методика экструзионного гранулирования.

[0132] (Стадия приготовления таблетки)

Стадия В предпочтительно включает стадию прессования таблетлируемого порошка, содержащего аморфную твердую дисперсию и ламивудин с образованием таблетки. При необходимости к таблетлируемому порошку можно добавить другие ингредиенты, такие как разрыхлитель, инертный наполнитель, смазывающее вещество, связующее и гранулирующий агент.

Кроме того, в зависимости от формы получаемой таблетки таблетлируемый порошок, использующийся на стадии приготовления таблетки, можно приготовить в виде таблетлируемого порошка А, содержащего аморфную твердую дисперсию и ламивудин, или можно приготовить в виде таблетлируемого порошка В1, содержащего аморфную твердую дисперсию, и таблетлируемого порошка В2, содержащего ламивудин.

[0133] Таблетлируемый порошок А можно получить в виде смешанного порошка, включающего гранулированный продукт, содержащий аморфную твердую дисперсию, ламивудин и при необходимости другие добавленные ингредиенты.

Таблетлируемый порошок В1 можно получить в виде смешанного порошка, включающего гранулированный продукт, содержащий аморфную твердую дисперсию и при необходимости другие добавленные ингредиенты.

Таблетлируемый порошок В2 можно получить в виде смешанного порошка, включающего ламивудин и при необходимости другие добавленные ингредиенты.

[0134] В случае получения однослойной таблетки предпочтительно, чтобы таблетлируемый порошок А, содержащий аморфную твердую дисперсию, ламивудин и при необходимости другие ингредиенты, такие как разрыхлитель, инертный наполнитель, смазывающее вещество, связующее и гранулирующий агент, готовили в качестве таблетлируемого порошка и затем таблетлируемый порошок А прессовали с образованием таблетки. Аморфная твердая дисперсия предпочтительно содержится в гранулированном продукте.

[0135] В случае получения многослойной таблетки предпочтительно, чтобы

таблетлируемый порошок В1, содержащий аморфную твердую дисперсию, и таблетлируемый порошок В2, содержащий ламивудин, готовили в качестве таблетлируемых порошков и затем таблетлируемый порошок В1 прессовали с образованием первого слоя и таблетлируемый порошок В2 прессовали с образованием второго слоя. Аморфная твердая дисперсия предпочтительно содержится в гранулированном продукте.

При получении многослойной таблетки один из таблетлируемых порошков В1 и В2 можно предварительно спрессовать и затем другой таблетлируемый порошок можно добавить сверху на предварительно спрессованный таблетлируемый порошок и затем спрессовать.

Например, в ступку помещают таблетлируемый порошок В1, затем таблетлируют при низком давлении (от 10% до 60% от высокого давления) и затем в ступку помещают таблетлируемый порошок В2, затем таблетлируют при высоком давлении (от 10 кН до 50 кН) и таким образом таблетлируемые порошки можно таблетлировать в двуслойные таблетки.

[0136] На устройство, использующееся для таблетирования, не налагаются особые ограничения и можно использовать известное устройство.

Примеры устройства, использующегося для таблетирования, включают ротационную таблетлирующую машину HT-AP series (выпускает фирма Hata Tekkosho Co., Ltd.), настольный ротационный таблетлирующий пресс PICCOLA (выпускает фирма Riva S.A.), настольную простую таблетлирующую формующую машину HANDTAB (выпускает фирма Ichihashi Seiki Co., Ltd.) и одиночный таблетлирующий пресс Tab Flex (выпускает фирма Okada Seiko Co., Ltd.).

Давление при таблетировании, размер таблетки и т. п. надлежащим образом выбирают в соответствии с назначением.

[0137] Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, получают, как описано выше.

[0138] <Способ лечения>

Настоящее изобретение включает в качестве другого варианта осуществления способ лечения, включающий пероральное введение указанной выше фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, субъекту, подвергающемуся лечению. Фармацевтическую композицию предпочтительно принимают в виде дозированной формы таблетки.

В случае, когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят, например, взрослым, имеется пример введения, такой как пероральное введение одной дозы в 400 мг (лопинавир), 100 мг (ритонавир) и 150 мг (ламивудин) лопинавира, ритонавира и ламивудина два раза в сутки, или пероральное введение одной дозы в 800 мг (лопинавир), 200 мг (ритонавир) и 300 мг (ламивудин) лопинавира, ритонавира и ламивудина один раз в сутки.

В случае, когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят детям (в возрасте от 3 месяцев до лет), одну дозу для перорального

введения два раза в сутки можно установить содержащую лопинавира/ритонавир, 12 мг/3 мг/(кг массы тела) для детей массой 7 кг или более и менее 15 кг, или лопинавир/ритонавир, 10 мг/2,5 мг/(кг массы тела) для детей массой 15 кг или более и 40 кг или менее, и ламивудин, 4 мг/(кг массы тела). Максимальные дозы составляют лопинавир: 400 мг, ритонавир: 100 мг и ламивудин: 150 мг соответственно.

Например, для детей массой 40 кг или болеееется пример введения, такой как пероральное введение одной дозы в 400 мг (лопинавир), 100 мг (ритонавир) и 150 мг (ламивудин) лопинавира, ритонавира и ламивудина два раза в сутки.

Примеры

[0139] Ниже настоящем изобретении описано подробнее со ссылкой на примеры, но настоящее изобретение не ограничивается следующими примерами без отклонения от его сущности и объема. В последующих примерах "%" являются массовыми, если не указано иное.

Ниже лопинавир, ритонавир, и ламивудин могут обозначаться аббревиатурами LPV, RTV и LVD соответственно.

Средний диаметр частиц сухого порошка в примерах обладает значением, определенным по методике, описанной выше в настоящем изобретении.

[0140] <Пример 1А>

(1) Получение фармацевтической композиции (однослойной таблетки)

[Стадия А]

(Получение аморфной твердой дисперсии)

В соответствии с составом, приведенным в таблице 4, 2,0 мас.част. лопинавира и 0,5 мас.част. ритонавира и 5,0 мас.част. гидроксипропилметилацетата-сукцината целлюлозы (HPMCAS) в качестве полимера на основе целлюлозы растворяли в 92,5 мас.част. смеси растворителей ацетона и метанола в объемном отношении 1:1 и получали всего 100 мас.част. раствора (стадия приготовления раствора).

[0141] Затем полученный раствор подвергали распылительной сушке при температуре газа в канале подачи, равной 100°C, с использованием распылительной сушилки Mini Spray Dryer B-290 (выпускает фирма Buchi Labortechnik AG) и с использованием азота в качестве газа и затем второй раз сушили при комнатной температуре в течение 24 ч и получали сухой порошок (т.е. аморфную твердую дисперсию) (стадия распылительной сушки).

Среднеобъемный диаметр частиц аморфной твердой дисперсии равнялся 35 мкм.

По методике, описанной выше, подтверждали, что лопинавир и ритонавир в аморфной твердой дисперсии были аморфными веществами.

[0142] [Стадия В]

(Получение смешанного порошка а (часть LPV+RTV))

Смешанный порошок а, обладающий содержанием каждого ингредиента, приведенным в части LPV+RTV таблицы 4, получали следующим образом.

Сухой порошок (т.е. аморфную твердую дисперсию), полученный на стадии А,

натриевую соль гликолята крахмала в качестве разрыхлителя, алюмометасиликат магния в качестве антацида и стеарилфумарат натрия в качестве смазывающего вещества смешивали в V-образном смесителе Model VM-2 (выпускает фирма Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd.) и полученную смесь подвергали сухому гранулированию и получали сухой гранулированный продукт а. Стеарилфумарат натрия добавляли и смешивали с полученным сухим гранулированным продуктом а и получали смешанный порошок а. (Стадия получения гранулированного продукта)

[0143] (Получение смешанного порошка b (часть LVD))

Смешанный порошок b, обладающий содержанием (единица измерения: мас.част.) каждого ингредиента, приведенным в части LVD таблицы 4, получали следующим образом.

Ламивудин, кристаллическую целлюлозу в качестве инертного наполнителя и натриевую соль гликолята крахмала и стеарат магния в качестве смазывающих веществ смешивали в V-образном смесителе VM-2 (выпускает фирма Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd.) и получали смешанный порошок b.

[0144] (Получение таблетлируемого порошка A)

Полученный смешанный порошок а и смешанный порошок b смешивали и получали таблетлируемый порошок A.

Подробное описание каждого ингредиента, используемого на стадии B, приведено ниже.

[0145] (Таблетирование)

Полученный таблетлируемый порошок A таблетировали штампом 20 мм×10 мм при давлении таблетирования, равном примерно 10,0 кН, и получали таблетку овальной формы (однослойную таблетку). (Стадия приготовления таблетки)

Полученная однослойная таблетка содержит отдельные ингредиенты в каждой таблетке в количествах, указанных в столбце о составе таблицы 4. Числовые значения, приведенные для состава в столбце о составе таблицы 4, являются содержаниями (единица измерения: мас.част.) отдельных ингредиентов.

[0146] (2) Исследование

С использованием полученной таблетки исследовали внешний вид таблетки, характеристики растворения ламивудина и наличие родственных веществ. Результаты приведены в таблице 4.

Кроме того, определяли, содержатся или не содержатся лопинавир и ритонавир в виде аморфных веществ в аморфной твердой дисперсии.

[0147] Исследование внешнего вида таблетки проводили для двух типов таблетки, хранившихся в условиях высокой влажности (также обозначенных, как "40°C75%RH1W") и в условиях сильного нагревания (также обозначенных, как "60°C1W").

Каждое исследование характеристик растворения ламивудина и наличия родственных веществ проводили для каждого из трех типов таблетки сразу после изготовления (Fr), хранившихся в условиях высокой влажности (40°C75%RH1W) и

хранившихся в условиях сильного нагревания (60°C1W).

Подробные условия высокой влажности (40°C75%RH1W) и условий сильного нагревания (60°C1W) приведены ниже.

[0148] Условия высокой влажности (40°C75%RH1W)

Температура при хранении: 40°C

Влажность при хранении (относительная влажность): 75%RH

Период хранения: 1 неделя (1W)

Состояние хранения: Открытое (без упаковки)

Условия сильного нагревания (60°C1W)

Температура при хранении: 60°C

Влажность при хранении: не регулировали (низкая влажность)

Период хранения: 1 неделя (1W)

Состояние хранения: герметизировали в стеклянном флаконе с одновременным присутствием 1 г силикагеля

[0149] <2-1: Внешний вид таблетки>

Полученную таблетку осматривали и оценивали в соответствии со следующими стандартами для внешнего вида таблетки в случае хранения в указанных выше условиях высокой влажности и условиях сильного нагревания.

Оценку проводили следующим образом. Необходима категория А и категории В, С и D нельзя использовать на практике.

- Стандарты оценки -

А: Нет изменения внешнего вида.

В: Наблюдается частичное изменение внешнего вида.

С: Наблюдается изменение внешнего вида (обесцвечивание и/или витрификация).

D: Не сохраняется форма таблетки и невозможно провести исследования физических характеристик (такие как исследование растворения).

[0150] <2-2: Исследование характеристик растворения (ламивудин)>

Полученную таблетку использовали в качестве образца для исследования (ниже в настоящем изобретении, ее также называют образцом таблетки).

Следующую методику исследования растворения использовали для этого образца таблетки, определяли характеристики растворения активного ингредиента и характеристики растворения ламивудина.

Конкретные условия при этом исследовании являются такими, как приведенные ниже.

[0151] [Таблица 1]

| (Условия проведения исследования растворения) | |
|---|-------------------------------|
| Условия | Параметры |
| Методика исследования | Лопастная методика |
| Количество оборотов | 50 об/мин (оборотов в минуту) |

| | |
|----------------------|---|
| Исследуемый раствор | European Pharmacopoeia, pH 1,2, исследование растворения, 900 мл раствора |
| Объем образца | 10 мл |
| Время взятия образца | 30 мин |
| Температура | 37°C |

[0152] (Анализ исследуемого раствора)

Образец раствора во время взятия образца (30 мин) фильтровали через мембранный фильтр с порами размером 0,45 мкм.

Образец раствора (5 мл) после фильтрования разбавляли 60% водным раствором метанола и ламивудин количественно определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) при условиях, приведенных в таблице 2 ниже.

Затем на основании полученного количественного значения рассчитывали степень растворения ламивудина.

Степень растворения ламивудина определяли следующим образом. Исходное количество ламивудина (75 мг), содержащегося в образце таблетки, делили на количество ламивудина, полученное по приведенной выше методике и затем умножали на 100. Полученное значение принимали за степень растворения.

Степень растворения ламивудина определяли по приведенной выше методике.

[0153] [Таблица 2]

| (Условия проведения HPLC) | |
|-------------------------------|---|
| Условия | Используемые устройства, параметры |
| Колонка | InertSustainSwift C18 (3 мкм 4,6×50 мм, выпускает фирма GL Sciences Inc.) |
| Режим | Изократический режим |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин |
| Подвижная фаза | 55% А и 45% В А: фосфатный буфер (pH 4,00: см. пример получения, приведенный ниже) В: ацетонитрил |
| Детектирование (LVD) | UV (260 нм)* |
| Инъектируемый объем | 20 мкл |
| Время проведения эксперимента | 12 мин |
| Температура колонки | 50°C |

[0154] *: Длина волны ультрафиолетового излучения (UV), подходящая для детектирования конкретного активного ингредиента, зависит от типа активного ингредиента и для ламивудина (LVD) выбрана длина волны "260 нм".

[0155] "А: Фосфатный буфер", указанный в таблице 2, получали следующим образом.

В стакан помещали 4,1 г дигидрофосфата калия. 1 л Воды отмеряли мерным цилиндром и добавляли в стакан и растворяли дигидрофосфат калия, и затем значение рН раствора устанавливали равным $4,0 \pm 0,05$ с помощью фосфорной кислоты.

[0156] (Результаты исследования)

Степень растворения ламивудина через 30 мин после начала исследования приведена в виде D30 в таблице.

Стандарты степени растворения являются следующими. Необходима категория А и категории В и С нельзя использовать на практике.

- Стандарты определения -

А: Степень растворения равна 80% или более

В: Степень растворения равна 60% или более и менее 80%

С: Степень растворения равна менее 60%

Д: Степень растворения не измерима

[0157] <2-3: Исследование наличия родственных веществ>

Одну таблетку измельчали в ступке и получали измельченный продукт.

1200 мкл 0,41% Водного раствора дигидрофосфат калия добавляли к 24 мг полученного измельченного продукта, затем перемешивали и к нему дополнительно добавляли 800 мкл смешанного раствора ацетонитрил:1-бутанол=65:15, затем перемешивали.

Затем 1,5 мл перемешанного раствора центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин, 1000 мкл надосадочной жидкости отделяли и затем содержание родственных веществ определяли с помощью HPLC.

Условия проведения HPLC для определения родственных веществ приведены ниже в таблице 3.

[0158] [Таблица 3]

| (HPLC: условия определения родственных веществ (LVD)) | | |
|---|---|--------------------|
| Условия | Используемые устройства, параметры | |
| Колонка | C18 (3 мкм 4,6×250 мм, выпускает фирма Shiseido Company, Limited) | |
| Режим элюирования | Градиентный | |
| | Время (мин) | В концентрация (%) |
| | 0,1 | 0 |
| | 15 | 0 |
| | 25 | 100 |
| | 55 | 100 |
| | 55,1 | 0 |

| | | | |
|-------------------------------|--|---|--|
| | 80 | 0 | |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин | | |
| Подвижная фаза | А: буфер на основе ацетата аммония (рН 3,8)*/MeOH=95/5 В: MeOH *См. пример получения, приведенный ниже | | |
| Детектирование | UV (277 нм) | | |
| Инжектируемый объем | 2 мкл | | |
| Время проведения эксперимента | 80 мин | | |
| Температура колонки | 30°C | | |

[0159] "А: Буфер на основе ацетата аммония (рН 3,8)", указанный в таблице 3, получали следующим образом.

1 л Воды miliQ помещали в стакан из тефлона (зарегистрированная торговая марка) и к нему при перемешивании добавляли 1,9 г ацетата аммония. После завершения растворения ацетата аммония раствор доводили до значения рН равным $3,8 \pm 0,1$ с помощью уксусной кислоты (примерно 9 мл).

[0160] (Результаты исследования)

На основании полученных выше результатов проводили оценку в соответствии со следующими стандартами оценки.

- Стандарты оценки -

А: Нет увеличения содержания родственных веществ.

В: Имеется увеличение содержания родственных веществ.

[0161] <2-4: Подтверждение наличия аморфных лопинавира и ритонавира>

Как указано выше, наличие аморфных лопинавира и ритонавира в полученной таблетке подтверждали с помощью порошковой рентгенографии (PXRD).

Подтверждение наличия аморфных веществ проводили для таблетки сразу после изготовления.

Для проведения порошковой рентгенографии использовали полностью автоматический универсальный дифрактометр SmartLab (выпускает фирма Rigaku Corporation).

Установлено, что таблетка, полученная в примере 1А, не характеризуется четкими пиками, обусловленными кристаллами лопинавира и ритонавира и содержит гало, это подтверждает, что лопинавир и ритонавир были аморфными веществами.

В результате проведения таких же исследований таблеток, полученных в примерах 2А - 12А, примерах 1В - 6В, сравнительных примерах 1А и 2А, и сравнительных примерах 1В и 2В, данные для которых приведены ниже, было подтверждено, что лопинавир и ритонавир в таблетках были аморфными веществами.

[0162] <Примеры 2А - 6А и сравнительные примеры 1А и 2А>

В примерах 2А и 3А, примерах 5А и 6А, и сравнительных примерах 1А и 2А проводили такую же операцию, как в примере 1А, и получали таблетки овальной формы (однослойные таблетки) с тем отличием, что количества и типы отдельных ингредиентов, используемых в примере 1А, были соответственно изменены, как показано в таблице 4.

В примере 4А проводили такую же операцию, как в примере 1А, и получали таблетку овальной формы (однослойную таблетку), с тем отличием, что количества и типы отдельных ингредиентов, используемых в примере 1А, были соответственно изменены, как показано в таблице 4, и только ламивудин использовали вместо смешанного порошка b в качестве части LVD.

Кроме того, все полученные таблетки исследованы таким же образом, как в примере 1А.

Результаты приведены в таблице 4.

[0163] [Таблица 4]

| | | | Пример 1А | Пример 2А | Пример 3А | Пример 4А | Пример 5А | Пример 6А | Сравнительн ый пример 1А | Сравнительн ый пример 2А | |
|----------------|---|---|----------------------|-----------------|------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------|-----|
| Форма таблетки | | | Однослойная таблетка | | | | | | | | |
| Состав | Часть лопинав ир (LPV) + ритонав ир (RTV) | Аморфна я твердая | LPV | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | | дисперси я (внутри) | RTV | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | Полимер на основе целлюлозы или другие полимеры | HPMCA S | СМЕС | HPMC | HPMC | HPMCAS | СМЕС | PVPVA | Аминоакрила т-ный сополимер E | |
| | | Поверхностно- активное вещество | Отсутст вует | Отсутст вует | ПОЛОКС АМЕР P407 | ПОЛОКС АМЕР P407 | Отсутству ет | Отсутству ет | Сорбитанмон олаурат | Отсутствует | |
| | | | 0 | 0 | 25 | 25 | 0 | 0 | 84 | 0 | |
| | Задний конец (снаружи) | D-маннит | | | 150 | | | | | | |
| | | Силицифицированн ая микрористалличес кая целлюлоза | | | | 150 | | | | | |
| | Натриевая соль гликолята крахмала | 200 | 200 | | | | 200 | 200 | 200 | 200 | |
| | Кросповидон | | | 50 | 50 | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|-------------------------------|-------------|-----|-----|----|----|-----|----|---------------------------|-----------------|
| | | 40°C75% (высокая влажность) | D30 | 98 | 104 | 92 | 97 | 98 | 88 | Не измеримо ^{*1} | 63 |
| | | 60°C1W (сильное нагревание) | D30 | 104 | 99 | 90 | 94 | 107 | 99 | 44 | 64 |
| | | | Определение | A | A | A | A | A | A | D | B |
| | | | Определение | A | A | A | A | A | A | C | B |
| | Родственные вещества (LVD) | Fr (сразу после изготовления) | | A | A | A | A | A | A | A | A |
| | | 40°C75% (высокая влажность) | | A | A | A | A | A | A | A | A |
| | | 60°C1W | | A | A | A | A | A | A | A | A |
| | Внешний вид | 40°C75% (высокая влажность) | | A | A | A | A | A | A | D | B ^{*2} |
| | | 60°C1W (сильное нагревание) | | A | A | A | A | A | A | A | C |

(единица измерения: мас. част.)

Не измеримо^{*1}: Таблетка разжижалась и поэтому ее невозможно было поместить в аппарат для исследования.

Внешний вид B^{*2}: Не было аномалии в части LPV+RTV, но наблюдалась аномалия в части LVD.

[0164] Из результатов, приведенных в таблице 4, следует, что для всех таблеток примеров не происходили изменения внешнего вида даже в случае хранения в условиях высокой влажности или в условиях сильного нагревания, они обладали превосходными характеристиками растворения ламивудина и в них не образовывались родственные вещества.

[0165] <Примеры 7A - 12A>

Проводили такую же операцию, как в примере 1A, и получали таблетки овальной формы (однослойные таблетки), с тем отличием, что количества и типы отдельных ингредиентов, используемых в примере 1A, были соответственно изменены, как показано в таблице 7, и только ламивудин использовали вместо смешанного порошка b в качестве части LVD.

Примеры 7A - 12A представляют собой примеры, в которых рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и кислый полимер на основе целлюлозы соответственно использовали в качестве полимеров на основе целлюлозы.

[0166] Все таблетки, полученные в примерах 7A - 12A, исследованы таким же образом, как в примере 1A.

Кроме того, следующее исследование характеристик растворения (ритонавир) проведены для каждой таблетки, полученной в примерах 7A - 12A.

Исследование характеристик растворения (ритонавир) также проведено для примера 4A, описанного выше. Пример 4A является примером, в котором в качестве полимера на основе целлюлозы использован только рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы.

Результаты приведены в таблице 7.

[0167] <Исследование характеристик растворения (ритонавир)>

Полученную таблетку использовали в качестве образца для исследования (ниже в настоящем изобретении, ее также называют образцом таблетки).

Следующую методику исследования растворения использовали для этого образца таблетки, определяли характеристики растворения активного ингредиента и характеристики растворения ритонавира.

Условия проведения исследования в этом случае являются такими, как приведенные ниже.

[0168] (Условия проведения исследования растворения)

[Таблица 5]

| Условия | Параметры |
|-----------------------|---|
| Методика исследования | Лопастная методика |
| Количество оборотов | 50 об/мин (оборотов в минуту) |
| Исследуемый раствор | European Pharmacopoeia, рН 1,2, исследование растворения, 900 мл раствора |
| Объем образца | 10 мл |

| | |
|-------------|------|
| Температура | 37°C |
|-------------|------|

[0169] (Анализ исследуемого раствора)

Образцы отбирали через 30 мин и 120 мин после начала исследования. Полученный образец раствора фильтровали через мембранный фильтр с порами размером 0,45 мкм.

Образец раствора (5 мл) после фильтрования разбавляли 60% водным раствором метанола и ритонавир количественно определяли с помощью HPLC при условиях, приведенных в таблице 6 ниже.

Затем на основании полученного количественного значения рассчитывали степень растворения ритонавира.

Степень растворения ритонавира определяли следующим образом. Исходное количество ритонавира (50 мг), содержащегося в образце таблетки, делили на количество ритонавира, полученное по приведенной выше методике и затем умножали на 100. Полученное значение принимали за степень растворения.

Степень растворения ритонавира определяли по приведенной выше методике.

[0170] [Таблица 6]

(Условия проведения HPLC)

| Условия | Используемые устройства, параметры |
|-------------------------------|---|
| Колонка | InertSustainSwift C18 (3 мкм 4,6 мм×50 мм, выпускает фирма GL Sciences Inc.) |
| Режим | Изократический режим |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин |
| Подвижная фаза | 55% А и 45% В А: фосфатный буфер (рН 4,00: см. пример получения, приведенный ниже) В: ацетонитрил |
| Детектирование (LPV+RTV) | UV (215 нм)*1 |
| Инъектируемый объем | 20 мкл |
| Время проведения эксперимента | 7 мин |
| Температура колонки | 50°C |

[0171] * 1: Длина волны ультрафиолетового излучения (UV), подходящая для детектирования конкретного активного ингредиента, зависит от типа активного ингредиента и для ритонавира (RTV) выбрана длина волны "215 нм", указанная выше в таблице 6.

"А: Фосфатный буфер", полученный следующим образом: 4,1 г дигидрофосфата калия помешали в стакан; 1 л воды отмеряли мерным цилиндром и добавляли в стакан и

растворяли дигидрофосфат калия, и затем значение рН раствора устанавливали равным $4,0 \pm 0,05$ с помощью фосфорной кислоты.

[0172] (Результаты исследования)

Степень растворения ритонавира через 30 мин после начала исследования приведена в виде D30 в таблице 7.

Степень растворения ритонавира через 120 мин после начала исследования приведена в виде D120 в таблице 7.

[0173] [Таблица 7]

| | | | Пример 4А | Пример 7А | Пример 8А | Пример 9А | Пример 10А | Пример 11А | Пример 12А | |
|----------------|---|---|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Форма таблетки | | | Однослойная таблетка | | | | | | | |
| Состав | Часть лопинавир (LPV) + ритонавир (RTV) | Аморфна я твердая | LPV | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | | дисперси я (внутри) | RTV | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | Полимер на основе целлюлозы или другие полимеры | HPMC | HPMCAS |
| | | | 500 | 450 | 425 | 400 | 325 | 250 | 125 | |
| | | Поверхностно-активное вещество | ПОЛОКС АМЕР P407 | ПОЛОК САМЕР P407 | ПОЛОК САМЕР P407 | ПОЛОК САМЕР P407 | ПОЛОК САМЕР P407 | ПОЛОК САМЕР P407 | ПОЛОК САМЕР P407 | ПОЛОКС АМЕР P407 |
| | | | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | |
| | | Задний конец (снаружи) | Силицифицированная микрористаллическая целлюлоза | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| | | | Кросповидон | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | | Натриевая соль кроскармеллозы | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| | | | Хлорид натрия | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | | Легкая безводная кремниевая | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | |

| | | | | | | | | | | |
|--------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | | | кислота | | | | | | | |
| | | | Стеарилфумарат натрия | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | Часть (LVD) | ламивудин | LVD | 75,0 | 75,0 | 75,0 | 75,0 | 75,0 | 75,0 | 75,0 |
| | Всего | | | 1348 | 1348 | 1348 | 1348 | 1348 | 1348 | 1348 |
| Исследование | Характеристики растворения (LVD) | Fr (сразу после изготовления) | D30 | 101 | 93 | 83 | 91 | 103 | 89 | 87 |
| | | | Определение | A | A | A | A | A | A | A |
| | | 40°C75 %1W (высокая влажность) | D30 | 97 | 93 | 102 | 94 | 89 | 97 | 102 |
| | | | Определение | A | A | A | A | A | A | A |
| | | 60°C1W (сильное нагревание) | D30 | 94 | 93 | 92 | 92 | 92 | 91 | 93 |
| | | | Определение | A | A | A | A | A | A | A |
| | Родственные вещества (LVD) | Fr (сразу после изготовления) | 40°C75 %1W (высокая влажность) | A | A | A | A | A | A | A |
| | | | 60°C1W (сильное нагревание) | A | A | A | A | A | A | A |
| | | | Внешний вид | 40°C75 %1W (высокая влажность) | A | A | A | A | A | A |
| | | | | 60°C1W (сильное нагревание) | A | A | A | A | A | A |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|------|----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Характеристики раствора (RTV) | Fr (сразу после изготовления) | D30 | 80 | 85 | 101 | 88 | 92 | 91 | 63 |
| | | D120 | 85 | 100 | 106 | 101 | 96 | 95 | 85 |
| | 40°C75%1W (высокая влажность) | D30 | 84 | 93 | 99 | 96 | 98 | 89 | 59 |
| | | D120 | 89 | 98 | 103 | 97 | 100 | 93 | 81 |
| | 60°C1W (сильное нагревание) | D30 | 77 | 95 | 101 | 97 | 98 | 93 | 61 |
| | | D120 | 83 | 99 | 103 | 98 | 99 | 94 | 82 |

[0174] Из результатов, приведенных в таблице 7, также можно видеть, что для всех таблеток примеров А7 - А12, в которых рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и кислый полимер на основе целлюлозы соответственно использовали в качестве полимеров на основе целлюлозы в аморфной твердой дисперсии, не происходили изменения внешнего вида даже в случае хранения в условиях высокой влажности или в условиях сильного нагревания, они обладали превосходными характеристиками растворения ламивудина и в них не образовывались родственные вещества.

Кроме того, из результатов характеристик растворения (D30 и D120) ритонавира, можно видеть, что отношение содержания кислого полимера на основе целлюлозы к суммарному содержанию рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы и кислого полимера на основе целлюлозы более предпочтительно составляет от 10 мас.% до 50 мас.% в примерах 7А - 11А и это свидетельствует о большей степени растворения ритонавира.

[0175] <Пример 1В>

Проводили такую же операцию, как в примере 1А, и получали таблетку овальной формы (двуслойную таблетку), с тем отличием, что в примере 1А получали таблетлируемые порошки В1 и В2 вместо получения в разделе "Получение таблетлируемого порошка А", и полученные таблетлируемые порошки В1 и В2 использовали для получения двуслойной таблетки.

Подробные описания получения таблетлируемых порошков В1 и В2 приведены ниже.

[0176] (Получение таблетлируемого порошка В1)

Смешанный порошок а, полученный в примере 1А использовали в качестве таблетлируемого порошка В1.

[0177] (Получение таблетлируемого порошка В2)

Смешанный порошок б, содержащий ламивудин, полученный в примере 1А использовали в качестве таблетлируемого порошка В2.

[0178] (Таблетирование)

Полученный таблетлируемый порошок В1 таблетировали при давлении, равном примерно 5 кН, с использованием штампа 20 мм×10 мм и затем таблетлируемый порошок В2 наносили на верхнюю часть полученной таблетки, затем таблетировали при давлении, равном 10 кН, и получали таблетку овальной формы (двуслойную таблетку).

Полученная двуслойная таблетка содержит отдельные ингредиенты в каждой таблетке в количествах, указанных в столбце о составе таблицы 8. Числовые значения, приведенные для состава в столбце о составе таблицы 8, являются содержаниями (единица измерения: мас.част.) отдельных ингредиентов.

[0179] Все полученные таблетки исследованы таким же образом, как в примере 1А. Результаты приведены в таблице 8.

[0180] <Примеры 2В - 7В и сравнительные примеры 1В и 2В>

Проводили такую же операцию, как в примере 1В, и получали таблетки овальной формы (двуслойные таблетки), с тем отличием, что количества и типы отдельных ингредиентов, используемых в примере 1В, были соответственно изменены, как показано в таблице 8.

Кроме того, все полученные таблетки исследованы таким же образом, как в примере 1А.

Результаты приведены в таблице 8.

[0181] [Таблица 8]

Таблица 8-1

| | | | | Пример 1В | Пример 2В | Пример 3В | Пример 4В | Пример 5В | Пример 6В | Сравнительный пример 1В | Сравнительный пример 2В |
|----------------|---|--|---|----------------------|------------------|-------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Форма таблетки | | | | Однослойная таблетка | | | | | | | |
| Состав | Часть лопинавира (LPV) + ритонавира (RTV) | Аморфная твердая дисперсия (внутри) | LPV | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | | | RTV | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | | Полимер на основе целлюлозы или другие полимеры | HPMC AS | СМЕС | HPMC | HPMCAS | HPMCAS | СМЕС | PVPVA | Аминоакрилатный сополимер E |
| | | | | 500 | 500 | 500 | 325 | 500 | 500 | 854 | 500 |
| | | Поверхностно-активное вещество | Отсутствует | Отсутствует | ПОЛОКС АМЕР Р407 | ПОЛОКС САМЕР Р407 | Отсутствует | Отсутствует | Сорбитанмонолаурат | Отсутствует | |
| | | | 0 | 0 | 25 | 25 | 0 | 0 | 84 | 0 | |
| | Задний конец (снаружи) | D-маннит Силицифицированный-о-ванная микрокристаллическая целлюлоза | | | 150 | | 150 | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--|-----------------------------------|------------------------|---------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|-----------------|
| | | 60°C1 (сильное нагревание) W | D30 Определе ние | 97 A | 96 A | 103 A | 99 A | 103 A | 98 A | 98 A | 98 A |
| Родственные вещества (LVD) | | Fr (сразу после изготовления) | | A | A | A | A | A | A | A | A |
| | | 40°C75 (высокая влажность) %1V | | A | A | A | A | A | A | A | A |
| | | 60°C1 (сильное нагревание) W | | A | A | A | A | A | A | A | A |
| Внешний вид | | 40°C75 (высокая влажность) %1V | | A | A | A | A | A | A | D | B ^{*2} |
| | | 60°C1 (сильное нагревание) W | | A | A | A | A | A | A | A | B ^{*2} |

(единица измерения: мас. част.)

Не измеримо ^{*1}: Таблетка разжижалась и поэтому ее невозможно было поместить в аппарат для исследования.

Внешний вид B^{*2}: Не было аномалии в части LPV+RTV, но наблюдалась аномалия в части LVD.

[0182] Из результатов, приведенных в таблице 8, следует, что для всех таблеток (двуслойные таблетки) примеров не происходили изменения внешнего вида даже в случае хранения в условиях высокой влажности или в условиях сильного нагревания, они обладали превосходными характеристиками растворения ламивудина и в них не образовывались родственные вещества.

[0183] Подробные описания отдельных ингредиентов, указанных в таблице 4, таблице 7 и таблице 8, приведены ниже.

- Активный ингредиент -

Лопинавир [лопинавир, выпускает фирма Sigma-Aldrich Co. LLC.]

Ритонавир [ритонавир, выпускает фирма Sigma-Aldrich Co. LLC.]

Ламивудин [ламивудин, выпускает фирма Sigma-Aldrich Co. LLC.]

[0184] - Полимер на основе целлюлозы -

HPMCAS [гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы, кислый полимер на основе целлюлозы, торговое название: Shin-Etsu AQOAT (зарегистрированная торговая марка) LG, выпускает фирма Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.]

СМЕС (зарегистрированная торговая марка) [карбоксиметилэтилцеллюлоза, кислый полимер на основе целлюлозы, выпускает фирма Freund Corporation]

HPMC [гидроксипропилметилцеллюлоза, pH-независимый полимер на основе целлюлозы, торговое название: TC-5 (зарегистрированная торговая марка) E, выпускает фирма Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.]

[0185] - Другие полимеры -

Аминоакрилатный сополимер E [торговое название: EUDRAGIT (зарегистрированная торговая марка) EPO, выпускает фирма Evonik Industries AG]

PVPVA [сополимер винилацетат/винилпирролидон, торговое название: Kollidon VA64, выпускает фирма BASF SE]

[0186] - Поверхностно-активное вещество -

ПОЛОКСАМЕР P407 [торговое название: коллифор (зарегистрированная торговая марка), выпускает фирма BASF SE]

Сорбитанмонолаурат [реагент, выпускает фирма FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation]

[0187] - Антацид -

Алюмометасиликат магния [торговое название: НЕУСИЛИН (зарегистрированная торговая марка) UFL2 (выпускает фирма Fuji Chemical Industries Co., Ltd.)]

[0188] - Разрыхлитель -

Кросповидон [торговое название: Polyplasdone Ultra, выпускает фирма Ashland Specialty Chemical Co., Ltd.]

Натриевая соль кроскармеллозы [торговое название: Ac-Di-Sol SD-711, выпускает фирма FMC BioPolymer AS]

Натриевая соль гликолята крахмала [торговое название: Примогель (зарегистрированная торговая марка), выпускает фирма DFE Pharma GmbH & Co KG]

- Смазывающее вещество -

Стеарилфумарат натрия [PRUV, выпускает фирма JRS Pharma LP]

Стеарат магния [торговое название: Parateck (зарегистрированная торговая марка) LUB MST, выпускает фирма Merck Millipore Corporation]

[0189] - Инертный наполнитель -

Кристаллическая целлюлоза [торговое название: CEOLUS (зарегистрированная торговая марка) UF-711, выпускает фирма Asahi Kasei Corporation]

Легкая безводная кремниевая кислота [торговое название: Aerosil (зарегистрированная торговая марка) 200, выпускает фирма Nippon Aerosil Co., Ltd.]

Силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза [торговое название: PROSOLV (зарегистрированная торговая марка) SMCC 90, выпускает фирма JRS Pharma LP]

D-маннит [Parateck (зарегистрированная торговая марка) M100, выпускает фирма Merck Millipore Corporation]

[0190] Раскрытие JP2018-234691, поданного 14 декабря 2018 г., включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Все публикации, заявки на патенты и технические стандарты, указанные в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки в такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация, заявка на патенты и технический стандарт был специально и по отдельности включен в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, включающая:
аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы; и
ламивудин.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1,
в которой содержание полимера на основе целлюлозы равно от 10 мас.част. до 1000 мас.част. в пересчете на 100 мас.част. суммарной массы лопинавира и ритонавира.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2,
в которой полимер на основе целлюлозы представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы и карбоксиметилэтилцеллюлозы.
4. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-3,
в которой полимер на основе целлюлозы включает по меньшей мере два полимера, выбранных из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы и карбоксиметилэтилцеллюлозы.
5. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-4,
в которой полимер на основе целлюлозы, содержащийся в аморфной твердой дисперсии, включает рН-независимый растворимый в воде полимер на основе целлюлозы и кислый полимер на основе целлюлозы и отношение содержания кислого полимера на основе целлюлозы к общему содержанию рН-независимого растворимого в воде полимера на основе целлюлозы и кислого полимера на основе целлюлозы составляет от 10 мас.% до 75 мас.%.
6. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-5,
где фармацевтическая композиция является таблеткой.
7. Фармацевтическая композиция по п. 6,
где таблетка является многослойной таблеткой, содержащей первый слой, содержащий аморфную твердую дисперсию, содержащую аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы, и второй слой, содержащий ламивудин.
8. Способ получения фармацевтической композиции, включающий:
стадию А получения аморфной твердой дисперсии, содержащей аморфные лопинавир и ритонавир и полимер на основе целлюлозы; и
стадию В получения фармацевтической композиции с использованием аморфной твердой дисперсии и ламивудина.
9. Способ получения фармацевтической композиции по п. 8,
в котором стадия А включает стадию получения раствора, содержащего лопинавир, ритонавир, полимер на основе целлюлозы и растворитель, и стадию распылительной сушки раствора с получением аморфной твердой дисперсии.
10. Способ получения фармацевтической композиции по п. 8 или 9,
в котором стадия В включает стадию получения гранулированного продукта,

гранулированного с использованием аморфной твердой дисперсии.

11. Способ получения фармацевтической композиции по п. 10, в котором гранулирование является сухим гранулированием.

12. Способ получения фармацевтической композиции по любому из п.п. 8-11, в котором стадия В включает стадию прессования таблетуемого порошка, содержащего аморфную твердую дисперсию и ламивудин с образованием таблетки.

13. Способ получения фармацевтической композиции по п. 12, дополнительно включающий:

получение таблетуемого порошка А, содержащего аморфную твердую дисперсию и ламивудин, в качестве таблетуемого порошка; и

прессование таблетуемого порошка А с образованием таблетки.

14. Способ получения фармацевтической композиции по п. 12, дополнительно включающий:

получение таблетуемого порошка В1, содержащего аморфную твердую дисперсию и таблетуемого порошка В2, содержащего ламивудин, в качестве таблетуемого порошка; и

прессование таблетуемого порошка В1 с образованием первого слоя и прессование таблетуемого порошка В2 с образованием второго слоя.

По доверенности